

## Handbuch zur Primärprobenentnahme

**Diagnostische Labore des Instituts für Humangenetik**  
(auch gültig für das Ambulanzzentrum des UKE GmbH, Fachbereich Humangenetik)

**am**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52

20246 Hamburg

**Gültig ist nur die Version des Handbuchs im Internet.**  
**Alle gedruckten Exemplare sind nur Informationsexemplare und werden nicht aktualisiert.**

## Inhalt

|          |                                                                     |           |
|----------|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>Vorwort .....</b>                                                | <b>3</b>  |
| <b>2</b> | <b>Allgemeine Informationen .....</b>                               | <b>4</b>  |
| 2.1      | Kontakt Labore.....                                                 | 4         |
| 2.2      | Rechtliche Aspekte.....                                             | 4         |
| <b>3</b> | <b>Präanalytik.....</b>                                             | <b>5</b>  |
| 3.1      | Allgemeines.....                                                    | 5         |
| 3.2      | Geeignetes Untersuchungsmaterial, Probenmengen und -handhabung..... | 5         |
| 3.2.1    | Molekulargenetische Diagnostik.....                                 | 5         |
| 3.2.2    | Zytogenetische und molekularzytogenetische (FISH) Diagnostik .....  | 6         |
| 3.3      | Probenbeschriftung.....                                             | 7         |
| 3.4      | Benötigte Unterlagen .....                                          | 7         |
| 3.5      | Probenlagerung bis zum Versand .....                                | 7         |
| 3.6      | Probenversand .....                                                 | 8         |
| 3.7      | Untersuchungsdauer .....                                            | 8         |
| 3.8      | Restrisiken, Haftungsausschluss .....                               | 9         |
| 3.8.1    | Probenmaterial und Begleitunterlagen .....                          | 9         |
| 3.8.2    | Diagnostik.....                                                     | 9         |
| <b>4</b> | <b>Aufbewahrung untersuchter Proben.....</b>                        | <b>11</b> |
| 4.1      | Nachforderungen .....                                               | 11        |
| 4.1.1    | Molekulargenetische Diagnostik.....                                 | 11        |
| 4.1.2    | Zytogenetische Diagnostik .....                                     | 11        |

# 1 Vorwort

Sehr geehrte Einsender,

mit diesem Handbuch möchten wir Ihnen auf den folgenden Seiten wichtige Informationen zur Probenentnahme und zum Probenversand für eine humangenetische Diagnostik geben.

## Qualität

Die diagnostischen Labore des Instituts für Humangenetik arbeiten gemäß der Leitlinien des Berufsverbandes deutscher Humangenetiker (BVDH) und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH). Die Diagnostik erfolgt nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBÄK) und erfüllt die Anforderungen des Gendiagnostik-Gesetzes (GenDG). Die Labore beteiligen sich u.a. an der Qualitätssicherung des European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) und des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker (BvdH).

## Akkreditierung

Seit dem 14.01.2021 sind ausgewählte Analysen der molekulargenetischen Diagnostik nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert, Details zum Akkreditierungsumfang können Sie den entsprechenden Anforderungsformularen sowie der Liste der aktuell akkreditierten Verfahren auf der Homepage des Instituts für Humangenetik entnehmen:

<https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/humangenetik/dienstleistungen/formulare.html>

<https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/humangenetik/dienstleistungen/formulare2.html>

<https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/humangenetik/dienstleistungen/krankheitsgene.html>

## Weiteres

Für weitere Fragen können Sie sich gerne direkt an uns wenden ([humangenetik@uke.de](mailto:humangenetik@uke.de), s. auch 2.1 Kontakt). Sie finden alle Informationen und erforderlichen Unterlagen auch auf der Homepage unseres Instituts: <https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/humangenetik/dienstleistungen/index.html>

Das vorliegende Handbuch beschreibt die Abläufe der diagnostischen Laboratorien des Instituts für Humangenetik (IHG) und des FB Humangenetik des Ambulanzentrums des UKE (MVZ). Es wird im Dokument nicht zwischen den beiden Rechtsformen unterschieden außer es gibt im Einzelfall unterschiedliche Regelungen. In den Dokumenten wird nur das IHG aufgeführt, wenn die Regelungen für IHG und MVZ identisch sind.

