

medgen 2008 · 20:353–360
 DOI 10.1007/s11825-008-0134-7
 Online publiziert: 13. November 2008
 © Springer Medizin Verlag 2008

K.R. Held¹ · S. Brandt² · B. Eiben³

¹ Labor genteQ, Hamburg

² Zentrale Koordinationsstelle Qualitätssicherung in der Zytogenetik, Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V., Eschweiler

³ Institut für Labormedizin und Klinische Genetik Rhein/Ruhr, Essen

20 Jahre externe Qualitätssicherung in der Zytogenetik

Langzeitauswirkungen auf die Untersuchungsqualität der teilnehmenden Labors aus Deutschland, Österreich und der Schweiz

Zu Beginn der 1980er Jahre kam es aufgrund einer immer rascheren Zunahme des Wissens in der Genetik zu einer bis dahin nicht gekannten Ausweitung von genetischen Untersuchungen. In Deutschland stieg die Anzahl zytogenetischer Testungen in dieser Zeit von einigen Tausend auf über 80.000 Untersuchungen pro Jahr. Speziell die pränatale zytogenetische Diagnostik wurde mit einer Geschwindigkeit eingeführt, die bis dahin bei keiner anderen invasiven Untersuchungsmethode beobachtet worden war. Die mit diesen invasiven Untersuchungsmethoden verbundenen Risiken, v. a. aber auch die Konsequenzen, die sich aus einem pathologischen Untersuchungsbefund ergaben, führten in der pränatalen, aber auch der postnatalen Diagnostik zu dreierlei Maßnahmen:

- der Entwicklung von Richtlinien zur Sicherung einer ausreichenden Beratung vor Probenentnahme,
- der Durchführung angemessener Untersuchungen und
- der Kontrolle der entsprechenden Labortechniken [1, 2, 3, 5, 7, 9].

Im vorliegenden Beitrag werden die Ergebnisse der jetzt seit 20 Jahren bestehenden externen Qualitätssicherung in der Zytogenetik in Deutschland und ihre Langzeitauswirkungen auf die Untersu-

chungsqualität der partizipierenden Labors beschrieben.

Material und Methoden

Projektphasen

Das Projekt einer externen Qualitätssicherung wurde entsprechend den seinerzeit bestehenden Empfehlungen der Bundesärztekammer in 3 Phasen durchgeführt [6]. In Phase 1 wurden Informationen über die verschiedenen in der Routinediagnostik angewandten Techniken der Chromosomenpräparationen sowie der differenziellen Färbungen gesammelt. Am Ende der Phase 1 wurden diese Daten dazu benutzt, ein Protokoll für die Qualitätsbewertung der Phase 2 zu erstellen. Ziel dieses Protokolls war es, Kennziffern zu erstellen, die den direkten Vergleich hinsichtlich Qualität und Effizienz der verschiedenen Chromosomenpräparationstechniken erlaubten. Geplant war weiterhin, in dieser Phase die Praktikabilität eines solchen Protokolls an einer begrenzten Anzahl an Laboratorien innerhalb eines Zeitraums von 2 Jahren zu testen. Anhand der dabei gemachten Erfahrungen sollte ein Protokoll zur Durchführung eines überregionalen externen Qualitätssicherungsprogramms erstellt werden (Phase 3, so genannte RV „Labor-

orientierte Qualitätssicherung“). Entsprechend den Empfehlungen der Bundesärztekammer wurden alle Phasen auf Basis freiwilliger Laborteilnahme durchgeführt. Da seinerzeit keinerlei Gelder zur Durchführung eines entsprechenden Projekts zur Verfügung standen, wurden alle Protokolle im Hinblick auf eine optimale Kosteneffizienz entwickelt.

Nach erfolgreichem Abschluss der Phase 3 wurde vom damaligen Berufsverband Medizinische Genetik e. V. eine langfristige Fortführung der Qualitätssicherung im Sinne einer Phase-4-Studie empfohlen und realisiert. Die Qualität der Chromosomenpräparationen und die Bearbeitungszeit („turn-around time“, TAT) wurden 3-mal pro Jahr ausgewertet. Grundlage für die Auswertung waren repräsentative Karyogramme, die die Labors nach Aufforderung an die Koordinationsstelle sendeten. Dabei fordert die Koordinationsstelle die jeweils 2 besten Karyogramme von 4 zufällig ausgewählten Pränatal- und Postnatalfällen an. Die TAT wurde für jeden Pränatalfall dokumentiert.

Die Bänderungsqualität wurde nach einer numerischen Bewertung, basierend auf dem Score-System der UK External Quality Assessment Scheme [10], ausgewertet. Alle Karyotypen waren kodiert. Jeder Karyotyp wurde durch eine Gruppe

von 3 Auswertern (Assessoren) bewertet. Dabei wurde die Gesamtheit der eingesandten Karyogramme eines Labors auf 2 Auswerterteams verteilt. Unter den 3 Auswertern eines Teams waren jeweils 2, die aus den teilnehmenden Laboratorien ausgewählt worden waren, sowie ein ständiger Auswerter („reviewer“).

Bewertung von Karyotypinterpretation und Befundmitteilung (RV „Strukturanalyse“)

Zusätzlich zur Beurteilung der technischen Laboratoriumsqualität erfolgte 1999 die Entwicklung eines EQA-Schemas zur Bewertung der Erkennung von Strukturaberrationen. Beide EQA wurden seit her 2-mal jährlich durchgeführt.

Für die Dateninterpretation wurden 3 Karyotypen (inklusive Metaphaseplatten) eines oder zweier Fälle mit einer oder mehr Strukturaberrationen als Ausdruck (Hardcopy) an die Teilnehmer versandt. Zusätzlich zur konstitutionellen strukturellen Aberration enthielten alle Karyotypen Fehler durch falsch positionierte oder invertierte Chromosomen. Die Teilnehmer wurden gebeten, sowohl die konstitutionellen Strukturaberrationen als auch die Karyotypfehler zu identifizieren und einen Befund in gültiger ISCN („international system for cytogenetic nomenclature“)-Nomenklatur zu erstellen. In einem numerischen Bewertungsschema wurden dabei die korrekte Identifikation der beteiligten Chromosomen (Chromosom, Region, Band), die korrekte Identifikation der Fehler im Karyotyp sowie die korrekte Karyotypformel ausgewertet.

