



LABOR STABER

Informationen für Einsender

Untersuchungsprogramm Humangenetik

Ausgabe 2025/26





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 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
Praktische Aspekte der Gendiagnostik-Anforderung	8
Zytogenetische Untersuchungen	12
Chromosomenanalyse (konventionelle Karyotypisierung)	9
Molekulare Zytogenetik (FISH an unkultivierten Zellen)	16
Molekulargenetische Untersuchungen	18
BINDEGEWEBSERKRANKUNGEN	19
ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN UND DYSMORPHIE	22
siehe unter PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN	
HÄMATOLOGIE UND GERINNUNGSSTÖRUNGEN	23
HERZERKRANKUNGEN	29
HLA-TYPISIERUNG / PHARMAKOGENETIK	36
NEUROKUTANE UND NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN	40

NUTRIGENETIK	42
REPRODUKTIONSGENETIK UND FERTILITÄTSSTÖRUNGEN	44
PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN	
ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN UND DYSMORPHIE	47
STOFFWECHSELERKRANKUNGEN	59
TUMORERKRANKUNGEN	67
VATERSCHAFTSANALYSE	83
Glossar	84
Untersuchungen in alphabetischer Reihenfolge	89

Online-Version



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 zur 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 sind 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 gegebenfalls 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.

In unserem MVZ bieten wir Ihnen Spezialsprechstunden bei folgenden Indikationen an:

- familiären Krebserkrankungen, zum Beispiel familiärem Brust- und Eierstockkrebs oder familiärem Darmkrebs
- Bindegewebserkrankungen wie beispielsweise Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom
- erblichen Herzerkrankungen (z. B. Aortenaneurysma oder Kardiomyopathie) und erblichen Herzrhythmusstörungen (Brugada-, Long-QT-Syndrom)
- erblich bedingten Stoffwechselerkrankungen wie monogenem Diabetes mellitus (MODY), Mukoviszidose, hereditären Fiebersyndromen, familiärer Hypercholesterinämie oder hereditärer Pankreatitis
- neurokutanen Erkrankungen wie beispielsweise Neurofibromatose
- Kindern mit Verdacht auf frühkindlichen Autismus oder ein übergeordnetes genetisches Syndrom
- wiederholten Fehlgeburten und/oder Totgeburt
- unerfülltem Kinderwunsch bzw. genetisch bedingten Fertilitätsstörungen

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

Bei gesetzlich versicherten Patienten werden zur genetischen Beratung ein gelber Überweisungsschein (Muster 6) oder die Versichertenkarte benötigt.

Praktische Aspekte der Anforderung humangenetischer Analysen

Humangenetische Laboruntersuchungen sind Regelleistungen der gesetzlichen Krankenversicherung. Die Abrechnung erfolgt im Kapitel 11 und belasten daher nicht das Laborbudget der beauftragenden Arztpraxis. Einzige Ausnahmen sind diese sechs molekulargenetischen Untersuchungen, die im Kapitel 32 abgerechnet werden:

HLA-B27, Faktor V-Leiden, Prothrombin, MTHFR, Hämochromatose, CYP2D6.

Ein diagnostischer Gentest kann bei entsprechendem klinischem Verdacht durch jeden Haus- oder Facharzt in unserem Labor angefordert werden. Prädiktive Gentests dürfen dagegen nur durch einen Facharzt/-ärztin für Humangenetik oder einen entsprechend qualifizierten Arzt nach humangenetischer Beratung veranlasst werden (GenDG §7 Abs. 1 und 3, §10 Abs. 2).

Ihr Auftrag zur Anforderung einer humangenetischen Diagnostik muss folgende Angaben enthalten:

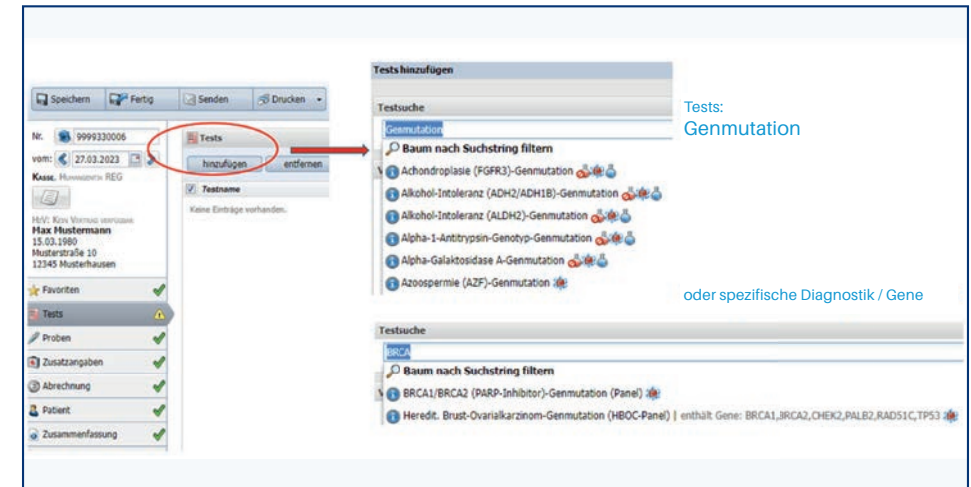
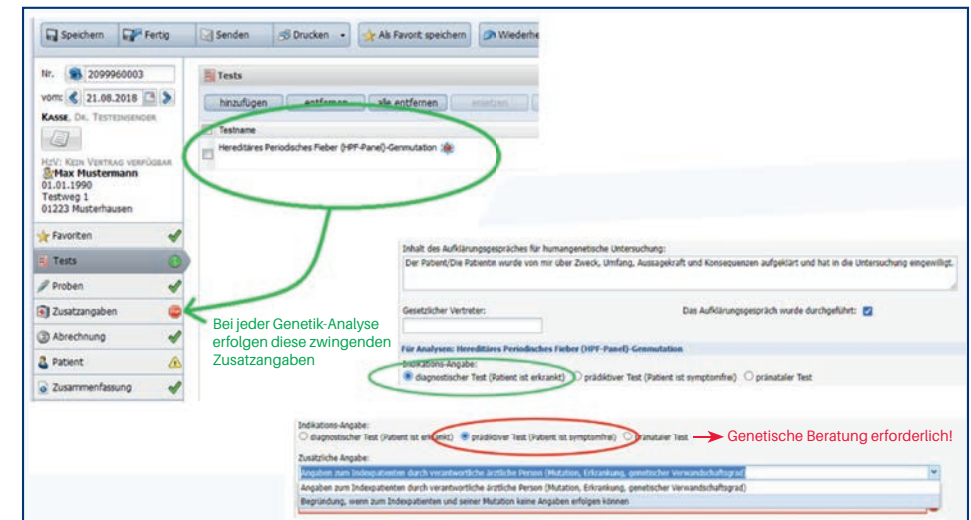
- Einwilligung gemäß GenDG
- Angabe diagnostischer oder prädiktiver Test
- Diagnose auf der Einwilligungserklärung
- Unterschriften des Patienten und des aufklärenden Arztes

Erst wenn alle Angaben vorliegen, darf die Diagnostik durchgeführt werden.

Zur Auftragsübermittlung nutzen Sie bitte eine der folgenden Optionen und beachten die markierten Bereiche der nachfolgenden Abbildungen:

- (1) Anforderung über 
- (2) Anforderungsbogen auf www.genetik-regensburg.de (4-seitig)
- (3) Auftragsformular humangenetische Diagnostik (2-seitig, Kombi-Untersuchungsauftrag mit Muster 10-Schein)

zu (1):

zu (2):

ANFORDERUNG UND EINWILLIGUNG ZUR HUMANGENETISCHEN DIAGNOSTIK

UNTERSUCHUNGSMATERIAL – entsprechende Röhrchen schicken wir Ihnen gerne auf Anfrage zu

- ☐ EDTA-Blut (2-5 ml) ☐ DNA ☐ Abortgewebe (1-3 cm³)
☐ Heparinblut (2-5 ml) ☐ Sonstiges:

Entnahmedatum:

Bitte alle Proben
mit dem Namen des
Patienten beschriften

ANGABEN ZUM PATIENTEN

- ☐ weiblich
☐ männlich
☐ divers / unbestimmt

☐ EILIG

Schwangerschaft ☐ ja ☐ nein

Gravida: Para: Fehl-/Totgeburten:

ethnische Herkunft:

Art der Diagnostik

- ☐ diagnostisch (Patient ist erkrankt)
☐ prädiktiv (Patient ist symptomfrei)
☐ pränatal

- ☐ Befunde des Patienten liegen bei
☐ Befunde des Indexpatienten liegen bei
☐ Befunde von Familienangehörigen liegen bei

Prädiktive und pränatale genetische Untersuchungen dürfen nur nach einer genetischen Beratung von einem Facharzt für Humangenetik oder einem entsprechen qualifizierten Arzt veranlasst werden. Bei diagnostischen Untersuchungen soll die verantwortliche ärztliche Person nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses der betroffenen Person eine genetische Beratung durch einen Arzt, der die Voraussetzungen nach §7 Abs. 1 und 3 erfüllt, anbieten (GenDG §7 Abs. 1 und 3, §10 Abs. 1 und 2).

