

Humangenetik Dr. med. Imma Rost Dr. med. Sandra Dölken	Laboratoriumsmedizin Dr. med. Leon Holzscheiter Dr. med. Hanns-Georg Klein	Transfusionsmedizin Dr. med. Kaimo Hirv	Pathologie Prof. Dr. med. Barbara Dockhorn-Dworniczak PD Dr. med. Marcus Kremer	Mikrobiologie/Virologie Dr. med. Hartmut Campe Dr. med. Leon Holzscheiter
---	---	---	--	--

Aorten-/Bindegewebserkrankungen

Name, Vorname (Pat.) _____

Geburtsdatum: _____ Geschlecht: m w

Straße: _____

Plz, Wohnort: _____

Telefon: _____

Hinweise zur MIDAS-Studie

Die "Multiple-Integration-of-Data-Annotation-Study" (MIDAS) hat die Charakterisierung und Evaluation von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei seltenen Erkrankungen zum Ziel. Die **Unbedenklichkeit** hinsichtlich der Durchführung der Studie gemäß § 15 der Berufsordnung für Ärzte wurde durch die Ethik-Kommission der **Bayerischen Landesärztekammer** im November 2015 bescheinigt. Die Grundsätze der **Deklaration von Helsinki** (www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html) des Weltärztebundes zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen werden berücksichtigt. Die Teilnahme an der Studie ist **freiwillig** und erfordert Ihr **Einverständnis**.

Klinische Verdachtsdiagnose

Bereits erfolgte Diagnostik

Verantwortliche Ärztliche Person

Stempel, Telefon- und Faxnummer, Unterschrift

Routinediagnostik (Regelversorgung)

Marfan-Syndrom (*FBN1****)

Loey-Dietz-Syndrom (*TGFBR1****, *TGFBR2****, *SMAD3**, *TGFBR2**, *TGFBR3**)

Thorakale Aortenaneurysmen/-Dissektionen, (AAT2-9) (*ACTA2**, *MFAP5**, *MYH11**, *MYLK**, *PRKG1**, *TGFBR1****, *TGFBR2****)

Ehlers-Danlos-Syndrom mit Gefäßbeteiligung (*COL3A1****, *FLNA**)

Ehlers-Danlos-Syndrom, klassischer Typ (*COL5A1****, *COL5A2**, *COL1A1****)

bikuspidale Aortenklappe (*NOTCH1**, *SMAD6*, *GATA5*)

Erforderlich: Laborschein 10, Einwilligungserklärung (s. Rückseite)
 * Stufe I: auch Sanger Sequenzierung
 ** Stufe II: MLPA

Panel-Analysen (MIDAS-Studie*)**

Marfan-ähnliche Erkrankungen (*ADAMTSL4*, *MED12*, *SKI*, *UPF3B*, *ZDHC9*)

Thorakale Aortenaneurysmen/-Dissektionen (TAAD) (*COL1A1*, *COL3A1*, *COL4A5*, *COL5A1*, *COL5A2*, *EFEMP2*, *ELN*, *FBN1*, *FBN2*, *FLNA*, *GATA5*, *MAT2A*, *NOTCH1*, *PLOD1*, *SKI*, *SLC2A10*, *SMAD2*, *SMAD3*, *TGFBR2*, *TGFBR3*)

Ehlers-Danlos-Syndrom, weitere Subtypen & Differentialdiagnosen (*ADAMTS2*, *B3GALT6*, *B4GALT7*, *CHST14*, *COL1A2*, *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*, *DSE*, *FKBP14*, *EFEMP2*, *ELN*, *FBLN5*, *LTBP4*, *PLOD1*, *PLOD3*, *PHYKPL*, *PRDM5*, *SLC2A10*, *SLC39A13*, *TNXB*, *ZNF469*)

*** - nur nach Rücksprache, abgeschlossener Routinediagnostik und unter Angabe des Phänotyps (s. unten stehende Liste)
 - ggf. mit Kostenübernahmeerklärung bei diagnostischer Fragestellung

Untersuchungsmaterial (Art, Menge, ggf. Entnahmezeitpunkt) - Hinweis: Unbeschriftetes Material muss verworfen werden!

