

Zytogenetische Referenzdiagnostik

Harald Rieder¹, Hartmut Döhner², Barbara Heinze², Anna Jauch³, Brigitte Mohr⁴ und Claudia Haferlach⁵

¹Klinikum der Heinrich-Heine-Universität, Institut für Humangenetik, Düsseldorf,

²Universtitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm,

³Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg,

⁴Klinikum der Universität Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik I, Dresden,

⁵Münchener Leukämielabor, München

Bereits bei der Konzeption des Kompetenznetzwerks „Akute und chronische Leukämien“ war abzusehen, dass die bisher überwiegend in universitären Einrichtungen angesiedelte zytogenetische Diagnostik zunehmend in außeruniversitären Institutionen wie Krankenhäusern und Praxen als Routinediagnostik durchgeführt werden wird.

Daher stand die Entwicklung von Instrumenten zur Sicherung einer hohen Qualität der Untersuchungen im Vordergrund. Dies beinhaltet zum einen die zentrale Bereitstellung von neuen, aufwändigen Methoden, zum anderen die interne und externe Qualitätssicherung. So wurde die vielfarbige Karyotypisierung als zentral nutzbarer Dienst eingerichtet, damit dieses Verfahren jedem in Studien behandelten Patient für eine möglichst genaue Erfassung der genetischen Veränderungen zur Verfügung steht. Für die im Rahmen der internen Qualitätssicherung erforderliche Weiterbildung wurde der Workshop „Tumorzytogenetik – hämatologische Neoplasien“ eingerichtet, in dem technische Fertigkeiten und theoretische Kenntnisse der zytogenetischen Diagnostik vermittelt werden. Der Workshop wird mittlerweile in Kooperation mit dem Kompetenznetz als interdisziplinäre Veranstaltung von der Akademie Humangenetik der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik angeboten.

Für Patienten, deren zytogenetische Daten für die Prognoseforschung verwendet werden, wurde ein zentrales Begutachtungsverfahren für die erstellten Befunde eingerichtet. Hierzu wurden erstmals ein elektronischer Austausch von den für die Begutachtung erforderlichen Bilddokumenten und Befundberichten sowie die zentrale Bereitstellung auf einem Server erfolgreich erprobt (<http://telemet.ipath.ch/ipath>). Jeder Begutachter kann dadurch seine Bewertung über den eigenen PC abgeben und ist somit zeitlich und örtlich ungebunden.

Um die Qualität der Untersuchungen zwischen Labors vergleichen zu können, wurde erstmals ein Ringversuchsverfahren mit vitalen Zellen entwickelt, das den gesamten Untersuchungsablauf abbildet und somit die Leistungsfähigkeit des Labors insgesamt erfasst. In den bisher durchgeführten sechs Pilotversuchen hat sich gezeigt, dass sehr weit gehende Differenzierungen der Güte der Untersuchungen erzielt werden können, so dass für den einzelnen Untersucher mögliche Schwächen ersichtlich werden, die dann gezielt korrigiert werden können. Mit mittlerweile über 40 teilnehmenden Labors aus dem In- und angrenzenden Ausland hat das Verfahren eine hohe Akzeptanz gefunden.

Für die wissenschaftliche Verwertung von zytogenetischen Befunden wurde unter zusätzlicher Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft ein Analyseprogramm entwickelt, das den nach internationaler Nomenklatur erstellten Karyotyp in Daten verwandelt, die für eine elektronische Weiterverarbeitung in statistischen Programmen geeignet sind. Dadurch können zytogenetische Datenbestände sehr schnell daraufhin überprüft werden, welche genetischen Veränderungen gehäuft auftreten (Abbildung 1) und welche Kombinationen der Veränderungen bevorzugt zu beobachten sind. Das Programm ist als online-Anwendung im Internet verfügbar und wird weltweit intensiv genutzt (CyDAS.org). In der über die Homepage verfügbaren Arbeitsplatzversion kann das Programm dazu verwendet werden, hierarchische Klassifikationen zu erstellen, wie sie für die Erforschung der Bedeutung der genetischen Veränderungen für die Prognose des Patienten erforderlich sind.

Für zahlreiche wissenschaftliche Projekte werden Proben von Leukämien gesucht, die spezifische Chromosomenveränderungen aufweisen. Um den Austausch der Wissenschaftler untereinander und die Recherche nach solchen Proben zu erleichtern, wurde der Prototyp einer nach spezifischen Chromosomenveränderungen abfragbaren online-Datenbank entwickelt.

Im Rückblick über 10 Jahre Teilprojekt „Zentrale Zytogenetik“ lässt sich festhalten, dass wesentliche Entwicklungen auf dem Gebiet der Qualitätssicherung und der wissenschaftlichen Verwertbarkeit von zytogenetischen Daten erfolgreich vorgebracht werden konnten, die sich ohne das Kompetenznetz nicht oder nur erschwert hätten verfolgen lassen.

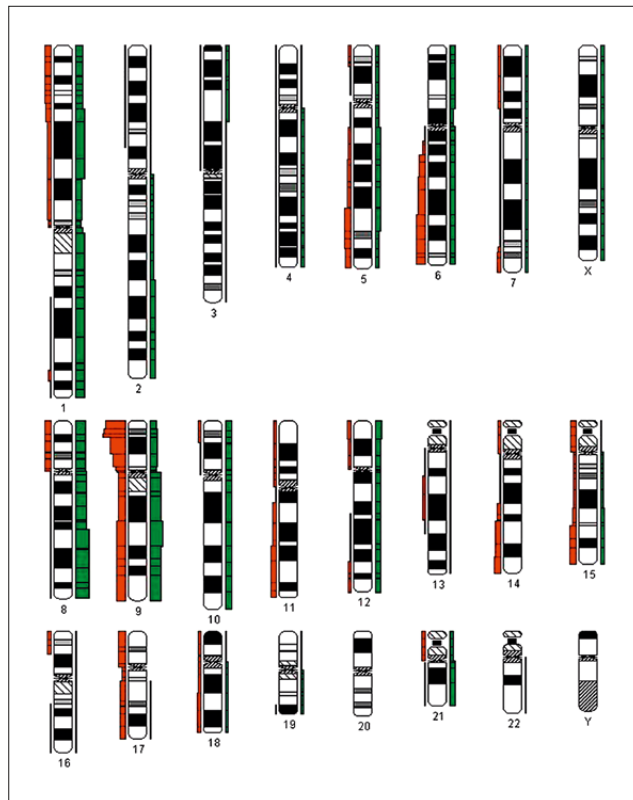


Abbildung 1: CyDAS-Analyse der chromosomalen Zugewinne (grün) und Verluste (rot) bei 46 Patienten mit akuter lymphatische Leukämie und komplexen Karyotypveränderungen. Verluste betreffen bevorzugt den terminalen Anteil des kurzen Arms von Chromosom 9, Zugewinne den mittleren Anteil der langen Arme von Chromosom 8 und 9.