



LABOR STABER

Humangenetik

Untersuchungsprogramm Humangenetik



www.genetik-regensburg.de



Genetische Beratungsstellen Labor Staber

MVZ für Humangenetik Regensburg
(Hauptpraxis)

Ärztliche Leitung:
Dr. med. Saskia Herbst

Bischof-von-Henle-Straße 2a
93051 Regensburg
Telefon: 0941-946822-0
Telefax: 0941-946822-43
E-Mail: genetik@labor-staber.de

Zweigpraxis Deggendorf

Sozialpädiatrisches Zentrum
Perlasberger Straße 41
94469 Deggendorf

Zweigpraxis Weiden

Klinikum Weiden - Kinderklinik
Söllnerstraße 16
92637 Weiden

Terminvereinbarung unter 0941-946822-0 (Telefonzentrale)



Inhaltsverzeichnis

Gesetzliche Grundlagen zur Anforderung von humangenetischen Untersuchungen	6
Genetische Beratung	7
Zytogenetische Untersuchungen	8
Pränataldiagnostik	9
Molekulare Zytogenetik (FISH)	12
Molekulargenetische Untersuchungen	14
BINDEGEWEBSESRANKUNGEN	14
ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN UND DYSMORPHIE siehe unter PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN	17
HÄMATOLOGIE UND GERINNUNGSSTÖRUNGEN	17
HERZERKRANKUNGEN	23



HLA-TYPISIERUNG / PHARMAKOGENETIK	30
NEUROKUTANE UND NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN	34
NUTRIGENETIK	36
REPRODUKTIONSGENETIK UND FERTILITÄTSSTÖRUNGEN	37
PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN	41
ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN UND DYSMORPHIE	
STOFFWECHSELERKRANKUNGEN	53
TUMORERKRANKUNGEN	60
VATERSCHAFTSANALYSE	71
Glossar	72
Untersuchungen in alphabetischer Reihenfolge	76

Gesetzliche Grundlagen zur Anforderung von humangenetischen Untersuchungen

Entsprechend dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) dürfen in Deutschland humangenetische Untersuchungen nur vorgenommen werden, wenn der Patient / die Patientin von der verantwortlichen ärztlichen Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung hinreichend aufgeklärt wurde und eine schriftliche Einwilligung des Patienten zur Untersuchung und der Gewinnung der dafür erforderlichen Probe vorliegt.

Für die Anforderung von diagnostischen, prädiktiven und pränatalen Untersuchungen bestehen unterschiedliche juristische Voraussetzungen:

- (1) Diagnostische Untersuchungen zur Abklärung einer bestehenden Symptomatik des Patienten / der Patientin dürfen von jedem Arzt angefordert werden. In diesen Fällen ist die Angabe der klinischen Symptomatik und / oder einer Verdachtsdiagnose erforderlich.

Als diagnostische Analyse wird auch die Abklärung sogenannter Risikomarker angesehen, welche allein nicht krankheitsverursachend sind, aber zusammen mit der Einwirkung bestimmter äußerer Faktoren oder Fremdstoffe eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung auslösen oder die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen können, wie zum Beispiel die Thrombophilie-Parameter oder die Abacavir-Hypersensitivität.

Gemäß Gendiagnostikgesetz §10 soll vor und nach einer diagnostischen Untersuchung eine humangenetische Beratung angeboten werden.

- (2) Prädiktive Untersuchungen sind Analysen bei symptomfreien Patienten aufgrund einer familiären Belastung zur Abklärung eines Risikos für eine zukünftig auftretende Erkrankung oder zur Abklärung einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen bei Nachkommen. Hierfür sind Angaben zur Familienanamnese erforderlich (wer ist betroffen und welche Mutation ist in der Familie gegebenenfalls bereits bekannt).

Prädiktive und pränatale (vorgeburtliche) genetische Untersuchungen dürfen nur nach einer genetischen Beratung durch einen Facharzt/-ärztin für Humangenetik oder einen entsprechend qualifizierten Arzt veranlasst werden (GenDG §7 Abs. 1 und 3, §10 Abs. 2).

Gemäß Gendiagnostikgesetz §10 muss bei pränatalen oder prädiktiven Analysen vor und nach jeder humangenetischen Diagnostik eine humangenetische Beratung angeboten werden.

Bei Fragen zu den gesetzlichen Rahmenbedingungen stehen wir unseren Einsendern gerne ergänzend unter der Telefonnummer 0941-946822-0 zur Verfügung.



Genetische Beratung

In der humangenetischen Beratung werden persönliche Daten und eine ausführliche Familienanamnese erhoben (Stammbaum). Ergeben sich hieraus Risiken, werden mögliche diagnostische Schritte erläutert und die sich daraus ergebenden Konsequenzen besprochen.

Eine genetische Beratung wird zum Beispiel empfohlen bei:

- Familiären Tumorprädispositionen (z. B. familiäres Mammakarzinom, FAP)
- Erbkrankheiten in der Familie (z. B. Stoffwechselerkrankungen, kardiovaskuläre Krankheiten)
- Entwicklungsauffälligkeiten, Autismus, ADHS
- Auffälligkeiten in der Schwangerschaft
- Unerfülltem Kinderwunsch, insbesondere vor geplanter IVF- oder ICSI-Therapie
- Blutsverwandtschaft und Kinderwunsch
- Zustand nach Aborten oder Totgeburten

Für eine humangenetische Beratung oder Befunderläuterung stehen wir Ihren Patienten gerne in unserer Hauptpraxis in Regensburg oder einer unserer Zweigstellen unter der Telefonnummer 0941 946822-0 zur Verfügung.

Bei gesetzlich versicherten Patienten wird zur genetischen Beratung ein gelber Überweisungsschein (Muster 6) oder die Vorlage der Versichertenkarte benötigt



Zytogenetische Untersuchungen

Bei zytogenetischen Untersuchungen werden die Chromosomen aus bestimmten Körperzellen (in der Regel Zellen aus Blut, Bindegewebe, Fruchtwasser oder aus Chorionzotten) präpariert und unter dem Lichtmikroskop ausgewertet („Chromosomenanalyse“). Dabei wird der Chromosomensatz (Karyotyp) auf zahlenmäßige oder strukturelle Veränderungen untersucht.

Zur Chromosomenanalyse müssen die Zellen in aller Regel vorher im Labor in einer Zellkultur vermehrt werden. Dazu ist es wichtig, dass das Zellmaterial steril bleibt und ungekühlt innerhalb einer möglichst kurzen Zeit das Labor erreicht (Chorionzotten und Abortgewebe innerhalb von 24 Stunden, Fruchtwasser und Heparin-Blut innerhalb von 48 Stunden nach Entnahme). Bei Versand von Proben für die pränatale Chromosomenanalyse bitten wir, diese in unserem Labor in Regensburg anzumelden. Vor Feiertagen bitten wir auch bei allen anderen Proben für die Zytogenetik vor dem Versand um Rücksprache mit unserem Labor.

Für Blutproben zur Chromosomenanalyse (ca. 5 ml bzw. bei Säuglingen oder Nabelschnurblut ca. 1-2 ml) bitten wir, entweder Blutentnahmeröhrchen mit Lithium-Heparin zu verwenden oder die Blutprobe mit Natrium-Heparin (Heparin novo oder Liquemin) im Verhältnis 1:10 zu versetzen (bitte kein Ammonium-Heparin, EDTA oder Citrat verwenden).

Chorionzottengewebe, Abortmaterial und Fibroblasten sollten steril in den von uns mit Medium vorbereiteten Versandröhrchen verschickt werden. Sofern Sie kein Versandmaterial vorrätig haben, kann ersatzweise sterile physiologische Kochsalzlösung verwendet werden, wenn ein rasches Eintreffen in unserem Regensburger Humangenetik-Labor gewährleistet ist. Alle Spritzen und Probenröhrchen sind bitte unbedingt mit dem Namen des Patienten zu beschriften.

Gerne schicken wir Ihnen kostenfrei Versandmaterial und die notwendigen Anforderungsformulare für unsere verschiedenen Labordiagnostiken zu. Dies kann auch über unsere Außendienstmitarbeiter angefordert werden.

Durchschnittliche Untersuchungsdauer in der Zytogenetik (nach Eingang im Labor):

Chromosomenanalyse für	Bearbeitungszeit
Fruchtwasser	2 Wochen
FISH Schnelltest	1 Werktag
Blutlymphozyten	2-3 Wochen
Abortgewebe	2-4 Wochen
sonstiges Gewebe	2-4 Wochen
Chorionzotten: Direktpräparation	2 Werktage
Chorionzotten: Langzeitkultur	2-4 Wochen

Alle zytogenetischen Untersuchungen sind für den anfordernden Arzt freie, nicht budgetierte Leistungen.

Pränataldiagnostik

Mit steigendem mütterlichem Alter nimmt das Risiko für bestimmte Chromosomenstörungen zu (sogenannte „Altersindikation“). Jeder Schwangeren über 35 Jahren muss eine Beratung hinsichtlich dieses altersbedingten Risikos und der Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik angeboten werden.

Die Diagnostik wird auch vor dem 35. Lebensjahr ohne Vorliegen eines erhöhten Risikos für Chromosomenanomalien durchgeführt, wenn dies eine Patientin wünscht.

Darüber hinaus besteht die Empfehlung zur pränatalen Diagnostik bei:

- bekanntem Vorliegen einer Chromosomenanomalie im Karyotyp der Schwangeren oder ihres Partners (Kindsvaters)
- einem vorangegangenen Kind mit einer Chromosomenanomalie
- einem bekannten Gendefekt in der Familie
- Ultraschallauffälligkeiten, die auf eine Chromosomenanomalie oder einen Gendefekt hindeuten können
- auffälligen Serumparametern im mütterlichen Blut oder auffälliger NIPT

Für eine invasive Pränataldiagnostik stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die entsprechend der Fragestellung und dem Schwangerschaftszeitpunkt gewählt werden. Hierbei können die fetalen Zellen entweder durch eine Chorionzottenbiopsie, eine Amniozentese oder eine Nabelschnurpunktion gewonnen werden.

Pränataldiagnostik an Fruchtwasserzellen	
Indikation	Der Karyotyp des ungeborenen Kindes lässt sich mit der zytogenetischen Untersuchung von Fruchtwasserzellen in der Regel nach zwei Wochen ermitteln. Auf Wunsch ist zusätzlich eine Abklärung bei Verdacht auf numerische Aberrationen der Chromosomen 13, 18, 21, X und Y innerhalb von 24 Stunden nach Eingang der Fruchtwasserzellen möglich („FISH Schnelltest“).
Material	10-20 ml natives Fruchtwasser in sterilen Röhrchen, ungekühlt, bruch-sicher verpackt (bei Versand in den Entnahmespritzen bitte Stempel gut sichern und Nadel durch eine sterile Verschlusskappe ersetzen)
Methodik	Mikroskopische Chromosomenanalyse
Dauer	- FISH Schnelltest: 1 Werktag (nach Eingang im Labor) - Chromosomenanalyse: ca. 2 Wochen

Pränataldiagnostik an Chorionzotten	
Indikation	Eine Chorionzottenbiopsie kann ab der 11. Schwangerschaftswoche erfolgen. Bei einer Chromosomenanalyse an Chorionzotten ist zu bedenken, dass für die feinstrukturelle Beurteilung der Chromosomen meist nur eine Bandenauflösung von 300 Banden erreicht werden kann, während bei Fruchtwasserzellen in der Regel eine deutlich höhere Auflösung von 400-550 Banden erzielt wird. Bei Chorionzottenbiopsien bitten wir immer um telefonische Voranmeldung.
Material	Chorionzottengewebe steril in den von uns mit Medium vorbereiteten Versandröhrchen, ungekühlt, bruch-sicher verpackt. Wenn ein rasches Eintreffen spätestens nach 24 Stunden in unserem Regensburger Humangenetik-Labor gewährleistet ist, kann sterile, physiologische Kochsalzlösung verwendet werden. Bei einer zusätzlich angeforderten molekulargenetischen Untersuchung ist zum Ausschluss einer maternalen Zellkontamination der Chorionzotten eine EDTA-Blutprobe der Schwangeren erforderlich.
Methodik	Mikroskopische Chromosomenanalyse Direktpräparation: ein Teil der Chorionzotten wird nach einer Kurzzeitkultur (über Nacht) für die Chromosomenanalyse präpariert Langzeitkultur: zusätzliche Langzeitkultur bis ausreichend Wachstum erreicht ist
Dauer	- Befund der Direktpräparation: 2 Werktage (nach Eingang im Labor) - Chromosomenanalyse der Langzeitkultur: 2-4 Wochen

Prä- und Perinataldiagnostik an Nabelschnurblut

Indikation	<p>Die Untersuchung fetaler Blutzellen aus der Nabelschnur ermöglicht eine Karyotypisierung für dringend notwendige Entscheidungsfindungen in einer höheren Schwangerschaftswoche (ab 19. SSW) oder bei der Geburt</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei einem auffälligen Ultraschallbefund - bei kontrollbedürftigen Chromosomenbefunden nach Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie (z. B. Mosaik) zur weiteren Abklärung <p>Bei Verdacht auf numerische Aberrationen der Chromosomen 13, 18, 21, X oder Y ist auf Wunsch zusätzlich eine Abklärung innerhalb von einem Werktag nach Eingang der Blutprobe möglich („FISH Schnelltest“).</p>
Material	<p>ca. 2 ml Nabelschnurblut, versetzt mit Natrium-Heparin (Heparin novo oder Liquemin, ca. 500 I.E. pro ml Blut). Bei Bedarf können Sie von uns vorbereitete Röhrchen anfordern (alternativ: Lithium-Heparin-Blutentnahmeröhrchen). Bitte kein Ammonium-Heparin, EDTA oder Citrat verwenden.</p>
Methodik	Mikroskopische Chromosomenanalyse
Dauer	ca. 1 Woche

Chromosomenanalysen an Abortgewebe

Indikation	<p>Etwa 40-50% der Aborte im ersten Trimenon werden durch Aberrationen der Chromosomen verursacht.</p> <p>Eine zytogenetische Untersuchung wird zur Klärung der Abortursache und eines möglichen Wiederholungsrisikos für Folgeschwangerschaften durchgeführt.</p> <p>Bei der zytogenetischen Diagnostik von Abortmaterial ist zu bedenken, dass die Bandenauflösung meist gering ist (200-300 Banden) und dass aufgrund von fehlendem Zellwachstum teilweise keine Auswertung möglich ist.</p>
Material	<p>Abortgewebe (ca. 1-3 cm³ Gewebe) steril, ungekühlt und bruchsicher verpackt in den von uns mit Medium vorbereiteten Versandröhrchen. Ersatzweise kann sterile physiologische Kochsalzlösung verwendet werden, wenn ein rasches Eintreffen spätestens nach 24 Stunden in unserem Regensburger Humangenetik-Labor gewährleistet ist.</p>
Methodik	Mikroskopische Chromosomenanalyse
Dauer	2-4 Wochen

Postnatale Chromosomenanalyse an Blutlymphozyten	
Indikation	<p>Eine postnatale zytogenetische Untersuchung ermöglicht die Abklärung einer Chromosomenanomalie als mögliche Ursache bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - psychomotorischen Entwicklungsstörungen, - kraniofazialen Dysmorphien oder Organfehlbildungen, - Gonadenfehlbildungen, Intersexualität oder Transsexualität, - Fertilitätsstörungen, unerfülltem Kinderwunsch oder nach zwei und mehr Aborten bzw. Totgeburten <p>sowie bei familiär bekannten Chromosomenstörungen.</p> <p>Bei Verdacht auf eine Trisomie 13, 18 oder 21 ist durch eine FISH-Diagnostik an unkultivierten Zellen eine rasche Abklärung innerhalb von 1-2 Werktagen möglich.</p>
Material	<p>Für die Chromosomenanalyse ca. 5 ml Vollblut (ca. 2 ml bei Säuglingen oder Nabelschnurblut) bitte mit Natrium-Heparin (Heparin novo oder Liquemin, ca. 500 I. E. pro ml Blut) versetzen und gut mischen (alternativ: Lithium-Heparin-Blutentnahmeröhrchen).</p> <p>Bitte kein Ammonium-Heparin, EDTA oder Citrat verwenden.</p>
Methodik	Mikroskopische Chromosomenanalyse
Dauer	2-4 Wochen

Molekulare Zytogenetik (FISH)

FISH Schnelltest	
Indikation	<p>Mit Hilfe der Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung (FISH) können numerische Aberrationen der Chromosomen 13, 18, 21, X oder Y an unkultivierten Zellen aus Fruchtwasser oder Nabelschnurblut bereits nach 24 Stunden ermittelt werden.</p> <p>Dies ist keine Routineuntersuchung und muss als Selbstzahlerleistung angefordert werden (Kostenübernahme-Erklärung vorab erforderlich!).</p> <p>Eine nachfolgende zytogenetische Analyse ist in jedem Fall zwingend vorgeschrieben, da die FISH-Untersuchung weder strukturelle Aberrationen noch numerische Aberrationen der übrigen Chromosomen erfasst.</p> <p>Blutiges Fruchtwasser ist für die FISH-Methode ungeeignet, da die Gefahr besteht, dass bei der Auswertung mütterliche Zellen analysiert werden.</p> <p>Bei einer geringen Fruchtwassermenge besteht die Möglichkeit, dass insbesondere in frühen Schwangerschaftswochen eine zusätzliche FISH-Analyse nicht durchführbar ist oder aufgrund der zu geringen Zellzahl zu keinem Ergebnis führt.</p>
Material	<p>10-20 ml unblutiges Fruchtwasser bzw. ca. 2 ml Nabelschnurblut, versetzt mit Natrium-Heparin (Heparin novo oder Liquemin, ca. 500 I. E. pro ml Blut)</p>

Methodik	Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung (FISH) mit spezifischen Sonden für die Chromosomen 13, 18, 21, X und Y
Dauer	1 Werktag

FISH-Diagnostik an Mundschleimhautzellen

Indikation	Mit der Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung an Zellkernen aus Mundschleimhautzellen ist die Untersuchung eines, neben Blutlymphozyten einfach zu gewinnenden, zweiten Zelltyps möglich. Dies dient nach einer konventionellen Chromosomenanalyse an Blutlymphozyten hauptsächlich zur Abklärung von numerischen Aberrationen der Gonosomen (Geschlechtschromosomen) bei Verdacht auf ein Zellmosaik.
Material	2 Objektträger mit ausgestrichenen Mundschleimhautzellen nativ, ungekühlt (das dafür notwendige Abnahmeset mit einer Anleitung und vorgefertigtem Versandmaterial kann im Labor angefordert werden)
Methodik	Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung (FISH) unter Verwendung von spezifischen Sonden für die Chromosomen X und Y
Dauer	1-3 Tage

FISH-Diagnostik zu Abklärung struktureller Chromosomenanomalien

Indikation	Bei auffälligen Chromosomenbefunden können zur weiteren Abklärung verschiedene Sonden für eine Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> • „Whole chromosome painting (=wcp)“ Sonden ermöglichen eine vollständige Anfärbung einzelner Chromosomen zum Nachweis von Translokationen oder komplexeren Umbauten • „Single copy“ Sonden sind spezifische FISH-Sonden, die nur an einen bestimmten DNA-Abschnitt im Genom binden können. Sie ermöglichen die Erkennung kleinster chromosomaler Veränderungen, die auf konventionelle zytogenetische Weise nicht sichtbar sind. Bei definierten Syndromen (übergeordneten Krankheitsbildern) können sie zum Nachweis von Mikrodeletionen (Stückverluste) eingesetzt werden. Bei Verdacht auf eine Veränderung im Subtelomerbereich eines Chromosoms werden „single copy“ Sonden aus den jeweils terminal liegenden Subtelomerregionen zur Erkennung kryptischer Translokationen verwendet.
Material	Metaphasepräparate aus kultivierten Zellen von Fruchtwasser, Chorionzotten oder Heparin-Blut
Methodik	Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung (FISH)
Dauer	ca. 2-4 Wochen (inklusive mikroskopischer Chromosomenanalyse)

Genetischer Hintergrund	Am häufigsten tritt bei Patienten mit Ehlers-Danlos-Syndrom der klassische Subtyp („cEDS“, ehemals EDS Typ I und II) auf. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch eine starke Überdehnbarkeit und leichte Verletzbarkeit der Haut mit Neigung zu Hämatombildung, eine abnorme Wundheilung und eine atrophe Narbenbildung („Zigaretten-Papier-Narben“). Die Gelenke zeigen eine Hypermobilität und sowohl Gefäße als auch innere Organe können ebenfalls betroffen sein. Bei mehr als 90% der cEDS-Patienten sind Mutationen im <i>COL5A1</i> -Gen oder im <i>COL5A2</i> -Gen nachweisbar. Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist der vaskuläre Typ des EDS („vEDS“, ehemals EDS Typ IV). Dieser wird durch pathogene Mutationen im <i>COL3A1</i> -Gen verursacht und ist gekennzeichnet durch Rupturen der Arterien, des Uterus und anderen inneren Organen sowie einer dünnen, durchscheinenden Haut. Die Vererbung folgt bei allen drei hier beschriebenen Genen einem autosomal-dominanten Erbgang.
Indikation	Klinischer Verdacht auf Ehlers-Danlos-Syndrom; Z. n. ungeklärter Organ-/ Gefäßruptur
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Panel für die Gene <i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i> und <i>COL3A1</i> , Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Loeys-Dietz-Syndrom (OMIM #613795, #614816, #615582, #609192, #610168)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Das Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung. Das Krankheitsbild der betroffenen Patienten ähnelt einem Marfan-Syndrom und umfasst ein breites Spektrum an kardiovaskulären Anomalien (arterielle Aneurysmen und/oder Dissektionen), skelettale Manifestationen (u. a. Trichterbrust oder Kielbrust, Gelenkhypermobilität, Arachnodaktylie, Skoliosen, degenerative Veränderungen der Bandscheiben), kraniofaziale Auffälligkeiten (Kraniosynostosen, Hypertelorismus, Uvula bifida oder Gaumenspalte) und Auffälligkeiten der Haut (gestörte Wundheilung, dünne durchscheinende Haut, vermehrtes Auftreten von Blutergüssen). Bei den Patienten besteht bereits in jüngerem Alter ein hohes Risiko für Aortendissektionen und eine Ruptur der Aorta, die bei dem LDS im Gegensatz zum Marfan-Syndrom auch ohne eine vorherige Erweiterung der Hauptschlagader auftreten. Das klinische Erscheinungsbild kann auch innerhalb einer Familie äußerst variabel sein.
--------------------------------	--