Bei der Bewertung der Erkennung konstitutioneller Strukturaberrationen wurde nach dem einheitlichen Schema vorgefahren:

- Erkennung des bzw. der beteiligten Chromosomen: 3 Punkte;
- Erkennung der zugrunde liegenden Strukturaberration: 3 Punkte;
- korrekte Identifikation der entsprechenden Chromosomenregion(en): 4 Punkte;
- korrekte Identifikation des entsprechenden Bruchpunktes/der entsprechenden Bruchpunkte: 4 Punkte;

- für die Erkennung der Fehler im Karyotyp jeweils 1 Punkt für den erkannten Fehler,
- für die korrekte Karyotypschreibweise entsprechend der ISCN jeweils 1 Punkt.

Im Jahr 2007 erfolgte insoweit eine grundlegende Veränderung in der Bewertung, als für falsch-positive Befunde bzw. die Identifikation nichtbeteiligter Chromosomen bzw. Chromosomenregionen Punkte zum Abzug kamen (s. Diskussion). Außerdem wurde eine prozentuale Gewichtung der Auswertungsbereiche (konstitutionelle Aberration, nichtkonstitutionelle Aberrationen, korrekte Karyotypformel, weiterführende Untersuchungen) vorgenommen.

Ergebnisse

RV „Labororientierte Qualitätssicherung“

Phase 1

Die Datenerhebung in Phase 1 ergab, dass in der pränatalen Diagnostik sowohl die In-situ-Methode als auch die Trypsinierungstechnik benutzt wurden. Nach Trypsinierung und bei Lymphozytenpräparaten standen durchschnittlich >10 Metaphasen zur Auswertung zur Verfügung. Die angewandten Bänderungstechniken waren GTG, GAG, QFQ und RBA. Auswertungen nach „The Association of Clinical Cytogenetic Banding Assessment Scheme“ zeigten reproduzierbare Ergebnisse nach GTG-Bänderung. Für alle anderen Färbetechniken mussten jedoch erhebliche Anpassungen an das Auswertungssystem vorgenommen werden.

Phase 2

Nach Auswertung sowohl von Chromosomenpräparationen als auch den entsprechenden Karyotypen anhand von Ausdrucken (Hardcopies) ergab sich, dass die Auswertungen von Karyotypen nahezu so effizient waren wie die direkte Bewertung von Chromosomenpräparaten, jedoch erheblich weniger zeitaufwändig. Weiterhin zeigte sich, dass eine Bewertung der zur Verfügung stehenden Metaphasen nicht notwendig erschien, da bei der Mehrheit aller Fälle eine befriedigende Bänderungs-

qualität mit einer ausreichenden Zahl an Metaphasen assoziiert war.

Phase 3

Basierend auf den Ergebnissen, die in dem Phase-2-Protokoll erhoben wurden, erfolgte eine bundesweite Ausweitung der externen Qualitätssicherung im Jahr 1993. 1994 nahmen etwa 50% aller Laboratorien in Deutschland an dem Projekt der externen Qualitätssicherung in der Zytogenetik teil. Nach Beschluss der Mitgliederversammlung wurde die Teilnahme an der Qualitätssicherung in der Zytogenetik für alle Mitglieder des Berufsverbands verbindlich.

Die externe Qualitätssicherung der Zytogenetik wird seitdem als Phase-4-Protokoll durchgeführt (Abb. 1). Derzeit beteiligen sich an dem Protokoll über 95% aller zytogenetischen Laboratorien in Deutschland. Aktuell nehmen an der externen Qualitätssicherung 108 Laboratorien teil, darunter 92 aus Deutschland, 11 aus der Schweiz und 5 aus Österreich.

Eine rückwirkende Betrachtung der Bänderungsqualität Ende der 1970er/Anfang der 1980er Jahre zeigte, dass unter heutigen Gesichtspunkten die damals erzielte Auflösung in der Mehrzahl der Fälle unbefriedigend war. Aber auch nach Beginn der Phase 3 im Jahr 1993 zeigt sich noch eine deutliche Entwicklung im Hinblick auf die Bänderungsqualität. So betrug 1994 die durchschnittliche Bänderungsqualität in der Pränataldiagnostik etwa 350 bphs („bands per haploid set“), entsprechend einem Punktwert unter 4 Punkten im Scoresystem, der bis zum Jahr 2000 auf einen durchschnittlichen Wert von über 450 bphs anstieg, entsprechend einem Wert von etwa 5 Punkten im Scoresystem.

In der postnatalen zytogenetischen Diagnostik betragen die entsprechenden Werte etwa 400 bphs mit einem Anstieg auf etwa 500 bphs im Jahr 2000. Bedeutsamer aber erscheint die in den folgenden Jahren eingetretene Konsolidierung in der Bänderungsqualität: 1994 betrug der durchschnittliche Scorewert knapp 4, mit einem Anteil von 30% an Fällen mit unbefriedigender Bänderungsqualität (1–3 Punkte). 2005 lag dieser Anteil in der Größenordnung von etwa 5% und der Gesamtanteil mit einer unbefriedigenden

bis mäßigen Bänderungsqualität insgesamt <20%. Die entsprechenden Werte in der postnatalen Diagnostik betragen 1994 für eine unbefriedigende Bänderungsqualität knapp 25% gegenüber weniger als 2% im Jahr 2005. 1994 lag der Anteil mit einer unbefriedigenden oder mäßigen Bänderungsqualität bei etwa 50% gegenüber einem Anteil von etwa 5% im Jahr 2005 (▣ **Abb. 2**). Seit 2005 haben sich die Ergebnisse stabilisiert.

Eine Auswertung der Bänderungsqualität, differenziert in private Institutionen, Universitätsinstitute oder sonstige staatliche Institute, ergab keine signifikanten Unterschiede in der Bänderungsqualität. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede unter Berücksichtigung der relativ kleinen Einsenderzahl, differenziert nach den derzeit einsendenden Nationen.

