Weiterbildungsordnung zum „Fachhumangenetiker (GfH)“

Abschnitt B: Gegenstandskatalog

1. Ziel:

Ziel des Gegenstandskataloges ist es, die praktischen und theoretischen Weiterbildungsinhalte sowie die Anforderungen an die Dokumentation der Weiterbildung zu definieren.

2. Weiterbildungszeiten

Die Weiterbildung erfolgt mindestens 60 Monate unter Anleitung zur Weiterbildung befugter Personen gemäß § 5 an dafür entsprechend ausgestatteten Weiterbildungsstätten gemäß § 6 und zwar

- mindestens 36 Monate in einem Hauptfach und mindestens 24 Monate in einem Nebenfach. Für Haupt- bzw. Nebenfach kann zwischen Molekulargenetik und Zytogenetik gewählt werden.

- Bis zu 12 der mindestens 24 Monate der Weiterbildung im Fach Zytogenetik können in (einem) tumorzytogenetischen Diagnostiklabor(en) abgeleistet werden.

- Die Anforderungen unter Punkt 5.1, 5.2 und 5.3 beziehen sich auf das jeweilige Fach als Hauptfach. Im Nebenfach reduzieren sich die geforderten Richtzahlen der Untersuchungsmethoden, Fallzahlen, Genloci usw. betreffend jeweils um die Hälfte, falls nicht anders ausgewiesen.

Die Weiterbildung kann nur unter Leitung einer zur Weiterbildung befugten Personen (§ 5) an einer entsprechend § 6 ausgestatteten Weiterbildungsstätte erfolgen.

3. Weiterbildungsinhalte

3.1 Allgemeine Grundkenntnisse

- Medizinische Terminologie
- Ätiologie, Pathophysiologie und Pathogenese von genetischen Krankheiten
- Grundlagen der Molekularbiologie
- Grundlagen der Epidemiologie
- Grundlagen der Statistik
- Laborführung und Organisation einschließlich Personalführung
- EDV, Datensicherung, Datenschutz
- Arbeitssicherheit
- Abrechnungswesen

3.2. Fachliche Grundlagen

- Grundlagen der allgemeinen Genetik und der Humangenetik
- Grundkenntnisse über ethische Normen und gesetzliche Bestimmungen in der Humangenetik (u.a. GenDG, Medizinproduktgesetz, RiLiBÄK)
- Prinzipien der zytogenetischen, molekularzytogenetischen, molekulargenetischen und biochemischen Techniken
- Prinzipien der Zellkulturtechniken
- Prinzipien der humangenetischen Beratung
- Familienanamnese und Erstellung von Stammbäumen
- Berechnung und Einschätzung von genetisch bedingten Erkrankungsrisiken
- Einschätzung der pathogenetischen Relevanz genetischer und epigenetischer Veränderungen
- monogene, oligogene, polygene und multifaktorielle Vererbung, mitochondriale Vererbung
- Trinukleotid-Repeaterkrankungen
- Prinzipien der Segregationsanalyse, Kopplungsanalyse, Assoziationsanalyse
- Grundlagen der Populationsgenetik
- Tumorgenetik
- Prinzipien der Pharmakogenetik
- Epigenetische Mechanismen und Imprintingdefekte
- Mosaike