Verdachtsdiagnose / Indikation (gegebenenfalls auch letzte Seite benutzen)

familiär bekannte Mutation

..... im Gen

EINWILLIGUNG IN EINE GENETISCHE UNTERSUCHUNG GEMÄSS GENDIAGNOSTIKGESETZ

Hiermit bestätige ich, eine Aufklärung und Beratung zur genetischen Diagnostik gemäß §10 des Gendiagnostikgesetzes erhalten und verstanden zu haben. Ich hatte ausreichend Bedenkzeit und Gelegenheit, offene Fragen zu besprechen. Mit meiner Unterschrift gebe ich meine freiwillige Einwilligung zu der angeforderten genetischen Diagnostik und der dafür erforderlichen Blut- oder Gewebeentnahme (Zutreffendes bitte ankreuzen).

Ich bin einverstanden, dass

- ☐ gegebenenfalls (Teil-)Untersuchungen in einem externen Kooperationslabor durchgeführt werden,
☐ das Untersuchungsmaterial zur Nachprüfbarkeit der erhobenen Ergebnisse sowie für eventuell spätere Diagnosemöglichkeiten aufbewahrt wird, ohne dass hierauf ein Rechtsanspruch besteht,
☐ die Ergebnisse der Untersuchung für die Beratung und Untersuchung von Familienmitgliedern / Verwandten genutzt werden,
☐ überschüssiges Untersuchungsmaterial zur Qualitätssicherung ohne persönliche Daten aufbewahrt und verwendet wird,
☐ erhobene Ergebnisse für wissenschaftliche Zwecke genutzt und in Fachzeitschriften ohne persönliche Daten veröffentlicht werden,
☐ alle Ergebnisse und Unterlagen über einen Zeitraum von 10 Jahren hinaus aufbewahrt werden, ohne dass hierauf ein Rechtsanspruch besteht,
☐ mir Zusatzbefunde nach den Richtlinien des American College of Medical Genetics and Genomics mitgeteilt werden, die nicht mit der Fragestellung in Zusammenhang stehen, aber nach aktuellem Wissensstand andere klinische oder therapeutische Konsequenzen für mich oder meine Familie haben.

Eine Kopie dieser Einwilligung sowie das Informationsblatt zur Verarbeitung personenbezogener Daten in der Humangenetik habe ich erhalten oder bin alternativ darauf hingewiesen worden, das Informationsblatt online unter dem Link <https://www.labor-staber.de/fuer-patienten/sprechstunden/humangenetische-sprechstunde/> einsehen zu können. Ein Einverständnis, dass gegebenenfalls Daten für Abrechnungszwecke an eine ärztliche Verrechnungsstelle weitergeleitet werden, wird vorausgesetzt.

Widerrufsbelehrung: Ich erkläre, dass ich über die Möglichkeiten und Grenzen der angeforderten Untersuchungen aufgeklärt worden bin. Eine angemessene genetische Beratung hat stattgefunden. Die möglichen Ergebnisse der genetischen Untersuchungen wurden in ihren denkbaren Konsequenzen ausführlich erläutert. Über die zweckgebundene Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten wurde ich informiert und willige hiermit schriftlich ein. Alle Angaben, die ich gemacht habe, sowie alle Ergebnisse der Untersuchungen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Meine Daten werden gespeichert und vor unbefugtem Zugriff streng geschützt. Ich kann diese Einwilligung zur Analyse jederzeit ohne Angabe von Gründen ganz oder teilweise zurückziehen. Ich habe das Recht, Untersuchungsergebnisse nicht zu erfahren (Recht auf Nichtwissen), eingeleitete Untersuchungsverfahren bis zur Ergebnisermittlung jederzeit zu stoppen und die Vernichtung allen Untersuchungsmaterials zu verlangen. Bis dahin erhobene Ergebnisse unterliegen der gesetzlich vorgeschriebenen Speicherfrist von 10 Jahren

Einverständnisklärung des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters:

Mit meiner Unterschrift bestätige ich mein Einverständnis mit der geplanten Untersuchung und der dazu notwendigen Probenentnahme.

Ort, Datum

Unterschrift der Patientin / des Patienten / des gesetzl. Vertreters

Verantwortlicher Arzt:

Name (bitte in Druckschrift)

Ort, Datum

Unterschrift behandelnde/r verantwortliche/r Ärztin / Arzt

Auf den Seiten 2 bis 4 können die gewünschten Diagnostiken zusätzlich markiert werden. Zudem sind die Indikationskriterien für Mamma- und Ovarialkarzinom und Lynch-Syndrom sowie die Fachinformation zur PARP-Inhibitoren Therapie vermerkt.

zu (3):

Auf Seite 1 ist der Überweisungsschein kombiniert mit der Einwilligungserklärung für die humangenetische Diagnostik:

Auftragsformular humangenetische Diagnostik

Einwilligungserklärung nach GenDG

Mit meiner Unterschrift bestätige ich nach

- erfolgter Aufklärung über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung,
- ausreichender Bedenkzeit und ggf. genetischer Beratung
- mein Einverständnis mit der/n genetischen Analysen auf

und der dafür erforderlichen Blut- / Gewebeentnahme.

Ich bin einverstanden, dass

- das Probenmaterial für eine ggf. erforderliche Überprüfung bzw. weiterführende genetische Untersuchung zur Diagnosefindung aufbewahrt wird
- ggf. (Teil-) Untersuchungen in einem externen Kooperationslabor durchgeführt werden.
- alle Ergebnisse und Unterlagen über einen Zeitraum von 10 Jahren hinaus aufbewahrt werden, ohne dass hierauf ein Rechtsanspruch besteht

Widerrufsbelehrung

Sie können Ihre Einwilligung zur Analyse jederzeit ohne Angaben von Gründen ganz oder teilweise zurückziehen. Sie haben das Recht, Untersuchungsergebnisse nicht zu erfahren (Recht auf Nichtwissen), eingeleitete Untersuchungsverfahren bis zur Ergebnisermittlung jederzeit zu stoppen und die Vernichtung allen Untersuchungsmaterials sowie aller bis dahin erhobenen Ergebnisse zu verlangen.

Ort, Datum

Unterschrift Patient/-in bzw. gesetzl. Vertreter

Name Patient/in bzw. gesetzl. Vertreter (Druckbuchstaben)

Zusätzlich erforderliche Angaben zur Indikation:

Bei der angeforderten genetischen Untersuchung handelt es sich um eine/n:

- diagnostischen Test
- prädiktiven Test
- vorgeburtlichen Test

Bei prädiktiven oder vorgeburtlichen Tests:

Angaben zum Indexpatienten durch verantwortliche ärztliche Person (Mutation, Erkrankung, genetischer Verwandtschaftsgrad):

Begründung, wenn zum Indexpatienten und seiner Mutation keine Angaben erfolgen können:

Erläuterung:

Indexpatient: erkrankte und genetisch mit dem Versicherten verwandte Person.
Anlageträger: ein (noch) symptomfreier Patient mit nachgewiesener Mutation.
Eine Untersuchung auf Anlageträgerschaft setzt eine Indikation gemäß §3, Nr. 8 Gendiagnostikgesetz voraus.

Unterschrift / Stempel behandelnde/r verantwortliche/r Ärztin / Arzt



Auf der Rückseite kann zusätzlich die gewünschte Diagnostik ausgewählt werden.



Zytogenetische Untersuchungen

Bei einer postnatalen Untersuchung werden die Chromosomen aus bestimmten Körperzellen (in der Regel Zellen aus Blut, seltener aus Gewebe, z. Bsp. Hautbiopsien oder Abortgewebe) präpariert und unter dem Lichtmikroskop ausgewertet („Chromosomenanalyse“). Dabei wird der Chromosomensatz (Karyotyp) auf zahlenmäßige oder strukturelle Veränderungen untersucht.

Zur Chromosomenanalyse müssen die Zellen 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 (Abortgewebe und Hautbiopsien innerhalb von 24 Stunden, Heparin-Blut am besten innerhalb von 48 Stunden, spätestens am 4. Tag nach Entnahme). Vor dem Versand von Abortgewebe und anderen Gewebeproben für die Zytogenetik bitten wir 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 und gut zu mischen (**bitte kein Ammonium-Heparin, EDTA oder Citrat verwenden**).

