

PRÄANALYTIK-HANDBUCH

Präanalytik, Probenannahme, Probentransport und GenDG

Molekulardiagnostisches Labor

LEITER: PROF. DR. U. PANNICKE

der

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. M. Erlacher

am

Universitätsklinikum Ulm

Erstellt	Formal geprüft	Freigegeben und in Kraft gesetzt
Datum: 04.07.2025	Datum: 07.07.2025	Datum: 07.07.2025
Unterschrift: Prof. Dr. U. Pannicke	Unterschrift: Dr. E. Jacobsen	Unterschrift: Prof. Dr. U. Pannicke

Die hier vorliegende Version wurde in weiten Zügen überarbeitet. Änderungen sind wegen der besseren Lesbarkeit daher im Dokument nicht farblich hervorgehoben!

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen	Prof. U. Pannicke	7/ 07.07.2025
			1 von 17

Inhalt

1	ALLGEMEINE INFORMATIONEN	4
1.1.1	Kontakt	4
1.1.2	Erreichbarkeit des Labors	5
1.1.3	Tätigkeiten	5
2	LEISTUNGSVERZEICHNIS MOLEKULARDIAGNOSTISCHER UNTERSUCHUNGEN	6
2.1	PCR	6
2.2	DNA-Sequenzanalyse (Sanger-Sequenzierung)	6
2.2.1	Limitationen der PCR und Sanger-Sequenzierung	7
2.2.2	Variantenklassifikation nach der Sequenzierung	8
3	PROBENTNAHME UND ANFORDERUNG VON UNTERSUCHUNGEN	9
3.1	Indikationsstellung und Abnahmebedingungen	9
3.2	Eine Vorbereitung des Patienten auf die Probenentnahme ist nicht erforderlich	9
3.3	Anforderung an das die Probe entnehmende Personal	9
3.3.1	Entnahmesysteme für EDTA-Blut	9
3.3.2	Externe Einsendungen	9
3.3.3	Entnahme weiterer Primärproben	9
3.3.4	Sachgerechte Lagerungsbedingungen und Entsorgung der bei der Entnahme verwendeten Materialien	10
3.4	Identifizierung und Prüfung	10
3.5	Annahmekriterien	10
3.6	Laboranforderungsbeleg und Probenidentifikation	10
3.6.1	Schriftliche Beantragung	10
3.6.2	Benötigte ausgefüllte und unterschriebene Formalien	11
3.6.3	Dringlichkeit der Anforderungen	11
3.6.4	Gendiagnostik-Gesetz	Fehler! Textmarke nicht definiert.
3.7	Gründe für die Nichtbearbeitung von Analysen	12
3.8	Transport und Lagerung	12
3.8.1	Interne Proben	12
3.8.2	Externe Proben	13
3.8.3	Es gilt die Verpackungsanweisung P 650 für die UN 3373-Richtlinie	13
3.9	Laborergebnisse und Bearbeitungszeiten	14
3.10	Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse	14
3.11	Untersuchung von Kindern, Jugendlichen und Betreuten	14
3.12	Wiederholungsanalysen/ Nachforderungen/ Entsorgung des Probenmaterials	15
4	BERICHT (BEFUND)	16
4.1	Molekulargenetischer Bericht in gedruckter Form	16
4.1.1	Inhalt des molekulargenetischen Berichtes	16
4.2	Datenschutz	16
5	QUALITÄTSSICHERUNG IM LABOR	16
5.1	Interne Qualitätssicherung	16
5.2	Externe Qualitätssicherung	16
5.3	Restrisiko fehlerhafter Befunde	16
6	VORGEHEN BEI ÄNDERUNGEN	17
7	BESCHWERDEMANAGEMENT	17
8	MITGELTENDE DOKUMENTE	17

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen	Prof. U. Pannicke	7/ 07.07.2025
			2 von 17

Auf Aktualität geprüft am:	Durch:
Verteiler:	
ORIGINAL:	QMB
Kopien:	nach Verteilerschlüssel (s. FB-LD 1)

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)		Version/Datum	Seite
<i>Prof. U. Pannicke</i>	<i>Dr. Eva Jacobsen</i>	<i>Prof. U. Pannicke</i>	<i>7/ 07.07.2025</i>	3 von 17

1 ALLGEMEINE INFORMATIONEN

Das *molekulardiagnostische Labor* der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin führt molekulargenetische Untersuchungen für die Klinik aber auch von außerhalb durch.

Tätigkeitsschwerpunkte im Bereichslabor „Molekulardiagnostisches Labor“:

In diesem Labor werden molekulargenetische Analysen (PCR und Sanger-Sequenzierung) bei Erkrankungen aus den Bereichen Immunologie, Hämatologie, Endokrinologie und Gastroenterologie durchgeführt.

Die Untersuchungen erstrecken sich auf folgendes Probenmaterial: Vollblut (EDTA-Blut), Knochenmark (EDTA-KM) oder genomischer DNA.

Die zu untersuchenden Proben werden durch Personal der Kinderklinik oder mit der Hauspost gebracht oder durch externe Einsender mit der Post/FEDEX etc. verschickt.

Alle vom Labor „Molekulare Diagnostik“ angebotenen Untersuchungen sind mit den notwendigen Angaben zur Präanalytik, Indikation und Probenmenge im Leistungsverzeichnis aufgelistet. Das Leistungsverzeichnis wird elektronisch im Intranet (SAP - beleglose Anforderung) und im Internet auf der Homepage des Labors zur Verfügung gestellt <https://www.uniklinik-ulm.de/kinder-und-jugendmedizin/labore/diagnostische-laboratorien/molekulardiagnostik-labor.html> unter: [Untersuchungsauftrag Molekulargenetik PDF](#).

Der Laborleiter berät Einsendende umfassend bezüglich Probenmaterial, sonstigen präanalytischen Fragen und Angaben des molekulargenetischen Berichts und ist unter der unten genannten Telefonnummer und per E-Mail erreichbar.

