

S2-Leitlinie

Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung

Einleitung

Die technischen und methodischen Fortschritte in der humangenetischen Diagnostik haben dazu geführt, dass viele Aspekte heutiger humangenetischer Diagnostik in den derzeitigen S1-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker (BVDH) zur Genetischen Beratung und zur genetischen Labordiagnostik nicht mehr zeitgemäß abgebildet sind. Weiterhin wurden durch das Deutsche Gendiagnostikgesetz neue gesetzliche Rahmenbedingungen für die genetische Diagnostik und Beratung geschaffen. Einerseits bestand somit die Notwendigkeit, die bestehenden S1-Leitlinien zur Genetischen Beratung und zur molekulargenetischen, molekularzytogenetischen und zytogenetischen Labordiagnostik zu aktualisieren; andererseits sollte im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) eine Weiterentwicklung des Leitlinienstatus von S1 auf S2 erfolgen. Die vier o. g. S1-LL sollten durch eine S2-LL Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung ersetzt werden, bestehend aus den vier Modulen Genetische Beratung, molekulargenetische, molekularzytogenetische und zytogenetische Labordiagnostik. Im Verlauf der Leitlinienkonferenz (siehe unten) wurde dann beschlossen, zusätzlich noch ein Modul tumorzytogenetische Labordiagnostik zu erstellen.

Konzept

Die Koordination der Leitlinienentwicklung oblag der Leitlinienkommission der GfH, bestehend aus Prof. Dr. Manfred Stuhmann-Spangenberg (Sprecher), PD Dr. Thomas Liehr, PD Dr. Barbara Fritz (BVDH-Delegierte) und Dr. Dieter Gläser (BVDH-Delegierter). Zu jedem der vier Module wurde eine Expertengruppe eingerichtet (siehe Appendix 1), die ausgehend von den Kernaussagen der jeweiligen S1-Leitlinien Literaturrecherchen betreiben und die Ergebnisse der Literaturrecherchen in die Erstellung von Statements für die jeweiligen Module einfließen lassen sollten. Diese Statements sollten dann auf einer Leitlinienkonferenz diskutiert und anschließend mittels Delphikonferenz konsentiert werden.

Leitlinienkonferenz

Nachdem die jeweiligen Expertengruppen bis Mitte Juni 2009 zu den entsprechenden Leitlinienmodulen Literaturrecherchen durchführten [neben der Schlagwortsuche in pubmed wurden auch die Internetseiten anderer Fachgesellschaften wie der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik (ESHG), der Amerikanischen Gesellschaft für Humangenetik (ASHG) oder Informationsquellen für Leitlinien (oder Richtlinien) wie Bundesärztekammer, Eurogentest, Weltgesundheitsorganisation (WHO), Organisation für wirtschaftliche Entwicklung und Zusammenarbeit (OECD) etc. konsultiert], wurden die Kernaussagen der vier o.g. Leitlinienmodule durch deren jeweilige Leiter (siehe Appendix 1) auf der Leitlinienkonferenz vorgestellt und im Plenum diskutiert. An der zweitägigen Leitlinienkonferenz (30.09. und 01.10.2009 in Hannover) nahmen 32 Vertreter mehrerer Fachgesellschaften [GfH, BVDH, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)] teil (Teilnehmerliste siehe Appendix 2). In der Diskussion wurde deutlich, dass zusätzlich zu den vier o. g. Modulen noch ein Modul tumorzytoge-

netische Labordiagnostik erstellt werden sollte. Weiterhin wurde beschlossen, dass die nunmehr vier Labormodule eine einheitliche Gliederung erhalten sollten, die sich ansatzweise an den Vorgaben der für eine Akkreditierung relevanten Norm für medizinische Laboratorien (DIN EN ISO 15189) ausrichten sollte.

Delphikonferenz

Die formale Konsensfindung erfolgte mittels Delphikonferenz. Hierzu wurden durch fünf Expertengruppen (die Autoren der jeweiligen Module, siehe unten) Statements und Kommentare verfasst, die nach Harmonisierung durch die Leitlinienkommission und die Autoren der Module den Mitgliedern der GfH zur Begutachtung freigegeben wurden. Darüber hinaus wurden weitere Fachgesellschaften gebeten, Delegierte für die Teilnahme an der Delphikonferenz zur Erstellung der Leitlinienmodule zu benennen.

Die Teilnehmer der Delphi-Konferenz zur S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik wurden gebeten, zu jedem Statement und Kommentar ihre Zustimmung, Enthaltung oder Ablehnung anzugeben, unter der Angabe eventueller Änderungsvorschläge. Insgesamt haben 148 Personen an der ersten Runde der Delphi-Konferenz teilgenommen (Appendix 3). Die Teilnehmer der Delphikonferenz blieben für einander anonym.

Unter Berücksichtigung der Änderungsvorschläge aus der ersten Runde der Delphikonferenz zu den Statements und Kommentaren wurden die fünf Module durch die jeweiligen Expertengruppen überarbeitet, harmonisiert und zur erneuten Begutachtung an die Teilnehmer der jeweiligen Module der ersten Runde der Delphikonferenz gesandt. Alle Statements und Kommentare wurden mit mehr als 80%iger Zustimmung angenommen (Die Zustimmungsraten sind in den Modulen in Klammern vor jedem Statement angegeben). Nach der zweiten Runde der Delphikonferenz wurden nur noch redaktionelle Änderungen an einigen Statements oder Kommentaren vorgenommen, mit Ausnahme der Statements 1.2., 3.4., 10.18., 12.2., 13.6.12. und 14.2. des Moduls Genetische Beratung und des Statements 6.3. der vier Labormodule. In den genannten Statements oder Kommentaren (nachfolgend mit K gekennzeichnet) erfolgten noch geringe inhaltliche Änderungen, die den Teilnehmern der zweiten Runde der Delphikonferenz der jeweiligen Module mitgeteilt wurden mit der Bitte um Rückäußerung. Weitere Änderungen erfolgten daraufhin nicht.

Mitarbeit durch Fachgesellschaften

An der Erstellung der jeweiligen Module bzw. an der Delphikonferenz haben sich jeweils Delegierte mehrerer Fachgesellschaften beteiligt. An den einzelnen Modulen ist gekennzeichnet, durch welche Fachgesellschaften diese getragen werden.

Inhaltsverzeichnis der Module

Modul Genetische Beratung

Autoren und Fachgesellschaften

Statements und Kommentare

1. Allgemeines
2. Indikation
3. Inanspruchnahme, Rahmenbedingungen
4. Qualifikationen
5. Aufklärung vor Genetischer Beratung
6. Anamnese und Befunderhebung
7. Umfang der Genetischen Beratung
8. Inhalte der Genetischen Beratung
9. Beratungsinhalte zu prädiktiver Diagnostik
10. Beratungsinhalte zu pränataler Diagnostik
11. Genetische Beratung bei nicht-einwilligungsfähigen Personen
12. Information von Angehörigen
13. Humangenetische Stellungnahme
14. Kommunikation in der Genetischen Beratung
15. Qualitätssicherung der Genetischen Beratung

Literaturverzeichnis

Modul Molekulargenetische Labordiagnostik

Autoren und Fachgesellschaften

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation
2. Räumliche Voraussetzungen
3. Apparative Voraussetzungen
4. Präanalytik
5. Untersuchungsverfahren
6. Qualitätssicherung
7. Postanalytik
8. Befunde

Literaturverzeichnis

Glossar

Modul Molekularzytogenetische Labordiagnostik

Autoren und Fachgesellschaften

Einleitung

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation
2. Räumliche Voraussetzungen
3. Apparative Voraussetzungen
4. Präanalytik
5. Untersuchungsverfahren
6. Qualitätssicherung
7. Postanalytik
8. Befunde

Literaturverzeichnis

Glossar

Modul Tumorzytogenetische Labordiagnostik

Autoren und Fachgesellschaften

Einleitung

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation
2. Räumliche Voraussetzungen
3. Apparative Voraussetzungen
4. Präanalytik
5. Untersuchungsverfahren
6. Qualitätssicherung
7. Postanalytik
8. Befunde

Literaturverzeichnis

Modul Zytogenetische Labordiagnostik

Autoren und Fachgesellschaften

Einleitung

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation
2. Räumliche Voraussetzungen
3. Apparative Voraussetzungen
4. Präanalytik

5. Untersuchungsverfahren
6. Qualitätssicherung
7. Postanalytik
8. Befunde

Literaturverzeichnis

Glossar

Appendices

Appendix 1

Zusammensetzung der vier Expertengruppen zur Erstellung erster Statements und Kommentare für die Leitlinienkonferenz am 30.09. und 01.10.2009 in Hannover.

Appendix 2

Teilnehmerliste der Leitlinienkonferenz am 30.09. und 01.10.2009 in Hannover

Appendix 3

Teilnehmer Delphi-Konferenz insgesamt

Modul Genetische Beratung

Autoren des Moduls:

U. Beudt, S. Heidemann, W. Henn (federf.),
S. Hentze, F. Kreuz, M. Meins, S. Morlot,
D. Schäfer, M. Stuhmann-Spangenberg
(ex officio), D. Wand, G. Wolff

Weitere Fachgesellschaften, die dieses Modul mit tragen:

Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner (BDT)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)

Statements und Kommentare

1. Allgemeines

1.1. (100%) Genetische Informationen können erhebliche Bedeutung für die gesundheitliche Entwicklung und für die individuelle Lebensplanung, insbesondere für reproduktive Entscheidungen erlangen. Diese können nicht nur die Patienten selbst, sondern auch deren Partner bzw. Familienangehörige betreffen [1, 2, 3, 4, 13, 14, 23, 24, 28].

1.2. (96%) Deshalb kommt einer Beratung über genetische Merkmale, medizinische Befunde und Erkrankungswahrscheinlichkeiten sowie der Beratung vor und nach genetischen Untersuchungen eine besondere Bedeutung zu. Sie geht über die übliche ärztliche Aufklärung hinaus [3, 6, 12, 13, 23, 24, 25].

K1: Genetische Untersuchungen mit einer anderen Zweckbestimmung als einer diagnostischen, prädiktiven oder pränatalen Untersuchung fallen nicht unter die Festlegungen dieser Leitlinie. Dies betrifft z. B. Untersuchungen im Rahmen der Vorbereitung von Transfusionen (z. B. Blutgruppen-Typisierung) oder im Hinblick auf die Eignung als Organspender (z. B. HLA-Typisierung außerhalb des Sonderfalles einer pränatalen Typisierung).

K2: Ausgenommen sind auch staatliche/öffentlich empfohlene Screening-Programme auf erbliche Stoffwechselerkrankungen wie z. B. die Phenylketonurie.

1.3. (100%) Die Genetische Beratung ist ein persönlicher Kommunikationsprozess zwischen einem hierfür besonders qualifizierten Arzt und Patienten.

K: Patienten im Sinne dieser Leitlinie sind sowohl selbst erkrankte Personen als auch klinisch gesunde „Ratsuchende“.

1.4. (100%) Die Genetische Beratung ist ergebnisoffen [GenDG § 10 Abs. 3]. Sie soll einem Einzelnen, einem Paar oder einer Familie helfen, medizinisch-genetische Fakten zu verstehen, Entscheidungsalternativen zu bedenken und so informierte, eigenständige und tragfähige Entscheidungen zu treffen, insbesondere bezüglich der Inanspruchnahme einer genetischen Untersuchung [3, 4, 5, 6, 18, 23, 24, 25, 31].

1.5. (100%) Die Genetische Beratung findet in der Regel in der Sprechstunde eines Arztes für Humangenetik oder eines anderen speziell qualifizierten Arztes statt. Form und Inhalte der Genetischen Beratung sowie erforderliche Qualifikationen werden in den folgenden Abschnitten genauer definiert [Expertenmeinung].

K: Bei der Genetischen Beratung müssen die Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes [38] erfüllt sowie geltende Richt- und Leitlinien berücksichtigt werden.

K: Eine Genetische Beratung kann auch außerhalb der Sprechstunde erfolgen, z. B. in einem Krankenhaus im Rahmen eines Konsils. Die persönliche Beratung kann durch schriftliche oder elektronische Medien ergänzt (Infoblätter, Videostreaming etc.), darf aber nicht hierdurch ersetzt werden.

2. Indikation

2.1. (100%) Die Indikation zur Genetischen Beratung ist bei Fragestellungen gegeben, die mit dem Auftreten oder der Wahrscheinlichkeit einer (epi-)genetisch bedingten oder mitbedingten Erkrankung oder Entwicklungsstörung zusammenhängen [3, 4, 9, 12, 18, 22, 31].

K: Die Indikation kann auch in einer subjektiven Besorgnis des Patienten bestehen.

3. Inanspruchnahme, Rahmenbedingungen

3.1. (100%) Die Inanspruchnahme der Genetischen Beratung ist freiwillig. Sie darf nur unter Einhaltung der für ärztliche Maßnahmen allgemein geforderten Rahmenbedingungen durchgeführt werden [4, 7, 15, 31].

K: Zu den genannten allgemeinen Rahmenbedingungen zählen u. a. Aufklärungspflicht, Schweigepflicht und Datenschutz.

3.2. (98%) Je nach Fragestellung kann die Hinzuziehung weiterer ärztlicher oder nicht-ärztlicher Fachkräfte erforderlich werden. Dies darf nur mit ausdrücklicher Einwilligung des Patienten erfolgen [1, 3, 4, 5, 7, 12, 16, 17].

K: Hier sind insbesondere die Maßgaben von § 10 Abs. 3 GenDG einzuhalten.

3.3. (100%) Die Teilnahme einer weiteren Vertrauensperson am Beratungsgespräch muss ermöglicht werden [22].

3.4. (98%) Die Genetische Beratung soll in einer sprachlich verständlichen Form erfolgen, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines Sprachmittlers [3, 4, 5].

K1: Dabei kann es sich um einen Dolmetscher, eine übersetzende Begleitperson, einen Gebärdendolmetscher etc. handeln.

K2: Bei einer übersetzenden privaten Begleitperson ist zu bedenken, dass ein erhebliches Eigeninteresse an der Entscheidung des Patienten vorliegen kann. Um der Gefahr einer möglichen Manipulation durch bewusst unkorrekte Übersetzung zu begegnen, sollten, insbesondere bei Entscheidungen großer Tragweite, ggf. unabhängige Übersetzer hinzugezogen werden.

4. Qualifikationen

4.1. (100%) Voraussetzung für die selbständige und verantwortliche Durchführung Genetischer Beratungen ist grundsätzlich die Qualifikation als Facharzt für Humangenetik oder die Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik [4, 6, 7, 13, 31, 32-34].

4.2. (96%) 4.2. Für Ärzte ohne die genannte Facharzt- oder Zusatzbezeichnung ist Voraussetzung für die selbständige und eigenverantwortliche Durchführung von fachgebundenen Genetischen Beratungen zu spezifischen Fragestellungen ihres Fachgebietes eine bezüglich der Genetischen Beratung ausreichende Qualifikation, die im Rahmen einer strukturierten Fortbildung unter Leitung eines Facharztes für Humangenetik erworben wurde [Expertenmeinung].

K: Für die Weiterbildung bzw. Fortbildung der genannten Ärzte sind noch geeignete Curricula, Strukturen und Nachweismöglichkeiten zu schaffen.

4.3. (100%) Hinsichtlich der Befugnis zur Ausübung der Tätigkeit im Einzelfall wird auf die Bestimmungen der Weiterbildungs- und Berufsordnungen der Ärztekammern bzw. die Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission [GenDG § 23 Abs. 2 S. 2 Nr. 2] verwiesen.

5. Aufklärung vor Genetischer Beratung

5.1. (98%) Über Ziele, Umfang und Vorgehensweisen muss zu Beginn der Genetischen Beratung aufgeklärt werden [5, 22, 24, 31, 43]. Die vom Patienten verfolgte Fragestellung muss vorab geklärt, dann Umfang und Vorgehensweise der Genetischen Beratung angepasst und dargestellt werden.

K: Im Laufe des Gesprächs können sich Fragestellung und Umfang der Genetischen Beratung durch neu gewonnene Informationen bzw. anamnestische Angaben ändern.

5.2. (93%) Der Patient soll die Möglichkeit erhalten, vorab allgemeine schriftliche Informationen zur Genetischen Beratung zu erhalten (Flyer, Internet-Präsentationen etc.) [10, 28].

K: Die schriftlichen Informationen sind insbesondere dann von Bedeutung, wenn ein Patient gemäß GenDG § 10 Abs. 2 eine Genetische Beratung im Kontext einer genetischen Untersuchung ablehnt.

6. Anamnese und Befunderhebung

6.1. (98%) Die Genetische Beratung erfolgt auf der Basis einer schriftlich dokumentierten Anamnese- und Befunderhebung (Eigenanamnese, Familienanamnese - letztere in der Regel dokumentiert über mindestens drei Generationen).

K: Hierzu zählen, je nach Fragestellung, auch reproduktive Faktoren, Umwelteinflüsse, Schadstoffexpositionen, bereits durchgeführte diagnostische und/oder prophylaktische Maßnahmen bei dem Patienten oder betroffenen Verwandten [3, 5, 6, 8, 9, 12, 17].

6.2. (98%) Nicht selbst erhobene Befunde oder anamnestische Informationen müssen unter medizinisch-genetischen Gesichtspunkten im Hinblick auf ihre Plausibilität und Relevanz betrachtet und ggf. mit einem der Bedeutung für die Fragestellung angemessenen Aufwand überprüft werden. Die Quellen sollen dokumentiert werden [5, 9].

7. Umfang der Genetischen Beratung

7.1. (100%) Die Dauer der Genetischen Beratung muss der Fragestellung und dem Beratungsziel angemessen sein. Sie erfordert in der Regel mindestens eine halbe Stunde [Expertenmeinung].

7.2. (100%) Bei Bedarf sollen wiederholte Gespräche angeboten werden [3, 5].

7.3. (98%) Sofern sich die Genetische Beratung auf eine vorgesehene prädiktive genetische Untersuchung bezieht, muss dem Patienten eine angemessene Bedenkzeit vor der Untersuchung eingeräumt werden [GenDG § 10 Abs. 2], und es muss auf die Möglichkeiten des Widerrufs der Einwilligung zur Untersuchung sowie des Verzichtes auf die Ergebnismitteilung hingewiesen werden [GenDG § 8 Abs. 1 und 2] [3, 22].

K: Die Entscheidung, ob eine angemessene Bedenkzeit vorlag, soll im Einvernehmen mit dem Patienten getroffen werden (vgl. 9.8.) [Expertenmeinung].

8. Inhalte der Genetischen Beratung

8.1. (100%) Die Genetische Beratung umfasst in Abhängigkeit von der Fragestellung und von den mit dem Patienten vereinbarten Inhalten und Zielen [9, 29]:

Information und Beratung über

8.1.1. (98%) – klinische, genetische und psychosoziale [GenDG § 10 Abs. 3] Aspekte angeborener oder spät manifestierender (epi-)genetisch bedingter oder mitbedingter Erkrankungen und Entwicklungsstörungen unter Einschluss von Ätiologie, Pathogenese, Prognose, Erkrankungswahrscheinlichkeiten, Grundsätzen der Therapie, Prävention sowie ggf. pränataler und postnataler Diagnostik und deren Grenzen und Risiken [3, 17, 31];

8.1.2. (100%) – Indikationen, Möglichkeiten, Aussagekraft und Grenzen genetischer Untersuchungen einschließlich diagnostischer Alternativen;

K: Bezüglich der Indikationen von Untersuchungen auf bestimmte Erkrankungen wird auf die Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu krankheitsspezifischen Indikationskriterien hingewiesen;

8.1.3. (96%) - die Bedeutung (epi-)genetischer Faktoren bei der Krankheitsentstehung und deren Auswirkungen auf die Erkrankungswahrscheinlichkeiten für den Patienten und dessen Angehörige. Es soll eine Berechnung bzw., falls keine validen Daten zur Verfügung stehen, eine Abschätzung der Erkrankungswahrscheinlichkeiten vorgenommen werden;

K: Den Berechnungen sollen in erster Linie die Inzidenzen, Heterozygotenfrequenzen, Mutationswahrscheinlichkeiten etc. der ethnischen Population zugrunde gelegt werden, aus der/denen der Patient abstammt. Auf genetische Besonderheiten kultureller Gemeinschaften ist ggf. gesondert einzugehen. Sind keine populationsspezifischen Daten vorhanden, erfolgt die Berechnung auf der Basis der für die Patienten genetisch am ehesten vergleichbaren Population(en) [3, 5, 9, 17, 18];

8.1.4. (98%) – Wirkungen exogener Noxen (Teratogene, Mutagene, Klastogene).

8.2. (100%) Unterstützung bei der individuellen Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der jeweiligen persönlichen und familiären Situation [3, 6, 7, 9, 12, 13, 17, 18, 31].

8.2.1. (100%) Dabei müssen insbesondere die individuellen Werthaltungen einschließlich religiöser Einstellungen sowie die psychosoziale Situation des Patienten beachtet und respektiert werden [7].

8.2.2. (100%) Weiterhin müssen gegebenenfalls ethische und/oder rechtliche Beschränkungen technisch möglicher Diagnoseverfahren erörtert werden [Expertenmeinung].

K: z. B. Restriktionen durch GenDG, ESchG und andere Gesetze; Leitlinie zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen.

8.3. (98%) Unterstützung bei der Bewältigung der durch genetische Informationen entstandenen Probleme [3, 23].

8.3.1. (100%) Gegebenenfalls soll auf psychosoziale Unterstützungsangebote durch andere Einrichtungen hingewiesen werden [3, 18.3.2. (98%) Gegebenenfalls soll auf für die Fragestellung relevante Selbsthilfeorganisationen hingewiesen werden, und - sofern möglich und vom Patienten gewünscht - sollen Kontakte vermittelt werden [3, 4, 5, 19].

8.4. (98%) Alle zur Verfügung stehenden und zu medizinischen Zwecken erhobenen Informationen und Befunde, welche dem Patienten eine selbständige Entscheidungsfindung ermöglichen, müssen zugänglich gemacht und ggf. erläutert bzw. bewertet werden [22, 31]. Die Mitteilung von Informationen und Befunden Angehörige betreffend darf nur mit deren Einwilligung erfolgen.

K: Werden Befunde von Angehörigen durch den Patienten selbst dem Genetischen Berater zur Verfügung gestellt, kann von einem mutmaßlichen Einverständnis der Angehörigen ausgegangen werden.

8.5. (100%) Die wichtigsten Inhalte und Aspekte des Gesprächsverlaufs müssen schriftlich dokumentiert werden, in der Regel während des Gesprächs oder unmittelbar danach [GenDG § 10 Abs. 4].

8.6. (100%) Vor jeder genetischen Untersuchung muss der Patient auf sein Recht hingewiesen werden, die Einwilligung jederzeit widerrufen zu können. Ferner muss er auf sein Recht auf Nichtwissen hingewiesen werden, einschließlich des Rechts, das Untersuchungsergebnis oder Teile davon nicht zur Kenntnis zu nehmen und/oder vernichten zu lassen [GenDG § 8] [3, 6, 13, 28].

9. Beratungsinhalte zu prädiktiver Diagnostik [11]

9.1. (98%) Prädiktive Diagnostik im Sinne dieser Leitlinie ist die genetische Untersuchung zur Abklärung der Wahrscheinlichkeit einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen, die sich erst bei Nachkommen manifestieren können. Vor jeder derartigen Untersuchung muss eine Genetische Beratung durch einen entsprechend qualifizierten Arzt erfolgen [GenDG § 10 Abs.2] [3, 9].

K: Unter Anlageträgern fasst diese Leitlinie klinisch gesunde Überträger ohne wesentlich erhöhte eigene Erkrankungswahrscheinlichkeit zusammen (z. B. Heterozygote für rezessive Mutationen, Träger balancierter Translokationen).

9.2. (98%) Die Genetische Beratung zur prädiktiven Diagnostik schwerwiegender genetischer Erkrankungen mit erheblicher Manifestationswahrscheinlichkeit in der Lebenszeit des Patienten erfordert eine Qualifikation als Facharzt für Humangenetik oder die Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik [11].

K: Unter genetischen Erkrankungen in diesem Sinne sind monogene Erkrankungen oder solche mit wesentlicher genetischer Komponente zu verstehen.

9.3. (93%) Bei den unter 9.2. genannten Erkrankungen wird die Genetische Beratung im Rahmen der Betreuung durch ein interdisziplinäres Team von Fachexperten der beteiligten Fachrichtungen empfohlen [9, 13, 14, 16, 21, 22, 30].

K: Zu verschiedenen Erkrankungen, z. B. familiären Krebserkrankungen, Heredoataxien oder der Huntington-Krankheit, gibt es konsenterte Empfehlungen für das Vorgehen [9, 14, 19, 21, 22].

9.4. (98%) Die Genetische Beratung vor prädiktiver Diagnostik umfasst insbesondere Informationen über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Untersuchung einschließlich ihrer möglichen Ergebnisse sowie über eventuelle Auswirkungen, die sich aus der Kenntnis des genetischen Befundes ergeben können [GenDG § 9 Abs. 2] [3, 13, 18].

9.5. (100%) Zu den Beratungsinhalten gehören insbesondere bei multifaktoriellen Erkrankungen auch Bedeutung und Stellenwert der zu untersuchenden genetischen Eigenschaften für die Manifestation der Erkrankung sowie die Möglichkeiten von Prävention und Therapie [3, 18].

K: Bei der Beratung zu Prävention und Therapie wird ggf. die Einbindung von Fachexperten der beteiligten Fachrichtungen empfohlen [Expertenmeinung].

9.6. (96%) Die vorgesehene Verwendung von Untersuchungsmaterial sowie von Untersuchungsergebnissen für den Patienten und dessen Familie muss verbindlich definiert und dokumentiert werden [GenDG § 9 Abs. 2, Satz 3 und GenDG § 9 Abs. 3].

K: Es soll in diesem Zusammenhang auch auf die mögliche Bedeutung des Untersuchungsergebnisses für Familienangehörige hingewiesen werden. Angesichts der kurzen gesetzlichen Aufbewahrungsfristen kann ggf. die Aufbewahrung von Untersuchungsmaterial und (ggf. auch von nicht zur Kenntnis genommenen) Befunden zur möglichen Verwendung durch die Angehörigen auch nach dem Tode des Patienten angeboten werden.

9.7. (98%) Die Unterstützung durch einen Psychologen oder Psychotherapeuten soll bei Bedarf angeboten und ggf. eingeleitet werden [3, 9, 13, 14, 28].

9.8. (98%) Dem Patienten ist nach der Beratung eine dem Sachverhalt angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung zur Untersuchung einzuräumen [GenDG § 9 Abs. 1] [3, 19, 21].

K: Bei schwerwiegenden genetischen Erkrankungen mit erheblicher Manifestationswahrscheinlichkeit in der Lebenszeit des Patienten wird eine Bedenkzeit von mindestens vier Wochen empfohlen. In besonderen Fällen, beispielsweise bei therapeutischem Handlungsbedarf oder guter Vorinformation des Patienten, kann mit dessen Einverständnis auch eine geringere Bedenkzeit ausreichend sein [Expertenmeinung].

9.9. (96%) Verzichtet ein Patient im Einzelfall auf die Genetische Beratung, ist dieser Verzicht nach vorheriger schriftlicher Information über die prinzipiellen Inhalte der vorgesehenen Genetischen Beratung sowie die möglichen Konsequenzen des Verzichts mit seiner Unterschrift zu dokumentieren [GenDG § 10 Abs. 2]. Die Dokumentation der Verzichtserklärung muss auch vom aufklärenden Arzt unterschrieben werden [Expertenmeinung].

K: Dem Patienten sollen hierdurch die Informationen zugänglich gemacht werden, die ihm eine informierte Entscheidung für oder gegen eine Genetische Beratung ermöglichen. Dieses Vorgehen darf nicht zum regelmäßigen Ersatz einer persönlichen Genetischen Beratung durch das Aushändigen von schriftlichem Informationsmaterial führen (z. B. Infoblätter über Ablauf/Inhalt einer Genetischen Beratung oder zum in Frage stehenden Krankheitsbild) und muss Ausnahmesituationen vorbehalten bleiben.

9.10. (98%) Bei der Genetischen Beratung sollen die relevanten probabilistischen Informationen – insbesondere das Erkrankungsrisiko und der prädiktive Wert einer Untersuchung – in geeigneter Weise vermittelt werden (z. B. Verwendung natürlicher Häufigkeiten an Stelle von Prozentwerten), um dem Patienten das Verständnis zu erleichtern [11, 27].

9.11. (93%) Ergebnisse einer prädiktiven genetischen Untersuchung dürfen nur im Rahmen einer Genetischen Beratung mitgeteilt werden [§ 10 Abs. 2 GenDG]. Dazu gehört neben der Interpretation der Untersuchungsergebnisse des

Patienten auch die mögliche Bedeutung der Ergebnisse für seine Familie [14, 23].

K: Bei der Ergebnismitteilung soll der Patient ggf. auch auf Möglichkeiten psychosozialer Unterstützung und Selbsthilfeorganisationen aufmerksam gemacht werden.

10. Beratungsinhalte zu pränataler Diagnostik

10.1. (98%) Pränataldiagnostik im Sinne dieser Leitlinie und des GenDG umfasst Analysen nach invasiver Probengewinnung (z. B. Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Chordozentese) ebenso wie nichtinvasive Untersuchungsmethoden zur Abschätzung bzw. Präzisierung einer Erkrankungswahrscheinlichkeit (z. B. Ersttrimester-Screening, auf die Erkennung fetaler Anomalien gerichtete Ultraschalldiagnostik) [6, 11, 40, 41].

K: Pränatale Ultraschalldiagnostik im Sinne dieser Leitlinie umfasst sowohl die allgemeine Risikoabschätzung (Ersttrimester-Screening) als auch die Diagnostik bei individuell erhöhter Wahrscheinlichkeit für bestimmte Anomalien (z. B. familiär bekannte Skelettdysplasien).

10.2. (93%) Vor einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses muss eine Genetische Beratung der Schwangeren erfolgen [GenDG § 15 Abs. 3] [3, 42].

K: Nach Möglichkeit sollen beide Elternteile an der Genetischen Beratung teilnehmen [3].

10.3. (100%) Sofern sich die Genetische Beratung auf eine bestimmte Krankheit oder Entwicklungsstörung bezieht bzw. wenn eine bestimmte Krankheit, Fehlbildung oder Entwicklungsstörung pränatal diagnostiziert worden ist, müssen das zu erwartende klinische Bild, die Entwicklungsperspektiven für das betroffene Kind sowie Therapie- und Präventionsmöglichkeiten erörtert werden.

K: Die Beratung muss den Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes (§ 10 Abs. 3 und § 15 Abs. 3) genügen. Falls erforderlich, sollen Ärzte der entsprechenden Fachrichtungen bzw. weitere Experten in die Beratung eingebunden bzw. Kontakte zu ihnen vermittelt werden [7, 11, 13].

10.4. (98%) Ggf. sind die Bedeutung (epi-)genetischer Faktoren bei der Krankheitsentstehung und deren Auswirkungen auf die Entwicklungsperspektive des betroffenen Kindes zu erörtern. Wenn möglich, muss eine Berechnung, in anderen Fällen eine Abschätzung der Erkrankungswahrscheinlichkeiten vorgenommen werden [11].

10.5. (98%) Ggf. muss die Bedeutung exogener Faktoren (Teratogene, Mutagene, Klastogene) für die Krankheitsentstehung und deren Auswirkungen auf die Entwicklungsperspektive des betroffenen Kindes erörtert werden [11].

10.6. (98%) Die Inhalte der Genetischen Beratung vor pränataler Diagnostik umfassen zusätzlich Informationen zu den aktuellen Untersuchungsmöglichkeiten, ihrer Aussagekraft und möglichen Einschränkungen, insbesondere ihrer Sensitivität und Spezifität.

K1: Dies gilt insbesondere für die Verfahren zur Risikomodifikation wie z. B. das Ersttrimesterscreening [Expertenmeinung].

K2: Dabei müssen gegebenenfalls auch ethische und/oder rechtliche Beschränkungen technisch möglicher Diagnoseverfahren erörtert werden (z. B. Restriktionen durch GenDG, ESchG und andere Gesetze; Leitlinie zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen) [Expertenmeinung].

10.7. (98%) Die Genetische Beratung muss auch auf die mit der Probenentnahme verbundenen etwaigen Risiken für die Schwangere und den Embryo bzw. Fötus hinweisen [GenDG § 9 Abs. 2] [13, 18].