In diesem Dokument wird im Interesse der Lesbarkeit i.d.R. nur die männliche Form von Funktionsbezeichnungen verwendet, dies schließt die weibliche Form ein.

## 2 Allgemeine Informationen

Eine vollständige und aktuelle Übersicht zum diagnostischen Leistungsangebot unseres Instituts finden Sie auf unserer Internetseite:

<https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/humangenetik/dienstleistungen/index.html>

Die Auftragsformulare zum Versand von Probenmaterial stehen Ihnen ebenfalls auf der Internetseite zum Download zur Verfügung

- 1) Formulare für Kassenpatienten:  
<https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/humangenetik/dienstleistungen/formulare.html>
- 2) Formulare für Privatpatienten:  
<https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/humangenetik/dienstleistungen/formulare2.html>

Bei Bedarf bieten wir Ihnen gerne eine kurze Beratung zur Anforderung von spezifischen Untersuchungen an. Umfangreichere Erläuterungen, auch von Untersuchungsergebnissen, können wir im Rahmen einer persönlichen genetischen Beratung durchführen.

### Bitte beachten Sie:

- Prädiktive genetische Diagnostik sowie Pränataldiagnostik wird entsprechend den Vorgaben des Gendiagnostik-Gesetzes nur nach vorangegangener humangenetischer Beratung durchgeführt.
- Für eine Pränataldiagnostik bitten wir um vorherige Anmeldung.
- Wenn Sie eine zweite Blutprobe mitschicken, die für eine eventuelle Überprüfung des Ergebnisses der ersten Blutprobe verwendet werden soll, vermerken Sie dies bitte auf dem Anforderungsschein.
- Unbeschriftete Probeneinsendungen werden nicht für eine Untersuchung verwendet.
- Die Abrechnung erfolgt nach EBM bzw. GOÄ

### 2.1 Kontakt Labore

|                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Molekulargenetische Diagnostik</b><br>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf<br>Institut für Humangenetik<br>Martinistraße 52<br>20246 Hamburg<br>Tel. +49 (0) 40 7410 - 52123<br>Fax +49 (0) 40 7410 - 40254<br>E-Mail: molgendiag@uke.de | <b>Zytogenetische und molekularzytogenetische Diagnostik</b><br>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf<br>Institut für Humangenetik<br>Martinistraße 52<br>20246 Hamburg<br>Tel. +49 (0) 40 7410 – 53124 und 55536<br>Fax +49 (0) 40 7410 - 40254<br>E-Mail: humangenetik@uke.de |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 2.2 Rechtliche Aspekte

Insbesondere bei Genotypisierungsaufträgen sind die Vorgaben des GenDG und die Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) von besonderer Bedeutung. Es erfolgen ...

- keine Testungen von Varianten der IARC-Klassen 1-3 (d.h. benigne, wahrscheinlich benigne Varianten, Varianten mit unklarer Signifikanz).
- keine vorgeburtlichen Untersuchungen oder Untersuchungen Minderjähriger im Hinblick auf spät-manifeste Erkrankungen, für die es keine Präventivmaßnahmen/Screenings/Therapien gibt
- keine vorgeburtlichen Untersuchungen oder Untersuchungen Minderjähriger auf einen Heterozygoten- oder Überträgerstatus wenn dieser Genotyp nicht mit einer klinischen Symptomatik assoziiert ist

## 3 Präanalytik

### 3.1 Allgemeines

Die Probenentnahme für eine humangenetische Diagnostik erfordert keine spezielle Vorbereitung des Patienten und kann zu jeder Tageszeit erfolgen. Proben sollten steril abgenommen und zeitnah an das Labor versandt werden.

**Bekannt infektiöses Material (z.B. HIV-positiv) kann aktuell nicht angenommen werden!**

### 3.2 Geeignetes Untersuchungsmaterial, Probenmengen und -handhabung

#### 3.2.1 Molekulargenetische Diagnostik

##### Methodenspezifische Einschränkungen:

- Für NGS-basierte Analysen bitte ausschließlich EDTA-Blut oder DNA aus Blut verschicken!
- MLPA an DNA aus Mundschleimhautzellen oder Guthrie-Cards ist ggfs. qualitativ nicht ausreichend

##### DNA

Probenmenge: Konzentration mindestens 20ng/μl (bei DNA aus Mundschleimhaut ggf 10ng/μl)  
Mindestvolumen 40μl

##### EDTA-Blut

Probenmenge: Erwachsene: 2,7 - 10 ml. Säuglinge/ Kleinkinder: 0,3 - 2,7 ml

Handhabung: EDTA-Monovette sofort nach der Entnahme mehrmals schwenken

Hinweis: Wir bitten Sie, uns nach Möglichkeit EDTA-Blut zuzusenden und auf Blutproben, die mit anderen Antikoagulantien (z.B. Citrat, Heparin) versetzt sind, zu verzichten, um eine ausreichende DNA-Quantität und -Qualität für nachfolgende Analysen sicherzustellen.