Die zuständigen Bereichsüberärzte (Kontakt über das Molekulardiagnostische Labor unter den unten genannten Kontaktdaten) beraten Einsendende in Bezug auf Indikationsstellung und die Interpretation des molekulargenetischen Berichtes.

Laborleitung

Prof. Dr. Ulrich Pannicke

Tel.: 0731/500-57234

E-Mail: ulrich.pannicke@uniklinik-ulm.de

Für technische Fragen z.B. zum Untersuchungsmaterial wenden Sie sich bitte direkt an das Labor unter 0731/500-57141.

1.1.1 Kontakt

Name der Labors:	<i>Molekulardiagnostisches Labor</i> der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin			
Adresse:	Eythstraße 24 D-89075 Ulm Germany			
Lieferadresse:	Eythstraße 24 Haus 1 / 2. UG D-89075 Ulm			

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)		Version/Datum	Seite
<i>Prof. U. Pannicke</i>	<i>Dr. Eva Jacobsen</i>	<i>Prof. U. Pannicke</i>	<i>7/ 07.07.2025</i>	4 von 17

	Germany
Telefon:	+49 (0)731-500-57234; -57141
Telefax:	+49 (0)731-500-57157
E-Mail:	ulrich.pannicke@uniklinik-ulm.de
Homepage Molekulardiagnostisches Labor	https://www.uniklinik-ulm.de/kinder-und-jugendmedizin/labore/diagnostische-laboratorien/molekulardiagnostik-labor.html
Busverbindung:	Linie 7 Richtung Jungingen / Haltestelle Kliniken Michelsberg

1.1.2 Erreichbarkeit des Labors

Das Labor ist von ca. 8-16 Uhr besetzt.

Unsere Einsender sind vorwiegend Stationen und Ambulanzen des Universitätsklinikums Ulm sowie verschiedene andere Universitätskliniken. Einen Teil unserer Proben erhalten wir auch von überweisenden niedergelassenen Ärzten. Die Einsender aus dem Bereich der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums fordern die molekulargenetischen Untersuchungen beleglos im SAP-System an und zusätzlich auf ausgedruckten Untersuchungsaufträgen, die aus anderen Abteilungen des Klinikums auf den ausgedruckten Untersuchungsaufträgen. Universitätsklinik-externe Einsender fordern auf den ausgedruckten Belegen und mit einem Überweisungsschein (ggf. nach telefonischer Rücksprache) an. Bei internen und externen Untersuchungsaufträgen muss zudem eine Einverständniserklärung der untersuchten Personen oder eines gesetzlichen Vertreters eingereicht werden. Das Spektrum der verfügbaren Laboruntersuchungen wird den Einsendern als Leistungsspektrum im Internet zur Verfügung gestellt.

Zusätzlich stehen während der normalen Dienstzeit die Mitarbeiter des Eingangslabors für Auskünfte zu Untersuchungsspektrum, Abnahmebedingungen, etc. zur Verfügung.

1.1.3 Tätigkeiten

Das *Molekulardiagnostische Labor* führt molekulargenetische Diagnostik/Untersuchungen an DNA durch, die aus dem Probenmaterial isoliert wurde. Im Wesentlichen erfolgenden die Untersuchungen auf folgenden Gebieten:

Immunologie

Hämatologie

Gastroenterologie

Endokrinologie

Die Untersuchungen erfolgen i.d.R. aus Vollblut (EDTA-Blut), Knochenmark (EDTA-KM) oder aus genomischer DNA.

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen Prof. U. Pannicke	7/ 07.07.2025	5 von 17

2 LEISTUNGSVERZEICHNIS MOLEKULARDIAGNOSTISCHER UNTERSUCHUNGEN

Alle Untersuchungen, die im *molekulardiagnostischen Labor* durchgeführt werden, sind dem Leistungsverzeichnis zu entnehmen. Dort wird auch auf die Präanalytik hingewiesen. Das Leistungsverzeichnis und das Präanalytik-Handbuch sind im Internet auf der Homepage des Klinikums auf der Seite des Molekulardiagnostischen Labors aufzurufen. Das Leistungsverzeichnis wird elektronisch im Intranet (SAP - beleglose Anforderung) und im Internet auf der Homepage des Labors zur Verfügung gestellt (<https://www.uniklinik-ulm.de/kinder-und-jugendmedizin/labore/diagnostische-laboratorien/molekulardiagnostik-labor.html>).

Ein Leistungsverzeichnis ist als gedruckte Version auch im Labor erhältlich.

Informationen zu den Kosten der Untersuchungen entnehmen Sie bitte dem Leistungsverzeichnis auf der Homepage.

In der DNA-Diagnostik wird nach krankheitsverursachenden Veränderungen (pathogene Varianten) in einzelnen Genen gesucht. Zu Beginn einer molekulargenetischen Untersuchung steht immer die Extraktion von DNA (= DNA engl. deoxyribonucleic acid), die aus Blut isoliert wird (DNA-Extraktion). Die zu analysierenden Genabschnitte werden mit der PCR (Polymerase-Kettenreaktion) angereichert (Amplifikation). Danach wird durch eine Sequenzanalyse nach Veränderungen in den amplifizierten Genabschnitten relativ zu einer Referenzsequenz gesucht.