Die Auswertungen der TAT in der pränatalen Diagnostik ergab eine Zeitspanne zwischen 7 und 19 Tagen mit einem Durchschnittswert von 13,9 Tagen 1993 und einer aktuellen durchschnittlichen Dauer von 12,5 Tagen seit 2002.

Bewertung von Karyotypinterpretation und Befund (RV „Strukturanalyse“)

Die Einführung einer numerischen Bewertung im RV „Strukturanalyse“ erlaubte eine objektive Bewertung der Fähigkeit der einzelnen Laboratorien, anhand vorgegebener Karyogramme korrekte Diagnosen zu erstellen. Die Schwerpunkte liegen dabei auf der Erkennung von Strukturaberrationen, der Erkennung von Fehlern im Karyotyp sowie dem korrekten Gebrauch der ISCN-Nomenklatur und der Gesamtinterpretation unter Berücksichtigung der Angaben zu weiterführenden Untersuchungen. Bei leichten bis mittelschweren Aufgaben zeigt sich bei dem genannten Auswertungsschema eine Punkteverteilung, in der über 80% der Teilnehmer eine Gesamtpunktzahl von über 70% möglicher Punkte erhalten. Bei schwierigen Aufgaben, z. B. einer Translokation, wird mehrheitlich nur eines der beiden beteiligten Chromosomen erkannt. Hierdurch ergibt sich eine Clusterung um eine Punktzahl von 50%, die eine Differenzierung zwischen ausrei-

medgen 2008 · 20:353–360 DOI 10.1007/s11825-008-0134-7
© Springer Medizin Verlag 2008

K.R. Held · S. Brandt · B. Eiben

20 Jahre externe Qualitätssicherung in der Zytogenetik. Langzeitauswirkungen auf die Untersuchungsqualität der teilnehmenden Labors aus Deutschland, Österreich und der Schweiz

Zusammenfassung

Das erste regionale Projekt für eine externe Qualitätssicherung (EQA) in der klinischen Zytogenetik entstand in Deutschland im Jahr 1989. 1993 erfolgte eine überregionale Ausweitung des Programms. Gegenwärtig nehmen 92 Laboratorien aus Deutschland, 11 aus der Schweiz und 5 aus Österreich an den Ringversuchen zur Qualitätssicherung teil. Basierend auf dem Quality Assessment Scheme der Association of Clinical Cytogeneticists (1988) aus Großbritannien wurden in der ersten Periode der Ringversuche die Qualität der Chromosomenpräparation und die Schnelligkeit in der Routinediagnostik sowohl in der Prä- (nach Amniozentese) als auch in der Postnataldiagnostik (Lymphozyten) evaluiert. Als ein Ergebnis dieser kontinuierlichen EQA stieg die durchschnittliche Bandenauflösung von unter 400 bphs 1994 auf ungefähr 450 bphs in der pränatalen Zytogenetik und von ungefähr 400 bphs auf über 500 bphs in der postnatalen Diagnostik. 1999 wurde das EQA-Verfahren durch Ringversuche zur Diagnostik, Interpretation und Dokumentation von Strukturaberrationen ausgeweitet (RV „Strukturanalyse“).

Eine numerische Bewertung für die Erkennung, die Interpretation sowie die Befundmitteilung von zugesandten Karyotypen, für die aktuelle Fälle aus teilnehmenden Laboratorien genutzt wurden, erlaubt den Teilnehmern eine Abschätzung ihrer Fähigkeit, bei vorgegebener Präparatequalität strukturelle Aberrationen, häufige Fehler bei der Karyotypisierung und Fehler bei der Dokumentation der Karyotypformel entsprechend der ISCN-Nomenklatur zu erkennen. Die kontinuierliche Teilnahme an Ringversuchen zur EQA in der Zytogenetik, an der sich die Mitglieder der teilnehmenden Laboratorien aktiv beteiligen können, führt zu einer Anhebung der Qualität in der Chromosomenpräparation sowie gleichzeitig einer Verbesserung in der Diagnostik durch Vermeidung typischer häufiger Fehler in der Karyotypisierung und fehlerhafter Benutzung der ISCN-Nomenklatur.

Schlüsselwörter

Externe Qualitätssicherung · Klinische Zytogenetik · Chromosomenpräparation · Schnelligkeit · Strukturaberrationsanalyse

Twenty years of external quality assessment in clinical cytogenetics. Long-time effects on investigation quality in participating laboratories in Germany, Austria, and Switzerland