K: Die Einschätzung des individuellen eingriffsbedingten Risikos (unter Berücksichtigung des Ultraschallbefundes, der Schwangerschaftsanamnese, ggf. maternaler Grunderkrankungen etc.) muss von gynäkologischer Seite erfolgen [Expertenmeinung].

10.8. (98%) Die Genetische Beratung soll beiden Elternteilen Raum für evtl. kontroverse Einstellungen lassen und ggf. psychologische Unterstützung anbieten [Expertenmeinung].

10.9. (100%) Dabei müssen insbesondere die individuellen Werthaltungen einschließlich religiöser Einstellungen sowie die psychosoziale Situation der Patienten beachtet und respektiert werden [7, 11].

K: Als weitere Beratungsmöglichkeiten kommen u. a. örtliche religiöse und soziale Einrichtungen in Betracht. Nach Möglichkeit soll der Berater eine Auswahl konkreter Ansprechpartner nennen können bzw. Adressenlisten vorhalten.

10.10. (98%) Falls möglich und von den Patienten gewünscht, sollen Kontakte zu Selbsthilfeorganisationen bzw. zu von der in Rede stehenden Krankheit oder Behinderung betroffenen Familien hergestellt werden. Dies gilt insbesondere, wenn es für die Entscheidungsfindung über einen Schwangerschaftsabbruch hilfreich sein kann [3].

10.11. (100%) Ergänzend muss auf den Beratungsanspruch nach § 2 des Schwangerschaftskonfliktgesetzes [39] hingewiesen werden [GenDG § 15 Abs. 3] [3, 42].

10.12. (98%) Alle zur Verfügung stehenden und zu medizinischen Zwecken erhobenen Informationen und Befunde, welche den Patienten eine selbständige Entscheidungsfindung ermöglichen, müssen zugänglich gemacht und ggf. erläutert, bewertet und gewichtet werden [22, 31]. Die Mitteilung von Informationen und Befunden Angehörige betreffend darf nur mit deren Einwilligung erfolgen.

10.13. (100%) Das anlässlich einer pränatalen genetischen Untersuchung zu medizinischen Zwecken bekannt gewordene Geschlecht des Ungeborenen darf der Patientin mit ihrer Einwilligung mitgeteilt werden, jedoch erst nach Ablauf der zwölften Schwangerschaftswoche post conceptionem [GenDG § 15 Abs.1].

K: Eine pränatale Geschlechtsbestimmung ohne medizinischen Zweck ist nicht zulässig [GenDG § 15 Abs. 1]; dies muss ggf. im genetischen Beratungsgespräch klargestellt werden.

10.14. (100%) Sollten im Rahmen einer pränatalen Diagnostik Informationen zur Vaterschaft anfallen, dürfen diese nur mitgeteilt werden, wenn sie für eine Behandlung des Ungeborenen von Bedeutung sind.

K: Eine pränatale Analyse der Vaterschaft ist nur zu medizinischen Zwecken und nur dann zulässig, wenn die fehlende Zuordnung der Vaterschaft die Gesundheit des Kindes während der Schwangerschaft oder nach der Geburt beeinträchtigt oder wenn nach ärztlicher Erkenntnis dringende Gründe für die Annahme sprechen, dass die Schwangerschaft auf einer Straftat beruht [GenDG § 15 Abs. 1, § 17 Abs. 6]. Dies muss ggf. im genetischen Beratungsgespräch klargestellt werden.

10.15. (100%) Die wichtigsten Inhalte und Aspekte des Gesprächsverlaufs müssen schriftlich dokumentiert werden, in der Regel während des Gesprächs oder unmittelbar danach [GenDG § 10 Abs. 4].

10.16. (96%) Im Rahmen der Genetischen Beratung kann eine medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch im Sinne des § 218a Abs. 2 StGB gestellt werden.

K: In diesem Fall sind die Vorschriften des Schwangerschaftskonfliktgesetzes zu beachten.

10.17. (96%) Bei einem unauffälligen pränataldiagnostischen Befund muss auf die unabhängig vom Befund weiter bestehenden Gesundheitsrisiken für das Kind hingewiesen werden [Expertenmeinung].

K: Hierzu gehört auch der Hinweis auf etwaige Veränderungen dieses Basisrisikos, z. B. bei Konsanguinität der Eltern und nach ICSI.

10.18. (93%) Verzichtet eine Patientin im Einzelfall auf die Genetische Beratung vor oder zur Ergebnismitteilung nach genetischer Pränataldiagnostik, ist dieser Verzicht nach vorheriger schriftlicher Information über die vorgesehenen Beratungsinhalte bzw. mögliche Konsequenzen des Verzichts mit ihrer Unterschrift zu dokumentieren [GenDG § 10 Abs. 2]. Die Dokumentation der Verzichtserklärung muss auch vom aufklärenden Arzt unterschrieben werden.

K1: Der Patientin sollen hierdurch die Informationen zugänglich gemacht werden, die ihr eine informierte Entscheidung für oder gegen eine Genetische Beratung ermöglichen. Dieses Vorgehen darf nicht zum regelmäßigen Ersatz einer persönlichen Genetischen Beratung durch das Aushändigen von schriftlichem Informationsmaterial führen (z. B. Infoblätter über Ablauf/Inhalt einer Genetischen Beratung oder zum in Frage stehenden Krankheitsbild) und muss Ausnahmesituationen vorbehalten bleiben.

K2: Möglich ist eine schriftliche Erklärung der Schwangeren im Rahmen der Genetischen Beratung vor der Pränataldiagnostik, dass sie für den Fall eines unauffälligen Ergebnisses auf die Genetische Beratung zur Ergebnismitteilung verzichten will [Expertenmeinung].

11. Genetische Beratung bei nicht-einwilligungsfähigen Personen

11.1. (100%) Wird eine prädiktive genetische Untersuchung bei einer Person oder eine vorgeburtliche genetische Untersuchung bei einer Schwangeren vorgenommen, die nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung für sich bzw. ggf. den Embryo/Fötus hinreichend zu erkennen und ihren Willen hiernach auszu-

richten, muss der Vertreter der Person entsprechend den Inhalten dieser Leitlinie ausführlich genetisch beraten werden [GenDG § 14 Abs. 4] [3, 24, 26].

K: Vertreter nicht-einwilligungsfähiger Patienten im Sinne dieser Leitlinie sind gesetzliche und benannte Vertreter, soweit sich ihre Vertretungsvollmacht auf die Gesundheitsvorsorge der vertretenen Person bezieht.

11.2. (100%) Die nicht-einwilligungsfähige Person soll in einer ihr gemäßen Weise soweit wie möglich in den Beratungsprozess einbezogen werden [GenDG § 14 Abs. 1] [3].

11.3. (100%) Der Vertreter soll durch die ergebnisoffene Genetische Beratung befähigt werden, die Entscheidung für oder gegen eine genetische Untersuchung nach sorgfältiger Abwägung der Interessen der nicht-einwilligungsfähigen Person und ggf. des Embryos/Föten sowie anderer Familienangehöriger zu treffen [13, 18].

12. Information von Angehörigen

12.1. (96%) Dem Patienten soll die mögliche Bedeutung der bei ihm erhobenen Befunde für die Gesundheit, Vorsorge und ggf. für die Familienplanung seiner Angehörigen erläutert werden. Der Patient soll ggf. darauf hingewiesen werden, seinen Angehörigen eine Genetische Beratung zu empfehlen [GenDG § 10 Abs. 3] [1, 16, 25, 28].

K: Eigene Befunde und Untersuchungsmaterialien, die für Angehörige zu einem späteren Zeitpunkt relevant für deren Gesundheit und deren Kinderwunsch werden könnten, können auf Verlangen des Patienten länger bzw. über seinen Tod hinaus aufbewahrt werden, als die gesetzlichen Aufbewahrungsfristen dies normalerweise vorsehen. Dieses Verlangen ist vom Patienten schriftlich zu dokumentieren.

12.2. (96%) Als „aktive“ Beratung wird die direkte Kontaktaufnahme durch den beratenden Arzt mit nicht unmittelbar Rat suchenden Angehörigen von Patienten bezeichnet. Eine solche Kontaktaufnahme ohne ausdrücklichen Wunsch des Patienten und seiner Angehörigen darf nicht erfolgen [1, 25, 28].

K: Der Wunsch nach Kontaktaufnahme durch den Arzt muss von den Angehörigen selbst ausgehen und ist ggf. durch den Arzt schriftlich zu dokumentieren.

13. Humangenetische Stellungnahme

13.1. (100%) Integraler Bestandteil der Genetischen Beratung ist eine schriftliche humangenetische Stellungnahme.

K: Die humangenetische Stellungnahme im Sinne dieser Leitlinie ist eine gutachtliche Stellungnahme [2]. Sie entspricht der humangenetischen Beurteilung nach dem aktuell gültigen EBM.

13.2. (98%) Der Patient erhält eine schriftliche Darstellung der Genetischen Beratung, in der die Beratungsinhalte allgemeinverständlich aufgeführt sind [2, 17, 35].

K: Eine übersichtliche Gliederung sowie eine kurze Zusammenfassung der Stellungnahme werden empfohlen. Medizinische Fachbegriffe sollen soweit wie möglich adäquat umschrieben oder erläutert werden.

13.3. (100%) Es ist im Einvernehmen mit den Patienten schriftlich festzulegen, welche Ärzte über die stattgefundenene Beratung, die Ergebnisse genetischer Untersuchungen und die Beratungsinhalte informiert werden [2].

K: Auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten kann von dem bei GKV-Patienten geforderten Bericht an den überweisenden Fach- und Hausarzt abgesehen werden.

13.4. (98%) Die äußere Form kann vom beratenden Arzt frei gewählt werden. Die Beurteilung muss jedoch auf den Einzelfall bezogene, wissenschaftlich begründete Schlussfolgerungen enthalten [2, 17, 35].

13.5. (98%) Von Aussagen im Beratungsgespräch abweichende oder das Beratungsgespräch ergänzende Stellungnahmen sollen in der schriftlichen Beurteilung als solche kenntlich gemacht werden [Expertenmeinung].

13.6. (98%) Im Einzelnen soll die schriftliche humangenetische Stellungnahme folgende Inhalte umfassen:

13.6.1. (100%) – das Datum der Beratung(en) und die an der/den Beratung(en) teilnehmenden Personen [2];

K: Die teilnehmende(n) Person(en) sollten nur dann nicht erwähnt werden, wenn dies ausdrücklich gewünscht wird;

13.6.2. (100%) – eine Zusammenfassung des Beratungsanlasses und der Fragestellung [2];

13.6.3. (100%) – eine Zusammenfassung der Eigenanamnese und Vorbefunde in einer der Fragestellung und dem Beratungsziel angemessenen Genauigkeit und Ausführlichkeit [2];

13.6.4. (96%) – eine Zusammenfassung der Familienanamnese über mindestens 3 Generationen in einer der Fragestellung und dem Beratungsziel angemessenen Genauigkeit und Ausführlichkeit [2];

13.6.5. (100%) – eine Zusammenfassung der persönlich erhobenen bzw. veranlassten Befunde (z. B. körperlicher Untersuchungsbefund, Laborbefunde) [2];

13.6.6. (98%) – eine der Fragestellung und dem Beratungsziel angemessene Zusammenfassung der medizinisch-genetischen Informationen betreffend die in Frage stehende Erkrankung, Entwicklungsstörung bzw. Veranlagung [2, 16];

13.6.7. (100%) – eine auf die Fragestellung und das Beratungsziel bezogene, zusammenfassende Interpretation von Eigenanamnese, Familienanamnese und (Vor-)Befunden [2];

13.6.8. (96%) – eine für den Patienten möglichst verständliche Darstellung der diagnostischen Möglichkeiten und ihrer Grenzen bzw. Risiken;

13.6.9. (100%) – in Abhängigkeit von der Fragestellung und dem Beratungsziel eine auf die Situation der Patienten bezogene Interpretation der wissenschaftlichen Daten zu einem Krankheitsbild und den diagnostischen und (ggf.) präventiven und therapeutischen Möglichkeiten einschließlich der Konsequenzen solcher Maßnahmen [Expertenmeinung];

13.6.10. (100%) – in Abhängigkeit von der Fragestellung und dem Beratungsziel eine auf die Situation der Patienten bezogene Aussage zu den persönlichen Erkrankungswahrscheinlichkeiten (und/oder Wahrscheinlichkeiten für eine Anlageträgerschaft) bzw. zu denjenigen von Nachkommen oder sonstigen Angehörigen [2];

13.6.11. (93%) – ggf. eine Feststellung darüber, ob und warum auf bestimmte Auffälligkeiten in Anamnese und Befund nicht eingegangen wird [2];

13.6.12. (93%) – ggf. eine Zusammenfassung der Beurteilung und eine kurz gefasste Stellungnahme zum weiteren Vorgehen [2].

K1: Bei Genetischer Beratung zu Pränataldiagnostik sollen die zu diesem Zeitpunkt geäußerten Einstellungen, Tendenzen und Bewertungen der Patientin bzw. beider Partner schriftlich festgehalten werden.

K2: Bei Genetischer Beratung zu prädiktiver Diagnostik sollen die zu diesem Zeitpunkt geäußerten Gründe für oder wider die Inanspruchnahme der prädiktiven Diagnostik sowie ggf. die soziale Situation bzw. psychische Besonderheiten des Patienten schriftlich festgehalten werden.

K3: Zumindest bei monogenen und chromosomal bedingten Erkrankungen soll der Verweis auf konkrete Selbsthilfegruppen festgehalten werden.

14. Kommunikation in der Genetischen Beratung

14.1. (100%) Die Art der in einer Genetischen Beratung zu bearbeitenden Probleme erfordert eine Kommunikation im Sinne der personenzentrierten Beratung [4, 5, 31].

14.2. (93%) Entscheidungen des Patienten stellen das Ergebnis des kommunikativen Prozesses der Genetischen Beratung dar und werden in der Regel vom Berater mitgetragen. Aufgrund der jeweils eigenen Autonomie von Patient und Berater kann ein diesbezüglicher Dissens aber nicht prinzipiell ausgeschlossen werden [5, 7, 22, 31].

K1: Die Genetische Beratung zeichnet sich durch einen non-direktiven Ansatz aus, der jedoch die Kenntnisse und Erfahrung des Beraters voraussetzt [36, 37].

K2: Ein nach der Genetischen Beratung verbleibender Dissens zwischen Patient und Berater, z. B. hinsichtlich der Indikationsstellung zu einem Schwangerschaftsabbruch, soll dokumentiert werden [Expertenmeinung].

15. Qualitätssicherung der Genetischen Beratung

15.1. (98%) Für genetische Berater besteht die Verpflichtung zur regelmäßigen Teilnahme an geeigneten qualitätssichernden Maßnahmen [3].

K: Als qualitätssichernde Maßnahme ist z. B. auch die Einschätzung der Humangenetischen Stellungnahme anhand eines Kriterienkataloges zu verstehen.

15.2. (93%) Die kontinuierliche Teilnahme an fachspezifischen Fortbildungsveranstaltungen wird als eine grundlegende qualitätssichernde Maßnahme angesehen [3, 7].

K: Unter fachspezifischen Fortbildungsveranstaltungen werden nicht nur solche zu humangenetischen Themen der Klinischen Genetik, Zyto- und Molekulargenetik, sondern auch zu ethischen und psychologischen Aspekten der Genetischen Beratung verstanden.

15.3. (96%) Eine begleitende Supervision der Beratungstätigkeit (z. B. Balint-Gruppe) wird empfohlen [3].

Literaturverzeichnis

a) Allgemeine Leitlinien und Empfehlungen

- American Society of Human Genetics Social Issues Subcommittee on Familial Disclosure (1998) ASHG statement: Professional disclosure of familial genetic information. *Am J Hum Genet* 62:474–483
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (2003) Das Gutachten im Kontext von genetischer Beratung. *medgen* 15:396–398
- Eurogentest/European Society of Human Genetics (2009) Recommendations for genetic counselling related to genetic testing. <http://www.eurogentest.org/web/files/public/unit3/guidelines%20of%20GC%20final.pdf>
- European Society of Human Genetics (2003) Provision of genetic services in Europe: current practices and issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 11:S2–S4. <http://www.nature.com/ejhg/journal/v11/n2s/pdf/5201110a.pdf>
- Human Genetics Society of Australasia (1999) Guidelines for the Practice of Genetic Counselling. <http://hgsa.com.au/images/UserFiles/Attachments/GuidelinesforthePracticeofGeneticCounselling.pdf>
- Japan Society of Human Genetics, Council Committee of Ethics (2000) Guidelines for genetic testing. *J Hum Genet* 6:163–165. <http://www.nature.com/jhg/journal/v46/n3/pdf/jhg200133a.pdf>
- National Society of Genetic Counselors (2006) The Code of Ethics of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 15:309–311

b) Fragestellungsbezogene Leitlinien und Empfehlungen

- Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL (2008) Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Genet Counsel* 17:424–433
- Berliner JL, Fay AM et al (2007) Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 16:241–260
- Berufsverband Medizinische Genetik (1994) Information zur genetischen Beratung und Einverständniserklärung. *medgen* 6: 305–306
- Bundesärztekammer (2003) Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dt Ärztebl* 100: A-1297–1305
- Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS et al (2005) Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Genet Counsel* 14:165–181
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003) Prädiktive genetische Diagnostik. Wissenschaftliche Grundlagen, praktische Umsetzung und soziale Implementierung. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung. http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2003/download/praediktive_genetische_diagnostik.pdf
- European Molecular Genetics Quality Network (2009) EMQN Best Practice Guidelines for molecular genetic analysis in hereditary breast/ovarian cancer. <http://www.emqn.org/emqn/BestPractice.html>
- European Society of Human Genetics (2003) Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues *Eur J Hum Genet* 11:S11–S12. <http://www.nature.com/ejhg/journal/v11/n2s/pdf/5201116a.pdf>
- Radtke HB, Sebold CD, Allison C et al (2007) Neurofibromatosis in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 16:387–407
- Schmutzler R, Schlegelberger B, Meindl A, Gerber WD, Kiechle M (2003) Beratung, Genetische Testung und Prävention von Frauen mit einer familiären Belastung für das Mamma- und Ovarialkarzinom. Interdisziplinäre Empfehlungen des Konsortiums "Familiärer Brust- und Eierstockkrebs" der Deutschen Krebshilfe. *Zentralbl Gynäkol* 125:494–506
- Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W et al (2004) Genetic cancer risk assessment and counselling: Recommendations of the National Society of Genetic counsellors. *J Genet Counsel* 13:83–114. <http://www.springerlink.com/content/v053u7467071k047/fulltext.pdf>
- World Federation of Neurology/International Huntington Association/Deutsche Huntington-Hilfe (1995) Richtlinien für die Anwendung der präsymptomatischen molekulargenetischen Diagnostik bei Risikopersonen für die Huntington-Krankheit. *medgen* 1994 (engl.: *J Med Genet* 31:55–559)
- Kreienberg R, Kopp I, Albert U et al (2008) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 1. Aktualisierung 2008. A4: Familiäres Mamma-Karzinom: Beratung und Gentest. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/032-045.pdf>
- Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft e. V. (1999): Richtlinien für die Anwendung molekulargenetischer Untersuchungen zur Vorhersage und Diagnostik von Heredo-Ataxien. Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft e.V., 2., erw. Auflage, 1999, ISBN 3-934430-15-5
- Bundesärztekammer (1998): Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. *Dt Ärztebl* 95:B-1120–1127

c) Wissenschaftliche Literatur

- Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC et al (2009) Genetic testing in asymptomatic minors. background considerations towards ESHG recommendations. Eur J Hum Genet 17:711–719
- Borry P, Stultiens L, Nys H et al (2006) Presymptomatic and predictive testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. Clin Genet 2006:374–381
- Forrest LE, Delatycki MB, Skene L et al (2007) Communicating genetic information in families – a review of guidelines and position papers. Eur J Hum Genet 16:612–618
- Gadzicki D, Wingen LU, Teige B et al (2006) Communicating BRCA1 and BRCA2 test results. J Clin Oncol 24:2969–2970
- Galesic M, Gigerenzer G, Straubinger N (2009) Natural frequencies help older adults and people with low numeracy to evaluate medical screening tests. Med Decis Making 29:368–371
- Godard B, Hurlimann T, Letendre M, et al. (2006) Guidelines for Disclosing Genetic Information to Family Members: From Development to Use. Fam Cancer 5: 103–116
- Hampel H, Sweet K, Westman JA et al (2004) Referral for cancer genetics consultation: a review and compilation of risk assessment criteria. J Med Genet 41:81–91
- Hemminki K, Eng C (2004) Genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. J Med Genet 41:801–807
- Henn W, Schindelbauer-Deutscher H J (2007) Kommunikation genetischer Risiken aus der Sicht der humangenetischen Beratung: Erfordernisse und Probleme. Bundesgesundheitsblatt 50:174–180
- Rantanen E, Hietala M, Kristofferson U et al (2008) Regulations and practices of genetic counselling in 38 European countries: the perspective of national representatives. Eur J Hum Genet 16:1208–1216
- Rantanen E, Hietala M, Kristofferson U et al (2008) What is ideal genetic counselling? A survey of current international guidelines. Eur J Hum Genet 16:445–452
- Rubinstein WS, Weissman SM (2008) Managing hereditary gastrointestinal cancer syndromes: the partnership between genetic counselors and gastroenterologists. Nature Clin Pract Gastr Hep 5:569–582
- Wolff G, Gillissen-Kaesbach G (2003) Das Gutachten im Kontext von genetischer Beratung. medgen 15:396–398
- Wolff G, Jung C (1994) Nichtdirektivität und genetische Beratung. medgen 6:195–204
- Wolff G, Jung C (1995) Nondirectiveness and genetic counseling. J Genet Counsel 4:3–25

d) Gesetzestexte

- Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen (Gendiagnostikgesetz; GenDG), Fassung vom 31.07.2009. Bundesgesetzblatt 50:2529–2538
- Schwangerschaftskonfliktgesetz, Fassung vom 11.05.2009. Bundestags-Drucks. 16/12970

e) Rechtsprechung

Landgericht Hanau:

AZ 7 O 229/89 vom 31.5.1990

Kommentare dazu:

- Langenbeck U (1990) Was bedeutet das Hanauer Trisomie 21-Urteil für Frauen, Gynäkologen, Humangenetik und Krankenkassen? Kommentar zum Urteil des Hanauer Landgerichts. medgen 2:44
- Schroeder-Kurth T (1990) Kommentar zum Urteil des Hanauer Landgerichts (AZ 7 O 229/89 vom 31.5.1990). medgen 2:45–46

Oberlandesgericht Celle:

AZ.: 1 U 63/99 vom 26.03.2001

Kommentar dazu:

- Miller K, Wahner F (2003) Ein Fall von Down-Syndrom in der Familie – das Celler Urteil. medgen 15:189–190
- Sogenannter "Tübinger Fall": BGH, MedR 1994, 441 ff. Kommentar dazu: medgen 6:185–187

Modul Molekulargenetische Labordiagnostik

Autoren des Moduls:

- P. Bauer, U. Finckh, H. Gabriel (federf.),
D. Gläser (ex officio), C. Müller-Reible,
G. M. Neumaier, G. Wildhardt,
M. Witsch-Baumgartner

Weitere Fachgesellschaften, die dieses Modul mit tragen:

- Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner (BDT)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)
Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC)

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation

1.1. (100%) Um die Qualität der genetischen Diagnostik und der Befunderhebung zu garantieren, muss das Labor für alle Prozesse mit einer ausreichenden Anzahl von qualifizierten Mitarbeitern ausgestattet sein [2, 6, 13, 19, 21].

K: Eine unzureichende personelle Ausstattung führt zur Überlastung des Personals und gefährdet die Qualität der Untersuchung. Daher sollte die Anzahl der technischen Mitarbeiter und Laborleiter dem Probenaufkommen und der vorhandenen apparativen Ausstattung angemessen sein [8, 17]. Aufgrund der zahlreichen verschiedenen Untersuchungsmethoden und des hohen Anteils an In-Haus-Methoden, die in der molekulargenetischen Diagnostik Anwendung finden, sind besondere Erfahrungen bei der Durchführung der jeweiligen Untersuchungstechnik unabdingbar [32]. Dieses gilt auch bei der Interpretation von Daten (z. B. Sequenzdaten). Daher ist eine längere Einarbeitungszeit unter Aufsicht einer, in der jeweiligen Technik, erfahrenen Person notwendig [28]. Die Qualität von Untersuchungsergebnissen wird maßgeblich von der Qualifikation und technischen Durchführung der beteiligten Personen bestimmt. Individuelle Fehler stellen eine große Gefahr für die Qualität und Richtigkeit von Untersuchungsergebnissen dar [12, 30, 31]. Es ist Aufgabe der Laborleitung sicherzustellen, dass eine ausreichende Anzahl entsprechend qualifizierter und erfahrener Personen für die Durchführung der Untersuchungen zur Verfügung steht. Verantwortlichkeiten müssen durch die Laborleitung definiert und gegebenenfalls überwacht werden [8].

1.2. (97%) Für die technische Durchführung einschließlich der Supervision des Probeneingangs soll ein entsprechend qualifizierter Naturwissenschaftler oder Arzt verantwortlich sein [8, 28]. Die Indikationsstellung sowie die medizinische Beurteilung (siehe generellen Kommentar) des Befundes obliegen einem qualifizierten Arzt [21]. Die Befunderstellung und damit verbunden die Interpretation eines Befundes kann sowohl einem entsprechend qualifizierten Naturwissenschaftler (z. B. Fachhumangenetiker) als auch einem qualifizierten Arzt obliegen.

K: Zu den Voraussetzungen für die selbständige und verantwortliche Erstellung humangenetischer Befundberichte zählen die entsprechende Qualifikation (Facharzt für Humangenetik, Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, Fachhumangenetiker GfH/GAH) und der Nachweis einer mindestens zweijährigen Tätigkeit auf diesem Gebiet. Für spezielle, fachübergreifende Fragestellungen können gegebenenfalls auch andere Qualifikationen gelten, z. B. Facharzt für Transfusionsmedizin oder Facharzt für Laboratoriumsmedizin für die Diagnostik fetomaternaler Blutgruppen-Antigeninkompatibilitäten, für die HLA-Typisierung oder für die Diagnostik von Gerinnungsfaktoren und für das Hämostasesystem relevanter Faktoren.

1.3. (100%) Die technischen Mitarbeiter sollen eine für ihre Tätigkeit hinreichende Qualifikation und Berufserfahrung haben.

K: Bei geringer Berufserfahrung muss eine Einarbeitung und Überwachung durch eine hierfür qualifizierte Person gewährleistet sein [8]. Es sollen schriftliche Arbeitsplatzbeschreibungen und Einarbeitungspläne vorliegen. Die Mitarbeiter sollen vom Laborleiter schriftlich für die jeweiligen Prozesse und Untersuchungsverfahren autorisiert sein [17]. Auf die Bestimmungen des MTA-Gesetzes wird hingewiesen [23].

1.4. (100%) Der Laborleiter ist für die kontinuierliche Fortbildung des Personals verantwortlich.

K: Der Laborleiter soll die unter Statement 1.2 beschriebenen Voraussetzungen erfüllen und den aktuellen Stand seines Fachgebietes regelmäßig an seine Mitarbeiter weitergeben, um die gleichbleibende Qualität der molekulargenetischen Diagnostik zu gewährleisten [17]. Fortbildungsmaßnahmen betreffen die technische Fortbildung, Fortbildung zur Qualitätssicherung und zu Betriebsabläufen. Die Durchführung von Fortbildungsmaßnahmen ist zu dokumentieren [8].

2. Räumliche Voraussetzungen

2.1. (100%) Die Arbeitsräume sollen für Laborarbeiten geeignet sein. Es ist Sorge dafür zu tragen, dass nicht autorisierte Personen keinen Zugang hierzu haben. Das Labor muss einschlägige Regelungen und Auflagen des Gewerbeaufsichtsamtes und der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege einhalten (<http://www.bgw-online.de/internet/generator/Navibgw-online/homepage.html>).

K: Das Probenaufkommen soll ohne Beeinträchtigungen der Qualität der Untersuchungen abgearbeitet werden können. Dafür sind Räumlichkeiten in ausreichender Größe und angemessener technischer Ausstattung unabdingbar. Die Autorisierung zum Zugang ist schriftlich zu definieren. Zutrittsregelungen zu den Laborräumen dienen zum Schutz der Proben, Laborgeräte und Arbeitsmittel vor unerlaubtem Zugriff. Dies trifft im Besonderen für Räume zu, in denen z. B. radioaktive Arbeiten oder Arbeiten mit gefährlichen Stoffen durchgeführt werden [16, 17]. Zur Verhinderung von Unfällen und arbeitsplatzbedingten Erkrankungen

müssen die Arbeitsplätze entsprechend den arbeitsschutzrechtlichen Bestimmungen ausgestattet sein [16, 17].

2.2. (100%) Der Bereich der Probenvorbereitung soll vom Analysenbereich im Laboratorium räumlich getrennt sein. Eine räumliche Trennung der prä- und post-PCR-Bereiche ist unabdingbar. Eine effiziente Dekontamination der Arbeitsflächen in den Arbeitsräumen soll gewährleistet sein [8, 17]. Die Untersuchungsmaterialien sind getrennt von Kontrollmaterialien und Reagenzien zu lagern.

K: Die räumliche Trennung in prä- und post-Bereich beim Einsatz PCR-basierter Verfahren dient der Verhinderung von Kreuzkontaminationen [8, 37]. Zur Aufbewahrung von Proben, Kontrollmaterialien usw. muss ausreichend Lagerraum, mit den entsprechenden Lagerbedingungen, zur Verfügung stehen.

3. Apparative Voraussetzungen

3.1. (100%) Im Falle eines Ausfalls wichtiger Laborgeräte soll der Ablauf der Diagnostik nicht verzögert werden. Ist der Abschluss einer genetischen Untersuchung im vorgesehenen Zeitraum durch Geräteausfall nicht möglich, so ist der Einsender darüber zu informieren.

K: Eine Möglichkeit zur Absicherung der Diagnostik ist es, wichtige Laborgeräte in doppelter Ausführung vorzuweisen (back up-Geräte). Ist dies nicht möglich, soll ein schriftlicher Plan vorliegen, wie im Falle eines Geräteausfalls zu verfahren ist, um eine Weiterverarbeitung der Proben im vorgesehenen Zeitraum zu gewährleisten z. B. durch die Delegation der Diagnostik an ein entsprechend qualifiziertes Labor [17].

3.2. (100%) Für jedes diagnostisch relevante Gerät muss – soweit notwendig und sinnvoll – eine verständliche und leicht zugängliche betriebsspezifische Arbeits-/Betriebsanweisung bzw. Bedienungsanleitung des Herstellers vorliegen. Eine regelmäßige Wartung und ggf. Kalibrierung muss gewährleistet und dokumentiert werden [4, 12, 16, 17].

K: Um eine Diagnostik anbieten zu können, die dem aktuellen Stand der Technik entspricht, müssen Geräte vorhanden sein, die die erforderliche Leistung erreichen. Um einen reibungslosen Diagnostikablauf zu gewährleisten, sind bei vielen Geräten Wartungs- und Instandhaltungsverträge mit möglichst kurzen Reaktionszeiten nötig [4]. Alle Geräte dürfen nur durch geschultes und autorisiertes Personal bedient und gewartet werden [8]. Zertifikate und Berichte über Wartungsarbeiten oder Reparaturen nach Funktionsstörungen sind aufzubewahren. Defekte Geräte sind als solche entsprechend zu kennzeichnen und ggf. vor einer Reparatur oder einer Entsorgung zu dekontaminieren.

3.3. (100%) Für die Beschaffung von Chemikalien und Reagenzien sollen Kriterien festgelegt sein. Von wichtigen Chemikalien und Reagenzien soll eine Chargendokumentation erfolgen.

K: Chemikalien und Reagenzien sollten in sinnvollem Maße im Labor vorrätig sein, um eventuellen Engpässen bei Lieferungen entgegenzuwirken. Zur Rückverfolgbarkeit bei auftretenden diagnostischen Problemen ist bei Chemikalien und Reagenzien eine Chargendokumentation unverzichtbar [17].

4. Präanalytik

4.1. (94%) Jede molekulargenetische Labordiagnostik im Rahmen medizinisch-genetischer Fragestellungen bedarf der begründeten ärztlichen Indikationsstellung. Die Indikationsstellung obliegt dem anfordernden Arzt [21].

