

Beat Frey<sup>1</sup>, Urs Nydegger<sup>2</sup>

# Fortschritte in der Hämatologie

Will man die Weiterentwicklung des Fachs Hämatologie seit der Gründung der FAMH in Worte fassen, so stösst man auf den Begriff «Bioinformatik». Als interdisziplinäre Wissenschaft verknüpft sie Aufgaben aus den Lebenswissenschaften mit computergestützten Methoden und steht für zahlreiche Fortschritte in der Hämatologie. Kernpunkt ist die bioinformativ Basic Local Alignment Search Tool (BLAST)-Erfassung der Resultate eines Analysegerätes und deren Vergleich mit Referenzdatenbanken. In den Medien wurde die Bioinformatik vor bald 10 Jahren mit ihrem wesentlichen Beitrag zur Sequenzierung des menschlichen Genoms bekannt. Die Umsetzung der Bioinformatik in anderen Fachbereichen ist auch für die Hämatologie eine Realität geworden. Sequenzanalysen, Biostatistiken, elektronisch gesteuerte Algorithmen und die Bildverarbeitung mit Scanner sind für den Hämatologen willkommene Möglichkeiten, seine Befunde elektronisch zu dokumentieren. In ihrer einfacheren Form erlaubt die IT-unterstützte Hämatologie die Überwachung vielstufiger Arbeitsschritte einer Patientenprobe, des Workflows (pipette 01/2007, S. 28). Gemeint ist der Arbeitsablauf wenn möglich mit einem Walk-away-System, bei welchem der Analytiker das Gerät mit der Analysenprobe beschickt und am Display das Ergebnis verifiziert, bevor es elektronisch zum Auftraggeber zurückgeht. Die folgenden Beispiele mögen die Innovationen in der Hämatologie dank moderner Bioinformatik exemplarisch illustrieren.

## Mikroskopie

Seit der Einführung des Diskussionsmikroskops Mitte des letzten Jahrhunderts, mit dem mehrere Personen gleichzeitig dasselbe Präparat betrach-

ten können, hat ein Fortschritt in der morphologischen Hämatologie eingesetzt, der genauso wenig vorauszu-sehen war wie vor 20 Jahren die Einführung des Mobiltelefons.

Dank bioinformatischer Hilfsmittel wird heute der alljährliche Mikroskopierkurs der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie (SGH-SSH) durch Leinwandprojektion von Blut- und Knochenmarkpräparaten in morphologischer Sprache mit identischen optischen Informationen in unbegrenzter Multiplikation an ein ganzes Auditorium vermittelt, so dass nur noch die individuelle Erfahrung des Betrachters für den pädagogisch-didaktischen Nutzen des Betrachters limitierend ist. Der bildhafte Befund wird step-by-step in das übrige Muster des hämatologischen Status integriert, und die morphologische Beurteilung durch das geübte Auge profitiert dank der Scanner-Technologie von einem elektronischen Search Tool wie beispielsweise beim CellAVision®-System. Digitalisierte Bilder können bereits heute im vernetzten IT-Austausch durch Telehämatologie dezentral beurteilt und in der Datenbank abgelegt werden (z.B. Zentrum für Labormedizin am Kantonsspital Aarau).

## Hämostaseologie

Weil das Gerinnungssystem multifaktoriellen Steuerungsmechanismen gehorcht, genügt es nicht, nur die einzelnen beteiligten Proteine zu quantifizieren. Es werden funktionelle Testverfahren benötigt, die deren Zusammenspiel abklären. Im Thromboelastographen passiert dies sogar in Gegenwart von Blutzellen, welche die Situation in der Blutzirkulation in vitro nachvollziehen. Die Kontrolle der antikoagulatorischen Prophylaxe mittels Quicktest als unumstrittene Laboranalyse wird in ihrem engmaschigen Testansatz bei Patienten unter den neuen Antikoagulantien wie Rivaroxaban (Anti-FaktorXa) oder Argatroban/Dabigatran (Anti-Thrombin) zusehends überflüssig. Die bioinformatische Analyse und die Verknüpfung von Partikularbefunden kann der



modernen gerinnungsphysiologischen Diagnostik zusätzliche Akkuranz und funktionelle Aussagekraft verleihen.