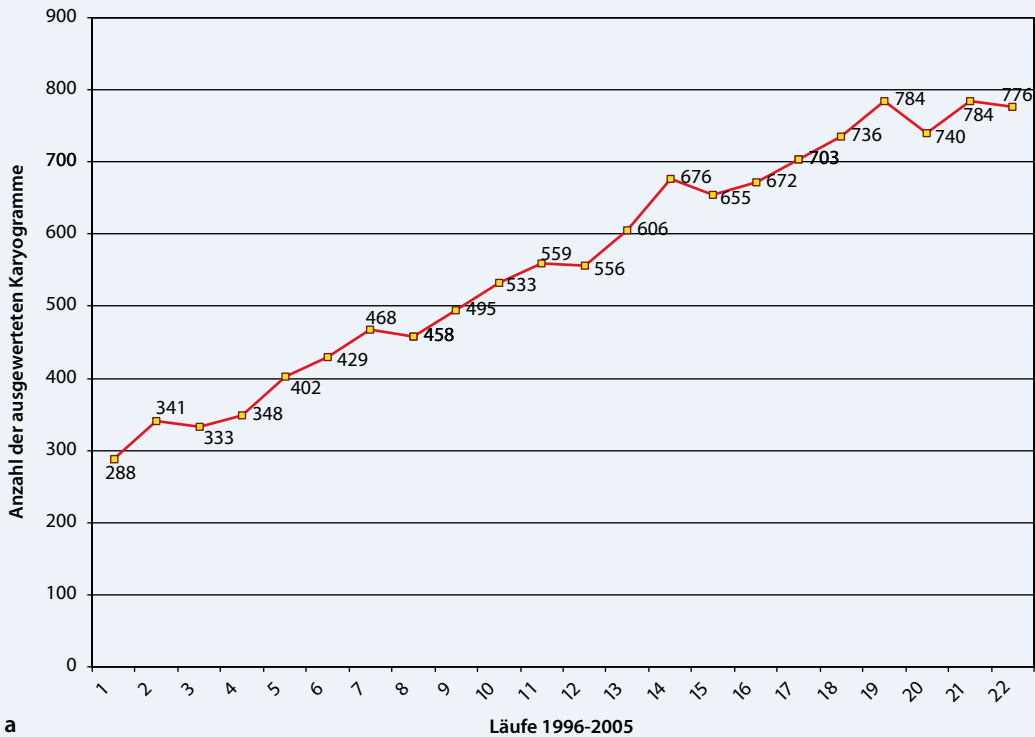
Abstract

The first regional project for external quality assessment (EQA) in clinical cytogenetics in Germany began in 1989. In 1993, an international EQA program was initiated; 92 laboratories in Germany, 11 laboratories in Switzerland, and five laboratories in Austria are currently participating in the project. Based on the quality assessment scheme of the Association of Clinical Cytogeneticists (United Kingdom), in the first phase the quality of chromosome preparation and the speed of routine prenatal and postnatal diagnostic services were evaluated. As a result of continuous external quality assessment, the mean banding level rose from <400 bphs in 1994 to approximately 450 bphs in prenatal tests and from about 400 to >500 bphs in postnatal tests. In 1999 the assessment scheme was extended to evaluate diagnostic abilities and the interpretation and reporting of structural aberrations. Numeric estimates

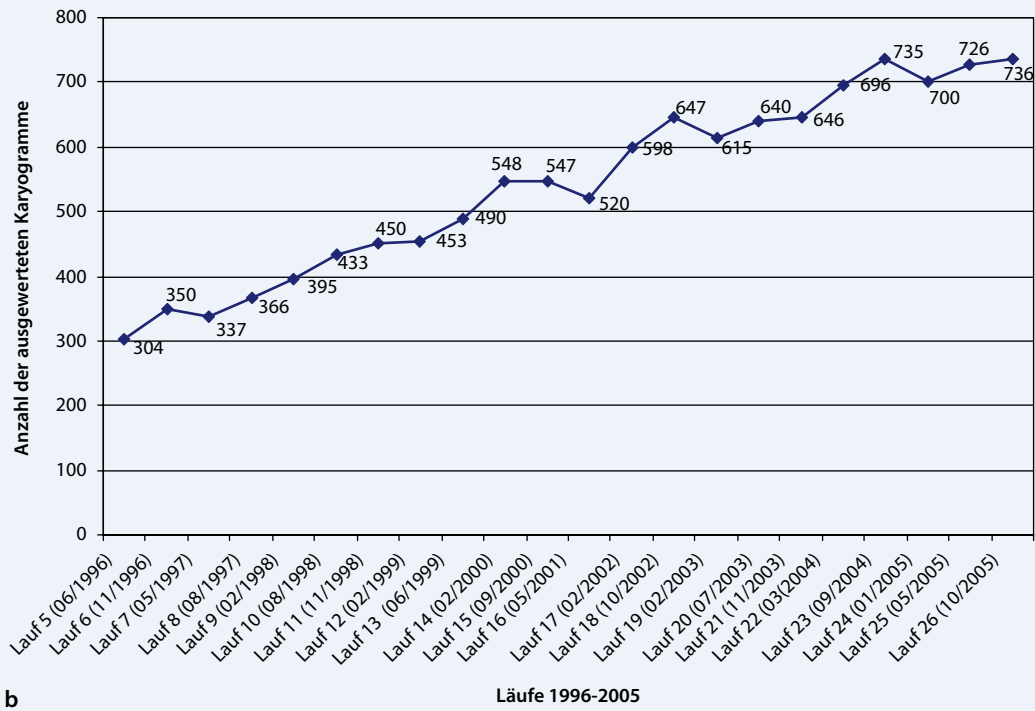
were also used for the recognition, interpretation, and reporting of structural aberrations of submitted karyotypes. Because actual cases from participating laboratories were used, the provided karyotypes enabled the participants to recognize their performance with respect to identification of structural aberrations, detection of frequent karyotyping errors, and karyotype description conforming to ISCN nomenclature. The data suggest that continuous external quality assessment results in improved quality of chromosome preparations and helps avoid common errors in karyotyping and karyotype description according to ISCN.

Keywords

External quality assessment · Clinical cytogenetics · Chromosome preparation · Speed · Identification of structural aberrations



a



b

Abb. 1 Entwicklung der Zahl der pro Ringversuch ausgewerteten Karyogramme von 1996–2005, **a** in der Postnataldiagnostik, **b** in der Pränataldiagnostik

chender und unzureichender Diagnostik schwerfallen lässt (■ **Abb. 3**). Nur wenn die Mehrheit der Teilnehmer beide an der Translokation beteiligten Chromosomen erkannt haben (■ **Abb. 3a**), ergibt sich eine klare Abgrenzung zwischen einer befriedigenden ($\geq 50\%$) und einer unbefriedigenden Diagnostik. Während Ände-

rungen in der durchschnittlichen Fähigkeit der Teilnehmer, Strukturaberrationen zu erkennen, nur schwer zu objektivieren sind, konnte eine Verbesserung in der korrekten Anwendung der ISCN durch die Teilnehmer dokumentiert werden.