K: Molekulargenetische Diagnostik dient der diagnostischen oder differenzialdiagnostischen Abklärung von genetisch bedingten Symptomen, Erkrankungen oder Dispositionen (diagnostische Untersuchung), einschließlich der Ermittlung individueller Reaktionslagen auf Medikamente (pharmakogenetische Untersuchung) oder der Erkennung von Anlageträgerschaft und Erkrankungswahrscheinlichkeiten (prädiktive Untersuchung) [5, 21, 39]. Die Durchführung molekulargenetischer Untersuchungen erfordert einen ärztlichen Auftrag [21]. Ursachen genetisch bedingter Erkrankungen oder Eigenschaften können erblich (Keimbahnmutation), spontan entstanden (de novo Mutation) oder erworben (somatische Mutation) sein. Durch die Untersuchung einer genetischen Veränderung lassen sich klinische Diagnosen untermauern, gegebenenfalls ausschließen oder Dispositionen identifizieren.

4.2. (100%) Die Indikationsstellung und somit der Untersuchungsauftrag für jede molekulargenetische Analyse muss eindeutig, nachprüfbar und dokumentiert sein.

4.3. (94%) Die molekulargenetische Labordiagnostik setzt das aufgeklärte Einverständnis des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters sowie die Einhaltung der für ärztliche Maßnahmen geforderten Rahmenbedingungen (Aufklärungspflicht, Schweigepflicht, Datenschutz etc.) voraus. Im Rahmen der Einwilligung ist der Umfang der angeforderten

molekulargenetischen Labordiagnostik schriftlich zu definieren [21]. Darüber hinaus gehende Untersuchungen bedürfen einer erneuten schriftlichen Einwilligung.

K: Die gesetzlichen Bestimmungen, Richtlinien und Leitlinien zur Beratung, Aufklärung und Einwilligung vor einer genetischen Diagnostik und zur Untersuchung von Minderjährigen sind einzuhalten bzw. zu berücksichtigen [21]. Die Einwilligung nach Aufklärung soll schriftlich dokumentiert werden. Der Patient kann jederzeit die Einstellung der Analyse verlangen [21].

4.4. (94%) Bei der molekulargenetischen Labordiagnostik zur Absicherung klinischer Verdachtsdiagnosen muss spätestens nach Erhebung eines auffälligen Befundes dem Patienten bzw. dem gesetzlichen Vertreter eine Genetische Beratung durch einen für Genetische Beratung qualifizierten Arzt angeboten werden. Bei somatischen Genveränderungen ist eine genetische Beratung nicht grundsätzlich indiziert.

K: Die anfordernde oder untersuchende Stelle soll die Möglichkeit zur Genetischen Beratung sicherstellen. Die Inanspruchnahme der Genetischen Beratung durch die betroffene Person ist freiwillig [21].

4.5. (94%) Vor jeder vorgeburtlichen genetischen und jeder prädiktiven genetischen Untersuchung soll eine Genetische Beratung durch einen entsprechend qualifizierten Arzt erfolgen [21].

K: Prädiktive genetische Untersuchungen umfassen genetische Untersuchungen zur Abklärung der Wahrscheinlichkeit einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen bei den Nachkommen [21]. Unter Anlageträgern fasst diese Leitlinie klinisch gesunde Überträger ohne nennenswert erhöhte eigene Erkrankungswahrscheinlichkeit zusammen (z. B. Heterozygote für rezessive Mutationen, Träger balancierter Chromosomenveränderungen). Verzichtet ein Patient im Einzelfall auf die Genetische Beratung, ist dieser Verzicht schriftlich zu dokumentieren [21].

4.6. (97%) Eine molekulargenetische Untersuchung setzt in der Regel die Einsichtsfähigkeit der untersuchten Person voraus.

K: Eine molekulargenetische Untersuchung darf bei nicht einwilligungsfähigen Personen nur vorgenommen werden, wenn sich aus dem Befund unmittelbare Konsequenzen hinsichtlich präventiver oder therapeutischer Maßnahmen für die untersuchte Person und/oder eine genetisch verwandte Person ergeben oder wenn sich bei einer genetisch verwandten Person im Hinblick auf eine künftige Schwangerschaft nicht auf andere Weise klären lässt, ob eine bestimmte genetisch bedingte Erkrankung oder gesundheitliche Störung bei einem künftigen Abkömmling dieser genetisch verwandten Person auftreten kann [21]. Sind die zu untersuchenden minderjährigen Personen bzw. nicht einwilligungsfähigen Personen auch nach einer Genetischen Beratung nicht in der Lage, die Konsequenzen der genetischen Diagnostik zu erfassen, kann stellvertretend auch der gesetzliche Vertreter in die Untersuchung einwilligen.

4.7. (100%) Zur Untersuchung dürfen nur Proben angenommen werden, deren Art und Herkunft eindeutig bezeichnet sind. Dies schließt eine eindeutige Identifizierung des Patienten mit ein [17]. Diese soll durch zwei unabhängige Identifikationsmerkmale erfolgen (z. B. Vorname, Name, Geburtsdatum, Labornummer) [8, 17, 25].

K: Wenn Zweifel an der Herkunft, Eignung und/oder Qualität des Probenmaterials besteht, der sich nicht durch Rücksprache mit dem Einsender klären lässt, muss das molekulargenetische Labor den Einsender hierauf sowie auf die eingeschränkte Sicherheit der diagnostischen Aussage schon vor der Durchführung hinweisen. Gegebenenfalls ist eine neue Probe anzufordern, die Untersuchung abzulehnen oder auf eine eingeschränkte diagnostische Aussage im Befund hinzuweisen [25]. Entsprechende Abweichungen sind im Befundbericht zu beschreiben (z. B. falsche Blutmonovette, nicht beschriftete Monovette, überlange Transportzeit etc.) [8, 13].

4.8. (100%) Der Umfang einer Untersuchung soll dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen. Er wird durch die Anforderung des Arztes und die Einwilligung des Patienten definiert und soll der jeweiligen Fragestellung angemessen sein. Hierbei sollen – wenn vorhanden – krankheitsbezogene Diagnostikleitlinien und Indikationskriterien umgesetzt werden [5, 11].

K: Es soll gewährleistet sein, dass die Untersuchungen so durchgeführt werden, dass mit adäquatem Aufwand ein möglichst hoher diagnostischer Zugewinn für den Patienten erzielt wird. Die gewählten Untersuchungsverfahren sollen der Fragestellung des individuellen Falles angepasst sein.

5. Untersuchungsverfahren

5.1. (100%) Das Labor muss sicherstellen, dass jedes Verfahren (kommerziell und „In-Haus“) dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechende Leistungsmerkmale besitzt [17]. Hierzu soll das Verfahren vor der diagnostischen Anwendung eine Validierung durchlaufen, in der die analytische Zuverlässigkeit des Verfahrens ermittelt wird. Dabei

sind veröffentlichte, krankheitsspezifische Leitlinien zur genetischen Labordiagnostik zu beachten. Für alle Untersuchungsverfahren müssen schriftliche Arbeitsanweisungen vorliegen.

K: Wegen der wissenschaftlichen und technischen Dynamik des Faches Humangenetik/Medizinische Genetik ist der Anteil an sogenannten In-Haus-Verfahren in der genetischen Diagnostik hoch. Es werden laufend neue Methoden zur In-vitro-Diagnostik von Nukleinsäuren entwickelt und tatsächlich gibt es bis heute kein festgelegtes molekulargenetisches „Referenzverfahren“ im Sinne der RiLiBÄK2008 [40]. Nach dem Medizinproduktegesetz (MPG) [22] und der Medizinprodukte-Betreiber-Verordnung [33] bedürfen im Haus hergestellte In-vitro-Diagnostika einer Konformitätsbewertung, die üblicherweise im Rahmen einer Validierung durchgeführt wird. Analog fordert auch der Abschnitt 6.2.2. der RiLiBÄK2008: „Das Laboratorium darf nur validierte Untersuchungsverfahren einsetzen. Es muss das für die Validierung verwendete Verfahren und die erhaltenen Ergebnisse dokumentieren“. [40].

Daraus ergibt sich unmittelbar die Pflicht zur Validierung aller im Labor eingesetzten Verfahren, also nicht nur der selbst entwickelten. Es ist ein verbreitetes Missverständnis, dass für CE-markierte Produkte eine Validierung generell nicht notwendig sei. Das CE-Kennzeichen ist der äußere Nachweis einer Konformitätsbewertung nach der IVD-Richtlinie 98/79/EG (in Deutschland umgesetzt durch das MPG). Die IVD-R verpflichtet jedoch „nur“ zur Dokumentation des Produktionsprozesses und macht keine Vorgaben zu Umfang und Tiefe einer Validierung [38]. Ferner tragen viele CE-markierte Produkte dennoch den Hinweis „Not for diagnostic use in humans“. Der Grund dafür liegt im Haftungsausschluss des Herstellers für diagnostische Fehler, die mit solchen Produkten gemacht werden könnten. Im Umkehrschluss liegt damit die Verantwortung für die Zuverlässigkeit der diagnostischen Ergebnisse, die mit solchen Produkten erstellt worden sind, beim Anwender, also dem Labor. Die Zuverlässigkeit kann nur im Rahmen einer Validierung ermittelt werden.

Eine Validierung kann nur dann entfallen, wenn ein Produkt (z. B. Testkit) zur diagnostischen Anwendung beim Menschen zugelassen ist oder der Hersteller detaillierte Angaben zu der vorgenommenen Validierung macht. Auch in diesen Fällen ist aber ein Nachweis der richtigen Verwendung der Komponenten erforderlich (Verifizierung).

In-Haus-Verfahren müssen grundsätzlich im Hinblick auf ihre analytischen Leistungsdaten validiert werden. Dazu gehören bei molekulargenetischen Verfahren v. a. Spezifität, Selektivität und Interferenz, die i. d. R. bereits bei der Testentwicklung ermittelt werden. Dazu kommen die Ermittlung der Sensitivität und Robustheit (Präzision) sowie der Messunsicherheit, die vor allem bei der Fragmentlängenbestimmung erforderlich ist. Für die drei letztgenannten Parameter sind unabhängige Kontrollmaterialien erforderlich, die den Bereich der in Frage kommenden Allele möglichst gut abbilden sollen. Eine Anleitung zur Entwicklung eines Validierungsverfahrens für molekulargenetische Methoden liefern beispielsweise Mattocks et al. [29].

5.2. (97%) Das analytische Spektrum der molekulargenetischen Diagnostik umfasst qualitative und quantitative Parameter. Untersuchungsmaterialien sind Nukleinsäuren (DNA, RNA) aus Patientenproben [4, 8, 24, 35].

K: Zur qualitativen molekulargenetischen Analytik zählen z. B. die direkte Gendiagnostik zur Suche von Keimbahnmutationen oder zur Erhebung des Genotyps einzelner Loci, die indirekte Gendiagnostik mittels polymorpher Marker und der Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Zur quantitativen molekulargenetischen Analytik zählen z. B. Verfahren zur Feststellung/Quantifizierung einer Heteroplasmie oder eines Mosaikstatus hinsichtlich genomischer Mutationen, genomischer Deletionen oder Amplifikationen, somatischer oder Tumor-assoziiertes Mutationen, Tumor-assoziiertes Transkripte und des Methylierungsstatus einzelner Gene.

5.3.1. (97%) Die Indikation für eine molekulargenetische Pränataldiagnostik ergibt sich entweder aus der Familienanamnese oder durch auffällige Befunde im Ultraschall bzw. MRT oder durch andere auffällige Laborparameter [1, 5, 39].

5.3.2. (100%) Bei positiver Familienanamnese soll eine molekulargenetische Pränataldiagnostik in der Regel nur durchgeführt werden, wenn zuvor eine Mutation oder Prämutation innerhalb der Familie identifiziert worden ist. Ausnahmen stellen Methoden der indirekten Genanalyse/Kopplungsanalyse dar. [5, 7, 20].

K: Falls möglich, soll dem Labor, das die Pränataldiagnostik durchführt, eine Probe eines Mutations- bzw. Prämutationsträgers aus der Familie für die interne Qualitätskontrolle zur Verfügung stehen. Andernfalls muss die familiäre Mutation eindeutig schriftlich dokumentiert sein.

5.4.1. (100%) Bei der molekulargenetischen Pränataldiagnostik an fetalem Material muss die Notwendigkeit einer Kontaminationsabklärung überprüft werden. Hierzu ist eine Blut- oder DNA-Probe der Mutter erforderlich [4, 27, 41]. Falls die Kontamination durch das pränatale Testergebnis ausgeschlossen ist, muss dieses den gleichen Sensitivitätskriterien unterliegen [3]. Wenn eine entsprechende Kontaminationsuntersuchung nicht erfolgt, so ist im Befund darauf hinzuweisen [3, 39]. Ergeben sich Hinweise auf Vorliegen einer maternalen Kontamination, muss das molekulargenetische Labor den Einsender hierauf sowie auf die eingeschränkte Sicherheit der diagnostischen Aussage unverzüglich hinweisen. Auf eine eingeschränkte diagnostische Aussage ist auch im Befund hinzuweisen [3, 39].

K: Ausnahmen stellen Untersuchungsergebnisse dar, die selbst Kontaminationen mit mütterlichem Gewebe ausschließen.

5.4.2. (100%) Zum Ausschluss einer maternalen Kontamination muss das Ergebnis von mindestens zwei informativen Markern vorliegen. Der Kontaminationstest soll mindestens eine Sensitivität von 10% besitzen [3, 4].

K: Eine Sensitivität von 10% bedeutet, dass eine maternale Verunreinigung von 10% (DNA-Anteil) durch die verwendete Methode erkannt werden muss.

5.5. (94%) Die Richtigkeit der Ergebnisse pränataler Untersuchungen soll durch Kontrollmechanismen für jedes Stadium der Untersuchung gewährleistet sein [8, 27].

K: Die beste Methode der Qualitätskontrolle wäre eine Untersuchung von drei unabhängigen Villi aus einer Chorionzottenentnahme [37]. Ansonsten gibt es eine Vielzahl von möglichen Kontrolluntersuchungen, im einfachsten Fall wiederholt man die Analyse, wobei es am besten ist, die pränatale DNA einzeln, ohne etwaige Kontroll-DNAs einzusetzen [8]. Die Ergebnisse von pränatalen genetischen Analysen dienen häufig als Grundlage für eine Entscheidung über die Fortsetzung der Schwangerschaft. In der Regel steht nur eine fetale Probe für die Analyse zur Verfügung und es ist ein erheblicher Zeitdruck gegeben. Erfahrungen aus Ringversuchen zeigen, dass die Fehlerquote molekulargenetischer Untersuchungen bei 2-5% liegt [15, 26, 34, 36] und dass Fehler in allen Phasen des Untersuchungsprozesses auftreten können. Dabei überwiegen falsch-negative Befunde. Aus diesen Gründen soll das Labor in Abhängigkeit von der jeweiligen analytischen Situation Kriterien entwickeln, wie die Präanalytik, die analytischen Ergebnisse, ihre Interpretation und Befundung bestmöglich abgesichert werden können [3, 4]. Dies kann durch geeignete Kontrolluntersuchungen, durch Wiederholung der Untersuchung oder durch Bestätigung mithilfe einer zweiten Methode erfolgen. Andere Möglichkeiten sind die parallele Untersuchung von zwei Aliquots derselben Probe oder die Plausibilitätsprüfung anhand von anderen Befunden (z. B. Ultraschall bei v. a. Skelettdysplasien). Das Labor soll ein Bewusstsein für die Problematik entwickeln, Entscheidungskriterien festlegen und praktische Prozesse etablieren.

6. Qualitätssicherung

6.1. (94%) Das Labor muss eine interne Qualitätssicherung durchführen. Die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird. In allen Untersuchungsgängen sind - je nach Notwendigkeit - geeignete positive bzw. negative Kontrollmaterialien mitzuführen, die die Spezifität der Untersuchung sicherstellen können. Zu diesem Zweck soll das Labor eine Sammlung geeigneter Kontrollmaterialien anlegen, die eindeutig gekennzeichnet und getrennt von den diagnostischen Proben gelagert werden. Bei allen PCR-basierten Verfahren muss in jedem Ansatz eine Reagenzienkontrolle ohne genomische DNA mitlaufen („Kontaminationskontrolle“) [8, 17].

K: Nach § 5(2) GenDG [21] müssen die Analysen nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik durchgeführt und hierfür ein System der internen Qualitätssicherung eingerichtet werden. Das Labor soll für alle Analyseverfahren über schriftliche Arbeitsanweisungen verfügen, die dem internationalen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Die Kennzeichnung der Untersuchungsmaterialien und die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird [8, 10, 17, 37, 42]. Qualitätsrelevante Arbeitsschritte müssen – soweit möglich – dokumentiert werden. Das Einbeziehen von Kontrollproben in den diagnostischen Arbeitsablauf ist unverzichtbar, um eine konstante Qualität der Untersuchung sicherzustellen und zu dokumentieren. Hierzu soll für jede Untersuchung eine Sammlung unterschiedlicher Positivkontrollen vorliegen, die nach einem definierten Verfahren im Wechsel parallel zur Patientenprobe mit analysiert werden. Die Kontrollen sollen den Bereich der in Frage kommenden Allele (z. B. „normal“ und „pathologisch“ bei Repeaterkrankungen) möglichst gut abbilden. Die Arbeitsabläufe müssen so organisiert sein, dass eine Verwechslung zwischen Patienten- und Kontrollprobe verhindert wird. Bei der pränatalen Diagnostik kann auf eine Positivkontrolle verzichtet werden, um eine Verwechslung auszuschließen [17].

6.2. (97%) Die dokumentierte Validierung aller Verfahren ist die Voraussetzung, um eine Methode anbieten zu können [8, 17]. Es soll für jede Analysetechnik eine Mindestzahl von Analysen durchgeführt werden, die geeignet ist, in einem Labor die notwendige Expertise zur Aufrechterhaltung der Analysequalität sicher zu stellen.

6.3. (100%) Das Labor ist verpflichtet, an qualitätssichernden Ringversuchen oder, wenn diese nicht angeboten werden, an alternativen Laborvergleichsverfahren teilzunehmen.

K: Die erfolgreiche Teilnahme an externen qualitätssichernden Maßnahmen (Ringversuche) ist ein objektiver Beleg für die Qualität eines Labors. Soweit Ringversuche angeboten werden, muss das Labor an für sein diagnostisches Spektrum relevanten Ringversuchen regelmäßig teilnehmen [21]. Wo keine Ringversuche angeboten werden, ist der Austausch von Kontrollproben in geeigneten zeitlichen Abständen mit anderen Laboren dringend zu empfehlen [13]. Ergeben sich aufgrund der externen Qualitätssicherung Mängel bei der Durchführung einer Labordiagnostik, so ist eine Fehlersuche und Korrektur des bemängelten Untersuchungsverfahrens vorzunehmen [8, 12, 14, 17, 18, 31].

7. Postanalytik

7.1. (97%) Im Rahmen der Validierung und internen Qualitätssicherung sollen – wo das aufgrund der verwendeten Untersuchungsverfahren möglich ist – Qualitätsparameter erhoben werden. Auf Basis dieser Qualitätsparameter sollen Kriterien für die analytische Freigabe der Daten für die Befundung schriftlich festgelegt werden.

7.2. (100%) Die Freigabekriterien sollen eindeutige Vorgaben enthalten, unter welchen Umständen die Untersuchung zu wiederholen ist [12, 17, 42].

K: Die Person, die die analytische Freigabe vornimmt, muss über die Methode und ihre Grenzen genaue Kenntnis haben. Auch sollte die Datenfreigabe nach Möglichkeit durch zwei Personen erfolgen [9]. Die ermittelten Kriterien für die analytische Freigabe können z. B. zu drei Qualitäten der Ergebnisdaten führen: klares Ergebnis, nicht perfekt aber berichtbar, nicht berichtbar.

7.3. (100%) Bezüglich der Archivierung und Vernichtung von Untersuchungsmaterialien müssen die geltenden rechtlichen Bestimmungen eingehalten werden [21].

8. Befunde

8.1. (100%) Die Befundung dient der Übermittlung des Ergebnisses einer labordiagnostischen Untersuchung an den Auftraggeber. Die Befunderstellung einer molekulargenetischen Diagnostik bedarf einer wissenschaftlich begründeten genetischen Beurteilung. Dabei soll eine Interpretation des Ergebnisses erfolgen, die sich an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientiert und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthält.

8.2. (97%) Die schriftliche humangenetische oder fachgebundene Beurteilung eines molekulargenetischen Befundes soll auch für Ärzte ohne humangenetisches Spezialwissen verständlich sein. Der Befund selbst und die Schlussfolgerungen sollen klar hervorgehoben sein und die diagnostische Fragestellung soll beantwortet werden.

8.3. (100%) Gegebenenfalls soll im Befundbericht auf die Notwendigkeit einer Genetischen Beratung und ihre Bedeutung im Hinblick auf die Konsequenzen des erhobenen Befundes für den Untersuchten und dessen Familie hingewiesen werden.

8.4. (94%) Im Einzelnen soll die schriftliche humangenetische oder fachgebundene genetische Beurteilung eines molekulargenetischen Befundes Folgendes enthalten [4, 8, 24, 35, 42]:

- Seitenzahl und Gesamtseitenzahl (z. B. 1 von 2)
- Name und Adresse des untersuchenden Labors sowie Name des verantwortlichen Laborleiters
- Name und Adresse des anfordernden Arztes, der Klinik, des Instituts etc.
- Befunddatum
- Name, Geburtsdatum und Geschlecht der untersuchten Person, gegebenenfalls deren ethnische Zugehörigkeit (wenn es für die Bewertung relevant ist, z. B. aufgrund unterschiedlicher Mutationshäufigkeiten in verschiedenen ethnischen Gruppen)
- Labornummer oder Aktenzeichen zur eindeutigen Identifizierung der untersuchten Person bzw. Probe
- Art des eingesandten Untersuchungsmaterials (z. B. EDTA-Blut, Amnionzellen, Chorionzotten, DNA etc.)
- Eingangsdatum
- Angabe der Diagnose oder Verdachtsdiagnose und der Indikation bzw. diagnostischen Fragestellung
- Eigenanamnese, soweit bekannt und erforderlich
- Familienanamnese, soweit bekannt und erforderlich
- Kennzeichnung auswärtig erhobener Vorbefunde mit Angabe des entsprechenden Labors
- Angewandte Methode(n) und Untersuchungsumfang [Benennung der untersuchten Gene, verwendete Datenbank-einträge, z. B. Referenzsequenzen mit Identifikationsbezeichnung (z. B. Genbank-Accession-No., Transkripte) untersuchte Mutationen, Detektionsrate unter Berücksichtigung der Ethnizität]
- Kurze und eindeutige Angabe des Untersuchungsergebnisses als Genotyp in der international gültigen Nomenklatur (HGVS, siehe <http://www.hgvs.org/mutnomen/>)
- Angabe von Polymorphismen nur dann, wenn dies zur Erfüllung des Untersuchungsauftrags erforderlich ist oder wenn zur Abklärung des Befundes nach dem Stand der Wissenschaft auch die Untersuchung verwandter Personen erforderlich war

- An der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zur klinischen Bedeutung des Befundes
- Angabe von Referenzen, wenn sie maßgeblich zur Befundinterpretation herangezogen wurden
- Gegebenenfalls Empfehlung zu weiteren Untersuchungen oder Untersuchungen von Familienangehörigen oder des Partners
- Gegebenenfalls Hinweis auf die eingeschränkte Aussagekraft des Befundes sowie eine Bewertung der Notwendigkeit und Erfolgsaussichten weiterführender Untersuchungen
- Im Befund soll ein Hinweis auf einen eventuell telefonisch bereits durchgegeben Befund (Erstergebnisse) und eine evtl. Korrektur dieser enthalten sein
- Unterschrift des/der verantwortlichen Arztes/Ärzte sowie aller maßgeblich an der Befunderstellung beteiligten Ärzte/Naturwissenschaftler.

Literaturverzeichnis

- Aichinger E, Zerres K, Grimm T (2008) Grundlagen der pränatalen Diagnostik. *medgen* 20:315–324
- Aulehla-Scholz C, Müller-Reible CR (2003) Checkliste Humangenetik – Molekulargenetische Untersuchungen DACH Sektorkomitee Medizinische Laboratorien. http://www.bvdh.de/download/Checkliste_Humangenetik_Molekulargenetik.pdf
- Allen S, Mounford R, Butler A, Mann K, Treacy B (2008) UK Clinical Molecular Genetics Society. Practice guidelines for the testing for maternal cell contamination (MCC) in prenatal samples for molecular studies. http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/MCC_08.pdf
- American College of Medical Genetics (2008) ACMG standards and guidelines for clinical genetic laboratories. http://www.acmg.net/AM/Template.cfm?Section=Laboratory_Standards_and_Guidelines&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=6044
- Aretz S, Propping P, Nöthen MM (2006) Indikationen zur molekulargenetischen Diagnostik bei erblichen Krankheiten. *Dt Ärztebl* 103:A550–A555
- Berufsgenossenschaft Chemie – BGI 850-0 (2008) Sicheres Arbeiten in Laboratorien. <http://bgi850-0.vur.jedermann.de/index.jsp>
- Canadian Guidelines for Prenatal Diagnosis (2001) Genetic Indications for Prenatal Diagnosis, No. 105. <http://www.sogc.org/guidelines/public/105e-cpg1-june2001.pdf>
- CDC Recommendations and Report (2009) Good Laboratory Practices for Molecular Genetic Testing for Heritable Disease and Conditions. *MMWR*, 58, RR-6:14–16. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5806a1.htm>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2008) Verification and validation of multiplex nucleic acid assays; approved guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; Publication no. MM17-A. <http://www.clsi.org/>
- Clinical Molecular Genetics Society (2003) Practice Guidelines for Internal Quality Control within the Molecular Genetics Laboratory. <http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC.pdf>
- Clinical Utility Gene Cards: http://www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL.htm
- Cowan TM, Strovel ET (2008) Management and quality assurance in the biochemical genetics laboratory. *Curr Protoc Hum Genet* 17.7. <http://www.currentprotocols.com/protocol/hg1707>
- DACH Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie (2008) QM-VA 0900-31/ Version 04 Fragebogen zur DIN EN ISO 15189 für medizinische Laboratorien Allgemeiner Teil. http://www.dach-gmbh.de/download_labor.html#Medizin
- Dequeker E, Cassiman JJ (2000) Genetic testing and quality control in diagnostic laboratories. *Nat Genet* 25:259–260
- Dequeker E, Ramsden S, Grody WW, Stenzel TT, Barton DE (2001) Quality control in molecular genetic testing. *Nat Rev Genet* 2:717–723
- Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie GmbH (2008) Gremienbeschlüsse für den Bereich Medizinische Labordiagnostik. <http://www.dach-gmbh.de/DACHDok/Beschluesse/Medizin.pdf>
- DIN EN ISO 15189 (2007) Medizinische Laboratorien – Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz Deutsche Fassung EN ISO 15189
- Dorn-Beineke A, Ahmad-Nejad P, Pfeiffer U, Ramsden S, Pazzagli M, Neumaier M (2006) Improvement of technical and analytical performance in DNA sequencing by external quality assessment-based molecular training. *Clin Chem* 52:2072–2078
- E.C.A. (2006) Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance, Guidelines Version 1.1. E.C.A. Newsletter 17:13–32
- Genetics in Family Medicine (2007): The Australian Handbook for General Practitioners
- Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen (Gendiagnostikgesetz; GenDG), Fassung vom 31.07.2009. *Bundesgesetzblatt* 50:2529–2538
- Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG); Neufassung 7. August 2002 (*Bundesgesetzblatt* I S. 3146)
- Gesetz über technische Assistenten in der Medizin (MTA-Gesetz – MTA-G) vom 2. August 1993 (*BGBI.* I S. 1402), das zuletzt durch Artikel 23 des Gesetzes vom 2. Dezember 2007 (*BGBI.* I S. 2686) geändert worden ist
- Gulley ML, Brazziel RM, Halling KC (2007) Clinical Laboratory Reports in Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 131:852–863
- Lippi G, Banfi G, Buttarello M et al (2007) Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 45:728–736
- Losekoot M, Bakker B, Laccone F, Stenhouse S, Elles R (1999) A European pilot quality assessment scheme for molecular diagnosis of Huntington's disease. *Eur J Hum Genet* 7:217–222
- MacDonald F (2008) Practice of Prenatal Diagnosis in UK. *Clinical Risk* 14:218–221
- Maddalena A, Bale S, Das S, Grody W, Richards S; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee (2005) Technical Standards and Guidelines: Molecular Genetic Testing for Ultra-Rare Disorders. *Genet Med* 7:571–583
- Mattocks CJ, Morris MA, Matthijs G et al (2010) A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic tests. *Eur J Hum Genet* 18:1276–1288
- McGovern MM, Benach MO, Wallenstein S, Desnick RJ, Keenlyside R (1999) Quality Assurance in Molecular Genetic testing Laboratories. *JAMA* 281:835–840
- McGovern MM, Benach M, Wallenstein S, Boone J, Lubin IM (2003) Personnel Standards and Quality Assurance Practices of Biochemical Genetic Testing Laboratories in the United States; *Arch Pathol Lab Med* 127:71–76

- McGovern MM, Elles R, Beretta I et al (2007) Report of an international survey of molecular genetic testing laboratories. *Community Genet* 10:123–131
- Medizinprodukte-Betreiberverordnung; Neubekanntmachung vom 21. August 2002 (BGBl. I S. 3396)
- Mueller CR, Kristoffersson U, Stoppa-Lyonnet D (2004) External quality assessment for mutation detection in the BRCA1 and BRCA2 genes: EMQN's experience of 3 years. *Ann Oncol* 15 Suppl 1:114–117
- Organisation for Economic Co-operation and Development (2007) OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing. <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>
- Patton SJ, Wallace AJ, Elles R (2006) Benchmark for evaluating the quality of DNA sequencing: proposal from an international external quality assessment scheme. *Clin Chem* 52:728–736
- Patton S, Stenhouse S (2002) Draft Best Practice Guidelines for Laboratory Internal Quality Control EMQN. http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC_EMQN.pdf
- Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:de:PDF>
- Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen (1998). *Dt Arztebl* 95:A3236–A3242
- RiLiBÄK2008 (Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen) (2008). *Dt Arztebl* 105:A341–A355
- Schrijver I, Cherny SL, Zehnder JC (2007) Testing for Maternal Cell Contamination in Prenatal Samples. *Journal of Molecular Diagnostics* 9:394–400
- Schweizer Gesellschaft für Medizinische Genetik (2003) Best practice guidelines on reporting in molecular genetic diagnostic laboratories in Switzerland. http://www.sgm-g.ch/user_files/images/SGMG_Reporting_Guidelines.pdf

Glossar

- Fachhumangenetiker** Zusatzqualifikation eines Naturwissenschaftlers, der das 5-jährige Kurrikulum gemäß Weiterbildungsordnung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH; Stand 4.3.2009) erfolgreich absolviert hat. Die verliehene Berufsbezeichnung ist ein Nachweis für die erworbene Kompetenz. Sie dient der Qualitätssicherung der humangenetischen Diagnostik.
- In-Haus-Methode** Bezeichnet eine Testmethode, die nicht kommerziell als validiertes In-vitro-Diagnostikum (IVD) erworben werden kann. Zumeist definiert das Labor für eine In-Haus-Methode Umfang und technische Umsetzung einer molekulargenetischen Analyse. Gerade die Auswahl relevanter Transkript-Varianten oder beispielsweise geeigneter Primer-Sequenzen für die PCR-Methode haben großen Einfluss auf die Sensitivität des Analyseverfahrens und müssen Standardisierungs- und Validierungsprozesse durchlaufen.
- Laborleitung** Das medizinische Laboratorium muss unter fachlich qualifizierter Leitung stehen. In die Verantwortlichkeit der Leitung gehören fachliche, organisatorische, Verwaltungs-, Schulungs- und Fortbildungsaufgaben sowie die Beratung.
- Messunsicherheit** Die Messunsicherheit des Schätzwertes grenzt einen Wertebereich ein, innerhalb dessen der wahre Wert der Messgröße liegt. Eine Wahrscheinlichkeit dazu ist nicht angebar. Das Ergebnis einer Messung ist erst durch Schätzer und Messunsicherheit definiert. Sinn und Ziel des Schätzens von Messunsicherheiten ist es, Intervalle festzulegen, die die wahren Werte der Messgrößen einschließen oder „lokalisieren“ sollen.
Ein Schätzwert der Messunsicherheit ist für alle quantitativen Analysen relevant (zum Beispiel Repeat-Expansionen, Fragmentlängenanalysen, Southern-Blot-Analysen). Insbesondere die Unterscheidung von grenzwertigen Messwerten erfordert die Kenntnis der Messungenauigkeit, um eine fundierte Unterscheidung zwischen „normal“ und „pathologisch“ zu ermöglichen.
- prä-PCR** Bezeichnet alle analytischen Prozeduren im Ablauf einer molekulargenetischen Diagnostik, bevor eine PCR stattgefunden hat (low-copy Arbeiten).
- prä-PCR-Bereich** Alle Räumlichkeiten, in welchen diese Prozeduren durchgeführt werden.
In diesem Bereich befinden sich der Probeneingang, die DNA/RNA-Präparation, die Probenlagerung, die Primer- und Chemikalien-Lagerung, Pipettierarbeitsplätze für den PCR-Setup.
Thermocycler sollten nicht im prä-PCR-Bereich aufgestellt sein.
- post-PCR** Bezeichnet alle analytischen Prozeduren im Ablauf einer molekulargenetischen Diagnostik, nachdem eine PCR stattgefunden hat (high-copy Arbeiten).
- post-PCR-Bereich** Alle Räumlichkeiten, in welchen diese Prozeduren durchgeführt werden.
In diesem Bereich befinden sich (üblicherweise) die Thermocycler, Lagerung von Amplifikaten, Lagerung von Sequenzierchemikalien, Agarose-Gel-Elektrophorese, Sequenziermaschinen.
Reagentien und Geräte aus dem post-PCR-Bereich dürfen nicht für prä-PCR-Arbeiten benutzt werden oder ohne effiziente Dekontamination in den prä-PCR-Bereich verbracht werden.
- Referenzmaterial/Kontrollmaterial**
In der Regel DNA-Proben mit auffälligen Genotypen, die regelmäßig in den Testmethoden als Positiv-Kontrollen mitgeführt werden. Diese Materialien müssen besonders gekennzeichnet sein und dürfen nicht gemeinsam mit den Analysenproben gelagert werden, um Verwechslungen möglichst unmöglich zu machen.
- Reproduzierbarkeit/Präzision** „Reproduzierbarkeit“ bezeichnet die Konstanz eines Messwertes in wiederholten Messungen.