Genetischer Hintergrund	Je nach zugrundeliegender Genmutation werden fünf Subtypen des LDS unterschieden, von denen die beiden Hauptformen LDS1 (<i>TGFBR1</i> -Gen) und LDS2 (<i>TGFBR2</i> -Gen) etwa 90% der Patienten betreffen. Seltener sind Mutationen in den Genen <i>SMAD3</i> (Subtyp: LDS3), <i>TGFB2</i> (LDS4) und <i>TGFB3</i> (LDS5) nachweisbar.
Indikation	V. a. LDS, ungeklärte Aortendissektion
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Marfan-Syndrom (OMIM #154700, #609192, #610168)

Gene: *FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*

Genetischer Hintergrund	<p>Das Marfan-Syndrom ist eine systemische Bindegewebserkrankung. Charakteristische Manifestationen umfassen u. a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Augen (Myopie, Linsenluxation) und/oder • das Skelett (Arachnodaktylie, Überstreckbarkeit der Gelenke, Trichterbrust oder Kielbrust, Skoliose) und/oder • das Herz-Kreislauf-System (Aortendilatationen, Aortendissektionen, Mitralklappen-Prolaps, Trikuspidalklappen-Prolaps). <p>Das Marfan-Syndrom hat eine ausgeprägte individuelle klinische Variabilität mit phänotypischem Kontinuum von isolierten, leichten Marfan-assoziierten Symptomen bis hin zu schweren lebensbedrohlichen Komplikationen bei Aortenruptur/Dissektion. Die meisten Marfan-Syndrom-Fälle sind durch Mutationen im <i>FBN1</i>-Gen (Protein: Fibrillin 1) bedingt. Seltene Formen sind durch Mutationen in den Genen <i>TGFBR1</i> oder <i>TGFBR2</i> verursacht. Die Vererbung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang.</p> <p><i>FBN1</i>-Mutationen sind zudem auch mit einer isolierten Linsenluxation oder dem milderem MASS-Phänotyp (Mitralklappen-Prolaps, Myopie, Aortendilatation, Skelettauffälligkeiten, Striae) assoziiert.</p> <p>Differentialdiagnostisch ist das Marfan-Syndrom vom Shprintzen-Goldberg-Syndrom (<i>SKI</i>-Gen), dem Ehlers-Danlos-Syndrom (<i>COL3A1</i>-Gen) und anderen Krankheiten mit Aortenaneurysma wie dem Loey-Dietz-Syndrom (<i>TGFB</i>-Signalweg) zu unterscheiden.</p>
Indikation	Klinischer Verdacht auf ein Marfan-Syndrom
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Panel für die Gene <i>FBN1</i> , <i>TGFBR1</i> und <i>TGFBR2</i> , Gendosisanalyse als Stufendiagnostik gemäß EBM-Komplexziffer 11444 und 11445
Dauer	4-6 Wochen

ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN UND DYSMORPHIE

siehe unter **PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN**

HÄMATOLOGIE UND GERINNUNGSSTÖRUNGEN

Antithrombin-Mangel (OMIM #613118) <i>SERPINC1</i> -Gen	
Genetischer Hintergrund	Antithrombin III (ATIII), das durch das <i>SERPINC1</i> -Gen codiert wird, ist als Inhibitor von Thrombin und anderen Coagulationsproteasen ein essentieller Faktor bei der Regulation der Blutgerinnung. Ein ATIII-Mangel ist eine seltene, autosomal-dominant erbliche Ursache für Thrombosen. Hierbei ist insbesondere das Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen erhöht, seltener werden arterielle Thrombosen beobachtet. In einer Schwangerschaft treten bei betroffenen Frauen auch vermehrt Fehlgeburten auf.
Indikation	Klinischer Verdacht auf Antithrombin-Mangel
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Sequenzierung, MLPA
Dauer	4-6 Wochen

Faktor II (Prothrombinmutation) (OMIM #188050, #614390) <i>F2</i> -Gen (Mutation: G20210A)	
Genetischer Hintergrund	Der Blutgerinnungsfaktor II (Prothrombin) ist eine inaktive Vorstufe des Thrombins. Prothrombin wird gespalten und damit in die aktive Form Thrombin überführt, welches Fibrinogen in Fibrin umwandelt. Dies ist der letzte Schritt der Gerinnungskaskade. Ein G→A Basenaustausch an Position 20210 in der 3'-nichttranslatierten Sequenz des Prothrombin-Gens führt zu einem erhöhten Prothrombin-Spiegel mit einer vermehrten Prothrombin Aktivität, welche mit einem moderat erhöhten Risiko für venöse Thrombosen assoziiert ist. Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben heterozygote Träger dieser Mutation ein 3 bis 4fach erhöhtes Thromboserisiko. Bei einem Zusammenwirken mehrerer Risikofaktoren (z. B. Rauchen oder Einnahme oraler Kontrazeptiva) bzw. einer Kombination mit der Faktor V-Leiden Mutation, erhöht sich das Risiko für Venenthrombosen um ein Vielfaches.
Indikation	rezidivierende Thrombosen in der Familie, Z. n. Thromboembolie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	LAMP (Loop-mediated isothermal amplification)
Dauer	1-5 Tage

Faktor V-Leiden Mutation (APC-Resistenz) (OMIM #227400, #188055)

F5-Gen (Mutation: G1691A)

Genetischer Hintergrund	Der bislang am häufigsten beschriebene genetisch bedingte Risikofaktor für Thrombosen ist die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC). Bei der zugrundeliegenden Mutation (die sog. Faktor V-Leiden Mutation) handelt es sich um einen Basenaustausch (G→A) an Position 1691 im <i>F5</i> -Gen. Dieser führt zu einem Aminosäureaustausch im Faktor V-Protein, wodurch die Inaktivierung des Gerinnungsfaktors V durch APC vermindert ist. Etwa 60% der Patienten mit einer familiär gehäuften Neigung zu Venenthrombosen zeigen diesen Defekt in heterozygoter Form und haben dadurch ein 5-10fach erhöhtes Thromboembolie-Risiko. Sehr selten findet sich eine Homozygotie, die das Thromboembolie-Risiko um bis zu 80fach erhöht. Rund 15-25% aller Träger einer Faktor-V-Leiden Mutation tragen zusätzlich eine Mutation im Faktor II-Gen.
Indikation	rezidivierende Thrombosen in der Familie, Z. n. Thromboembolie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	LAMP (Loop-mediated isothermal amplification)
Dauer	1-5 Tage

Hyperhomocysteinämie (OMIM #236250)

MTHFR-Gen (C667T-Polymorphismus)

Genetischer Hintergrund	Das Enzym 5,10-Methylentetrahydrofolat-Reduktase (<i>MTHFR</i>) spielt eine wesentliche Rolle im Homocysteinestoffwechsel bei der Remethylierung von Homocystein zu Methionin. Die häufigste genetische Variante im <i>MTHFR</i> -Gen ist der 677C>T Polymorphismus, der die Enzymaktivität reduziert. Infolgedessen sind bei Anlageträgern dieses Polymorphismus in homozygoter oder compound heterozygoter Form die Homocysteinewerte im Plasma erhöht (Hyperhomocysteinämie) und es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Thrombosen und arteriosklerotischen Gefäßveränderungen. Weiterhin kann eine Hyperhomocysteinämie während der Schwangerschaft Ursache für Neuralrohrfehlbildungen wie Spina bifida beim Neugeborenen sein.
Indikation	V. a. Hyperhomocysteinämie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	LAMP (Loop-mediated isothermal amplification)
Dauer	1-5 Tage

Myeloproliferative Neoplasie, Akute- und Chronische Myeloische Leukämie (OMIM #613065, #608232)
BCR/ABL, JAK2 (Exon 14: V617F; Exon12)

Genetischer Hintergrund	Bei über 95% der Patienten mit einer chronischen myeloischen Leukämie (CML), bei circa 2% der Patienten mit einer AML (akute myeloische Leukämie) und bei etwa 25% der Erwachsenen bzw. 5% der Kinder mit einer ALL (akute lymphoblastische Leukämie) enthalten die betroffenen Zellen des Knochenmarks ein Chromosom 22 mit einem verkürzten langen Arm, verursacht durch die sog. Philadelphia-Translokation. Die Philadelphia-Translokation t(9;22) (q34;q11) entspricht auf molekularer Ebene einer Fusion des Onkogens <i>c-abl</i> mit der sogenannten BCR-Region (breakpoint cluster region) auf Chromosom 22. Von diesem BCR-ABL-Hybridgen wird ein verändertes <i>c-abl</i> -Protein mit gesteigerter Tyrosinkinase-Aktivität gebildet, das zu einer erhöhten Teilungsrate der betroffenen Zellen führt. Nach einer Therapie spricht ein Wiederanstieg der BCR-ABL1-Expression für das Auftreten einer Resistenz gegenüber dem Tyrosinkinaseinhibitor. Bei den BCR-ABL-negativen Myeloproliferativen Neoplasien erfolgt die Untersuchung der V617F-Mutation im <i>JAK2</i> -Gen. Diese eignet sich zudem zur MRD („Minimal Residual Disease“-)Verlaufsdagnostik sowie dem Nachweis seltener <i>JAK2</i> -Mutationen (im Exon 12).
Indikation	Erstdiagnostik bei V. a. CML, AML, ALL, Verlaufskontrolle nach Therapie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Expressionsanalyse, Sequenzierung, NGS
Dauer	1-2 Wochen

Protein C-Mangel (OMIM #176860, #612304)
PROC-Gen

Genetischer Hintergrund	Die hereditäre Protein C-Defizienz ist eine autosomal-dominant vererbte Gerinnungsstörung mit variabler klinischer Penetranz. Patienten mit heterozygot vorliegender Mutation des kodierenden Gens für Protein C (<i>PROC</i>) bleiben in der Regel bis in das Erwachsenenalter symptomfrei. Thrombotische Episoden werden vor allem durch zusätzliche Risikofaktoren ausgelöst wie Immobilisierung, Schwangerschaft oder chirurgische Eingriffe. Als häufigste Krankheitsmanifestation treten tiefe Venenthrombosen der unteren Gliedmaßen mit oder ohne Lungenembolie auf. Dagegen weisen Patienten mit <i>PROC</i> -Mutationen in homozygoter oder compound heterozygoter Form schon im Neugeborenenalter rasch progrediente Hautblutungen und Nekrosen großer Gewebepartien auf (Purpura fulminans), die zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können.
--------------------------------	--

Indikation	I. V. a. angeborenen Protein C-Mangel, rezidivierende Thromboembolien und tiefe Venenthrombosen unklarer Ätiologie oder II. Protein C-Ver minderung im Serum
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Sequenzierung des <i>PROC</i> -Gens, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Protein S-Mangel (OMIM #612336)

PROS1-Gen

Genetischer Hintergrund	Der Protein S-Mangel wird autosomal-dominant vererbt, kann aber auch erworben werden durch Vitamin-K-Mangel, die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten oder Ovulationshemmern sowie durch chronische Infektionen oder Lebererkrankungen. Ein Protein-S-Mangel liegt vor, wenn die Aktivität von Protein S unter 40% sinkt. Die Häufigkeit beträgt bei Thrombophiliepatienten (VTE) ca. 4%. Die Protein S-Defizienz lässt sich in folgende Typen unterteilen: Typ I: Menge an freiem Protein S unter 40% im Blutplasma Typ II: Dysfunktion des Proteins S Typ III: Menge an freiem Protein S unter 40% im Blutplasma bei gleichzeitiger Dysfunktion des Proteins Ein homozygoter Protein S-Mangel kann sich als perinatale Purpura fulminans manifestieren und scheint nur bedingt mit dem Leben vereinbar zu sein.
Indikation	I. V. a. hereditären Protein S-Mangel oder II. rezidivierende Thromboembolien und tiefe Venenthrombosen unklarer Ätiologie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Sequenzierung des <i>PROS1</i> -Gens, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Thalassämie (alpha) (OMIM #604131)

Gene: *HBA1*, *HBA2*

Genetischer Hintergrund	Die Alpha-Thalassämie wird autosomal-rezessiv vererbt und gehört zu den Hämoglobinopathien. Wie alle Thalassämien kommt sie besonders häufig in Südost-Asien, Arabien, Afrika und in den Mittelmeerlandern vor. Ursache der α -Thalassämie ist eine verminderte Synthese der alpha-Globin-Ketten infolge von Deletionen oder Mutationen in den Genen <i>HBA1</i> und <i>HBA2</i> . Das Fehlen von nur einem der vier <i>HBA</i> -Allele ($-\alpha/\alpha\alpha$) hat keine klinische Symptomatik zur Folge.
--------------------------------	--

Genetischer Hintergrund	Der Funktionsverlust von zwei bis vier Allelen führt zu einer α -Thalassämie mit unterschiedlichem Schweregrad: - Thalassaemia minor bei einem Genotyp $--/\alpha\alpha$ oder $-\alpha/-\alpha$, - HbH-Krankheit bei $--/-\alpha$ und Hydrops fetalis Bart bei $--/--$. Die schwerste Form der α -Thalassämie, das Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom (= homozygote α^0 -Thalassämie), ist häufig prä- oder perinatal letal.
Indikation	I. auffälliges Blutbild und/oder auffällige Hb-Elektrophorese mit Verdacht auf α -Thalassämie oder II. hypochrome mikrozytäre Anämie ohne Eisenmangel oder III. pränatal bei bekannter Mutation beider Eltern oder IV. ergänzende Analyse bei vorliegender <i>HBB</i> -/ <i>HbS</i> -Mutation
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Sanger-Sequenzierung der Gene <i>HBA1</i> und <i>HBA2</i> , Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Thalassämie (beta) (OMIM #613985) <i>HBB</i> -Gen	
Genetischer Hintergrund	Die Beta-Thalassämie wird durch Mutationen im β -Globin-Gen (Hämoglobin beta, <i>HBB</i>) verursacht. Eine verminderte Synthese der β -Globinketten führt zu verschiedenen Formen von Anämien, deren klinische Ausprägung bei heterozygot vorliegenden <i>HBB</i> -Mutationen von asymptomatischen Formen über mildere Symptomatik bis zu lebenslang therapiebedürftigen Formen reicht. Bei den schweren Krankheitsbildern der Thalassaemia major und intermedia liegen <i>HBB</i> -Mutationen in homozygoter oder zusammengesetzt heterozygoter Form vor. Bei einer Thalassaemia minor können die Anlageträger mit einer <i>HBB</i> -Mutation klinisch unauffällig sein. Nur seltene dominante <i>HBB</i> -Mutationen führen in heterozygoter Form zur β -Thalassämie.
Indikation	I. Anämie II. klinischer Verdacht auf β -Thalassämie III. auffällige Hb-Elektrophorese IV. ergänzende Analyse bei vorliegender Mutation im <i>HBA</i> -Genlocus
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Sanger-Sequenzierung des <i>HBB</i> -Gens, Gendosisanalyse
Dauer	3-4 Wochen

Sichelzellkrankheit (OMIM #603903)*HBB*-Gen (HbS- / HbC-Mutation)

Genetischer Hintergrund	<p>Die autosomal-rezessiv vererbte Sichelzellkrankheit (synonym: HbS-Krankheit, umgangssprachlich bezeichnet als Sichelzellanämie) ist eine strukturelle Hämoglobinopathie bedingt durch die Mutation c.20A>T im β-Globin-Gen (Hämoglobin beta, <i>HBB</i>), durch die an der Aminosäureposition 7 der β-Globinkette anstelle von Glutaminsäure ein Valin eingebaut wird (p.Glu7Val, nach traditioneller Nomenklatur p.Glu6Val). Das dadurch entstehende strukturell veränderte Hämoglobin HbS hat eine Tendenz zur Aggregation, deren Folge die Bildung sichelförmiger Erythrozyten ist. Die HbS-Mutation führt nur in homozygoter Form zur Sichelzellbildung, die aufgrund ihrer Rigidität und Unverformbarkeit eine extra- und intravasale Hämolyse und mikrovaskuläre Okklusionen verbunden mit einer schweren klinischen Symptomatik zur Folge hat, während die gleichzeitig vorliegende Anämie von sekundärer Bedeutung ist. Bei HbS-Heterozygotie ist die klinische Symptomatik dagegen meist mild.</p> <p>Die benachbarte <i>HBB</i>-Mutation c.19G>A führt an derselben Aminosäureposition wie im HbS zu einem Austausch von Glutaminsäure zu Lysin (p.Glu7Lys) im Protein β-Globin („HbC“). Aus compound heterozygotem Vorliegen beider Hämoglobinvarianten resultiert eine milde Form der Sichelzellkrankheit („HbSC-Krankheit“). Bei etwa 30% der Patienten findet sich eine Sichelzellkrankheit als Kombination aus einer HbS-Mutation und einer zu einer β-Thalassämie führenden <i>HBB</i>-Mutation oder auch kombiniert mit einer Mutation im Bereich der mit einer α-Thalassämie verbundenen <i>HBA</i>-Gene, deren Schweregrad geringer ist als bei der klassischen Sichelzellkrankheit</p>
Indikation	<ol style="list-style-type: none">I. V. a. Sichelzellkrankheit oderII. Anämie oderIII. auffällige Hb-Elektrophorese oderIV. ergänzende Analyse bei vorliegender Mutation in den Genen <i>HBA1</i>, <i>HBA2</i> oder <i>HBB</i>
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Sanger-Sequenzierung eines Abschnitts im Exon 1 des <i>HBB</i> -Gens zum Nachweis der Mutationen (c.20A>T) für <i>HbS</i> und (c.19G>A) für <i>HbC</i>
Dauer	3-4 Wochen

HERZERKRANKUNGEN

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiodyplasie (OMIM #607450, #609040, #610193, #611528, #610476, #604400, #107970, #601419, #601419, #600996)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiodyplasie (ARVD bzw. ARVC) ist eine Herzmuskelerkrankung, die durch fibrolipomatöse Veränderungen der Kardiomyozyten insbesondere im rechtsventrikulären Myokard mit fortschreitender Atrophie und ventrikulärer Dilatation gekennzeichnet ist und häufig bereits in jungem Lebensalter zu Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod führt. Bei betroffenen Patienten wurden Mutationen in Genen nachgewiesen, die für Proteine der kardialen Desmosomen kodieren (<i>JUP, DSP, PKP2, DSG2 und DSC2</i>). Selten finden sich auch Mutationen in anderen Genen (<i>TGFB3, DES</i> oder <i>TMEM43</i>). Eine variable Penetranz lässt zusätzliche genetische oder umweltbedingte Modifikatoren vermuten.
Indikation	Klinischer Verdacht auf ARVD, ungeklärter Herztod in der Familie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Brugada-Syndrom (BrS, Typen 1-9) (OMIM #601144, #611875, #611876, #611777, #613123, #616399, #613119, #612838, #613120, #604559)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Das Brugada-Syndrom (BrS) ist eine seltene erblich bedingte Form der Herzrhythmusstörung, die intermittierend auftritt und durch typisches Brugada-EKG-Muster mit Suszeptibilität zu ventrikulären Tachyarrhythmien und dem plötzlichen Herztod gekennzeichnet ist. Als weitere Manifestationsform gilt der plötzliche Kindstod (SIDS). Eine primäre und sekundäre Prävention des Herzstillstandes ist bisher nur durch die Implantierung eines Defibrillators (ICD) möglich. Viele BrS-Patienten bleiben lebenslang asymptomatisch, 20-30% erleben Synkopen und 8-12% mindestens einen Herzstillstand. Bislang wurden krankheitsursächliche Mutationen in mehr als 22 Genen beschrieben, die für Strukturproteine oder deren Bindungspartner in den verschiedenen Ionenkanälen im Herzmuskel kodieren oder an der Regulation dieser Ionenkanäle beteiligt sind. Eine genetische Ursache lässt sich derzeit bei ca. 50% der Patienten nachweisen.
--------------------------------	---

Indikation	V. a. Brugada-Syndrom
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (OMIM #604772, #614916, # 611938, #615441, #170390)
Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Bei der catecholaminergen polymorphen ventrikulären Tachykardie (CPVT) können bereits in frühem Kindesalter im Zusammenhang mit physischer Anstrengung oder in Stress-Situationen schwere Kammerarrhythmien, Kammerflimmern, Synkopen und plötzlicher Herztod oder SIDS auftreten. Eine CVPT ist die häufigste Ursache für einen plötzlichen Herztod in den ersten Lebensmonaten oder bei Sportlern. Das Ruhe-EKG ist in der Regel unauffällig.
Indikation	V. a. CPVT, Z. n. Herzstillstand, SIDS
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Dilatative Kardiomyopathie (OMIM #613424, #612158, #613881, #604765, #302045, #612877, #310300, #605362, #300696, #235200, #601493, #115200, #615396, #613252, #613426, #613172, #601154, #606685, #302060, #607487, #613243, #613286, #601494, #611878, #604145)
Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Kennzeichen einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) ist eine Erweiterung (Dilatation) des Herzens. Hierdurch kommt es trotz einer Volumenvergrößerung zu einer verminderten Pumpleistung, die bei den Betroffenen vor allem zu Luftnot als Hauptsymptom der Herzinsuffizienz führt. Zusätzlich können Herzrhythmusstörungen und/oder ein plötzlicher Herztod auftreten. Etwa 20-35% der Fälle treten familiär auf und folgen einem autosomal-dominanten Erbgang. Bisher sind mehr als 40 für eine DCM verantwortliche Gene bekannt. Dazu zählen vor allem Gene wie <i>TTN</i> , <i>LMNA</i> , <i>MYH6</i> oder <i>MYH7</i> , aus denen verschiedene strukturelle Komponenten der Herzmuskulatur aufgebaut sind.
--------------------------------	---

