

Untersuchungsauftrag für klinische Exomsequenzierung

Patientendaten (ggf. Aufkleber):

Name _____ Vorname _____

geb. männlich weiblich

Straße _____

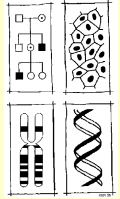
PLZ _____ Ort _____

Bitte zurücksenden an:

Zentrum Med. Genetik Würzburg
Biozentrum, Am Hubland
97074 Würzburg



Praxis für Humangenetik
PD Dr. med. Erdmute Kunstmann
 Tel: 0931-3184435, Fax: 0931-45265859
 E-mail: kunstmann@biozentrum.uni-wuerzburg.de



Institut für Humangenetik, DNA-Labor
 Tel: 0931-3184095, Fax: 0931-3184069
 E-mail: simone.rost@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Ansprechpartner:

Konstantinos Kolokotronis, Tel: 0931-31-82817 (klinische Fragen)
 PD Dr. Simone Rost, Tel: 0931-31-84095 (technische Fragen)
 Dr. Gerhard Meng, Tel: 0931-31-84064 (Kosteninformationen)

Einsender (ggf. Stempel):

Einrichtung: _____ Telefon: _____

Kostenträger (bitte ankreuzen):

- GOÄ-Rechnung an Einsender/Klinik**
Erstellung eines Kostenvoranschlags auf Anfrage möglich
- Selbstzahler (GOÄ-Rechnung an Patienten)**
Erstellung eines Kostenvoranschlags auf Anfrage möglich
- GKV-Patienten (Ü-Schein Muster 10)**
Bei gesetzlich versicherten Patienten dürfen ohne vorherige Genehmigung durch die Krankenkasse nur bis zu 25 kb kodierender Sequenz analysiert werden. Für eine Analyse über 25 kb hinaus ist eine Kostenzusage der Krankenkasse erforderlich!

MATERIAL: 5-10 ml EDTA-Blut (Röhrchen bitte eindeutig beschriften, bruchsicher verpacken; ohne Kühlung und möglichst innerhalb einer Woche versenden)

Klinische Hauptdiagnose bzw. Indikation

- Eine klinische Exom-Analyse kann indiziert sein, wenn die Anzahl der differenzialdiagnostisch in Frage kommenden Gene hoch ist (bei genetisch heterogenen Krankheitsgruppen, z.B. Epilepsien).
- Einzelgenuntersuchungen sollten einer klinischen Exom-Analyse vorangestellt werden.

Für gesetzlich versicherte Patienten

- Analyse eines individualisierten Genpanels bis 25 kb mit Ü-Schein Muster 10.
- Bei gesetzlich versicherten Patienten dürfen ohne vorherige Genehmigung durch die Krankenkasse bis zu 25 kb kodierender Sequenz analysiert werden (je nach Gengröße kann die Anzahl der Gene variieren). Gerne sind wir bei der Auswahl der Gene behilflich. Die Gene zur Analyse sind im unten stehenden Feld anzugeben.
- Eine Erweiterung der Diagnostik über 25 kb hinaus ist in manchen Fällen nach Rücksprache möglich.

Für Selbstzahler bzw. Klinikrechnungen

- Klinische Exom-Analyse (Kosteninformation auf Anfrage)

- Hier sind die Gene anzugeben, die analysiert werden sollen.
- Gerne können Sie auch Genlisten beifügen.

--	--	--	--	--	--	--	--

Klinische Informationen

- Für die effiziente Auswertung des großen Datenvolumens der Exom-Analyse ist eine möglichst genaue Beschreibung des klinischen Bildes bzw. des Phänotyps von großer Bedeutung. Bitte nennen Sie die Leitsymptome durch Stichworte bzw. medizinische Begriffe. Hierfür können Sie sowohl unspezifische Krankheitszeichen (z.B. mentale Retardierung, Muskelschwäche) als auch spezifische Symptome (z.B. Cafe-au-lait Flecken) oder Laborwerte bzw. Befunde einer Bildgebung angeben.
- Bitte fügen Sie relevante ärztliche Unterlagen bei.

•	•
•	•

Familienanamnese

Konsanguinität: ja nein **Bemerkungen:** _____

Nationalität: _____

Im unten stehenden Feld können Sie relevante Informationen über weitere Familienmitglieder angeben. Von Bedeutung sind sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede des Phänotyps im Vergleich zum Index-Pat. Relevante ärztliche Unterlagen können beigelegt werden.