Diskussion

Eine effiziente Diagnostik genetischer Erkrankungen setzt ein breites klinisches Wissen und eine entsprechende Erfahrung und Kompetenz in der Durchführung der Laboratoriumsuntersuchungen durch ein multidisziplinäres Teams voraus. Wegen

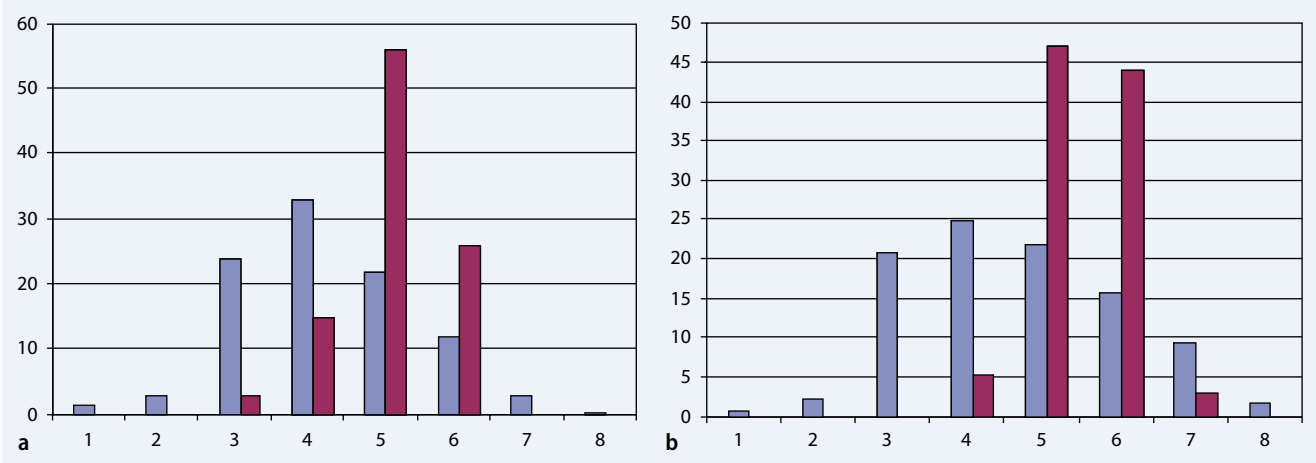


Abb. 2 ▲ Entwicklung der Bänderungsqualität in der **a** Prä-, **b** Postnataldiagnostik, *blaue Säulen* Verteilung 1994, *rote Säulen* Verteilung 2005

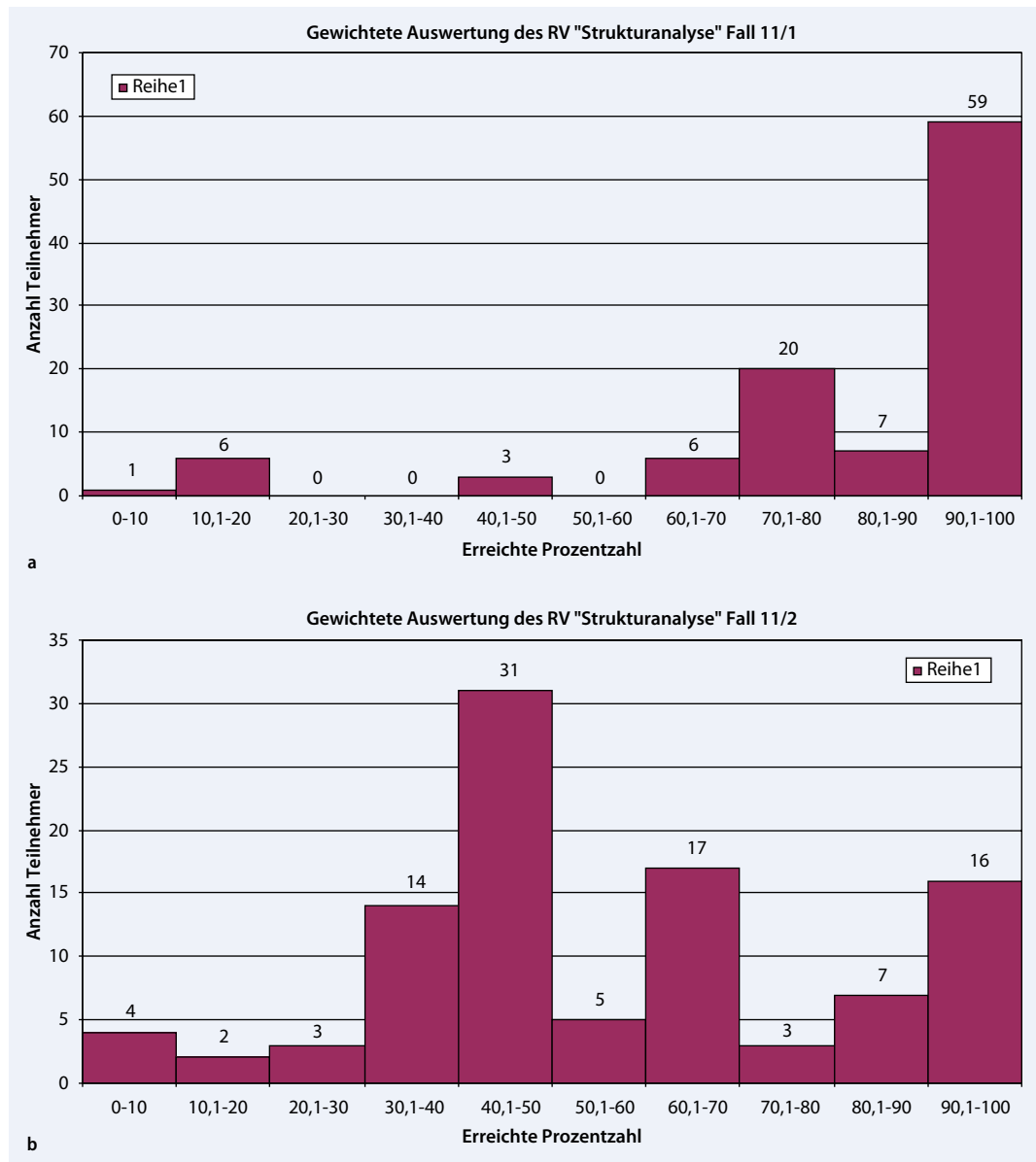


Abb. 3 ► Ergebnisse der gewichteten Auswertung in der Strukturanalyse bei 2 balancierten Translokationen, **a** Fall 11/1, **b** Fall 11/2

