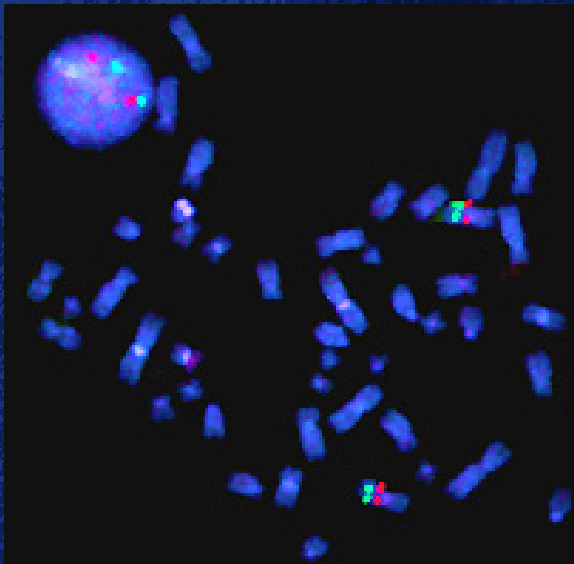


Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.

FANCONI- ANÄMIE

2005



Ein Handbuch für Eltern,
Patienten und ihre Ärzte

auf dem Original von Lynn und Dave Frohnmayer
basierende und ergänzte deutsche Überarbeitung

FANCONI-ANÄMIE

Erklärungen Foto Titelseite

Für die auf der Titelseite abgebildete „FISH“-Aufnahme (Foto von Dr. rer. nat. Holger Tönnies, Charité - Universitätsmedizin Berlin) wurden die Chromosomen eines Fanconi-Anämie-Patienten in Blau angefärbt. Die Kontrollregion, die eine Identifikation des Chromosoms 7 erlaubt, wurde durch rote Fluoreszenz markiert. Der untere Bereich des Chromosoms 7, der bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) häufig auf einem der beiden Chromosomen 7 fehlt, wurde durch grüne Fluoreszenz sichtbar gemacht. Da bei diesem Patienten die grüne Fluoreszenz auf beiden Chromosomen nachweisbar ist, kann die beruhigende Mitteilung gemacht werden, dass keine Monosomie 7 sondern ein Normalbefund vorliegt.

Analog dazu erfolgt auch der Nachweis von möglicherweise zusätzlichem Material des langen Arms von Chromosom 3 (nicht im Bild dargestellt). Beim Vorliegen einer Trisomie des kritischen Bereichs von Chromosom 3 würden in einer entsprechenden FISH-Aufnahme drei Fluoreszenzsignale nachweisbar sein. Da nach allen bisherigen Daten diese Chromosomenveränderung bei Fanconi-Anämie-Patienten mit einer ungünstigen Prognose einherzugehen scheint, sollten die Untersuchungen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden (vgl. Kapitel 13).

FANCONI-ANÄMIE

Ein Handbuch für Eltern,
Patienten und ihre Ärzte

auf der
amerikanischen Originalausgabe von
Lynn und Dave Frohmayer
basierende
und ergänzte
deutsche Überarbeitung

Herausgeber der deutschsprachigen Ausgabe:
DEUTSCHE FANCONI-ANÄMIE-HILFE e.V.



Dieses Handbuch (oder Teile davon) darf mit Erlaubnis des Herausgebers nachgedruckt werden. Es kann unter folgender Adresse bezogen werden:

Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.

- Redaktion Handbuch -

Ralf Dietrich, Böckenweg 4, D-59427 Unna
Tel. 02308/2324, eMail: ralf.dietrich@fanconi.de

Eine Online-Version des Handbuchs finden Sie im Internet unter: <http://www.fanconi.de>. Bitte nehmen Sie Kontakt zur Redaktion auf, wenn Sie beim Lesen noch auf Fehler stoßen oder sich Anregungen für fachliche oder stilistische Änderungen ergeben. Auf diese Weise lässt sich der Stand der Beiträge über die Online-Version fortlaufend aktualisieren und optimieren.