Genetischer Hintergrund	Umfangreiche Studien betroffener Familien zeigten Mutationen in weiteren Genen, die auch im Rahmen syndromaler Erkrankungen zu einem erhöhten Risiko für eine DCM führen: <i>TAZ</i> (Barth Syndrom), <i>DES</i> (Carvajal Syndrom), <i>DMD</i> (Duchenne/Becker Muskeldystrophie), <i>EMD</i> und <i>FHL1</i> (Emery-Dreifuss Muskeldystrophie).
Indikation	V. a. Dilatative Kardiomyopathie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Hypertrophe Kardiomyopathie (OMIM #612098, #612158, #612124, #229300, #232300, #301500, #613873, #300257, #15197, #192600, #608758, #608751, #613874, #600858, #607487, #13243, #613690, #115195, #115196, #105210) Multigenpanel	
Genetischer Hintergrund	Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) gehört zu der großen Gruppe der Kardiomyopathien und ist mit einer Prävalenz von 1:500 eine der häufigsten genetisch bedingten Herzerkrankungen. Hauptmerkmal ist eine häufig asymmetrische Hypertrophie des Herzmuskels. Bei der obstruktiven Form (HOcm) ist das Septum so stark verdickt, dass der Blutfluss behindert oder unterbrochen wird. Hauptbeschwerden sind Luftnot sowie teilweise gefährliche Herzrhythmusstörungen mit Gefahr des plötzlichen Herztodes, insbesondere bei starker emotionaler oder körperlicher Belastung (z. B. Leistungssport). Die HCM zählt zu den häufigsten, kardial bedingten Todesursachen bei jungen Menschen und wird in den meisten Fällen autosomal-dominant vererbt. Pathogene Mutationen werden überwiegend in den Genen <i>MYBPC3</i> , <i>MYH7</i> , <i>TNNI3</i> , <i>TNNT2</i> , <i>TPM1</i> , <i>MYL2</i> , <i>MYL3</i> , <i>ACTC1</i> , <i>ACTN2</i> und <i>TCAP</i> beschrieben. Zudem können Mutationen in weiteren Genen im Rahmen syndromaler Erkrankungen zu einem erhöhten Risiko für eine HCM führen. Dazu zählen RASopathien wie das Noonan-Syndrom, die Friedreich'sche Ataxie (<i>FXN</i> , #229300), Morbus Fabry (<i>GLA</i> , #301500), die Danon-Krankheit (<i>LAMP2</i> , #300257) oder Morbus Pompe (<i>GAA</i> , #232300).
Indikation	V. a. Hypertrophe Kardiomyopathie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Marfan-Syndrom (OMIM #154700, #609192, #610168)Gene: *FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*

Genetischer Hintergrund	<p>Das Marfan-Syndrom ist eine systemische Bindegewebserkrankung. Charakteristische Manifestationen umfassen u. a.:</p> <ul style="list-style-type: none">• die Augen (Myopie, Linsenluxation) und/oder• das Skelett (Arachnodaktylie, Überstreckbarkeit der Gelenke, Trichterbrust oder Kielbrust, Skoliose) und/oder• das Herz-Kreislauf-System (Aortendilatationen, Aortendissektionen, Mitralklappen-Prolaps, Trikuspidalklappen-Prolaps). <p>Das Marfan-Syndrom hat eine ausgeprägte individuelle klinische Variabilität mit phänotypischem Kontinuum von isolierten, leichten Marfan-assoziierten Symptomen bis hin zu schweren lebensbedrohlichen Komplikationen bei Aortenruptur/Dissektion. Die meisten Marfan-Syndrom-Fälle sind durch Mutationen im <i>FBN1</i>-Gen (Protein: Fibrillin 1) bedingt. Seltene Formen sind durch Mutationen in den Genen <i>TGFBR1</i> oder <i>TGFBR2</i> verursacht. Die Vererbung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang.</p> <p><i>FBN1</i>-Mutationen sind zudem auch mit einer isolierten Linsenluxation oder dem milderem MASS-Phänotyp (Mitralklappen-Prolaps, Myopie, Aortendilatation, Skelettauffälligkeiten, Striae) assoziiert. Differentialdiagnostisch ist das Marfan-Syndrom vom Shprintzen-Goldberg-Syndrom (<i>SKI</i>-Gen), dem Ehlers-Danlos-Syndrom (<i>COL3A1</i>-Gen) und anderen Krankheiten mit Aortenaneurysma wie dem Loeys-Dietz-Syndrom (<i>TGFβ</i>-Signalweg) zu unterscheiden.</p>
Indikation	Klinischer Verdacht auf ein Marfan-Syndrom
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Panel für die Gene <i>FBN1</i> , <i>TGFBR1</i> und <i>TGFBR2</i> , Gendosisanalyse als Stufendiagnostik gemäß EBM-Komplexziffer 11444 und 11445
Dauer	4-6 Wochen

Loeys-Dietz-Syndrom (OMIM #613795, #614816, #615582, #609192, #610168)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	<p>Das Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung. Das Krankheitsbild der betroffenen Patienten ähnelt einem Marfan-Syndrom und umfasst ein breites Spektrum an kardiovaskulären Anomalien (arterielle Aneurysmen und/oder Dissektionen), skelettale Manifestationen (u. a. Trichterbrust oder Kielbrust, Gelenkhypermobilität, Arachnodaktylie, Skoliosen, degenerative Veränderungen der Bandscheiben), kraniofaziale Auffälligkeiten</p>
--------------------------------	--

Genetischer Hintergrund	(Kraniosynostosen, Hypertelorismus, Uvula bifida oder Gaumenspalte) und Auffälligkeiten der Haut (gestörte Wundheilung, dünne durchscheinende Haut, vermehrtes Auftreten von Blutergüssen). Bei den Patienten besteht bereits in jüngerem Alter ein hohes Risiko für Aortendissektionen und eine Ruptur der Aorta, die bei dem LDS im Gegensatz zum Marfan-Syndrom auch ohne eine vorherige Erweiterung der Hauptschlagader auftreten. Das klinische Erscheinungsbild kann auch innerhalb einer Familie äußerst variabel sein. Je nach zugrundeliegender Genmutation werden fünf Subtypen des LDS unterschieden, von denen die beiden Hauptformen LDS1 (<i>TGFBR1</i> -Gen) und LDS2 (<i>TGFBR2</i> -Gen) etwa 90% der Patienten betreffen. Seltener sind Mutationen in den Genen <i>SMAD3</i> (Subtyp: LDS3), <i>TGFBR2</i> (LDS4) und <i>TGFBR3</i> (LDS5) nachweisbar.
Indikation	V. a. LDS, ungeklärte Aortendissektion
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Long-QT-Syndrom (OMIM #618447, #611818, #613695, #613693, #613688, #170390, #613485, #192500, #603830, #612955, #616247, #611819)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Bei dem erblichen Long-QT-Syndrom (LQTS) handelt es sich um eine klinisch und genetisch heterogene Herzerkrankung. Aus einer Störung der Erregungsbildung und Erregungsweiterleitung im Herzmuskel entstehen ventrikuläre Tachykardien, die zu Synkopen und zum Herzstillstand führen können. Auf molekulargenetischer Ebene wurden Varianten in verschiedenen Genen, die für Natrium-, Kalium- und Kalziumkanäle codieren, identifiziert. Am häufigsten werden bei Betroffenen pathogene Keimbahnmutationen in den Genen <i>KCNQ1</i> , <i>KCNH2</i> und <i>SCN5A</i> nachgewiesen. Je nach Art der Mutation sind sowohl dominante (LQT1, LQT2, LQT3) als auch seltene rezessive Erbgänge (Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom) beschrieben. Neben Mutationen in den Hauptgenen wurden über 10 weitere Gene identifiziert.
Indikation	V. a. LQTS (EKG QTc Zeit >440 ms)
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Non-Compaction-Kardiomyopathie (OMIM #613424, #611938, #163800, #601493, #613688, #615396, #613426, #615373, #302060, #601494, #616247, #611878)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Die Non-compaction-Kardiomyopathie (NCCM), auch left ventricular non compaction (LVNC), ist eine seltene, erblich bedingte primäre Kardiomyopathie, die aus einer abnormalen pränatalen Entwicklung des Myokards resultiert. Im Normalfall werden die während der frühen Embryonalentwicklung aus dem Endokard stammenden, in Form von Trabekeln angelegten Myokardfasern im Laufe der weiteren Entwicklung immer weiter verdichtet, sodass das zu Beginn schwammartige Maschenwerk zu einer stabilen Struktur reift. Kommt es zum Arrest des trabekulären Verdichtungsprozesses, resultiert eine Non-compaction-Kardiomyopathie. Das klinische Erscheinungsbild ist variabel und vor allem von der Herzinsuffizienz dominiert. Daneben kommt es zu embolischen Komplikationen und unspezifischen Rhythmusstörungen. Am häufigsten wurden bei Patienten mit autosomal-dominant vererbter NCCM Mutationen in den Genen <i>MYH7</i> und <i>TPM1</i> nachgewiesen, weitere Kandidatengene sind bekannt.
Indikation	V. a. Non-Compaction-Kardiomyopathie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Restriktive Kardiomyopathie (OMIM #612098, #612954, #608810, #601419, #115197, #192600, #608758, #608751, #615248, #115210, #612422, #115196, #105210)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Bei der restriktiven Kardiomyopathie (RCM) kommt es durch das Wachstum ektopischen Bindegewebes zu einer Versteifung der Herzwand. Während die Größe der Herzkammern und die systolische Funktion normal bleiben, führt die beeinträchtigte Elastizität des Myokards zu einer Reduktion des diastolischen Pumpvolumens und einem Blutstau in den Vorhöfen und Lungenvenen. Klinisch liegt eine Herzinsuffizienz vor, deren Prognose umso schlechter ist, je früher sich die RCM manifestiert. Erblichen Formen der RCM liegt am häufigsten eine pathogene Mutation im <i>TNNI3</i> -Gen zugrunde, in Einzelfällen sind es auch Mutationen anderer Gene. Es handelt sich meist um autosomal-dominante Erbgänge. Bei seltenen Formen der RCM können jedoch auch digenische (z. B. in Verbindung mit einer Hämochromatose) oder autosomal-rezessive Erbgänge zugrunde liegen.
--------------------------------	--

Indikation	V. a. restriktive Kardiomyopathie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Short-QT-Syndrom (OMIM #611875, #611876, #609620, #609622, #609621)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Das Short-QT-Syndrom (SQTs) ist eine gefährliche erbliche Herzrhythmusstörung, bei der im EKG ein abnormal verkürztes QT-Intervall (≤ 340 ms) nachweisbar ist. SQTs-Patienten haben ein erhöhtes familiäres Risiko für einen plötzlichen Herztod. Ursächlich sind pathologische Veränderungen in kardialen Ionenkanälen, die zu lebensgefährlichen ventrikulären Tachyarrhythmien und Synkopen führen. Die kausalen Genmutationen werden autosomal-dominant vererbt. Trotz familiärer Disposition ist nur bei etwa 15% der Patienten eine genetische Veranlagung nachweisbar. Betroffen von diesem sehr seltenen Syndrom sind überwiegend Kleinkinder und junge Erwachsene. Bei typischer Anamnese kann eine nachgewiesene Anlageträgerschaft die Entscheidung hinsichtlich der notwendigen kardiologischen Überwachung unterstützen.
Indikation	V. a. Short-QT-Syndrom
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Thorakales Aortenaneurysma (OMIM #611788, #130050, #154700, #132900, #613780, #613795, #614816, #609192, #610168)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Aortenaneurysmata können zu tödlichen Dissektionen und Rupturen führen, wobei die Gefäßerweiterung oft lange unerkannt bleibt. Insbesondere für thorakale Aortenaneurysmen sind kausale Genmutationen beschrieben, die autosomal-dominant vererbt werden („Heritable Thoracic Aortic Disease“, HTAD). Bei etwa 10-15% der Patienten liegt die HTAD als syndromale Erkrankung vor, bei der die entsprechenden Genmutationen ein Marfan-Syndrom, Loey-Dietz-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom oder eine Aneurysma-Osteoarthritis hervorrufen.
--------------------------------	--

Genetischer Hintergrund	Etwa 80% der Patienten zeigen eine sporadische TAD ohne positive Familienanamnese. Bei Früherkennung der genetischen Ursache gibt es bereits einige Gen-spezifische Empfehlungen für die Prophylaxe und Behandlung.
Indikation	thorakale Aortenerweiterung, Aortendissektion, familiäre Belastung
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

HLA-TYPISIERUNG / PHARMAKOGENETIK

5-Fluoruracil-Toxizität (DPYD Exon 14-skipping) (OMIM #274270) <i>DPYD</i> -Gen	
Genetischer Hintergrund	Zur Behandlung verschiedener maligner Tumoren werden häufig 5-Fluorouracil (5-FU)-haltige Zytostatika verwendet. Im Normalfall kann 5-FU in der Leber der Patienten rasch zu inaktiven Produkten abgebaut werden, wobei das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) eine wesentliche Rolle spielt. Patienten mit erniedrigter DPD-Aktivität metabolisieren 5-FU schlechter, was zu stark erhöhten 5-FU Plasmaspiegeln und zu schwersten bis lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen kann. Eine Splicemutation an Position c.1905+1 (IVS14+1G>A) im Gen der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (<i>DPYD</i> -Gen) findet man bei ca. 50% aller Mutationsträger mit einer DPD-Defizienz („Exon 14-skipping“ Mutation, rs3918290). Die Heterozygotenfrequenz dieser <i>DPYD</i> -Mutation liegt bei ca. 1%. Als weitere relevante Varianten werden die Mutationen c.2846A>T (rs67376798), c.1129-5923C>G (HapB3 haplotype, rs75017182) und c.1679T>G (rs55886062) untersucht.
Indikation	geplante Chemotherapie mit Fluoropyrimidin-haltigen Medikamenten
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Fragmentanalyse
Dauer	1 Woche

Abacavir-Unverträglichkeit (OMIM #142830) <i>HLA-B57:01</i>	
Genetischer Hintergrund	Abacavir ist ein wirksamer Inhibitor der Reversen Transkriptase und wird seit mehreren Jahren zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten verwendet.

Genetischer Hintergrund	Bei 5-8% der Patienten kommt es im Verlauf einer Abacavir-Behandlung zu einer unerwünschten Immunreaktionen mit relativ unspezifischer Symptomatik (Fieber, Exantheme, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe). Eine Fortführung der Behandlung kann hierbei zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Diese immunologisch bedingte Überempfindlichkeit betrifft Patienten, die Träger des HLA-Allels <i>B*57:01</i> sind. Gemäß Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, http://www.bfarm.de) muss jeder HIV-infizierte Patient vor Beginn der Behandlung mit Abacavir auf das Vorhandensein des <i>HLA-B*57:01</i> -Allels hin untersucht werden. Wenn das <i>HLA-B*57:01</i> -Allel nachweisbar ist (positives Testergebnis), sollte Abacavir nicht angewendet werden. Etwa 50% der Patienten mit dem Haplotyp <i>HLA-B*57:01</i> zeigen eine Abacavir-Hypersensitivität. Ein unauffälliges (negatives) Testergebnis schließt eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht völlig aus. Bei einer Abacavir-Behandlung ist daher immer eine entsprechende Überwachung der Patienten erforderlich.
Indikation	Verpflichtender Test vor Beginn einer Abacavir-Therapie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	<i>HLA-B*57:01</i> Typisierung mittels PCR und Gelelektrophorese
Dauer	1-2 Wochen

Morbus Behçet (OMIM #109650)

HLA-B51

Genetischer Hintergrund	Morbus Behçet ist eine Multisystemerkrankung, bei der verschiedene Organe durch Vaskulitis geschädigt werden. Als Hauptsymptomatik werden wiederkehrende Geschwüre (Aphten) im Mund- und Genitalbereich sowie Entzündungen der Augen und der Haut beobachtet. Seltener sind auch Gefäßsystem, Gelenke, Gastrointestinaltrakt, zentrales Nervensystem, Lungen und/oder Nieren betroffen. In Einzelfällen können insbesondere bei einer Mitbeteiligung des Gehirns oder des kardiovaskulären Systems lebensbedrohliche Komplikationen auftreten. Männliche Patienten zeigen meist eine schwerere Symptomatik als weibliche Patienten und erkranken häufiger an Morbus Behçet. Die Erkrankung tritt typischerweise im Alter von 18 bis 40 Jahren auf, in seltenen Fällen auch bereits im Kindesalter. Für die Ausprägung des Krankheitsbildes werden sowohl genetische Faktoren als auch noch nicht identifizierte exogene Trigger (bakterielle oder virale Infektionen) verantwortlich gemacht (multifaktorielle Vererbung). Die Behçet-Krankheit ist mit dem HLA-Allel <i>B51</i> , speziell mit den Subtypen <i>B*5101</i> , <i>B*5108</i> , <i>B*5105</i> oder <i>B*5104</i> , assoziiert.
--------------------------------	---

Indikation	I. V. a. Morbus Behçet oder II. rezidivierende orale/genitale Aphthose oder III. Differentialdiagnose zu reaktiven Arthritiden (z. B. Morbus Reiter), chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Lichen ruber planus, Pemphigoid
Material	1-2 ml EDTA-Blut
Methodik	SSP-PCR, Agarosegelelektrophorese
Dauer	1-2 Wochen

Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) (OMIM #106300) HLA-B27

Genetischer Hintergrund	<p>Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) gehört zur Gruppe der sogenannten Spondyloarthritiden, zu denen auch die Reaktive Arthritis (Morbus Reiter) und postinfektiöse Arthritiden zählen. Bei Morbus Bechterew führen Entzündungen besonders im Bereich der Wirbelsäule zu Schmerzen und einer eingeschränkten Beweglichkeit. Im Verlauf der Erkrankung kommt es häufig zu einer zunehmenden Verknöcherung der Gelenke, die letztendlich zu einer kompletten Versteifung und Verkrümmung der Wirbelsäule führen kann. Auch Augen, Herz und Nieren können von entzündlichen Reaktionen und Funktionsstörungen betroffen sein.</p> <p>Eine genaue Ursache des Morbus Bechterew ist noch nicht bekannt. Da bei etwa 90% aller Patienten der HLA-Subtyp B27 nachweisbar ist, werden Autoimmunprozesse bei der Entstehung der Erkrankung vermutet.</p> <p>Die Prävalenz des HLA-B27-Allels in der kaukasischen Bevölkerung beträgt etwa 7-9%, davon entwickelt aber nur ein geringer Prozentsatz (ca. 2%) Morbus Bechterew. Die HLA-B27-Bestimmung ist daher kein Screeningtest für Morbus Bechterew, sondern unterstützt bei entsprechendem Beschwerdebild die Differentialdiagnostik.</p>
Indikation	Klinischer Verdacht auf Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) Trias: Urethritis-Konjunktivitis-Arthritis (Reaktive Arthritis), diverse postinfektiöse Arthritiden, akute Uveitis
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	LAMP (Loop-mediated isothermal amplification)
Dauer	1-2 Tage

Narkolepsie (OMIM #161400)

HLA-DQB1*06:02

Genetischer Hintergrund	<p>Die Narkolepsie (umgangssprachlich „Schlafkrankheit“) ist eine chronische neurologische Erkrankung. Die klinische Symptomatik ist individuell sehr verschieden und zeigt sich in exzessiver Tagesschläfrigkeit, Kataplexien, Schlaflähmungen und hypnagogen Halluzinationen. Die Differentialdiagnostik bei Narkolepsie kann durch eine HLA-Typisierung unterstützt werden.</p> <p>Bei 98,5% aller europäischen und 60% der afroamerikanischen Narkolepsie-Patienten besteht eine Assoziation mit dem HLA-Locus DR15/DQ6. Der entsprechende Haplotyp <i>DQB1*06:02</i> kann in Kombination mit <i>DRB1*15:01</i> und <i>DQA1*01:02</i> auftreten, wofür ebenfalls eine Assoziation mit Narkolepsie beschrieben ist, die jedoch weniger ausgeprägt ist als für das Allel <i>DQB1*06:02</i>. Ist der Risiko-Haplotyp <i>DQB1*06:02</i> nicht nachweisbar (negatives Testergebnis), ist eine Narkolepsie dennoch nicht vollständig auszuschließen. Der Nachweis (positives Testergebnis) ermöglicht die Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose einer Narkolepsie. Da das Allel <i>DQB1*06:02</i> auch zu etwa 20% in der Normalbevölkerung vorkommt, lässt der Nachweis aber keine Aussage hinsichtlich einer späteren Erkrankung zu.</p>
Indikation	V. a. Narkolepsie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	SSP-PCR, Agarosegelelektrophorese
Dauer	1-2 Wochen

Zöliakie (OMIM #212750)

Gene: *HLA-DQA1* und *HLA-DQB1*

Haplotypen: DQ2(*DQA*05/DQB1*02*), DQ8(*DQA1*03/DQB1*0302*)

Genetischer Hintergrund	<p>Die Zöliakie des Kindes, bei Erwachsenen Sprue genannt, ist charakterisiert durch eine lebenslange Überempfindlichkeit gegen das Klebereiweiß Gluten, das in verschiedenen Getreidesorten (Weizen, Roggen, Gerste und Hafer) zu finden ist und als „Bindemittel“ in vielen Lebensmitteln eingesetzt wird. Immunologische Reaktionen führen zur chronischen Entzündung der Dünndarmschleimhaut. Als Folge zeigen sich Durchfallerkrankungen, Fettstühle und Gewichtsverlust. Nur mit einer glutenfreien Diät sind die gefürchteten Spätfolgen (Rückbildung der Darmschleimhaut, Mangelkrankheiten etc.) zu vermeiden. Ungefähr 95% der Zöliakie-Patienten tragen im HLA-System ein sogenanntes „DQ2-Heterodimer“, die überwiegende Mehrzahl der verbleibenden 5% das sogenannte „DQ8-Heterodimer“ und/oder das Risikoallel „<i>DRB1*04</i>“.</p>
--------------------------------	--

Indikation	Glutenunverträglichkeit, V. a. Zöliakie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	LAMP (Loop-mediated isothermal amplification)
Dauer	1-5 Tage