Verwandtschaftsgrad (bitte möglichst genau beschreiben, ggf. Stammbaum beifügen)	Klinisches Bild bzw. Phänotyp (im Vergleich zum Index-Patienten)
1.	
2.	

Sie können auch einen Stammbaum zeichnen oder beifügen (Bitte vermerken Sie den Index-Pat. mit einem Pfeil).

Symbole

weiblich und nicht betroffen

männlich und nicht betroffen

weiblich und betroffen

männlich und betroffen

Bisher durchgeführte genetische Diagnostik (bitte Befunde beifügen):

Bitte beachten Sie folgende Anwendungsgrenzen der klinischen Exom-Analyse:

- Bei der klinischen Exom-Analyse werden hauptsächlich Gene berücksichtigt, die in Assoziation mit Krankheiten beschrieben sind (derzeit 4.813 Gene). Das heißt, Gene, deren Funktion bzw. phänotypische Auswirkung derzeit nicht beurteilt werden kann, werden im Gegensatz zu „Whole Exome Sequencing“ nicht untersucht.
- Bei der klinischen Exom-Analyse können u.a. folgende Genveränderungen nicht bzw. nicht sicher identifiziert werden: Mutationen der mitochondrialen DNA, Repeatexpansionen, große Gendeletionen/ -duplikationen, uniparentale Disomien. Untersuchungen, die die o.g. Genveränderungen erfassen können, sollten je nach Fragestellung vor der Exom-Sequenzierung durchgeführt werden. Hierzu zählen z.B.: array-CGH, Fragmentanalysen, Southern-Blot, MLPA u.a.

In der Zusammenfassung der Ergebnisse bzw. im Befund werden Sequenzvarianten bzw. Genveränderungen mitgeteilt, die mit der klinischen Fragestellung assoziiert sind und nach jetzigem Kenntnisstand in Klasse 4-5 eingestuft wurden. Im Einzelfall, je nach Fragestellung bzw. Anamnese, werden auch Sequenzvarianten der Klasse 3 mitgeteilt (3: unsichere, 4: wahrscheinlich pathogene und 5: sicher pathogene Varianten).

Ort, Datum

Arzt, Unterschrift

Einwilligung zur klinischen Exomsequenzierung

Patientendaten (ggf. Aufkleber):

Name _____ Vorname _____

geb. männlich weiblich

Straße _____

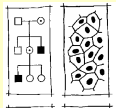
PLZ _____ Ort _____

Bitte zurücksenden an:

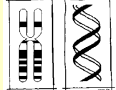
Zentrum Med. Genetik Würzburg
Biozentrum, Am Hubland
97074 Würzburg



Praxis für Humangenetik
PD Dr. med. Erdmute Kunstmann
Tel: 0931-3184435, Fax: 0931-45265859
E-mail: kunstmann@biozentrum.uni-wuerzburg.de



Institut für Humangenetik, DNA-Labor
Tel: 0931-3184095, Fax: 0931-3184069
E-mail: simone.rost@biozentrum.uni-wuerzburg.de



Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) fordert für alle genetischen Analysen eine ausführliche Aufklärung und eine schriftliche Einwilligung der Patienten.

Bitte lesen Sie diese Einwilligungserklärung sorgfältig durch und unterschreiben Sie diese, wenn Sie mit allen Punkten einverstanden sind:

Ich bin/wir sind damit einverstanden, dass meine DNA bzw. die DNA meines/unsere Kindes mittels klinischer Exomsequenzierung analysiert wird, um die Ursache der folgenden in Frage stehenden Erkrankung / Störung / Diagnose zu untersuchen:

Über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der geplanten genetischen Untersuchungen einschließlich der mit der Blut- / Gewebeentnahme verbundenen Risiken bin ich/sind wir hinreichend aufgeklärt worden.

Einen separaten schriftlichen Aufklärungsbogen habe ich/haben wir erhalten. ja nein

Bei einer klinischen Exomanalyse kann es zu unerwarteten Nebenbefunden (sog. Zusatzbefunden) kommen, die nicht für die in Frage stehende Erkrankung relevant sind. Solche Zusatzbefunde werden nur mitgeteilt, wenn Sie das wünschen und sich daraus nach derzeitigem Kenntnisstand ein hohes Risiko für eine Erkrankung ergibt, für die Vorbeugemaßnahmen bzw. eine effektive Therapie zur Verfügung steht.