FANCONI-ANÄMIE:

Ein Handbuch für Eltern, Patienten und ihre Ärzte

Wissenschaftliche Beratung:

Dr. med. Wolfram Ebell, Charité - Universitätsmedizin Berlin
Prof. Dr. med. Holger Höhn, Universität Würzburg.

Übersetzungen:

Dr. med. Wolfram Ebell - Berlin, Prof. Dr. med. Holger Höhn - Würzburg,
Doris Schröder - England, Werner Maier - München, Ralf Dietrich - Unna.

Redaktionelle Mitarbeit, Überarbeitungsvorschläge, Korrekturen:

Dr. med. Wolfram Ebell, Prof. Dr. med. Holger Höhn, Werner Maier,
Prof. Dr. med. Detlev Schindler, Prof. Dr. rer. nat. Martin Digweed,
Prof. Dr. rer. nat. Heidemarie Neitzel, Renate Dietrich, Birgit Schmitt,
Cornelia Sowa-Dietrich, Jürgen Standfuß, Gaynor Marschner,
Claudia Beckmann, Valeska Dietrich, Gabriele Heun,
Dr. sc. agr. Reiner Sartorius - und viele andere.

Koordination, Satz, Layout, Umschlaggestaltung:

Ralf Dietrich - Unna

Druck:

Druck Thiebes, Hagen

Herausgeber:

Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.
www.fanconi.de

© 2005

Printed in Germany
ISBN 3-00-015621-6

*„Wir blicken auf den Tag,
und wir hoffen, dass er bald kommen möge,
an dem die Fanconi-Anämie
dank unserer gemeinsamen Anstrengungen
nicht mehr länger das Leben,
die Hoffnungen und Träume
unserer geliebten Familien zerstört.“*

Lynn und Dave Frohnmayer

Beiträge von 36 Autoren

Der Großteil der aus den USA stammenden Beiträge wurde dem Handbuch von Lynn und Dave Frohnmayer „*FANCONI ANEMIA, A Handbook for Families and Their Physicians, 3. Auflage, 2000*“ entnommen. Die Kapitel 10, 23 und 24 der hier vorliegenden deutschen Ausgabe beziehen sich auf Beiträge aus „*Fanconi Anemia: Standards for Clinical Care, 2. Auflage, 2003*“, dessen Herausgeber der amerikanische Fanconi-Anämie-Forschungsfond „FARF“ ist. Der in Auszügen gedruckte Beitrag in Kapitel 11 erschien als Original im „FA-Family Newsletter Nr. 31“ des FARF.

Bei den nicht in deutscher Sprache verfassten Beiträgen wurde Wert auf eine möglichst originalgetreue Übersetzung gelegt.

Erklärungen und inhaltliche Ergänzungen zu den Original-Beiträgen sind durch eckige Klammern gekennzeichnet.

Kapitel, die zur Aktualisierung und Anpassung an hiesige Verhältnisse von deutschen Experten überarbeitet wurden, sind mit den Namen der ursprünglichen Autoren sowie den Namen der Verantwortlichen für die deutsche Fassung gekennzeichnet. Mehrere in den Jahren 2004 und 2005 entstandene Kapitel und Anhänge von in Deutschland bzw. den Niederlanden lebenden Autoren wurden als Ergänzung zu den aus den USA stammenden Beiträgen mit aufgenommen.

Vorwort und Danksagung

Liebe Betroffenenfamilien, liebe Freunde,
sehr geehrte behandelnde Ärzte und Wissenschaftler!

Mit dieser Veröffentlichung erscheint das erste deutschsprachige Handbuch über Fanconi-Anämie (FA). In den nachfolgenden Kapiteln und Anhängen lässt sich eine große Fülle aktueller Informationen über diese Krankheit erfahren. Bis auf einige Abhandlungen zu eher komplexen Themen sind die meisten Beiträge in diesem Buch sprachlich so gehalten, dass sie auch von wissenschaftlichen Laien mit Interesse gelesen und verstanden werden können.