3.3 Spezifische Fachkenntnisse und Fähigkeiten

- Empfehlungen und Leitlinien der GfH
- Qualitätsmanagementsysteme
- Maßnahmen der Qualitätssicherung einschließlich interner und externer Qualitätskontrollen, Plausibilitätskontrollen, Präanalytik
- Etablierung diagnostischer Techniken, Validierung und Verifizierung von Methoden
- Indikationsstellung, kritische Bewertung der Indikationsstellung auch unter Berücksichtigung / Abwägung der Kostensituation im Gesundheitswesen
- Differentialdiagnostik
- Prädiktive Diagnostik
- Möglichkeiten, Methoden und Risiken der pränatalen Diagnostik
- Zytogenetische / molekularzytogenetische Diagnostik: Symptomatik und Nosologie der wichtigsten Chromosomenstörungen; Zellkultur aus verschiedenen Geweben; Chromosomenanalyse; Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung; ISCN
- Tumorgenetische Diagnostik (ggf. einschließlich Tumorzytogenetik): Ursachen, Entstehung und Verlauf von Tumorerkrankungen; Diagnostik von Tumorerkrankungen; Tumorklassifikationen; ggf. ISCN (Neoplasia)
- Molekulargenetische Diagnostik: Ursachen, Entstehung und Wirkung von Mutationen und Epimutationen; Beurteilung der klinischen Relevanz einer genetischen Variante; Symptomatik und Nosologie der häufigen monogenen, mitochondrialen, polygenen und multifaktoriell bedingten Krankheiten
- Umgang mit Datenbanken/Biostatistische Verfahren
- Biochemische Diagnostik: Bedeutung der prognostischen Relevanz biochemischer Parameter in der pränatalen Diagnostik
- Wirkung exogener Noxen hinsichtlich Mutagenese, Kanzerogenese und Teratogenese
- Kritische Bewertung und zusammenfassende Darstellung der Laborergebnisse, Abfassen von Befundberichten und humangenetischen Gutachten

4. Dokumentation der Weiterbildungsinhalte

Mit einer Falldokumentation soll belegt werden, dass der Antragsteller in alle Stadien des Untersu-

chungsprozesses angemessen und verantwortlich involviert war. Mit den darin aufgeführten Untersuchungen soll die Beherrschung eines breiten Spektrums an Untersuchungsverfahren bei verschiedenen diagnostischen Fragestellungen nachgewiesen werden. Die Falldokumentation soll neben Art und Umfang der diagnostischen Untersuchungen auch den zeitlichen Umfang der Weiterbildung, die Weiterbildungsstätte(n) sowie die zur Weiterbildung befugte(n) Person(en) dokumentieren und den aufgeführten Untersuchungen zuordnen.

In die Falldokumentation können nur Untersuchungen mit aktuellem Auftrag der Diagnosestellung bzw. Diagnosesicherung aufgenommen werden. Untersuchungen, die Forschungszwecken dienen und mit einem schriftlichen Befundbericht abgeschlossen werden, können mit maximal 20% der geforderten Fälle in die Falldokumentation einfließen. Kontrollen sollen nicht als diagnostische Untersuchungen aufgenommen werden. Ringversuchsuntersuchungen und Untersuchungen zum Zwecke der Qualitätssicherung werden separat aufgeführt und bewertet.

- Alle Untersuchungen sind in einer Excel-Tabelle, die von der GfH vorgegeben wird, elektronisch zu erfassen. Die Richtigkeit dieser Auflistung muss von der zur Weiterbildung befugten Person bestätigt werden (§ 9). Die Falldokumentation ist Teil der Antragsunterlagen.
- Die Untersuchungen sind in chronologischer Reihenfolge durchzunummerieren und durch laborinterne Kennzeichen zu pseudonymisieren. Der Antragsteller muss in der Lage sein, mit diesen Kennzeichen den Fall zu identifizieren.
- Für jede Untersuchung muss die Indikation bzw. die Verdachtsdiagnose sowie das Ergebnis der genetischen Untersuchung angegeben werden.
- Für jede molekulargenetische Untersuchung sind in der Falldokumentation Kategorienummern von 1, 2 bzw. 3 zu vergeben.
- Für jede zytogenetische Untersuchung ist in der Falldokumentation eine Kategorienummer von 1 bis 6 zu vergeben.
- Aus der Falldokumentation muss eindeutig hervorgehen, unter wessen Aufsicht der jeweilige Fall analysiert wurde.
- Die Falldokumentation muss belegen, dass die Mindestzeiten der Weiterbildung gemäß Punkt 2 erfüllt wurden.

5. Anforderungen an die labordiagnostischen Untersuchungen einschließlich Richtzahlen

5.1 Molekulargenetik

Es müssen insgesamt mindestens 400 Fälle im Hauptfach (200 der Fälle im Nebenfach) mittels molekulargenetischer Methoden der Kategorie 2 und 3 nachgewiesen werden, davon mindestens 20 Untersuchungen im Rahmen einer pränatalen Diagnostik.