Reproduzierbarkeit dient deshalb als ein Maß der Variabilität zwischen gleichartigen Messungen (beispielsweise an verschiedenen Tagen oder auf verschiedenen Thermocyclern etc.).

„Präzision“ meint die Nähe von wiederholten Messwerten (beispielsweise bei einer Fragmentlängenbestimmung). Dabei kann auch ein präziser Messwert (wenig Streuung einer Replikatmessung) absolut inakkurat sein (der Mittelwert der Messwerte weicht zu stark von der Zielgröße ab).

Ringversuche/externe Qualitätssicherung Externe Qualitätssicherung beinhaltet den Vergleich der analytischen und interpretatorischen Leistungen des teilnehmenden Labors gegen einen unabhängigen Standard. Seit 1998 werden europäische Ringversuche über EMQN (www.emqn.org) organisiert. Dort sind auch „Best-Practice“-Informationen für eine Reihe von Indikationsgruppen (beispielsweise erbliche Tumorerkrankungen, Hämoglobinopathien etc.) einsehbar.

Sensitivität „Analytische“ Sensitivität bezeichnet den Anteil biologischer Proben, die ein positives Testergebnis haben und die korrekt als positiv klassifiziert wurden. Davon unabhängig wird auch die klinische Sensitivität benutzt, welche beschreibt, welcher Anteil von Patienten mit einem Phänotyp einen positiven Testwert hat.

Spezifität „Analytische“ Spezifität bezeichnet den Anteil biologischer Proben, die ein negatives Testergebnis haben und die korrekt als negativ klassifiziert wurden. Wiederum sollte der analytische Begriff nicht mit dem klinischen Begriff verwechselt werden.

Validierung Bestätigung durch Untersuchungen und objektive Belege, dass die speziellen Voraussetzungen für einen genetischen Test erfüllt sind. Die Validierung gewährleistet die Sicherheit und Zuverlässigkeit eines genetischen Tests für den zugrundeliegenden Phänotyp.

Validierung ist dabei ein fortlaufender Prozess des Qualitätsmanagements im diagnostischen Labor. Er umfasst alle prä- und postanalytischen Schritte und evaluiert technische und diagnostische Eigenschaften eines Tests.

Verifizierung Bestätigung durch objektive Belege, dass spezifische Messwerte im diagnostischen Ablauf eingehalten werden.

Die Verifizierung kann sich beispielsweise auf vor-validierte In-vitro-Diagnostika (IVD) beziehen, von denen im Prozess der Verifizierung vor Ort gezeigt werden muss, dass die Kit-Vorgaben erreicht werden.

Modul Molekularzytogenetische Labordiagnostik

Autoren des Moduls:

A. Dufke, H. Engels (federf.), C. Haferlach,

J. Kohlhase, T. Liehr (ex officio), S. Neubauer, B. Pabst, R. Siebert, H. Tönnies, A. Weise

Weitere Fachgesellschaften, die dieses Modul mit tragen:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)

Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)

Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)

Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)

Einleitung

Molekularzytogenetische Methoden wie In-situ-Hybridisierung/ISH (zumeist Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, FISH) ermöglichen unter anderem den Nachweis von chromosomalen Aberrationen, die mit den üblichen konventionell-zytogenetischen Techniken nicht erfasst bzw. strukturell nicht eindeutig bestimmt werden können [20, 38]. Sie erlauben zudem schnelle Aussagen, ob bestimmte Gene oder Chromosomenregionen vorhanden sind und ob Aneusomien oder Lageveränderungen vorliegen [40]. Die durch molekularzytogenetische Labordiagnostik nachgewiesenen Regionen sind oft deutlich kleiner als die mit zytogenetischen Methoden erfassbaren und größer als die mit molekulargenetischen Methoden darstellbaren [49]. Die Sonderstellung zwischen der Zytogenetik und der Molekulargenetik eröffnet der molekularen Zytogenetik ein weites diagnostisches Anwendungsgebiet. Inhalt dieser Leitlinie sind drei weitgehend voneinander abgrenzbare Anwendungsbereiche:

Die **konventionelle molekulare Zytogenetik/ISH**, die die Anwendung der In-situ-Hybridisierung/ISH; zumeist als Fluoreszenz In-situ-Hybridisierung/FISH mit Mikrodeletions-, Mikroduplikations-, Subtelomer-, und andere Lokusspezifischen Sonden, Zentromer-, Teilchromosomen- (pcp-), Ganzchromosomen- (wcp-), Multiplex-FISH- (M-FISH)/Spectral Karyotyping (SKY-), FISH-Bänderungs- (mBand/MCB-) und ähnlichen Sonden sowie reverse FISH auf Metaphasechromosomen und/oder Interphasekernen umfasst [54].

Die **molekulare Karyotypisierung** mittels Array-Analyse (z. B. array-CGH, SNP-arrays) ermöglicht genomweit und hochauflösend die Suche nach Mikrodeletionen und -duplikationen. Inhalt dieses Abschnitts der Leitlinie ist die mo-

lekulare Karyotypisierung bei klinisch-genetischen Fragestellungen mit Verdacht auf submikroskopische konstitutionelle Chromosomenimbilanzen. In vielen Studien zur unerklärten mentalen Retardierung (meist vergesellschaftet mit weiteren angeborenen Auffälligkeiten und Fehlbildungen) wurden bei bis zu 20% der Patienten als ursächlich eingeschätzte submikroskopische Kopienzahlveränderungen nachgewiesen [39].

Die **molekulare Tumor-Zytogenetik** dient zum Nachweis somatischer genetischer Veränderungen in Tumorzellen. Sie ermöglicht die Bestätigung von in der Chromosomenbänderungsanalyse beobachteten Karyotypveränderungen und kann bei kleinen Klonen zur Sicherung der Klonalität dienen. Sie wird verwendet zur Bestätigung einer Verdachtsdiagnose (z. B. CML, AML M3/M3v) und um eine prognostische Einschätzung anhand der beobachteten Aberrationen (z. B. CLL, Multiples Myelom) vorzunehmen. Außerdem kann mittels FISH eine Beurteilung des Ansprechens auf Therapie (z. B. Her2-Amplifikation) einschließlich der Erkennung eines Rezidivs erfolgen. Ferner werden FISH-Analysen durchgeführt, um eine Einteilung der hämatologischen Erkrankung gemäß der WHO-Klassifikation [55] (z. B. CEL, AML mit rekurrenten Aberrationen) vornehmen zu können. Wie in der unter Punkt 1 aufgeführten konventionellen molekularen Zytogenetik kommen hier verschiedene Arten von Sonden zum Einsatz. Zusätzlich zu den unter Punkt 1) aufgeführten Sonden werden in der molekularen Tumorzytogenetik häufig Sonden eingesetzt, die bei balancierten Rearrangements betroffene Bruchpunkte überspannen, z. B. zum Nachweis eines BCR-ABL-Rearrangements.

Diese Leitlinie formuliert grundsätzliche Qualitätsforderungen an die durchführenden Laboratorien. Sie orientiert sich an den bestehenden Leitlinien zur humangenetischen Labordiagnostik in Deutschland, dem europäischen Ausland und den USA sowie den geltenden Weiterbildungsrichtlinien. Ihre Aussagen sind evidenzbasiert, d. h. durch Veröffentlichungen in einschlägigen Fachzeitschriften belegt. Es gelten die gesetzlichen Bestimmungen in aktueller Fassung sowie die aktuellen nachgeordneten Richtlinien. Insbesondere sei hier auf das Gendiagnostikgesetz GenDG [28] verwiesen.

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation

1.1. (100%) Um die Qualität der genetischen Diagnostik und der Befunderhebung zu garantieren, muss das Labor für alle Prozesse mit einer ausreichenden Anzahl von qualifizierten Mitarbeitern ausgestattet sein [9, 12, 18, 23, 28, 44].

K: Eine unzureichende personelle Ausstattung führt zur Überlastung des Personals und gefährdet die Qualität der Untersuchung. Daher sollte die Anzahl der technischen Mitarbeiter und Laborleiter dem Probenaufkommen und der vorhandenen apparativen Ausstattung angemessen sein [14, 22].

1.2.1. (93%) Für die technische Durchführung einschließlich der Supervision des Probeneingangs soll ein entsprechend qualifizierter Naturwissenschaftler oder Arzt verantwortlich sein [14, 22]. Die Indikationsstellung sowie die medizinische Beurteilung (siehe generellen Kommentar) des Befundes obliegen einem qualifizierten Arzt [28]. Die Befunderstellung und damit verbunden die Interpretation eines Befundes kann sowohl einem entsprechend qualifizierten Naturwissenschaftler (z. B. Fachhumangenetiker) als auch einem qualifizierten Arzt obliegen.

K: Zu den Voraussetzungen für die selbständige und verantwortliche Erstellung humangenetischer Befundberichte zählen die entsprechende Qualifikation (Facharzt für Humangenetik, Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, Fachhumangenetiker GfH/GAH) und der Nachweis einer mindestens zweijährigen Tätigkeit auf diesem Gebiet.

1.2.2. (97%) Da die FISH Analyse von Tumoren (insbesondere des hämatopoetischen Systems) nach Möglichkeit parallel zu einer konventionellen Chromosomenbänderungsanalyse durchgeführt werden soll, ist eine adäquate Ausbildung in der konventionellen Chromosomenbänderungsanalyse notwendig.

K: Für die Erstellung des molekular-tumorzytogenetischen Befundes soll ein entsprechend qualifizierter Naturwissenschaftler (z. B. Fachhumangenetiker/in GfH) oder ein entsprechend qualifizierter Arzt (z. B. Facharzt für Humangenetik, Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik) mit mindestens zweijähriger Erfahrung auf dem Analysegebiet verantwortlich sein. Sowohl technisch als auch in der Beurteilung gehen molekular-tumorzytogenetische Analysen über die in den Weiterbildungsordnungen zum Facharzt für Humangenetik bzw. Fachhumangenetiker/in GfH/GAH festgeschriebenen Ausbildungsinhalte hinaus. Daher ist eine mindestens zweijährige Tätigkeit auf diesem Gebiet erforderlich [35]. Im Gegensatz zur Weiterbildung zum Facharzt für Humangenetik bzw. Fachhumangenetiker/in GfH/GAH beinhalten die Weiterbildungsordnungen anderer Fachgebiete keine zytogenetische Weiterbildung. Daher ist für Ärzte anderer Fachgebiete als der Humangenetik und für Naturwissenschaftler ohne die Qualifikation Fachhumangenetiker eine dreijährige Tätigkeit in der molekularen Tumorzytogenetik zu fordern.

1.3. (100%) Die technischen Mitarbeiter sollen eine für ihre Tätigkeit hinreichende Qualifikation und Berufserfahrung haben.

K: Bei geringer Berufserfahrung muss eine Einarbeitung und Überwachung durch eine hierfür qualifizierte Person gewährleistet sein [14]. Es sollen schriftliche Arbeitsplatzbeschreibungen und Einarbeitungspläne vorliegen. Die Mitarbeiter sollen vom Laborleiter schriftlich für die jeweiligen Prozesse und Untersuchungsverfahren autorisiert sein [22]. Auf die Bestimmungen des MTA-Gesetzes wird hingewiesen [29].

1.4. (100%) Der Laborleiter ist für die kontinuierliche Fortbildung des Personals verantwortlich.

K: Der Laborleiter soll die unter den Statements 1.2.1 bzw. 1.2.2 beschriebenen Voraussetzungen erfüllen und den aktuellen Stand seines Fachgebietes regelmäßig an seine Mitarbeiter weitergeben [22].

2. Räumliche Voraussetzungen

2.1. (100%) Die Arbeitsräume sollen für Laborarbeiten geeignet sein. Es ist Sorge dafür zu tragen, dass nicht autorisierte Personen keinen Zugang hierzu haben. Das Labor muss einschlägige Regelungen und Auflagen des Gewerbeaufsichtsamtes und der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege einhalten (<http://www.bgw-online.de/internet/generator/Navi-bgw-online/homepage.html>).

K: Das Probenaufkommen soll ohne Beeinträchtigungen der Qualität der Untersuchungen abgearbeitet werden können. Dafür sind Räumlichkeiten in ausreichender Größe und angemessener technischer Ausstattung unabdingbar. Die Autorisierung zum Zugang ist schriftlich zu definieren. Zur Verhinderung von Unfällen und arbeitsplatzbedingten Erkrankungen sollen die Arbeitsplätze entsprechend den arbeitsschutzrechtlichen Bestimmungen ausgestattet sein [21, 22].

3. Apparative Voraussetzungen

3.1. (100%) Im Falle eines Ausfalls wichtiger Laborgeräte soll der Ablauf der Diagnostik nicht verzögert werden. Ist der Abschluss einer genetischen Untersuchung im vorgesehenen Zeitraum durch Geräteausfall nicht möglich, so ist der Einsender darüber zu informieren.

K: Eine Möglichkeit zur Absicherung der Diagnostik ist es, wichtige Laborgeräte in doppelter Ausführung vorzuweisen (back up-Geräte). Ist dies nicht möglich, soll ein schriftlicher Plan vorliegen, wie im Falle eines Geräteausfalls zu verfahren ist, um eine Weiterverarbeitung der Proben in vorgesehenem Zeitraum zu gewährleisten z. B. durch die Delegation der Diagnostik an ein entsprechend qualifiziertes Labor [22].

3.2. (100%) Für jedes diagnostisch relevante Gerät muss - soweit notwendig und sinnvoll - eine verständliche und leicht zugängliche betriebsspezifische Arbeits-/Betriebsanweisung bzw. Bedienungsanleitung des Herstellers vorliegen [18, 23, 44]. Eine regelmäßige Wartung und ggf. Kalibrierung soll gewährleistet und dokumentiert werden [7, 17, 21, 22].

K: Um eine Diagnostik anbieten zu können, die dem aktuellen Stand der Technik entspricht, müssen Geräte vorhanden sein, die die erforderliche Leistung erreichen. Um einen reibungslosen Diagnostikablauf zu gewährleisten, sind bei vielen Geräten Wartungs- und Instandhaltungsverträge mit möglichst kurzen Reaktionszeiten nötig [7]. Alle Geräte dürfen nur durch geschultes und autorisiertes Personal bedient und gewartet werden [14]. Zertifikate und Berichte über Wartungsarbeiten oder Reparaturen nach Funktionsstörungen sind aufzubewahren. Defekte Geräte sind als solche entsprechend zu kennzeichnen und ggf. vor einer Reparatur oder einer Entsorgung zu dekontaminieren.

3.3. (100%) Für die Diagnostik im Bereich der konventionellen Molekularzytogenetik, der ISH und der Molekularen Tumorzytogenetik gilt, dass die optische Analyse und elektronische Bildverarbeitung mit einer ausreichenden Auflösung und mit ausreichender Wiedergabemöglichkeit erfolgen soll. Alternativ zur elektronischen Bildverarbeitung kann eine photomikroskopische Dokumentation erfolgen. Dabei soll sichergestellt sein, dass eine Re-Analyse auch nach mehrjähriger Aufbewahrung möglich ist [23].

3.4. (100%) Für die Beschaffung von Chemikalien und Reagenzien sollen Kriterien festgelegt sein. Von wichtigen Chemikalien und Reagenzien soll eine Chargendokumentation erfolgen.

K: Chemikalien und Reagenzien sollten in sinnvollem Maße im Labor vorrätig sein, um eventuellen Engpässen bei Lieferungen entgegenzuwirken. Zur Rückverfolgbarkeit bei auftretenden diagnostischen Problemen ist bei Chemikalien und Reagenzien eine Chargendokumentation unverzichtbar [22].

4. Präanalytik

4.1.1. (97%) Jede molekularzytogenetische Labordiagnostik im Rahmen medizinisch-genetischer Fragestellungen bedarf der ärztlichen Indikationsstellung [28]. Die Indikationsstellung obliegt dem anfordernden Arzt [28].

4.1.2. (93%) Die Indikationskriterien für die postnatale molekulare Karyotypisierung mittels Mikroarray-Analyse sind noch nicht abschließend bewertet und Gegenstand aktueller Untersuchungen. Der verwendete Array muss geeignet sein, die ärztliche Fragestellung mit hinreichender Sicherheit zu beantworten.

K: Bisher wurde bei folgenden Indikationen durchschnittlich in mindestens 10% der untersuchten Fälle eine pathogene Copy Number Variante/CNV nachgewiesen, so dass eine molekulare Karyotypisierung zur differentialdiagnostischen Ursachenklärung indiziert ist.

Mentale Retardierung bzw. Entwicklungsverzögerung ungeklärter Ätiologie [37, 43].

Auffälliger Phänotyp mit scheinbar balancierten de novo Chromosomenaberrationen [19, 32].

Körperliche Auffälligkeiten, die eine submikroskopische Chromosomenstörung als Ursache implizieren [31].

Des Weiteren ist die molekulare Karyotypisierung zur Feincharakterisierung zytogenetisch bereits identifizierter unbalancierter Chromosomenstörungen zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation geeignet [27].

Indikationskriterien für die pränatale Molekulare Karyotypisierung mittels Mikroarray-Analyse sind mangels Literatur noch nicht abschließend bewertbar.

4.1.3. (93%) Bei der FISH-Diagnostik in der Tumorgenetik sollte die Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose bekannt sein.

K: Bei malignen Erkrankungen ist eine Vielzahl von genetischen Veränderungen bekannt. Nur ein gezielter Einsatz eines Sondenpanels, welches an der Verdachtsdiagnose ausgerichtet ist, erlaubt einen effektiven und sinnvollen Einsatz der FISH-Technik [10, 33]. Da durch die Chromosomenbänderungsanalyse Aberrationen erfasst werden können, die nicht mit der Diagnose/Verdachtsdiagnose erklärbar sind, kann der Einsatz eines erweiterten Sondenpanels gerechtfertigt sein.

4.2. (100%) Die Indikationsstellung und somit der Untersuchungsauftrag für jede molekularzytogenetische Analyse muss eindeutig, nachprüfbar und dokumentiert sein [44].

4.3.1. (100%) Die molekularzytogenetische Labordiagnostik setzt das aufgeklärte Einverständnis des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters sowie die Einhaltung der für ärztliche Maßnahmen geforderten Rahmenbedingungen (Aufklärungspflicht, Schweigepflicht, Datenschutz etc.) voraus.

K: Die gesetzlichen Bestimmungen, Richtlinien und Leitlinien zur Beratung, Aufklärung und Einwilligung vor einer genetischen Diagnostik und zur Untersuchung von Minderjährigen sind einzuhalten bzw. zu berücksichtigen [28]. Die Einwilligung nach Aufklärung soll schriftlich dokumentiert werden. Der Patient kann jederzeit die Einstellung der Analyse verlangen [28].

4.3.2. (100%) Die für eine zytogenetische oder molekulargenetische Diagnostik gegebene Einwilligung beinhaltet automatisch auch die Einwilligung zur konventionellen molekularzytogenetischen Diagnostik, wenn diese ergänzend im Rahmen des Untersuchungsauftrages erfolgt.

K: Erfolgt die ISH-Diagnostik zur Abklärung und/oder Bestätigung zytogenetisch oder molekulargenetisch detektierter chromosomaler Aberrationen, so ist die ISH Teil der molekulargenetischen bzw. Chromosomenanalyse.

4.3.3. (93%) Die unter 4.3.1 und 4.3.2 genannten Voraussetzungen gelten nicht für molekulare tumorzytogenetische Untersuchungen von Tumoren.

K: Tumorzytogenetische Analysen werden nicht durch das Gendiagnostikgesetz geregelt. Bei eventuellen Ausnahmen, z. B. im Fall von erblichen Tumorsyndromen oder bei konstitutionellen Zufallsbefunden, sind die Bestimmungen des GenDG anzuwenden.

4.3.4. (93%) Bei der molekularen Karyotypisierung ist eine Einwilligung zur Analyse nicht automatisch gegeben, wenn eine Einwilligung zur molekularzytogenetischen/ISH-Diagnostik vorliegt.

K: Es muss derzeit davon ausgegangen werden, dass bei jeder Person zwischen 12 und 250 CNV vorliegen, welche insgesamt 40 – 360 Mb des Genoms umfassen können [62]. Bislang liegen keine verlässlichen Angaben zur Inzidenz der meisten Varianten vor. In vielen der als Polymorphismen angesehenen CNV finden sich OMIM-annotierte Gene [48], so dass anders als bei der Mehrzahl genetischer Untersuchungen die klinische Bewertung von CNV bislang häufig über die Familienkonstellation erfolgen muss. Die Einwilligung setzt somit die Aufklärung über die sich möglicherweise ergebende Notwendigkeit der Familienuntersuchung zur Bewertung der Array-Ergebnisse sowie die Möglichkeit, dass Analyseergebnisse in ihrer Bedeutung nicht eindeutig interpretierbar sind, voraus.

4.3.5. (93%) Bei der molekularen Karyotypisierung muss darüber aufgeklärt werden, dass Befunde erhoben werden können, die nicht im Zusammenhang mit der ursprünglichen Fragestellung stehen, aber auf anderweitige Krankheitsrisiken hindeuten.

K: Bei der molekularen Karyotypisierung ergeben sich häufiger als bei anderen genetischen Analysen Befunde, welche nicht im direkten Zusammenhang mit der Fragestellung stehen. Hierbei kann es sich auch um prädiktive Befunde handeln [45, 50]. Wegen der unter 4.3.5 bis 4.3.8 behandelten Besonderheiten der molekularen Karyotypisierung ist eine besonders enge Abstimmung/Zusammenarbeit zwischen anforderndem Arzt und durchführendem Labor empfehlenswert.

4.3.6. (93%) Bei der molekularen Karyotypisierung ist das Einverständnis zur Mitteilung von Nebenbefunden in der Einwilligung gesondert zu dokumentieren. Bei der Aufklärung ist darauf hinzuweisen, dass Empfehlungen zu eventuellen präventiven oder therapeutischen Konsequenzen an das Einverständnis zur Mitteilung von Nebenbefunden gekoppelt ist und der Wunsch nach Nichtmitteilung zur Unterlassung evtl. medizinisch sinnvoller Maßnahmen führen kann. Die Umsetzung des Patientenwunsches ist in geeigneter Form zwischen dem anfordernden Arzt und der Untersuchungseinrichtung abzustimmen.

K: Nebenbefunde im Sinne der Leitlinie sind zufällige Befunde, welche nicht im Zusammenhang mit der ursprünglichen Untersuchungsindikation stehen (z. B. Deletion eines Tumorsuppressorgens bei Indikation „Abklärung einer psychomotorischen Retardierung“). Sie können z. T. zum aktuellen Wissensstand die Einleitung direkter präventiver oder therapeutischer Maßnahmen medizinisch sinnvoll erscheinen lassen. Nur wenn die Untersuchungseinrichtung über den diesbezüglichen Patientenwunsch informiert ist, kann eine adäquate Befunderstellung erfolgen. Die Einwilligung zur Mitteilung von Nebenbefunden verpflichtet die Untersuchungseinrichtung jedoch nicht zur systematischen Suche nach solchen Nebenbefunden.

4.3.7. (97%) Es ist gesondert darauf hinzuweisen, dass die Diagnostik mittels molekularer Karyotypisierung auch Nebenbefunde ergeben kann, deren Mitteilung unvermeidbar ist, weil sie unmittelbar in Verbindung mit dem zur Klärung der Fragestellung erhobenen Befund stehen.

K: Dies kann dann der Fall sein, wenn ein Nebenbefund im direkten Zusammenhang mit einer für die ursprüngliche Fragestellung ursächlichen Copy Number Variant steht, z. B. Prädisposition für eine Tumorerkrankung durch ein Tumorsuppressorgen innerhalb einer für die ursprüngliche Fragestellung relevanten Deletion [6].

4.3.8. (90%) Bei Familienuntersuchungen mittels molekularer Karyotypisierung ist über die Möglichkeit eines heterozygoten Überträgerstatus für rezessive Erkrankungen bei Deletionen sowie bei der Verwendung von SNP-Arrays der Erkennung konsanguiner Familienverhältnisse hinzuweisen [59].

4.4.1. (100%) Bei der molekularzytogenetischen Labordiagnostik zur Absicherung klinischer Verdachtsdiagnosen einer angeborenen Chromosomenveränderung muss spätestens nach Erhebung eines auffälligen Befundes dem Patienten bzw. dem gesetzlichen Vertreter durch die nach GenDG verantwortliche ärztliche Person eine Genetische Beratung durch einen für Genetische Beratung qualifizierten Arzt angeboten werden. Bei somatischen Chromosomenveränderungen ist eine Genetische Beratung nicht grundsätzlich indiziert.

K: Die anfordernde oder untersuchende Stelle soll die Möglichkeit zur Genetischen Beratung sicherstellen. Die Inanspruchnahme der Genetischen Beratung durch die betroffene Person ist freiwillig [23, 28]. Im Falle der molekularen Karyotypisierung ist eine Genetische Beratung bereits vor der Analyse besonders empfehlenswert, da sich bei der molekularen Karyotypisierung häufiger als bei anderen genetischen Analysen Befunde ergeben können, welche nicht im direkten Zusammenhang mit der Fragestellung stehen. Unbeabsichtigt können prädiktive Befunde erhoben werden [28, 45, 50].

4.4.2. (93%) Die molekulare tumorzytogenetische Diagnostik sollte mit dem Angebot einer Aufklärung über die Bedeutung des Befundes durch einen für hämatologisch- onkologisch qualifizierten Arzt verbunden sein. Wird im Rahmen der Untersuchung nebenbefundlich eine konstitutionelle Chromosomenaberration nachgewiesen, so sollte der Befund einen angemessenen Hinweis für den anfordernden Arzt enthalten, welche Konsequenzen sich daraus nach dem Gendiagnostikgesetz für die Betreuung des Patienten ergeben (z. B. Forderung eines Beratungsangebotes laut § 10 Abs. 1 GenDG) [28].

K: Wenn eine konstitutionelle Aberration aufgedeckt wird, so soll der anfordernde Arzt dem Patienten eine humangenetische Beratung anbieten.

4.5. (97%) Vor jeder vorgeburtlichen genetischen und jeder prädiktiven genetischen Untersuchung soll eine Genetische Beratung durch einen entsprechend qualifizierten Arzt erfolgen [28].

K: Prädiktive genetische Untersuchungen umfassen genetische Untersuchungen zur Abklärung der Wahrscheinlichkeit einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen bei den Nachkommen [28]. Unter

Anlageträgern fasst diese Leitlinie klinisch gesunde Überträger ohne nennenswert erhöhte eigene Erkrankungswahrscheinlichkeit zusammen (z. B. Heterozygote für rezessive Mutationen, Träger balancierter Chromosomenveränderungen). Verzichtet ein Patient im Einzelfall auf die Genetische Beratung, ist dieser Verzicht nach schriftlicher Information über die Beratungsinhalte schriftlich zu dokumentieren [28].

4.6. (97%) Eine molekularzytogenetische Untersuchung setzt in der Regel die Einsichtsfähigkeit der untersuchten Person voraus.

K: Eine molekularzytogenetische Untersuchung darf bei nicht einwilligungsfähigen Personen nur vorgenommen werden, wenn sich aus dem Befund unmittelbare Konsequenzen hinsichtlich präventiver oder therapeutischer Maßnahmen für die untersuchte Person und/oder eine genetisch verwandte Person ergeben oder wenn sich bei einer genetisch verwandten Person im Hinblick auf eine künftige Schwangerschaft nicht auf andere Weise klären lässt, ob eine bestimmte genetisch bedingte Erkrankung oder gesundheitliche Störung bei einem künftigen Abkömmling dieser genetisch verwandten Person auftreten kann [28]. Sind die zu untersuchenden minderjährigen Personen bzw. nicht einwilligungsfähigen Personen auch nach einer Genetischen Beratung nicht in der Lage, die Konsequenzen der genetischen Diagnostik zu erfassen, kann stellvertretend auch der gesetzliche Vertreter in die Untersuchung einwilligen.

4.7.1. (100%) Zur Untersuchung dürfen nur Proben angenommen werden, deren Art und Herkunft eindeutig bezeichnet sind. Dies schließt eine eindeutige Identifizierung des Patienten mit ein [22]. Diese soll durch zwei unabhängige Identifikationsmerkmale erfolgen (z. B. Name mit Vornamen, Geburtsdatum, Labornummer) [14, 22, 41].

K: Wenn Zweifel an der Herkunft, Eignung und/oder Qualität des Probenmaterials besteht, der sich nicht durch Rücksprache mit dem Einsender klären lässt, muss das molekularzytogenetische Labor den Einsender hierauf sowie auf die eingeschränkte Sicherheit der diagnostischen Aussage schon vor der Durchführung hinweisen. Gegebenenfalls ist eine neue Probe anzufordern, die Untersuchung abzulehnen oder auf eine eingeschränkte diagnostische Aussage im Befund hinzuweisen [41]. Entsprechende Abweichungen sind im Befundbericht zu beschreiben (z. B. falsche Blutmonovette, nicht beschriftete Monovette, überlange Transportzeit etc.) [14, 18].

4.7.2. (100%) Für die molekularzytogenetische Diagnostik bei einem auffälligen oder kontrollbedürftigen zytogenetischen Vorbefund sollen alle notwendigen Unterlagen der zytogenetischen Voruntersuchung vorliegen.

K: Dies gilt insbesondere, wenn eine weiterführende molekularzytogenetische Diagnostik in einem anderen Labor erfolgt. Zu den notwendigen Unterlagen zählen: der nach gültiger ISCN-Nomenklatur definierte Karyotyp, Karyogramme bzw. Abbildungen bereits erfolgter Zusatzanalysen in geeigneter Auflösung (nach Möglichkeit zwei); klare Fragestellung bzw. klares Analysezil [1,2, 3, 23, 36].

4.8.1. (100%) Der Umfang der molekularzytogenetischen Untersuchung soll dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen. Er wird durch die Anforderung des Arztes und die Einwilligung des Patienten definiert und soll der jeweiligen Fragestellung angemessen sein.

K: Es soll gewährleistet sein, dass die Untersuchungen so durchgeführt werden, dass mit adäquatem Aufwand ein möglichst hoher diagnostischer Zugewinn für den Patienten erzielt wird. Die gewählten Tests sollen der Fragestellung des individuellen Falles angepasst sein. Speziell für lokusspezifische Analysen (z. B. Mikrodeletionen) wird das Mitführen einer Kontrollsonde empfohlen, die als methodische und/oder Auswertungskontrolle dient (z. B. Zentromersonde des zu untersuchenden Chromosoms) [23, 52].

4.8.2. (100%) Jede konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik ist nach Möglichkeit im Zusammenhang mit einer Chromosomenbänderungsanalyse durchzuführen.