2.1 PCR

Für die PCR wird ein sequenzspezifisches, komplementäres Oligonukleotid-Paar (sense und antisense Primer), thermostabile DNA-Polymerase und ein Mix der 4 Desoxyribonukleosidtriphosphaten (dNTP's) [Guanin (G), Adenin (A), Thymin (T) und Cytosin (C)] benötigt. Die Primer haben eine Länge von 20–40 Nukleotiden und werden so ausgewählt, dass die Zielsequenz dazwischen liegt. Die Auswahl der Primer ist ebenfalls ein kritischer Schritt, da neben der Amplifikation von unspezifischen Produkten vor allem die Amplifikation von Pseudogenen vermieden werden muss. Pseudogene sind inaktivierte Gene, deren Sequenz den zu untersuchenden Genen sehr ähnlich bzw. fast identisch sind, wodurch ungewollte Amplifikationsergebnisse entstehen können. Die PCR wird in einem speziellen Gerät durchgeführt (Thermocycler), welches in der Lage ist, die Temperatur des Reaktionsblocks sehr rasch zu ändern. Verschiedene Temperaturen sind notwendig, um die DNA zunächst zu denaturieren (Bildung von Einzelsträngen bei 95°C), dann die Anlagerung der Primer zu ermöglichen (sog. Annealing bei 50–65°C) und schließlich die Elongation der Primer entlang der DNA-Matrize zu einem neuen Tochterstrang zu gewährleisten (Temperatur-Optimum der DNA-Polymerase ist bei 72°C). Dieser Vorgang (Denaturierung, Annealing, Elongation) wird auch PCR Zyklus genannt und 30–40 mal wiederholt. Bei jedem Zyklus verdoppelt sich idealerweise der zwischen den Primern liegende DNA-Abschnitt, die Gesamtreaktion dauert etwa 2–3 Stunden. Vorteil dieser einfachen und universell einsetzbaren Methode sind ihre Robustheit, Spezifität und Sensitivität. Auch geringste Spuren von DNA können mit dieser Methode nachgewiesen und diagnostischen Zwecken zugänglich gemacht werden. Dieser Vorteil bedingt allerdings auch den größten Nachteil: die Kontaminationsgefahr. Aus diesem Grund ist stets darauf zu achten, dass eine DNA-Probe nicht mit DNA-haltigem Material anderer Individuen in Berührung kommt. Zusätzlich werden in jedem Versuchsansatz entsprechende Kontaminationskontrollen mitgeführt.

2.2 Sanger-Sequenzierung

Die Sanger-Sequenzierung, auch bekannt als Kettenabbruchmethode, ist ein Verfahren zur Bestimmung der Nukleotidsequenz in einem DNA-Molekül. In der Sequenzierungsreaktion werden, neben der DNA-Polymerase und dem Nukleotid-Mix, zusätzlich fluoreszenzmarkierte Stopp-Nukleotide (Didesoxy-Nukleotide; ddNTPs, mit 4 unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen je nach

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen	Prof. U. Pannicke	7/ 07.07.2025
			6 von 17

enthaltener Base, markiert) eingesetzt, bei deren Einbau es zu einem Abbruch der Reaktion kommt. Hierdurch entstehen fluoreszenzmarkierte DNA-Sequenzfragmente unterschiedlicher Längen und unterschiedlicher Fluoreszenzen, die sich in einem Polyacrylamidgel der Größe nach auftrennen und mittels Laserlichtanregung detektieren lassen.

Die Methode ermöglicht es somit, die Reihenfolge der Basen (Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin) in einem DNA-Abschnitt zu ermitteln.

Die Sanger-Sequenzanalyse wird in der Routinediagnostik zur Detektion genetischer Varianten eingesetzt. Hierbei werden die einzelnen kodierenden Abschnitte (Exons) eines definierten Gens sowie deren angrenzende Regionen (Promotor, Exon/Intron Grenzen, 5'- und 3'-UTR) analysiert. Wichtige Merkmale der Sanger-Sequenzanalyse sind die hohe Standardisierung, sowie die Robustheit und Reproduzierbarkeit der Methode, die Sicherstellung der Qualität durch Ringversuche und die vergleichsweise einfache Durchführbarkeit ohne aufwändige Optimierungsschritte.

2.2.1 Limitationen der PCR und Sanger-Sequenzierung

Mithilfe der Sanger-Sequenzierung kann man alle hereditären Nukleotidsubstitutionen sowie hetero- und homozygoten Deletionen und Insertionen bis zu ca. 300 bp innerhalb eines PCR-Amplicons detektieren. Homozygote Deletionen und Insertionen, die eine oder mehrere Primer-Bindungsstellen betreffen, können als PCR-Ausfälle (PCR-failure) auffallen. Heterozygot auftretende Deletionen oder Insertionen, die eine oder mehrere Primer-Bindungsstellen überlappen, können möglicherweise nicht erkannt werden (siehe analytische Limitationen). Größere homo- oder heterozygote Insertionen (in etwa größer als 300 bp), die zu einer erheblichen Vergrößerung der Amplicons führen, können möglicherweise nicht per PCR amplifiziert werden und werden in der Folge sequenziertechnisch nicht erfasst.

Analytische Limitationen

- In Exons, bei denen Sequenzierung keinerlei Variationen zwischen beiden autosomalen Allelen zeigt, kann man nicht sicher sein, ob die PCR beide Allele amplifiziert hat. Zufälligerweise kann ein Patient ein Allel tragen, das durch die PCR nicht amplifiziert wurde (z.B. aufgrund einer Deletion oder Insertion im Bereich der Primerbindung oder einer großen Insertion im Amplicon). In diesem Fall enthält der molekulargenetische Bericht keine Information über das zweite Allel.
- Nur die erwähnten Exons und 10 bp der flankierenden Sequenzen auf jeder Seite werden sequenziert. Daher enthält unser molekulargenetischer Bericht in der Regel auch keine Informationen über andere Genabschnitte und z.B. die regulierenden Sequenzen.
- Wenn zwei mögliche krankheitsverursachende Mutationen bei einer rezessiven Erkrankung detektiert werden, kann man nicht sicher sein, dass sich diese Mutationen auf unterschiedlichen Allelen befinden (Compound Heterozygotie).
- Alle heterozygoten Insertionen innerhalb eines Amplicons bis zu 300 bp Länge werden erkannt, größere heterozygote Insertionen können möglicherweise nicht erkannt werden.
- Die Möglichkeit unterrepräsentierte Sequenzvarianten, z.B. aufgrund von somatischen Mosaiken zu erkennen ist begrenzt. Sequenzvarianten die in weniger als 50% der kernhaltigen Zellen der Patienten vorkommen können möglicherweise nicht erkannt werden. Im Allgemeinen benötigt man zur sicheren Detektion einen minimalen Anteil von 15% an Allelen, die die Varianten tragen.
- Mono- oder Dinukleotid-Wiederholungen z.B. (A)_n oder (T)_n mit n>8 in der Referenzsequenz können zu nicht eindeutigen Sequenzier-Ergebnissen führen.
- Wenn nicht anders beschrieben, beruhen die Sequenzier-Ergebnisse auf der Analyse genomischer DNA, die aus Blutzellen (EDTA-Blut) isoliert wurde. Der molekulargenetische Bericht enthält demnach in der Regel keine Information über die Gensequenzen aus anderen Geweben.