NEUROKUTANE UND NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN

Fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie Syndrom (FXTAS) (OMIM # 300623) <i>FMR1</i> -Gen	
Genetischer Hintergrund	Ein Fragiles X-assoziiertes Tremor/Ataxie-Syndrom (FXTAS) resultiert aus einer Verlängerung einer Trinukleotidsequenz (CGG-Repeat) im 5'-untranslatierten Bereich des <i>FMR1</i> -Gens, das auf dem X-Chromosom lokalisiert ist (<i>FRAXA</i> -Locus). Abhängig vom Alter sind zwischen 15% und 75% der Männer mit einer Prämutation (50-200 CGG-Repeats) von dieser progressiven, neurodegenerativen Erkrankung betroffen, wobei das Erkrankungsrisiko mit höherem Alter steigt und der Tremor typischerweise vor der Ataxie auftritt. Der Schweregrad der Symptomatik korreliert mit der Größe der CGG-Expansion. Bei Prämutationsträgerinnen tritt ein FXTAS viel seltener auf, jedoch besteht ein erhöhtes Risiko für eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz. Die Vererbung eines prämutierten <i>FMR1</i> -Allels über die Mutter führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer weiteren Expansion der CGG-Repeats auf 200 und mehr Triplets (Vollmutation) und zur Symptomatik des Fragilen-X-Syndroms bei den Nachkommen.
Indikation	I. V. a. FXTAS oder II. Differentialdiagnostik bei spätmanifestem Tremor mit Parkinson-ähnlichen Gangstörungen oder Ataxie, Neuropathie und psychiatrischen Problemen oder III. bekannte familiäre Belastung für das Fragile X-Syndrom
Material	10 ml EDTA-Blut
Methodik	Stufendiagnostik: (1) Fragmentlängenanalyse mittels PCR und Kapillarelektrophorese (2) Southern Blot
Dauer	Stufe (1): 3-4 Wochen Stufe (2): 8-10 Wochen (entfällt ggf. abhängig vom Ergebnis der Stufe (1))

Neurofibromatose Typ 1 / Multiple Café-au-Lait Flecken

(OMIM #162200)

Gene: *NF1*, ggf. *SPRED1*

Genetischer Hintergrund	<p>Neurofibromatose Typ 1 (NF1, Morbus Recklinghausen) ist eine autosomal-dominant vererbte Phakomatose, die durch heterozygot vorliegende Mutationen im <i>NF1</i>-Gen verursacht wird. NF1 ist mit einer Prävalenz von etwa 1:3000 eine der häufigsten erblichen Krankheiten und bei etwa der Hälfte der Patienten liegt eine Neumutation vor. Die klinische Symptomatik ist extrem variabel, oft auch innerhalb einer Familie. Betroffene zeigen charakteristische Café-au-Lait-Flecken, Neurofibrome der Haut, axilläres Freckling, Lisch-Knötchen der Iris und seltener schwerwiegendere tumoröse Veränderungen, so dass entsprechend den Leitlinien eine lebenslange gezielte Vorsorge empfohlen wird. Patienten mit 17q11.2 Mikrodeletionen sind häufiger als klassische NF1-Patienten von einer Entwicklungsverzögerung mit und ohne Lernbehinderung, kraniofazialen Dysmorphien und malignen Nervenscheidewandtumoren betroffen.</p> <p>Differentialdiagnostisch zu unterscheiden sind insbesondere das durch <i>SPRED1</i>-Mutationen verursachte Legius-Syndrom und das LEOPARD-Syndrom (Noonan syndrome with multiple lentiginos, NSML), das durch Mutationen im <i>PTPN11</i>-Gen hervorgerufen wird.</p>
Indikation	<p>I. V. a. NF1 oder II. Differentialdiagnostik bei Kindern mit multiplen Café-au-Lait-Flecken</p>
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Tuberöse Sklerose (OMIM #191100, #613254)

Gene: *TSC1*, *TSC2*

Genetischer Hintergrund	<p>Die tuberöse Sklerose ist eine autosomal-dominant vererbte Phakomatose und durch Fehlbildungen des Gehirns, Hautveränderungen und meist gutartige Tumoren in anderen Organsystemen (Angiomyolipome, Nierenzysten, Rhabdomyome) gekennzeichnet. Durch kortikale glioneurale Hamartome kommt es in vielen Fällen zum Auftreten von Epilepsien und kognitiven Beeinträchtigungen. Pränatal treten häufig kardiale Rhabdomyome auf. Die Krankheit ist auf Mutationen in den Tumorsuppressor-Genen <i>TSC1</i> und <i>TSC2</i> zurückzuführen. In 70% der Fälle handelt es sich um Neumutationen.</p>
--------------------------------	---

Indikation	I. V. a. Tuberöse Sklerose oder II. multisystemische Hamartome in Kombination mit neuropsychiatrischen Auffälligkeiten, Intelligenzminderung, Autismus-Spektrum-Erkrankungen oder III. früh beginnende Epilepsie oder IV. pränatale Differentialdiagnostik bei fetalen kardialen Tumoren
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Sequenzierung der Gene <i>TSC1</i> und <i>TSC2</i> , Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

NUTRIGENETIK

Fruktoseintoleranz (OMIM #229600) <i>ALDOB</i> -Gen	
Genetischer Hintergrund	Hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI) tritt bis zu schätzungsweise bei einem von 20.000 Neugeborenen auf. Durch den Mangel bzw. Aktivitätsverlust eines Enzyms für die Fruktoseverwertung kann es nach Aufnahme von Fruktose primär zu verschiedensten Magen-Darm-Störungen kommen und auch zur Hypoglykämie, deren Folgen u. a. Übelkeit, Erbrechen, Zittern, Schwitzen, Blässe, Lethargie und Krampfanfälle sein können. Bei einer weiteren Aufnahme von Fruktose können schwere Schäden an Leber (z. B. Hepatomegalie oder Ikterus) und Niere (z. B. Proteinurie) die Folge sein. Die Entwicklung derartiger Schädigungen ist progredient. Von invasiven Diagnoseverfahren wie dem Fruktosetoleranz-Test oder der Messung der Aldolase B-Enzymaktivität in einer Leberbiopsie ist vor allem bei Neugeborenen mit Verdacht auf HFI abzuraten. Bislang wurden 35 Mutationen in 8 kodierenden Exons des Aldolase B- (<i>ALDOB</i> -)Gens beschrieben, wobei allerdings ca. 95% der HFI auf vier Mutationen zurückzuführen sind: A149P und A174D (Exon 5) sowie N334K und D4E4 (Exon 9).
Indikation	Gastrointestinale Beschwerden und Hypoglykämie mit Übelkeit, Erbrechen, Blässe, Schwitzen, Zittern, Lethargie und z. T. Krampfanfällen nach fruktosehaltigen Mahlzeiten
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	1-5 Tage

Laktoseintoleranz (OMIM #223000) <i>LCT</i> -Gen (Genotyp für LCT-13910)	
Genetischer Hintergrund	<p>Weltweit leiden etwa 50% der Bevölkerung an mehr oder minder ausgeprägter Laktoseintoleranz, die sich klinisch durch Unverträglichkeit von Milch oder milchhaltigen Lebensmitteln mit Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen und Durchfällen zeigt. Oftmals gehen mit der Intoleranz für das Disaccharid Laktose auch unspezifische Symptome wie z. B. Kopfschmerzen oder auch Kreislaufprobleme einher.</p> <p>Drei Formen der Laktoseintoleranz lassen sich unterscheiden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. primärer Laktasemangel (der Organismus ist von Geburt an nicht in der Lage, ausreichend Laktase zu bilden) 2. sekundärer Laktasemangel (als Folge von Darmerkrankungen wie z. B. Morbus Crohn oder Zöliakie) 3. erworbener Laktasemangel (Produktion lässt im Laufe des Lebens nach) <p>Primäre Laktoseintoleranz wird autosomal-rezessiv vererbt. Zum Nachweis einer genetischen Veranlagung wird ein Polymorphismus im Enhancer-Bereich des Laktase (<i>LCT</i>) Gens (-13910T>C) untersucht. Liegt an dieser Position eine Homozygotie mit der Variante CC vor, ist die Expression des Enzyms gestört und es resultiert eine hereditäre Laktoseintoleranz.</p>
Indikation	Blähungen, Durchfall und starke Darmkrämpfe nach dem Verzehr von laktosehaltigen Nahrungsmitteln („Milchzuckerunverträglichkeit“), V. a. (familiäre) Laktoseintoleranz
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	LAMP (Loop-mediated isothermal amplification)
Dauer	1-3 Tage

REPRODUKTIONSGENETIK UND FERTILITÄTSSTÖRUNGEN

Azoospermiefaktor (AZF-Deletion) (OMIM #415000) AZFa-, AZFb-, AZFc-Region	
Genetischer Hintergrund	<p>Männliche Infertilität betrifft etwa 10% der Gesamtbevölkerung. Betroffene Männer zeigen hauptsächlich eine spermatogene Dysfunktion, die in 2% bis 10% der Fälle durch Mikrodeletionen innerhalb der drei AZF-Regionen AZFa, AZFb und AZFc auf dem Y-Chromosom verursacht ist. Es handelt sich in der Regel um Neumutationen, die bei Männern mit normaler Spermatogenese nicht vorliegen.</p>

Genetischer Hintergrund	Bei der Mehrzahl der Patienten (etwa 80%) mit schwerer Oligozoospermie oder Azoospermie kann molekulargenetisch eine Deletion der gesamten AZFc Region nachgewiesen werden, die zum Verlust aller vier Kopien des <i>DAZ</i> -Gens (Deleted in AZOospermia) führt.
Indikation	I. männliche Infertilität vor ICSI oder II. (nicht-obstruktive) Azoospermie, Kryptozoospermie oder Oligozoospermie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Multiplex-PCR, Agarosegelelektrophorese
Dauer	1-2 Wochen

Congenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD, atypische Mukoviszidose / Cystische Fibrose) (OMIM #277180)

CFTR-Gen

Genetischer Hintergrund	Etwa 3% der Fälle männlicher Infertilität sind auf eine Congenitale Bilaterale Aplasie des Vas Deferens (CBAVD) zurückzuführen. Die CBAVD stellt eine der häufigsten Sonderformen der Cystischen Fibrose (CF) dar, welche man bei infertilen Männern ohne klinische Anzeichen einer Mukoviszidose beobachten kann. Bei den Patienten liegen eine deutlich reduzierte Spermienzahl (<1 Mio/ml) oder eine Azoospermie vor. Die Erkrankung tritt gemäß dem autosomal-rezessiven Vererbungsmodus nur auf, wenn auf beiden Allelen des <i>CFTR</i> -Gens Mutationen vorhanden sind. In der kaukasischen Bevölkerung ist etwa jeder 25. Anlageträger. <i>CFTR</i> -Genmutationen lassen bei ca. 87% der Allele von CBAVD-Patienten ohne Nierenbeteiligung finden. In der Regel handelt es sich um die Kombination einer schweren und einer milden <i>CFTR</i> -Mutation oder zweier milder Mutationen.
Indikation	I. männliche Infertilität unklarer Genese oder II. obstruktive Azoospermie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Sequenzierung des <i>CFTR</i> -Gens, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Klinefelter Syndrom (Karyotyp: 47,XXY)

Genetischer Hintergrund	Die gonosomale Imbalance 47,XXY („Klinefelter-Syndrom“) ist eine angeborene Chromosomenstörung, bei der männliche Patienten über ein zusätzliches X Chromosom verfügen. Das Klinefelter-Syndrom ist beim Menschen mit einer Häufigkeit von 1:500 männlichen Neugeborenen die häufigste Anomalie der Geschlechtschromosomen.
--------------------------------	---

Genetischer Hintergrund	In der ersten Lebensdekade sind die klinischen Auffälligkeiten überwiegend diskret, so dass Jungen mit dem Karyotyp 47,XXY nicht selten erst zur Pubertät oder sogar im Zusammenhang mit einem unerfüllten Kinderwunsch in der späteren Partnerschaft erkannt werden. Typische Merkmale bei Kleinkindern als Anlass für eine Chromosomenanalyse können sein: Hypospadie, kleiner Penis oder Kryptorchismus. Schulkinder zeigen manchmal eine Sprachentwicklungsverzögerung, Lernstörungen und Verhaltensprobleme. Bei älteren Kindern und Adoleszenten wird die Diagnose gestellt, wenn wegen unvollständiger Pubertätsentwicklung mit eunuchoidem Habitus, Gynäkomastie und kleinen Testes eine endokrinologische Untersuchung veranlasst wurde. Erwachsene werden überwiegend bei der Abklärung einer Azoospermie bei unerfülltem Kinderwunsch diagnostiziert.
Indikation	Klinischer Verdacht auf ein Klinefelter Syndrom I. bei Testosteronmangel, eunuchoidem Hochwuchs, Gynäkomastie, kleinen Testes oder II. männlicher Infertilität, Azoospermie
Material	2-5 ml Heparinblut
Methodik	Mikroskopische Chromosomenanalyse
Dauer	2-4 Wochen

Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POF, FXPOI) (OMIM #300623, #311360) <i>FMR1</i> -Gen	
Genetischer Hintergrund	Frauen mit einer CCG-Repeat-Expansion im 5'-untranslatierten Bereich des <i>FMR1</i> -Gens im Prämutationsbereich (50-200 CCG-Repeats) haben eine etwa 20%ige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer vorzeitigen (prämaturen) Ovarialinsuffizienz (POF oder „Fragile-X associated Primary Ovarian Insufficiency“ = FXPOI) mit Eintreten der Menopause vor dem 40. Lebensjahr. Bei einer positiven Familienanamnese für das Fragile X-Syndrom und bestehendem Kinderwunsch sollte daher eine frühzeitige Abklärung erfolgen. Die Vererbung eines prämutierten <i>FMR1</i> -Allels über die Mutter führt in Abhängigkeit von der CCG-Repeatzahl mit einer mehr oder weniger hohen Wahrscheinlichkeit zur weiteren Expansion auf 200 und mehr Triplets (Vollmutation) und zur Symptomatik des Fragilen-X-Syndroms bei Nachkommen. Zudem resultiert aus der Anlageträgerschaft einer Prämutation ein erhöhtes Risiko für das „Fragile X-assoziierte Tremor/Ataxie-Syndrom“ (FXTAS).
Indikation	I. klinischer Verdacht auf eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz (Fragile-X associated Primary Ovarian Insufficiency, FXPOI, POI) oder auffällige Familienanamnese einer POI oder

Indikation	II. erhöhter FSH-Spiegel und Menstruationsstörungen vor dem 40. Lebensjahr oder III. bestehender Kinderwunsch und bekanntes Fragiles X-Syndrom, geistige Behinderung, Lernbehinderung oder Autismus in der Familie
Material	10 ml EDTA-Blut
Methodik	Stufendiagnostik: (1) Fragmentlängenanalyse mittels PCR und Kapillarelektrophorese (2) Southern Blot
Dauer	Stufe (1): 3-4 Wochen Stufe (2): 8-10 Wochen (entfällt ggf. abhängig vom Ergebnis der Stufe (1))

Gonadendysgenese SRY-Gen	
Genetischer Hintergrund	Bei Patientinnen oder Patienten mit einem chromosomalen Mosaik aus Zellen mit dem Karyotyp 45,X und 46,XY liegt häufig eine gemischte Gonadendysgenese vor. Die Expression des geschlechtsspezifischen Faktors SRY (Sex Region Y) führt zur Aktivierung weiterer geschlechtsspezifischer Gene bereits im embryonalen Gonadengewebe und trägt somit zur Stabilisierung der weiblichen beziehungsweise männlichen „Signalwege“ für die geschlechtsspezifische Gonadenentwicklung bei. Bei der Entwicklung von Gonadentumoren, bestehend aus Keimzellen und Somazellen, liegen fast ausschließlich 46,XY Gonaden vor. Das Risiko für die Bildung eines Gonadoblastoms bei Patientinnen oder Patienten mit dysgenetischen Gonaden und einem Y-Chromosom im Chromosomensatz wird in der Literatur mit über 30% angegeben. In der Klinik wird diesen Patienten daher prophylaktisch eine Gonadektomie vor der Pubertät empfohlen.
Indikation	I. V. a. Gonadendysgenese oder II. Zytogenetischer Nachweis eines Zellmosaiks 45,X/46,XY, eines strukturell veränderten X-Chromosoms [46,X,der(X)] oder eines Karyotyp 45,X, bei dem ein geringgradiges Zellmosaik mit Y-haltigen Zellen nicht vollständig auszuschließen ist
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Multiplex-PCR von DNA-Abschnitten, spezifisch für das Y-Chromosom (einschließlich SRY) und Analyse mittels Agarosegelelektrophorese
Dauer	4-6 Wochen

PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN UND DYSMORPHIE

Array-CGH (Comparative Genomic Hybridisation)	
Genetischer Hintergrund	Bei der Array-CGH handelt es sich um eine vergleichende Hybridisierung von Patienten- und Referenz-DNA auf definierte DNA-Fragmente (Sonden), die als Raster (Array) auf einem Glasobjektträger gebunden vorliegen. Hierbei werden etwa gleiche Mengen genomischer Patienten-DNA und einer DNA-Mischung von gesunden Kontrollpersonen mit unterschiedlichen Fluorochromen markiert und gemeinsam auf einem Array hybridisiert. Durch Messung der Intensitätsverhältnisse der verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe an jeder einzelnen Sondenposition sind Deletionen und Duplikationen durch Dosisunterschiede nachweisbar.
Indikation	Voraussetzung für eine Array CGH ist eine vorab durchgeführte konventionelle Chromosomenanalyse, deren Ergebnis die diagnostische Fragestellung nicht hinreichend beantworten konnte; z. B. bei I. V. a. unklare syndromale Grunderkrankung II. Präzisierung der Bruchpunkte einer zytogenetisch nachgewiesenen Chromosomenveränderung zur genaueren Genotyp-Phänotyp-Korrelation
Material	2-5 ml EDTA-Blut
Dauer	4-8 Wochen (einschließlich Chromosomenanalyse)

Catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (OMIM #604772, #614916, # 611938, #615441, #170390) Multigenpanel	
Genetischer Hintergrund	Bei der catecholaminergen polymorphen ventrikulären Tachykardie (CPVT) können bereits in frühem Kindesalter im Zusammenhang mit physischer Anstrengung oder in Stress-Situationen schwere Kammerarrhythmien, Kammerflimmern, Synkopen und plötzlicher Herztod oder SIDS auftreten. Eine CVPT ist die häufigste Ursache für einen plötzlichen Herztod in den ersten Lebensmonaten oder bei Sportlern. Das Ruhe-EKG ist in der Regel unauffällig.
Indikation	V. a. CPVT, Z. n. Herzstillstand, SIDS
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Chromosomenanalyse an Blutlymphozyten	
Indikation	Eine postnatale zytogenetische Untersuchung ermöglicht die Abklärung einer Chromosomenanomalie als mögliche Ursache bei <ul style="list-style-type: none"> - psychomotorischen Entwicklungsstörungen, - kraniofazialen Dysmorphien oder Organfehlbildungen, - Gonadenfehlbildungen, Intersexualität oder Transsexualität, sowie bei bekannten Chromosomenstörungen in der Familie. Bei Verdacht auf eine Trisomie 13, 18 oder 21 ist durch eine FISH-Diagnostik an unkultivierten Zellen eine rasche Abklärung innerhalb von 1-2 Werktagen möglich.
Material	2-5 ml Lithium-Heparinblut (oder 5 ml Vollblut (ca. 2 ml bei Säuglingen oder Nabelschnurblut) mit Natrium-Heparin (Heparin novo oder Liquemin, ca. 500 I. E. pro ml Blut) versetzen und gut mischen) Bitte kein Ammonium-Heparin, EDTA oder Citrat verwenden!
Methodik	Mikroskopische Chromosomenanalyse
Dauer	2-4 Wochen

Cystische Fibrose (Mukoviszidose) (OMIM #277180) CFTR-Gen	
Genetischer Hintergrund	Cystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) wird durch Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (<i>CFTR</i>)-Gen verursacht. Die klassische Form der CF manifestiert sich mit schwerer Lungenfunktionsstörung, Cholestase und Pankreasinsuffizienz. Außerdem sind atypische mildere Formen beschrieben, z. B. die congenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD), die chronische Bronchitis/Sinusitis, die hereditäre Pankreatitis oder andere respiratorische Erkrankungen. Mukoviszidose wird autosomal-rezessiv vererbt und tritt deshalb in der Regel nur bei biallelischem Nachweis von <i>CFTR</i> -Mutationen auf. Die Häufigkeit der <i>CFTR</i> -Mutationen ist populationsabhängig, beispielsweise findet man die F508del-Mutation in Deutschland bei ca. 72% der Fälle. Inzwischen existieren für bestimmte <i>CFTR</i> -Mutationen bzw. Mutationsklassen bereits zielgerichtete Therapieoptionen.
Indikation	I. Verdacht auf Cystische Fibrose oder II. Verdacht auf atypische Cystische Fibrose oder III. Verdacht auf erbliche chronische Pankreatitis oder IV. pränatale Untersuchung bei bekannter Mutation beider Eltern

Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Stufendiagnostik: (1) häufigste Mutationen gemäß EBM inkl. 5T-Allel (2) Komplettanalyse des <i>CFTR</i> -Gens mittels NGS-Panel, Gendosis-analyse
Dauer	4-6 Wochen (Stufe (2) entfällt ggf. abhängig vom Ergebnis der Stufe (1))

DiGeorge-Syndrom (CATCH22, 22q11.2-Deletions-Syndrom) (OMIM #188400, #192430)	
Genetischer Hintergrund	Die 22q11 Mikrodeletion zählt zu den häufigsten submikroskopischen Imbalancen und genetischen Ursachen einer Entwicklungsretardierung mit / ohne assoziierter Organfehlbildung (Vitium, LKG). Identische Deletionen innerhalb einer Familie können zu sehr unterschiedlich ausgeprägten Krankheitsbildern führen, die von frühkindlich letalen bis zu nahezu unauffälligen Erscheinungsformen reichen. Zu den typischen assoziierten klinischen Merkmalen zählen u. a. angeborene Herzfehler (Ventrikel-Septum Defekte, Fallot'sche Tetralogie), Immunschwäche durch Aplasie/Hypoplasie des Thymus, Gaumenanomalien (hoher Gaumen oder LKG). Bei den meisten Patienten mit einem 22q11.2 Deletions-Syndrom ist die Deletion nicht von einem Elternteil ererbt, sondern neu entstanden. Bei klinischem Verdacht auf ein 22q11.2-Deletions-Syndrom ist gleichzeitig auch eine Chromosomenanalyse zu empfehlen.
Indikation	V. a. Mikrodeletion 22q11.2 I. ungeklärtes kardiales Vitium oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKG) mit/ohne II. Entwicklungsretardierung und/oder kraniofaziale Dysmorphie oder III. Hypokalziämie
Material	2 ml EDTA Blut
Methodik	MLPA
Dauer	2-4 Wochen

Fiebersyndrome, hereditär (OMIM #249100, #134610, #186580, #162800, #615688, #612852, #614204, #609628, #260920, #616050, #611762, #191900, #607115, #120100, #256040, #604416, #142680)

Multigenpanel inklusive *MEFV*-Gen

Genetischer Hintergrund

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) wird durch Mutationen im *MEFV* (**ME**diterranean **Fe**Ver)-Gen verursacht. Das kodierte Protein Pyrin (Synonym: Marenosttrin) ist assoziiert mit der Interleukin 1-vermittelten Entzündungskaskade. Mit einer Prävalenz von bis zu 1:5 in bestimmten Bevölkerungsgruppen ist FMF die häufigste Form hereditärer periodischer Fiebererkrankungen.