der besonderen Verantwortung, die mit genetischen Untersuchungen verbunden ist, wurden in den 1990er Jahren in vielen Ländern Richtlinien zur Durchführung genetischer Untersuchungen entwickelt, die u. a. eine genetische Beratung vor Testung und nach einem auffälligen Ergebnis beinhalten. Gleichzeitig wurden von den verschiedenen professionellen Organisationen bzw. Aufsichtsbehörden Standards für die technische Durchführung der Laboratoriumsuntersuchungen festgelegt, wenngleich diese erhebliche Unterschiede aufwiesen [1, 2, 3, 5, 7, 9]. Eine Vereinheitlichung dieser Standards, zumindest für Europa, wurde durch die 2006 veröffentlichten ECA (European Cytogenetics Association)-Leitlinien [4] angestrebt. Trotz aller Bestrebungen hat sich in Europa, mit Ausnahme von Großbritannien und zu einem gewissen Maß auch Deutschland, nur ein mäßiger Fortschritt in der Kontrolle bzw. Standardisierung genetischer Untersuchungen ergeben. Darüber hinaus gibt es für die meisten Länder keine Erfahrungsberichte über die langfristige Auswirkung einer externen Qualitätssicherung in der genetischen Testung.

Bei der Einführung einer externen Qualitätssicherung in Deutschland mussten bundes- und landesrechtliche Regelungen berücksichtigt werden. Für die Durchführung einer Qualitätssicherung gab es ein Modell auf der Grundlage des Sozialgesetzbuches V sowie der Empfehlungen der Bundesärztekammer. Nach diesen Empfehlungen sollte seinerzeit eine allgemeine Einführung externer Qualitätskontrolle erst nach Durchführung von Pilotprojekten erfolgen. Weiterhin sollte sie freiwillig und anonym durchgeführt werden und als Ergebnis nicht Sanktionen oder strikte Regulierungen zur Folge, sondern vielmehr eine Verbesserung der medizinischen Versorgung zum Ziele haben. Dies bedeutet, dass seinerzeit die Qualitätssicherung nicht als ein Instrument der Lizenzierung gedacht war, sondern vielmehr als ein Mittel, den einzelnen Laboratorien dabei zu helfen, ihre medizinischen Dienstleistungen zu verbessern. Entsprechend wurde die Qualitätssicherung (RV „Labororientierte Qualitätssicherung“) in Übereinstimmung mit den Richtlinien und Empfehlungen der Bundesärztekammer in 3 Phasen eingeführt. Hier-

bei stand von Anfang an fest, dass das sehr differenzierte Qualitätssicherungssystem, wie es in Großbritannien erfolgreich eingeführt worden war, in Deutschland aufgrund mangelnder Ressourcen nur nach erheblichen Modifikationen angewendet werden könnte. Die aus Phase 1 und 2 erzielten Daten ermöglichten die Entwicklung eines Protokolls, das bei minimalen Ressourcen eine überregionale standardisierte Qualitätssicherung durchzuführen erlaubte.

Das angewandte Bewertungsschema des RV „Labororientierte QS“ für die Bänderungsqualität erwies sich als äußerst robust mit nur minimaler intraindividuell Variationsbreite in der Auswertung. So ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Einschätzung der Einsender durch die jeweiligen Auswerter. Das gewählte Protokoll, das 2 Auswerterteams vorsieht, bestehend aus jeweils einem ständigen „reviewer“ sowie 2 Personen aus dem Teilnehmerkreis, hat sich bewährt. Durch die Einbindung der Teilnehmer ergab sich nicht nur eine Transparenz des Auswertungsverfahrens, sondern v. a. erlaubte dies den Teilnehmern einen Vergleich der eigenen Laborqualität mit der Qualität der Gesamtheit der Einsender. In vielen Fällen ergab sich durch die Teilnahme an der Auswertung eine Motivation zur Verbesserung der eigenen Laborqualität. Die erhebliche Verbesserung in der Bänderungsqualität in einem Zeitraum von etwa 5 Jahren ist im Wesentlichen auf die Motivation, die technischen Verfahren unter standardisierten Bedingungen vorzunehmen, zurückzuführen, da in diesem Zeitraum keine grundsätzlichen Änderungen in den Protokollen der Chromosomenpräparation erfolgten.

Seit etwa 2000 ist es zu keiner wesentlichen Veränderung in der durchschnittlichen Bänderungsqualität mehr gekommen. Dennoch sind die Autoren, anders als im englischen Qualitätssicherungssystem, der Ansicht, dass wenigstens einmal jährlich eine Bewertung der Laboratoriumsqualität durch eine externe Qualitätssicherung erfolgen sollte. Gründe hierfür sind (personelle) Veränderungen innerhalb der Laborlandschaft durch Laborschließungen, Neugründungen usw. sowie die Forderung, dass die kontinuierliche Einhaltung gewisser Standards do-

kumentiert werden sollte. Dies gilt gleichermaßen auch für die durchschnittlichen Bearbeitungszeiten, die v. a. in der pränatalen Diagnostik eine wichtige Rolle spielen.

Anders als in der klinisch-chemischen Laboratoriumsdiagnostik hat die Qualitätssicherung in der genetischen Diagnostik nicht nur das Ziel, die Untersuchung laboratoriumstechnisch zu optimieren, indem Einflussgrößen und Störfaktoren in der Präanalytik und Untersuchung minimiert werden. Darüber hinaus muss der dabei erstellte Befund auf der korrekten Interpretation des Untersuchungsergebnisses beruhen. Dieser Unterschied ist auch die Begründung dafür, dass die ab dem 01.04.2008 gültige Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen im Kapitel A die grundlegenden Anforderungen an die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen definiert, eine entsprechende Festlegung für genetische Untersuchungen aber bisher noch nicht erfolgt ist. Die Optimierung des laboratoriumstechnischen Prozesses, d. h. in der Zytogenetik der Präparatequalität, ist zwar eine der Voraussetzungen für eine korrekte Befunderstellung, garantiert diese aber nicht. Ziel der externen Qualitätssicherung ist also neben der Bewertung der Präparatequalität eine Evaluierung der korrekten Befundinterpretation sowie der korrekten Dokumentation des Untersuchungsergebnisses. Der einzig valide Test bestünde darin, Blutproben von pathologischen Fällen in der Prä- und Postnataldiagnostik unter standardisierten Bedingungen an alle Ringversuchsteilnehmer zu senden. Dies ist bei einer überregionalen Qualitätssicherung aus nahe liegenden Gründen nicht möglich. Das von uns im RV „Strukturanalyse“ gewählte Verfahren, Karyotypen von Patienten mit Strukturaberrationen in Hardcopy-Versionen zu versenden, ist zwar mit den ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation)-Leitlinien [8] zu vereinbaren. Es hat jedoch in der Vergangenheit immer wieder Kritik ausgelöst, da die Hardcopy-Versionen selbstverständlich nicht dem Standard der mikroskopischen Beurteilung nativer Präparate wie den jeweiligen, im Labor üb-