K: Hiervon sind Fälle ausgenommen, in denen bereits ein Chromosomenbefund vorliegt, welcher den aktuellen Anforderungen für Chromosomenbefunde entspricht und die Bedingungen unter 4.7.2 erfüllt [23, 44].

4.8.3. (100%) Für alle bei der konventionellen molekularzytogenetischen/ISH-Diagnostik eingesetzten Sonden soll eine der Fragestellung entsprechende Anzahl von eindeutig beurteilbaren Metaphaseplatten analysiert werden

K: Dies sind mindestens 10 Metaphaseplatten bei Verdacht auf eine definierte Aberration (Mikrodeletion oder Subtelomere screening) [44, 52] und mindestens 5 Metaphaseplatten z. B. bei Abklärung einer balanciert erscheinenden Aberration einer gesunden Person mit Down-Syndrom (oder unklarer Behinderung) in der Familie sowie bei Subtelomer-FISH bei gesunden Probanden mit Verdacht auf eine Translokation [2, 23, 44, 52].

4.8.4. (90%) Jede FISH-Diagnostik in der Tumorgenetik ist nach Möglichkeit zusammen mit einer Chromosomenbänderungsanalyse durchzuführen. Jedoch sind Fälle ausgenommen, in denen aus technischen Gründen keine Chromo-

somenbänderungsanalyse durchgeführt werden kann bzw. können Fälle ausgenommen sein, bei denen die FISH-Technik nach aktuellem Stand der Wissenschaft der Chromosomenbänderungsanalyse bei bestimmten Fragestellungen überlegen ist.

K: Steht keine ausreichende Zahl teilungsaktiver Zellen für die Chromosomenanalyse zur Verfügung, kann mit Hilfe eines auf die Verdachtsdiagnose abgestimmten Sondenpanels eine Aussage über das Vorhandensein oder Fehlen von relevanten genetischen Aberrationen getroffen werden. Bei bestimmten Fragestellungen ist die FISH-Technik nach aktuellem Stand der Wissenschaft der Chromosomenbänderungsanalyse überlegen. Dieses ist u. a. der Fall bei submikroskopischen Aberrationen (z. B. BCR-ABL-Rearrangement bei Ph-negativer CML/CMPD, 13q-Deletion bei CLL) oder bei der genetischen Charakterisierung in vitro teilungsinaktiver Erkrankungen (z. B. Multiples Myelom). Gegebenenfalls soll eine gezielte Analyse der Tumorzellpopulation durch z. B. Anreicherungs- oder Markierungstechniken sichergestellt werden (z. B. Multiples Myelom), siehe u. a. [10, 33, 55] sowie Konsensus-Publikationen zu spezifischen Erkrankungen wie [8, 26, 34, 57].

4.8.5. (90%) In der molekularen Tumor-Zytogenetik müssen die zu untersuchenden Loci und die anzuwendenden Sonden der Fragestellung und dem aktuellen Stand des Wissens angepasst werden.

K: Das Spektrum hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, bei denen die FISH-Methode in der Routinediagnostik eingesetzt wird, ist breit gefächert. Der Wissenszuwachs auf diesem Gebiet ist erheblich. In enger Zusammenarbeit mit den hämatologisch-onkologisch tätigen Ärzten ist eine Anpassung des Umfanges des Panels an eingesetzten FISH-Sonden nach aktuellem Wissensstand erforderlich, siehe u. a. [10, 33, 55] sowie Konsensus-Publikationen zu spezifischen Erkrankungen wie [8, 26, 34, 57].

4.8.6. (90%) Für eine valide Aussage einer Interphase-FISH-Untersuchung in der molekularen Tumorzytogenetik ist die Auswertung von mindestens 100 Interphasekernen erforderlich.

K: Da bei Tumoren z. T. nur ein geringer Anteil der untersuchten Zellpopulationen genetische Aberrationen aufweist, soll die Zahl der ausgewerteten Interphasekerne dem Analyseziel angemessen sein. Es sollen, wenn möglich, mindestens 100 Interphasekerne analysiert werden, um auch kleine Zellpopulationen zu erfassen [58, 61].

5. Untersuchungsverfahren

5.1. (93%) Alle auf die Molekulare Karyotypisierung bezogenen Prozesse und Parameter müssen vor der diagnostischen Anwendung unter Verwendung von DNA bekannter aberranter Fälle getestet werden. Die Auswahl dieser aberranten Fälle soll die Abdeckung verschiedener genomischer Regionen und Aberrationsgrößen gewährleisten, um die durchschnittliche Auflösung der verwendeten Plattform beurteilen zu können [5].

5.2. (93%) Neue Plattformen zur Verwendung in der diagnostischen Molekularen Karyotypisierung müssen jeweils wie in Statement 5.1 beschrieben getestet werden [5].

5.3. (93%) Die für die Molekulare Karyotypisierung verwendeten Referenz-DNAs bzw. Referenz-Datensätze müssen ausreichend charakterisiert und bekannt sein (Expertenmeinung).

K: Die Analyse von Kopienzahlveränderungen setzt immer einen Vergleich der Hybridisierungssignale des Patienten mit einem Referenzstandard voraus. Hierfür stehen verschiedene Ansätze zur Verfügung, z. B. im Falle der array-CGH die Co-Hybridisierung auf demselben Array [60] oder im Falle von SNP-arrays der in silico Vergleich mit bereits im Vorfeld prozessierten Referenzproben [27]. Unabhängig von der gewählten Methode beeinflussen die in der gewählten Referenz vorliegenden Copy Number Varianten direkt die Ergebnisse und Reproduzierbarkeit der Molekularen Karyotypisierung und müssen bei der Interpretation berücksichtigt werden.

5.4. (100%) Die für eine genomweite hochauflösende molekulare Karyotypisierung verwendeten Plattformen sollen eine durchschnittliche effektive Auflösung von deutlich unter 500kb haben, um auch die Detektion von kleinen, diagnostisch relevanten Imbalancen sicherzustellen. Eine Auflösung von unter 200kb ist anzustreben [13, 27, 43].

K: Die genomische Größe der in verschiedenen Studien detektierten ursächlichen Imbalancen und damit ihre Detektionsrate hängen von der Auflösung der verwendeten Plattformen ab. In neueren Studien mit hoher Auflösung wurde nachgewiesen, dass der Anteil der kleinen Imbalancen an den ursächlichen CNVs hoch ist. Ohne diese kleinen Imbalancen wären die Detektionsraten dieser Studien deutlich geringer und z. T. unter 10%. So wären z. B. in der Studie von Friedman et al. [27] ohne die detektierten Imbalancen mit genomischen Größen unter 500kb die Detektionsrate für relevante Imbalancen um 20% niedriger und damit deutlich unter 10% gewesen. In einer Multicenter-Studie von McMullan et al. [43] waren 16,7% der detektierten relevanten Imbalancen kleiner als 300kb. Buysse et al. [13] fassten ihre Ergebnisse aus 1000 molekularen Karyotypisierungen

zusammen: Dabei waren 23% der detektierten, klinisch signifikanten Imbalancen unter 500kb groß und 11% unter 200kb. Die Häufigkeit dieser kleinen Veränderungen wird auch durch mehrere neu beschriebene rekurrente Mikrodeletions- und Mikroduplikationssyndrome illustriert: Beispielhaft ist hier das „2p15p16.1 Deletionssyndrom“ mit einer minimalen deletierten Region von 200kb und einer Häufigkeit bei Patienten mit mentaler Retardierung und körperlichen Auffälligkeiten von bis zu 1,2% [53].

5.5. (97%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik/Molekulare Tumorzytogenetik: Die korrekte Lokalisation einer Sonde muss sichergestellt sein.

K: Bevor eine FISH-Analyse mit einer erstmals in einem Labor eingesetzten Sonde im Rahmen der Diagnostik durchgeführt werden kann, muss die korrekte Lokalisation der eingesetzten Sonde sichergestellt werden [58]. Dieses kann entweder durch Angaben des Herstellers, falls nicht vorhanden durch laborinterne Validierung sichergestellt werden.

5.6. (93%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik/molekulare Tumorzytogenetik: Die Spezifität und Sensitivität aller Sonden muss vor ihrem diagnostischen Einsatz an Patientenmaterial getestet und dokumentiert werden.

K: Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen ist eine Prüfung der Sensitivität und Spezifität der eingesetzten Sonden erforderlich. Dies muss entweder durch einen kommerziellen Anbieter sichergestellt sein oder, falls dieses nicht gegeben ist (oder auch bei selbst hergestellten Sonden) durch das Labor selbst erfolgen und dokumentiert werden [1, 3, 23, 44, 58]. Besonders in der molekularen Tumorzytogenetik bestimmen z. B. die Art des Untersuchungsmaterials (z. B. Knochenmark oder peripheres Blut oder Lymphknoten) und die Art der Erkrankung (z. B. Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom) die Eignung des Materials für die Validierung des Verfahrens.

5.7. (93%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik/molekulare Tumorzytogenetik: Besonders in der Interphasediagnostik müssen die laborinternen Grenzwerte (cut off) für unauffällige bzw. auffällige Befunde pro Sonde und Zelltyp ermittelt und dokumentiert werden. Dies gilt sowohl für kommerzielle als auch selbst hergestellte Sonden [23]. Zur Bestimmung der Nachweisgrenze liegen publizierte Vorschläge zum Vorgehen vor [u. a. 61].

5.8. (100%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik: Bei einer konstitutionellen Interphasediagnostik sollen mindestens 50 Interphasekerne analysiert werden [4]. Im Falle des „pränatalen Schnelltest“ sollen pro Sonde mindestens 30 Interphasekerne ausgewertet werden. Wenn dies nicht eingehalten werden kann, soll im Befundbrief darauf eingegangen werden [30].

K: Eine reine Interphasekern-Diagnostik soll in der konstitutionellen Diagnostik nur als ergänzende Abklärung bereits zytogenetisch erfasster Anomalien erfolgen (z. B. weiterführende Analyse an unkultivierten Fruchtwasserzellen nach Erfassung eines Pseudomosaik in kultivierten Zellen, niedriggradige Gonosomenmosaik im Blut, Überprüfung eines Gonosomenmosaiks in der Mundschleimhaut) [23].

5.9. (100%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik: Zum Nachweis einer Mikroduplikation mittels ISH müssen grundsätzlich Interphasekerne mit in die Auswertung einbezogen werden.

K: Die DNA-Dekondensation im Interphasekern macht Mikroduplikationen in den meisten Fällen erst sichtbar. Bei der Interpretation ist zu beachten, dass Zellen in verschiedenen Zellzyklusphasen vorliegen, die zu verschiedenen Signalmustern führen [52]. Alternativ können auch molekulargenetische Methoden (z. B. qPCR) zur Bestätigung durchgeführt bzw. kann im Befundbrief auf Möglichkeiten der Überprüfung hingewiesen werden [23].

5.10. (97%) Molekulare Karyotypisierung: Eine molekulare Karyotypisierung unter Verwendung gesamtgenomischer Plattformen beinhaltet eine Auswertung aller auf der Plattform dargestellten genomischen Regionen [5].

K: Statt gezielter Einzelanalysen auf spezifische Genloci wie bei der FISH erfolgt bei der Array-Diagnostik meist eine genomweite Analyse. Diese erfordert eine Beurteilung aller darstellbaren genomischen Zielsequenzen.

5.11. (97%) Molekulare Karyotypisierung: Die Auswertung soll mittels geeigneter Computersoftware erfolgen und als Zusammenfassung eine graphische oder numerische Ergebnisdarstellung ermöglichen. Die Softwareeinstellungen müssen dokumentiert werden. Die Definition einer Imbalance muss aus den Daten nachvollziehbar sein [5].

5.12. (90%) Molekulare Tumorzytogenetik: Die Untersucher sollen sich mit den Signalkonstellationen bei gesunden Probanden sowie bei Patienten mit Veränderungen, die mit der einzusetzenden Sonde zu detektieren sind, vertraut machen.

K: Dieses ist notwendig, da in Abhängigkeit der markierten Loci Signale in unterschiedlicher Größe und Intensität imponieren können [15].

5.13. (87%) Molekulare Tumorzytogenetik: Vor erstmaligem Einsatz einer Sonde in der Diagnostik ist die Validität des Ergebnisses der FISH-Analyse mit einer zweiten geeigneten Methode zu überprüfen.

K: Vor dem Einsatz einer Sonde in der Diagnostik soll zunächst eine Pilotstudie durchgeführt werden, in welcher die Ergebnisse der FISH-Analyse mit Hilfe einer zweiten Technik, z. B. Chromosomenbandenanalyse, durch molekulargenetische Techniken oder durch eine analoge Analyse in einem anderen Labor validiert werden [15]. Handelt es sich um eine kommerziell erworbene Sonde, bei welcher diese Überprüfung nachweislich stattgefunden hat, ist dieses nicht erforderlich (Expertenmeinung).

5.14. (90%) Molekulare Tumorzytogenetik: Vor erstmaligem diagnostischem Einsatz einer Sonde sind die Auswertekriterien zu bestimmen.

K: Die Auswertekriterien sind insbesondere bei Sonden zum Nachweis von Translokationen zu definieren. Es ist zu definieren, welcher maximale Abstand für ein Koloalisationssignal akzeptiert wird und welcher minimale Abstand erforderlich ist, um als Separation gewertet zu werden. Es ist zu beachten, dass diese Definitionen sondenabhängig sind [15].

5.15. (90%) Molekulare Tumorzytogenetik: Die Qualität der durchgeführten Hybridisierungen ist regelmäßig zu überprüfen.

K: Hierzu gehört eine Evaluierung der Auswertbarkeit: Signalintensität und Spezifität müssen von ausreichender Qualität sein, um eine eindeutige Aussage über das Vorhandensein eines Signals und die Zählbarkeit der Signale zu erlauben. Ideale Signale sind hell und abgegrenzt (Signalintensität). Der ideale Hintergrund stellt sich dunkel ohne fluoreszierende Partikel oder Verschwommenheit dar. Die Sonde soll ausschließlich an ihre Zielsequenz binden, dieses ist - sofern vorhanden - am besten an Metaphasen zu prüfen (Ausschluss von Kreuzhybridisierung). Detaillierte Angaben zur Evaluierung der Auswertbarkeit finden sich in internationalen Richtlinien [15].

5.16. (90%) Molekulare Tumorzytogenetik: Für eine valide Analyse zum Ausschluss von Resterkrankung sind Vorbefunde erforderlich, aus denen die vorbekannte Aberration sowie Details zu deren Nachweismethode zu entnehmen sind.

K: Informationen über vorbekannte Aberrationen sind für eine korrekte Einordnung von Ergebnissen zum Nachweis minimaler Resterkrankung erforderlich, zum einen, um die geeigneten Sonden auszuwählen und zum anderen, um bei fehlendem Nachweis der entsprechenden Aberrationen eine molekularzytogenetische Remission zu konstatieren. Liegen keine aussagekräftigen Befunde zu zuvor nachgewiesenen Aberrationen und verwendeten Sonden vor, ist bei fehlendem Nachweis eines aberranten Zellklons keine Aussage zum Vorliegen einer molekularzytogenetischen Remission möglich, da offen ist, ob die entsprechenden Aberrationen, für die eine Analyse erfolgte, bei der Erkrankung überhaupt vorlagen. Hierauf soll im Befundbericht hingewiesen werden. In der Beurteilung soll zu der Frage Stellung genommen werden, ob zur Absicherung des Befundes eine ergänzende Diagnostik durchgeführt werden soll (Expertenmeinung).

6. Qualitätssicherung

6.1. (100%) Das Labor muss eine interne Qualitätssicherung durchführen. Die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird. In allen Untersuchungsgängen sind - je nach Notwendigkeit und Möglichkeit - geeignete positive bzw. negative Kontrollmaterialien mitzuführen, die die Spezifität der Untersuchung sicherstellen können.

K: Nach § 5(2) des GenDG [28] müssen die Analysen nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik durchgeführt und hierfür ein System der internen Qualitätssicherung eingerichtet werden. Das Labor soll für alle Analyseverfahren über schriftliche Arbeitsanweisungen verfügen, die dem internationalen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Die Kennzeichnung der Untersuchungsmaterialien und die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird [14, 16, 22, 47, 51]. Qualitätsrelevante Arbeitsschritte müssen – soweit möglich – dokumentiert werden. Je nach Notwendigkeit sind z. B. in der konventionellen Molekularen Zytogenetik geeignete positive bzw. negative Kontrollmaterialien mitzuführen, die die Spezifität der Analyse sicherstellen können [23, 44].

6.2. (90%) Die dokumentierte Validierung aller Verfahren ist die Voraussetzung, um eine Methode anbieten zu können [14, 22]. Es soll für jede Analysetechnik eine Mindestzahl von Analysen durchgeführt werden, die geeignet ist, in einem Labor die notwendige Expertise zur Aufrechterhaltung der Analysequalität sicher zu stellen.

K: Als Mindestzahl für die konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik ist eine Probenzahl von durchschnittlich 100/Jahr empfehlenswert [23]. Für die Molekulare Karyotypisierung ist eine durchschnittliche jährliche Mindestzahl von 50 Analysen empfehlenswert (Expertenmeinung). Für die FISH-Analyse in der Tumorgenetik wird zur Aufrechterhaltung der not-

wendigen Mitarbeiterkompetenz eine Analysezahl von mindestens 500/Jahr für empfehlenswert gehalten (Expertenmeinung).

6.3. (100%) Das Labor ist verpflichtet, an qualitätssichernden Ringversuchen oder, wenn diese nicht angeboten werden, an alternativen Laborvergleichsverfahren teilzunehmen.

K: Die erfolgreiche Teilnahme an externen qualitätssichernden Maßnahmen (Ringversuche) ist ein objektiver Beleg für die Qualität eines Labors [3, 23, 28]. Soweit Ringversuche angeboten werden, muss das Labor an den für sein diagnostisches Spektrum relevanten Ringversuchen regelmäßig teilnehmen [28]. Wo keine Ringversuche angeboten werden, ist der Austausch von Kontrollproben in geeigneten zeitlichen Abständen mit anderen Laboren dringend zu empfehlen [18]. Ergeben sich aufgrund der externen Qualitätssicherung Mängel bei der Durchführung einer Labordiagnostik, so ist eine Fehlersuche und Korrektur des bemängelten Untersuchungsverfahrens vorzunehmen [14, 22].

7. Postanalytik

7.1. (97%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik: Sollte sich bei der Analyse der Verdacht auf ein Mosaik ergeben, ist die Zahl der ausgewerteten Zellen entsprechend zu verdoppeln bzw. indikationsabhängig anzupassen.

K: Ein Verdacht auf das Vorliegen eines Mosaiks kann sich z. B. ergeben, wenn eine Einzelzelle oder ein Teil der untersuchten Metaphaseplatten ein abweichendes Hybridisierungsmuster zeigt [3, 23, 52]. Bei der Mosaikauswertung kann ein Teil der Metaphasen durch Interphasen ersetzt werden (Expertenmeinung).

7.2. (100%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik: Interphasediagnostik: Liegt ein Ergebnis im Cut-off-Bereich der verwendeten Sonde, wird eine Verdoppelung der Anzahl der untersuchten Kerne bzw. der Einsatz einer alternativen Sonde/eines alternativen Verfahrens empfohlen. Dies ist im Befund zu diskutieren. Bei unzureichender Hybridisierungsqualität ist die Analyse zu wiederholen (Expertenmeinung).

7.3. (100%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik: Können die o. g. Richtwerte nicht erreicht werden, muss im Befundbrief auf die eingeschränkte Aussagekraft hingewiesen werden. Nicht eindeutig interpretierbare Ergebnisse müssen mit alternativen Sonden untersucht bzw. im Befund diskutiert werden.

K: Der Hinweis auf die eingeschränkte Aussagekraft eines Befundes soll es dem Einsender ermöglichen, den Befund richtig einzuschätzen und ggf. eine weiterführende Diagnostik zu veranlassen [1, 22].

7.4. (87%) Molekulare Tumorzytogenetik: Eine Wiederholung der FISH-Analyse ist in der Tumorzytogenetik bei einem Ergebnis im cut off-Bereich der Sonde sinnvoll, wenn eine fokale Ansammlung von Tumorzellen angenommen werden kann. In diesen Fällen kann eine Anreicherung der Tumorzellen zu einer Klärung von nicht eindeutigen Befunden führen.

7.5. (93%) Molekulare Karyotypisierung: Ergebnisse der Molekularen Karyotypisierung, die mit validierten Plattformen (siehe Statement 5.1) erzielt wurden, müssen zumindest dann mit einer unabhängigen Methode verifiziert werden, wenn Anlass zum Zweifel an den erzielten Ergebnissen besteht bzw. die Größe der fraglich aberranten Region nahe der zuvor bestimmten Auflösungsgrenze ist (Expertenmeinung).

K: Mögliche Ursachen für zweifelhafte Befunde sind z. B. mangelhafte DNA-/Hybridisierungsqualität oder eine Abweichung von den Erwartungswerten, welche auf ein Mosaik hindeuten könnten (siehe 8.5).

7.6. (93%) Molekulare Karyotypisierung: Verifizierungen von Untersuchungsergebnissen und weitere Analysen von Familienmitgliedern bei möglichen erblichen genomischen Veränderungen müssen unter Verwendung geeigneter Methoden (qPCR, MLPA, FISH, geeignete andere array-Plattform etc.) erfolgen. Die Wirksamkeit der unabhängigen Methode für die Fragestellung muss am Material des Indexpatienten gezeigt werden, bevor z. B. die Eltern analysiert werden [5].

K: Das eine molekulare Karyotypisierung durchführende Labor muss dafür Sorge tragen, dass eine Verifizierung der Befunde möglich ist [3, 5, 22, 28].

7.7. (93%) Molekulare Karyotypisierung: In den Fällen, in denen Informationen zur parentalen Herkunft für die Interpretation einer CNV notwendig ist, ist das Ergebnis der Molekularen Karyotypisierung als vorläufig anzusehen, bis eine entsprechende Abklärung durchgeführt wurde [5].

7.8. (93%) Molekulare Tumorzytogenetik: Im Falle komplexer Signalkonstellationen, aber auch im Falle eines unauffälligen molekularzytogenetischen Befundes ist die Möglichkeit einer weiterführenden Diagnostik zu prüfen (z. B. Chromosomenbandenanalyse oder PCR) (Expertenmeinung).

7.9. (97%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik/molekulare Karyotypisierung: Die Dauer der Aufbewahrung aller Proben und Daten unterliegt den entsprechenden gesetzlichen Bestimmungen [28].

K: Eine individuelle Patientenentscheidung bezüglich der Aufbewahrung seiner Proben und Daten kann durch Aufklärung des Patienten über die mögliche Bedeutung seiner genetischen Diagnostik und ihrer Dokumentation für weitere Familienangehörige oder Nachkommen ermöglicht werden. Diese Aufklärung kann z. B. im Rahmen einer Genetischen Beratung erfolgen (Expertenmeinung).

7.10. (93%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik und molekulare Tumorzytogenetik: Im Rahmen der Qualitätssicherung und Nachprüfbarkeit der Ergebnisse empfiehlt es sich, Objektträger mindestens 1 Jahr zu lagern, bzw. bis zur Geburt des Kindes im Falle einer Pränataldiagnostik [18, 56]. Für die konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik sind die Vorgaben des GenDG, insbesondere §13 (1), zu beachten [28]. Eine Aufbewahrung von Untersuchungsmaterial nach Abschluss der Analyse ist hier nur bei entsprechender Einwilligung zur Aufbewahrung möglich.

7.11. (97%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik und molekulare Tumorzytogenetik: Es sollte eine der Fragestellung angemessene Zahl von Aufnahmen, mindestens aber zwei repräsentative Meta- bzw. Interphaseaufnahmen archiviert werden. Im Falle digitaler Aufnahmen sollen für die konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik neben den Bildausdrucken die elektronischen Rohdaten einschließlich einer Sicherheitskopie („Backup“) auf einem zusätzlichen Datenträger gespeichert werden [44]. Die für die Befunderhebung relevanten Dokumente sind so zu archivieren, dass eine spätere Überprüfung des Befundes erfolgen kann.

7.12. (97%) Molekulare Karyotypisierung: Für die Befunderhebung relevante Dokumente/Daten sind so zu archivieren, dass eine spätere Überprüfung bzw. Re-Evaluation des Befundes bei Änderungen des allgemeinen Wissensstandes erfolgen kann. Die Dauer der Aufbewahrung aller Unterlagen und Dokumentationen unterliegt den gültigen gesetzlichen Bestimmungen [28].

8. Befunde

8.1: (97%) Die Befunderstellung bedarf einer wissenschaftlich begründeten Beurteilung. Sie soll eine an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthalten.

K: Im Einzelnen soll die schriftliche humangenetische Beurteilung Folgendes enthalten [18, 23, 44]:

- Seitenzahl und Gesamtseitenzahl
- Name und Adresse des untersuchenden Labors sowie Name des verantwortlichen Leiters
- Name und Adresse des anfordernden Arztes, der Klinik, des Instituts etc.
- Befunddatum
- Name und Geburtsdatum, Labornummer und Aktenzeichen zur eindeutigen Identifizierung des Patienten bzw. der Probe
- Art des eingesandten Analysematerials (z. B. EDTA-Blut, Zellen (aus Fruchtwasser, Chorionzotten, Fibroblasten), Paraffin-eingebettetes Gewebe)
- Materialeingangsdatum und Entnahmedatum, wenn bekannt
- ggf. Aktennummer des anfordernden Arztes
- Analyseauftrag bzw. Indikation
- Kennzeichnung auswärtig erhobener Vorbefunde mit Angabe des entsprechenden Labors
- methodenspezifische Angaben gemäß Statements 8.2 (Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik und Molekulare Tumorzytogenetik) bzw. 8.4 (Molekulare Karyotypisierung)

Ergebnisübermittlung:

- Bei molekularzytogenetischer Labordiagnostik zum Nachweis konstitutioneller Chromosomenveränderungen sowie bei der molekularen Karyotypisierung soll nach Erhebung eines auffälligen Befundes dem Patienten bzw. dem gesetzlichen Vertreter eine Genetische Beratung durch einen für Genetische Beratung qualifizierten Arzt angeboten werden. Die anfordernde oder untersuchende Stelle soll die Möglichkeit zur Genetischen Beratung sicherstellen. Besteht Unklarheit darüber, ob ein Beratungsangebot besteht, soll die untersuchende Stelle die anfordernde Stelle über entsprechende Möglichkeiten informie-

- ren [2, 28, 44]. Das Angebot der Beratung ist insbesondere verpflichtend bei einem auffälligen Ergebnis für eine nicht behandelbare Erkrankung [28].
- In der molekularzytogenetischen Tumor-Diagnostik erfolgt die Befundmitteilung in der Regel an den hämatologisch-onkologisch tätigen Arzt, der die Befunde der FISH-Diagnostik im Zusammenhang mit anderen Befunden dem Patienten mitteilt. Bei komplexen Sachverhalten soll dem hämatologisch-onkologisch tätigen Arzt eine Rücksprache mit dem für die FISH-Diagnostik verantwortlichen Kollegen angeboten werden. Wird im Rahmen der Untersuchung eine konstitutionelle Chromosomenaberration aufgedeckt, so sollte der Befund einen angemessenen Hinweis für den anfordernden Arzt enthalten, welche Konsequenzen sich daraus nach dem Gendiagnostikgesetz für die Betreuung des Patienten ergeben.
 - Unterschrift aller maßgeblich an der Befunderstellung beteiligten Ärzte/Naturwissenschaftler bzw. Angabe der elektronischen Validierung.

8.2. (97%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik/Molekulare Tumorzytogenetik: Die schriftliche humangenetische Beurteilung nach konventioneller molekularzytogenetischer/ISH-Diagnostik bzw. Molekularer Tumorzytogenetik soll zusätzlich zu den im Statement 8.1 aufgeführten Punkten folgende spezifische Angaben enthalten:

8.2.1. (100%) Exakte Bezeichnung der verwendeten DNA-Sonden (z. B. Produktname des Herstellers), Hersteller bzw. Referenz, chromosomale Lokalisation und detektierte Zielsequenzen (Loci, Gene, Marker) [1, 3]. Für selbst hergestellte Sonden sollen die detektierten Zielsequenzen so benannt sein, dass sie mit einem üblichen Genome Browser (Ensembl, UCSC) darstellbar sind. Anzahl der untersuchten Metaphasen und/oder Interphasekerne [23, 44]; in der Pränataldiagnostik Anzahl der Kulturen bzw. bei in situ Kultur Anzahl der Klone [44]. Im Fall der Verwendung von hauseigenen Methoden sollen die methodischen Einschränkungen (z. B. Genauigkeit der Ergebnisse) so benannt werden, dass sie ohne Literaturstudien verstanden werden.

8.2.2. (97%) Karyotyp nach ISH in der gültigen ISCN-Fassung (derzeit ISCN 2009) [2, 23, 36]. Sofern dies nicht praktikabel oder unübersichtlich ist, kann ergänzend eine andere Darstellungsform (z. B. Tabelle) in Anlehnung an die ISCN gewählt werden [23].

8.2.3. (97%) In der Regel sollen Polymorphismen nicht berichtet werden, wenn sie nicht Gegenstand der ISH-Analyse sind [2, 23].

8.2.4. (93%) Das Ergebnis der ISH sollte in der Patientenakte sowie nach Ermessen ggf. im Befundbericht durch ein repräsentatives und beschriftetes Bild für jede Sonde bzw., sofern unpraktikabel, jedes relevante Teilergebnis dokumentiert werden (Expertenmeinung).

8.2.5. (100%) Das mikroskopische Ergebnis soll kurz verbal beschrieben und mit Stellungnahme zum klinischen Bezug interpretiert werden [23, 44]. Auf die methodischen Grenzen der Analyse, mögliche weiterführende Diagnostik sowie ggf. auf weiterführende Untersuchungen an weiteren Angehörigen (z. B. Elternanalyse) muss hingewiesen werden [2, 3, 23].

8.3. (100%) Konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik: Die Durchführung der molekularzytogenetischen Untersuchung soll in einem angemessenen zeitlichen Rahmen erfolgen. Dies gilt insbesondere bei Proben, welche im Rahmen einer pränatalen Diagnostik oder im Zusammenhang mit einer aktuellen Schwangerschaft analysiert werden, sowie bei Proben, von deren Untersuchungsergebnis eine schnelle und gezielte Therapieentscheidung abhängt.

K: Für die konventionelle molekularzytogenetische/ISH-Diagnostik hängt die Untersuchungsdauer von der Qualität des Untersuchungsmaterials (Mitoseindex, gefärbtes oder natives Präparat usw.) und der Komplexität der Untersuchung (z. B. Bruchpunkteingrenzung) ab. So soll z. B. für eine einfache Mikrodeletionsuntersuchung ein Ergebnis pränatal nach spätestens 5 Werktagen und postnatal nach spätestens 15 Werktagen vorliegen (Expertenmeinung).

8.4. Molekulare Karyotypisierung: Die schriftliche humangenetische Beurteilung nach Molekularer Karyotypisierung soll zusätzlich zu den im Statement 8.1 aufgeführten Punkten Folgendes enthalten [5, 22, 46]:

8.4.1. (93%) Für die verwendeten Arrays den Produktnamen des Herstellers, Array-Version, Analyse-Software (bei selbst hergestellten Arrays entsprechende Angaben). Hierbei soll auch die zur Befunderstellung verwendete funktionelle Auflösung angegeben werden (z. B. „Aberrationen, die mindestens 5 Oligosonden umfassen, entsprechend durchschnittlich 50kb“). Ebenso sollen die diagnostischen Schwellenwerte und Aberrationsdefinitions-kriterien sowie die verwendete Version der Genomdarstellung (z. B. Genome build 36.3 März 2009) und weitere verwendete Daten-

banken mit Versionsangabe im Befundbericht kenntlich sein.

8.4.2. (90%) Für die verwendete Referenz-DNA Herstellername und Produktname bzw. Herkunft der Referenz-DNA. Bei SNP-Arrays sind die Referenzdaten zu charakterisieren.

8.4.3. (93%) Angabe eventuell zur Überprüfung angewandter Methoden.

8.4.4. (93%) Gesamtbewertung (z. B. bei unauffälligen Befunden: „keine klinisch signifikante Anomalie nachgewiesen“) und Karyotyp nach der gültigen ISCN-Fassung [36]. Sofern dies nicht praktikabel oder unübersichtlich ist, kann ergänzend eine andere Darstellungsform (z. B. Tabelle) in Anlehnung an die ISCN gewählt werden. In den einschlägigen Datenbanken als nicht pathogen gelistete häufige CNVs müssen nicht im Befund erwähnt werden.