Patienten mit biallelischen *MEFV*-Mutationen weisen typischerweise wiederkehrende Fieberschübe mit begleitender Peritonitis, Arthritis oder Pleuritis auf. Therapeutisch sprechen die Fieberschübe auf niedrig-dosierte Colchizin-Therapie an, wodurch schwere Komplikationen (z. B. Amyloidose) verhindert werden können. Bislang wurde von einem autosomal-rezessiven Vererbungsmodus für FMF ausgegangen, es gibt aber auch Hinweise auf autosomal-dominantes FMF mit variabler Penetranz. Diese Patienten zeigen eine abgeschwächte Symptomatik.

Westeuropäer, die sich mit klinischen Anzeichen eines FMF präsentieren, sind dagegen meist nicht Anlageträger von *MEFV*-Mutationen. Daher ist in diesen Fällen eine differentialdiagnostische Untersuchung anderer hereditärer Fiebersyndrome zu empfehlen.

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen zählen u. a. die autosomal-rezessiv vererbte infantile Hyperimmunglobulinämie (HIDS, Synonym: Hyper IgD-Syndrom) mit periodischen Fieberattacken und systemischen Entzündungsreaktionen (biallelische Mutationen im *MVK*-Gen) und die autosomal-dominanten Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (Muckle-Wells Syndrom, CINCA, FCAS; *NLRP3*-Gen). Ebenfalls bei Kleinkindern tritt das autosomal-dominant vererbte Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-assoziierte Periodische Syndrom mit rezidivierenden Fieberschüben (TRAPS; *TNFRSF1A*-Gen) auf. Klinisch präsentieren sich die Patienten mit wochenlangen Episoden von hohem Fieber, gastrointestinalen Beschwerden und Muskelschmerzen. 25% der TRAPS-Patienten entwickeln eine AA-Amyloidose. Das autosomal-dominant vererbte Blau Syndrom (*NOD2*-Gen) präsentiert sich in Form von Arthritis, Uveitis, Hautausschlägen und granulomatösen Entzündungen.

Weitere, zum Teil äußerst seltene autosomal-dominant und autosomal-rezessiv vererbte (früh-) kindliche Fiebersyndrome, sind das *NLRP12*-assoziierte hereditäre Periodische Fiebersyndrom (FCAS2;

Genetischer Hintergrund	<i>NLRP12</i> -Gen), <i>ELANE</i> -assoziierte Neutropenien (Mutationen im <i>ELANE</i> -Gen), die sterile multifokale Osteomyelitis mit Periostitis und Pustulose (<i>DIRA</i> ; <i>IL1RN</i> -Gen), das <i>DITRA</i> -Syndrom (<i>IL36RN</i> -Gen), das <i>Majeed</i> -Syndrom (<i>LPIN2</i> -Gen), das <i>NLRC4</i> -abhängige autoinflammatorische Syndrom mit Makrophagen-Aktivierungssyndrom (<i>AIFEC</i> ; <i>NLRC4</i> -Gen), das <i>Proteasom</i> -assoziierte autoinflammatorische Syndrom (<i>PRAAS1</i> ; <i>PSMB8</i> -Gen), das Syndrom mit <i>Pyogener steriler Arthritis</i> , <i>Pyoderma gangraenosum</i> und <i>Akne</i> (<i>PAPA</i> ; <i>PSTPIP1</i> -Gen) und die <i>Vaskulitis</i> durch <i>ADA2</i> -Mangel (<i>VAIHS</i> ; Mutationen im <i>ADA2</i> -Gen, Synonym: <i>CECR1</i> -Gen).
Indikation	I. rezidivierende Fieberschübe unklarer Genese oder II. unklare Arthritis oder III. rezidivierende gastrointestinale Beschwerden oder Urtikaria mit Fieber
Material	2 ml EDTA Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Fragiles-X-Syndrom (Martin-Bell-Syndrom) (OMIM #300624) <i>FMR1</i> -Gen	
Genetischer Hintergrund	<p>Das <i>Fragile-X-Syndrom</i> ist die häufigste monogen vererbte Form geistiger Behinderung. Bei den Betroffenen ist fast immer die Verlängerung einer Trinukleotid-sequenz (CGG-Repeat) im 5'-untranslatierten Bereich des <i>FMR1</i>-Gens nachweisbar, das auf dem X-Chromosom lokalisiert ist. Die Erkrankung wird X-chromosomal-dominant mit verminderter Penetranz im weiblichen Geschlecht vererbt. Die Allelgrößen des <i>FMR1</i>-Gens (Anzahl der CGG-Triplett-Repeats) werden gemäß den GfH Leitlinien 2021 folgendermaßen definiert:</p> <p>5-44 Normalallele</p> <p>45-54 Intermediär-Allel („Grauzonenallel“) bei Normalpersonen, keine Expansion zur Vollmutation in nächster Generation</p> <p>55-200 Prämutation (normale Überträger des <i>Fragilen-X</i> Syndroms), Erkrankungsrisiko für</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Fragiles-X</i> assoziierte primäre Ovarial-Insuffizienz (FXPOI) bei etwa 10% der Prämutationsträgerinnen • <i>Fragiles-X</i> assoziiertes Tremor / Ataxie Syndrom (FXTAS) infolge <i>FMR1</i>-Prämutation bei 40% der Männer über 50 Jahre und meist mildere neurologische Symptomatik bei 8% der Frauen über 40 Jahre <p>ab 200 Vollmutation (Patienten mit <i>Fragilem-X</i> Syndrom): Risiko der Expansion ist abhängig von der Anzahl der CGG-Repeats der Prämutation</p>

Genetischer Hintergrund	Männliche Patienten mit einer Vollmutation zeigen meist eine ausgeprägte klinische Symptomatik des Fragilen-X-Syndroms, während Frauen mit einer Vollmutation auch asymptomatisch sein können. Die Bandbreite der kognitiven Entwicklungsretardierung reicht dabei von Lernschwierigkeiten bis zu schwergradiger geistiger Behinderung. Bei klinischem Verdacht auf ein Fragiles-X-Syndrom ist gleichzeitig auch eine Chromosomenanalyse zu empfehlen.
Indikation	V. a. Fragiles-X-Syndrom bei mentaler Retardierung/ Entwicklungsverzögerung, Lernschwierigkeiten, Sprachstörungen, Hyperaktivität, fazialer Dysmorphie, Makroorchidie, Autismus
Material	10 ml EDTA Blut
Methodik	Stufendiagnostik: (1) Fragmentlängenanalyse mittels PCR und Kapillarelektrophorese (2) Southern Blot
Dauer	Stufe (1): 3-4 Wochen Stufe (2): 8-10 Wochen (entfällt ggf. abhängig vom Ergebnis der Stufe (1))

**Kleinwuchs, idiopathisch (SHOX-Haploinsuffizienz) (OMIM #300582),
Leri-Weill Dyschondrosteosis (LWD) (OMIM #127300),
Mesomale Dysplasie Typ Langer (LMD) (OMIM #249700)**
SHOX-Gen

Genetischer Hintergrund	<p>Kleinwuchs kann durch Wachstumshormon-Mangel, Wachstumshormon-Rezeptor-Defekte und Mutationen in Genen, die zu Skeletterkrankungen führen, verursacht werden.</p> <p>Eine <i>SHOX</i>-Haploinsuffizienz aufgrund heterozygot vorliegender Mutationen oder Deletionen des <i>SHOX</i>-Gens wurde bei 2% bis 15% der Patienten mit idiopathischem Kleinwuchs und bei 50% bis 90% der Patienten mit Léri-Weill Dyschondrosteosis (LWD). Patienten mit dem schwerwiegenderen Phänotyp der Langer mesomalen Dysplasie (LMD) weisen Mutationen des <i>SHOX</i>-Gens in homozygoter Form auf. Etwa 80% der kausalen Mutationen bei <i>SHOX</i>-Haploinsuffizienz sind Deletionen im <i>SHOX</i>-Gen oder in downstream gelegenen regulatorischen Regionen („Enhancer“), zudem sind seltene <i>SHOX</i>-Punktmutationen beschrieben. Das <i>SHOX</i>-Gen liegt in der pseudoautosomalen Region (PAR1) der X- und Y-Chromosomen und entgeht der X-Inaktivierung. Der Phänotyp bei <i>SHOX</i>-Mutationen ist auch innerhalb einer Familie sehr variabel. Der Vererbungsmodus ist pseudoautosomal-dominant.</p>
--------------------------------	---

Indikation	II. Kleinwuchs (Körpergröße unter der 3. Perzentile für das chronologische Alter) oder II. Mesomelie, Madelung-Deformität bei V. a. LWD, LMD
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Sequenzierung des SHOX-Gens, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Long-QT-Syndrom (OMIM #618447, #611818, #613695, #613693, #613688, #170390, #613485, #192500, #603830, #612955, #616247, #611819)
Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Bei dem erblichen Long-QT-Syndrom (LQTS) handelt es sich um eine klinisch und genetisch heterogene Herzerkrankung. Aus einer Störung der Erregungsbildung und Erregungsweiterleitung im Herzmuskel entstehen ventrikuläre Tachykardien, die zu Synkopen und zum Herzstillstand führen können. Auf molekulargenetischer Ebene wurden Varianten in verschiedenen Genen, die für Natrium-, Kalium- und Kalziumkanäle codieren, identifiziert. Am häufigsten werden bei Betroffenen pathogene Keimbahnmutationen in den Genen <i>KCNQ1</i> , <i>KCNH2</i> und <i>SCN5A</i> nachgewiesen. Je nach Art der Mutation sind sowohl dominante (LQT1, LQT2, LQT3) als auch seltene rezessive Erbgänge (Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom) beschrieben. Neben Mutationen in den Hauptgenen wurden über 10 weitere Gene identifiziert.
Indikation	V. a. LQTS (EKG QTc Zeit >440 ms)
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Marfan-Syndrom (OMIM #154700, #609192, #610168)
Gene: *FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*

Genetischer Hintergrund	Das Marfan-Syndrom ist eine systemische Bindegewebserkrankung. Charakteristische Manifestationen umfassen u. a.: <ul style="list-style-type: none"> • die Augen (Myopie, Linsenluxation) und/oder • das Skelett (Arachnodaktylie, Überstreckbarkeit der Gelenke, Trichterbrust oder Kielbrust, Skoliose) und/oder • das Herz-Kreislauf-System (Aortendilatationen, Aortendissektionen, Mitralklappen-Prolaps, Trikuspidalklappen-Prolaps).
--------------------------------	---

Genetischer Hintergrund	<p>Das Marfan-Syndrom hat eine ausgeprägte individuelle klinische Variabilität mit phänotypischem Kontinuum von isolierten, leichten Marfan-assoziierten Symptomen bis hin zu schweren lebensbedrohlichen Komplikationen bei Aortenruptur/Dissektion.</p> <p>Die meisten Marfan-Syndrom-Fälle sind durch Mutationen im <i>FBN1</i>-Gen (Protein: Fibrillin 1) bedingt. Seltene Formen sind durch Mutationen in den Genen <i>TGFBR1</i> oder <i>TGFBR2</i> verursacht. Die Vererbung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang.</p> <p><i>FBN1</i>-Mutationen sind zudem auch mit einer isolierten Linsenluxation oder dem milderem MASS-Phänotyp (Mitralklappen-Prolaps, Myopie, Aortendilatation, Skelettauffälligkeiten, Striae) assoziiert.</p> <p>Differentialdiagnostisch ist das Marfan-Syndrom vom Shprintzen-Goldberg-Syndrom (<i>SKI</i>-Gen), dem Ehlers-Danlos-Syndrom (<i>COL3A1</i>-Gen) und anderen Krankheiten mit Aortenaneurysma wie dem Loeys-Dietz-Syndrom (<i>TGFβ</i>-Signalweg) zu unterscheiden.</p>
Indikation	Klinischer Verdacht auf ein Marfan-Syndrom
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Panel für die Gene <i>FBN1</i> , <i>TGFBR1</i> und <i>TGFBR2</i> , Gendosisanalyse als Stufendiagnostik gemäß EBM-Komplexziffer 11444 und 11445
Dauer	4-6 Wochen

MODY, Typen 1-14 (OMIM #125850, #125851, #600496, #606392, #137920, #606394, #610508, #609812, #612225, #613370, #613375, #256450, #616329, #616511)
 Multigenpanel (MODY 1-14)

Genetischer Hintergrund	<p>MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ist eine Form des monogenen Diabetes mellitus und wird im Gegensatz zu Typ 1 oder Typ 2 Diabetes durch Mutationen verschiedener Gene verursacht, die einem autosomal-dominanten Erbgang folgen. Diese Gendefekte führen zu Insulinmangel infolge einer gestörten Funktion der pankreatischen Betazellen. Patienten mit MODY erkranken in der Regel im jungen Erwachsenenalter. Die Häufigkeit des MODY wird auf bis zu 5% aller Diabetiker geschätzt. MODY-Patienten weisen meistens Mutationen in einem der folgenden CORE-Gene auf: <i>HNF1A</i> (MODY3, 50-70%), <i>GCK</i> (MODY2, 20-30%), <i>HNF4A</i> (MODY1, ca. 5%), <i>HNF1B</i> (MODY5, ca. 5%) oder <i>PDX1</i> (MODY4, weniger als 1%). Im Gegensatz zu den therapiebedürftigen MODY Typen 1 und 3 führt MODY2 zu einer anhaltend milden Hyperglykämie, die in den meisten Fällen durch Diät ohne medikamentöse Therapie behandelbar ist. MODY4 führt aufgrund einer fehlerhaften Transkriptionsregulation des Insulins zu einer verminderten Insulinproduktion.</p>
--------------------------------	--

Genetischer Hintergrund	Für MODY Typ 5 sind zudem Nierenzysten und Genitalfehlbildungen charakteristisch. Darüber hinaus wurden neun weitere MODY-Loci (MODY 6 bis MODY 14) beschrieben. Mutationen in diesen Loci sind sehr selten und bei weniger als 1% aller MODY-Patienten nachweisbar.
Indikation	I. familiär gehäuftes Auftreten eines Diabetes oder II. Differentialdiagnose bei Manifestation des Diabetes bei Normalgewichtigen im jungen Erwachsenenalter oder III. juveniler Diabetes ohne Autoantikörper gegen Beta-Zellen
Material	2 ml EDTA Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	ca. 4-6 Wochen

Neurofibromatose Typ 1 / Multiple Café-au-Lait Flecken

(OMIM #162200)

Gene: *NF1*, ggf. *SPRED1*

Genetischer Hintergrund	Neurofibromatose Typ 1 (NF1, Morbus Recklinghausen) ist eine autosomal-dominant vererbte Phakomatose, die durch heterozygot vorliegende Mutationen im <i>NF1</i> -Gen verursacht wird. NF1 ist mit einer Prävalenz von etwa 1:3000 eine der häufigsten erblichen Krankheiten und bei etwa der Hälfte der Patienten liegt eine Neumutation vor. Die klinische Symptomatik ist extrem variabel, oft auch innerhalb einer Familie. Betroffene zeigen charakteristische Café-au-Lait-Flecken, Neurofibrome der Haut, axilläres Freckling, Lisch-Knötchen der Iris und seltener schwerwiegendere tumoröse Veränderungen, so dass entsprechend den Leitlinien eine lebenslange gezielte Vorsorge empfohlen wird. Patienten mit 17q11.2 Mikrodeletionen sind häufiger als klassische NF1-Patienten von einer Entwicklungsverzögerung mit und ohne Lernbehinderung, kraniofazialen Dysmorphien und malignen Nervenscheidewandtumoren betroffen. Differentialdiagnostisch zu unterscheiden sind insbesondere das durch <i>SPRED1</i> -Mutationen verursachte Legius-Syndrom und das LEOPARD-Syndrom (Noonan syndrome with multiple lentiginos, NSML), das durch Mutationen im <i>PTPN11</i> -Gen hervorgerufen wird.
Indikation	I. V. a. NF1 oder II. Differentialdiagnostik bei Kindern mit multiplen Café-au-Lait-Flecken
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Noonan-Syndrom (OMIM #163950, #613706, #609942, #611553, #615355, #610733)

Multigenpanel inklusive *PTPN11*-Gen

Genetischer Hintergrund	Das Noonan-Syndrom ist typischerweise charakterisiert durch Entwicklungsverzögerungen sowie variablem Kleinwuchs und kardialen Auffälligkeiten. Bei ca. 50% der Noonan-Patienten sind Mutationen im <i>PTPN11</i> -Gen nachweisbar. Milder betroffen sind Noonan-Patienten mit Mutationen im <i>SOS1</i> -Gen, bei denen die mentale Entwicklung meist normal verläuft und zusätzlich typische Haaranomalien (lockige Haare, spärliche Augenbrauen) auftreten. Hingegen sind Herzfehler (Pulmonalstenosen, hypertrophe Kardiomyopathie) bei Patienten mit <i>SOS1</i> -Mutationen stärker ausgeprägt, zudem auch bei Mutationen in den Genen <i>RAF1</i> und <i>RIT1</i> . Schwerwiegende Phänotypen mit mentaler Retardierung resultieren aus Mutationen im <i>KRAS</i> -Gen. Auch für das Auftreten des Kardio-fazio-kutanen Syndroms ursächlich sind Mutationen im <i>BRAF</i> -Gen. Alle Formen des Noonan-Syndroms werden autosomal-dominant vererbt.
Indikation	I. Klinischer Verdacht auf ein Noonan-Syndrom bei Kleinwuchs, fazialer Dismorphie oder II. pränatale Untersuchung bei intrauteriner Wachstumsretardierung oder verdickter Nackentransparenz
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Stufendiagnostik: NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse (1): Analyse des <i>PTPN11</i> -Gens (2): falls die diagnostische Fragestellung mit Stufe (1) nicht ausreichender geklärt ist: Analyse der Gene <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>RAF1</i> , <i>RIT1</i> und <i>SOS1</i>
Dauer	4-6 Wochen

Thalassämie (alpha) (OMIM #604131)

Gene: *HBA1*, *HBA2*

Genetischer Hintergrund	Die Alpha-Thalassämie wird autosomal-rezessiv vererbt und gehört zu den Hämoglobinopathien. Wie alle Thalassämien kommt sie besonders häufig in Südost-Asien, Arabien, Afrika und in den Mittelmeerländern vor. Ursache der α -Thalassämie ist eine verminderte Synthese der alpha-Globin-Ketten infolge von Deletionen oder Mutationen in den Genen <i>HBA1</i> und <i>HBA2</i> . Das Fehlen von nur einem der vier <i>HBA</i> -Allele ($-\alpha/\alpha\alpha$) hat keine klinische Symptomatik zur Folge. Der Funktionsverlust von zwei bis vier Allelen führt zu einer α -Thalassämie mit unterschiedlichem Schweregrad:
--------------------------------	---

Genetischer Hintergrund	- Thalassaemia minor bei einem Genotyp $--/\alpha\alpha$ oder $-\alpha/-\alpha$, - HbH-Krankheit bei $--/-\alpha$ und Hydrops fetalis Bart bei $--/--$. Die schwerste Form der α -Thalassämie, das Hb-Bart's Hydrops fetalis Syndrom (= homozygote α^0 -Thalassämie), ist häufig prä- oder perinatal letal.
Indikation	I. auffälliges Blutbild und/oder auffällige Hb-Elektrophorese mit Verdacht auf α -Thalassämie oder II. hypochrome mikrozytäre Anämie ohne Eisenmangel oder III. pränatal bei bekannter Mutation beider Eltern oder IV. ergänzende Analyse bei vorliegender <i>HBB</i> -/ <i>HbS</i> -Mutation
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Sanger-Sequenzierung der Gene <i>HBA1</i> und <i>HBA2</i> , Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Thalassämie (beta) (OMIM #613985) <i>HBB</i> -Gen	
Genetischer Hintergrund	Die Beta-Thalassämie wird durch Mutationen im β -Globin-Gen (Hämoglobin beta, <i>HBB</i>) verursacht. Eine verminderte Synthese der β -Globinketten führt zu verschiedenen Formen von Anämien, deren klinische Ausprägung bei heterozygot vorliegenden <i>HBB</i> -Mutationen von asymptomatischen Formen über mildere Symptomatik bis zu lebenslang therapiebedürftigen Formen reicht. Bei den schweren Krankheitsbildern der Thalassaemia major und intermedia liegen <i>HBB</i> -Mutationen in homozygoter oder zusammengesetzt heterozygoter Form vor. Bei einer Thalassaemia minor können die Anlageträger mit einer <i>HBB</i> -Mutation klinisch unauffällig sein. Nur seltene dominante <i>HBB</i> -Mutationen führen in heterozygoter Form zur β -Thalassämie.
Indikation	I. Anämie II. klinischer Verdacht auf β -Thalassämie III. auffällige Hb-Elektrophorese IV. ergänzende Analyse bei vorliegender Mutation im <i>HBA</i> -Genlocus
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Sanger-Sequenzierung des <i>HBB</i> -Gens, Gendosisanalyse
Dauer	3-4 Wochen