lichen Standards in der Bandenauflösung, der Grauwertabstufung und den ggf. zusätzlich angewandten Bänderungsverfahren entsprechen können.

Bemängelt wurde darüber hinaus, dass bei diesem Verfahren nicht immer die prä-determinierten Kriterien der Bewertung klar waren. Hier wurde im letzten Jahr eine Harmonisierung der Auswertungskriterien versucht, dieser Prozess kann noch nicht als abgeschlossen gewertet werden. Es hat sich jedoch gezeigt, dass durch das gewählte Verfahren eine numerische Bewertung möglich und damit eine Voraussetzung erfüllt ist, zwischen ausreichender und unzureichender diagnostischer Fähigkeit differenzieren zu können. In den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen wird die Leistungsfähigkeit durch die Kriterien analytische Empfindlichkeit, analytische Spezifität, Messgenauigkeit, Richtigkeit, ausgedrückt als systematische Messabweichung, Vergleichspräzision, ausgedrückt als zufällige Messabweichung, Wiederholpräzision, Messbereich theoretischer und praktischer Nachweisgrade sowie Linearität beschrieben. Es ist selbstverständlich, dass diese Kriterien in dieser Form für zytogenetische Untersuchungen keine Anwendung finden können, dass aber dennoch versucht werden muss, zwischen einer ausreichenden und einer nicht ausreichenden Diagnostik zu differenzieren. Das derzeitige Protokoll zur Bewertung der Erkennung von Strukturaberrationen geht dabei davon aus, dass die grundsätzliche Erkennung des Vorliegens einer Strukturaberration Basis für die richtige Befundinterpretation ist, die auch in der Gesamtbewertung entsprechend gewichtet werden muss. Dementsprechend beträgt der Anteil der Erkennung der konstitutionellen Aberration (d. h. Identifikation der Art der Aberration, der daran beteiligten Chromosomen und der beteiligten Chromosomenarme sowie der Bruchpunktlokalisierung) 60% des Gesamtergebnisses. Die Dokumentation durch Anwendung der korrekten Karyotypformel nach ISCN wird mit 10% gewichtet, das Erkennen von Karyotypfehlern (nicht konstitutionelle Aberration) mit 15% und die Empfehlungen für weiterführende Untersuchungen oder sich aus dem Befund erge-

bende Handlungskonsequenzen ebenfalls mit 15%. Das so gewählte Schema hat sich in der Vergangenheit für die Mehrheit der Fälle bewährt. Schwierigkeiten ergeben sich v. a. dann, wenn die zugrunde liegenden Strukturaberrationen nur schwer zu identifizieren sind und nicht von der Mehrheit der Teilnehmer erkannt werden (■ **Abb. 3b**).

Die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der Erkennung submikroskopischer Imbalancen durch FISH-Subtelomer-Screening, MLPA („multiplex ligation-dependent probe amplification“) und Array-CGH („comparative genomic hybridization“) machen es schwierig, festzulegen, welche Strukturaberrationen in der konventionellen Diagnostik erkannt werden müssen. Das derzeitige Protokoll trägt diesem Problem insofern Rechnung, als eine ausreichende diagnostische Fähigkeit angenommen wird, wenn eine Punktzahl erreicht wird, die 60% des Medians der von den Teilnehmern erreichten Punktzahl entspricht. Diese derzeit definierte Grenze bedarf aber noch der Evaluierung in einer Phase 4, die bisher für die Strukturanalyse nicht vorliegt.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass ein externer Qualitätsvergleich in Hinblick auf die richtige Erkennung von Strukturaberrationen, deren korrekte Interpretation und Dokumentation auch an prozessierten Proben – seien es Chromosomenpräparate, Hardcopy-Versionen von Karyotypen oder Metaphaseplatten oder elektronisch übermittelte Versionen – möglich ist. Eine Evaluierung, die einen Vergleich der diagnostischen Kompetenz der teilnehmenden Labore erlaubt, setzt voraus, dass die Evaluierung nach strikten prä-determinierten Kriterien erfolgt. Voraussetzung hierfür ist, dass zuvor ein Qualitätsmanagementhandbuch erstellt wurde, in dem diese Kriterien definiert werden. Folgt man den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, wird klar, dass diejenigen Institutionen, die Ringversuche durchführen, den Anforderungen der ILAC genügen müssen. Dies bedeutet, dass nicht nur Kriterien der Bewertung definiert und die Durchführung der Ringversuche detailliert beschrieben werden müssen, sondern auch, dass Fehleranalysen und zu ergreifende