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen	Prof. U. Pannicke	7 von 17

2.2.2 Variantenklassifikation nach der Sequenzierung

Das Molekulardiagnostische Labor folgt bei der Klassifizierung von Sequenzvarianten den Empfehlungen des „American College for Medical Genetics and Genomics“ (ACMG-Guidelines; Richards et al., *Genetics in Medicine*, March 2015)

https://www.acmg.net/docs/Standards_Guidelines_for_the_Interpretation_of_Sequence_Variants.pdf

Das ACMG Klassifizierungssystem dient der Einteilung von Sequenzvarianten für monogenetische Erkrankungen, unabhängig davon, ob Varianten per Sanger-Sequenzierung oder per NGS (Next Generation Sequencing) nachgewiesen wurden. IM ACMG Klassifizierungssystem werden dabei 5 Klassen von Varianten unterschieden.

Die Sequenz-Varianten werden entsprechend der ACMG-Richtlinien in fünf Klassen eingeteilt:

Klasse 1	benign	Normvariante ohne klinische Relevanz
Klasse 2	likely benign	Wahrscheinliche Normvariante
Klasse 3	variant of uncertain significance (VUS)	Variante unklarer klinischer Relevanz
Klasse 4	likely pathogenic	Wahrscheinlich pathogene Variante
Klasse 5	pathogenic	Pathogene Variante

Zur Analyse und Einteilung von Varianten gemäß den ACMG-Richtlinien werden geeignete Software-Plattformen wie Varsome (varsome.com) oder InterVar (winervar.wglab.org) genutzt.

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen	Prof. U. Pannicke	7/ 07.07.2025
			8 von 17

3 PROBENENTNAHME UND ANFORDERUNG VON UNTERSUCHUNGEN

3.1 Indikationsstellung und Abnahmebedingungen

Um den Stationen und Einsendern möglichst Rückfragen zu ersparen, sind auf dem Anforderungsbeleg Hinweise zu den Indikationsstellungen und zu den Abnahmebedingungen (=Präanalytik) angegeben.

3.2 Eine Vorbereitung des Patienten auf die Probenentnahme ist nicht erforderlich

Die Patienten müssen nicht nüchtern sein.

3.3 Anforderung an das die Probe entnehmende Personal

Der Patient muss nach dem Gendiagnostik-Gesetz (GenDG) über die geplante genetische Untersuchung und deren Folgen aufgeklärt werden. Erst danach sollen die Blutproben für die unterschiedlichen Analysen in EDTA-Röhrchen (rote Monovette) gewonnen werden.

Die Identität der die Primärprobe entnehmenden Person, sowie das Entnahmedatum und falls notwendig der Entnahmezeitpunkt (z.B. mehrere Proben vom selben Tag) werden bei den Einsendenden dokumentiert.

3.3.1 Entnahmesysteme für EDTA-Blut



Monovetten mit EDTA-Zusatz:
Bild: rote Sarstedt-S-Monovette: **S-Monovette®** EDTA K₂ Gel
oder
3 ml bzw. 9 ml **Vacurette®** lila

3.3.2 Externe Einsendungen

Für die Molekulargenetik (DNA-Diagnostik), benötigen wir etwa 3-5 ml EDTA-Blut (rote Monovette). Nach der Blutentnahme die Monovette sofort leicht schwenken, damit keine Teilgerinnung eintritt. Um ein optimales Mischungsverhältnis zwischen Blut und Antikoagulanzen zu erhalten, sollten die Röhrchen möglichst bis zur vorgesehenen Markierung befüllt werden. Falls vorhanden, Stempel entfernen und die Monovette mit Namen, Vornamen und Geburtsdatum beschriften, optimal mit Aufkleber und wenn möglich in ein Trägergefäß geben. Diese zusammen mit dem vollständig ausgefüllten Begleitformular und einem Überweisungsschein in eine frankierte Versandtasche geben.

Zum Ablauf der Blutprobenentnahme gelten die Grundregeln: **Bekleben, Vergleichen** der **Röhrchen, Befragen** des **Patienten** und **Entnehmen** der **Probe!**

3.3.3 Entnahme weiterer Primärproben

Die Entnahme anderer Primärproben erfolgt nach den Regularien der Einsender.

Pränataldiagnostik wird in unserem Labor nur **nach Voranmeldung und Vorabklärung der Voraussetzungen** angeboten.

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen	Prof. U. Pannicke	7/ 07.07.2025
			9 von 17

3.3.4 Sachgerechte Lagerungsbedingungen und Entsorgung der bei der Entnahme verwendeten Materialien

Blutproben sollten möglichst frisch vor dem Versand entnommen werden. In Ausnahmefällen kann das entnommene EDTA-Blut einige Tage im Kühlschrank ca. (2-8°C) oder eingefroren gelagert werden. Danach kann es bei Raumtemperatur (ca. 18-25°C) in den entsprechenden Versandbehältern verschickt werden. Höhere oder niedrigere Lagerungstemperaturen haben nach unseren langjährigen Erfahrungen keinen Einfluss auf die Analytik.