Insgesamt müssen mindestens zehn verschiedene Krankheitsbilder untersucht und pro Krankheitsbild mindestens sechs Untersuchungen nachgewiesen werden.

Molekulargenetische Untersuchungen zum Nachweis von Infektionserkrankungen können nicht angerechnet werden.

Aus jeder der nachfolgenden Kategorien ist eine Mindestanzahl von Fällen zu bearbeiten bzw. zu analysieren. Höchstens die Hälfte der Untersuchungen der Kategorien 2 und 3 kann an Tumormaterial durchgeführt werden.

Molekulargenetische Methoden:
Kategorie 1:
Selbständige Isolierung von Nukleinsäuren aus humanem Gewebe (mindestens 80 Extraktionen, davon mindestens 20 Extraktionen aus pränatal entnommenem Untersuchungsmaterial (einschließlich des Kontaminationsausschlusses) und mindestens fünf Extraktionen aus archiviertem Material (z.B. Guthrie-Cards, in Paraffin eingebettetes oder tiefgefrorenes Gewebe).

Kategorie 2:

a) Identifizierung / Nachweis / Ausschluss einer Sequenzveränderung in humaner DNA durch Sanger-Sequenzierung (mindestens 200 (100) Patientenproben, davon mindestens 20 (10) mit Nachweis einer krankheitsrelevanten Mutation.

b) Identifizierung / Nachweis / Ausschluss von Sequenzveränderungen in humaner DNA durch Next Generation Sequencing (NGS)-basierenden Technologien (mindestens 40 (20) Patientenproben mit mindestens zwei verschiedenen Indikationsstellungen, davon mindestens 5 (3) mit Nachweis einer krankheitsrelevanten Mutation). Im Falle der Gesamt-Exom-Auswertung von NGS-Daten ist die Analyse von 10 (5) Patientenproben ausreichend. Fakultativ können bis zu 100 (50) Sangersequenzierungen aus a) durch bis zu 50 (25) NGS-basierenden Analysen ersetzt werden. Die Validierung von NGS-basierenden Ergebnissen durch Sanger-Sequenzierung ist nicht der unter 2 a) genannten Fallzahl zuzurechnen.

c) Identifizierung / Nachweis / Ausschluss von Deletionen und Duplikationen in humaner DNA durch Junction-Fragment-PCR, MLPA, quantitative PCR o.ä. (mindestens 20 (10) Untersuchungen).

d) Sequenzbasierter Nachweis / Ausschluss von Veränderungen in humaner DNA durch Restriktionsenzymverdau, ASO, ARMS-PCR, FRET o.ä. (mindestens 20 (10) Untersuchungen).

Kategorie 3:
insgesamt 10 Fälle (entfällt für Nebenfach)
Bestimmung instabiler Trinukleotid-Repeats,
<u>oder</u>
indirekte Genotypdiagnostik: Segregationsanalyse (z.B. nach Mikrosatelliten-Analyse) einschließlich biomathematischer Bewertung an Familien mit DNA-Proben von mindestens vier Personen.

5.2. Zytogenetik
Es müssen mindestens 400 zytogenetische Analysen von Metaphase-Chromosomen der Kategorien 1 bis 5 im Hauptfach (bzw. 200 Nebenfach) und 100 (bzw. 20) molekularzytogenetische Analysen der Kategorie 6 nachgewiesen werden. Es wird erwartet, dass die Fälle so zusammengestellt werden, dass jeweils mindestens 20 (5) Fälle der Kategorien 1, 3 und 5 mit einem pathologischen Ergebnis abgeschlossen worden sind und dass sie ein breites Spektrum an Chromosomenaberrationen widerspiegeln (z.B. Aneuploidien; balancierte und unbalancierte, *de novo* und vererbte Strukturveränderungen; Mosaike).

Aus jeder Kategorie ist eine Mindestanzahl von Fällen zu analysieren. Dabei müssen in den Kategorien 1 bis 4 mindestens zwei verschiedene Bänderungsmethoden zur Anwendung kommen (je Bänderungsmethode mindestens sechs Untersuchungen).