korrigierende Maßnahmen, die Kontrolle der Dokumentation sowie die Durchführung eines Beschwerdemanagements festgelegt werden müssen. Auch wenn die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen dies für genetische Untersuchungen und Ringversuche zu genetischen Untersuchungen noch nicht im Einzelnen festgelegt haben, ergibt sich die Notwendigkeit hierfür aus dem verabschiedeten Teil 1 der Richtlinien sowie aus internationalen Empfehlungen, z. B. der ILAC. In den Richtlinien der Bundesärztekammer heißt es im Abschnitt E, Allgemeine Anforderungen an Referenzinstitutionen, welche Ringversuche durchführen u. a., dass die Eignung der Referenzlaboratorien durch eine Akkreditierung nach DIN EN ISO/IEC 17025 und nach DIN EN ISO 15195 vorliegen müsse. Da die Ringversuche zur zytogenetischen Qualitätssicherung nicht von einzelnen Laboratorien durchgeführt werden, sondern als berufene Institution durch den Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V., bedeutet dies, dass die „Institution“ Qualitätssicherung in der Zytogenetik des Berufsverbandes deutscher Humangenetiker e. V. als solche akkreditiert sein sollte. Die notwendigen Voraussetzungen hierfür finden sich in den ILAC-Richtlinien, die Referenzen hierzu sind ISO/IEC 17025:2005, ISO/IEC Guide 43/1, ISO 51189:2003, ISO 9000:2000 und ISO 9001:2000. Die neu gewählte Kommission Zytogenetische Qualitätssicherung wird sich dieser Aufgabe stellen müssen. Strukturen und Prozessabläufe der bisherigen Ringversuche sind im Grundsatz akkreditierungsfähig, da sie auch jetzt schon den ILAC-Richtlinien entsprechen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K.R. Held

Labor genteQ,
Falkenried 88, 20251 Hamburg
held@genteq.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. American College of Medical Genetics Laboratory Practice Committee (1993) Standards and guidelines. Clinical Genetics Laboratories, American College of Medical Genetics, Bethesda
2. Association of Clinical Cytogeneticists UK NEQUAS (1994) Guidelines for clinical cytogenetics. Royal Institute of Public Health and Hygiene, London
3. Berufsverband Medizinische Genetik (1990) Richtlinien zur Durchführung zytogenetischer Diagnostik. Med Genet 2/4:6
4. E.C.A (2006) E.C.A. Cytogenetics Guidelines and Quality Assurance. Permanent Working Group for Cytogenetics and Society. E.C.A. Cytogenet Assoc Newsletter 17: 15–32
5. EUCHROMIC Quality Assessment Group (1997) Quality guidelines and standards for genetic laboratories/clinics in prenatal diagnosis on fetal samples obtained by invasive procedure. Eur J Hum Genet 5: 342–350
6. Held KR, Eiben B, Miny P (2000) The long-term effect of external quality assessment on performance in service cytogenetics. Cytogenet Cell Genet 91: 124–127
7. Hsu LYF, Kaffe S, Jenkins EC et al. (1992) Proposed guidelines for diagnosis of chromosome mosaicism in amniocytes based on data derived from chromosome mosaicism and pseudomosaicism studies. Prenat Diagn 12: 555–573
8. ILAC (2000) ILAC G13:2000 Guidelines for the requirements for the competence of providers of proficiency testing schemes. ILAC, Silverwater
9. Knutsen T, Bixenman HA, Lawce H et al. (1990) Chromosome analysis guidelines: preliminary report. Cytogenet Cell Genet 44: 1–4
10. NN (1988) United Kingdom External Quality Assessment Scheme. Slide assessment scoring guide. ACC Clin Zytogenet Bull 2: 35–26



**IDMC-7
vom 9.-12. September 2009
in Würzburg**

Julius-Maximilians-Universität
Würzburg, Neue Universität,
Sanderring 2, 97070 Würzburg

Congress Chairmen:

R. Krahe (Houston, USA),
T. Grimm (Würzburg),
B. Schoser (München)

Local Chairmen:

W. Kress (Würzburg),
C.R. Müller-Reible (Würzburg),
K. Reiners (Würzburg),
K.V. Toyka (Würzburg)

Vorläufiges Programm

Mittwoch, 9. September 2009

- Satellite Symposium – Crash-Kurs:
Muskerkrankungen– Ein Überblick
- Satellite Symposium –
Marigold foundation-Meeting
- Conference Opening
- Special Lectures
 - Peter S. Harper: 100 years
of Myotonic Dystrophy
 - Richard T. Moxley 3rd:
Kenneth Ricker and DM2

Donnerstag, 10. September 2009

- Pathomechanisms in DMs
- Models in DMs

Freitag, 11. September 2009

- Clinical issues in DM

Samstag, 12. September 2009

- Molecular and symptomatic therapy
- Heart and DM
- Session for patients in English
- Session for patients in German
- Genetic counselling
- Message of the patients organisations
- Highlights

Deadline für online Abstract-Einreichung:
30. April 2009 (www.IDMC-7.com)

Das Internationale Myotone Dystrophie Consortium (IDMC) besteht aus einer Gruppe von Wissenschaftlern und Ärzten, die ein gemeinsames Interesse verbindet, die Myotone Dystrophie Typ 1 und Typ 2 zu erforschen. Das vorrangige Ziel besteht darin, verbesserte Behandlungsmethoden für die Patienten zu finden.

Um sich über die neuesten Entwicklungen auf diesem Forschungsgebiet auszutauschen, organisiert das Consortium alle zwei Jahre eine internationale Tagung. Im Jahr 2009, genau einhundert Jahre nachdem Hans Steinert das Krankheitsbild der Myotonen Dystrophie erstmalig beschrieben hat, findet der Kongress in Würzburg statt.

In diesem Zusammenhang soll auch die Forschungsleistung von Kenneth Ricker, Neurologe am Universitätsklinikum Würzburg, der die DM 2 entdeckt hat, eine besondere Würdigung erhalten.

Die Wissenschaftler werden in einem breiten Spektrum verschiedene Themen ansprechen und dabei die neuesten Forschungsergebnisse, einschließlich der historischen Perspektiven der DM 1 und DM 2, der pathogenen Mechanismen und Instabilität der zugrunde liegenden DNA-Mutationen, sowie die wirksamsten Behandlungsmethoden dieser Multisystem-Erkrankungen, diskutieren.

Wir hoffen, dass dieses Meeting in angenehmer Atmosphäre die interdisziplinäre Zusammenarbeit bereichert und ein reger Gedankenaustausch über die neuen Forschungsergebnisse stattfindet.

In die Tagung eingebunden sind Veranstaltungen speziell für Patienten und ihre Familien, um die neuesten Forschungsergebnisse über die DM 1 und DM 2 allgemein verständlich in deutscher und englischer Sprache zu vermitteln.

*Weitere Informationen finden Sie auf der
Congress-Website: www.IDMC-7.com*