## FACS

Die Durchflusszytometrie machte in den 1970er Jahren entscheidende Fortschritte. Damals gelang es, verschiedene Eigenschaften von durch Cytospin angereicherten Zellen mit dem Laser zu untersuchen, während diese einzeln durch eine Messkammer flossen. Durchflusszytometer, auch «FACS» genannt, erlauben heute hochpräzise Identifikationen einzelner Zelltypen und deren anteilmässige Verteilung in einem Zellgemisch. Daher der Ausdruck FACS (Fluorescence-Activated Cell Sorting). Die Digitalisierung und bioinformatische Bearbeitung der Rohdaten hat beispielsweise bei der Leukämie-Diagnostik zu zusätzlichen, therapeutisch und prognostisch relevanten Informationen geführt. Auch die Stammzellen können dank FACS prätransplantär in Bezug auf Qualität und Funktionalität der Subpopulationen charakterisiert werden. Darüber hinaus ermöglicht eine Digitalisierung unlimitierte Speicherung, den Transport und die Reevaluation der Rohdaten, was zu einer unverzichtbaren Voraussetzung für die effiziente klinische Forschung geworden ist.

## Stammzelltherapie

Für einige Therapeuten bereits undenkbar ist ein Verzicht auf die Stammzelltransfusion, deren jährlich weltweit durchgeführte Anzahl bei ca. 50 000 liegt. Diese Therapie ist mit der Labormedizin eng verknüpft, da die Herstellung von Stammzellen zur Verabreichung an Patienten nicht auf morphologische und FACS-Ergebnisse verzichten kann, wenn ein unangemessenes Risiko für die Unverträglichkeit vermieden werden soll. Die bioinformatische Bearbeitung der transplantationsrelevanten HLA-Eigenschaften erlaubt eine immer per-

1 Dr. med. Beat M. Frey, Chefarzt/Direktor, Zürcher Blutspendedienst, Schlieren ZH.

2 Prof. Dr. med. Urs E. Nydegger, Transfusion Therapy Consultancy, Bern BE.

Beide Autoren sind Mitglieder der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie. U.E.N. ist Delegierter der SGH bei der SULM.

fektere Zuordnung von Spender und Empfänger mit bis zu 10/10 vollständig gematchten Antigen-Paaren und stellt eine wesentliche Grundlage für den Siegeszug der hämatopoietischen Stammzelltransplantation dar. Mittels Bioinformatik gesteuerte Bioreaktoren stimulieren heute grosse Hoffnungen auf künftige Strategien für die effiziente Ex-vivo-Züchtung von funktionalen Blutzellen wie Erythrozyten, dendritischen Zellen oder transplantierbaren Stammzellen.

### **Immunhämatologie**

Die Hämagglutinationsreaktion zum Nachweis irregulärer Antikörper oder die Ergänzung des Antiglobulintests durch FACS wird jetzt routinemässig mit monoklonalen Antikörpern optimiert. Lösliche, rekombinante Blutgruppenantigene, wie Scianna, erlauben eine weitere Steigerung der Sensibilität bei der Erkennung selte-

ner, aber klinisch relevanter Antikörper. Die seit einigen Jahren verbreitet eingesetzte konventionelle Molekular Diagnostik für die Blutgruppenantigenbestimmung profitiert von der in diesen Systemen regelhaften 1:1-Genotyp/Phänotyp-Beziehung ([www.bloodgen.com](http://www.bloodgen.com)). Die Kombination von Bioinformatik und neuen Analyseplattformen wie z.B. die Chip-Array-Technologie oder die Massenspektrometrie werden die immunhämatologische Genotyp/Phänotyp-Analyse in der nahen Zukunft revolutionieren, in Bezug sowohl auf die analytische Präzision als auch den Analysendurchsatz. Damit dürfte erstmals ein Instrumentarium zur Verfügung stehen, welches die robuste, schnelle, günstige, aber auch diagnostisch häufig limitierte Hämagglutination konkurrieren wird.

Neue Technologien mit bioinformatischem Support für die direkte Phäno-

typ-Untersuchung warten auf ihre routinemässige Einführung. Ob diese traditionelle Methoden sinnvoll ergänzen oder gar ersetzen, bleibt offen. Am weitesten fortgeschritten ist die Multiplex-Technologie durch Luminex<sup>®</sup>, mit welcher gleichzeitig bis zu 20 und mehr Analyten quantitativ abgeschätzt werden können.

### **Dank**

Die Autoren danken Herrn Dr. med. M. Solenthaler, Hämatologielabor, Inselspital, Universität Bern, für den Passus «Mikroskopie» und Herrn PD Dr. med. L. Risch für fachtechnische Infrastruktur.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. U. Nydegger  
TransfusionTherapy Consultancy TTC  
Postfach 784  
CH-3000 Bern 9  
[info@immune-complex.ch](mailto:info@immune-complex.ch)