Die in den USA erschienene Originalausgabe ist bereits für viele Fanconi-Anämie-Familien zu einer großen Hilfe geworden. Auch Mediziner erfahren auf der Grundlage dieses Handbuchs mehr über diese seltene und lebensbedrohliche Erkrankung. Vielleicht fällt manchen der Ärzte nach der Lektüre die Betreuung ihrer FA-Patienten etwas leichter.

Die Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe dankt den Herausgebern und Autoren **Lynn und Dave Frohnmayer** für die Erlaubnis, ihre hervorragend gelungene Gesamtübersicht über Fanconi-Anämie übersetzen sowie mit Beiträgen deutscher und niederländischer Autoren ergänzen und verbreiten zu dürfen.

Dem „FANCONI ANEMIA RESEARCH FUND, Inc.“ sowie den jeweiligen Verfassern danken wir für die Zustimmung zur Verwendung von drei Kapiteln aus dem Buch „Standards for Clinical Care“ (2. Auflage, 2003).

Unser besonderer Dank gilt allen Autoren sowie den haupt- und ehrenamtlichen Helfern und Helferinnen, die durch vielfältige Formen der Mitarbeit und Unterstützung dazu beigetragen haben, dass diese deutschsprachige Fassung entstehen konnte, allen voran Dr. med. **Wolfram Ebell** von der Charité - Universitätsmedizin Berlin sowie Prof. Dr. med. **Holger Höhn** von der Universität Würzburg.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt einem Spender, der ungenannt bleiben möchte und der mit einer großzügigen Zuwendung annähernd die Hälfte der Druckkosten für dieses deutschsprachige Handbuch übernommen hat.

Wenn auch Sie sich an den Kosten für die Herstellung dieses Buches mit einer Spende beteiligen möchten, würden wir uns freuen. Jeder Euro und jeder Cent helfen dabei, unseren Kampf zur Rettung der bedrohten Kinder und jungen Erwachsenen mit Fanconi-Anämie fortsetzen und für die Zukunft noch weiter intensivieren zu können.

Im Namen der betroffenen Familien -
vielen herzlichen Dank!

März 2005 *Ralf Dietrich*
 Gabriele Heun
 Dr. sc. agr. Reiner Sartorius
 Birgit Schmitt
 Cornelia Sowa-Dietrich

Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.

DEUTSCHE FANCONI-ANÄMIE-HILFE e.V.

Eingetragen: AG Stuttgart, VR 4977 v. 21.3.91

Gemeinnützigkeit: Finanzamt Aschaffenburg, 204/107/60291 v. 8.6.04

Spenden: Postbank Stuttgart, BLZ 600 100 70, Kto. 151616-700

Grußwort von Dave und Lynn Frohnmayer

Wir übersenden den Lesern dieser neuen und überaus willkommenen deutschen Ausgabe des Fanconi-Anämie-Handbuchs die herzlichsten Grüße. Unser Dank gilt Dr. Wolfram Ebell, Werner Maier, Ralf Dietrich sowie Prof. Dr. Holger Höhn und allen anderen Helfern, FA-Familien und Wissenschaftlern, die zu seiner Entstehung beigetragen haben.

Dieses deutschsprachige Handbuch zählt augenblicklich zu den aktuellsten Quellen weltweit, durch die sich Betroffenenfamilien und Ärzte über die Fanconi-Anämie informieren können.

Wir schreiben Ihnen, liebe Familien und Ärzte, voll Trauer aber auch voll Hoffnung. Gemeinsam mit Ihnen trauern wir um all die wunderbaren Kinder und jungen Erwachsenen, die so viele unter uns durch diese lebensbedrohliche genetische Krankheit verloren haben. Andererseits sind wir erfüllt von Hoffnung, weil die wissenschaftlichen Grundlagen für einen echten Fortschritt und für erfolversprechende Therapien noch niemals zuvor so aussichtsreich waren wie jetzt.