Abortmaterial und Hautbiopsien sollten steril in Probenröhrchen mit physiologischer Kochsalzlösung verschickt werden (bitte ohne Formalinzusatz!). Voraussetzung für ein ausreichendes Zellwachstum zur Chromosomenanalyse ist ein rasches Eintreffen in unserem Regensburger Humangenetik-Labor, am besten taggleich, spätestens 24 Stunden nach Entnahme.

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):

Untersuchung	Bearbeitungszeit
Chromosomenanalyse aus	
Blutlymphozyten	2-4 Wochen
Abortgewebe / Biopsiegewebe	2-4 Wochen
FISH-Schnelltest	1-2 Werktage

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

Chromosomenanalyse (konventionelle Karyotypisierung)

Postnatale Chromosomenanalyse an Blutlymphozyten	
Indikation	Eine postnatale zytogenetische Untersuchung ermöglicht die Abklärung bei Verdacht auf eine numerische oder strukturelle Chromosomenanomalie als mögliche Ursache bei • psychomotorischen Entwicklungsstörungen, • kraniofazialen Dysmorphien oder Organfehlbildungen, • Gonadenfehlbildungen, Intersexualität oder Transsexualität, • Fertilitätsstörungen, unerfülltem Kinderwunsch oder nach zwei und mehr Aborten bzw. Totgeburten sowie bei • familiär bekannten Chromosomenstörungen. Bei Verdacht auf ein Down-Syndrom (= Trisomie 21) ist bei neugeborenen Kindern durch eine zusätzliche FISH-Diagnostik an unkultivierten Zellen eine rasche Abklärung mit Vorinformation innerhalb von 1-2 Werktagen möglich (siehe FISH-Schnelltest).
Häufige Syndrome	Down-Syndrom (Trisomie 21) Mit einer Häufigkeit von 1:500 bis 1:1000 ist die Trisomie 21 die weltweit häufigste autosomale Chromosomenanomalie. In den meisten Fällen liegt eine freie Trisomie 21 mit insgesamt 47 Chromosomen vor. Dies ist in der Regel auf eine zufällig auftretende Chromosomenfehlverteilung während der Keimzellbildung zurückzuführen und überwiegend maternalen Ursprungs. Das Risiko für das Auftreten einer solchen Fehlverteilung in der Meiose und für ein Kind mit Down-Syndrom ist dabei direkt korreliert mit dem mütterlichen Alter. Seltener sind Translokationstrisomien, bei denen keine maternale Altersabhängigkeit besteht. Sie können entweder <i>de novo</i> entstehen oder als Folge einer balancierten Translokation bei einem Elternteil mit entsprechend erhöhtem Wiederholungsrisiko für eine unbalancierte Vererbung an weitere Nachkommen. Bei gleichem Chromosomenbefund ist das klinische Bild des Down-Syndroms individuell sehr variabel. Bereits bei Geburt sind Kinder mit einem Down-Syndrom an charakteristischen Merkmalen erkennbar. Dazu zählen unter anderem schräg nach oben weisende Lidachsen, eine große Zunge (Makroglossie), ein flacher Hinterkopf, kurzer Nacken, Vierfingerfurche / Sandalenfurche und eine muskuläre Hypotonie. Häufig liegen kongenitale Fehlbildungen vor (z. Bsp. Herzfehler bei ca. 40% aller Kinder oder Darmatresien). Kinder mit einem Down-Syndrom weisen eine erhöhte Infektanfälligkeit sowie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kindlichen Leukämien auf (etwa 1%). Deutlich häufiger treten auch Seh- und Hörstörungen, Zöliakie und Funktionsstörungen der Schilddrüse auf. Das Down-Syndrom geht mit einer deutlichen psychomotorischen Entwicklungsretardierung sowie einer Intelligenzminderung, meistens im Bereich einer mäßigen bis leichten geistigen Behinderung, einher.

Häufige Syndrome	Turner-Syndrom (Karyotyp: 45,X) Bei einem klassischen Ullrich-Turner Syndrom enthalten alle Körperzellen 45 Chromosomen mit nur einem X-Chromosom. Als Varianten des Ullrich-Turner-Syndroms treten auch Mosaikbefunde auf, bei denen neben normalen weiblichen Zellen mit regulär zwei X-Chromosomen auch Zellen mit 45 Chromosomen und nur einem X-Chromosom vorliegen. Findet man einen solchen Mosaikbefund in einem Gewebe, wie z. B. in Blutlymphozyten, ist es durchaus möglich, dass die Verteilung der einzelnen Zelllinien anteilmäßig in anderen Geweben variiert. Bei einem Ullrich-Turner-Mosaik ist die klinische Symptomatik daher äußerst variabel. Bei dem klassischen Ullrich-Turner-Syndrom tritt in Folge der Monosomie X eine bereits pränatal einsetzende Degeneration der Ovarien ein. Bei Geburt liegen häufig Lymphödeme an den Füßen vor. Weitere häufige Auffälligkeiten sind angeborene kardiovaskuläre Anomalien (Aortenisthmusstenose, Aneurysmen), Nierenfehlbildungen (Hufeisenniere), ein Pterygium colli sowie eine typische Facies mit Ptosis der Augenlider und tiefem Nackenhaaransatz. Die Kinder fallen durch einen primordialen Kleinwuchs auf. In der Pubertät kommt es zur primären Amenorrhoe, fehlenden Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale und nachfolgender Sterilität. Es besteht eine Neigung zu chronisch infektiösen Darmerkrankungen, Adipositas, Diabetes mellitus, Lymphödem sowie Schilddrüsenfunktionsstörungen. Die Intelligenz liegt in der Regel im Normbereich.
	Klinefelter-Syndrom (Karyotyp: 47,XXY) 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 bis 1:1000 männlichen Neugeborenen die häufigste Anomalie der Geschlechtschromosomen. 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 aufgrund unvollständiger Pubertätsentwicklung mit eunuchoidem Habitus, Gynäkomastie, kleinen Testes und Testosteronmangel gestellt. Erwachsene werden überwiegend bei der Abklärung einer Azospermie und unerfülltem Kinderwunsch diagnostiziert.

Material	3-5 ml Vollblut (ca. 2 ml bei Säuglingen, auch Nabelschnurblut) in Monovetten mit Lithium-Heparin oder Natrium-Heparin (alternativ: Zugabe von Heparin novo oder Liquemin, ca. 500 I.E. pro ml Blut); bitte gut mischen. Bitte kein Ammonium-Heparin, EDTA oder Citrat verwenden.
Methodik	Mikroskopische Chromosomenanalyse
Dauer	2-4 Wochen

Chromosomenanalysen an Abortgewebe

Indikation	Etwa 40-50% der Aborte im ersten Trimenon werden durch Aberrationen der Chromosomen verursacht. Eine zytogenetische Untersuchung wird zur Klärung der Abortursache und eines möglichen Wiederholungsrisikos für Folgeschwangerschaften durchgeführt. 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. Ein rasches Eintreffen, wenn möglich spätestens nach 24 Stunden in unserem Regensburger Humangenetik-Labor, ist daher entscheidend für eine erfolgreiche Kultivierung der Zellen.
Material	Abortgewebe (ca. 1-3 cm ³ Gewebe) steril in einem sterilen Röhrchen mit physiologischer Kochsalzlösung; Versand bei Raumtemperatur in bruchsfester Verpackung.
Methodik	Mikroskopische Chromosomenanalyse
Dauer	2-4 Wochen

Molekulare Zytogenetik (FISH)

FISH Schnelltest

Indikation	Mit Hilfe der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) können bei neugeborenen Kindern mit Verdacht auf eine Trisomie 21 oder gegebenenfalls auch der Chromosomen 13 oder 18 an unkultivierten Zellen aus heparinisiertem Blut innerhalb von 1-2 Werktagen nach Eingang im Labor numerische Aberrationen dieser Chromosomen ermittelt werden. Eine nachfolgende zytogenetische Analyse ist in jedem Fall zusätzlich erforderlich, da die FISH-Untersuchung weder strukturelle Aberrationen erfasst, noch numerische Aberrationen der übrigen Chromosomen.
-------------------	---