##### Gewebeprobe

Probenmenge: ca. 0,5 - 1,0 cm<sup>3</sup> steril in Transportmedium (HAM's F10, 20% FCS, Antibiotika- und Antimykotikazusatz;), alternativ in steriler physiologischer Kochsalzlösung

##### Amnionzellen

Probenmenge: Nativ: die verbleibende Menge nach Anlegen einer Zellkultur (mind. 1,5 ml).  
Kultiviert: eine gut bewachsene, mit Medium aufgefüllte Flasche (25 cm<sup>2</sup>).

##### CVS-Material

Probenmenge: Nativ: Ca. 5 Zotten (ca. 10 mg) in Transportmedium (alternativ: RPMI-Medium/Invitrogen).  
Kultiviert: eine gut bewachsene, mit Medium aufgefüllte Flasche (25 cm<sup>2</sup>).

##### Aufgetropfte Blutstropfen (Guthrie-Cards)

Material: Filtrierpapier (z.B. Sorte 903 von Schleicher&Schuell GmbH, Dassel)

Probenmenge: Mindestens 2 Blutstropfen

Handhabung: Blut auf Filtrierpapier tropfen und trocknen lassen. Es kann unbehandeltes oder mit Antikoagulantien versehenes Blut verwendet werden.

### Mundschleimhautzellen (Abstriche der Wangenschleimhaut)

Material: Empfohlen: Tupfer, Plastikstab (ohne Medium), Fa. Sarstedt.

Handhabung: 6x fest mit dem Tupfer an der Innenseite der Wange entlang streichen, **mind. 2 h trocknen lassen**. Der Proband / Die Probandin soll in den letzten 30 min. vor der Probenentnahme nichts gegessen oder getrunken haben.

### 3.2.2 Zytogenetische und molekularzytogenetische (FISH) Diagnostik

#### Methodenspezifische Einschränkungen:

- Für Chromosomen-Analysen aus Blut (einschließlich FISH) bitte ausschließlich Heparin-Blut verschicken!
- Die Proben müssen innerhalb von 3 Tagen nach Abnahme im Labor eingegangen sein. Aus älteren oder falsch gelagerten Blutproben gelingt ggfs. die Lymphozytenkultur nicht gut und es lassen sich keine oder (in Quantität und Qualität) nicht ausreichend Mitosen gewinnen.
- Abort- oder andere Gewebeproben dürfen nicht in Alkohol oder Formalin fixiert werden. Eine Kultivierung von Zellen und anschließende Chromosomenanalyse ist dann ausgeschlossen.

#### Heparin-Blut

Probenmenge: Erwachsene: 5 ml. Säuglinge/ Kleinkinder: 2 ml (mindestens 1ml).  
Bei Chromosomenbrüchigkeitsanalyse 3 - 5 ml.  
Für Interphase-FISH (STAT) mindestens 2 ml.

Handhabung: Die Lymphozyten müssen für eine erfolgreiche Kultivierung intakt bleiben, daher bei Blutentnahme den Kolben sehr behutsam aufziehen und das Blut langsam in das Röhrchen laufen lassen. Unmittelbar nach der Blutentnahme 5 – 10 mal schwenken (nicht schütteln!), um eine ausreichende Durchmischung der Probe mit dem Antikoagulans zu gewährleisten.. Li- oder NH<sub>4</sub>-Monovette niemals zentrifugieren! Proben können kurzzeitig im Kühlschrank gelagert werden, wenn ein Versand am selben Tag nicht möglich ist. Der Versand erfolgt ungekühlt, jedoch müssen die Proben vor Frost und Hitze geschützt sein.