Wir bitten Sie dringend, sich untereinander auszutauschen. Bitte helfen Sie durch Spendensammlungen, damit die äußerst wichtigen FA-Forschungsanstrengungen in Deutschland, der Europäischen Union und anderenorts finanziert werden können. Bitte helfen Sie den betroffenen FA-Familien in dieser Welt mit Ihrer ganzen Kraft.

Wir konnten schon viele deutsche Familien und viele hervorragende deutsche FA-Wissenschaftler kennen lernen. Wir danken Ralf Dietrich und seiner Familie sowie all den anderen aktiven Mitstreitern in Deutschland für die unermüdlichen und erfolgreichen Anstrengungen, die internationale FA-Familie und die Bemühungen der Wissenschaftler zu unterstützen und zusammenzuhalten.

Wir blicken auf den Tag - und wir hoffen, dass er bald kommen möge - an dem die Fanconi-Anämie dank unserer gemeinsamen Anstrengungen nicht mehr länger das Leben, die Hoffnungen und Träume unserer geliebten Familien bedroht.

Die herzlichsten Grüße an Sie alle

Dave und Lynn Frohmayer

Inhaltsverzeichnis

Vorwort und Danksagung	7
Grußwort von Dave und Lynn Frohnmayer	9
Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.	27
Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Fanconi-Anämie-Hilfe	29
Fanconi Anemia Research Fund, Inc.	31
Einführung von Dave und Lynn Frohnmayer	33
1 Definition, Merkmale und Diagnose der Fanconi-Anämie <i>(D. Frohnmayer / L. Frohnmayer)</i>	37
Was ist Fanconi-Anämie?	37
Ist die Fanconi-Anämie dasselbe wie das Fanconi-Syndrom?	38
In welchem Zusammenhang steht die Fanconi-Anämie mit anderen Formen der aplastischen Anämie?	38
Wie wird Fanconi-Anämie diagnostiziert?	39
1. Chromosomenbruchuntersuchungen und andere Tests	40
2. Angeborene Auffälligkeiten	42
- <i>Kleinwuchs</i>	42
- <i>Fehlbildungen der Daumen und Arme</i>	42
- <i>weitere Skelettfehlbildungen</i>	42
- <i>Nierenprobleme (renale Fehlbildungen)</i>	43
- <i>Hautverfärbungen</i>	43
- <i>kleiner Kopf oder kleine Augen</i>	43
- <i>in Einzelfällen verzögerte geistige Entwicklung</i>	43
- <i>niedriges Geburtsgewicht, eingeschränktes Wachstum</i> ..	43
- <i>Probleme des Verdauungstraktes</i>	43
- <i>Herzfehler</i>	44
- <i>Fehlbildungen im Ohrbereich / Schwerhörigkeit</i>	44

3. Probleme, die mit zunehmendem Alter bei FA-Patienten auftreten können	44
- <i>Störungen der Fertilität [Fruchtbarkeit] bei FA-Patienten</i>	44
- <i>Krebserkrankungen</i>	45
4. Diagnosestellung durch das Auftreten einer aplastischen Anämie und Zytopenie	45
5. Diagnosestellung nach Auftreten einer Myelodysplasie oder Leukämie	45
6. Diagnosestellung im Rahmen von Geschwisteruntersuchungen	46
Wie kann man eine aplastische Anämie bei Fanconi-Anämie feststellen? Warum ist sie gefährlich?	46
Die Funktion von gesundem Knochenmark	46
Knochenmarkversagen	47
- <i>Anämie</i>	47
- <i>Infektionen</i>	47
- <i>Blutungen</i>	48
Weitere Faktoren, die medizinisch berücksichtigt werden	48
Auffällige Veränderungen im Knochenmark	48
Was können wir aus den Blutwerten eines FA-Patienten lernen?	49
Wann tritt die aplastische Anämie bei FA auf?	51
Welchen weiteren medizinischen Tests sollten sich FA-Patienten unterziehen? Welche medizinischen Berichte sollten gesammelt werden?	52
Klonale chromosomale Veränderungen	53
Wie sind die Zukunftsaussichten für FA-Patienten	54
Können Patientinnen oder Patienten mit FA jemals eigene Kinder bekommen?	54
2 Behandlung und Therapie der Fanconi-Anämie	
(D. Frohnmayer / L. Frohnmayer)	57
Knochenmarktransplantation für FA-Patienten	57
1. Transplantationen von passenden Geschwisterspendern	59