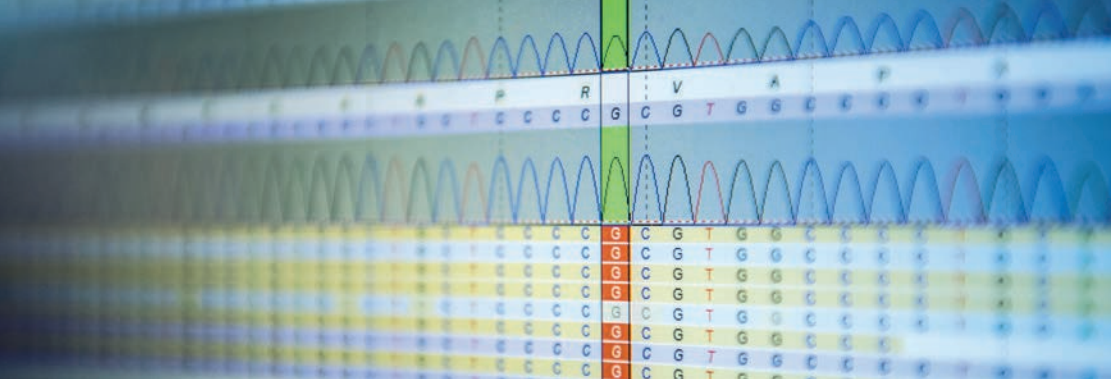
Material	ca. 2 ml heparinisiertes (Nabelschnur-) Blut (siehe Abschnitt: „Postnatale Chromosomenanalyse an Blutlymphozyten“)
Methodik	Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) mit spezifischen Sonden für die Chromosomen 13, 18, 21, X und Y
Dauer	1-2 Werktage

FISH-Abklärung numerischer Mosaik der Chromosomen X und Y

Indikation	Bei Verdacht auf ein numerisches Mosaik ermöglicht die FISH-Diagnostik an Interphase-Zellkernen die Untersuchung der Gonosomenkonstellation in einer deutlich höheren Zellzahl, als dies ausschließlich mit einer konventionellen Chromosomenanalyse durchführbar wäre. Eine FISH-Analyse wird daher in Ergänzung zu einer Chromosomenanalyse durchgeführt, wenn in der konventionellen Chromosomenanalyse einzelne, gonosomal auffällige Zellen nachweisbar waren oder bei klinischem Verdacht auf ein Gonosomenmosaik auch bei unauffälligem Chromosomenbefund.
Material	siehe Abschnitt: „Postnatale Chromosomenanalyse an Blutlymphozyten“
Methodik	Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) mit spezifischen Sonden für die Chromosomen X und Y
Dauer	1-2 Werktage, zusätzlich zu einer vorab durchgeführten Chromosomenanalyse

FISH-Diagnostik an Mundschleimhautzellen

Indikation	Mit der Fluoreszenz in situ 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 in situ Hybridisierung (FISH) unter Verwendung von spezifischen Sonden für die Chromosomen X und Y
Dauer	1-3 Tage



Molekulargenetische Untersuchungen

Zur Anforderung einer molekulargenetischen Untersuchung schicken Sie uns bitte mit der Probe ein vollständig ausgefülltes Anforderungsformular. Es müssen folgende Informationen vorliegen:

- Nachweis über die Aufklärung und Einwilligung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters zur Durchführung molekulargenetischer Untersuchungen
- Angabe, ob es sich um eine diagnostische, prädiktive oder vorgeburtliche Untersuchung handelt
- die für die Prüfung des Auftrags erforderlichen klinischen und anamnestischen Angaben
- Art des Untersuchungsmaterials und Entnahmedatum
- Angabe zu molekulargenetischen Voruntersuchungen des Patienten in Bezug auf die aktuelle Indikationsstellung
- Angabe, ob ein Indexfall bekannt ist; wenn ja, Angabe von molekulargenetischen Vorbefunden

BINDEGEWEBSERKRANKUNGEN

Ehlers-Danlos-Syndrom (OMIM #225410, #618000, #130060, #617821, #130050, #130000, #130010, #614557, #225400, #612350, #606408)

Multigenpanel

Genetischer Hintergrund

Das klinische Spektrum des Ehlers-Danlos-Syndroms (EDS) ist durch eine Fragilität des weichen Bindegewebes gekennzeichnet, die zu weit verbreiteten Manifestationen in Haut, Bändern, Gelenken, Blutgefäßen und inneren Organen führt. Aktuell werden 13 Subtypen des EDS unterschieden, deren Ursache jeweils auf spezifische autosomal-dominante oder autosomal-rezessive Gendefekte zurückzuführen ist. Eine klare Abgrenzung zwischen den einzelnen Subtypen aufgrund der Symptomatik ist durch die hohe phänotypische Variabilität der Erkrankung oft schwierig. 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 *COL5A1*-Gen oder im *COL5A2*-Gen nachweisbar. Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist der vaskuläre Typ des EDS („vEDS“, ehemals EDS Typ IV). Dieser wird durch pathogene Mutationen im *COL3A1*-Gen verursacht und ist gekennzeichnet durch Rupturen der Arterien, des Uterus und anderen inneren Organen sowie eine dünne, durchscheinende 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-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Ehlers-Danlos-Syndrom (seltene Formen inkl. Brittle-Cornea-Syndrom) (OMIM #615349, #130070, #130080, #617174, #601776, #616471, #615539, #614170, #229200) Multigenpanel	
Genetischer Hintergrund	Die seltenen Subtypen des Ehlers-Danlos-Syndroms sind durch spezifische und teils schwerwiegende Symptome gekennzeichnet, die einzelne Organe oder Gewebearten wie etwa Augen, Muskeln oder die Skelettstruktur stark beeinträchtigen: Das Brittle-Cornea-Syndrom (BCS; Gene: <i>ZNF469</i>, <i>PRDM5</i>) ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Fragilität der Hornhaut, die häufig zu Rupturen und Narbenbildung führt. Dieser okuläre Phänotyp wird begleitet von typischen EDS-Symptomen wie überdehnbarer Haut und Gelenkinstabilität. Der parodontale Typ (pEDS; Gene: <i>C1R</i>, <i>C1S</i>) weist eine ausgeprägte Anfälligkeit für Parodontitis auf. Hier betrifft die Bindegewebsschwäche besonders das Zahnfleisch und den Kieferknochen. Neben Zahnproblemen treten bei den Betroffenen auch klassische EDS-Merkmale wie eine Hämatomneigung, Gelenkinstabilität und dehnbare Haut auf. Beim myopathischen Typ (mEDS; Gen: <i>COL12A1</i>) stehen neonatale Muskelschwäche und Muskelatrophie im Vordergrund. Auch bei dieser Form sind Gelenkinstabilität und eine leichte Hautüberdehnbarkeit häufig. Der muskulokontraktuelle Typ (mcEDS; Gene: <i>CHST14</i>, <i>DSE</i>) führt zu Gelenkkontrakturen, die die Beweglichkeit stark einschränken, vor allem in den großen Gelenken. Zudem sind Haut und Gewebe fragil und es besteht ein erhöhtes Risiko für Komplikationen in weiteren Organsystemen. Der spondylodysplastische Typ (spEDS; Gene: <i>B4GALT7</i>, <i>B3GALT6</i>) ist durch einen Kleinwuchs, eine früh einsetzende Kyphoskoliose, Gelenkhypermobilität sowie Muskelhypotonie gekennzeichnet. Darüber hinaus sind charakteristische Röntgenbefunde, skelettale, okuläre und kardiovaskuläre Anomalien als assoziiert beschrieben.
Indikation	Klinischer Verdacht auf eine seltene Form des Ehlers-Danlos-Syndroms; Z. n. ungeklärter Organ-/ Gefäßruptur
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	8-12 Wochen

Loeys-Dietz-Syndrom (OMIM #619656, #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, Hyperelorismus, 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>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: <i>FBN1</i> , <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i>	
Genetischer Hintergrund	Das Marfan-Syndrom ist eine systemische Bindegewebserkrankung. Charakteristische Manifestationen umfassen u. a.: • 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	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. <i>FBN1</i> -Mutationen sind zudem auch mit einer isolierten Linsenluxation oder dem milderen MASS-Phänotyp (Mitralklappen-Prolaps, Myopie, Aortendilatation, Skelettauffälligkeiten, Striae) assoziiert. Differentialdiagnostisch ist das Marfan-Syndrom vom Shprintzen-Goldberg-Syndrom (<i>SKI</i> -Gen), dem vaskulären Typ des Ehlers-Danlos-Syndroms (<i>COL3A1</i> -Gen) und anderen Krankheiten mit Aortenaneurysma wie dem Loeys-Dietz-Syndrom (<i>TGFβ</i> -Signalweg) zu unterscheiden.
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)

SERPINC1-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	2-3 Wochen

Faktor II (Prothrombinmutation) (OMIM #188050, #614390)

F2-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 F5-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-Methylenetetrahydrofolat-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 Homocysteinwerte 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 c-abl mit der sogenannten BCR-Region (break-point cluster region) auf Chromosom 22. Von diesem BCR-ABL-Hybridgen wird ein verändertes c-abl-Protein mit gesteigerter Tyrosinkinase-Aktivität gebildet, das zu einer erhöhten Teilungsrates 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 JAK2-Gen. Diese eignet sich zudem zur MRD („Minimal Residual Disease“-)Verlaufsdagnostik sowie zum Nachweis seltener JAK2-Mutationen (im Exon 12).
Indikation	Erstdiagnostik bei V. a. CML, AML, ALL, Verlaufskontrolle nach Therapie
Material	5 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-Verminderung 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, #614514) *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 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.
--------------------------------	--