#### Gewebeproben

Probenmenge: ca. 0,5 - 1,0 cm<sup>3</sup> steril in Transportmedium (HAM's F10, 20% FCS, Antibiotika- und Antimykotikazusatz), alternativ in steriler physiologischer Kochsalzlösung.

### Mundschleimhautzellen (Abstriche der Wangenschleimhaut)

- vor der Abnahme immer Kontakt mit dem Zytogenetiklabor aufnehmen (Tel. 53124).
- Vorbereitung Abstrich-Röhrchen (Fa. Sarstedt).
- Vorbereitung 15 ml Greiner-Röhrchen mit RPMI-Medium (wird von Zytogenetik bereitgestellt).
- Hygienische Händedesinfektion.
- Spülen des Mundes mit Wasser, mit einem sterilen Tupfer zur Reinigung kurz die linke und die rechte Wange abreiben, Tupfer verwerfen und jeweils mit einem neuen sterilen Tupfer den eigentlichen Abstrich machen (jede Wange jeweils mindestens 30 sec. unter leichtem Druck mit separatem Tupfer). Beide Tupfer in das Röhrchen mit RPMI-Medium geben und den Stiel nicht zu kurz abschneiden. Röhrchen mit dem Deckel fest verschließen und aufrecht lagern (z.B. in einem Probenbecher).
- Beschriften des Röhrchens (Patientenaufkleber mit Name und Geburtsdatum), Kontrollieren der Daten durch Patient/Patientin bzw. sorgeberechtigte Person.
- Probenbecher inkl. Probe(n) unverzüglich dem zytogenetischen Labor zuführen.

### 3.3 Probenbeschriftung

Um eine eindeutige Identifikation der Proben zu gewährleisten, muss das Primärgefäß (z. B. Monovette) entweder mit Name, Vorname und Geburtsdatum des Patienten, alternativ mit Barcode, eindeutig gekennzeichnet sein. Werden Probengefäße ausschließlich mittels Barcode gekennzeichnet, muss dieser auch in den Auftragsunterlagen vorliegen, so dass eine Zuordnung zum Patienten möglich ist.

Bitte beachten Sie, dass eine alleinige Kennzeichnung auf der Sekundär- bzw. Außenverpackung nicht ausreichend ist und unbeschriftete Proben für eine Untersuchung nicht verwendet werden können.

### 3.4 Benötigte Unterlagen

Für die Durchführung einer humangenetischen Analyse sind folgende Unterlagen **jeweils vollständig ausgefüllt und unterschrieben** erforderlich:

- Auftragsformular\* (inkl. Untersuchungsauftrag, ggf. klinische Angaben zum Patienten)
- Einwilligungserklärung nach Gendiagnostikgesetz/GenDG\* (Formular s. unsere Homepage; Name des verantwortlichen Arztes bitte **in Druckbuchstaben**)
- Abrechnungsunterlagen bei Kassenpatienten
  - Laborüberweisungsschein Muster 10
- Abrechnungsunterlagen bei Privatpatienten (Kostenvoranschläge auf Anfrage erhältlich)
  - Vertrag „Ambulante privatärztliche Behandlungen“\*
  - Einwilligungs- und Schweigepflichtentbindungserklärung zur externen Abrechnung von privat- bzw. wahlärztlichen Leistungen\*
  - Kostenübernahmeerklärung des Patienten oder der privaten KV

\* Die o.g. Dokumente stehen Ihnen auf unserer Homepage zum Download zur Verfügung.

Weiterhin sollen ggfs. aussagekräftige genetische Laborbefunde, ärztliche (Vor-)Befunde oder ein zusammenfassender Arztbrief (vom Patienten oder von Angehörigen, z.B. bei familiären Mutationen) beigelegt werden.

Relevante Hinweise: z.B. Z.n. KMT, Transidentität des Patienten

### 3.5 Probenlagerung bis zum Versand

Eine entnommene Probe soll möglichst nicht gelagert, sondern **umgehend und ungekühlt** an das Institut für Humangenetik gesandt werden (Adresse siehe 2.1 Kontakt), bei Postversand bevorzugt am Wochenbeginn (Montag bis Mittwoch).