2. Nabelschnurblut-Transplantationen von Geschwisterkindern	60
3. Transplantationen von alternativen Spendern	60
Medikamentöse Therapie bei FA-Patienten	62
Hämatopoetische Wachstumsfaktoren bei FA	63
Fanconi-Anämie-Gene [und Fragen zu einer eventuell möglichen Gentherapie]	65
1. Welche Rolle spielen Gene und Chromosomen in menschlichen Zellen?	66
2. Weiß man, warum defekte FA-Gene krank machen? ..	66
3. Gegenwärtiger Stand der Gentherapie bei FA	67
Anmerkungen zur Frage der Krebserkrankungen	68
3 Mit der Fanconi-Anämie leben <i>(D. Frohnmayer / L. Frohnmayer)</i>	69
Was sind die üblichen Reaktionen auf die Diagnose einer Fanconi-Anämie?	70
Was sollte dem FA-Kind über seine Krankheit und die Behandlung gesagt werden?	70
Welche Reaktionen gibt es bei Geschwistern und anderen Familienmitgliedern?	71
Was sollte dem näheren Umfeld gesagt werden?	72
Wo kann man sonst noch seelische oder auch anderweitige Unterstützung erhalten?	72
Was kann einem außerdem helfen, mit der Diagnose fertig zu werden?	72
4 Fanconi-Anämie: Reaktionen von Familien, die mit der Krankheit konfrontiert werden <i>(D. Frohnmayer / L. Frohnmayer)</i>	75
5 Die Rolle des Arztes: Anmerkungen einer Mutter von Kindern mit Fanconi-Anämie <i>(L. Frohnmayer)</i>	81
Die Rolle des Arztes	81
Wie Ärzte helfen können	81

Eigenschaften des Arztes, die hilfreich sind	81
Bewahren von Hoffnung	83
Partnerschaft mit der Familie	84
Aufgeschlossenheit gegenüber den Bedürfnissen der Patienten	84
Zeitgerechte Mitteilung der diagnostischen Ergebnisse ..	85
Ein möglichst normales Leben bei gleichzeitiger Achtsamkeit	86
Verfügbarkeit des Arztes auch in kritischen Situationen	86
Wenig hilfreiches ärztliches Verhalten	87
6 Medizinische Checkliste - Vorschläge für Basis- und Spezialuntersuchungen bei Patienten mit FA (E. Neufeld)	89
Basisuntersuchungen	89
- Chromosomenbruchanalyse des Blutes	89
- Chromosomenanalyse des Knochenmarks	90
- HLA-Typisierung	90
- Blutgruppen-Typisierung	90
- Blutchemische Untersuchungen	91
- Hörtest	91
- Entwicklungstests	91
- Ultraschalluntersuchung der Nieren und Harnleiter ...	91
- Komplementationsanalyse	91
Fachärztliche Untersuchungen und Beratung bei Fanconi-Anämie	92
- Humangenetiker	92
- Hämatologe	92
- Augenarzt	93
- Endokrinologe	93
Weitere Spezialisten	93
- Handchirurg	93
- Gynäkologe	93
- Urologe, Nephrologe	94
Anmerkungen	94