2 ml EDTA-Blut (beschriftet mit Name, Vorname, Geburtsdatum) Sonstiges: _____

Kardiale-/Gefäßbeteiligung

Aortenwurzeldilatation zerebrale Aneurysmen Mitralklappenprolaps Varizen

Aortendissektion Aneurysmen abdominaler Gefäße Bikuspidale Aortenklappe spontane Uterusruptur

Schlingelung von Arterien Aneurysmen anderer Gefäße Persistierender Ductus arteriosus spontane Milzruptur

Skelettbeteiligung

Skoliose Arachnodaktylie Fingergelenk-Kontrakturen Gelenküberstreckbarkeit

Thorax-Deformität Klumpfüße Osteoarthritis multiple Gelenkluxationen

Pneumothorax Pes planus Sehnenrupturen congenitale Hüftluxationen

Augenauffälligkeiten

Myopie Netzhautablösung blaue Skleren Iris flocculi

Linsenektopie Katarakt

Hautauffälligkeiten

Hämatomneigung durchscheinende Haut Livedo reticularis / Cutis marmorata Hernien

verletzte / fragile Haut hyperelastische Haut atrophische Narben

weiche samtige Haut Cutis laxa Striae distensae

Kraniofaziale Auffälligkeiten

Hypertelorismus gespaltene Uvula Zahnfleischschwund schmale Lippen, schmale Nase, gespannte Haut, prominente Bulbi

hoher Gaumen Gaumenspalte Kraniosynostose

Neurologische Auffälligkeiten

Duraektasie psychomotorische Retardierung

Vererbung - Hinweise auf...

autosomal-dominante Vererbung autosomal-rezessive Vererbung X-chromosomale Vererbung

Sonstige Auffälligkeiten:

Nomenklatur entsprechend **The Human Phenotype Ontology Consortium** S Köhler, SC Doelken, CJ Mungall, S Bauer, HV Firth, et al. The Human Phenotype Ontology project: linking molecular biology and disease through phenotype data. *Nucl. Acids Res.* (1 January 2014) 42 (D1): D966-D974 doi:10.1093/nar/gkt1026

Genetische Beratung

Dr. med. Imma Rost (Ltg.)
Dr. (Univ. Verona) Monika Cohen

Dr. med. Sandra Dölken
Dr. med. Dagmar Wahl

MIDAS Projektleitung

Dr. rer. nat. Sebastian Eck
Dr. med. Sandra Dölken

Symbole

weiblich	männlich
nicht betroffen	nicht betroffen
betroffen	betroffen
verstorben	verstorben
Überträger	Überträger
Geschlecht nicht festgestellt	Schwangerschaft
Spontanabort	Indexpatient
Eineiige Zwillinge	Zweieiige Zwillinge

Klinische Angaben / Stammbaum (bitte verwenden Sie die nebenstehende Symbole)

Patienteninformation und Einwilligungserklärung, ggf. gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

die Teilnahme an einer Studie erfordert ein detailliertes, umfassendes und objektives **Informationsgespräch** durch die verantwortliche Ärztliche Person sowie eine schriftliche **Einwilligung**. Werden Analyseergebnisse einer Studie auch zum Zwecke der Diagnostik von genetischen Eigenschaften eingesetzt, fordert das GenDG neben der Einwilligung zusätzlich eine ausführliche Aufklärung über das Wesen und die Aussagekraft der genetischen Untersuchung. Vor prädiktiven (bei Gesunden) und vorgeburtlichen genetisch-diagnostischen Untersuchungen ist zusätzlich eine **genetische Beratung** erforderlich. Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und der Berufsverband Deutscher Humangenetiker (BVDH) empfehlen, im **Zusammenhang mit genetischer Diagnostik** nachstehende Sachverhalte im Rahmen der Einwilligung zu klären.