K: Es wird empfohlen, dass sowohl die zum Zeitpunkt der Analyse in den Datenbanken als nicht pathogen gelisteten CNVs als auch familiäre CNVs zumindest dokumentiert und auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden, da diese im Einzelfall relevant sein oder aufgrund neuer Erkenntnisse relevant werden können.

8.4.5. (93%) Eine klare schriftliche Beschreibung und Angabe der Größe und Lokalisation der klinisch relevanten genomischen Veränderungen sowie des verwendeten Genome Browsers/Version (z. B. Deletion von 5 Mb auf Chromosom 2q24.1 von 154,61 Mb bis 159,61 Mb, Ensembl release 57 – Mar 2010) sowie eine klinische Interpretation: Diese soll enthalten:

- Namen der in der betroffenen Region enthaltenen Gene
 - Ggf. Namen der mit diesen Genen assoziierten Syndrome/Erkrankungen
 - Wenn möglich eine Einschätzung, ob das Ergebnis mit den klinischen Auffälligkeiten korreliert
- Beurteilung einer eventuellen Erbllichkeit
Empfehlung einer Genetischen Beratung

8.4.6. (93%) Hinweise auf die methodischen Grenzen der Analyse (z.B nicht abgedeckte Regionen wie Heterochromatin etc., fehlende Erkennung von balancierten Aberrationen, Polyploidien, bei Mosaiken fehlende Erfassung abhängig vom prozentualen Anteil der Zelllinien, epigenetischen Veränderungen etc., Probleme bei unvollständiger Penetranz, im Falle von Deletionen/Deletionsvarianten die Möglichkeit einer „Demaskierung“ rezessiver Mutationen) und mögliche weiterführende Diagnostik (z. B. qPCR, FISH oder MLPA zur Verifizierung oder Segregationsanalyse; Sequenzierung des verbleibenden Allels eines deletierten Gens bei spezifischem Verdacht auf eine rezessive Erkrankung).

8.4.7. (97%) Für genomische Veränderungen unklarer klinischer Relevanz des Indexpatienten muss eine geeignete Abklärung z. B. durch entsprechende Analysen der Eltern durchgeführt oder empfohlen werden. Dabei setzt die Analyse der elterlichen Proben mit einer anderen Methode (z. B. qPCR, FISH oder MLPA) die Bestätigung der Veränderung beim Indexpatienten mit dieser Methode voraus.

8.5. (97%) Molekulare Karyotypisierung: Ergeben sich durch die molekulare Karyotypisierung deutliche Hinweise auf ein Mosaik, so müssen im Befund fragliche Mosaikbefunde als solche gekennzeichnet werden. Es muss auf die Notwendigkeit einer Bestätigung des Befundes durch eine geeignete unabhängige Methode hingewiesen bzw. die Bestätigung durchgeführt werden.

K: Hinweise auf eine mögliche Mosaiksituation können sich durch abweichende Hybridisierungsratio von z. B. $-0,6$ (\log_2) statt einer \log_2 -Ratio von $-1,0$ bei hemizygoter Deletion darstellen (entsprechend auch z. B. Hinweise auf Trisomien und zusätzliche Markerchromosomen). In Abhängigkeit von der Art und genomischen Größe des betroffenen Abschnitts soll eine geeignete unabhängige Methode zur Bestätigung des Befundes vorgeschlagen bzw. verwendet werden, z. B. konventionelle Chromosomenbänderungsanalyse, FISH oder qPCR [11]. MLPA ist zur Überprüfung von Mosaikbefunden eher nicht geeignet [24].

8.6. (93%) Molekulare Karyotypisierung: Bei der Befunderstellung ist darauf zu achten, dass die in der Einwilligung dokumentierten Wünsche der Ratsuchenden bezüglich der Mitteilung oder Nicht-Mitteilung von Nebenbefunden berücksichtigt werden.

8.7. (97%) Molekulare Karyotypisierung: Es wird empfohlen, klinisch relevante Imbalancen bei internationalen Datenbanken wie DECIPHER oder ECARUCA zu melden. I. d. R. ist dazu ein gesondertes Einverständnis notwendig.

8.8. (97%) Molekulare Karyotypisierung: Die Erstellung der Befunde soll in angemessener Zeit erfolgen. Angesichts der Tatsache, dass die Molekulare Karyotypisierung in vielen Laboratorien erst seit relativ kurzer Zeit angeboten wird, sollen

zurzeit keine verpflichtenden Zeiten für die Befunderstellung vorgegeben werden.

K. Als Anhaltspunkt sollen jedoch die Vorgaben der Constitutional array CGH best practice guidelines [5] gelten. Diese gelten für Neueinsendungen, nachdem Arbeitsrückstände z. B. durch Bearbeitung retrospektiver Fälle nach Methoden-etablierung abgearbeitet wurden:

- Indexpatient, bei dem keine weiteren Abklärungen notwendig ist:
8 Wochen nach Erhalt;
- Indexpatient, für dessen weitere Abklärungen Elternmaterial vorliegt: 12 Wochen nach Erhalt;
- Wenn Elternmaterial erst nach Detektion einer Imbalance beim Indexpatienten angefordert wird: 8 Wochen nach Erhalt des Elternmaterials.

8.9. (97%) Molekulare Karyotypisierung: Die Dokumentation genomischer Imbalancen umfasst unter Berücksichtigung des aktuellen Genome Builds sowohl die Größe als auch die chromosomale Lokalisation nach Vorgaben der ISCN [36] in der jeweils gültigen Fassung. Kopienzahlveränderungen, die als Varianten unter Verwendung der aktuellen Datenbanken (z. B. Database of Genomic Variants, ENSEMBL, UCSC Genome Browser etc.) zugeordnet werden können, müssen ebenfalls in der Patientenakte oder geeigneter elektronischer Form (vgl. 7.11, Archivierung) dokumentiert werden [5].

8.10. (97%) Molekulare Karyotypisierung: Konnten die in der Leitlinie genannten Qualitätsstandards nicht erreicht werden, muss im Befundbrief auf die eingeschränkte Aussagekraft hingewiesen werden und eine Wiederholungsanalyse i. d. R. an einer neuen Patientenprobe angeboten werden [5].

Literaturverzeichnis

- ACC (2003) Association for Clinical Cytogenetics Professional Standards FISH Scoring in Oncology. http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/fish_oncology.pdf
- ACC (2007) Association for Clinical Cytogenetics, Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics, Postnatal Best Practice Guidelines v1.01. http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/acc_postnatal_bp_mar2007_1.01.pdf
- ACC (2007) Association for Clinical Cytogenetics, Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics, General Best Practice Guidelines v1.04. http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/acc_general_bp_mar2007_1.04.pdf
- ACC (2005) Association for Clinical Cytogenetics, Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics, Prenatal Diagnosis Best Practice Guidelines: Amniotic fluid v1.01. http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/acc_af_bp_oct2005_1.01.pdf
- ACC (2009) Association for Clinical Cytogenetics (2009): Best Practice Guidelines: Constitutional array CGH. [cytogenetics.org.uk/prof_standards/acc_const_arrayCGH_bp_jan2009_1.00.pdf](http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/acc_const_arrayCGH_bp_jan2009_1.00.pdf)
- Adams SA, Coppinger J, Saitta SC et al (2009) Impact of genotype-first diagnosis: the detection of microdeletion and microduplication syndromes with cancer predisposition by aCGH. *Genet Med* 11:314–22
- American College of Medical Genetics (2008) ACMG standards and guidelines for clinical genetic laboratories. http://www.acmg.net/AM/Template.cfm?Section=Laboratory_Standards_and_Guidelines&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=6044
- atlasgeneticsoncology.org/
- Aulehla-Scholz C, Müller-Reible CR (2003) Checkliste Humangenetik – Molekulargenetische Untersuchungen DACH Sektorkomitee Medizinische Laboratorien. http://www.bvdh.de/download/Checkliste_Humangenetik_Molekulargenetik.pdf
- Bacher U, Haferlach C (2008) FISH in der Diagnostik hämatologischer Neoplasien. *medgen* 20:367–373
- Ballif BC, Rorem EA, Sundin K et al (2006) Detection of low-level mosaicism by array CGH in routine diagnostic specimens. Detection of low-level mosaicism by array CGH in routine diagnostic specimens. *Am J Med Genet A*. 140:2757–2767
- Berufsgenossenschaft Chemie – BGI 850-0 (2008) Sicheres Arbeiten in Laboratorien <http://bgi850-0.vur.jedermann.de/index.jsp>
- Buyse K, Delle Chiaie B, Van Coster R et al (2009) Challenges for CNV interpretation in clinical molecular karyotyping: Lessons learned from a 1001 sample experience. *Eur J Med Genet* 52:398–403
- CDC Recommendations and Report (2009) Good Laboratory Practices for Molecular Genetic Testing for Heritable Disease and Conditions. *MMWR*, 58, RR-6: 14–16. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5806a1.htm>
- Clinical and Laboratory Standards Institute; Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) Methods for Medical Genetics; Approved Guideline. NCCLS document MM7-A. <http://www.clsi.org/>
- Clinical Molecular Genetics Society (2003) Practice Guidelines for Internal Quality Control within the Molecular Genetics Laboratory. <http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC.pdf>
- Cowan TM, Strovel ET (2008) Management and quality assurance in the biochemical genetics laboratory. *Curr Protoc Hum Genet* 17.7 <http://www.currentprotocols.com/protocol/hg1707>
- DACH Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie (2008) QM-VA 0900-31/ Version 04 Fragebogen zur DIN EN ISO 15189 für medizinische Laboratorien Allgemeiner Teil. http://www.dach-gmbh.de/download_labor.html#Medizin
- De Gregori M, Ciccone R, Magini P et al (2007) Cryptic deletions are a common finding in “balanced” reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients. *J Med Genet* 44:750–62
- Delach JA, Rosengren SS, Kaplan L, Greenstein RM, Cassidy SB, Benn PA. (1994) Comparison of high resolution chromosome banding and fluorescence in situ hybridization (FISH) for the laboratory evaluation of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 52:85–91
- Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie GmbH (2008) Gremienbeschlüsse für den Bereich Medizinische Labordiagnostik. <http://www.dach-gmbh.de/DACHDok/Beschluesse/Medizin.pdf>
- DIN EN ISO 15189 (2007) Medizinische Laboratorien – Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz Deutsche Fassung EN ISO 15189
- E.C.A. (2006) Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance, Guidelines Version 1.1. *E.C.A. Newsletter* 17:13–32

- Evans DG, Ramsden RT, Shenton A et al (2007) Mosaicism in neurofibromatosis type 2: an update of risk based on uni/bilaterality of vestibular schwannoma at presentation and sensitive mutation analysis including multiple ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet* 44:424–428
- Feenstra I, Brunner HG, van Ravenswaaij CMA (2006) Cytogenetic genotype-phenotype studies: Improving genotyping, phenotyping and data storage. *Cytogenet Genome Res* 115:231–239
- Fonseca R, Barlogie B, Bataille R et al (2004) Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 64:1546–1558
- Friedman JM, Baross A, Delaney AD et al (2006) Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. *Am J Hum Genet* 79:500–513
- Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen (Gendiagnostikgesetz; GenDG), Fassung vom 31.07.2009. *Bundesgesetzblatt* 50:2529–2538
- Gesetz über technische Assistenten in der Medizin (MTA-Gesetz – MTAG) vom 2. August 1993 (BGBl. I S. 1402), das zuletzt durch Artikel 23 des Gesetzes vom 2. Dezember 2007 (BGBl. I S. 2686) geändert worden ist
- GfH (2009) Leitlinien zum pränatalen Schnelltest. *medgen* 21:393–396
- Greenway SC, Pereira AC, Lin JC et al (2009) De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet* 41:931–935
- Gribble SM, Prigmore E, Burford DC et al (2005) The complex nature of constitutional de novo apparently balanced translocations in patients presenting with abnormal phenotypes. *J Med Genet* 42:8–16
- Haferlach C, Rieder H, Lillington DM et al (2007) Proposals for standardized protocols for cytogenetic analyses of acute leukemias, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic myeloproliferative disorders, and myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer* 46:494–499
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al (2008) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111:5446–5456
- astings, R.J., Cavani, S., Bricarelli, F.D., Patsalis, P.C., Kristoffersson, U (2007) Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance: a common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. *Eur J Hum Genet* 15: 525–527
- ISCN (2009): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, L.G. Shaffer, M.L. Slovak, L.J. Campbell (eds); S. Karger, Basel
- Koolen DA, Pfundt R, de Leeuw N et al (2009) Genomic microarrays in mental retardation: a practical workflow for diagnostic applications. *Hum Mutat* 30:283–292
- Kuwano A, Ledbetter SA, Dobyns WB, Emanuel BS, Ledbetter DH (1991) Detection of deletions and cryptic translocations in Miller-Dieker syndrome by in situ hybridization. *Am J Hum Genet* 49:707–714
- Ledbetter DH (2008) Cytogenetic technology – genotype and phenotype. *N Engl J Med.* 359:1728–1730
- Liehr T, Starke H, Weise A, Lehrer H, Claussen U (2004) Multicolor FISH probe sets and their applications. *Histol Histopathol* 19:229–237
- Lippi G, Banfi G, Buttarello M (2007) Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 45:728–736
- Maddalena A, Bale S, Das S, Grody W, Richards S; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee (2005) Technical Standards and Guidelines: Molecular Genetic Testing for Ultra-Rare Disorders. *Genet Med* 7:571–583
- McMullan DJ, Bonin M, Hehir-Kwa JY (2009) Molecular karyotyping of patients with unexplained mental retardation by SNP arrays: a multicenter study. *Hum Mutat* 30:1082–1092
- Miller K, Rieder H (2004) Checkliste Humangenetik – Zytogenetische Untersuchungen. http://www.dachgmbh.de/DACHDok/Checklisten/SK5_15a-04%20Checkliste%20Humangenetik%20Zytogenetik.pdf
- Netzer C, Klein C, Kohlhase J, Kubisch C (2009) New challenges for informed consent through whole genome array testing. *J Med Genet* 46:495–496
- Organisation for Economic Co-operation and Development (2007) OECD Guidelines for Quality Assurance in Genetic Testing. <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>
- Patton S, Stenhouse S (2002) Draft Best Practice Guidelines for Laboratory Internal Quality Control EMQN. http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC_EMQN.pdf
- Redon R, Ishikawa S, Fitch KR et al (2006) Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 23:444–454
- Schwanitz G, Schubert (1999) Fluorescence in Situ Hybridization. In: Wegner R.-D. (Hrsg.): *Diagnostic cytogenetics*. Springer, Berlin, S. 305–306
- Schwarzbraun T, Obenauf AC, Langmann A et al (2009) Predictive diagnosis of the cancer prone Li-Fraumeni syndrome by accident: new challenges through whole genome array testing. *J Med Genet* 46:341–344
- Schweizer Gesellschaft für Medizinische Genetik (2003) Best practice guidelines on reporting in molecular genetic diagnostic laboratories in Switzerland. http://www.sgm.ch/user_files/images/SGMG_Reporting_Guidelines.pdf
- Shaffer LG (2001) Diagnosis of microdeletion syndromes by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Curr Protoc Hum Genet* Chapter 8:Unit 8.10
- Slavotinek AM (2008) Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays *Hum Genet* 124:1–17
- Speicher MR, Carter NP (2005) The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat Rev Genet* 6:782–792
- Swerdlow S et al. (2008) Eds., WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, Lyon
- The retention and storage of pathological records and archives (3rd edition, 2005) Guidance from The Royal College of Pathologists and the Institute of Biomedical Science
- Valent P, Horny HP, Bennett JM et al. (2007) Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 31:727–736
- Ventura RA, Martin-Subero JI, Jones M, McParland J, Gesk S, Mason DY, Siebert R (2006) FISH analysis for the detection of lymphoma-associated chromosomal abnormalities in routine paraffin-embedded tissue. *J Mol Diagn* 8:141–151
- Vermeesch JR, Fiegler H, de Leeuw N et al (2007) Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *Eur J Hum Genet* 15:1105–1114
- Vissers LE, de Vries BB, Osoegawa K et al (2003) Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet* 73:1261–1270
- Wolff DJ, Bagg A, Cooley LD et al (2007) Guidance for fluorescence in situ hybridization testing in hematologic disorders. *J Mol Diagn* 9:134–143
- Zahir F, Friedman JM (2007) The impact of array genomic hybridization on mental retardation research: a review of current technologies and their clinical utility. *Clin Genet* 72:271–287

Datenbanken

Database of Genomic Variants:

<http://projects.tcag.ca/variation/>

DECIPHER: <https://decipher.sanger.ac.uk/application/>

ECARUCA: <http://agserver01.azn.nl:8080/ecaruca/ecaruca.jsp>

Ensembl: <http://www.ensembl.org/index.html>

NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

UCSC Genome Browser: <http://genome.ucsc.edu/>

Glossar

AML: akute myeloische Leukämie

ACC: Association for Clinical Cytogenetics

BCR-ABL-Rearrangement: Translokation t(9;22)(q34;q11), die auf molekularer Ebene zu einer Fusion der Gene ABL und BCR führt

CEL: chronische Eosinophilen-Leukämie

CGH: comparative genomic hybridization/vergleichende Genomhybridisierung

CNV copy number variant/Kopienzahlvariante: Chromosomale Kopienzahlveränderung (z. B. homozygote/heterozygote Deletion, Duplikation, Triplikation) mit einer genomischen Größe von über 1kb, die sich nicht auf Insertionen und Deletionen von Transposon-Elementen zurückführen lässt (Wellcome Trust DECIPHER Workshop 2005). Die Definition ist neutral im Hinblick auf Pathogenität und Häufigkeit der Veränderung

CLL: chronische lymphatische Leukämie

CML: chronische myeloische Leukämie

CMPD: chronische myeloproliferative Erkrankungen

DECIPHER: DatabasE of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources
(<http://decipher.sanger.ac.uk/>)

DNA: Deoxyribonucleic acid/Desoxyribonukleinsäure

ECARUCA: European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations
(<http://agserver01.azn.nl:8080/ecaruca/ecaruca.jsp>)

E.C.A.: European Cytogeneticists Association

Ensembl: Ensembl genome browser (<http://www.ensembl.org/index.html>)

FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

GenDG: Gendiagnostikgesetz/Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen

ISCN: International System for Human Cytogenetic Nomenclature

ISH: in-situ-Hybridisierung, kann radioaktiv oder über Fluoreszenz erfolgen

kb: Kilobasenpaar/1000 Basenpaare

Mb: Megabasenpaar/106 Basenpaare

mBand/MCB: Multi-color banding/FISH-Bänderungstechniken

M-FISH: Multiplex-FISH

Mitoseindex: Anteil der Zellen, die sich zum Zeitpunkt der Betrachtung in der Metaphase befinden.

MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

Molekulare Karyotypisierung: genomweite Kopienzahlanalyse mittels array-CGH oder SNP-arrays

NCBI: National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)

pcp: partial chromosome paint/Teilchromosomenpainting

qPCR: real-time quantitative polymerase chain reaction/quantitative Polymerase Kettenreaktion

SKY: Spectral Karyotyping

SNP: single nucleotide polymorphism

UCSC Genome Browser: University of California Santa Cruz Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/>)

wcp: whole chromosome paint

Modul Tumorzytogenetische Labordiagnostik

Autoren des Moduls:

D. Haase, C. Haferlach, J. Harbott, L. Harder,
H. Rieder (federf.), B. Schlegelberger

Weitere Fachgesellschaften, die dieses Modul mit tragen:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)
Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)

Einleitung

Im Rahmen der hier formulierten Leitlinie ist tumorzytogenetische Diagnostik die Analyse von Metaphasechromosomen aus Zellen hämatologischer Neoplasien. Dies schließt die Analyse von Zellen aus Knochenmark, Blut, Lymphknoten und anderen Geweben ein. Ziel ist der Nachweis von somatischen Veränderungen der Zahl oder Struktur von Chromosomen. Die Chromosomenbefunde sind von entscheidender Bedeutung bei der Diagnose, Klassifikation und Therapie der Erkrankungen.

Diese Leitlinie formuliert grundsätzliche Qualitätsforderungen an die durchführenden Laboratorien. Sie orientiert sich an den bestehenden Leitlinien zur humangenetischen Labordiagnostik in Deutschland, dem europäischen Ausland und den USA sowie den geltenden Weiterbildungsrichtlinien. Ihre Aussagen sind evidenzbasiert, d. h. durch Veröffentlichungen in einschlägigen Fachzeitschriften belegt. Es gelten die gesetzlichen Bestimmungen in aktueller Fassung sowie die aktuellen nachgeordneten Richtlinien [u. a. 4, 5, 15, 26]. Die tumorzytogenetische Diagnostik zielt auf erworbene genetische Veränderungen. Daher trifft das Gendiagnostikgesetz in der Fassung vom 24.4.2009 [16] nicht auf tumorzytogenetische Analysen zu.

Statements und Kommentare

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation

1.1. (100%) Um die Qualität der genetischen Diagnostik und der Befunderhebung zu garantieren, muss das Labor für alle Prozesse mit einer ausreichenden Anzahl von qualifizierten Mitarbeitern ausgestattet sein [3, 9, 12, 26].

K: Eine unzureichende personelle Ausstattung führt zur Überlastung des Personals und gefährdet die Qualität der Untersuchung. Daher sollte die Anzahl der technischen Mitarbeiter und Laborleiter dem Probenaufkommen und der vorhandenen apparativen Ausstattung angemessen sein [6, 11, 19].

1.2. (92%) Für die technische Durchführung einschließlich der Supervision des Probeneingangs soll ein entsprechend qualifizierter Naturwissenschaftler oder Arzt verantwortlich sein [6, 24]. Die Indikationsstellung sowie die medizinische Beurteilung (siehe generellen Kommentar) des Befundes obliegen einem qualifizierten Arzt. Die Befunderstellung und damit verbunden die Interpretation eines Befundes kann sowohl einem entsprechend qualifizierten Naturwissenschaftler (z. B. Fachhumangenetiker) als auch einem qualifizierten Arzt obliegen.

K: Zu den Voraussetzungen für die selbständige und verantwortliche Erstellung humangenetischer Befundberichte zählen die entsprechende Qualifikation (Facharzt für Humangenetik, Fachhumangenetiker GfH/GAH) und der Nachweis einer mindestens zweijährigen Tätigkeit auf diesem Gebiet. Sowohl technisch als auch in der Beurteilung gehen tumorzytogenetische Analysen über die in den Weiterbildungsordnungen festgeschriebenen Ausbildungsinhalte hinaus. Daher ist eine mindestens zweijährige Tätigkeit auf diesem Gebiet erforderlich [19]. Die Weiterbildungsordnungen für Fachärzte für Humangenetik bzw. für Fachhumangenetiker GfH enthalten eine Ausbildung in Zytogenetik von jeweils mindestens einem Jahr bzw. zwei Jahren. Die Weiterbildungsordnungen anderer Fachgebiete enthalten keine einjährige oder länger bemessene zytogenetische Weiterbildung. Daher ist für Ärzte anderer Fachgebiete als Humangenetik und für Naturwissenschaftler ohne die Qualifikation Fachhumangenetiker eine dreijährige Tätigkeit in der Tumorzytogenetik zu fordern.

1.3. (100%) Die technischen Mitarbeiter sollen eine für ihre Tätigkeit hinreichende Qualifikation und Berufserfahrung haben.

K: Bei geringer Berufserfahrung muss eine Einarbeitung und Überwachung durch eine hierfür qualifizierte Person gewährleistet sein [6]. Es sollen schriftliche Arbeitsplatzbeschreibungen und Einarbeitungspläne vorliegen. Die Mitarbeiter sollen vom Laborleiter schriftlich für die jeweiligen Prozesse und Untersuchungsverfahren autorisiert sein [11]. Auf die Bestimmungen des

MTA-Gesetzes wird hingewiesen [17].

1.4. (100%) Der Laborleiter ist für die kontinuierliche Fortbildung des Personals verantwortlich.

K: Der Laborleiter soll die unter Statement 1.2 beschriebenen Voraussetzungen erfüllen und den aktuellen Stand seines Fachgebietes regelmäßig an seine Mitarbeiter weitergeben [11, 19].

2. Räumliche Voraussetzungen

2.1. (100%) Die Arbeitsräume sollen für Laborarbeiten geeignet sein. Es ist Sorge dafür zu tragen, dass nicht autorisierte Personen keinen Zugang hierzu haben. Das Labor muss einschlägige Regelungen und Auflagen des Gewerbeaufsichtsamtes und der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege einhalten (<http://www.bgw-online.de/internet/generator/Navi-bgw-online/homepage.html>).

K: Das Probenaufkommen soll ohne Beeinträchtigungen der Qualität der Untersuchungen abgearbeitet werden können. Dafür sind Räumlichkeiten in ausreichender Größe und angemessener technischer Ausstattung unabdingbar. Die Autorisierung zum Zugang ist schriftlich zu definieren. Zur Verhinderung von Unfällen und arbeitsplatzbedingten Erkrankungen müssen die Arbeitsplätze entsprechend den arbeitsschutzrechtlichen Bestimmungen ausgestattet sein [10, 11].

3. Apparative Voraussetzungen

3.1. (100%) Im Falle eines Ausfalls wichtiger Laborgeräte soll der Ablauf der Diagnostik nicht verzögert werden. Ist der Abschluss einer genetischen Untersuchung im vorgesehenen Zeitraum durch Geräteausfall nicht möglich, so ist der Einsender darüber zu informieren.

K: Eine Möglichkeit zur Absicherung der Diagnostik ist es, wichtige Laborgeräte in doppelter Ausführung vorzuweisen (back up-Geräte). Ist dies nicht möglich, soll ein schriftlicher Plan vorliegen, wie im Falle eines Geräteausfalls zu verfahren ist, um eine Weiterverarbeitung der Proben in vorgesehenem Zeitraum zu gewährleisten z. B. durch die Delegation der Diagnostik an ein entsprechend qualifiziertes Labor [11].

3.2. (92%) Für jedes diagnostisch relevante Gerät muss - soweit notwendig und sinnvoll - eine verständliche und leicht zugängliche betriebsspezifische Arbeits-/Betriebsanweisung bzw. Bedienungsanleitung des Herstellers vorliegen [9, 12, 26]. Eine regelmäßige Wartung und ggf. Kalibrierung muss gewährleistet und dokumentiert werden [1, 8, 10, 11].

K: Um eine Diagnostik anbieten zu können, die dem aktuellen Stand der Technik entspricht, müssen Geräte vorhanden sein, die die erforderliche Leistung erreichen. Um einen reibungslosen Diagnostikablauf zu gewährleisten, sind bei vielen Geräten Wartungs- und Instandhaltungsverträge mit möglichst kurzen Reaktionszeiten nötig [1]. Alle Geräte dürfen nur durch geschultes und autorisiertes Personal bedient und gewartet werden [6]. Zertifikate und Berichte über Wartungsarbeiten oder Reparaturen nach Funktionsstörungen sind aufzubewahren. Defekte Geräte sind als solche entsprechend zu kennzeichnen und ggf. vor einer Reparatur oder einer Entsorgung zu dekontaminieren.

3.3. (100%) Die optische Analyse und elektronische Bildverarbeitung soll mit einer ausreichenden Auflösung und mit ausreichender Wiedergabemöglichkeit erfolgen. Alternativ zur elektronischen Bildverarbeitung kann eine photomikroskopische Dokumentation erfolgen. Dabei soll sichergestellt sein, dass eine Karyotypbewertung auch nach mehrjähriger Aufbewahrung möglich ist [12].

K: Die Aufdeckung struktureller Chromosomenveränderungen erfordert den Einsatz von Hellfeld-Mikroskopen mit einer mindestens 600-fachen Vergrößerung. Die Bildverarbeitung soll eine Auflösung von mindestens 150 Pixel/cm aufweisen.

3.4. (100%) Für die Beschaffung von Chemikalien und Reagenzien sollen Kriterien festgelegt sein. Von wichtigen Chemikalien und Reagenzien soll eine Chargendokumentation erfolgen.

K: Chemikalien und Reagenzien sollten in sinnvollem Maße im Labor vorrätig sein, um eventuellen Engpässen bei Lieferungen entgegenzuwirken. Zur Rückverfolgbarkeit bei auftretenden diagnostischen Problemen ist bei Chemikalien und Reagenzien eine Chargendokumentation unverzichtbar [11].

4. Präanalytik

4.1. (100%) Jede tumorzytogenetische Labordiagnostik im Rahmen medizinisch-genetischer Fragestellungen bedarf der ärztlichen Indikationsstellung. Die Indikationsstellung obliegt dem anfordernden Arzt.

4.2.1. (100%) Die Indikationsstellung und somit der Untersuchungsauftrag für jede tumorzytogenetische Analyse muss eindeutig, nachprüfbar und dokumentiert sein [26].

4.2.2. (100%) Bei der tumorzytogenetischen Diagnostik sollte die klinische Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose bekannt sein.

K: Der Nachweis einer klonalen Chromosomenaberration ist davon abhängig, dass sich die Zielzellen in Teilung befinden. Einzelne Arten von hämatologischen Neoplasien zeigen ein typisches Proliferationsverhalten. Die Wahl des Kultivierungsverfahrens hat daher Einfluss auf die Nachweisbarkeit einer Chromosomenanomalie. Mit einem auf die Zielzellen abgestimmten Kultivierungsverfahren kann die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Chromosomenanomalie erhöht werden. Die möglichst exakte klinische Diagnose ist damit Voraussetzung für die Wahl des passenden Kultivierungsverfahrens und sollte daher bei Fehlen in Erfahrung gebracht werden [21, 22, 30, 31].

4.3. (92%) Die tumorzytogenetische Labordiagnostik setzt das aufgeklärte Einverständnis des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters sowie die Einhaltung der für ärztliche Maßnahmen geforderten Rahmenbedingungen (Aufklärungspflicht, Schweigepflicht, Datenschutz etc.) voraus.

K: Die gesetzlichen Bestimmungen, Richtlinien und Leitlinien zur Aufklärung und Einwilligung vor einer tumorzytogenetischen Diagnostik und zur Untersuchung von Minderjährigen sind einzuhalten bzw. zu berücksichtigen.

4.4. (100%) Zur Untersuchung dürfen nur Proben angenommen werden, deren Art und Herkunft eindeutig bezeichnet sind. Dies schließt eine eindeutige Identifizierung des Patienten mit ein [11]. Diese soll durch zwei unabhängige Identifikationsmerkmale erfolgen (z. B. Name mit Vornamen, Geburtsdatum, Labornummer) [6, 11, 23].

K: Wenn Zweifel an der Herkunft, Eignung und/oder Qualität des Probenmaterials besteht, der sich nicht durch Rücksprache mit dem Einsender klären lässt, muss das Labor den Einsender hierauf sowie auf die eingeschränkte Sicherheit der diagnostischen Aussage schon vor der Durchführung hinweisen. Gegebenenfalls ist auf eine eingeschränkte diagnostische Aussage im Befund hinzuweisen [23]. Entsprechende Abweichungen sind im Befundbericht zu beschreiben (z. B. falsches Additiv, nicht beschriftete Monovette, überlange Transportzeit etc.).

4.5. (100%) Der Umfang einer Untersuchung soll dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen. Er wird durch die Anforderung des Arztes und die Einwilligung des Patienten definiert und soll der jeweiligen Fragestellung angemessen sein.

K: Es soll gewährleistet sein, dass die Untersuchungen so durchgeführt werden, dass mit adäquatem Aufwand ein möglichst hoher diagnostischer Zugewinn für den Patienten erzielt wird. Die gewählten Tests sollen der Fragestellung des individuellen Falles angepasst sein. In Abhängigkeit von dem jeweiligen Krankheitsbild kann der initiale Einsatz von molekularzytogenetischen Verfahren an Interphasezellkernen zusätzlich zur Analyse von Metaphasechromosomen erforderlich sein (z. B. AML, M3 [18]).

5. Untersuchungsverfahren

5.1. (100%) Die Gewebeproben sollen möglichst in nativem Zustand kultiviert werden.

K: Die proliferative Aktivität von neoplastischen Zellen kann von der Mikroumgebung abhängen. Die beste Gewähr für möglichst weitgehenden Erhalt der Mikroumgebung ist durch die Verwendung der Proben in nativem Zustand gegeben [2].

5.2. (100%) In der Regel sollen in Abhängigkeit von der Erkrankung mindestens zwei Kulturen mit Kultivierungszeiten von 24h- und 48h- bzw. 72h angelegt werden.