3.4 Identifizierung und Prüfung

Die im Labor eingehenden Aufträge werden durch die zuständigen Mitarbeiter auf Korrektheit bezüglich Etikettierung, Auftragserteilung, Material und Durchführbarkeit des Auftrages geprüft. Bei Unklarheiten wird Rücksprache mit dem Einsender gehalten und es erfolgt eine Abklärung mit der Laborleitung. Es werden ausschließlich Untersuchungsmethoden durchgeführt, für die das Labor die entsprechende personelle und technische Befähigung hat.

3.5 Annahmekriterien

Die Proben und Aufträge werden auf Vollständigkeit geprüft, ob zu jedem Auftrag das geeignete Material vorhanden ist und ob die Analysierbarkeit der Probe gewährleistet ist. Auf den Anforderungsbelegen müssen mindestens die folgenden Angaben vorhanden sein:

- ⇒ Vollständiger Name des Patienten
- ⇒ Klinische Angaben, Alter und Geschlecht des Patienten
- ⇒ Datum der Entnahme
- ⇒ Datum der Annahme im Labor
- ⇒ Gewünschte genetische Diagnostik

Die Proben werden bei der Auftragserfassung mit einer laborinternen Nummer versehen. Proben ohne korrekte Beschriftung werden nicht akzeptiert und der Auftrag wird entsprechend kommentiert. Gleiches gilt für Proben, bei denen die Anforderungen an die Präanalytik nicht genügen (z.B. koaguliert). In diesen Fällen wird mit dem Einsender telefonisch Rücksprache gehalten.

Wenn Ungewissheit über die Identität der Primärprobe besteht und die Primärprobe unersetzbar oder kritisch ist, steht es dem Laboratorium frei, die Probe zu bearbeiten. Die Ergebnisse dürfen aber nicht freigegeben werden, bevor der anfordernde Arzt oder die für die Entnahme der Primärprobe verantwortliche Person die Verantwortung für die Identifizierung und Annahme der Probe übernimmt und die geeigneten Informationen liefert. In einem solchen Fall wird der Name der Person, die die Verantwortung für die Identifizierung der Primärprobe übernimmt, auf dem Anforderungsformular und im Befund eingetragen.

Unstimmigkeiten zwischen Auftrag und Material (fehlende Daten bzw. Material) werden bereits bei der Abgabe der Proben oder telefonisch mit den Einsendern abgeklärt.

3.6 Laboranforderungsbeleg und Probenidentifikation

3.6.1 Schriftliche Beantragung

Auf den Anforderungsbelegen kann der einsendende Arzt die von ihm gewünschten Untersuchungen markieren.

Die Laboranforderung wird hausintern über vereinheitlichte Laboranforderungsbelege (SAP) realisiert (Anleitung für die klinischen Arbeitsumfelder (Suchworteingabe) unter: <https://www1.klinik.uni-ulm.de/klinikstruktur/zentrum-fuer-information-und-kommunikation/dienste-leistungen-anwendungen>)

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen	Prof. U. Pannicke	7/ 07.07.2025
			10 von 17

Die Anforderung von Laboruntersuchungen ist grundsätzlich eine ärztliche Handlung, die den Charakter einer ärztlichen Verordnung trägt. Sie bedarf deshalb der Schriftform (Laboranforderungsbeleg, Überweisungsschein o.ä.) und prinzipiell der Unterschrift des Arztes. Mit der Unterschrift bestätigt der Arzt:

- ☐ Die Indikation bzw. die Fragestellung der Anforderung
- ☐ Die Richtigkeit spezieller Daten, wie Diagnose, Alter, Geschlecht, Abnahmedatum usw.
- ☐ Die Identität zwischen dem Namen auf dem Untersuchungsgefäß und dem Patienten, von dem das Untersuchungsmaterial gewonnen wurde

Für eine ordnungsgemäße Bearbeitung der Anforderung und die Befundübermittlung sind unbedingt erforderlich:

- ☐ Patientenname, -vorname und Geschlecht (m/w)
- ☐ Geburtsdatum
- ☐ Einsendende (Name, Telefonnummer, postalische Anschrift)
- ☐ Untersuchungsmaterial (ggf. Menge), Abnahmedatum
- ☐ Erforderliche Untersuchung

3.6.2 Benötigte ausgefüllte und unterschriebene Formalien

Für die Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung benötigen wir einen ausgefüllten und unterschriebenen Auftrag sowie eine vollständig ausgefüllte Einverständniserklärung nach dem Gendiagnostik-Gesetz (GenDG) des Patienten bzw. eines gesetzlichen Vertreters, die auch eine klare Aussage über den künftigen Verbleib der Probe enthält (erhältlich per Download auf unserer Homepage). Aus dem Auftrag muss hervorgehen, welche Diagnostik aufgrund welcher Fragestellung angefordert wird und wer der verantwortliche Arzt ist, an den der Befund verschickt werden soll. Bitte geben Sie auch eine Telefonnummer für eventuelle Rückfragen an. Jedes Probenmaterial muss mindestens (s.o.) mit dem Namen und dem Geburtsdatum des Patienten oder einer eindeutigen, auch auf dem Auftrag vermerkten Patientennummer beschriftet sein, um eine eindeutige Identifikation zu ermöglichen. Vermerken Sie bitte auch das Datum der Probennahme.