Mit meiner nachstehenden Unterschrift erkläre ich, dass ich

- von meinem behandelnden Arzt über Zweck und Ziel der MIDAS-Studie, ggf. über Aussagekraft und Konsequenzen der Analyse gemäß GenDG aufgeklärt wurde,
- ausreichend Gelegenheit hatte, offene Fragen zu besprechen,
- mit der erforderlichen Entnahme von Untersuchungsmaterial (Blut- bzw. Gewebeprobe) einverstanden bin,
- mit der Durchführung einer **MGPS-/CES-/WES-/WGS-Analyse** - ggf. zur Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose - einverstanden bin,
- mit der Aufbewahrung des verbleibenden **Probenmaterials** nach Abschluss der Analyse einverstanden bin, jedoch keinen Anspruch auf Aufbewahrung erhebe,
- der Aufbewahrung der **Analyseergebnisse** über die Dauer von 10 Jahren hinaus zustimme, jedoch keinen Anspruch darauf erhebe,
- mein Probenmaterial und die DNA-Sequenzinformation verschlüsselt (anonymisiert) für die Qualitätssicherung und wissenschaftliche Fragen zur Verfügung stelle,
- die DNA-Sequenzinformation verschlüsselt (anonymisiert) für die **MIDAS-Variantendatenbank** zur Verfügung stelle,
- keine Einwände gegen eine Veröffentlichung der Untersuchungsergebnisse in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Publikationen habe,

Ich wurde ferner darauf hingewiesen, dass

- ich die Analyse jederzeit stoppen und die Vernichtung der bis dahin erzielten Ergebnisse verlangen kann,
- ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angaben von Gründen ganz oder teilweise zurückziehen kann,
- ich das Recht habe, Untersuchungsergebnisse nicht zu erfahren (**Recht auf Nichtwissen**),
- die genetische Untersuchung und Begutachtung sich nur auf die angeforderte Indikation bezieht und keine Aussagen über andere Erkrankungen getroffen werden.

Informationen zu MGPS-/CES-/WES-/WGS-Analysen

Ich wurde darüber informiert, dass bei der parallelen Untersuchung mehrerer oder vieler Gene (Panel- und Exom-Diagnostik mittels Next Generation Sequencing) in seltenen Fällen auch Befunde auftreten können, die gesundheitsrelevant sind, mit der ursprünglichen Fragestellung (Indikation) jedoch nicht in Zusammenhang stehen (Zusatzbefunde). Ich wurde darüber informiert, dass im Falle einer Trio-Analyse unter Einbeziehung der Eltern, die Eltern nicht diagnostisch getestet werden, sondern nur ein Abgleich mit den beim Kind gefundenen genetischen Varianten stattfindet.

- Ich möchte über Zusatzbefunde mit therapeutischer oder prophylaktischer Konsequenz informiert werden
 Ich möchte über Zusatzbefunde **nicht** informiert werden

Informationen für den aufklärenden Arzt:

Zusatzbefunde bei NGS-Diagnostik sind Befunde, die nicht mit der ursprünglichen Fragestellung zusammenhängen. Sie können vor allem bei der Multi Gene Panel Sequenzierung (MGPS), Clinical Exome-Sequenzierung (CES), Whole Exome-Sequenzierung (WES), und Whole Genome-Sequenzierung (WGS) anfallen. Dies könnten z.B. Mutationen in Genen für erbliche Tumorerkrankungen oder neurodegenerative Erkrankungen sein. Wir versuchen, Zusatzbefunde zu vermeiden durch Beschränkung der Analyse auf Gene, die mit der klinischen Verdachtsdiagnose assoziiert sind. Gene, die mit spätmanifestierenden, neurodegenerativen und erblichen Tumor-Erkrankungen assoziiert sind, werden ggf. in die Auswertung nicht einbezogen. Sollten trotzdem Zusatzbefunde erhoben werden, wird in einem Expertengremium entschieden, ob der Befund prophylaktisch oder therapeutisch relevant ist und daher der untersuchten Person mitgeteilt werden soll. **Im Rahmen der Aufklärung zur Untersuchung muss der Patient bzw. der gesetzliche Vertreter auf die Möglichkeit von Zusatzbefunden hingewiesen werden.** Zusatzbefunde sollten nur im Rahmen einer genetischen Beratung mitgeteilt werden. Gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) werden ausschließlich analytisch gesicherte, wissenschaftlich validierte und gesundheitsrelevante Zusatzbefunde mitgeteilt, falls dies gewünscht ist (sog. "Opt-in/Opt-out"-Entscheidungen, siehe unter Zusatzbefunde).

Ort, Datum

Unterschrift Patient(in)/ gesetzlicher Vertreter, und beider Eltern

Unterschrift verantwortliche Ärztliche Person (aufklärender Arzt)