Tuberöse Sklerose (OMIM #191100, #613254)Gene: *TSC1*, *TSC2*

Genetischer Hintergrund	Die tuberöse Sklerose ist eine autosomal-dominant vererbte Phakomatose und durch Fehlbildungen des Gehirns, Hautveränderungen und meist gutartige Tumoren in anderen Organsystemen (Angiomyolipome, Nierenzysten, Rhabdomyome) gekennzeichnet. Durch kortikale glioneurale Hamartome kommt es in vielen Fällen zum Auftreten von Epilepsien und kognitiven Beeinträchtigungen. Pränatal treten häufig kardiale Rhabdomyome auf. Die Krankheit ist auf Mutationen in den Tumorsuppressor-Genen <i>TSC1</i> und <i>TSC2</i> zurückzuführen. In 70% der Fälle handelt es sich um Neumutationen.
Indikation	I. V. a. Tuberöse Sklerose oder II. multisystemische Hamartome in Kombination mit neuropsychiatrischen Auffälligkeiten, Intelligenzminderung, Autismus-Spektrum-Erkrankungen oder III. früh beginnende Epilepsie oder IV. pränatale Differentialdiagnostik bei fetalen kardialen Tumore
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Sequenzierung der Gene <i>TSC1</i> und <i>TSC2</i> , Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Zöliakie (OMIM #212750)Gene: *HLA-DQA1* und *HLA-DQB1*

Haplotypen: DQ2(DQA*05/DQB1*02), DQ8(DQA1*03/DQB1*0302)

Genetischer Hintergrund	Die Zöliakie des Kindes, bei Erwachsenen Sprue genannt, ist charakterisiert durch eine lebenslange Überempfindlichkeit gegen das Klebereiweiß Gluten, das in verschiedenen Getreidesorten (Weizen, Roggen, Gerste und Hafer) zu finden ist und als „Bindemittel“ in vielen Lebensmitteln eingesetzt wird. Immunologische Reaktionen führen zur chronischen Entzündung der Dünndarmschleimhaut. Als Folge zeigen sich Durchfallerkrankungen, Fettstühle und Gewichtsverlust. Nur mit einer glutenfreien Diät sind die gefürchteten Spätfolgen (Rückbildung der Darmschleimhaut, Mangelkrankheiten etc.) zu vermeiden. Ungefähr 95% der Zöliakie-Patienten tragen im HLA-System ein sogenanntes „DQ2-Heterodimer“, die überwiegende Mehrzahl der verbleibenden 5% das sogenannte „DQ8-Heterodimer“ und/oder das Risikoallel „DRB1*04“.
Indikation	Glutenunverträglichkeit, V. a. Zöliakie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	LAMP (Loop-mediated isothermal amplification)
Dauer	1-5 Tage

STOFFWECHSELERKRANKUNGEN

Angioödem, hereditär (HAE) (OMIM #106100) Gene: <i>SERPING1</i> , <i>F12</i> (Exon 9), <i>PLG</i> (Exon 9)	
Genetischer Hintergrund	<p>Das HAE (hereditary angioedema) ist eine seltene, aber schwerwiegende Erkrankung, die autosomal-dominant vererbt wird, aber auch als Neumutation auftreten kann. Charakteristische klinische Symptome sind akut auftretende, rezidivierende, nicht-juckende Ödeme der Haut und Schleimhäute, die sich nach zwei bis fünf Tagen spontan zurückbilden. Die Erstmanifestation tritt am häufigsten in der Kindheit und Jugend auf. Mehr als 70% der Patienten weisen Ödeme der gastrointestinalen Schleimhäute auf, die zu abdominellen Koliken mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen und im Extremfall zum Ileus führen können. Schleimhautödeme im Respirationstrakt treten bei ca. zwei Drittel aller Patienten auf und können lebensbedrohlich sein.</p> <p>Die Diagnose des HAE wird durch Messung der C1-Esterase-Inhibitor-Aktivität bzw. -Konzentration im Plasma gestellt. Es werden drei Typen des HAE unterschieden. Für die Typen 1 und 2 sind quantitative (Typ 1) bzw. qualitative Defekte (Typ 2) des C1-Esterase-Inhibitors ursächlich. Zugrunde liegen entsprechende Mutationen im <i>SERPING1</i>-Gen. Seltener ist das HAE Typ 3. Dieses tritt insbesondere Östrogen-abhängig auf, geht mit einem normalen C1-Esterase-Inhibitor im Plasma einher und beruht in einem Teil der Fälle auf Mutationen im <i>F12</i>-Gen. Diese Mutationen wirken aktivierend und finden sich hauptsächlich in Exon 9 des Gens. Ebenfalls mit einem HAE Typ 3 assoziiert ist die Mutation c.988A>G im Exon 9 des <i>PLG</i>-Gens.</p>
Indikation	rezidivierende Schwellungen der Haut und Schleimhäute, schmerzhafte Magen-Darm-Attacken und Larynxödeme
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Sanger-Sequenzierung, Dosisanalyse
Dauer	2-3 Wochen

α1-Antitrypsin-Defizienz (OMIM #613490) <i>SERPINA1</i> -Gen (AAT: Typ M, Z, S)	
Genetischer Hintergrund	<p>Der Alpha-1-Proteinase-Inhibitor-Mangel wird autosomal rezessiv vererbt. Eine Defizienz von Alpha-1-Antitrypsin (AAT), dem wichtigsten Protease-Inhibitor (PI), führt zu Lungenemphysemen, Leberzirrhose und selten auch einer Entzündung des subkutanen Fettgewebes (Pannikulitis). Die klinische Ausprägung ist sehr variabel und reicht von einem Fehlen von Symptomen bis zu lebensbedrohlichen Lungen oder Lebererkrankungen.</p>

Genetischer Hintergrund	In der überwiegenden Zahl der Fälle wird die schwere Form der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz verursacht durch eine homozygot vorliegende „Z-Mutation“ (c.1096G>A, p.Glu366Lys) im <i>SERPINA1</i> -Gen. Bei Patienten mit einer leichteren Form findet sich in der Regel diese Z-Mutation in heterozygoter Form entweder in Kombination mit einem normalen Allel (M) oder mit einer zusätzlichen S-Mutation (c.863A>T, p.Glu288Val). Herkömmlich wird der Genotyp angegeben mit der Bezeichnung für das kodierte Protein Protease Inhibitor (PI) und den entsprechenden Allelen (M, S oder Z).
Indikation	I. Patienten mit erniedrigten Blutplasmaspiegeln von Alpha-1-AT oder positiver Familienanamnese oder II. Neugeborene und Kinder mit chronischer Hepatitis unklarer Genese
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Pyrosequenzierung
Dauer	2-3 Wochen

Cystische Fibrose (Mukoviszidose) (OMIM #277180), *CFTR*-Gen

Genetischer Hintergrund	Cystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) wird durch Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (<i>CFTR</i>)-Gen verursacht. Die klassische Form der CF manifestiert sich mit schwerer Lungenfunktionsstörung, Cholestase und Pankreasinsuffizienz. Außerdem sind atypische mildere Formen beschrieben, z. B. die congenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD), die chronische Bronchitis/Sinusitis, die hereditäre Pankreatitis oder andere respiratorische Erkrankungen. Mukoviszidose wird autosomal-rezessiv vererbt und tritt deshalb in der Regel nur bei biallelischem Nachweis von <i>CFTR</i> -Mutationen auf. Die Häufigkeit der <i>CFTR</i> -Mutationen ist populationsabhängig, beispielsweise findet man die F508del-Mutation in Deutschland bei ca. 72% der Fälle. Inzwischen existieren für bestimmte <i>CFTR</i> -Mutationen bzw. Mutationsklassen bereits zielgerichtete Therapieoptionen.
Indikation	I. Verdacht auf Cystische Fibrose oder II. Verdacht auf CBAVD oder III. Verdacht auf atypische Cystische Fibrose oder IV. Verdacht auf erbliche chronische Pankreatitis oder V. pränatale Untersuchung bei bekannter Mutation beider Eltern
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Stufendiagnostik: (1) häufigste Mutationen gemäß EBM inkl. 5T-Allel (2) Komplettanalyse des <i>CFTR</i> -Gens mittels NGS-Panel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen (Stufe (2) entfällt ggf. abhängig vom Ergebnis der Stufe (1))

Fiebersyndrome, hereditär (OMIM #249100, #134610, #186580, #162800, #615688, #612852, #614204, #609628, #260920, #616050, #611762, #191900, #607115, #120100, #256040, #604416, #142680)

Multigenpanel inklusive *MEFV*-Gen

Genetischer Hintergrund

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) wird durch Mutationen im *MEFV* (**ME**diterranean **Fe**Ver)-Gen verursacht. Das kodierte Protein Pyrin (Synonym: Marenostin) ist assoziiert mit der Interleukin 1-vermittelten Entzündungskaskade. Mit einer Prävalenz von bis zu 1:5 in bestimmten Bevölkerungsgruppen ist FMF die häufigste Form hereditärer periodischer Fiebererkrankungen.

Patienten mit biallelischen *MEFV*-Mutationen weisen typischerweise wiederkehrende Fieberschübe mit begleitender Peritonitis, Arthritis oder Pleuritis auf. Therapeutisch sprechen die Fieberschübe auf niedrig-dosierte Colchizin-Therapie an, wodurch schwere Komplikationen (z. B. Amyloidose) verhindert werden können. Bislang wurde von einem autosomal-rezessiven Vererbungsmodus für FMF ausgegangen, es gibt aber auch Hinweise auf autosomal-dominantes FMF mit variabler Penetranz. Diese Patienten zeigen eine abgeschwächte Symptomatik.

Westeuropäer, die sich mit klinischen Anzeichen eines FMF präsentieren, sind dagegen meist nicht Anlageträger von *MEFV*-Mutationen. Daher ist in diesen Fällen eine differentialdiagnostische Untersuchung anderer hereditärer Fiebersyndrome zu empfehlen.

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen zählen u. a. die autosomal-rezessiv vererbte infantile Hyperimmunglobulinämie (HIDS, Synonym: Hyper IgD-Syndrom) mit periodischen Fieberattacken und systemischen Entzündungsreaktionen (biallelische Mutationen im *MVK*-Gen) und die autosomal-dominanten Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (Muckle-Wells Syndrom, CINCA, FCAS; *NLPR3*-Gen). Ebenfalls bei Kleinkindern tritt das autosomal-dominant vererbte Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-assoziierte Periodische Syndrom mit rezidivierenden Fieberschüben (TRAPS; *TNFRSF1A*-Gen) auf. Klinisch präsentieren sich die Patienten mit wochenlangen Episoden von hohem Fieber, gastrointestinalen Beschwerden und Muskelschmerzen. 25% der TRAPS-Patienten entwickeln eine AA-Amyloidose. Das autosomal-dominant vererbte Blau Syndrom (*NOD2*-Gen) präsentiert sich in Form von Arthritis, Uveitis, Hautausschlägen und granulomatösen Entzündungen.

Weitere, zum Teil äußerst seltene autosomal-dominant und autosomal-rezessiv vererbte (früh-) kindliche Fiebersyndrome, sind das NLRP12-assoziierte hereditäre Periodische Fiebersyndrom (FCAS2; *NLRP12*-Gen), ELANE-assoziierte Neutropenien (Mutationen im *ELANE*-Gen), die sterile multifokale Osteomyelitis mit Periostitis und Pustulose

Genetischer Hintergrund	(DIRA; <i>IL1RN</i> -Gen), das DITRA-Syndrom (<i>IL36RN</i> -Gen), das Majeed-Syndrom (<i>LPIN2</i> -Gen), das NLR4-abhängige autoinflammatorische Syndrom mit Makrophagen-Aktivierungssyndrom (AIFEC; <i>NLR4</i> -Gen), das Proteasom-assoziierte autoinflammatorische Syndrom (PRAAS1; <i>PSMB8</i> -Gen), das Syndrom mit Pyogener steriler Arthritis, Pyoderma gangraenosum und Akne (PAPA; <i>PSTPIP1</i> -Gen) und die Vaskulitis durch ADA2-Mangel (VAHS; Mutationen im <i>ADA2</i> -Gen, Synonym: <i>CECR1</i> -Gen).
Indikation	I. rezidivierende Fieberschübe unklarer Genese oder II. unklare Arthritis oder III. rezidivierende gastrointestinale Beschwerden oder Urtikaria mit Fieber
Material	2 ml EDTA Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Hämochromatose, hereditär (OMIM #235200)

HFE-Gen (Mutationen: C282Y, H63D)

Genetischer Hintergrund	Die hereditäre Hämochromatose ist eine angeborene Eisenspeicherkrankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang. Das Erkrankungsalter liegt typischerweise zwischen 40 und 60 Jahren. Eine frühzeitige Diagnosestellung und entsprechende Therapie kann die schweren Organschäden (z. B. Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom) verhindern, die als Folge der unbehandelten Erkrankung auftreten können. Bei ca. 85-90% der Hämochromatose-Patienten findet man im <i>HFE</i> -Gen eine homozygote Punktmutation, die im entsprechenden Protein zu einem Aminosäureaustausch von Cystein nach Tyrosin an Position 282 (C282Y) führt. Des Weiteren zeigen einige Patienten die C282Y-Mutation nur auf einem Allel und auf dem anderen Allel eine zweite Punktmutation, die zu einer Substitution des Histidins an Position 63 zu Asparaginsäure (H63D) führt. Diese kombinierte Heterozygotie C282Y/H63D kann eine hereditäre Hämochromatose hervorrufen, zeigt jedoch nur eine geringe Penetranz von 1-2%. Patienten mit Homozygotie für H63D entwickeln selten eine signifikante Eisenüberladung. Hämochromatose kann durch Aderlass behandelt werden.
Indikation	I. Klinisch oder laborchemisch begründeter Verdacht auf Hämochromatose, vor allem bei Hepatopathien II. klassische klinische Trias: (1) Arthralgie (2) „Bronze“ Diabetes mellitus (3) Hepatopathie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	LAMP (Loop-mediated isothermal amplification)
Dauer	1-5 Tage

Hypercholesterinämie, familiär (OMIM #143890, #144010, #603813, #603776)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Eine Hypercholesterinämie kann neben Formen, die durch Ernährung, Medikamente, während einer Schwangerschaft oder infolge verschiedener Grunderkrankungen (z. B. Diabetes, Hypothyreose oder Nephrotisches Syndrom) auch häufig genetisch bedingt auftreten. Mit einer Prävalenz von etwa 1:280 in Deutschland ist die familiäre Hypercholesterinämie (FH) eine der häufigsten monogenen Erkrankungen. Bei etwa 70-95% der Patienten mit einer autosomal-dominanten Form der FH liegt eine pathogene Mutation in einem der Gene <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> oder <i>PCSK9</i> vor. In 85-90% der Fälle ist das Gen des LDL-Rezeptors (<i>LDLR</i>) betroffen. Heterozygote Träger von <i>APOB</i> -Mutationen weisen einen Cholesteringehalt von 200-450 mg/dl auf, bei homozygoten Trägern können die Werte auch höher sein. Das <i>PCSK9</i> -Gen reguliert über die LDL-Rezeptoren maßgeblich den LDL-Cholesterinspiegel. Eine seltene rezessiv erbliche Form der familiären Hypercholesterinämie wird durch homozygote oder compound heterozygote Mutationen in dem LDL-R-Adapterprotein 1-Gen (<i>LDLRAP1</i>) verursacht.
Indikation	I. LDL-C > 190mg/dl (Kinder > 155mg/dl) oder II. positive Familienanamnese für Hypercholesterinämie oder III. frühzeitige koronare Herzerkrankungen oder Xanthome
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Panel für die Gene <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>LDLRAP1</i> und <i>PCSK9</i> , Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

MODY, Typen 1-14 (OMIM #125850, #125851, #600496, #606392, #137920, #606394, #610508, #609812, #612225, #613370, #613375, #256450, #616329, #616511)

Multigenpanel (MODY 1-14)

Genetischer Hintergrund	MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ist eine Form des monogenen Diabetes mellitus und wird im Gegensatz zu Typ 1 oder Typ 2 Diabetes durch Mutationen verschiedener Gene verursacht, die einem autosomal-dominanten Erbgang folgen. Diese Gendefekte führen zu Insulinmangel infolge einer gestörten Funktion der pankreatischen Betazellen. Patienten mit MODY erkranken in der Regel im jungen Erwachsenenalter. Die Häufigkeit des MODY wird auf bis zu 5% aller Diabetiker geschätzt. MODY-Patienten weisen meistens Mutationen in einem der folgenden CORE-Gene auf: <i>HNF1A</i> (MODY3, 50-70%), <i>GCK</i> (MODY2, 20-30%),
--------------------------------	--

Genetischer Hintergrund	<i>HNFA4</i> (MODY1, ca. 5%), <i>HNFA1B</i> (MODY5, ca. 5%) oder <i>PDX1</i> (MODY4, weniger als 1%). Im Gegensatz zu den therapiebedürftigen MODY Typen 1 und 3 führt MODY2 zu einer anhaltend milden Hyperglykämie, die in den meisten Fällen durch Diät ohne medikamentöse Therapie behandelbar ist. MODY4 führt aufgrund einer fehlerhaften Transkriptionsregulation des Insulins zu einer verminderten Insulinproduktion. Für MODY Typ 5 sind zudem Nierenzysten und Genitalfehlbildungen charakteristisch. Darüber hinaus wurden neun weitere MODY-Loci (MODY 6 bis MODY 14) beschrieben. Mutationen in diesen Loci sind sehr selten und bei weniger als 1% aller MODY-Patienten nachweisbar.
Indikation	I. familiär gehäuftes Auftreten eines Diabetes oder II. Differentialdiagnose bei Manifestation des Diabetes bei Normalgewichtigen im jungen Erwachsenenalter oder III. juveniler Diabetes ohne Autoantikörper gegen Beta-Zellen
Material	2 ml EDTA Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	ca. 4-6 Wochen

Morbus Meulengracht (OMIM #143500)

UGT1A1-Gen (*UGT1A1**28 Polymorphismus)

Genetischer Hintergrund	<p>Morbus Meulengracht (alternativ bezeichnet als Gilbert-Syndrom) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung der Bilirubinkonjugation mit einer Häufigkeit von ca. 10% in der weißen Bevölkerung, Dabei tritt eine milde, unkonjugierte, nicht-hämolytische Hyperbilirubinämie ohne Leberschädigung auf.</p> <p>Der Bilirubinkonzentration bleibt definitionsgemäß unterhalb von 6 mg/dl. Ursache ist meist eine Dinukleotidexpansion im Promotorbereich des Uridindiphosphat-Glukuronosyl-transferase 1A1 (<i>UGT1A1</i>)-Gens: <i>UGT1A1</i>*28. Bei Normalpersonen finden sich 6 TA-Wiederholungen im <i>UGT1A1</i>-Promotor mit der Sequenz A(TA)₆TAA. Mutationen im kodierenden Bereich des <i>UGT1A1</i>-Gens, die das Protein inaktivieren, sind dagegen mit dem schweren Krankheitsbild des Crigler-Najjar-Syndrom assoziiert. Der Phänotyp bei gestörter Glucuronidierung umfasst ein kontinuierliches Spektrum veränderter Bilirubinkonjugation und wird zudem durch Umweltfaktoren und Ernährung (Fett, Alkohol- und Nikotingenuss) modifiziert. Bei Anlageträgern mutierter <i>UGT1A1</i>-Allele können bei der Therapie mit dem Chemotherapeutikum Irinotecan (CPT-11) bzw. dem antiviralen Proteaseinhibitor Atazanavir schwere Nebenwirkungen auftreten.</p>
--------------------------------	---

Indikation	I. Hyperbilirubinämie unklarer Genese oder II. vor geplanter Therapie mit Irinotecan oder HIV-Therapie oder III. bei positiver Familienanamnese
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Pyrosequenzierung
Dauer	1-2 Wochen

Morbus Wilson (OMIM #277900) <i>ATP7B</i> -Gen	
Genetischer Hintergrund	Bei Morbus Wilson liegt eine genetisch bedingte Störung im Kupferstoffwechsel vor, die überwiegend zu Leberschädigungen (Cholestase, Hepatopathie) und neurologischen Störungen (Schriftbildveränderung, Tremor) führt. Zusätzlich werden durch Kupferablagerungen u. a. auch Veränderungen in der Niere und in den Augen („Kayser-Fleischer-Kornealring“ bei bis zu 95% der Patienten) sowie eine hämolytische Anämie beobachtet. Der Erkrankungsverlauf ist hinsichtlich Schweregrad und Symptomatik sehr variabel. Die autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung wird durch Mutationen des ATPase-7b Kupfertransporter-Gens (<i>ATP7B</i>) verursacht. Dabei kann überschüssiges Kupfer, das mit der Nahrung aufgenommen wird, nicht mehr ausreichend ausgeschieden werden und reichert sich mit entsprechend toxischer Wirkung in verschiedenen Organen an.
Indikation	I. auffällige Leberwerte im Kindesalter nach Ausschluss einer infektiösen Hepatitis oder II. erhöhte Ausscheidung von Kupfer im 24-h-Urin oder III. Kayser-Fleischer-Kornealring mit neurologischen Symptomen (unklare Bewegungsstörungen und Verhaltensänderungen) oder IV. erniedrigte Werte für Coeruloplasmin im Serum oder V. erhöhte Kupferwerte in der Leberbiopsie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Sequenzierung des <i>ATP7B</i> -Gens, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Pankreatitis, hereditär (OMIM #167800) Multigenpanel	
Genetischer Hintergrund	Ursache einer Pankreatitis können Mutationen im kationischen Trypsinogen (<i>PRSS1</i>)-Gen sein, die bei ca. 15% der Patienten mit familiärer Häufung nachgewiesen werden können (bei autosomal-dominanter Vererbung sogar bei 75%).