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 $-\alpha/\alpha$ und Hydrops fetalis Bart bei $-\alpha/-$. 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> -/HbS-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) *HBB*-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 sehr wenige seltene <i>HBB</i> -Mutationen wirken dominant und führen bereits in heterozygoter Form zur β -Thalassämie intermedia.
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	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 Sichelzellerkrankung, 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. 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.
Indikation	I. V. a. Sichelzellkrankheit oder II. Anämie oder III. auffällige Hb-Elektrophorese oder IV. ergänzende Analyse bei vorliegender Mutation in den Genen <i>HBA1</i> oder <i>HBA2</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 HbS und c.19G>A für HbC
Dauer	3-4 Wochen

HERZERKRANKUNGEN

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (OMIM #618920, #615616, #601419, #610476, #610193, #607450, #617047, #611528, #609040, #609909, #107970, #604400) Multigenpanel	
Genetischer Hintergrund	Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (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</i>, <i>DSP</i>, <i>PKP2</i>, <i>DSG2</i> und <i>DSC2</i>). Selten finden sich auch Mutationen in anderen Genen (<i>TGFB3</i>, <i>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 #611875, #611876, #611777, #613123, #616399, #613119, #612838, #613120, #604559, #601144) 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 Implantation 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. Differentialdiagnostisch ist das Brugada-Syndrom von Krankheiten wie zum Beispiel der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie zu unterscheiden, die ebenfalls ein typisches Brugada-EKG-Muster zeigen können.

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

Catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (OMIM #614916, #616249, #618782, #611938, #170390, #604772, #614021, #615441)
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, #612881, #604765, #615821, #614065, #619492, #115200, #615396, #613252, #613426, #615248, #613122, #609909, #613172, #601154, #611879, #611880, #601494, #611878, #604145, #611407)
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, #618052, #612124, #613873, #115197, #192600, #608758, #608751, #613874, #613243, #613690, #115195, #115196)
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: <i>FBN1</i> , <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i>	
Genetischer Hintergrund	Das Marfan-Syndrom ist eine systemische Bindegewbserkrankung. Charakteristische Manifestationen umfassen u. a.: • 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). 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. <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 (TGFβ-Signalweg) zu unterscheiden.
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 #619656, #613795, #614816, #615582, #609192, #610168) Multigenpanel	
Genetischer Hintergrund	Das Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Bindegewbserkrankung. 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

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>TGFβ2</i> (LDS4) und <i>TGFβ3</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 #611820, #600919, #618447, #616247, #616249, #618782, #611818, #613695, #613693, #613688, #170390, #613485, #192500, #611819, #603830, #612955, #615441) 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, #612158, #604169, #601493, #615092, #615396, #613426, #615373, #302060, #601494, #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 #617047, #619433, #615248, #115210, #612422)
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, Loeys-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) DPYD-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 (DPYD-Gen) findet man bei ca. 50% aller Mutationsträger mit einer DPD-Defizienz („Exon 14-skipping“ Mutation, rs3918290). Die Heterozygotenfrequenz dieser DPYD-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) HLA-B*57:01	
Genetischer Hintergrund	Abacavir ist ein wirksamer Inhibitor der Reversen Transkriptase und wird seit mehreren Jahren zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten verwendet. 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-SSO (Luminex-Technologie)
Dauer	3-4 Tage
Morbus Behçet (OMIM #109650) HLA-B*51	
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.

Genetischer Hintergrund	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	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. 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. 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.
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	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 hypnogenen Halluzinationen. Die Differentialdiagnostik bei Narkolepsie kann durch eine HLA-Typisierung unterstützt werden. 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.
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/QB1*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.
--------------------------------	--

Genetischer Hintergrund	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

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 Tripletts (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, #611431)

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

Tuberöse Sklerose (OMIM #191100, #613254) Gene: <i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>	
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 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 Fruktoseintoleranz-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	Reverser Hybridisierungsblot zum Nachweis der Mutationen A149P, A174D und N334K
Dauer	1-8 Tage

Laktoseintoleranz (OMIM #223000) <i>LCT</i> -Gen (Genotyp für LCT-13910)	
Genetischer Hintergrund	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. Drei Formen der Laktoseintoleranz lassen sich unterscheiden: 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) 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.
Indikation	Blähungen, Durchfall und starke Darmkrämpfe nach dem Verzehr von laktosehaltigen Nahrungsmitteln („Milchzuckerunverträglichkeit“) I. V. a. (familiäre) Laktoseintoleranz II. Blähungen, Durchfall und starke Darmkrämpfe nach dem Verzehr von laktosehaltigen Nahrungsmitteln („Milchzuckerunverträglichkeit“)
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	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. 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 DAZ-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 CFTR-Gens Mutationen vorhanden sind. In der kaukasischen Bevölkerung ist etwa jeder 25. Anlageträger. CFTR-Genmutationen lassen sich 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 CFTR-Mutation oder zweier milder Mutationen.

Indikation	I. männliche Infertilität unklarer Genese oder II. obstruktive Azoospermie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Sequenzierung des CFTR-Gens, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen
Klinefelter-Syndrom (Karyotyp: 47,XXY) siehe Abschnitt: Zytogenetische Untersuchungen	
Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POF, FXPOI) (OMIM #300623, #311360) FMR1-Gen	
Genetischer Hintergrund	Frauen mit einer CGG-Repeat-Expansion im 5'-untranslatierten Bereich des FMR1-Gens im Prämutationsbereich (50-200 CGG-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 FMR1-Allels über die Mutter führt in Abhängigkeit von der CGG-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 (POF oder Fragile-X associated Primary Ovarian Insufficiency, FXPOI) oder auffällige Familienanamnese einer POF oder 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 Karyotyps 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

Catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (OMIM #614916, #616249, #618782, #611938, #170390, #604772, #614021, #615441) 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 CPVT 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 siehe Abschnitt: Zytogenetische Untersuchungen

Cystische Fibrose (Mukoviszidose) (OMIM #219700) 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, Gendosisanalyse
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).
--------------------------------	---

Genetischer Hintergrund	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 <i>MEFV</i> (M editerranean F e V er)-Gen verursacht. Das kodierte Protein Pyrin (Synonym: Marenostrein) 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 <i>MEFV</i> -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.
--------------------------------	---

Genetischer Hintergrund	Westeuropäer, die sich mit klinischen Anzeichen eines FMF präsentieren, sind dagegen meist nicht Anlageträger von <i>MEFV</i>-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 <i>MVK</i>-Gen) und die autosomal-dominanten Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (Muckle-Wells-Syndrom, CINCA, FCAS; <i>NLRP3</i>-Gen). Ebenfalls bei Kleinkindern tritt das autosomal-dominant vererbte Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-assoziierte Periodische Syndrom mit rezidivierenden Fieberschüben (TRAPS; <i>TNFRSF1A</i>-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 (<i>NOD2</i>-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; <i>NLRP12</i>-Gen), ELANE-assoziierte Neutropenien (Mutationen im <i>ELANE</i>-Gen), die sterile multifokale Osteomyelitis mit Periostitis und Pustulose (DIRA; <i>IL1RN</i>-Gen), das DITRA-Syndrom (<i>IL36RN</i>-Gen), das Majeed-Syndrom (<i>LPIN2</i>-Gen), das NLRC4-abhängige autoinflammatorische Syndrom mit Makrophagen-Aktivierungssyndrom (AIFEC; <i>NLRC4</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 (VAIHS; 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	Das Fragile-X-Syndrom 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: 5-44 Normalallele 45-54 Intermediär-Allel („Grauzonenallel“) bei Normalpersonen, keine Expansion zur Vollmutation in nächster Generation 55-200 Prämutation (normale Überträger des Fragilen-X-Syndroms), Erkrankungsrisiko für - Fragiles-X assoziierte primäre Ovarial-Insuffizienz (FXPOI) bei etwa 10% der Prämutationsträgerinnen - Fragiles-X 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 ab 200 Vollmutation (Patienten mit Fragilem-X-Syndrom): Risiko der Expansion ist abhängig von der Anzahl der CGG-Repeats der Prämutation 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), Mesomelic Dysplasie Typ Langer (LMD) (OMIM #249700) SHOX-Gen	
Genetischer Hintergrund	Kleinwuchs kann durch Wachstumshormon-Mangel, Wachstumshormon-Rezeptor-Defekte und Mutationen in Genen, die zu Skeletterkrankungen führen, verursacht werden. 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) nachgewiesen. Patienten mit dem schwerwiegenderen Phänotyp der Langer mesomelen 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.
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 <i>SHOX</i> -Gens, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen
Long-QT-Syndrom (OMIM #611820, #600919, #618447, #616247, #616249, #618782, #611818, #613695, #613693, #613688, #170390, #613485, #192500, #611819, #603830, #612955, #615441) 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.