Sollte eine Lagerung der Primärproben bis zur Weiterverarbeitung nötig sein, bitte lagern wie folgt:

- Wattestäbchen mit Abstrichen aus der Mundschleimhaut: kurzzeitig bei Raumtemperatur; bei Lagerung > 1 Tag: im Gefrierschrank
- Guthrie-Cards: bei Raumtemperatur
- PAXgene Blood RNA Tubes: bei Raumtemperatur (maximal 3 Tage)
- Solide Gewebeproben für die Zellkultur (Zytogenetik): bei Raumtemperatur
- **Alle anderen Primärproben: im Kühlschrank**

### 3.6 Probenversand

Versand des Untersuchungsmaterials an uns bitte **ausschließlich**

- beschriftet (Name/Geb.-Datum/ggfs. Barcode)
- inkl. aller benötigter Unterlagen / Angaben / Unterschriften

Proben für **zytogenetische** Analysen müssen

- vor Frost und Temperaturen > 30°C geschützt werden
- innerhalb von 3 Tagen nach Abnahme im Labor eingegangen sein

**Adresse für den Postversand:** Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Institut für Humangenetik / Diagnostische Labore  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg

**Für Kurier-/Botendienste (empfohlen bei pränatalen Proben):**

Annahmestellen: 1) Im Sekretariat des Instituts, Gebäude N (Nord) 27, 1. Stock, Raum 01.022  
2) im Laborbereich des Instituts, Gebäude N (Nord) 36, 2. Stock, Raum 208:

Annahmezeiten: Mo-Do: 9:00 – 14:00 Uhr; Fr 9:00 – 13:30 Uhr

#### Verpackung

Bitte achten Sie auf eine bruch- und auslaufsichere Verpackung (Primärgefäß, Sekundärgefäß mit saugfähigem Flies, starre Außenverpackung aus Hartkarton mit Gefahrgutkennzeichnung UN 3373 für Biologische Stoffe/Kategorie B). Die Gefahrgutkennzeichnung entfällt bei sog. „freigestellten“ medizinischen Proben, wenn nur eine minimale Wahrscheinlichkeit besteht, dass sie Krankheitserreger enthalten.

### 3.7 Untersuchungsdauer

Bei den angegebenen Zeiten handelt es sich um Richtwerte. In Einzelfällen kann es aufgrund verschiedener Faktoren zu Verzögerungen kommen (z.B. zusätzliche interne Qualitätssicherungsmaßnahmen, besonders aufwändige Ergebnisinterpretation, Wiederholung der Analytik).

#### Molekulargenetische Diagnostik

- NGS-Analytik: < 3 Monate  
**Hinweis:** Bei Aufträgen zur Exomanalyse, die als eilig deklariert sind, erfolgt durch uns eine Unterauftragsvergabe an ein Labor, das nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert ist!
- Einzelgenanalyse: < 14 Tage (eilige/therapierelevante Testungen < 7 Tage)
- Genotypisierung: < 10 Tage
- Pränataldiagnostik: < 7 Tage

#### Zytogenetische Diagnostik (postnatal)

- Chromosomenanalyse an Lymphozyten: < 28 Tage (Neugeborene und als eilig angekündigt: < 8 Tage)
- Chromosomenbrüchigkeitsanalyse: < 14 Tage (als therapierelevant angekündigt: < 8 Tage)
- Interphase-FISH (STAT) an Lymphozyten (nur nach telefonischer Ankündigung!): < 3 Tage
- Metaphase-FISH-Analyse: < 8 Tage
- Chromosomenanalyse an Abortmaterial: < 2 Monate



### 3.8 Restrisiken, Haftungsausschluss

#### 3.8.1 Probenmaterial und Begleitunterlagen

Bei Probenzusendungen, die nicht den o.a. Annahmekriterien entsprechen (z.B. hinsichtlich Probenart, -menge, -kennzeichnung, -verpackung; Vollständigkeit der für die Analyse essentiellen Unterlagen) können wir – je nach vorliegendem Mangel - die angeforderte Analyse entweder nicht, verzögert und/oder nur mit einer erhöhten Restunsicherheit durchführen. U.a. für nachfolgende Mängel wird von uns keine Haftung übernommen:

- Nicht geeignetes Probenmaterial kann zu mangelnder DNA-Quantität und / oder -Qualität führen. Dies kann zur Folge haben, dass die angeforderte Analyse nicht durchgeführt werden kann.
- Nicht gekennzeichnete Proben werden aufgrund des erhöhten Risikos für eine Probenverwechslung und eine daraus resultierende falsche Befundung nur in besonderen Einzelfällen akzeptiert (z.B. unwiederbringliche Proben).
- Proben, die in beschädigten Gefäßen bei uns eintreffen, müssen i.d.R. verworfen werden (u.a. aufgrund der Kontaminationsgefahr und des hohen Verletzungsrisikos für unsere Mitarbeiter).
- Unvollständige Unterlagen resultieren in einer Verzögerung des Analysestarts bzw. der Berichterstellung und die Bearbeitungszeit weicht somit von der oben angegebenen Untersuchungsdauer ab.