Genetischer Hintergrund	Zudem lassen sich Mutationen im Serinprotease-Inhibitor, Kazal-Typ 1 (<i>SPINK1</i>)/ Pancreatic secretory trypsin inhibitor (<i>PSTI</i>)-Gen bei ca. 30% der Patienten mit familiärer bzw. sporadischer Pankreatitis nachweisen. Des Weiteren wurden Mutationen in den Genen für Chymotrypsinogen C (<i>CTRC</i>) und Carboxypeptidase A1 (<i>CPA1</i>) als Risikofaktoren für das Auftreten einer nicht-alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis beschrieben. Bei Trägern von <i>CPA1</i> -Mutationen treten die Symptome oft bereits in jungen Jahren auf. Bei ca. 32% der Pankreatitis-Patienten sind biallelische Mutationen im <i>CFTR</i> -Gen krankheitsursächlich, die bei ca. 9% in compound heterozygoter Form und seltener auch in Kombination mit Mutationen im <i>PRSS1</i> - bzw. <i>SPINK1</i> -Gen nachgewiesen werden. Eine chronische Pankreatitis stellt zudem einen Risikofaktor für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms dar.
Indikation	I. akute Pankreatitis in Kindheit und Jugend und/oder positive Familienanamnese oder II. rezidivierende Pankreatitis oder III. chronische Pankreatitis vor dem 35. Lebensjahr oder IV. Pankreaskarzinom vor dem 45. Lebensjahr
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Panel für die Gene <i>PRSS1</i> , <i>SPINK1/PSTI</i> , <i>CFTR</i> , <i>CTRC</i> und <i>CPA1</i> , Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

TUMORERKRANKUNGEN

***BRCA1* / *BRCA2*-Diagnostik vor geplanter PARP-Inhibitoren Therapie (OMIM #604370, #612555)**
Gene: *BRCA1*, *BRCA2*

Genetischer Hintergrund	PARP-Inhibitoren (Handelsnamen z. B. Lynparza, Zejula, Rubraca, Talzena) sind Hemmstoffe der Poly-ADP-Ribose-Polymerasen (PARP1 und PARP2), die an der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen beteiligt sind. Die Blockierung von PARP durch einen PARP-Inhibitor führt zu einer Fehlfunktion der DNA-Reparaturmaschinerie (PARP-Trapping) und beim nächsten Durchlauf der Replikationsgabel entstehen Doppelstrangbrüche. <i>BRCA1</i> - oder <i>BRCA2</i> -defizienten Tumorzellen fehlt zudem die Fähigkeit zur homologen Rekombinationsreparatur (HRR), wodurch diese die entstehenden Doppelstrangbrüche nicht sequenztreu reparieren können. Der HRR-Pathway hat neben <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> weitere Komponenten. Daher besteht die Möglichkeit, dass auch Patienten ohne Keimbahnmutation in den Genen <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> aber mit defektem Doppelstrangreparatur-Mechanismus („BRCAness“) von einer Behandlung mit PARP-Inhibitoren profitieren.
--------------------------------	--

Indikation	<p>Ein Kriterium muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom • metastasiertes und kastrationsresistentes Prostatakarzinom • nach mindestens 16-wöchiger platinhaltiger Behandlung in der Erstlinien-Chemotherapie nicht progredientes, metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas • platinsensitives, fortgeschrittenes oder rezidiertes oder progressives high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Panel für die Gene <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> , Gendosisanalyse
Dauer	ca. 4 Wochen

<p>Hereditäres Brust- und Ovarialkarzinom (HBOC) (OMIM #612555, #614291, #604370, #613399, # 114480) Gene: <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>CHEK2</i>, <i>PALB2</i>, <i>RAD51C</i>, zusätzlich ggf.: <i>ATM</i>, <i>BRIP1</i>, <i>CDH1</i>, <i>RAD51D</i>, <i>TP53</i></p>	
Genetischer Hintergrund	<p>Brustkrebserkrankungen treten überwiegend sporadisch auf. Bei etwa 5-10% deuten eine familiäre Häufung und ein frühzeitiges Erkrankungsalter auf eine genetische Ursache hin. Bei bis zu 50% dieser Fälle können Mutationen in den Genen <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> (BRest CAncer, early-onset) nachgewiesen werden. Die Vererbung der Disposition folgt einem autosomal-dominanten Erbgang. Eine Krebserkrankung tritt dann auf, wenn bei Anlageträgern einer Keimbahnmutation im Laufe des Lebens zusätzlich die zweite Genkopie auf dem anderen Allel durch eine somatische Mutation inaktiviert wird. Das Vorliegen einer Mutation im <i>BRCA1</i>- oder <i>BRCA2</i>-Gen erhöht deutlich das Risiko für eine Erkrankung an Brustkrebs auf 60-80% und/oder Eierstockkrebs auf 20-40% („unvollständige Penetranz“). Für männliche Mutationsträger besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Mammakarzinome. Zusätzlich ist auch das Risiko für Prostata-, Pankreas-, Magen- oder kolorektale Karzinome erhöht. Inzwischen wurden weitere Kandidatengene für eine Risikoerhöhung bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs identifiziert (u. a. <i>CHEK2</i>, <i>PALB2</i>, <i>PTEN</i>, <i>TP53</i>, <i>CDH1</i>, <i>RAD51C</i>, <i>RAD51D</i>, <i>STK11</i> und <i>ATM</i>).</p>
Indikation	<p>Ein Kriterium muss innerhalb eines Familienzweiges erfüllt sein</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens drei Frauen sind an Brustkrebs erkrankt • mindestens zwei Frauen sind an Brustkrebs erkrankt, davon eine vor dem 51. Lebensjahr • mindestens eine Frau ist an Brustkrebs erkrankt und eine Frau an Eierstockkrebs

Indikation	<ul style="list-style-type: none"> • mindestens zwei Frauen sind an Eierstockkrebs erkrankt • mindestens eine Frau ist an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt • mindestens eine Frau ist mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt • mindestens eine Frau ist mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt • mindestens ein Mann ist an Brustkrebs erkrankt und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP, MAP) (OMIM

#175100, #608456)

Gene: *APC*, *MUTYH*

Genetischer Hintergrund	<p>Die Familiäre Adenomatöse Polyposis coli (FAP) ist eine autosomal-dominant vererbte familiäre Tumorprädisposition mit hoher Penetranz. Im Normalfall entwickeln die Betroffenen bereits in frühem Lebensalter hunderte bis tausende adenomatöse kolorektale Polypen mit hohem Entartungspotenzial.</p> <p>Beim Gardner Syndrom (einer Variante der FAP) treten neben den kolorektalen Adenomen auch Osteome, Desmoid-Tumoren und andere Neoplasien auf. In ca. 80% aller Fälle einer klassischen FAP liegt der Erkrankung eine Mutation im <i>APC</i>-Gen zugrunde. Die <i>MUTYH</i>-assoziierte Polyposis (MAP) ist eine autosomal-rezessive Form, die im Vergleich zur FAP durch einen deutlich milderen Phänotyp mit deutlich weniger Polypen gekennzeichnet ist. Bei ca. 30% aller MAP-Fälle werden biallelische Mutationen im <i>MUTYH</i>-Gen identifiziert.</p>
Indikation	<p>I. Verdacht auf FAP oder</p> <p>II. Verdacht auf attenuierte FAP oder</p> <p>III. Verdacht auf familiäre Polyposis</p>
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Panel für die Gene <i>APC</i> und <i>MUTYH</i> , Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Familiäre juvenile Polyposis (FJP) (OMIM #174900)

Gene: *BMPR1A*, *SMAD*

Genetischer Hintergrund	Die Juvenile Polyposis coli (JPS) ist eine autosomal-dominant vererbte Krankheit. Sie ist durch das Auftreten hamartomatöser Polypen des Magens, des Dünndarmes, des Kolons und des Rektums gekennzeichnet, die sich in ca. 20% der Fälle zu Adenokarzinomen weiterentwickeln können. Bis zu 30% aller Fälle können auf Mutationen im <i>BMPR1A</i> - oder <i>SMAD4</i> -Gen zurückgeführt werden. Differentialdiagnostisch ist die JPS von den PTEN Hamartoma-Tumor-Syndromen (PHTS) wie dem Cowden- und dem Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom zu unterscheiden, denen Mutationen im <i>PTEN</i> -Gen zugrunde liegen.
Indikation	I. Hamartomatöse Polypen des Magens, Dünndarmes, Kolons und/oder Rektums oder II. Verdacht auf Juvenile Polyposis coli
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Panel für die Gene <i>BMPR1A</i> und <i>SMAD</i> , Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC)

(OMIM #613244, #120435, #609310, #614350, #614337)

Gene: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*

Genetischer Hintergrund	Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (hereditary nonpolyposis colorectal cancer = HNPCC) ist die häufigste Form der autosomal-dominant vererbten Dickdarmkreberkrankungen. Bei den Patienten treten meist bereits in jungen Jahren einzelne kolorektale Adenome oder Karzinome auf und es besteht zeitlebens ein stark erhöhtes Karzinomrisiko. Inzwischen sind mindestens vier sogenannte DNA-Reparatur-Gene bekannt (<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>), in denen Mutationen zu einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome und andere HNPCC-assoziierte Karzinome (Endometrium, Ovar, Dünndarm, Magen, Urothel, Haut, hepatobiliäres System und Gehirn) führen. Familienangehörige ersten Grades eines Mutationsträgers haben ein Risiko von 50%, selbst Anlageträger dieser Mutation zu sein. Bei Mutationsträgern liegt das Erkrankungsrisiko für kolorektale Karzinome oder Neoplasien in anderen Organen bis zum 80. Lebensjahr bei etwa 80%.
--------------------------------	--

Indikation	<p>I. Klinischer Verdacht auf HNPCC bei erfüllten Amsterdam-II-Kriterien in der Familienanamnese:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens drei Familienmitglieder mit HNPCC-assoziierten Karzinomen (Kolon, Endometrium, Dünndarm, Urothel) und • Mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen und • Ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen und • Ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre und • klinischer Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis oder <p>II. Histopathologischer Verdacht auf HNPCC bei Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) und/oder immunhistochemischer Ausfall eines oder mehrerer MMR-Proteine (MLH1, PMS2, MLH2 oder MSH6)</p>
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Kolonkarzinom (OMIM #114500, #609265, #608456, #615083, #612591, #158350, #175200)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	<p>Kolorektale Karzinome treten meist sporadisch und nach dem 65.-70. Lebensjahr auf. Ein frühzeitiges Erkrankungsalter und eine familiäre Häufung weisen in 2% der Fälle allerdings auf einen genetischen Hintergrund der Erkrankung hin.</p> <p>Falls sich pathologisch keine Hinweise auf hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC) oder eine familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) ergeben, können Mutationen in vielen weiteren Genen wie <i>BMPRI1A</i>, <i>SMAD4</i> (Juvenile Polyposis Coli), <i>MUTYH</i> (<i>MUTYH</i>-assoziierte Polyposis), <i>STK11</i> (Peutz-Jeghers-Syndrom), <i>TP53</i> und <i>CHEK2</i> (Li-Fraumeni-Syndrom), <i>POLD1</i>, <i>POLE</i> oder <i>PTEN</i> (Cowden Syndrom 1) ursächlich sein.</p>
Indikation	<p>I. kolorektales Karzinom mit positiver Familienanamnese oder</p> <p>II. familiärer Häufung kolorektaler Karzinome ohne vollständig erfüllte Amsterdam-II-Kriterien</p>
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Kolonkarzinom mit Polyposis (OMIM #175100, #174900, #608456, #617100, #616415, #615083, #612591, #158350, #175200)

Multigenpanel

<p>Genetischer Hintergrund</p>	<p>Kolorektale Tumorerkrankungen gehören zu den häufigsten Tumorerkrankungen weltweit und treten meistens sporadisch auf. Für etwa 15 bis 35% der familiären Fälle kann eine genetische Prädisposition für ein Polyposis-Syndrom nachgewiesen werden. Bei einer großen Anzahl kolorektaler Polypen (>10) ist die genetische Testung auf Mutationen im <i>APC</i>- und im <i>MUTYH</i>-Gen indiziert, die zu familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) bzw. <i>MUTYH</i>-assoziierter Polyposis (MAP) führen. Ein milderer Verlauf von autosomal-dominant vererbter FAP wird oft als attenuierte FAP (AFAP) bezeichnet und ähnelt der autosomal-rezessiven MAP. Ebenso charakterisiert durch eine Häufung von kolorektalen Karzinomen mit meist jungem Erkrankungsalter (>40 Jahre) ist die Polymerase Proofreading-assozierte Polyposis (PPAP). Ursächlich für PPAP sind Mutationen in den Genen <i>POLD1</i> und <i>POLE</i>. Bei den bisher identifizierten Familien zeigte sich eine starke Variabilität des Krankheitsverlaufs im Hinblick auf die Anzahl der Polypen (>5), das Erkrankungsalter und das individuelle Tumorrisiko. Die Familienanamnese zeigt häufig weitere familiäre Tumore (z. B. Mammakarzinom). Zudem sind weitere Gene bekannt, deren Mutationen mit einer Polyposis assoziiert sein können: <i>BMPR1A</i>, <i>SMAD4</i> (Juvenile Polyposis Coli), <i>GREM1</i> (Hereditary mixed polyposis syndrome, HMPS), <i>MSH3</i>, <i>NTHL1</i> (Mismatch repair gene biallelic inactivation-related adenomatous polyposis), <i>STK11</i> (Peutz-Jeghers-Syndrom) und <i>PTEN</i> (Cowden-Syndrom 1).</p>
<p>Indikation</p>	<p>I. kolorektales Karzinom und Nachweis von mehr als 5 Polypen oder II. Verdacht auf familiäres kolorektales Karzinom ohne erfüllte Amsterdam-II-Kriterien</p>
<p>Material</p>	<p>2 ml EDTA-Blut</p>
<p>Methodik</p>	<p>NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse</p>
<p>Dauer</p>	<p>4-6 Wochen</p>

Li-Fraumeni-Syndrom/Tumorprädispositionssyndrom (LFS, LFS2, TPDS) (OMIM #151623, #609265, #614327)

Gene: *CHEK2*, *BAP1*, *TP53*

Genetischer Hintergrund	<p>Das Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) ist ein autosomal-dominant vererbtes Tumorprädispositionssyndrom junger Menschen. Da das assoziierte <i>TP53</i>-Gen in allen Geweben exprimiert wird, kann jede Art von Tumor in jedem Alter auftreten. Charakteristisch sind Osteosarkome, Weichteilsarkome und Mammakarzinome sowie Leukämien, Lymphome, Hirntumore und eine Vielzahl weiterer Tumorarten. In etwa 70% der LFS-Familien wird eine Keimbahn-Mutation im <i>TP53</i>-Gen gefunden. In einigen Familien wurde eine Keimbahnmutation im <i>CHEK2</i>-Gen nachgewiesen.</p> <p>Für Träger einer pathogenen Mutation im <i>TP53</i>-Gen beträgt die altersabhängige Penetranz für eine maligne Tumorerkrankung, 15% im Alter von 15 Jahren, 80% für 50-jährige Frauen und 40-70% für gleichaltrige Männer.</p> <p>Dieser signifikante Unterschied zwischen beiden Geschlechtern wird fast vollständig durch das hohe Risiko weiblicher Anlageträgerinnen für Mammakarzinome erklärt. Im Alter von über 70 Jahren beträgt das Erkrankungsrisiko für beide Geschlechter 70 bis 100%. Besonders nach Bestrahlung ist das Risiko für einen Zweitumor hoch.</p> <p>Auch das <i>BAP1</i>-Gen ist assoziiert mit Tumorprädispositionssyndromen, die die Haut, Augen, Nieren und das Mesothel betreffen können.</p>
Indikation	<p>I. V. a. Li-Fraumeni-Syndrom oder</p> <p>II. Individuum mit einem zum LFS-Tumorspektrum gehörenden Tumor ED < 46 Jahre und mindestens einem Verwandten 1. oder 2. Grades mit einem LFS-Tumor ED < 56 Jahre oder Individuum mit multiplen Tumoren, von denen zwei zum LFS-Tumor-Spektrum gehören, wobei der erste vor dem 46. Lebensjahr auftritt oder</p> <p>III. Individuum mit adenoid-zystischem Karzinom oder Choroidplexuskarzinom oder einem anaplastischen embryonalen Rhabdomyosarkom unabhängig von der Familienanamnese oder</p> <p>IV. Mammakarzinom ED vor dem 31. Lebensjahr</p>
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Panel für die Gene <i>CHEK2</i> , <i>BAP1</i> und <i>TP53</i> , Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Magenkarzinom (OMIM #137215, #174900, #609265, #613244, #609310, #120435, #600678, #600259, #175200, #151623)
Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Bei etwa 10% der Magenkarzinompatienten deutet eine familiäre Häufung oder ein frühzeitiges Erkrankungsalter auf eine genetische Ursache hin. Mutationen im <i>CDH1</i> -Gen sind für das Auftreten eines Teils der Magenkarzinome vom diffusen Typ verantwortlich und erhöhen das Lebenszeitrisko zu erkranken auf 80%. Magenkarzinome treten allerdings auch als Manifestation verschiedener anderer genetischer Tumorprädispositions-Syndrome wie dem Lynch-Syndrom II (Mutationen im <i>MSH2</i> -Gen), der familiären adenomatösen Polyposis (Mutationen im <i>APC</i> -Gen), dem Peutz-Jeghers-Syndrom (Mutationen im <i>STK11</i> -Gen), dem Cowden-Syndrom (Mutationen im <i>PTEN</i> -Gen) oder dem Li-Fraumeni-Syndrom (Mutationen im <i>TP53</i> -Gen) auf. In allen Fällen folgt die Vererbung einem autosomal-dominanten Erbgang.
Indikation	I. Verdacht auf familiäres Magenkarzinom: Indexpatient plus mindestens ein weiterer betroffener Familienangehöriger mit Magen- oder kolorektalem Karzinom oder II. Diffuses Magenkarzinom mit familiär gehäuften Auftreten
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Malignes Melanom (OMIM #606719, #609048, #614327, #613347, #614456, #615848, #615134) Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Bei etwa 10% aller Patienten mit malignem Melanom deuten frühes Erkrankungsalter, Rezidive oder familiäre Häufung auf eine genetische Prädisposition hin. Unter diesen Voraussetzungen ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Krankheit eine Mutation im <i>CDKN2A</i> -Gen zugrunde liegt 10-20%. Träger von Mutationen im <i>CDKN2A</i> -Gen tragen neben einem erhöhten Hautkrebsrisiko auch ein erhöhtes Risiko, am Pankreaskarzinom oder am zerebralen Astrozytom zu erkranken. Neben Mutationen in <i>CDKN2A</i> wurden in seltenen Fällen des familiären malignen Melanoms auch Mutationen in weiteren Genen wie z. B. <i>CDK4</i> , <i>BAP1</i> und <i>BRCA2</i> identifiziert.
Indikation	Indexpatient mit malignem Melanom und ein weiterer Familienangehöriger mit malignem Melanom, Pankreaskarzinom oder Astrozytom
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Nierenkarzinom (OMIM #605074, #606812, #135150, #609265, #158350, #609322, #151623, #191100, #613254, #193300)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Für das hereditäre papilläre Nierenkarzinom Typ1 (HPRCC) sind multiple bilaterale papilläre Nierenzellkarzinome charakteristisch. Ca. 10-15% aller Nierenzellkarzinome werden histologisch dem papillären Typ zugeordnet. Während der überwiegende Teil aller Nierenzellkarzinome sporadisch auftritt, wird in seltenen Fällen eine familiäre Häufung beobachtet. HPRCC ist ein durch Keimbahnmutationen im <i>MET</i> -Protoonkogen autosomal-dominant vererbtes Tumorsyndrom mit unvollständiger Penetranz. Das HPRCC ist klinisch manchmal schwer von anderen erblichen Tumorsyndromen wie dem Von-Hippel-Lindau Syndrom (<i>VHL</i> -Gen), dem Birt-Hogg-Dubé Syndrom (<i>FLCN</i> -Gen) und der erblichen Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom (HLRCC, <i>FH</i> -Gen), die ebenfalls mit Nierenkarzinomen einhergehen, zu unterscheiden. Nierenzellkarzinome können zudem im Rahmen eines Cowden-Syndroms (<i>PTEN</i> -Gen) oder eines Li-Fraumeni-Syndroms auftreten (Gene: <i>TP53</i> und <i>CHEK2</i>).
Indikation	I. papilläres Nierenzellkarzinom beim Indexpatienten und mindestens ein weiterer Familienangehöriger mit assoziiertem Tumor oder II. frühes Erkrankungsalter bei Erstdiagnose des Nierenkarzinoms
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Ovarialkarzinom (OMIM #114480, #609310, #120435, #614350, #614291, #175200)

Multigenpanel (exklusive *BRCA1* / *BRCA2*-Gen)

Genetischer Hintergrund	Die überwiegende Anzahl erblicher Ovarialkarzinome sind auf Keimbahnmutationen in den Genen <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> und auf Mutationen der Mismatch-Reparaturgene <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> und <i>MSH6</i> (hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC) zurückzuführen. Auch das Vorliegen eines Peutz-Jeghers Syndroms (Mutationen im <i>STK11</i> -Gen) kann zum Auftreten von Tumoren des Ovars (meist Keimstrang-Stroma-Tumoren) führen. Weiterhin wurden pathogene Mutationen in den Genen <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> und <i>BRIP1</i> als Risikofaktoren identifiziert.
Indikation	I. Verdacht auf familiäres Ovarialkarzinom und HBOC-Kriterien nicht vollständig erfüllt oder II. als weiterführende Untersuchung, wenn ein unauffälliges Ergebnis der <i>BRCA1</i> -/ <i>BRCA2</i> -Diagnostik bereits vorliegt

Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Pankreaskarzinom (OMIM #614320, #613347, #606719, #175200, #613348, #151623)
Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Ca. 3% aller duktaalen Pankreaskarzinome liegt eine genetische Ursache zugrunde. Am häufigsten ist das familiäre Pankreaskarzinom (FPC) welches zum Teil auf Mutationen im <i>PALB2</i> -Gen zurückzuführen ist. Das Pankreaskarzinom tritt allerdings auch als Manifestation verschiedener anderer Tumorsyndrome wie dem Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS; Mutationen im <i>STK11</i> -Gen; 18,5-fache Risikoerhöhung), dem familiären Pankreaskarzinom-Melanom-Syndrom (PCMS; Mutationen im <i>CDKN2A</i> -Gen; 13-22-fache Risikoerhöhung) dem Li-Fraumeni-Syndrom (LFS; Mutationen im <i>TP53</i> -Gen) oder infolge einer hereditären Pankreatitis auf. Des Weiteren haben Patienten mit hereditärem Brust- und Ovarialkarzinom (Mutationen im <i>BRCA1</i> - oder <i>BRCA2</i> -Gen), Patienten mit Lynch-Syndrom (HNPCC; Mutationen im <i>MLH1</i> -, <i>MSH2</i> -, <i>MSH6</i> - oder <i>PMS2</i> -Gen) und Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis coli (FAP; Mutationen im <i>APC</i> -Gen) ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Zudem zeigen neuere Forschungsergebnisse, dass Mutationen in den Genen <i>ATM</i> , <i>CDC73</i> , <i>CHEK2</i> und <i>PTEN</i> das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, erhöhen.
Indikation	I. V. a. familiäre Pankreaskarzinom aufgrund positiver Familienanamnese oder jungem Erkrankungsalter oder II. bei metastasierendem Pankreaskarzinom vor geplanter PARP-Inhibitoren Therapie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom (OMIM #171300, #601650, #614165, #15310, #605373, #168000, #131100, #162200), Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Phäochromozytome und Paragangliome sind gutartige, katecholaminsekretierende oder auch nicht-sekretierende Tumoren des Nebennierenmarks (Phäochromozytom) oder der extraadrenalen autonomen Ganglien des parasymphatischen oder sympathischen Nervensystems (Paragangliom).
--------------------------------	---