Zytogenetische Methoden:

Kategorie 1
Pränatale zytogenetische Untersuchung:
Zytogenetische Analysen von Metaphase-Chromosomen aus Amnionzellen, Chorionzotten (Direktpräparation und Langzeitkultur desselben Untersuchungsmaterials zählen als eine Untersuchung) oder Nabelschnurblut. Aus dieser Kategorie sollen mindestens 100 (25) Untersuchungen an mindestens zwei verschiedenen Geweben mit mindestens 20 Untersuchungen pro Gewebe durchgeführt worden sein.

Kategorie 2
Zytogenetische Untersuchung an Abortmaterial:
Zytogenetische Analysen von Metaphase-Chromosomen aus Chorionzotten, Achillessehne etc. zur Klärung der Abortursache. Aus dieser Kategorie sollen mindestens 20 (5) Untersuchungen enthalten sein.

Kategorie 3
Postnatale zytogenetische Untersuchung:
Zytogenetische Analysen von Metaphase-Chromosomen aus peripherem Blut oder Fibroblasten von Kindern und Erwachsenen, die nicht der Kategorie 4 zuzuordnen sind. Aus Kategorie 3 sollen mindestens 100 (25) Untersuchungen enthalten sein, davon mindestens 20 (5) aus dem Bereich der Pädiatrie.

Ggf. Kategorie 4
Tumorzytogenetik:
Zytogenetische Analysen von Metaphase-Chromosomen aus peripherem Blut oder Knochenmark von Tumorpatienten oder aus Tumorgewebe. Aus dieser Kategorie dürfen nicht mehr als 100 Untersuchungen enthalten sein.

Kategorie 5
Molekulare Karyotypisierung:
Array-basierte vergleichende genomische Hybridisierung; CNV-Mikro-Array-Analyse (mit Verifizierung und Elternuntersuchung) aus DNA aus peripherem Blut. Aus Kategorie 5 sollen mindestens (100) (25) Untersuchungen enthalten sein.

Kategorie 6
Molekularzytogenetische Untersuchungen:
Zusätzlich zu den 400 (200) Untersuchungen aus Kategorie 1 bis 5 müssen mindestens 100 (20) molekularzytogenetische Analysen mit mindestens zwei der folgenden Techniken durchgeführt werden:
FISH an Interphasekernen mit Zentromer-spezifischen und Locus-spezifischen Sonden für mindestens zehn verschiedene Loci; FISH an Metaphase-Chromosomen mit Zentromer-spezifischen, *Whole-Chromosome-Paint*- und Locus-spezifischen Sonden für mindestens zehn verschiedene Loci/Targets; Mikrodissektion mit anschließender Rehybridisierung; *Multi-Colour*-FISH einschließlich spektraler Karyotypisierung (SKY) oder andere.

5.3 Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuche)

Richtzahlen
- Molekulare Genetik: mindestens 4
- Zytogenetik / Tumorzytogenetik / Molekulare Zytogenetik: mindestens 2

6. Genetische Beratungen
Der Antragsteller soll sich die Prinzipien der humangenetischen Beratung durch aktive Teilnahme (incl. Stammbaumerhebung über mindestens 3 Generationen, ggf. Risikoberechnung, Sichtung von Vorbefunden, Befundmitteilung, Abfassung/Vorbereitung des Beratungsbriefes etc.) an mindestens 25 diagnosebezogenen humangenetischen Beratungen unter fachärztlicher Supervision zu verschiedenen Fragestellungen aneignen und dabei den Ratsuchenden die vorliegenden Befunde erläutern. Die Beratungen werden ebenfalls in der Falldokumentation aufgeführt.

Abschnitt B ist Bestandteil der Weiterbildungsordnung, verabschiedet am 21.3.2014, und unterliegt damit der zeitgleichen Überprüfung und Aktualisierung im März 2019.

Gez. für die Kommission

Prof. Dr. Thomas Eggermann
(Sprecher der Fachhumangenetiker-Kommission)