Bei gesetzlich Krankenversicherten benötigen wir laut KBV (vom 01.07.2010) einen Überweisungsschein. Details zur Veranlassung humangenetischer Leistungen sind unter folgendem Link der kassenärztlichen Bundesvereinigung nachzulesen:
https://www.kbv.de/media/sp/PraxisInfoSpezial_Genetik.pdf

Bei Privatpatienten teilen Sie uns bitte die Rechnungsanschrift mit. Bei Anfrage erstellen wir Ihnen einen Kostenvoranschlag für die Abklärung der Kostenübernahme bei humangenetischer Untersuchung für Ihre Krankenkasse.

Informationen über Merkmale und Erkrankungen des Patienten sowie ggf. eine Familienanamnese sind hilfreich für die Konzeption der Untersuchungen und zur Diagnosefindung. Auch in diesem Kontext nützliche Arztbriefe können Sie gern mitschicken.

Die nach Diagnostik verbleibende Patienten-DNA wird in der Regel asserviert, sofern das Einverständnis erteilt wurde. Prüfen Sie bitte, ob für die erweiterte Diagnostik das Einverständnis des Patienten vorliegt.

3.6.3 Dringlichkeit der Anforderungen

Bitte teilen Sie uns mit, wenn bei einer gewünschten Untersuchung eine Schwangerschaft bei einem Familienangehörigen besteht, für den oder für dessen Nachkommen das Ergebnis der gewünschten Untersuchung von Bedeutung sein könnte. Bitte haben Sie Verständnis, dass wir Proben zur

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen	Prof. U. Pannicke	7/ 07.07.2025
			11 von 17

vorgeburtlichen Diagnostik nur nach sorgfältiger Vorabklärung der Indikation oder ggf. vorliegender Vorbefunde oder Diagnosen annehmen können.

3.6.4 Gendiagnostik-Gesetz

Nach dem **Gendiagnostik-Gesetz (GenDG)** muss der Untersuchungsantrag vom Patienten und dem aufklärenden Arzt unterschrieben sein.

Am 1. Februar 2010 trat das neue Gendiagnostik-Gesetz in Kraft. Es beinhaltet erhöhte Anforderungen an Patientenaufklärung, Einwilligung und Datenschutz zur Stärkung der Patientenautonomie und zur Gewährleistung eines besseren Schutzes gegen Kommerzialisierung und Missbrauch genetischer Informationen.

Grundsätzlich bedeutet dies konkret, **dass keine genetische Untersuchung ohne schriftliche Einverständniserklärung veranlasst werden darf**. Zusätzlich ist für jede Pränataldiagnostik eine genetische Beratung vorgeschrieben.

3.7 Gründe für die Nichtbearbeitung von Analysen

Folgende Kriterien führen zu einer Nichtbearbeitung eingesandter Proben:

- ♦Probe ohne Absender (keine Rückfragen möglich)
- ♦Probe nicht eindeutig einem Auftrag zuzuordnen (Identifizierung auch nach Rücksprache mit dem Einsender unsicher/unmöglich)
- ♦Fehlende Einverständniserklärung
- ♦Probe für die Untersuchung ungeeignet (z.B. Blutprobe ist koaguliert, falsches Probenmaterial)
- ♦Zu wenig Material
- ♦Probe ist kontaminiert (z.B. bakteriell, Pilzkontamination)

Sofern möglich, werden Sie als Einsender in diesen Fällen von uns sofort nach Probeneingang informiert. Bitte haben Sie Verständnis, dass wir nach dem geltenden Gendiagnostik-Gesetz (GenDG) ohne vollständig ausgefüllte und vom Patienten bzw. gesetzlichen Vertreter und aufklärenden Arzt unterschriebene Einwilligungserklärung nicht diagnostisch tätig werden dürfen.

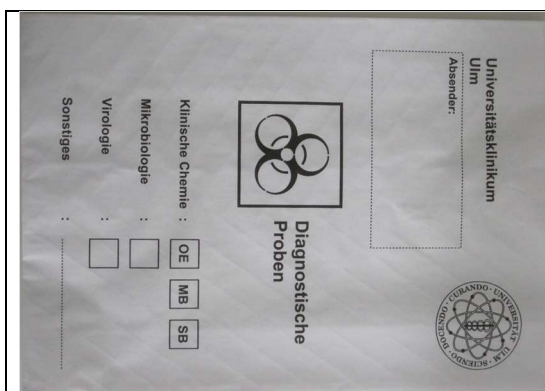
3.8 Transport und Lagerung

Das Probenmaterial sollte so schnell und sicher wie möglich unser Labor erreichen. Für den Versand per Post beachten Sie bitte die gesetzlich vorgeschriebenen Transportbedingungen.

3.8.1 Interne Proben

Alle Laborproben sind grundsätzlich als infektiös zu betrachten. Für den Transport sollten die am Klinikum geltenden hygienischen Grundregeln beachtet werden:

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)		Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen	Prof. U. Pannicke	7/ 07.07.2025	12 von 17



Alle Proben müssen in die unter der SAP-Nummer 60098755 erhältlichen Transporttüten verpackt werden. Diese gilt auch für den Transport durch den Transportdienst innerhalb des Klinikums. Bitte markieren Sie auf den Tüten das Absender- und Empfängerfeld

3.8.2 Externe Proben

Die externen Proben sollen unter UN 3373, Biologischer Stoff, Kategorie B versendet werden



Eine Variante zum Versand ist der baumustergeprüfte Maxibrief (T-Box - 901) als Pappkiste mit der Deutschen Post z.B. Sarstedt Mailing Box #95.900 oder 95.001

gemäß der [Gefahrgutverordnungen für den Transport von Labormaterial](#) im Straßenverkehr (GGsVE/ADR/BioStoffv) verpackt

Die Proben können ungekühlt bei Raumtemperatur verschickt werden. Nach der Analytik wird die daraus isolierte DNA bei -20°C aufbewahrt oder -falls gefordert- vernichtet.