Genetischer Hintergrund	<p>Circa 10% der Phäochromozytome und 10-40% der Paragangliome sind maligne und können Metastasen bilden. Durch die Hypersekretion der Katecholamine manifestieren sich klinische Symptome wie Bluthochdruck, Schweißausbrüche, Kopfschmerzen oder Hämaturie. Nicht-sezernierende (parasymphatische) Paragangliome liegen dagegen im Kopf- und Halsbereich und fallen als wachsende Tumoren auf, die durch Raumforderung Tinnitus, Schluckbeschwerden, Schmerzen und andere Symptome auslösen. 10% aller autosomal-dominant vererbten Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrome sind durch Keimbahnmutationen in den Genen <i>SDHA</i>, <i>SDHB</i>, <i>SDHC</i>, <i>SDHD</i> und <i>SDHAF2</i>, die den Komplex II der mitochondrialen Atmungskette aufbauen, bedingt. Für <i>SDHD</i> und <i>SDHAF2</i> gilt, dass die Krankheit aufgrund maternalem Imprintings nur durch den Vater vererbt werden kann. Mutationen in den Genen <i>MAX</i> und <i>TMEM127</i> bewirken das Auftreten isolierter, autosomal-dominanter Phäochromozytome. Phäochromozytome treten auch im Rahmen einer Multiplen Endokrinen Neoplasie vom Typ I (<i>MEN1</i>; <i>MEN1</i>-Gen) oder vom Typ IIA/IIB (<i>MEN2A</i>, <i>MEN2B</i>; <i>RET</i>-Protoonkogen) auf. Auch Patienten mit dem von-Hippel-Lindau-Syndrom (<i>VHL</i>; <i>VHL</i>-Gen) und in seltenen Fällen auch Patienten mit Neurofibromatose Typ I (Morbus Recklinghausen, <i>NF1</i>; <i>NF1</i>-Gen) können Phäochromozytome entwickeln.</p>
Indikation	Differentialdiagnostik Paragangliom/Phäochromozytom isoliert oder bei familiär gehäuftem Auftreten
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Prostatakarzinom (OMIM #604370, #176807, #114480)
Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	<p>Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Männern in Deutschland. Insgesamt liegt die lebenslange Wahrscheinlichkeit für Männer aus Industrienationen bei ca. 40%, am PCa zu erkranken. Frühzeitiges Erkrankungsalter und familiäre Häufung deuten auf eine genetische Ursache hin. Einige dieser Fälle können auf dominante Mutationen im <i>BRCA2</i>-Gen zurückgeführt werden. Diese haben ein höheres Risiko, an einer prognostisch ungünstigeren Form des Prostatakarzinoms zu erkranken. Bei familiären <i>BRCA2</i>-Mutationen sind zudem häufig weitere Familienangehörige an Mammakarzinomen und/oder Pankreaskarzinomen erkrankt. Zudem konnten Mutationen in <i>CDH1</i> und <i>CHEK2</i> als Risikofaktoren für eine erbliche Prädisposition identifiziert werden. In einer aktuellen Studie wurden außerdem Mutationen in den Genen <i>ATM</i>, <i>BRCA1</i>, <i>RAD51D</i> und <i>PALB2</i> als weitere Risikofaktoren beschrieben.</p>
--------------------------------	---

Indikation	Differentialdiagnostik Prostatakarzinom isoliert bei frühem Erkrankungsalter oder bei familiär gehäuften Auftreten
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

VATERSCHAFTSANALYSE

Abstammungsdiagnostik	
Hinweise	Mithilfe einer molekulargenetischen Abstammungsanalyse kann festgestellt werden, ob ein Mann der biologische Vater eines bestimmten Kindes ist. Anhand einer DNA-Analyse können verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Personen (einschließlich Zwillingstest auf Ein- oder Zweieiigkeit) relativ einfach und sicher bestimmt werden. Jede zu untersuchende Person muss der Analyse schriftlich zustimmen. Bei der Untersuchung von Minderjährigen muss eine Einverständniserklärung aller Sorgeberechtigten für das Kind vorliegen. Heimliche Abstammungsanalysen sind nicht zulässig!
Indikation	KEINE ÄRZTLICHE LABORLEISTUNG GEMÄß EBM / GOÄ I. Abklärung einer putativen Abstammung auf Wunsch aller Beteiligten II. Abklärung einer putativen Vaterschaft durch Gericht angeordnet
Material	Mundschleimhautabstriche (oder ggf. 2 ml EDTA-Blut) Die Probennahme erfolgt gemäß der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 und Nr. 2b GenDG mit obligatorischer Feststellung der Identität (gesondertes Formular) mittels Personalausweis oder Reisepass bzw. bei Kindern Geburtsurkunde, und Fingerabdruck. Die Proben können in einem unserer Labore, bei niedergelassenen Ärzten oder in Gesundheitsämtern entnommen werden.
Methodik	DNA-Typisierung mittels PCR und Fragmentlängenanalyse
Dauer	ca. 2 Wochen (nach Probeneingang und Bezahlung des Rechnungsbetrages)



Glossar

Agarosegelelektrophorese: Die Agarosegelelektrophorese ist eine Methode, mittels derer Nucleinsäuren (z. B. PCR-Produkte) durch Anlegen eines elektrischen Feldes auf einem Agarosegel aufgetrennt werden. Durch Zugabe interkalierender Fluoreszenzfarbstoffe (z. B. Ethidiumbromid) werden die Nucleinsäuren unter UV-Licht detektiert. Da kürzere Moleküle schneller durch die Gelmatrix wandern als längere, kann mit dieser Technik zum Beispiel die Größe eines zu analysierenden DNA-Moleküls durch den Vergleich mit einer mitlaufenden Standard-DNA bestimmt werden.

Exon: Kodierender Teilabschnitt eines Gens, der in messenger RNA (mRNA) umgeschrieben wird. Deren Basenfolge dient bei der Proteinsynthese als Vorlage für die Aminosäuresequenz.

Fragmentlängenanalyse: Bei der Fragmentlängenanalyse werden PCR-Produkte, die mit fluoreszenzmarkierten Primern erzeugt wurden, mittels Kapillarelektrophorese aufgetrennt und detektiert. Anhand einer Eichkurve, die aus dem Laufverhalten eines bekannten Standards ermittelt wird, können die Fragmentlängen der DNA aus der PCR-Reaktion berechnet werden. Dies wird beispielsweise für die Diagnostik von Repeatexpansionen wie

beim Fragilen-X-Syndrom, die Deletions- und Duplikationsanalyse mittels MLPA oder auch für Vaterschaftsanalysen eingesetzt.

FISH (Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung): Diese zytogenetische Technik ermöglicht, die Anzahl bestimmter DNA-Abschnitte in einzelnen Zellen und deren Position innerhalb der Chromosomen mittels Fluoreszenzmikroskopie sichtbar zu machen. Damit lassen sich spezifische numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen genau definieren.

Gendosisanalyse: Deletionen oder Duplikationen in spezifischen Genbereichen können mittels MLPA oder CNV-Analyse nachgewiesen werden. Die bioinformatische Analyse von CNVs (Copy Number Variations) aus NGS-Daten ergibt Hinweise, kann das Vorliegen solcher Veränderungen der Gendosis jedoch nicht endgültig beweisen oder ausschließen. Auffälligkeiten werden, wenn möglich, mittels einer unabhängigen Methode (z. B. MLPA) verifiziert.

Haplotyp (ursprünglich: „haploider Genotyp“): Individuelle Kombinationen von Sequenzvarianten (Single Nucleotide Polymorphism, SNPs oder Copy Number Variations, CNVs) an gekoppelten Loci auf einem einzigen Chromosom.

Intron: Nichtkodierende DNA, die in einem Gen benachbarte Exons voneinander trennt und beim Spleißen der mRNA entfernt wird.

Kapillarelektrophorese: Die Kapillarelektrophorese ist eine Methode, die zur Auftrennung von DNA-Molekülen eingesetzt wird. Hier findet die Auftrennung in einem dünnen Kapillarrohr, das mit einer Gelmatrix befüllt ist, statt. Die Probe wird elektrokinetisch injiziert und durch das Anlegen einer Spannung im Kilovoltbereich beginnt die elektrophoretische Wanderung und damit die Auftrennung der DNA entlang der Kapillare. Die einzelnen DNA-Fragmente sammeln sich in verschiedenen Zonen und werden an einem Detektor vorbeigetrieben, der das Passieren eines Fragments registriert und als Peak-Signal aufzeichnet. Die Kapillarelektrophorese ermöglicht im Vergleich zur Agarosegelelektrophorese eine wesentlich höhere Auflösung und wird beispielsweise bei der Fragmentlängenanalyse und bei der Sequenzierung nach Sanger eingesetzt.

LAMP: Die LAMP („loop-mediated isothermal amplification“) ist eine relativ neue Methode zur Vervielfältigung (Amplifikation) von DNA. Dabei wird die Zielsequenz bei einer konstanten Temperatur um 65°C unter Verwendung von drei Primer-Sets und einer Polymerase mit hoher Strangverdrängungsaktivität zusätzlich zu einer Replikationsaktivität amplifiziert. Typischerweise werden 6 verschiedene Primer verwendet, um 8 unterschiedliche Regionen auf dem Zielgen zu identifizieren, was die Spezifität erhöht. Aufgrund der spezifischen Wirkung dieser Primer ist die bei LAMP produzierte DNA-Menge deutlich höher als bei der Amplifikation auf Basis der PCR.

Nach der Amplifikation wird die Temperatur auf 40°C gesenkt und die Sonde hybridisiert das amplifizierte Fragment, wodurch das Fluorophor und der Quencher in unmittelbare Nähe gebracht werden, was zu einem Quenching der Fluoreszenz führt. Während der Schmelzkurvenanalyse wird die Temperatur schrittweise auf 90°C erhöht, während die Veränderung der Fluoreszenzemission gemessen wird.

MLPA: Die MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) erlaubt die gleichzeitige Analyse von definierten DNA-Abschnitten (Loci) im Genom im Hinblick auf Kopiezahlveränderungen (Deletionen oder Duplikationen) einzelner Genbereiche oder ganzer Gene. Das Verfahren beruht auf einer Hybridisierung von spezifischen Oligonukleotiden, die jeweils paarweise an benachbarte Nukleotide der Zielsequenz binden können und anschließend über eine Ligation miteinander verknüpft werden. Die Menge der sequenzspezifischen Ligationsprodukte ist dabei proportional zur Kopienzahl der entsprechenden Ziel-Sequenz.

Nach einer PCR mit einem Fluoreszenzmarkierten Primer werden die Amplifikationsprodukte durch Kapillarelektrophorese der Größe nach getrennt. Durch einen Vergleich der erhaltenen Peakflächen für jede Zielsequenz des Patienten und parallel untersuchter Kontrollpersonen werden Dosisunterschiede nachgewiesen.

Multigenpanel: Für die Untersuchung eines bestimmten Krankheitsbildes mit großer genetischer Heterogenität werden klinisch relevante Gene ausgewählt, die simultan sequenziert und analysiert werden. Diese Methode ist deutlich schneller und effektiver als die (sukzessive) Einzelendiagnostik.

NGS: Next Generation Sequencing (NGS) ist ein Hochdurchsatz-Sequenzier-Verfahren, welches unter anderem für die parallele Sequenzierung mehrerer Gene (Gen-Panel-Analyse), die parallele Sequenzierung eines Großteils der kodierenden Abschnitte (Whole-Exome-Analyse) oder die Sequenzierung des gesamten Genoms (Whole-Genome-Analyse) eingesetzt wird. Je nach Fragestellung werden vor der eigentlichen Sequenzierung bestimmte Bereiche des Genoms durch Hybridisierung mit spezifischen Sonden oder durch gezielte Amplifikation mittels Multiplex-PCR angereichert.

Die so erzeugten doppelsträngigen DNA-Fragmente werden mit Adaptoren, Indices und gegebenenfalls molekularen Tags versehen, wodurch eine eindeutige Zuordnung jedes einzelnen DNA-Moleküls gewährleistet wird. Nach der Denaturierung und der Sequenzierung dieser DNA-Bibliotheken werden die erhaltenen Sequenzdaten bioinformatisch sortiert, gefiltert und die Sequenzen jedes Einzelmoleküls individuell an der Referenzsequenz des humanen Genoms ausgerichtet. So entsteht ein Datensatz, der in der Regel jeden der zu sequenzierenden Bereiche mit mehreren Einzelsequenzen abdeckt.

Die Höhe dieser Abdeckung (= Coverage) der zu analysierenden Gene bestimmt die Qualitätsstufe der Diagnostik: durch höhere Coverage-Werte können Lesefehler ausgeschlossen und Punktmutationen nachgewiesen werden. Die Datensätze enthalten darüber hinaus Hinweise auf Deletionen oder Duplikationen (Copy Number Variations, CNVs) einzelner Exons.

Strukturelle Chromosomenanomalien, Repeatexpansionen (z. B. Fragiles-X-Syndrom) und Varianten in Bereichen mit Homopolymeren oder Pseudogenen werden durch die meisten DNA-Sequenzierungsmethoden beim derzeitigen Stand der Technik nicht zuverlässig erfasst. In diesen Fällen werden bei Bedarf alternative Methoden eingesetzt (z. B. Long-Range-PCR, Array-CGH, Southern Blot).

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man (frei zugänglich auf <https://www.omim.org/>)

Zentrale Online-Datenbank für menschliche Gene, mendelnde Merkmale und erbliche Erkrankungen des National Center for Biotechnology Information (NCBI)

MIM-Nr.: Nummer des jeweiligen Datenbankeintrags

Die vorangestellten Symbole charakterisieren den Eintrag weiter:

Ein Stern (*) vor der MIM-Nummer verweist auf ein Gen.

Eine Raute (#) verweist auf ein Krankheitsbild mit bekannter molekulargenetischer Ursache

Ein Pluszeichen (+) verweist auf ein Gen mit bekanntem Phänotyp

Ein Prozentzeichen (%) verweist auf die Beschreibung eines Phänotyps mit unbekannter molekularer Ursache

PCR: Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist eine Methode zur Vervielfältigung (Amplifikation) von DNA. Die PCR ermöglicht eine gezielte Analyse bestimmter DNA-Abschnitte auch bei geringen

Probenmengen und ist der Ausgangspunkt für viele weitere gentechnologische Anwendungen, wie z. B. die DNA-Sequenzierung nach Sanger.

Durch zahlreiche Erweiterungen und Verbesserungen sind auch hochspezialisierte Variationen der Methode im Laboralltag im Einsatz, u. a. die quantitative Echtzeit-PCR (qPCR, real-time PCR), Testsysteme zur HLA-Typisierung mit Sequenz-spezifischen Primern (SSP-PCR) oder die Multiplex-PCR, bei der mehrere verschiedene PCR-Produkte im gleichen Ansatz amplifiziert werden (z. B. MLPA).

Penetranz: Häufigkeit, mit der sich ein Genotyp in einem bestimmten Phänotyp manifestiert.

Pyrosequenzierung: Mittels Pyrosequenzierung werden Hotspotmutationen untersucht, wobei Einzel-Nukleotid-Unterschiede (Single Nucleotide Polymorphisms = SNPs) eines Genbereichs gezielt bestimmt werden. Dazu wird der komplementäre DNA-Strang an einem spezifischen Primer von einer DNA-Polymerase verlängert und beim Einbau des passenden Nucleotids ein Pyrophosphat freigesetzt. Über eine Luciferase-Enzymvermittelte Reaktion wird ein Lichtsignal erzeugt und detektiert. Die Methode ist geeignet als Hochdurchsatzverfahren und weist hohe Lesegenauigkeit auf.

Sanger-Sequenzierung: Mit der DNA-Sequenzierung nach Sanger wird klassischerweise die Abfolge der Basen eines DNA-Moleküls (z. B. eines PCR-Produkts) unter Einsatz der Kapillarelektrophorese bestimmt. Am Ende der bioinformatischen

Aufbereitung der Rohdaten steht eine lesbare Sequenz, welche die Identifizierung von Punktmutationen oder kleinen Deletionen bzw. Duplikationen ermöglicht.

Die Sanger-Sequenzierung ist deutlich zeitaufwändiger und kostenintensiver als NGS-Methoden und wird daher nur noch bei bestimmten Einzelgenanalysen (z. B. Abklärung einer bekannten Mutation) eingesetzt.

Southern Blot: Das Southern-Blot-Hybridisierungsverfahren ermöglicht den Nachweis einer spezifischen DNA-Sequenz in einem Genom. Dafür wird die genomische DNA durch teils methylierungssensitive Enzyme (Restriktionsendonukleasen) verdaut und durch eine Gelelektrophorese aufgetrennt. Nach einer alkalischen Denaturierung werden die nun als Einzelstränge vorliegenden DNA-Fragmente auf eine Membran übertragen und dort fixiert. Durch Zugabe einer radioaktiv oder chemisch markierten DNA-Sonde, die an die gesuchte Sequenz bindet, kann die Zielsequenz auf der Membran nachgewiesen werden. Die Methode wird eingesetzt, um beispielsweise sehr große Repeatexpansionen, wie Vollmutationen beim Fragilen-X-Syndrom, nachzuweisen, die mittels PCR oder Sequenzierung nicht detektierbar sind.

Untersuchungen in alphabetischer Reihenfolge

5-Fluoruracil-Toxizität
(DPYD Exon 14-skipping) 30

A

Abacavir-Unverträglichkeit 30

Abstammungsdiagnostik 71

α 1-Antitrypsin-Defizienz 53

Angioödem, hereditär (HAE) 53

Antithrombin-Mangel 17

Array-CGH
(Comparative Genomic Hybridisation) 41

Arrhythmogene rechtsventrikuläre
Kardiodyplasie 23

Azoospermiefaktor (AZF-Deletion) 37

B

BRCA1 / *BRCA2*-Diagnostik vor
geplanter PARP-Inhibitoren Therapie 60

Brugada-Syndrom (BrS, Typen 1-9) 23

C

Catecholaminerge polymorphe
ventrikuläre Tachykardie 24, 41

Chromosomenanalyse an
Blutlymphozyten 12, 42

Chromosomenanalysen an
Abortgewebe 11

Congenitale bilaterale Aplasie des Vas
deferens (CBAVD, atypische
Mukoviszidose / Cystische Fibrose) 38

Cystische Fibrose (Mukoviszidose) 42, 54

D

DiGeorge-Syndrom (CATCH22,
22q11.2-Deletions-Syndrom) 43

Dilatative Kardiomyopathie 24

E

Ehlers-Danlos-Syndrom, klassischer
Subtyp und vaskulärer Subtyp 14

F

Faktor II (Prothrombinmutation) 17

Faktor V-Leiden Mutation
(APC-Resistenz) 18

Familiäre adenomatöse Polyposis coli
(FAP, MAP) 62

Familiäre juvenile Polyposis (FJP) 63

Fiebersyndrome, hereditär 44, 55

FISH-Diagnostik an
Mundschleimhautzellen 13

FISH-Diagnostik zu Abklärung
struktureller Chromosomenanomalien 13

FISH Schnelltest 12

Fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie
Syndrom (FXTAS) 34

Fragiles-X-Syndrom
(Martin-Bell-Syndrom) 45

Fruktoseintoleranz 36

G

Gonadendysgenese 40

H	
Hämochromatose, hereditär	56
Hereditäres Brust- und Ovarialkarzinom (HBOC)	61
Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC)	63
Hypercholesterinämie, familiär	57
Hyperhomocysteinämie	18
Hypertrophe Kardiomyopathie	25
K	
Kleinwuchs, idiopathisch (SHOX-Haploinsuffizienz), Leri-Weill Dyschondrosteosis (LWD), Mesomale Dysplasie Typ Langer (LMD)	46
Klinefelter Syndrom (Karyotyp: 47,XXY)	38
Kolonkarzinom	64
Kolonkarzinom mit Polyposis	65
L	
Laktoseintoleranz	37
Li-Fraumeni-Syndrom/Tumorprädispositionssyndrom (LFS, LFS2, TPDS)	66
Loeys-Dietz-Syndrom	15, 26
Long-QT-Syndrom	27, 47
M	
Magenkarzinom	67
Malignes Melanom	67
Marfan-Syndrom	16, 26, 47
MODY, Typen 1-14	
	48, 57
Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans)	
	32
Morbus Behçet	
	31
Morbus Meulengracht	
	58
Morbus Wilson	
	59
Myeloproliferative Neoplasie, Akute- und Chronische Myeloische Leukämie	
	19
N	
Narkolepsie	33
Neurofibromatose Typ 1 / Multiple Café-au-Lait Flecken	
	35, 49
Nierenkarzinom	
	68
Non-Compaction-Kardiomyopathie	
	28
Noonan-Syndrom	
	50
O	
Ovarialkarzinom	68
P	
Pankreaskarzinom	69
Pankreatitis, hereditär	59
Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom	
	69
Postnatale Chromosomenanalyse an Blutlymphozyten	
	12
Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POF, FXPOI)	
	39
Pränataldiagnostik an Chorionzotten	
	10

Pränataldiagnostik an Fruchtwasserzellen	10
Prä- und Perinataldiagnostik an Nabelschnurblut	11
Prostatakarzinom	70
Protein C-Mangel	19
Protein S-Mangel	20

R

Restriktive Kardiomyopathie	28
-----------------------------	----

S

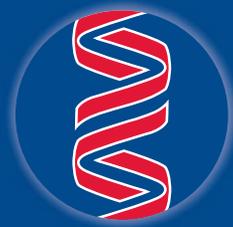
Short-QT-Syndrom	29
Sichelzellkrankheit	22

T

Thalassämie (alpha)	20, 50
Thalassämie (beta)	21, 51
Thorakales Aortenaneurysma	29
Tuberöse Sklerose	35, 52

Z

Zöliakie	33, 52
----------	--------



www.labor-staber.de