#### 3.8.2 Diagnostik

##### 3.8.2.1 Sanger-Sequenzierung (Einzelgenanalyse)

Bei der Einschätzung von Ergebnissen aus Sanger-Sequenzierungen ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Bereiche des Gens analysiert werden (z. B. die Promotorregion, der größte Teil der intronischen Bereiche) und mittels der angewandten Methoden auch in den analysierten Bereichen nicht alle Mutationsarten nachgewiesen werden können (z. B. eine größere Inversion mit tief intronischen Bruchpunkten). Weiterhin sind allelspezifische Amplifikationen mit der Konsequenz eines Allelausfalls nicht vollständig auszuschließen.

##### 3.8.2.2 Sanger-Sequenzierung (Genotypisierung)

Bei der Einschätzung von Genotypisierungs-Analysen ist zu berücksichtigen, dass ein falsch negatives Ergebnis generell nicht auszuschließen ist, wenn (i) uns keine Referenzprobe aus der Familie vorliegt, (ii) uns kein molekulargenetischer Befund über die familiären Voruntersuchungen vorliegt, (iii) im uns vorliegenden Befund oder Teil des Befundes über die familiären Voruntersuchungen eine Angabe der mRNA-Referenzsequenz fehlt. Weiterhin ist im Falle eines unauffälligen Befundes zu beachten, dass allelspezifische Amplifikationen mit der Konsequenz eines Allelausfalls nicht vollständig auszuschließen sind.

##### 3.8.2.3 MLPA

Bei der Einschätzung von MLPA-Analysen ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Kopienzahlveränderungen des untersuchten Gens /der untersuchten Gene detektiert werden können. Falsch-negative Befunde können nicht vollständig ausgeschlossen werden für

Kopienzahlveränderungen, deren Ausdehnung nicht mit den Sondenbindungsstellen der im jeweiligen MLPA-Kit befindlichen Sonden überlappt (z.B. nicht jedes Exon des betreffenden Gens ist mit Sonden abgedeckt, die Sonden liegen außerhalb der exonischen Sequenzen oder es handelt sich um eine Kopienzahlveränderung zwischen zwei benachbarten Sondenpaaren).

Ein Restrisiko für falsch-positive Befunde ergibt sich beim Bericht von Deletionen einzelner Exons: werden diese nicht mit einer zweiten Methode (z.B. JF-PCR) bestätigt und erfolgt zudem keine Sequenzierung des betreffenden Exons, besteht die Möglichkeit, dass das verringerte Signal durch genomische Variationen in den Sondenbindungsstellen und eine dadurch verringerte Sondenbindungs- oder Ligationseffizienz bedingt ist und es sich somit nicht um eine reale Exon-Deletion handelt.

#### 3.8.2.4 Fragmentanalysen (short tandem repeats)

Bei der Einschätzung von Fragmentlängenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die durchgeführten Analysen ausschließlich der Bestimmung der jeweiligen Fragmentlängen (z.B. STR-Repeatlängen) dienen und dass mittels der angewandten Methode andere Mutationsarten (z. B. Punktmutationen, Kopienzahlveränderungen und Methylierungsdefekte) nicht nachgewiesen werden können. Zudem können somatische Mosaikzustände mittels dieser Analysen nicht zuverlässig ausgeschlossen werden.