Genetischer Hintergrund	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: <i>FBN1</i>, <i>TGFBR1</i>, <i>TGFBR2</i>	
Genetischer Hintergrund	Das Marfan-Syndrom ist eine systemische Bindegewebserkrankung. Charakteristische Manifestationen umfassen u. a.: • 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). 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. <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 (TGFβ-Signalweg) zu unterscheiden.
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	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 Insulingens 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

Neurofibromatose Typ 1 / Multiple Café-au-Lait Flecken (OMIM #162200, #611431) Gene: <i>NF1</i> , ggf. <i>SPRED1</i>	
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 lentigines, 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 <i>PTPN11</i>-Gen	
Genetischer Hintergrund	Das Noonan-Syndrom ist typischerweise charakterisiert durch Entwicklungsverzögerungen sowie variablen Kleinwuchs und kardiale 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>.

Genetischer Hintergrund	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 Dysmorphie 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 ausreichend 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

Makrozephalie-Autismus-Syndrom / Großwuchssyndrome (OMIM #312870, #117550, #109400, #605309) Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Das Makrozephalie-Autismus-Syndrom wird durch pathogene Mutationen des <i>PTEN</i> -Gens verursacht und ist klinisch durch einen postnatal vergrößerten Kopfumfang sowie eine verzögerte psychomotorische Entwicklung mit oder ohne Autismspektrumstörung/ frühkindlichen oder atypischen Autismus gekennzeichnet. Bei manchen Patienten liegen zudem immunologische Auffälligkeiten vor (Immunschwäche, rezidivierende Infektionen). Zu den möglichen Differentialdiagnosen im Kindesalter zählen u.a. das Sotos-Syndrom (prä- und postnataler Großwuchs, akzeleriertes Knochenalter und eine verzögerte Entwicklung) und das Basalzellnävus-Syndrom (Mutationen im <i>PTCH1</i> -Gen) sowie das durch Mutationen im X-chromosomalen <i>GPC3</i> -Gen verursachte Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom (SGBS).
Indikation	I. frühkindlicher und/oder atypischer Autismus in Kombination mit vergrößertem Kopfumfang oder II. Entwicklungsverzögerung mit Großwuchs und/oder Makrozephalie
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, 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 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: - Thalassaemia minor bei einem Genotyp $-\alpha/\alpha\alpha$ oder $-\alpha/-\alpha$, - HbH-Krankheit bei $-\alpha/-\alpha$ und Hydrops fetalis Bart bei $-\alpha/-\alpha$. 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) *HBB*-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 sehr wenige seltene <i>HBB</i> -Mutationen wirken dominant und führen bereits in heterozygoter Form zur β -Thalassämie intermedia.
--------------------------------	---

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 Tumoren
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/QB1*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.
--------------------------------	--

Genetischer Hintergrund	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: *SERPING1*, *F12* (Exon 9), *PLG* (Exon 9)

Genetischer Hintergrund	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 abdominalen 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. 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.
Indikation	rezidivierende Schwellungen der Haut und Schleimhäute, schmerzhafte Magen-Darm-Attacken und Larynxödeme

Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	Sanger-Sequenzierung, Gendosisanalyse
Dauer	2-3 Wochen

α 1-Antitrypsin-Defizienz (OMIM #613490)

SERPINA1-Gen (AAT: Typ M, Z, S)

Genetischer Hintergrund	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. 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	Realtime-PCR mit SNP-Genotypisierungs-Assays
Dauer	1 Woche

Cystische Fibrose (Mukoviszidose) (OMIM #219700), 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.
--------------------------------	--

Genetischer Hintergrund	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 <i>MEFV</i> (Mediterranean FeVer)-Gen verursacht. Das kodierte Protein Pyrin (Synonym: Marenostrein) 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 <i>MEFV</i>-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 <i>MEFV</i>-Mutationen. Daher ist in diesen Fällen eine differentialdiagnostische Untersuchung anderer hereditärer Fiebersyndrome zu empfehlen.
--------------------------------	--

Genetischer Hintergrund	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 <i>MVK</i> -Gen) und die autosomal-dominanten Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (Muckle-Wells-Syndrom, CINCA, FCAS; <i>NLRP3</i> -Gen). Ebenfalls bei Kleinkindern tritt das autosomal-dominant vererbte Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-assoziierte Periodische Syndrom mit rezidivierenden Fieberschüben (TRAPS; <i>TNFRSF1A</i> -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 (<i>NOD2</i> -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; <i>NLRP12</i> -Gen), ELANE-assoziierte Neutropenien (Mutationen im <i>ELANE</i> -Gen), die sterile multifokale Osteomyelitis mit Periostitis und Pustulose, das DITRA-Syndrom (<i>IL36RN</i> -Gen), das Majeed-Syndrom (<i>LPIN2</i> -Gen), das NLRC4-abhängige autoinflammatorische Syndrom mit Makrophagen-Aktivierungssyndrom (AIFEC; <i>NLRC4</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 (VAIHS; 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) <i>HFE</i> -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.

Genetischer Hintergrund	Eine frühzeitige Diagnosestellung und entsprechende Therapie können 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) auftreten, auch häufig genetisch bedingt sein. 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 LDLR-Adapterprotein 1-Gen (<i>LDLRAP1</i>) verursacht.

Indikation	I. LDL-C > 190 mg/dl (Kinder > 155 mg/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> (Einzelgenanalyse möglich), 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%), <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. 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*6*-Gen (*UGT1A1*28* Polymorphismus)

Genetischer Hintergrund	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. Die 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*28</i> . Bei Normalpersonen finden sich 6 TA-Wiederholungen im <i>UGT1A1</i> -Promotor mit der Sequenz A(TA) ₆ TAA. Mutationen im kodierenden Bereich des <i>UGT1A1</i> -Gens, die das Protein inaktivieren, sind dagegen mit dem schweren Krankheitsbild des Crigler-Najjar-Syndroms 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.
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	Sanger-Sequenzierung der Allele <i>UGT1A1*6</i> und <i>UGT1A1*28</i>
Dauer	1-2 Wochen

Morbus Wilson (OMIM #277900) *ATP7B*-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.
--------------------------------	---

Genetischer Hintergrund	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%). 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, Talzenna) 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 („BRCA-ness“) von einer Behandlung mit PARP-Inhibitoren profitieren.
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Panel für die Gene <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> , Gendosisanalyse
Dauer	ca. 4 Wochen

Anwendungsgebiete von PARP-Inhibitoren laut Fachinformation	Wirkstoff	Voraussetzung
Mammakarzinom		
Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium und hohem Rezidivrisiko, die zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.	Olaparib	<i>BRCA1</i> - oder <i>BRCA2</i> -Keimbahnmutation
Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt wurden (es sei denn, die Patienten waren für die Behandlung nicht geeignet). Patienten mit hormonrezeptor-positivem (HR-positivem) Mammakarzinom sollten zudem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine solche Therapie nicht geeignet sein.	Olaparib	<i>BRCA1</i> - oder <i>BRCA2</i> -Keimbahnmutation
Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt wurden (sofern geeignet). Patienten mit HR-positivem Mammakarzinom sollten bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.	Talazoparib	<i>BRCA1</i> - oder <i>BRCA2</i> -Keimbahnmutation

Anwendungsgebiete von PARP-Inhibitoren laut Fachinformation	Wirkstoff	Voraussetzung
Epitheliales Ovarialkarzinom / Eileiterkarzinom / Primäres Peritonealkarzinom		
Erhaltungstherapie für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	Olaparib	<i>BRCA1</i> - oder <i>BRCA2</i> -Keimbahnmutation und/oder <i>BRCA1</i> - oder <i>BRCA2</i> -somatische Mutation
Erhaltungstherapie für erwachsene Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).	Olaparib	
Erhaltungstherapie für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor einen positiven homologen Rekombinations-Defizienz (HRD)-Status aufweist.	Olaparib mit Bevacizumab	<i>BRCA1</i> - oder <i>BRCA2</i> -Keimbahnmutation und/oder genomische Instabilität
Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Rucaparib	

Anwendungsgebiete von PARP-Inhibitoren laut Fachinformation	Wirkstoff	Voraussetzung
Epitheliales Ovarialkarzinom / Eileiterkarzinom / Primäres Peritonealkarzinom		
Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Platin-sensitivem, rezidiviertem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Rucaparib	
Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom (FIGO-Stadien III und IV), die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben.	Niraparib	
Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensitiven, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, Tuben oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).	Niraparib	
Endometriumkarzinom		
In Kombination mit Durvalumab für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.	Olaparib mit Durvalumab	