3.8.3 Es gilt die Verpackungsanweisung P 650 für die UN 3373-Richtlinie

Die Verpackungsanweisung P650 ist eine Vorschrift für den Transport von biologischen Stoffen der Kategorie B, die der UN-Nummer 3373 zugeordnet sind. Sie regelt die Anforderungen an die Verpackung, um den sicheren Transport dieser Stoffe zu gewährleisten. Die Verpackung muss so konstruiert sein, dass ein Austreten des Inhalts unter normalen Beförderungsbedingungen verhindert wird

Hauptanforderungen der P650:

- Dreifachverpackung:
- Die Verpackung besteht aus einem Primärgefäß, einer Sekundärverpackung und einer Außenverpackung.
- Flüssigkeitsdicht:
Sowohl das Primärgefäß als auch die Sekundärverpackung müssen flüssigkeitsdicht sein.
- Absorbierendes Material:
Zwischen Primär- und Sekundärverpackung muss absorbierendes Material vorhanden sein, um Flüssigkeit aufzunehmen, falls das Primärgefäß undicht wird.

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen	Prof. U. Pannicke	7/ 07.07.2025
			13 von 17

- **Druckdicht:**
Die Primär- und Sekundärverpackung müssen einem Innendruck von mindestens 95 kPa (0,95 bar) standhalten, ohne auszulaufen.
- **Außenverpackung:**
Die Außenverpackung muss robust und stoßfest sein, um den Inhalt vor Beschädigungen zu schützen.
- **Kennzeichnung:**
Die Außenverpackung muss mit dem UN-Nummer 3373 und der Bezeichnung "Biologischer Stoff, Kategorie B" versehen sein.

Weitere wichtige Punkte:

- Die Verpackung muss so konstruiert sein, dass ein Austreten des Inhalts unter normalen Beförderungsbedingungen, wie Erschütterungen, Temperatur- oder Druckänderungen, verhindert wird.
- Hersteller und Versender müssen klare Anweisungen für die Vorbereitung der Verpackung geben.
- Sendungen, die biologische Stoffe der Kategorie B enthalten, unterliegen keiner weiteren Vorschriften des ADR, wenn sie nach P650 verpackt sind.
- Der Absender ist für die ordnungsgemäße Verpackung, Kennzeichnung und Dokumentation verantwortlich

3.9 Laborergebnisse und Bearbeitungszeiten

Die Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchung werden in einem molekulargenetischen Bericht mitgeteilt.

Mit folgender Bearbeitungsdauer können Sie rechnen:

- ♦ Standarduntersuchungen 2 – 4 Wochen,
- ♦ Untersuchungen mit hohem Aufwand bis zu 8 Wochen.

Eine Pränatal-Diagnostik auf eine intrafamiliär bekannte Mutation soll zuvor in unserem Labor angemeldet werden, damit die Analyse anschließend zügig in wenigen Tagen erfolgen kann.

Zur Meldung von kritischen Ergebnissen sollte zur Sicherstellung der Erreichbarkeit, bitte eine zweite Telefonnummer (Notfall Tel.) auf dem Anforderungsschein angegeben werden.

3.10 Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse

Ursachen für Veränderungen in der Probe:

- Nicht sorgfältig geschüttelte und daher koagulierte Blutprobe

Gegenmaßnahmen:

- Sorgfältiges Durchmischen der Proben nach der Entnahme

3.11 Untersuchung von Kindern, Jugendlichen und Betreuten

Gemäß der Leitlinien zur genetischen Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen (Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. und Deutsche Gesellschaft für Humangenetik) werden Kinder und Jugendliche dann humangenetisch untersucht, wenn die Diagnostik zur Klärung der Differentialdiagnose einer bestehenden Symptomatik bzw. zur Feststellung einer Erkrankungsursache erforderlich ist. Eine prädiktive genetische Diagnostik im Kindesalter wird nur dann durchgeführt, wenn mit dem Auftreten einer Erkrankung in diesem Lebensalter zu rechnen ist und wenn sinnvolle Maßnahmen zur Prävention der Erkrankung selbst bzw. zur Prävention von

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen	Prof. U. Pannicke	7/ 07.07.2025
			14 von 17

Komplikationen oder zur Therapie ergriffen werden können, dies trifft für die von uns analysierten Gene nicht zu. Die humangenetische Untersuchung von Kindern, Jugendlichen und Betreuten ist generell nur mit Zustimmung des Erziehungsberechtigten bzw. des Betreuers, belegt durch Unterschrift auf der Einverständniserklärung, zulässig.

3.12 Wiederholungsanalysen/ Nachforderungen/ Entsorgung des Probenmaterials

Das molekulardiagnostische Labor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Ulm bewahrt Untersuchungsmaterialien zum Zweck der Nachprüfbarkeit der Ergebnisse und für eventuelle Zusatzuntersuchungen (auch wissenschaftlicher Art) gemäß des auf der Einverständniserklärung durch den Probanden bzw. dessen gesetzlichen Vertreters dokumentierten Willens auf. Es besteht jederzeit die Möglichkeit, dieser Vorgehensweise zu widersprechen. Bei molekulargenetischen Untersuchungen wird in der Regel (sofern das Einverständnis hierzu vorliegt), die verbleibende DNA asserviert, die nicht für die Untersuchung verbraucht wurde

Eventuelle Zusatzuntersuchungen können nach Befundung des Primärauftrags nur durchgeführt werden, wenn hierfür das geeignete Material aufbewahrt wurde. Es ist in der Regel ein neuer Auftrag und das Einverständnis des Patienten erforderlich.

Für laborinterne Qualitätskontrollen sowie für wissenschaftliche Forschung werden Proben, für welche die entsprechende Erlaubnis erteilt wurde, nur noch in pseudonymisierter Form aufbewahrt; d.h. evtl. auf dem Probengefäß vorhandener Patientennamen werden unkenntlich gemacht und die Identifikation gelingt nur noch mit der laborinternen Auftragsnummer.