7 Toxische Substanzen, die vermieden werden sollten	
(J. Owen)	95
- <i>Tabakrauch</i>	95
- <i>Organische Lösungsmittel</i>	95
- <i>Herbizide, Pestizide und andere Vertilgungsmittel</i>	95
- <i>Formaldehyd</i>	96
- <i>Benzin</i>	96
- <i>Abgase und Emissionen aller Art</i>	96
8 Grundsätzliche Informationen über die autosomal rezessive Vererbung	
(S. Grilliot)	97
9 Zellen, Chromosomen und Gene	103
10 Behandlung der hämatologischen Probleme von Patienten mit Fanconi-Anämie	
(A. Shimamura / W. Ebell)	105
Blutbildungsstörungen bei der Fanconi-Anämie	105
Definition des Knochenmarkversagens	108
Verlaufskontrollen beim Knochenmarkversagen	109
1. Blutwerte <u>stabil</u> im Normalbereich oder mit den Zeichen eines leichten Knochenmarkversagens und <u>keine</u> zytogenetische Aberration	110
2. Blutwerte <u>stabil</u> im Normalbereich oder mit den Zeichen eines leichten Knochenmarkversagens <u>mit</u> zytogenetischen Aberrationen	110
3. Blutwerte fallend oder ansteigend	110
Behandlungsmöglichkeiten des Knochenmarkversagens .	111
Hämatopoetische Stammzelltransplantation	111
Androgene	112
Zytokine	115
Experimentelle Therapien	116
Leitlinie zum Umgang mit dem Knochenmarkversagen bei FA-Patienten	117
Vorgehen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung FA	117

Vorgehen bei normalen Blutwerten oder leichtem Knochenmarkversagen	118
Vorgehen bei mittelgradigem Knochenmarkversagen ...	118
Vorgehen bei schwerem Knochenmarkversagen	118
Vorgehen bei schwerem Knochenmarkversagen <u>ohne</u> Ansprechen auf Androgene oder Zytokine und <u>ohne</u> vertretbaren Knochenmarkspender	119
Vorgehen bei myelodysplastischem Syndrom oder Leukämie	119
Supportive Behandlung	119
Anämie	119
Thrombozytopenie	121
Neutropenie	122
Sedierung und Analgesie bei invasiven Eingriffen	123
11 Anmerkungen zur Frage der Behandlung mit Androgenen (<i>N. T. Shahidi / W. Ebell</i>)	125
12 Der mögliche Nutzen von Vitaminen für FA-Patienten (<i>N. T. Shahidi / W. Ebell</i>)	127
13 Bestimmung von klonalen Chromosomenveränderungen im Knochenmark von Fanconi-Anämie-Patienten (<i>H. Neitzel / H. Tönnies</i>)	131
Hintergrund	131
Chromosomen und Chromosomenveränderungen	135
Wie werden die Chromosomenanalysen durchgeführt? ..	136
Konventionelle Chromosomenanalyse aus Knochenmark ..	136
Molekularzytogenetische Analysen aus Knochenmark ...	138
1. <i>Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)</i>	138
2. <i>Comparative genomische Hybridisierung (CGH)</i> ...	141
3. <i>Mikrodissektion</i>	146
Freiwilligkeitsrechte	147

14 Der Magen-Darm-Trakt bei Fanconi-Anämie	
<i>(S. J. Schwarzenberg)</i>	149
Eventuell zusätzlich erforderliche Untersuchungen	151
Mögliche Ursachen für Bauchschmerzen und Übelkeit	151
Mögliche Ursachen für Übelkeit ohne Bauchschmerzen	152
Mögliche Therapieversuche bei nicht zu klärenden Ursachen zur Linderung der Symptome	152
15 Zahnärztliche Betreuung bei FA-Patienten	
<i>(E. Bolski)</i>	155
Allgemeine Probleme bei FA-Patienten	155
Spezifische Probleme bei FA-Patienten	156
16 Kontrolle von Nasen- und Zahnfleischblutungen durch Amicar®	
<i>(R.E. Harris / J. Lipton / W. Rackoff / B.P. Alter)</i>	157
17 Komplementationsgruppenbestimmung bei Fanconi-Anämie mit Hilfe retroviraler Vektoren	
<i>(D. Schindler / H. Hanenberg)</i>	159
Komplementation und Komplementationsgruppen	159
Herkömmliche Komplementationsanalyse	160
Retrovirale Komplementationsgruppenbestimmung	163
Bisherige Ergebnisse und Erfahrungen	166
Stellenwert retroviraler Vektoren und Analysen	167
Technischer Ablauf erweiterter FA-Diagnostik	170
18 Mutationsanalyse in den Fanconi-Anämie-Genen	
<i>(K. Neveling / R. Kalb / M. Gross)</i>	173
Hintergrund	173
Strategie	174
Technischer Ablauf	175