Anwendungsgebiete von PARP-Inhibitoren laut Fachinformation	Wirkstoff	Voraussetzung
Pankreaskarzinom		
Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, deren Erkrankung nach mindestens 16-wöchiger Platin-haltiger Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.	Olaparib	<i>BRCA1- oder BRCA2-Keimbahnmutation</i>
Prostatakarzinom		
Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit einer neuen hormonellen Substanz progredient ist.	Olaparib	<i>BRCA1- oder BRCA2-Keimbahnmutation und/oder BRCA1- oder BRCA2-somatische Mutation</i>
In Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.	Olaparib mit Abirateron und Prednison/Prednisolon	
In Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.	Talazoparib mit Enzalutamid	
Fachinformationen: Olaparib 08/2024, Niraparib 11/2023, Rucaparib 03/2024, Talazoparib 04/2024		

Hereditäres Brust- und Ovarialkarzinom (HBOC) (OMIM #604370, #612555, #609265, #620442, #613399, #151623, #114480, #158350, #614291, #613325, #175200) Gene: <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> , <i>PALB2</i> , <i>RAD51C</i> , <i>TP53</i> zusätzlich ggf.: <i>ATM</i> , <i>BARD1</i> , <i>BRIP1</i> , <i>CDH1</i> , <i>PTEN</i> , <i>RAD51D</i> , <i>SMARCA4</i> , <i>STK11</i>	
Genetischer Hintergrund	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> (Breast CAncer, early-onset) nachgewiesen werden. Die Vererbung der Disposition folgt einem autosomal-dominanten Erbgang. Eine Krebserkrankung tritt dann auf, wenn bei Anlage-trägern 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>).
Indikation	Ein Kriterium muss innerhalb eines Familienzweiges erfüllt sein • 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 • 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: <i>APC</i> , <i>MUTYH</i>	
Genetischer Hintergrund	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. 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.
Indikation	I. Verdacht auf FAP oder II. Verdacht auf attenuierte FAP oder III. Verdacht auf familiäre Polyposis
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: <i>BMPR1A</i> , <i>SMAD4</i>	
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>SMAD4</i> , Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Familiäres nichtmedulläres Schilddrüsenkarzinom (OMIM #175100, #609265, #614327, #151623, #158350, #160980)
Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Das Schilddrüsenkarzinom ist das häufigste Malignom des endokrinen Systems, stellt jedoch mit etwa 1 % aller bösartigen Tumorerkrankungen insgesamt eine sehr seltene Erkrankung dar. Bei den Schilddrüsenkarzinomen unterscheidet man zwischen den von den Follikelzellen der Schilddrüse ausgehenden papillären und follikulären Karzinomen sowie den medullären Schilddrüsenkarzinomen. Das nichtmedulläre familiäre Schilddrüsenkarzinom kann als Teilsymptom in verschiedenen familiären Tumorsyndromen auftreten, wie z.B. der familiären adenomatösen Polyposis (FAP), dem Cowden-Syndrom, dem Carney-Komplex, dem Li-Fraumeni-Syndrom sowie dem familiären Tumorprädispositionssyndrom Typ 4.
Indikation	Indikation: Diagnose eines papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinoms bei • jungem Alter bei Erstdiagnose oder/und • positiver Familienanamnese für nichtmedulläre Schilddrüsenkarzinome oder/und • bei weiteren Tumorerkrankungen in der Familien- oder Eigenanamnese (insbesondere kolorektale Karzinome, Hirntumoren, Nierenzellkarzinome oder Mammakarzinome)
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC)
siehe unter Lynch-Syndrom

Kolonkarzinom (OMIM #609265, #608456, #612591, #615083, #158350, #175200, #151623)
Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	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.
--------------------------------	---

Genetischer Hintergrund	Falls sich pathologisch keine Hinweise auf ein hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC) oder eine familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) ergeben, können Mutationen in vielen weiteren Genen wie <i>BMPR1A</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.
Indikation	I. kolorektales Karzinom mit positiver Familienanamnese oder II. familiäre Häufung kolorektaler Karzinome ohne vollständig erfüllte Amsterdam-II-Kriterien
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

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

Genetischer Hintergrund	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> -assoziiierter 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-assoziierte 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).
--------------------------------	--

Indikation	I. kolorektales Karzinom und Nachweis von mehr als 5 Polypen oder II. Verdacht auf familiäres kolorektales Karzinom ohne erfüllte Amsterdam-II-Kriterien
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Li-Fraumeni-Syndrom/Tumorprädispositionssyndrom (LFS, LFS2, TPDS, TPDS3) (OMIM #151623, #609265, #615848, #614327)
Gene: *CHEK2*, *BAP1*, *POT1*, *TP53*

Genetischer Hintergrund	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. 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. Dieser signifikante Unterschied zwischen beiden Geschlechtern wird fast vollständig durch das hohe Risiko weiblicher Anlage-trägerinnen 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. Auch das <i>BAP1</i>-Gen ist assoziiert mit Tumorprädispositionssyndromen, die die Haut, Augen, Nieren und das Mesothel betreffen können.
Indikation	I. V. a. Li-Fraumeni-Syndrom oder 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

Indikation	oder III. Individuum mit adenoid-zystischem Karzinom oder Choroid-plexuskarzinom oder einem anaplastischen embryonalen Rhabdomyosarkom unabhängig von der Familienanamnese oder IV. Mammakarzinom ED vor dem 31. Lebensjahr
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

Lynch-Syndrom (OMIM #613244, #120435, #609310, #614350, #614337)
Gene: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*

Genetischer Hintergrund	Das Lynch-Syndrom ist eines der häufigsten erblichen Tumorprädispositionssyndrome (Prävalenz ca. 1:300) und die häufigste Form einer erblichen Prädisposition für das kolorektale Karzinom. Die Erkrankung wurde historisch auch als "Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC)" bezeichnet, um es von der Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP) abzugrenzen. Ursächlich für das autosomal-dominant vererbte Lynch-Syndrom sind Keimbahnmutationen in einem der DNA-Reparatur-Gene <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i> und <i>PMS2</i> („mismatch repair genes“, MMR). Typischerweise weisen kolorektale Karzinome histopathologisch eine sogenannte "Mikrosatelliteninstabilität" (MSI) und einen Expressionsverlust eines MMR-Proteins auf, während dies bei extrakolischen Tumoren nur teilweise der Fall ist. Bei Mutations-trägern können maligne Tumore bereits in jungem Alter auftreten. Ein erhöhtes Tumorrisiko besteht insbesondere für kolorektale Karzinome, darüber hinaus ist jedoch auch das Karzinomrisiko für extrakolische Tumore (Endometrium, Ovar, Dünndarm, Magen, Pankreas, hepatobiliäres System, ableitende Harnwege, Haut und Gehirn) deutlich erhöht, so dass ab dem 25. Lebensjahr bzw. 10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie eine intensivierete Tumervorsorge empfohlen wird. 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	I. Klinischer Verdacht auf Lynch-Syndrom bei erfüllten Amsterdam-II- Kriterien in der Familienanamnese: • 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 II. Histopathologischer Verdacht auf Lynch-Syndrom bei Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) und/oder immunhistochemischer Ausfall eines oder mehrerer MMR-Proteine (MLH1, PMS2, MLH2 oder MSH6)
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

Magenkarzinom (OMIM #174900, #137215, #609265, #609310, #120435, #614350, #614337, #158350, #175050, #175200, #151623)
Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Bei etwa 10% der Magenkarzinompatienten deuten 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 Lebenszeitrisiko 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 gehäuftem Auftreten

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

Malignes Melanom (OMIM #616553, #614327, #609048, #155601, #606719, #155755, #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 #609265, #150800, #135150, #605074, #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, #620442, #613399, #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)
--------------------------------	--

Genetischer Hintergrund	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. familiäres 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, #131100, #162200, #171300, #601650, #614165, #115310, #168000, #171300, #605373),
Multigenpanel

Genetischer Hintergrund	Phäochromozytome und Paragangliome sind gutartige, katecholamin-sekretierende oder auch nicht-sekretierende Tumoren des Nebennierenmarks (Phäochromozytom) oder der extraadrenalen autonomen Ganglien des parasympathischen oder sympathischen Nervensystems (Paragangliom). 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 (parasympathische) 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 von maternalem Imprinting nur durch den Vater vererbt werden kann.
--------------------------------	--