K: Das Proliferationsverhalten von neoplastischen Zellen in vitro lässt sich nur annähernd vorhersagen. Im Einzelfall soll den unterschiedlichen Zellkinetiken durch unterschiedliche Kulturzeiten Rechnung getragen werden [18, 21, 22, 30, 31].

5.3. (100%) Wachstumsfaktoren und/oder anderen Stimulantien der Zellproliferation sollen, wenn möglich und sinnvoll, neben unstimulierten Kulturen zur Verbesserung des Untersuchungsergebnisses eingesetzt werden.

K: Wachstumsfaktoren und/oder andere Stimulantien können das Proliferationsverhalten begünstigen. Die Wahl des Agens muss auf den jeweiligen in Frage stehenden Zelltyp abgestimmt sein [18].

5.4. (100%) Für die Chromosomenanalyse muss ein geeignetes und anerkanntes Verfahren der Chromosomenbandenfärbung eingesetzt werden.

K: Der Nachweis von strukturellen Chromosomenveränderungen ist ohne eine Bandenfärbung nicht möglich. Eine rein nume-

rische Analyse ist obsolet [19].

5.5. (100%) Für die Chromosomenbandenanalyse sollen mindestens 20 Metaphasen komplett hinsichtlich numerischer und struktureller Veränderungen der Chromosomen analysiert werden.

K: Die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Chromosomenaberrationen hängt von der Anzahl der untersuchten Metaphasezellen ab. Eine Mindestzahl von 20 Metaphasen ist daher anzustreben [18].

5.6. (100%) Die Analyse sollte sowohl Metaphasen von guter als auch von minderer Qualität einbeziehen

K: Die Metaphasechromosomen von hämatologischen Neoplasien sind häufig von minderer Qualität während die Metaphasechromosomen von proliferierenden Zellen der regulären Hämatopoese eher eine gute Morphologie aufweisen. Um Chromosomenveränderungen der Neoplasien aufdecken zu können, sollte die Analyse qualitativ schlechtere Chromosomen einbeziehen [19].

6. Qualitätssicherung

6.1. (92%) Das Labor muss eine interne Qualitätssicherung durchführen. Die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird. In allen Untersuchungsgängen sind – je nach Notwendigkeit und Möglichkeit - geeignete positive bzw. negative Kontrollmaterialien mitzuführen, die die Spezifität der Untersuchung sicherstellen können.

K: Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Labormedizin müssen die Analysen nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik durchgeführt und hierfür ein System der internen Qualitätssicherung eingerichtet sein. Das Labor soll für alle Analyseverfahren über schriftliche Arbeitsanweisungen verfügen, die dem internationalen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen Die Kennzeichnung der Untersuchungsmaterialien und die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird [6, 7, 11, 19, 27, 29]. Qualitätsrelevante Arbeitsschritte müssen – soweit möglich – dokumentiert werden. Das Einbeziehen von Kontrollproben in den diagnostischen Arbeitsablauf ist unverzichtbar, um eine konstante Qualität der Untersuchung sicherzustellen und zu dokumentieren. Hierbei können Untersuchungen aus Parallelkulturen oder parallel untersuchten Proben als Positivkontrollen herangezogen werden. Zusätzlich können Längsschnittuntersuchungen zu krankheitsspezifischen Aberrationsraten für die Überprüfung der Qualität des Untersuchungsverfahrens verwendet werden.

6.2.1. (92%) Die dokumentierte Validierung aller Verfahren ist die Voraussetzung, um eine Methode anbieten zu können [6, 11]. Es soll für jede Analysetechnik eine Mindestzahl von Analysen durchgeführt werden, die geeignet ist, in einem Labor die notwendige Expertise zur Aufrechterhaltung der Analysequalität sicher zu stellen [19].

6.2.2. (92%) Der Anteil der erfolgreich durchgeführten Untersuchungen soll eine allgemein anerkannte Mindestrate nicht unterschreiten.

K: Eine tumorzytogenetische Untersuchung ist dann erfolgreich, wenn sich Zellen in Teilung befinden und eine ausreichende Anzahl an Metaphasen ausgewertet werden kann (s.o.). Der Anteil an erfolgreichen Untersuchungen wird von vielen Faktoren mitbestimmt. Dazu gehören u. a. die Qualität des gewonnenen Untersuchungsmaterials, die Transportbedingungen oder die Art der Neoplasie [19].

6.3. (92%) Das Labor ist verpflichtet, an qualitätssichernden Ringversuchen oder, wenn diese nicht angeboten werden, an alternativen Laborvergleichsverfahren teilzunehmen.

K: Die erfolgreiche Teilnahme an externen qualitätssichernden Maßnahmen (Ringversuche) ist ein objektiver Beleg für die Qualität eines Labors. Soweit Ringversuche angeboten werden, muss das Labor an für sein diagnostisches Spektrum relevanten Ringversuchen regelmäßig teilnehmen. Wo keine Ringversuche angeboten werden, ist der Austausch von Kontrollproben in geeigneten zeitlichen Abständen mit anderen Laboren dringend zu empfehlen [11, 19]. Ergeben sich aufgrund der externen Qualitätssicherung Mängel bei der Durchführung einer Labordiagnostik, so ist eine Fehlersuche und Korrektur des bemängelten Untersuchungsverfahrens vorzunehmen [6, 11].

7. Postanalytik

7.1. (100%) Bei Chromosomenaberrationen, die nicht die Kriterien einer klonalen Veränderung erfüllen, die aber für die jeweilige in Frage stehende Neoplasie typisch sind, sollen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um die Klonalität der Veränderung zu überprüfen.

K: Nicht klonale Veränderungen können auf spezifische Chromosomenaberrationen hinweisen. Zur Überprüfung, ob es sich um eine spezifische Chromosomenaberration handelt, können z. B. die Ergänzung durch molekularzytogenetische Verfahren oder die Hinzuziehung molekulargenetischer Verfahren entweder vorgenommen oder empfohlen werden [13, 14, 25].

7.2. (100%) Können die Kriterien für eine erfolgreiche Untersuchung nicht erreicht werden, so muss im Befundbrief auf die eingeschränkte Aussagekraft hingewiesen werden.

K: Der Hinweis auf die eingeschränkte Aussagekraft eines Befundes soll dem Einsender ermöglichen, den Befund richtig einzuschätzen und ggf. eine weiterführende Diagnostik zu veranlassen [11, 19].

7.3. (92%) Die Objektträger und Befundberichte müssen gemäß den gesetzlichen Bestimmungen aufbewahrt werden.

K: Die Aufbewahrungspflicht ist in der Berufsordnung der jeweiligen Ärztekammern geregelt und beträgt mindestens 10 Jahre für ärztliche Aufzeichnungen und Untersuchungspräparate. Bei Bilddokumentation aller ausgewerteten Metaphasen stellen die Objektträger selbst keine Dokumente dar und brauchen dann nur für mindestens 2 Jahre aufbewahrt werden.

7.4. (100%) Die für die Befunderhebung relevanten Dokumente sind so zu archivieren, dass eine spätere Überprüfung des Befundes erfolgen kann.

K: Mindestens zwei Karyogramme eines Normalbefundes oder einer klonalen Chromosomenaberration müssen archiviert werden. Pro Subklon ist ein Karyogramm zu archivieren. Im Falle digitaler Aufnahmen sollen die elektronischen Rohdaten gespeichert werden, um die Bilddokumente auf elektronische Veränderungen der Originalbilder überprüfen zu können [1].

8. Befunde

8.1. (100%) Der Befund soll das Untersuchungsergebnis, eine an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes, eine für den anfordernden Arzt verständlich formulierte Beurteilung und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthalten.

K: Im Einzelnen soll der Befund enthalten [11, 19]:

- Seitenzahl und Gesamtseitenzahl;
- Name und Adresse des untersuchenden Labors sowie Name des verantwortlichen Leiters;
- Name und Adresse des anfordernden Arztes, der Klinik, des Instituts etc.;
- Befunddatum;
- Name und Geburtsdatum, Labornummer und Aktenzeichen zur eindeutigen Identifizierung des Patienten bzw. der Probe;
- Art des Untersuchungsmaterials
- Materialeingangsdatum
- Entnahmedatum; wenn nicht bekannt, sollte es erfragt werden
- ggf. Aktennummer des anfordernden Arztes;
- Analyseauftrag bzw. Indikation;
- Kennzeichnung auswärtig erhobener Vorbefunde mit Angabe des entsprechenden Labors;
- methodenspezifische Angaben
- Kulturzeiten
- ggf. Stimulantien
- Verwendete Bandenfärbung
- Erreichte Bandenauflösung für normale und aberrante Metaphasen
- Beschreibung der Chromosomenveränderungen
- Karyotyp nach der aktuellen Internationalen Nomenklatur (ISCN) [20]
- Beurteilung der Chromosomenveränderungen
- Stellungnahme zur klinischen Fragestellung
- Name und Unterschrift der zur Freigabe des Befundes berechtigten Person.

8.2. (100%) Die Untersuchung soll innerhalb eines angemessenen Zeitraumes erfolgen.

K: Tumorzytogenetische Analysen können bei schnellen und gezielten Therapieentscheidungen eine wesentliche Rolle spielen. Daher können in Abhängigkeit vom der in Frage stehenden Erkrankung eine beschleunigte Bearbeitung und/oder der Einsatz alternativer Methoden wie molekularzytogenetische Verfahren erforderlich sein [11, 19].

8.3. (92%) Wird im Rahmen der Untersuchung eine konstitutionelle Chromosomenaberration aufgedeckt, so sollte der Befund einen angemessenen Hinweis für den anfordernden Arzt enthalten, welche Konsequenzen sich daraus nach

dem Gendiagnostikgesetz für die Betreuung des Patienten ergeben.

K: Wenn eine konstitutionelle Aberration aufgedeckt wird, so soll der anfordernde Arzt dem Patienten eine humangenetische Beratung anbieten. Handelt es sich dabei um eine Chromosomenanomalie, die eine Bedeutung für eine Krankheit oder gesundheitliche Störung hat, die nach dem allgemeinen Stand der Wissenschaft und Technik nicht behandelbar ist, so muss der anfordernde Arzt eine genetische Beratung anbieten.

Literaturverzeichnis

- American College of Medical Genetics (2008) ACMG standards and guidelines for clinical genetic laboratories. http://www.acmg.net/AM/Template.cfm?Section=Laboratory_Standards_and_Guideli
- Ayala F, Dewar R, Kieran M, Kalluri R (2009) Contribution of bone microenvironment to leukemogenesis and leukemia progression. *Leukemia* 23:2233–2241
- Berufsgenossenschaft Chemie – BGI 850-0 (2008) Sicheres Arbeiten in Laboratorien. <http://bgi850-0.vur.jedermann.de/index.jsp>
- Berufsordnungen der Landesärztekammern (unterschiedliche Ausgaben).
- Bundesärzteordnung, letzte Änderung vom 30.7.2009.
- CDC Recommendations and Report (2009) Good Laboratory Practices for Molecular Genetic Testing for Heritable Disease and Conditions. *MMWR*, 58, RR–6: 14–16. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5806a1.htm>
- Clinical Molecular Genetics Society (2003) Practice Guidelines for Internal Quality Control within the Molecular Genetics Laboratory. <http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC.pdf>
- Cowan TM, Strovel ET (2008) Management and quality assurance in the biochemical genetics laboratory. *Curr Protoc Hum Genet* 17.7. <http://www.currentprotocols.com/protocol/hg1707>
- DACH Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie (2008) QM-VA 0900-31/ Version 04 Fragebogen zur DIN EN ISO 15189 für medizinische Laboratorien Allgemeiner Teil. http://www.dach-gmbh.de/download_labor.html#Medizin
- Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie GmbH (2008) Gremienbeschlüsse für den Bereich Medizinische Labordiagnostik. <http://www.dach-gmbh.de/DACHDok/Beschluesse/Medizin.pdf>
- DIN EN ISO 15189 (2007) Medizinische Laboratorien – Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz Deutsche Fassung EN ISO 15189.
- E.C.A. (2006) Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance, Guidelines Version 1.1. E.C.A. Newsletter 17:13–32.
- Gebhart E, Liehr T (1999) Clonality determined by fluorescence in situ hybridization of single-cell aberrations in hematopoietic neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet* 113:193–194
- Gebhart E, Liehr T, Harrer P et al (1995) Determination by interphase-FISH of the clonality of aberrant karyotypes in human hematopoietic neoplasias. *Leuk Lymphoma* 17:295–302
- Gesetz über die berufsmäßige Ausübung der Heilkunde ohne Bestallung, letzte Änderung vom 23.10.2001
- Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen (Gendiagnostikgesetz; GenDG), Fassung vom 31.07.2009. *Bundesgesetzblatt* 50:2529–2538
- Gesetz über technische Assistenten in der Medizin (MTA-Gesetz – MTAG) vom 2. August 1993 (BGBl. I S. 1402), das zuletzt durch Artikel 23 des Gesetzes vom 2. Dezember 2007 (BGBl. I S. 2686) geändert worden ist
- Haferlach C, Rieder H, Lillington DM et al (2007) Proposals for standardized protocols for cytogenetic analyses of acute leukemias, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic myeloproliferative disorders, and myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer* 46:494–499
- Hastings RJ, Cavani S, Bricarelli FD, Patsalis PC, Kristoffersson U (2007) Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance: a common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. *Eur J Hum Genet* 15:525–527
- ISCN (2009): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, L.G. Shaffer, M.L. Slovak, L.J. Campbell (eds); S. Karger, Basel
- Knuutila S, Vuopio P, Elonen E et al (1981) Culture of bone marrow reveals more cells with chromosomal abnormalities than the direct method in patients with hematologic disorders. *Blood* 58:369–375
- Li Y-S, Le Beau MM, Mick R, Rowley JD (1991) The proportion of abnormal karyotypes in acute leukemia samples related to method of preparation. *Cancer Genet Cytogenet* 52:93–100
- Lippi G, Banfi G, Buttarello M et al (2007) Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 45:728–736
- Maddalena A, Bale S, Das S, Grody W, Richards S; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee (2005) Technical Standards and Guidelines: Molecular Genetic Testing for Ultra-Rare Disorders. *Genet Med* 7:571–583
- Mark HF, Rehan J, Mark S, Santoro K, Zolnierz K (1998) Fluorescence in situ hybridization analysis of single-cell trisomies for determination of clonality. *Cancer Genet Cytogenet* 102:1–5
- Miller K, Rieder H (2004) Checkliste Humangenetik – Zytogenetische Untersuchungen. http://www.dach-gmbh.de/DACHDok/Checklisten/SK5_15a-04%20Checkliste%20Humangenetik%20Zytogenetik.pdf
- Patton S, Stenhouse S (2002) Draft Best Practice Guidelines for Laboratory Internal Quality Control EMQN. http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC_EMQN.pdf
- RiLiBÄK2008 (Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen) (2008) *Dt Ärztebl* 105:A341–A355
- Schweizer Gesellschaft für Medizinische Genetik (2003) Best practice guidelines on reporting in molecular genetic diagnostic laboratories in Switzerland. http://www.sgmg.ch/user_files/images/SGMG_Reporting_Guidelines.pdf
- Stewart EL, Secker-Walker LM (1986) Detection of the chromosomally abnormal clone in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 23:25–35
- Swansbury GJ (1998) The proportion of clonal divisions varies in different hematologic malignancies. *Cancer Genet Cytogenet* 104:139–145

Modul Zytogenetische Labordiagnostik

Autoren des Moduls:

N. Apeshiotis, B. Fritz (ex officio),
G. Raabe-Meyer, Y. Mehraein,
K. Miller (federf.), H. Rieder, M. Schneider

Weitere Fachgesellschaften, die dieses Modul mit tragen:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)

Einleitung

Eine zytogenetische Postnataldiagnostik im Sinne dieser Leitlinie ist die zytogenetische Untersuchung einer Blutprobe, einer Gewebeprobe, eines Zellabstrichs oder einer Zellkultur aus einem Körpergewebe nach der Geburt.

Eine zytogenetische Pränataldiagnostik im Sinne dieser Leitlinie ist die zytogenetische Untersuchung von Amnionzellen, von Chorionzotten und/oder von fetalen Lymphozyten.

Bezüglich tumorzytogenetischer Untersuchungen wird auf das entsprechende Modul dieser Leitlinie verwiesen: Statements und Kommentare.

1. Personelle Voraussetzungen und Qualifikation

1.1. (100%) Um die Qualität der genetischen Diagnostik und der Befunderhebung zu garantieren, muss das Labor für alle Prozesse mit einer ausreichenden Anzahl von qualifizierten Mitarbeitern ausgestattet sein [3, 7, 10, 12, 24].

K: Eine unzureichende personelle Ausstattung führt zur Überlastung des Personals und gefährdet die Qualität der Untersuchung. Daher sollte die Anzahl der technischen Mitarbeiter und Laborleiter dem Probenaufkommen und der vorhandenen apparativen Ausstattung angemessen sein [4, 9].

1.2. (89%) Für die technische Durchführung einschließlich der Supervision des Probeneingangs soll ein entsprechend qualifizierter Naturwissenschaftler oder Arzt verantwortlich sein [4, 23]. Die Indikationsstellung sowie die medizinische Beurteilung (siehe generellen Kommentar) des Befundes obliegen einem qualifizierten Arzt [12]. Die Befunderstellung und damit verbunden die Interpretation eines Befundes kann sowohl einem entsprechend qualifizierten Naturwissenschaftler (z. B. Fachhumangenetiker) als auch einem qualifizierten Arzt obliegen.

K: Zu den Voraussetzungen für die selbständige und verantwortliche Erstellung humangenetischer Befundberichte zählen die entsprechende Qualifikation (Facharzt für Humangenetik, Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, Fachhumangenetiker GfH/GAH) und der Nachweis einer mindestens zweijährigen Tätigkeit auf diesem Gebiet.

1.3. (100%) Die technischen Mitarbeiter sollen eine für ihre Tätigkeit hinreichende Qualifikation und Berufserfahrung haben.

K: Bei geringer Berufserfahrung muss eine Einarbeitung und Überwachung durch eine hierfür qualifizierte Person gewährleistet sein [4]. Es sollen schriftliche Arbeitsplatzbeschreibungen und Einarbeitungspläne vorliegen. Die Mitarbeiter sollen vom Laborleiter schriftlich für die jeweiligen Prozesse und Untersuchungsverfahren autorisiert sein [9]. Auf die Bestimmungen des MTA-Gesetzes [13] wird hingewiesen.

1.4. (100%) Der Laborleiter ist für die kontinuierliche Fortbildung des Personals verantwortlich.

K: Der Laborleiter soll die unter Statement 1.2 beschriebenen Voraussetzungen erfüllen und den aktuellen Stand seines Fachgebietes regelmäßig an seine Mitarbeiter weitergeben [9].

2. Räumliche Voraussetzungen

2.1. (100%) Die Arbeitsräume sollen für Laborarbeiten geeignet sein. Es ist Sorge dafür zu tragen, dass nicht autorisierte Personen keinen Zugang hierzu haben. Das Labor muss einschlägige Regelungen und Auflagen des Gewerbe-

aufsichtsamt und der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege einhalten (<http://www.bgw-online.de/internet/generator/Navi-bgw-online/homepage.html>).

K: Das Probenaufkommen soll ohne Beeinträchtigungen der Qualität der Untersuchungen abgearbeitet werden können. Dafür sind Räumlichkeiten in ausreichender Größe und angemessener technischer Ausstattung unabdingbar. Die Autorisierung zum Zugang ist schriftlich zu definieren. Zur Verhinderung von Unfällen und arbeitsplatzbedingten Erkrankungen müssen die Arbeitsplätze entsprechend den arbeitsschutzrechtlichen Bestimmungen ausgestattet sein [8, 9].

3. Apparative Voraussetzungen

3.1. (100%) Im Falle eines Ausfalls wichtiger Laborgeräte soll der Ablauf der Diagnostik nicht verzögert werden. Ist der Abschluss einer genetischen Untersuchung im vorgesehenen Zeitraum durch Geräteausfall nicht möglich, so ist der Einsender darüber zu informieren.

K: Eine Möglichkeit zur Absicherung der Diagnostik ist es, wichtige Laborgeräte in doppelter Ausführung vorzuweisen (back up-Geräte). Ist dies nicht möglich, soll ein schriftlicher Plan vorliegen, wie im Falle eines Geräteausfalls zu verfahren ist, um eine Weiterverarbeitung der Proben in vorgesehenem Zeitraum zu gewährleisten z. B. durch die Delegation der Diagnostik an ein entsprechend qualifiziertes Labor [9].

3.1.1. (100%) Für die Pränataldiagnostik sollen zur getrennten Kultivierung der beiden Zellkulturansätze wenigstens 2 Inkubatoren zur Verfügung stehen [9, 10].

3.2. (100%) Für jedes diagnostisch relevante Gerät muss - soweit notwendig und sinnvoll - eine verständliche und leicht zugängliche betriebsspezifische Arbeits-/Betriebsanweisung bzw. Bedienungsanleitung des Herstellers vorliegen [7, 10, 24]. Eine regelmäßige Wartung und ggf. Kalibrierung muss gewährleistet und dokumentiert werden [2, 6, 8, 9].

K: Um eine Diagnostik anbieten zu können, die dem aktuellen Stand der Technik entspricht, müssen Geräte vorhanden sein, die die erforderliche Leistung erreichen. Um einen reibungslosen Diagnostikablauf zu gewährleisten, sind bei vielen Geräten Wartungs- und Instandhaltungsverträge mit möglichst kurzen Reaktionszeiten nötig [2]. Alle Geräte dürfen nur durch geschultes und autorisiertes Personal bedient und gewartet werden [4]. Zertifikate und Berichte über Wartungsarbeiten oder Reparaturen nach Funktionsstörungen sind aufzubewahren. Defekte Geräte sind als solche entsprechend zu kennzeichnen und ggf. vor einer Reparatur oder einer Entsorgung zu dekontaminieren.

3.3. (100%) Die optische Analyse und elektronische Bildverarbeitung soll mit einer ausreichenden Auflösung und mit ausreichender Wiedergabemöglichkeit erfolgen. Alternativ zur elektronischen Bildverarbeitung kann eine photomikroskopische Dokumentation erfolgen. Dabei soll sichergestellt sein, dass eine Karyotypbewertung auch nach mehrjähriger Aufbewahrung möglich ist [10].

3.4. (100%) Für die Beschaffung von Chemikalien und Reagenzien sollen Kriterien festgelegt sein. Von wichtigen Chemikalien und Reagenzien soll eine Chargendokumentation erfolgen.

K: Chemikalien und Reagenzien sollten in sinnvollem Maße im Labor vorrätig sein, um eventuellen Engpässen bei Lieferungen entgegenzuwirken. Zur Rückverfolgbarkeit bei auftretenden diagnostischen Problemen ist bei Chemikalien und Reagenzien eine Chargendokumentation unverzichtbar [9].

4. Präanalytik

4.1. (100%) Jede zytogenetische Labordiagnostik im Rahmen medizinisch-genetischer Fragestellungen bedarf der ärztlichen Indikationsstellung [12]. Die Indikationsstellung obliegt dem anfordernden Arzt [12].

4.2. (100%) Die Indikationsstellung und somit der Untersuchungsauftrag für jede zytogenetische Analyse muss eindeutig, nachprüfbar und dokumentiert sein [24].

4.3. (100%) Die zytogenetische Labordiagnostik setzt das aufgeklärte Einverständnis des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters sowie die Einhaltung der für ärztliche Maßnahmen geforderten Rahmenbedingungen (Aufklärungspflicht, Schweigepflicht, Datenschutz etc.) voraus.

K: Die gesetzlichen Bestimmungen, Richtlinien und Leitlinien zur Beratung, Aufklärung und Einwilligung vor einer zytogenetischen Diagnostik und zur Untersuchung von Minderjährigen sind einzuhalten bzw. zu berücksichtigen [12]. Die Einwilligung nach Aufklärung soll schriftlich dokumentiert werden. Der Patient kann jederzeit die Einstellung der Analyse verlangen [12].

4.4. (97%) Bei der zytogenetischen Labordiagnostik zur Absicherung klinischer Verdachtsdiagnosen muss spätestens nach Erhebung eines auffälligen Befundes dem Patienten bzw. dem gesetzlichen Vertreter durch die nach GenDG verantwortliche ärztliche Person eine Genetische Beratung durch einen für Genetische Beratung qualifizierten Arzt angeboten werden. Bei somatischen Chromosomenaberrationen bzw. Gendefekten ist eine Genetische Beratung nicht grundsätzlich indiziert.

K: Die anfordernde oder untersuchende Stelle soll die Möglichkeit zur Genetischen Beratung sicherstellen. Die Inanspruchnahme der Genetischen Beratung durch die betroffene Person ist freiwillig [10, 12].

4.5.1. (94%) Vor jeder vorgeburtlichen genetischen und jeder prädiktiven genetischen Untersuchung soll eine Genetische Beratung durch einen entsprechend qualifizierten Arzt erfolgen [12].

K: Prädiktive genetische Untersuchungen umfassen genetische Untersuchungen zur Abklärung der Wahrscheinlichkeit einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen bei den Nachkommen [12]. Unter Anlageträgern fasst diese Leitlinie klinisch gesunde Überträger ohne nennenswert erhöhte eigene Erkrankungswahrscheinlichkeit zusammen (z. B. Heterozygote für rezessive Mutationen, Träger balancierter Chromosomenveränderungen). Verzichtet ein Patient im Einzelfall auf die Genetische Beratung, ist dieser Verzicht schriftlich zu dokumentieren [12].

4.5.2. (97%) Vor einer vorgeburtlichen zytogenetischen Untersuchung und nach Vorliegen eines pathologischen Untersuchungsergebnisses ist die Schwangere auf den Beratungsanspruch nach § 2 des Schwangerschaftskonfliktgesetzes hinzuweisen; der Inhalt der Beratung ist zu dokumentieren.

4.5.3. (97%) Dem Patienten bleibt anheim gestellt, die Familienangehörigen auf die Möglichkeit oder Notwendigkeit einer zytogenetischen Diagnostik hinzuweisen. Eine Beratung oder Information der Angehörigen über bei dem Patienten erhobene Befunde durch den Arzt darf grundsätzlich nur nach ausdrücklicher und schriftlicher Einwilligung des Patienten erfolgen.

4.6. (89%) Eine zytogenetische Untersuchung setzt in der Regel die Einsichtsfähigkeit der untersuchten Person voraus.

K: Eine zytogenetische Untersuchung darf bei nicht einwilligungsfähigen Personen nur vorgenommen werden, wenn sich aus dem Befund unmittelbare Konsequenzen hinsichtlich präventiver oder therapeutischer Maßnahmen für die untersuchte Person und/oder eine genetisch verwandte Person ergeben oder wenn sich bei einer genetisch verwandten Person im Hinblick auf eine künftige Schwangerschaft nicht auf andere Weise klären lässt, ob eine bestimmte genetisch bedingte Erkrankung oder gesundheitliche Störung bei einem künftigen Abkömmling dieser genetisch verwandten Person auftreten kann [12]. Sind die zu untersuchenden minderjährigen Personen bzw. nicht einwilligungsfähigen Personen auch nach einer Genetischen Beratung nicht in der Lage, die Konsequenzen der genetischen Diagnostik zu erfassen, kann stellvertretend auch der gesetzliche Vertreter in die Untersuchung einwilligen.

4.7. (100%) Zur Untersuchung dürfen nur Proben angenommen werden, deren Art und Herkunft eindeutig bezeichnet sind. Dies schließt eine eindeutige Identifizierung des Patienten mit ein [9]. Diese soll durch zwei unabhängige Identifikationsmerkmale erfolgen (z. B. Name mit Vornamen, Geburtsdatum, Labornummer) [4, 9, 22].

K: Wenn Zweifel an der Herkunft, Eignung und/oder Qualität des Probenmaterials besteht, der sich nicht durch Rücksprache mit dem Einsender klären lässt, muss das zytogenetische Labor den Einsender hierauf sowie auf die eingeschränkte Sicherheit der diagnostischen Aussage schon vor der Durchführung hinweisen. Gegebenenfalls ist eine neue Probe anzufordern, die Untersuchung abzulehnen oder auf eine eingeschränkte diagnostische Aussage im Befund hinzuweisen [22]. Entsprechende Abweichungen sind im Befundbericht zu beschreiben (z. B. falsche Blutmonovette, nicht beschriftete Monovette, überlange Transportzeit etc.) [4, 7, 9].

4.8. (100%) Der Umfang einer Untersuchung soll dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen. Er wird durch die Anforderung des Arztes und die Einwilligung des Patienten definiert und soll der jeweiligen Fragestellung angemessen sein.

K: Es soll gewährleistet sein, dass die Untersuchungen so durchgeführt werden, dass mit adäquatem Aufwand ein möglichst hoher diagnostischer Zugewinn für den Patienten erzielt wird. Die gewählten Untersuchungsverfahren sollen der Fragestellung des individuellen Falles angepasst sein.

5. Untersuchungsverfahren

5.1. Zytogenetische Postnataldiagnostik. Folgende Standards sollen in der zytogenetischen Postnataldiagnostik erfüllt

sein, um einen vollständigen zytogenetischen Befund erheben zu können:

5.1.1. (100%) Die Zahl der ausgewerteten Metaphasen soll dem Untersuchungsziel angemessen sein. Es sollen mindestens 10 Metaphasen gezählt werden [10]. Davon sollen mindestens 5 Metaphasen strukturell analysiert und hiervon mindestens

2 Metaphasen in Form eines Bilddokuments karyotypisiert werden.

5.1.1.1. (92%) Bei Verdacht auf ein klinisch relevantes chromosomales Mosaik soll in Abhängigkeit von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel die Zahl der ausgewerteten Metaphasen angemessen, mindestens aber auf 30 Metaphasen [1, 10, 16] erhöht und gegebenenfalls ein weiteres Gewebe analysiert werden. Mosaik oder Pseudomosaik, die vermutlich Artefakte darstellen, sowie nicht-klonale Beobachtungen sollen in der Regel nicht in den Karyotyp aufgenommen werden [10].

5.1.1.2. (94%) Zur Beurteilung gonosomaler Mosaik sind altersentsprechende Kontrolldaten heranzuziehen [15, 21, 28, 31, 32].

5.1.1.3. (100%) Eine Untersuchung auf Uniparentale Disomie (UPD) ist angezeigt beim Vorliegen einer UPD-Symptomatik und zusätzlich:

Beim postnatalen Nachweis einer Mosaik-Trisomie, einer Robertsonschen Translokation oder eines überzähligen Markerchromosoms mit Beteiligung der Chromosomen 6, 7, 11, 14, 15, 16 oder 20 [20].

K: Eine symptomatische paternale und/oder maternale UPD ist derzeit nur für chromosomale Regionen der Chromosomen 6, 7, 11, 14, 15, 16 und 20 bekannt. Die klinischen Phänotypen der verschiedenen UPD sind nach Art und Schwere der zu erwartenden Symptomatik unterschiedlich zu bewerten. Die maternale UPD 15 mit klinischem Bild eines Prader-Willi-Syndroms und die paternale UPD 15 mit Bild eines Angelman-Syndroms stellen in jedem Fall eine schwerwiegende genetische Störung dar. Die maternale UPD 7 (Silver-Russel-Syndrom), paternale UPD 11 (Beckwith-Wiedemann-Syndrom), maternale UPD 14 (Pubertas præcox, Kleinwuchs, variable mentale Retardierung), paternale UPD 14 (psychomotorische Retardierung, Polyhydramnion, Glockenthorax, Skelettanomalien, Kontrakturen, Dysmorphien) zeigen eine sehr variable phänotypische Ausprägung und sind daher in ihrer klinischen Voraussagekraft eingeschränkt. Die klinische Symptomatik bei maternaler UPD 16 (IUGR, Herzfehler, Analatresie) lässt sich nicht sicher von der Symptomatik einer begleitenden Mosaik-Trisomie 16 unterscheiden. In wenigen Einzelfällen von maternaler UPD 20 (Pseudohypoparathyreoidismus) wurde bei geborenen Kindern kein entsprechender Phänotyp gefunden. Die paternale UPD 6 führt zum klinischen Bild des transienten neonatalen Diabetes.)

5.1.2. (100%) Die anzuwendenden Bänderungstechniken sowie der zu erfüllende Mindeststandard der Bandenaufklärung hängen von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel im Einzelfall ab.