Die häufigsten Arten von Gen-Veränderungen	177
- <i>Deletion</i>	177
- <i>Insertion</i>	177
- <i>Spleißmutation</i>	177
- <i>Basenaustausch</i>	177
Mutationen in den Fanconi-Anämie-Genen	178
Nachweis des Proteins für <i>FANCD2</i>	180
19 Pränataldiagnostik bei Fanconi-Anämie	
(<i>S. Olson</i>)	183
Pränatale Diagnose	183
Genetische Beratung	183
Ultraschall	184
Amniozentese (Fruchtwasserpunktion)	185
Chorionzottenbiopsie (CVS)	185
Präimplantationsdiagnostik (PID)	186
Risiken	187
Laboruntersuchungen	187
Chromosomenbruchanalyse	187
DNA-Diagnostik	188
Andere Testverfahren	188
20 Mosaik-Bildung bei Fanconi-Anämie	
(<i>H. Höhn</i>)	189
Wie häufig ist Mosaizismus bei Fanconi-Anämie?	197
Wann kann man mit einer molekularen Selbstkorrektur einer der beiden Gen-Kopien eines FA-Gens und damit der Entstehung eines Mosaik-Zustands rechnen?	197
21 Gewebetypisierung und Spenderauswahl für hämatopoetische Stammzelltransplantationen: HLA-System und Transplantationsgenetik	
(<i>J.A. Hansen / W. Ebell</i>)	201
Einleitung	201
Das HLA-System	202

Die HLA-Typisierung	205
Serologische Typisierung	205
Gen-Typisierung	205
HLA-Polymorphismus und Verteilung in der Bevölkerung .	206
Spenderauswahl	207
HLA-identisches Geschwisterkind	207
HLA-verträgliche unverwandte Spender	207
HLA-partiell-identischer bzw. halbidentischer Familienspender	208
Zusammenfassung	209
22 Stammzellen und Stammzelltransplantation	
(<i>W. Ebell</i>)	211
Einleitung	211
Stammzellen	211
Stromazellen	212
Übertragung blutbildender Stammzellen	213
Stammzellen aus dem Beckenkamm bzw. peripheren Blut .	213
Stammzellen aus Nabelschnurblut	214
Stammzellen mittels Präimplantationsdiagnostik?	214
Wer kommt als Spender in Frage?	215
Autologe Transplantation	215
Allogene Transplantation	216
Besondere Probleme bei der Fanconi-Anämie	217
Wann ist der richtige Zeitpunkt zur Transplantation? ...	218
Vorhergehende Androgenbehandlung	218
Chromosomenveränderungen bei FA	218
Individuelle Anpassungen	219
FA-Patienten mit Mosaik	219
23 Stammzelltransplantation von HLA-kompatiblen Geschwisterspendern bei Patienten mit FA	
(<i>R.E. Harris</i>)	221
Geschichtlicher Überblick	221

Risiken nach der Transplantation	224
Auswahl der Patienten und bester Zeitpunkt für eine Geschwister-KMT	225
Klinisch relevantes Knochenmarkversagen (Zytopenie) ..	226
Alter über 10 Jahre	226
Hinweis auf einen zytogenetisch veränderten Zellklon, auf ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder auf eine Leukämie	227
Parameter der Organfunktionen	228
Vorherige Therapie mit Androgenen oder Zytokinen	229
Was versteht man unter einem „passenden“ Geschwisterspender?	230
Untersuchungen unmittelbar vor der Transplantation	232
Graft versus Host Disease (GVHD) und Knochenmark- abstoßung: Vorsorge- und Behandlungsmöglichkeiten ..	233
Präimplantationsdiagnostik (PID) und In-Vitro-Befruchtung (IVF)	234
Hinweise zu Veröffentlichungen	235