Genetischer Hintergrund	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 (MEN1; <i>MEN1</i> -Gen) oder vom Typ IIA/IIB (MEN2A, MEN2B; <i>RET</i> -Protoonkogen) auf. Auch Patienten mit dem von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL; <i>VHL</i> -Gen) und in seltenen Fällen auch Patienten mit Neurofibromatose Typ I (Morbus Recklinghausen, NF1; <i>NF1</i> -Gen) können Phäochromozytome entwickeln.
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 #114480, #614320, #176807) Multigenpanel	
Genetischer Hintergrund	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. Anlageträger dieser Mutationen 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.
Indikation	Differentialdiagnostik Prostatakarzinom isoliert bei frühem Erkrankungsalter oder bei familiär gehäuftem Auftreten
Material	2 ml EDTA-Blut
Methodik	NGS-Multigenpanel, Gendosisanalyse
Dauer	4-6 Wochen

VATERSCHAFTSANALYSE

Abstammungsdiagnostik	
Hinweise	Anhand einer molekulargenetischen DNA-Analyse (STR-Test) können Fragen der Abstammung, etwa ob ein Mann der biologische Vater eines bestimmten Kindes ist, relativ einfach und sicher bestimmt werden (einschließlich Zwillings-Test auf Ein- oder Zweieiigkeit). 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 Abstammung durch Gericht angeordnet
Material	Je 3 Mundschleimhautabstriche (oder ggf. 2x 2 ml EDTA-Blut) pro Person. 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, Fingerabdruck und ggf. Foto. Die Proben können in einem unserer Labore, bei niedergelassenen Ärzten oder in Gesundheitsämtern entnommen werden.
Methodik	DNA-Typisierung mittels PCR und Fragmentlängenanalyse
Dauer	Bei Privatgutachten: ca. 2 Wochen (nach Probeneingang und Bezahlung des Rechnungsbetrages)



Glossar

Agarosegelelektrophorese: Die Agarosegelelektrophorese ist eine Methode, mittels derer Nukleinsäuren (z. B. PCR-Produkte) durch Anlegen eines elektrischen Feldes auf einem Agarosegel aufgetrennt werden. Durch Zugabe interkalierender Fluoreszenzfarbstoffe (z. B. Ethidiumbromid) werden die Nukleinsäuren 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 Polymorphisms, 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 beginnen 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) Einzelgendiagnostik.

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 Adaptern, 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).

Änderungen am Inhalt der Multigenpanels aufgrund neuer Erkenntnisse aus der klinischen Forschung behalten wir uns vor.

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

Zentrale Online-Datenbank für menschliche Gene, Mendelsche 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 bzw. Oligonukleotiden (SSP-PCR; PCR-SSO) 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.

Realtime-PCR mit SNP-Genotypisierungs-Assay (TaqMan Assay): Bei diesem fluorogenen 5'-Nuklease-Assay erfolgt die Amplifikation der DNA mit genspezifischen PCR-Primerpaaren und zwei markierten allelspezifischen Hydrolysesonden. Die Sonden hybridisieren an den Zielsequenzen der amplifizierten Fragmente und die Nähe des 5'-fluoreszierenden Reporters und des 3'-Quencher-Farbstoffs auf intakten Sonden verhindert, dass der Reporter fluoresziert. Während der Verlängerungsphase der PCR spaltet die 5'-3'-Exonukleaseaktivität der Taq-DNA-Polymerase den

5'-fluoreszierenden Reporter von der hybridisierten Sonde ab. Die physikalische Trennung des Fluorophors vom Quencher-Farbstoff erzeugt in Echtzeit ein Fluoreszenzsignal, das proportional zum akkumulierten PCR-Produkt ist. Daher zeigt das durch die PCR-Amplifikation erzeugte Fluoreszenzsignal an, welche Allele sich in der Probe befinden.

Reverser Hybridisierungsblot: Bei der hochsensitiven und -spezifischen PCR synthetisiert eine thermostabile DNA-Polymerase neue DNA-Stränge abhängig von einer vorhandenen DNA-Matrize. Für die DNA-Polymerase dient i. d. R. ein Oligonukleotid-Primerpaar zur spezifischen Amplifikation der gewünschten Region. Hier werden in einem PCR-Ansatz entsprechende Fragmente des HFI-Gens amplifiziert. Die Charakterisierung der amplifizierten und mit Biotin markierten Gensegmente erfolgt durch eine kombinierte reverse Hybridisierung der denaturierten (d. h. einzelsträngigen) PCR-Produkte mit membrangebundenen, sequenzspezifischen Oligonukleotiden. Diese DNA-Hybride können über den Komplex Biotin/Streptavidin-Alkalische Phosphatase mit Hilfe eines chromogenen Substrats farbig auf dem Membranstreifen dargestellt und mittels einer Schablone analysiert werden.

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.

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)	36
---	----

A

Abacavir-Unverträglichkeit	37
Abstammungsdiagnostik	83
α 1-Antitrypsin-Defizienz	60
Angioödem, hereditär (HAE)	59
Antithrombin-Mangel	23

Array-CGH (Comparative Genomic Hybridisation)	47
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	29
Azoospermiefaktor (AZF-Deletion)	44

B

BRCA1-/BRCA2-Diagnostik vor geplanter PARP-Inhibitoren Therapie	67
Brugada-Syndrom (BrS, Typen 1-9)	29

C

Catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie	30, 47
Chromosomenanalyse an Blutlymphozyten	14
Chromosomenanalysen an Abortgewebe	16
Congenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD, atypische Mukoviszidose / Cystische Fibrose)	44
Cystische Fibrose (Mukoviszidose)	48, 60

D

DiGeorge-Syndrom (CATCH22, 22q11.2-Deletions-Syndrom)	48
Dilatative Kardiomyopathie	30

E

Ehlers-Danlos-Syndrom	19
Ehlers-Danlos-Syndrom (seltene Formen inkl. Brittle-Cornea-Syndrom)	20

F

Faktor II (Prothrombinmutation)	23
Faktor V-Leiden Mutation (APC-Resistenz)	24
Familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP, MAP)	73
Familiäre juvenile Polyposis (FJP)	73
Familiäres nichtmedulläres Schilddrüsenkarzinom	74
Fiebersyndrome, hereditär	49, 61
FISH-Diagnostik an Mundschleimhautzellen	17
FISH-Abklärung numerischer Mosaik der Chromosomen X und Y	17
FISH Schnelltest	16
Fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie Syndrom (FXTAS)	40
Fragiles-X-Syndrom (Martin-Bell-Syndrom)	51
Fruktoseintoleranz	42

G

Gonadendysgenese	46
------------------	----

H

Hämochromatose, hereditär	62
Hereditäres Brust- und Ovarialkarzinom (HBOC)	72
Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC)	74
Hypercholesterinämie, familiär	63
Hyperhomocysteinämie	24
Hypertrophe Kardiomyopathie	31

K

Kleinwuchs, idiopathisch (SHOX-Haploinsuffizienz), Leri-Weill Dyschondrosteosis (LWD), Mesomele Dysplasie Typ Langer (LMD)	52
Klinefelter-Syndrom (Karyotyp: 47,XXY)	15
Kolonkarzinom	74
Kolonkarzinom mit Polyposis	75

L

Laktoseintoleranz	43
Li-Fraumeni-Syndrom/Tumorprädispositionssyndrom (LFS2, TPDS, TPDS3)	76
Loeys-Dietz-Syndrom	21, 32
Long-QT-Syndrom	33, 52
Lynch-Syndrom	77

M

Magenkarzinom	78
Makrozephalie-Autismus-Syndrom / Großwuchssyndrome	56
Malignes Melanom	79
Marfan-Syndrom	21, 32, 53
MODY, Typen 1-14	54, 64
Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans)	38
Morbus Behçet	37
Morbus Meulengracht	65
Morbus Wilson	65
Myeloproliferative Neoplasie, Akute- und Chronische Myeloische Leukämie	25

N

Narkolepsie	39
Neurofibromatose Typ 1 / Multiple Café-au-Lait Flecken	41, 55
Nierenkarzinom	79
Non-Compaction-Kardiomyopathie	34
Noonan-Syndrom	55

O

Ovarialkarzinom	80
-----------------	----

P

Pankreaskarzinom	80
Pankreatitis, hereditär	66
Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom	81
Postnatale Chromosomenanalyse an Blutlymphozyten	14
Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POF, FXPOI)	45
Prostatakarzinom	82
Protein C-Mangel	25
Protein S-Mangel	26

R

Restriktive Kardiomyopathie	34
-----------------------------	----

S

Short-QT-Syndrom	35
Sichelzellkrankheit	28

T

Thalassämie (alpha)	26, 57
Thalassämie (beta)	27, 57
Thorakales Aortenaneurysma	35
Tuberöse Sklerose	42, 58

Z

Zöliakie	39, 58
----------	--------

© 2025

Dr. Staber & Kollegen GmbH
Med-Lab Med. Dienstleistungs GmbH

www.genetik-regensburg.de
www.labor-staber.de



LABOR STABER

2325-0112 | wmd-1.000-1224