Ich möchte/wir möchten über solche Zusatzbefunde informiert werden: ja nein

Bitte beachten Sie:

- bei Untersuchungen von Minderjährigen werden Zusatzbefunde, die spätmanifestierende Erkrankungen betreffen, laut Gendiagnostikgesetz nicht mitgeteilt.
- Sollten weitere Familienangehörige in die Untersuchung miteinbezogen werden (z.B. Eltern), wird ihre DNA nur zur Beurteilung der bei der betroffenen Person gefundenen und mit der klinischen Fragestellung assoziierten Genveränderungen untersucht.

Das Gendiagnostikgesetz verlangt, dass nicht verbrauchtes Untersuchungsmaterial (Blut-oder DNA-Probe) nach Abschluss der Untersuchungen vernichtet wird. Mit Ihrer Einwilligung darf es jedoch länger aufbewahrt werden. Für spätere genetische Untersuchungen in der Familie ist es wichtig, Vergleichsmaterial zur Verfügung zu haben.

Ich bin/wir sind einverstanden mit der Aufbewahrung und Verwendung meines Untersuchungsmaterials bzw. des Untersuchungsmaterials meines/unsere Kindes über die gesetzliche Frist hinaus zum Zwecke der Nachprüfbarkeit der Ergebnisse und späterer Untersuchungen in meiner/unsere Familie. ja nein

Nicht verbrauchtes Untersuchungsmaterial ist auch wichtig für die Erforschung von biologischen Mechanismen, die zur Entstehung von Krankheiten führen.

Ich bin/wir sind einverstanden mit der Aufbewahrung und Verwendung meines Untersuchungsmaterials bzw. des Untersuchungsmaterials meines/unsere Kindes für Forschungszwecke. Persönliche Daten werden dabei unkenntlich gemacht (Anonymisierung). ja nein

Das Gendiagnostikgesetz verlangt, dass die Ergebnisse der Untersuchung nach 10 Jahren vernichtet werden. Häufig sind diese Daten aber auch später noch wichtig für Ihre Kinder und Enkelkinder.

Ich bin/wir sind einverstanden mit der Aufbewahrung meiner Untersuchungsergebnisse bzw. der Untersuchungsergebnisse meines/unsere Kindes (bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres) über die gesetzliche Frist hinaus zum Zwecke nachfolgender Untersuchungen in meiner/unsere Familie. ja nein

Bei Bedarf dürfen die Ergebnisse für die Beratung / Untersuchung meiner/unsere Angehörigen genutzt werden. ja nein

Die Daten der klinischen Exomsequenzierung werden am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg gespeichert und in anonymisierter Form zu Vergleichszwecken bzw. für die Qualitätssicherung in Datenbanken hinterlegt.

Ich wurde/wir wurden darauf hingewiesen, dass ich/wir meine/unsere Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen ganz oder teilweise zurückziehen kann/können, ohne dass mir/uns daraus Nachteile entstehen und dass ich/wir das Recht habe/haben, Untersuchungsergebnisse nicht zu erfahren (Recht auf Nichtwissen). Mir/Uns ist bekannt, dass ich/wir die eingeleitete Untersuchung jederzeit stoppen und die Vernichtung des Untersuchungsmaterials einschließlich aller daraus gewonnenen Komponenten sowie aller bis dahin erhobenen Ergebnisse und Befunde vor der Ergebnismitteilung verlangen kann/können.

Mit meiner/unsere Unterschrift gebe ich/geben wir meine/unsere Einwilligung zur genetischen Analyse für die o.g. Fragestellung und zu der dafür erforderlichen Blut-/ Gewebeentnahme.

Ort, Datum

Unterschrift der Patientin bzw. des Patienten / des (gesetzlichen) Vertreters bzw. der gesetzlichen Vertreter

Klinische Exomsequenzierung

Aufklärungsbogen

Für manche klinischen Bilder können genetische Veränderungen in mehreren Genen ursächlich sein. Durch die Technik des Next Generation Sequencing (NGS) können viele verschiedene Gene parallel in Form von sog. Exom-Analysen untersucht und die krankheitsverursachende(n) Mutation(en) schnell und mit vertretbarem Aufwand nachgewiesen werden. Der Begriff „Exom“ steht für alle proteincodierenden Bereiche der menschlichen Gene. Wir bieten Ihnen die Sequenzierung eines Teils des Exoms, des sog. „klinischen“ Exoms, bestehend aus ca. 5000 bekannten, krankheitsassoziierten Genen, an. Es handelt sich dabei um die meisten Gene der menschlichen DNA, die bisher in Assoziation mit Krankheiten bzw. klinischen Bildern beschrieben wurden.