K: Als Minimalstandard sollen ca. 400 Banden/haploidem Chromosomensatz erreicht werden (der angegebene Bandenstatus bezieht sich auf die Standard GTG-Färbung). Bei Nachweis einer Aneuploidie ist ggf. eine Auswertung auf einem geringeren Bandenniveau ausreichend. Bei Indikationsstellungen wie z. B. mentale Retardierung, Dysmorphien, wiederholte Aborte soll die Untersuchung auf einem Bandenstatus von mindestens 550 Banden/haploidem Chromosomensatz durchgeführt werden [10]. Alternativ ist eine Weiterführung der Untersuchung mit geeigneten anderen Methoden möglich.

5.1.3. (100%) Wenn die unter 5.1.1 bis 5.1.2 genannten Standards nicht erfüllt sind, handelt es sich um einen zytogenetischen Postnataldiagnostik-Befundbericht mit eingeschränkter Aussagekraft. Hierauf soll im zytogenetischen Befundbericht hingewiesen werden. In der Beurteilung soll zu der Frage Stellung genommen werden, ob zur Absicherung des Befundes eine weitere Diagnostik durchgeführt werden soll.

5.1.4. (100%) Im Falle komplexer chromosomaler Umbauten, aber auch im Falle eines unauffälligen Karyotyps ist die Möglichkeit einer weiterführenden Diagnostik zu prüfen (z. B. molekularzytogenetische Diagnostik, siehe auch Leitlinie Molekulare Zytogenetik).

5.2. Zytogenetische Pränataldiagnostik. Zur Erhebung eines vollständigen zytogenetischen Pränataldiagnostik-Befundberichtes sollen folgende Standards erfüllt sein:

5.2.1. Zytogenetische Pränataldiagnostik aus Amnionzellen

5.2.1.1. (92%) Es sollen mindestens 15 Metaphasen aus einer von wenigstens zwei unabhängig voneinander angezüchteten Amnionzellkulturen gezählt werden. Davon sollen 5 Metaphasen strukturell analysiert und hiervon mindestens

2 Metaphasen in Form eines Bilddokuments karyotypisiert werden. Bei unzureichender Anzahl von Kolonien (<5) ist auf die Einschränkung der diagnostischen Sicherheit im Befundbericht hinzuweisen [10].

5.2.1.2. (100%) Wenn bei der Analyse der ersten Kultur ein auffälliger Befund erhoben wird, muss eine Untersuchung der zweiten Kultur erfolgen. In Abhängigkeit von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel kann auf die Analyse der zweiten Kultur dann verzichtet werden, wenn bei der pränatalen Ultraschalldiagnostik ein für die zytogenetische Auffälligkeit typischer Befund erhoben wurde oder wenn mit einer geeigneten unabhängigen Methode eine entsprechende Auffälligkeit festgestellt wurde.

5.2.1.3. (100%) Die anzuwendenden Bänderungstechniken sowie der zu erfüllende Mindeststandard der Bandenauflösung hängen von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel im Einzelfall ab.

K: Als minimale Bandenauflösung sollen ca. 400 Banden/haploidem Chromosomensatz erreicht werden (die angegebene Mindestauflösung bezieht sich auf die Standard GTG-Färbung). Bei Nachweis einer Aneuploidie ist ggf. eine Auswertung auf einem geringeren Bandenniveau ausreichend.

5.2.1.3.1. (100%) Bei speziellen Fragestellungen soll die Ergänzung der zytogenetischen Untersuchung durch geeignete zusätzliche Maßnahmen erwogen werden.

K: Solche Fragestellungen können zum Beispiel ein hoch auffälliger oder ein spezifisch auffälliger Ultraschallbefund sein.

5.2.1.4. (94%) Bei Mosaikbefunden soll eine Klassifikation nach internationalen Kriterien erfolgen [17, 18, 27, Übersicht bei 11]. Mosaik- oder Pseudomosaik, die vermutlich Artefakte darstellen oder auf der Beobachtung einer Einzelzelle beruhen, sollen in der Regel nicht in den Karyotyp aufgenommen werden [10].

K: Ist bei Verdacht auf einen Mosaikstatus für eine bestimmte Chromosomenstörung eine zytogenetische Untersuchung an einer neu gewonnenen Fruchtwasser- oder Gewebeprobe indiziert, ist eine Interphase-FISH-Analyse an nativen Zellen mit einer für das in Frage stehende Chromosom bzw. mit einer für den in Frage stehenden Chromosomenabschnitt spezifischen Sonde zu empfehlen [29, 30], sofern eine entsprechende Sonde und ein validiertes Verfahren zur Verfügung stehen.

5.2.1.5. (100%) Zytogenetische Konstellationen in der vorgeburtlichen Diagnostik, bei denen generell das Risiko einer entsprechenden UPD bedacht werden muss, sind: Der Befund einer Mosaik-Trisomie, einer Robertsonischen Translokation, eines überzähligen Markers oder einer balancierten Translokation mit Beteiligung der Chromosomen 6, 7, 11, 14, 15, 16 oder 20. Bei Risiko hinsichtlich einer maternalen oder paternalen UPD 15 ist in jedem Fall eine UPD-Diagnostik indiziert. Bei Risiken bezüglich UPD 7, 11 und 14 sollte in Abwägung klinischer Befunde wie z. B. des pränatalen Ultraschallbefundes und zu erwartender UPD-Symptomatik eine UPD-Diagnostik erwogen werden. Generell sollte im Falle einer zytogenetischen Risikokonstellation für eine der genannten UPD im Befundbericht auf die Möglichkeit der UPD hingewiesen werden [10, 20].

5.2.1.6. (97%) Bei offensichtlichem Verdacht auf eine Kontamination einer Amnionzellkultur mit maternalen Zellen soll eine geeignete Untersuchung zum Ausschluss einer Befundverfälschung durchgeführt werden (siehe hierzu auch das Leitlinien-Modul „Molekulargenetische Labordiagnostik“).

5.2.2. Zytogenetische Pränataldiagnostik aus Chorionzotten

5.2.2.1. (100%) Die zytogenetische Untersuchung von Chorionzotten erfordert sowohl die Analyse nach Direktpräparation oder Kurzzeitkultur als auch die Analyse einer Langzeitkultur [29]. An die Stelle einer Langzeitkultur kann auch eine Amnionzellkultur treten. Insgesamt sollen mindestens 15 Metaphasen ausgewertet werden.

5.2.2.1.1. (100%) Auf die Analyse der Langzeitkultur kann verzichtet werden, wenn bei der pränatalen Ultraschalldiagnostik ein für die zytogenetische Auffälligkeit typischer Befund erhoben wurde, oder wenn mit einer anderen unabhängigen Methode eine entsprechende Auffälligkeit festgestellt wurde.

5.2.2.2. (100%) Falls die zytogenetischen Untersuchungen von Chorionzotten nach Direktpräparation oder Langzeitkultur erfolglos verlaufen, soll im Befundbericht auf die Einschränkung der diagnostischen Sicherheit hingewiesen werden. Reicht das Zellmaterial nicht für eine Direktpräparation und Langzeitkultur aus, wird die zytogenetische Analyse von Zellen nach Langzeitkultur empfohlen.

5.2.2.3. (97%) Bezüglich der anzuwendenden Bänderungstechniken, Mosaikbefunden und Kontaminationsausschluss

gelten auch bei der zytogenetischen Diagnostik aus Chorionzotten die unter 5.2.1.3 bis 5.2.1.6 gemachten Angaben [siehe auch 14, 26].

K: Ausnahme: Als minimal zu erreichende Bandenauflösung sollen 300 Banden/haploidem Chromosomensatz erreicht werden. Ist das erzielte Bandenstadium der Fragestellung nicht angemessen, sollen geeignete zusätzliche Maßnahmen erwogen werden.

5.2.3. (100%) Zytogenetische Pränataldiagnostik aus fetalen Lymphozyten. Für die zytogenetische Untersuchung fetaler Lymphozyten gelten grundsätzlich die Standards der zytogenetischen Pränataldiagnostik.

5.2.4. (89%) Zytogenetische Untersuchungen aus Abortusgewebe. Die zytogenetische Untersuchung von Chorionzotten aus Abortusgewebe wird analog zu 5.2.2 durchgeführt. Erfolgt die Analyse nur aus der Langzeitkultur oder alternativ aus einer Fibroblastenzellkultur, muss im Fall eines unauffälligen weiblichen Befundes entweder eine Kontamination mit mütterlichen Zellen ausgeschlossen werden oder im Befundbericht auf die Einschränkung der diagnostischen Sicherheit hingewiesen werden.

K: Als minimal zu erreichende Bandenauflösung sollen 300 Banden/haploidem Chromosomensatz erreicht werden. Ist das erzielte Bandenstadium der Fragestellung nicht angemessen, sollen geeignete zusätzliche Maßnahmen erwogen werden.

5.3. (97%) Wenn die unter 5.2.1 bis 5.2.4 genannten Kriterien nicht erfüllt sind, handelt es sich um einen zytogenetischen Befundbericht mit eingeschränkter Aussagekraft. Hierauf soll im zytogenetischen Befundbericht hingewiesen werden. In der Beurteilung soll zu der Frage Stellung genommen werden, ob zur Absicherung des Befundes eine ergänzende Diagnostik erforderlich ist.

6. Qualitätssicherung

6.1. (89%) Das Labor muss eine interne Qualitätssicherung durchführen. Die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird. In allen Untersuchungsgängen sind – je nach Notwendigkeit und Möglichkeit – geeignete positive bzw. negative Kontrollmaterialien mitzuführen, die die Spezifität der Untersuchung sicherstellen können.

K: Nach §5(2) des GenDG [12] müssen die Analysen nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik durchgeführt und hierfür ein System der internen Qualitätssicherung eingerichtet werden. Das Labor soll für alle Analyseverfahren über schriftliche Arbeitsanweisungen verfügen, die dem internationalen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Die Kennzeichnung der Untersuchungsmaterialien und die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird [4, 5, 9, 25]. Qualitätsrelevante Arbeitsschritte müssen – soweit möglich – dokumentiert werden.

6.2. (97%) Die dokumentierte Validierung aller Verfahren ist die Voraussetzung, um eine Methode anbieten zu können [4, 9]. Es soll für jede Analysetechnik eine Mindestzahl von Analysen durchgeführt werden, die geeignet ist, in einem Labor die notwendige Expertise zur Aufrechterhaltung der Analysequalität sicher zu stellen.

6.3. (100%) Das Labor ist verpflichtet, an qualitätssichernden Ringversuchen oder, wenn diese nicht angeboten werden, an alternativen Laborvergleichsverfahren teilzunehmen.

K: Die erfolgreiche Teilnahme an externen qualitätssichernden Maßnahmen (Ringversuche) ist ein objektiver Beleg für die Qualität eines Labors. Soweit Ringversuche angeboten werden, muss das Labor an für sein diagnostisches Spektrum relevanten Ringversuchen regelmäßig teilnehmen [12]. Wo keine Ringversuche angeboten werden, ist der Austausch von Kontrollproben in geeigneten zeitlichen Abständen mit anderen Laboren dringend zu empfehlen [7]. Ergeben sich aufgrund der externen Qualitätssicherung Mängel bei der Durchführung einer Labordiagnostik, so ist eine Fehlersuche und Korrektur des bemängelten Untersuchungsverfahrens vorzunehmen [4, 9].

7. Postanalytik

7.1. (94%) Zytogenetische Chromosomenpräparate stellen genetische Proben im Sinne des § 3 des GenDG dar und müssen nach § 13 des GenDG nach Abschluss der Untersuchung vernichtet werden [12]. Sämtliche Metaphasen, die zur Diagnostik herangezogen wurden, müssen in Form eines Bilddokuments archiviert werden. Für Bilddokumente gelten die Aufbewahrungszeiten und -regelungen für Befunde entsprechend.

Bei einer Zustimmung der betroffenen Person zur Aufbewahrung des Probenmaterials kann die Bilddokumentation

auf mindestens zwei Karyogramme beschränkt werden. Von allen anderen Metaphasen sind Aufzeichnungen zu archivieren, die ein späteres Auffinden der Metaphasen auf den Präparaten sicherstellen. Das Labor hat in diesem Fall dafür Sorge zu tragen, dass bei einer Vernichtung von Präparaten vor Ablauf der Befundaufbewahrung, z. B. durch eine Änderung der Erklärung der betroffenen Person, eine vollständige Bilddokumentation erfolgt.

Die Dauer der Aufbewahrung der sonstigen Dokumentation (Anforderung mit Indikation, Bearbeitungsprotokoll, Analysebogen, Bildarchivierung, Abschlussbefund) unterliegt den gesetzlichen Bestimmungen zur Aufbewahrung medizinischer Unterlagen.

8. Befunde

8.0. (100%) Die Befunderstellung einer zytogenetischen Postnatal- und Pränataldiagnostik bedarf einer wissenschaftlich begründeten humangenetischen Beurteilung. Sie soll eine an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthalten.

8.1. (100%) Die schriftliche humangenetische Beurteilung eines zytogenetischen Befundes soll auch für Ärzte ohne humangenetisches Spezialwissen verständlich sein. Der Befund selbst und die Schlussfolgerungen sollen klar hervorgehoben sein und die diagnostische Fragestellung soll beantwortet werden. Gegebenenfalls soll im Befundbericht auf die genetische Beratung und ihre Bedeutung im Hinblick auf die Konsequenzen des erhobenen Befundes für den Untersuchten und dessen Familie hingewiesen werden.

8.2. (97%) Im Einzelnen soll die schriftliche humangenetische Beurteilung eines zytogenetischen Befundes Folgendes enthalten [9, 10]:

- Seitenzahl und Gesamtseitenzahl (z. B. Seite 1 von 2);
- Name und Adresse des untersuchenden Labors sowie Name des verantwortlichen Laborleiters;
- Name und Adresse des anfordernden Arztes, der Klinik, des Instituts etc.;
- Befunddatum;
- Name und Geburtsdatum, Labornummer oder Aktenzeichen zur eindeutigen Identifizierung der untersuchten Person bzw. Probe;
- Art des eingesandten Untersuchungsmaterials (z. B. Heparin-Blut, Fruchtwasser, Chorionzotten, Gewebe);
- Entnahmedatum, wenn bekannt;
- Eingangsdatum;
- Angabe der Diagnose oder Verdachtsdiagnose und der Indikation bzw. diagnostischen Fragestellung;
- Eigenanamnese, Familienanamnese, wenn bekannt;
- Kennzeichnung auswärtig erhobener Vorbefunde mit Angabe des entsprechenden Labors;
- für die zytogenetische Untersuchung verwendete Zellen;
- angewandte Methode(n) und Untersuchungsumfang;
- Anzahl ausgezählter Metaphasen, Anzahl analysierter Metaphasen;
- verwendete Bänderungstechniken;
- Angabe zur Bandenauflösung oder eine Bewertung der Bandenauflösung im Hinblick auf das Untersuchungsziel, falls der Standard nicht erreicht wurde;
- Angabe des Untersuchungsergebnisses als Karyotyp in der gültigen Nomenklatur (gültige ISCN-Fassung) [19] in der Regel ohne Angabe von Polymorphismen;
- Angabe von Polymorphismen nur dann, wenn dies zur Erfüllung des Untersuchungsauftrags erforderlich ist oder wenn zur Abklärung des Befundes nach dem Stand der Wissenschaft auch die Untersuchung verwandter Personen erforderlich war;
- an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zur klinischen Bedeutung des Befundes;
- ggf. Empfehlung zu weiteren Untersuchungen oder Untersuchungen von Familienangehörigen oder des Partners;
- ggf. Hinweis auf die eingeschränkte Aussagekraft des Befundes sowie eine Bewertung der Notwendigkeit und Erfolgsaussichten weiterführender Untersuchungen;
- Im Befund soll ein Hinweis auf einen evtl. telefonisch bereits durchgegebenen Befund (Erstergebnisse) und eine evtl. Korrektur dieses Befundes enthalten sein;
- Hinweis darauf, dass – wegen der Möglichkeit der unterschiedlichen Ausprägung eines chromosomalen Mosaiks in unterschiedlichen Geweben sowie der Möglichkeit der Selektion bestimmter Zelllinien in der Zellkultur – der Abschluss eines chromosomalen Mosaiks grundsätzlich nicht möglich ist;

– Unterschrift aller maßgeblich an der Befunderstellung beteiligten Ärzte/Naturwissenschaftler.

Literaturverzeichnis

- ACC (2007) Association for Clinical Cytogenetics. Professional Guidelines for Clinical Cytogenetics, Postnatal Best Practice Guidelines v1.01. http://www.cytogenetics.org.uk/prof_standards/acc_postnatal_bp_mar2007_1.01.pdf
- American College of Medical Genetics (2008) ACMG standards and guidelines for clinical genetic laboratories. http://www.acmg.net/AM/Template.cfm?Section=Laboratory_Standards_and_Guidelines&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=6044
- Berufsgenossenschaft Chemie – BGI 850-0 (2008) Sicheres Arbeiten in Laboratorien <http://bgi850-0.vur.jedermann.de/index.jsp>
- CDC Recommendations and Report (2009) Good Laboratory Practices for Molecular Genetic Testing for Heritable Disease and Conditions. MMWR, 58, RR-6: 14–16 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5806a1.htm>
- Clinical Molecular Genetics Society (2003) Practice Guidelines for Internal Quality Control within the Molecular Genetics Laboratory. <http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC.pdf>
- Cowan TM, Strovel ET (2008) Management and quality assurance in the biochemical genetics laboratory. *Curr Protoc Hum Genet* 17.7. <http://www.currentprotocols.com/protocol/hg1707>
- DACH Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie (2008) QM-VA 0900-31/ Version 04 Fragebogen zur DIN EN ISO 15189 für medizinische Laboratorien Allgemeiner Teil. http://www.dach-gmbh.de/download_labor.html#Medizin
- Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie GmbH (2008) Gremienbeschlüsse für den Bereich Medizinische Labordiagnostik. <http://www.dach-gmbh.de/DACHDok/Beschluesse/Medizin.pdf>
- DIN EN ISO 15189 (2007) Medizinische Laboratorien – Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz Deutsche Fassung EN ISO 15189
- E.C.A. (2006) Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance, Guidelines Version 1.1. E.C.A. Newsletter 17:13–32
- Gardner RJ, Sutherland GR (2004) Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling. Oxford University Press, Oxford, New York
- Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen (Gendiagnostikgesetz; GenDG), Fassung vom 31.07.2009. Bundesgesetzblatt 50: 2529–2538
- Gesetz über technische Assistenten in der Medizin (MTA-Gesetz – MTAG) vom 2. August 1993 (BGBl. I S. 1402), das zuletzt durch Artikel 23 des Gesetzes vom 2. Dezember 2007 (BGBl. I S. 2686) geändert worden ist
- Grati FR, Grimi B, Frascoli G et al (2006) Confirmation of mosaicism and uniparental disomy in amniocytes, after detection of mosaic chromosome abnormalities in chorionic villi. *Eur J Hum Genet* 14:282–288
- Guttenbach M, Koschorz B, Bernthaler U, Grimm T, Schmid M (1995) Sex chromosome loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei. *Am J Hum Genet* 57:1143–1150
- Hook EB (1977) Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. *Am J. Hum Genet* 29:94–97
- Hsu LY, Yu MT, Neu RL et al (1997) Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 17:201–242
- Hsu LY, Benn PA (1999) Revised guidelines for the diagnosis of mosaicism in amniocytes. *Prenat Diagn* 19:1081–1082
- ISCN (2009): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, L.G. Shaffer, M.L. Slovak, L.J. Campbell (eds); S. Karger, Basel
- Kotzot D (2008) Prenatal testing for uniparental disomy: indications and clinical relevance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31:100–105
- Lenz P, Luetjens CM, Kamischke A, Kühnert B, Kennerknecht I, Nieschlag E (2005) Mosaic status in lymphocytes of infertile men with or without Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 20:1248–1255
- Lippi G, Banfi G, Buttarello M et al (2007) Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 45:728–736
- Maddalena A, Bale S, Das S, Grody W, Richards S; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee (2005) Technical Standards and Guidelines: Molecular Genetic Testing for Ultra-Rare Disorders. *Genet Med* 7:571–583
- Miller K, Rieder H (2004) Checkliste Humangenetik – Zytogenetische Untersuchungen. http://www.dach-gmbh.de/DACHDok/Checklisten/SK5_15a-04%20Checkliste%20Humangenetik%20Zytogenetik.pdf
- Patton S, Stenhouse S (2002) Draft Best Practice Guidelines for Laboratory Internal Quality Control EMQN. http://www.cmgs.org/BPGs/pdfs%20current%20bpgs/IQC_EMQN.pdf
- Phillips OP, Tharapel AT, Lerner JL, Park VM, Wachtel SS, Shulman LP (1996) Risk of fetal mosaicism when placental mosaicism is diagnosed by chorionic villus sampling. *Am J Obstet Gynecol* 174:850–855
- Richkind KE, Risch NJ (1990) Sensitivity of chromosomal mosaicism detection by different tissue culture methods. *Prenat Diagn* 10:519–527
- Russell LM, Strike P, Browne CE, Jacobs PA (2007) X chromosome loss and ageing. *Cytogenet Genome Res* 116:181–185
- Smith K, Lowther G, Maher E, Hourihan T, Wilkinson T, Wolstenholme J (1999) The predictive value of findings of the common aneuploidies, trisomies 13, 18 and 21, and numerical sex chromosome abnormalities at CVS: experience from the ACC U.K. Collaborative Study. Association of Clinical Cytogeneticists Prenatal Diagnosis Working Party. *Prenat Diagn* 19:817–826
- Van Opstal D, van den Berg C, Galjaard RJ, Los FJ (2001) Follow-up investigations in uncultured amniotic fluid cells after uncertain cytogenetic results. *Prenat Diagn* 21:75–80
- Wiktor AE, Van Dyke D (2005) Detection of Low Level Sex Chromosome Mosaicism in Ullrich–Turner Syndrome Patients. *Am J Med Genet* 138A:259–261
- Zietkiewicz E, Wojda A, Witt M (2009) Cytogenetic perspective of ageing and longevity in men and women. *J Appl Genet* 50:261–273

Glossar

CDC: Centers for Disease Controls and Prevention

DIN EN ISO: Normenwerk auf nationaler Ebene (DIN – Deutsches Institut für Normung e.V.), europäischer Ebene (EN – Europäische Norm) und weltweiter Ebene (ISO – International Organization for Standardization) – Qualitätsmanagement-Norm

GenDG: Gendiagnostikgesetz – Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen

GfH: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GAH: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und Anthropologie
MTA-Gesetz: Gesetz über technische Assistenten in der Medizin
MTA: medizinisch-technische Assistentin/medizinisch technischer Assistent
E.C.A.: European Cytogeneticists Association
DACH: Deutsche Gesellschaft für Akkreditierung mbH
QM-VA: Qualitätsmanagement-System – Verfahrensanweisung
Checkliste Humangenetik – Zytogenetische Untersuchungen SK_5
SK_5: Sektorkomitee Medizinische Laboratorien
ACMG: American College of Medical Genetics
UPD: Uniparentale Disomie
GTG-Färbung: (Giemsa-Trypsin-Giemsa) spezielle Färbung zur Darstellung von G-Banden nach Behandlung mit Trypsin und nachfolgender Giemsa-Färbung
Interphase-FISH-Analyse: Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung an Zellen zwischen zwei Zellteilungen
EMQN: European Molecular Genetics Quality Network
ISCN: International System for Human Cytogenetic Nomenclature

Appendix 1

Zusammensetzung der vier Expertengruppen zur Erstellung erster Statements und Kommentare für die Leitlinienkonferenz am 30.09. und 01.10.2009 in Hannover.

Modul genetische Beratung

Prof. Dr. Wolfram Henn (Leiter)
Dr. Ulrike Beudt
Dr. Simone Heidemann
Dr. Sabine Hentze
Dr. Friedmar Kreuz
Dr. Susanne Morlot
Dr. Bettina Prager
Dr. Dieter Schäfer
Dr. Drothea Wand
Prof. Dr. Gerhard Wolff
Prof. Dr. Manfred Stuhmann-Spangenberg (LL-Kommission)

Modul zytogenetische Labordiagnostik

Prof. Dr. Konstantin Miller (Leiter)
Dr. Neophytos Apeshiotis
Dr. Yasmin Mehraein
Dr. Gisela Raabe-Meyer
Prof. Dr. Harald Rieder
Dr. Michael Schneider
Priv.-Doz. Dr. Barbara Fritz (LL-Kommission)

Modul molekulargenetische Labordiagnostik

Dr. Heinz Gabriel (Leiter)
Dr. Peter Bauer
Priv.-Doz. Dr. Ulrich Finckh
Dr. Sibylle Jakubiczka
Prof. Clemens Müller-Reible
Dr. Gabriele Wildhardt
Priv.-Doz. Dr. Martina Witsch-Baumgartner
Dr. Dieter Gläser (LL-Kommission)

Modul molekular-zytogenetische Labordiagnostik

Dr. Hartmut Engels (Leiter)
Dr. Andreas Dufke
Dr. Claudia Haferlach
Prof. Dr. Jürgen Kohlhase
Dr. Susann Neubauer
Dr. Brigitte Pabst
Prof. Dr. Reiner Siebert
Dr. Holger Tönnies
Dr. Anja Weise
Priv.-Doz. Dr. Thomas Liehr (LL-Kommission)

Appendix 2

Teilnehmerliste der Leitlinienkonferenz am 30.09. und 01.10.2009 in Hannover

N. Apeshiotes
I. Bartels
P. Bauer
A. Dufke
H. Engels
U. Finckh
H. Gabriel
D. Gläser
C. Haferlach
S. Heidemann
W. Henn
S. Hentze
B. Keyser
F. Kreuz
Y. Mehraein
M. Meins
K. Miller
S. Morlot
C. Müller-Reible
M. Neumaier
B. Pabst
G. Raabe-Meyer
H. Rieder
M. Schneider
A. Schöner
C. Scholz
M. Stuhmann-Spangenberg
D. Wand
A. Warnecke
A. Weise
M. Witsch-Baumgartner
G. Wolff

Appendix 3

Teilnehmer Delphi-Konferenz insgesamt

S. Aretz
M. Arslan-Kirchner
C. Aulehla-Scholz
W. Ballhausen
I. Bartels
C. R. Bartram
I. Bauer
C. Baumann
B. Becker
B. M. Beckmann
A. Behnecke
N. Bogdanova
J. Bradtke
T. Buchholz (DGRM-Delegierte)

K. Buiting
K. Burkart
A. Busch
A. Caliebe
F. Cremer
F. Dechend
G. du Bois
B. Dworniczak
S. Ebner
T. Eggermann
K. Eggermann
P. Emmerich
H. Enders
W. Engel
H. Engels
J. Epplen
M. Erdel
C. Evers
U. Finckh
A. Friedrich-Freksa
B. Fritz
A. Glaser
B. Gläser
E. Gödde
D. Haase (DGHO-Delegierter)
C. Haferlach
E. Hallier (DGAUM-Delegierter)
J. Harbott
M. Harnisch
T. Haverkamp
S. Heidemann
C. Heidrich-Kaul
U. Heinrich
W. Henn
I. Hennig
S. Hentze
K. Hinderhofer
T. Hinrichsen
U. Hüffmeier
J. W. G. Janssen
A. Jauch
C. Jung
A. Junge
W. Just
P. Kieback
R. Kläs
S. Kleinle
A. Kobelt
R. Koenig
A. Köhler
C. Kraus
F. Kreuz
E. Krömer-Holzinger
M. Krüger
S. Krüger
E. Kunstmann
J. Kunz
M. Leipoldt
T. Lenarz (DGHNOKHC-Delegierter)
B. Leube
D. Liebe
T. Liehr
C. Löffler
B. Lorenz-Depiereux
S. Lüttgen

C. Mannhalter (ÖGLMKC-Delegierte)
U. A. Mau-Holzmann
K. Mayer
M. Meins
C. Meyer-Kleine
K. Miller
B. Mitulla
B. Mohr
U. Moog
K. Mrasek
T. Müller (BDT und DGTI-Delegierter)
P. Muschke
C. Netzer
M. Neumaier (DGKL-Delegierter)
F. Oeffner
B. Pabst
A.-F. Pelz
J. Plaschke
S. Preisler-Adams
G. Raabe-Meyer
A. Rätsch
D. Rau
H. Rieder
A. Rieß
T. Ripperger
I. Rost
H. Röth
S. Rudnik-Schöneborn
S. Rudolph
D. Schäfer
C. Schell-Apacik
B. Schlegelberger
J. Schmidtke
K. Schneider
B. Schneider-Rätzke
S. Schnittger
I. Schönbuchner
W. Schröder
R. Schubert
H. M. Schüler
B. Schulze
G. Senger
U. Siebers-Renelt
S. Singer
C. Singrün
H. Skladny
E. Spitzer
F. Stock
M. Stuhmann-Spangenberg
A. Stuke-Sontheimer
S. Tinschert
H. Tittelbach
K. Vetter (DGGG-Delegierter)
M. Volleth
D. von Au
S. von der Haar
A. Wagner
D. Wand
G. Webersinke (ÖGH-Delegierter)
M. Wehnert
A. Weinhäusel
A. Weise
P. Wieacker
E. Wiedersberg
I. Wieland

G. Wildhardt
G. Wolff
K. Wulff
O. Zach

Erstveröffentlichung der Leitlinienmodule

Leitlinien zur molekularzytogenetischen Labordiagnostik

Erstellt 2004 [medgen 16 (2004) 358–359],
aktualisiert 2009
medgen 21 (2009) 539–542

Leitlinien zur zytogenetischen Labordiagnostik

Erstellt 1997 [medgen 9 (1997) 560–561],
aktualisiert 2007
medgen 19 (2007) 456–459

Leitlinien zur tumorzytogenetischen Labordiagnostik

Erstellt 1996 [medgen 8 (1996) 3: Bl 3–4],

Leitlinien zur molekulargenetischen Labordiagnostik

Erstellt 1996 [medgen 8 (1996) 3: Bl. 4],
aktualisiert 2007
medgen 19 (2007) 460–462

Leitlinien zur Genetischen Beratung

Erstellung 1996 [medgen 8 (1996) 3:
Bl. 1–2],
aktualisiert 2007
medgen 19 (2007) 452–454

Verfahren zur Konsensbildung

An der Erstellung der jeweiligen Module bzw. an der Delphikonferenz haben sich Delegierte der folgenden Fachgesellschaften beteiligt: Berufsverband Deutscher Humangenetiker (BVDH), Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner (BDT), Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC), Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM), Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH), Österreichische Gesellschaft für Labormedizin (ÖGLMKC). An den einzelnen Modulen ist gekennzeichnet, durch welche Fachgesellschaften diese getragen werden.

Ziel war eine Aktualisierung und Weiterentwicklung bestehender Leitlinien zur Humangenetischen Diagnostik und genetischen Beratung. Nach einer zweitägigen Leitlinienkonferenz (30.09. und 01.10.2009 in Hannover) wurden durch Expertengruppen Entwürfe für fünf Leitlinien-Module erstellt, die sich in ihrer Gliederung ansatzweise an den Vorgaben der für eine Akkreditierung relevanten Norm für medizinische Laboratorien (DIN EN ISO 15189) ausrichten sollten. Die formale Konsensfindung erfolgte anschließend mittels zweimaliger Delphikonferenzen. Alle Statements und Kommentare wurden mit mehr als 80%iger Zustimmung angenommen. Bei der Leitlinien-Entwicklung wurden die Kriterien des Deutschen Instruments für Leitlinien-Entwicklung (DELBI) berücksichtigt.

Mitglieder der Expertengruppe:

Siehe Teilnehmer der Appendices 1–3

Verabschiedung der S2-Leitlinie durch:

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
Vorsitzender: Prof. Dr. André Reis
Institut für Humangenetik
Universität Erlangen-Nürnberg

Berufsverband Deutscher Humangenetiker (BVDH)

Präsident: Dr. Bernt Schulze, Hannover

Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik

Prof. Dr. Manfred Stuhmann-Spangenberg, Hannover (Sprecher) (2007–2011)
Dr. Andreas Dufke, Tübingen (2011-2013)
PD Dr. rer. nat./med. habil. Thomas Liehr, Jena (2007-2013)
PD Dr. Barbara Fritz, Marburg (Delegierte des BVDH)
Dr. Dieter Gläser, Neu-Ulm (Delegierter des BVDH)

Erstellungsdatum:

6/2011

Nächste Überprüfung geplant:

6/2016

Ansprechpartner (LL-Kommission):

Prof. Dr. Manfred Stuhmann-Spangenberg
Institut für Humangenetik
Medizinische Hochschule
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel. +49 (0) 511 5323719
Fax +49 (0) 511 5325865
stuhmann.manfred@mh-hannover.de

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. Manfred Stuhmann-Spangenberg