#### 3.8.2.5 NGS-Enrichment (Tumor-Panel)

Bei der Einschätzung von NGS-Enrichment-Analysen ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Bereiche der angereicherten Gene analysiert werden (z. B. Promotor- und Enhancer-Regionen, untranslatierte Bereiche, der größte Teil der intronischen Bereiche). Die Kopienzahlanalyse kann strukturelle Veränderungen, wie z.B. größere Inversionen mit tief intronischen Bruchpunkten, nicht vollständig ausschließen. Eine eingeschränkte Beurteilung mit der möglichen Konsequenz eines falsch-negativen Ergebnisses ergibt sich generell auch für schwach abgedeckte Genbereiche, sowie für solche, für die Pseudogene existieren. Weiterhin sind niedriggradige Mosaikzustände nicht ausgeschlossen. Bei Panelanalysen ist es außerdem möglich, dass krankheitsursächliche Veränderungen in nicht untersuchten Genen eine entsprechende Erkrankung verursachen können.

#### 3.8.2.6 Genomanalyse

Bei der Einschätzung von short read-Genomsequenzanalysen ist zu berücksichtigen, dass mit dieser Methode bestimmte Varianten wie vor allem balancierte Strukturvarianten nicht bzw. nicht sicher erfasst werden können. Eine eingeschränkte Beurteilung mit der möglichen Konsequenz eines falsch-negativen Ergebnisses ergibt sich generell auch für schwach abgedeckte Genbereiche (z. B. Regionen mit starken Sequenzhomologien), sowie für solche, für die Pseudogene existieren. Weiterhin sind niedriggradige Mosaikzustände sowie mitochondriale Varianten mit niedrigem Heteroplasmiegrad nicht ausgeschlossen, zudem ist aufgrund gewebeabhängiger Heteroplasmiegrade diese Angabe nicht sicher auf andere Gewebe übertragbar. Repeat-Expansionen werden durch die Auswerte-Software Emedgene nur für folgende Gene valide erfasst: AR, ATXN10, ATXN8OS, ATN1, ATXN1, ATXN2, ATXN3, ATXN7, CACNA1A, CNBP, C9orf72, DMPK, FMR1, FXN, HTT, JPH3, NOP56, PPP2R2B, TBP. Die Detektion von Repeat-Expansionen dient lediglich als Screening-Verfahren, weshalb nachgewiesene Repeat-Expansionen durch eine unabhängige Methode bestätigt werden müssen.

### 3.8.2.7 Exomanalyse

Bei der Einschätzung von Exomsequenzanalysen ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Bereiche aller angereicherten Gene analysiert wurden (z. B. Promotor- und Enhancer-Regionen, untranslatierte Bereiche, der größte Teil der intronischen Bereiche) und demzufolge z.B. Veränderungen in nicht-kodierenden Genregionen, balancierte Strukturvarianten und Repeat-Expansionen nicht erfasst werden können. Eine eingeschränkte Beurteilung mit der möglichen Konsequenz eines falsch-negativen Ergebnisses ergibt sich generell auch für schwach abgedeckte Genbereiche, sowie für solche, für die Pseudogene existieren. Weiterhin sind niedriggradige Mosaikzustände nicht ausgeschlossen. Bei Panelanalysen ist außerdem möglich, dass krankheitsursächliche Veränderungen in den nicht untersuchten Genen eine entsprechende Erkrankung verursachen können.

## 4 Aufbewahrung untersuchter Proben

Das Institut für Humangenetik bewahrt Untersuchungsmaterial höchstens so lange auf, wie es vom Patienten in der Einwilligungserklärung schriftlich festgelegt wurde. Eine Aufbewahrung dient ggf. der Nachprüfbarkeit der Ergebnisse, eventuellen Zusatzuntersuchungen (auch wissenschaftlicher Art) und laborinternen Qualitätskontrollen. Es besteht jederzeit die Möglichkeit, diese Einwilligung (auch in Teilen) zu ändern bzw. zu widerrufen.

### 4.1 Nachforderungen

Nachforderungen müssen obligatorisch schriftlich erfolgen.

#### 4.1.1 Molekulargenetische Diagnostik

Nachforderungen können bis zu drei Jahre nach der Erstuntersuchung erfolgen, sofern noch DNA-Material vorhanden ist. Nachforderungen aus nativen Materialien entfallen.

#### 4.1.2 Zytogenetische Diagnostik

Nachforderungen aus Lymphozytensuspensionen (Karyotypisierung oder FISH) können bis zu drei Jahre nach der Erstuntersuchung bzw. nach der Herstellung der Suspension erfolgen, sofern noch Material vorhanden ist. Nachforderungen aus kryokonservierten Zellkulturen sind unbegrenzt möglich, sofern noch Material vorhanden ist.