Nach Ablauf der Aufbewahrungszeit erfolgt die sachgerechte Entsorgung nach den Richtlinien des Hauses.

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
<i>Prof. U. Pannicke</i>	<i>Dr. Eva Jacobsen</i>	<i>Prof. U. Pannicke</i>	<i>7/ 07.07.2025</i>
			15 von 17

4 BERICHT (BEFUND)

4.1 Molekulargenetischer Bericht in gedruckter Form

4.1.1 Inhalt des molekulargenetischen Berichtes

In dem molekulargenetischen Bericht sind folgende Angaben zu finden:

- die Adresse unseres molekulardiagnostischen Labors
- die klare und eindeutige Bezeichnung der Untersuchung und das Analyseverfahren
- die eindeutige Identitätsbezeichnung, den Namen oder eine andere eindeutige Identitätsbezeichnung des Anfordernden und dessen Anschrift
- Datum des Eingangs im Laboratorium
- Datum der Berichtsfreigabe
- Herkunft und Art der Primärprobe
- falls zutreffend: Interpretation der Ergebnisse
- sonstige Kommentare (z. B. über die Qualität oder Eignung der Primärprobe, die das Ergebnis beeinträchtigt haben könnte)
- Angabe der Person, die den Bericht freigibt

4.2 Datenschutz

Alle Mitarbeiter sind zu Beginn ihrer Tätigkeit schriftlich und mündlich sowie in regelmäßig stattfindenden Belehrungen zur Wahrung der Vertraulichkeit und Verschwiegenheit verpflichtet. Die Ergebnisse genetischer Untersuchungen dürfen nur der untersuchten Person selbst und nur durch den Arzt mitgeteilt werden, der die Untersuchung veranlasst oder die genetische Beratung durchgeführt hat. Eine Weitergabe an Dritte darf nur mit schriftlicher Einwilligung des Patienten erfolgen. Arbeitgebern und Versicherungsunternehmen ist der Zugang zu genetischen Befunden grundsätzlich verwehrt, selbst wenn eine pauschale Entbindung von der Schweigepflicht vorliegt. Genetische Untersuchungsbefunde müssen nach einer Aufbewahrungsfrist von zehn Jahren vernichtet werden. Falls jedoch Grund zu der Annahme besteht, dass mit der Vernichtung schutzwürdige Interessen der untersuchten Person beeinträchtigt werden, müssen die Untersuchungsergebnisse aufbewahrt werden.

5 QUALITÄTSSICHERUNG IM LABOR

Das molekulardiagnostische Labor arbeitet gemäß den Leitlinien für humangenetische Diagnostik des Berufsverbandes deutscher Humangenetiker (BVDH) und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH). Die Diagnostik erfolgt nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLi-BÄK) und erfüllt die Anforderungen des Gendiagnostik-Gesetzes (GenDG). Ein Qualitätsmanagement-System nach DIN EN ISO 15189 wurde eingeführt, und die Akkreditierung durch die DAkkS erfolgte unter der Registrierungsnummer D-ML-13294-08. Die Datenschutzrichtlinien des Universitätsklinikums Ulm werden befolgt.

5.1 Interne Qualitätssicherung

Es werden positive und negative Qualitätskontrollen verwendet.

5.2 Externe Qualitätssicherung

Für die molekulare Diagnostik werden vom Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) in Bonn (www.rfb.bio) 2x jährlich Ringversuche (MG PCR und Sequenzierung; SQ DNA Sequenzierung) angeboten. Teilnahmen erfolgen zweimal pro Jahr.

5.3 Restrisiko fehlerhafter Befunde

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)	Version/Datum	Seite
Prof. U. Pannicke	Dr. Eva Jacobsen	Prof. U. Pannicke	7/ 07.07.2025
			16 von 17

Trotz aller Maßnahmen zur Qualitätssicherung und Fehlervermeidung bleibt ein geringes Restrisiko für die Erstellung fehlerhafter Befunde. Bislang sind im molekulardiagnostischen Labor keine therapierelevanten Fehler festgestellt worden. Ein konsequentes Fehlermanagement trägt dazu bei, dass Fehler erkannt und vermieden werden.

6 VORGEHEN BEI ÄNDERUNGEN

Notwendige Änderungen bzw. Aktualisierungen werden umgehend in das vorliegende Präanalytik-Handbuch eingefügt. Die geänderten Textpassagen werden farblich gekennzeichnet.

7 BESCHWERDEMANAGEMENT

Die Zufriedenheit unserer Einsender und Patienten sind uns ein zentrales Anliegen. Durch die systematische Erfassung und Nachverfolgung von Beschwerden / Reklamationen wollen wir Probleme lösen und durch die Einleitung von Korrektur- oder Vorbeugungsmaßnahmen ein erneutes Auftreten des Problems verhindern.

Beschwerden und Reklamationen, die an das Labor herangetragen werden, werden von den Mitarbeitern erfasst und an die Qualitätsmanagement-Beauftragten weitergeleitet. Sie dokumentieren ebenfalls, welche Maßnahmen eingeleitet worden sind.

Der Beschwerdeführer wird über die eingeleiteten Maßnahmen informiert

Bei Beschwerden richten Sie sich bitte an die unter 1.1.1 bzw. auf unserer Homepage: <https://www.uniklinik-ulm.de/kinder-und-jugendmedizin/labore/diagnostische-laboratorien/molekulardiagnostik-labor.html> | genannten Kontaktpersonen.

8 MITGELTENDE DOKUMENTE

- Untersuchungsauftrag
- Leistungsverzeichnis
- Aufklärung/Einverständniserklärung des Patienten

Bearbeiter/in	Freigabe (QMB/Leitung)		Version/Datum	Seite
<i>Prof. U. Pannicke</i>	<i>Dr. Eva Jacobsen</i>	<i>Prof. U. Pannicke</i>	<i>7/ 07.07.2025</i>	17 von 17