Bitte beachten Sie:

- Bei der klinischen Exom-Analyse wird der größte Teil des proteinkodierenden Bereichs der bisher bekannten und mit Krankheiten assoziierten Gene analysiert. Das heißt, Genveränderungen in nicht ausreichend abgedeckten bzw. nicht untersuchten Genbereichen sowie in bisher unbekanntem bzw. unerforschten Genen können nicht erkannt werden.
- In manchen Fällen sind die Ergebnisse der Exom-Analyse aufgrund des jeweils aktuellen Kenntnisstandes schwer zu interpretieren.

Als Untersuchungsmaterial dient in den meisten Fällen eine Blutprobe. Mit der Blutabnahme ist im Normalfall kein gesundheitliches Risiko verbunden. An der Einstichstelle kann es zu leichten Schmerzen kommen oder es kann ein blauer Fleck entstehen, der eventuell einige Tage sichtbar ist. In äußerst seltenen Fällen kann auch die Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombose), eine örtlich begrenzte Entzündung oder eine Infektion an der Einstichstelle auftreten oder es kann zu dauerhaften Schädigungen von Blutgefäßen oder Nerven kommen.

Um krankheitsverursachende von nicht-pathogenen Genveränderungen bzw. Varianten unterscheiden zu können, werden die erhobenen Daten der Exom-Analyse mittels verschiedener Filter eingegrenzt. Dabei werden viele Parameter berücksichtigt, u.a. das klinische Bild und die Familienanamnese. Zur besseren Filterung der Daten bzw. Beurteilung der Ergebnisse ist in manchen Fällen die Untersuchung der Eltern sowie weiterer betroffener oder gesunder Verwandter des Indexpatienten indiziert (sog. Segregationsanalyse).

Im Rahmen der klinischen Exom-Analyse werden Gene untersucht, die nach jetzigem Kenntnisstand mit der angegebenen Erkrankung / Störung / Diagnose in ursächlichem Zusammenhang stehen können.

Bei der Verarbeitung der Daten werden die ärztliche Schweigepflicht und die geltenden Datenschutzbestimmungen eingehalten.

Der einsendende Arzt bekommt eine schriftliche Zusammenfassung der Ergebnisse.

In der Zusammenfassung der Ergebnisse bzw. im Befund werden Genveränderungen mitgeteilt, die für die klinische Fragestellung relevant sind und nach jetzigem Kenntnisstand als „wahrscheinlich pathogen“ (Klasse 4) oder „sicher pathogen“ (Klasse 5) eingestuft werden können. In manchen Fällen werden bei der klinischen Exom-Analyse auch Genveränderungen detektiert, die aufgrund des aktuellen Kenntnisstandes weder als pathogene Veränderungen noch als normale Varianten eingestuft werden können (Varianten unklarer Signifikanz – Klasse 3). Im Einzelfall, je nach Fragestellung bzw. Anamnese, werden auch solche Genveränderungen in dem Befund mitgeteilt, da sie potenzielle ursächliche Mutationen sein könnten. Die Interpretation dieser unsicheren Genveränderungen ist in manchen Fällen durch die Untersuchung von weiteren Familienangehörigen oder mithilfe sonstiger Untersuchungsmethoden möglich. In vielen Fällen ist jedoch eine abschließende Beurteilung dieser Varianten nicht möglich.

Bei negativen bzw. unauffälligen Ergebnissen lässt sich eine genetische Krankheit nicht mit Sicherheit ausschließen. Bei der klinischen Exom-Analyse wird zwar der größte Teil des kodierenden Bereichs der untersuchten Gene ausreichend analysiert, aufgrund von technischen Einschränkungen der Methode können allerdings einige Mutationsarten nicht sicher identifiziert werden. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass die verantwortlichen Mutationen in nicht untersuchten Genen vorliegen, deren Funktion bisher unbekannt bzw. unerforscht bleibt.