24 Fremdspender-Transplantation (F-KMT) von blutbildenden Stammzellen

(M. MacMillan / J. Wagner)	237
Einleitung	237
Gegenwärtiger Stand der F-KMT bei FA	237
Indikationen zu einer F-KMT	238
Voruntersuchungen	239
Persönliche Krankengeschichte	239
Familienbefragung	240
Sonstige Informationen	241
Körperliche Untersuchung	241
Laboruntersuchungen	244
Ausschlusskriterien	244
Auswahl der Knochenmarkspender	246
Grundsatzregeln für die Spendersuche	246

Auswahl des Spenders	247
Durchführung der Transplantation	249
Vorbehandlung	249
Graft versus Host Disease (GVHD) - Vorbeugung	250
Vorbeugende Maßnahmen gegen die Infektionsgefahr ..	253
Spätfolgen nach F-KMT	253
Weitere Gesichtspunkte im Zusammenhang mit einer F-KMT	255
Gewinnung von autologen (= Patienten-eigenen) Blutstammzellen	255
Infektionsgefährdung nach F-KMT	255
Alternativen zur F-KMT	256
Ungelöste Fragen	256
Danksagung	257
Hinweise zu Veröffentlichungen	258
25 Schwangerschaft und gynäkologische Besonderheiten bei FA-Patientinnen	
<i>(B.P. Alter)</i>	261
Menarche	261
Schwangerschaft	261
Menopause	262
Krebserkrankungen im Genitalbereich	262
26 Fanconi-Anämie und Krebs: Wie ist der Zusammenhang?	
<i>(H. Joenje)</i>	263
Was ist Krebs und wie entsteht Krebs eigentlich?	263
27 Leukämie- und Krebserkrankungen bei FA-Patienten	
<i>(B.P. Alter)</i>	267
Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und Leukämie ...	267
Gynäkologische Krebserkrankungen	268

Krebserkrankungen im Mund- und Halsbereich	269
Krebserkrankungen des oberen Verdauungstraktes	269
Lebertumoren	269
28 Karzinome im Mundhöhlen- und Halsbereich	
(<i>F. Ondrey</i>)	271
Risikogruppe unter der Normalbevölkerung	271
Stark erhöhte Anfälligkeit bei FA-Patienten	271
Die Veränderungen wachsen zunächst langsam	271
Bedrohliche Entwicklungen im weiteren Verlauf	272
Dringende Notwendigkeit zu Nachkontrollen	273
Defekte des Immunsystems	273
Erhöhte Aufmerksamkeit und regelmäßige Untersuchungen	274
29 Entstehung, Behandlung und Prävention von Mundhöhlenkrebs	
(<i>R.H. Brakenhoff / J.M. Braakhuis</i>)	275
30 Fehlerhafte DNA-Reparatur bei Fanconi-Anämie	
(<i>I. Demuth / M. Digweed</i>)	281
31 Die somatische Gentherapie von Stammzellen bei Fanconi-Anämie	
(<i>H. Hanenberg</i>)	287
Aufbau des blutbildenden Systems und Stammzelltransplantation	287
Grundlagen und Ablauf der Gentherapie	289
Klinische Anwendungen von retroviralen Vektoren beim Menschen	292
Tumorentstehung durch die Integration von Retroviren ins Genom	294
Bisherige Studien zur Gentherapie bei Fanconi-Anämie (FA)	296

Prinzipielle Überlegungen zur Gentherapie bei Fanconi-Anämie	297
Danksagung	300
Literatur zur weiteren Vertiefung	300
A: Ergänzende Literaturhinweise	
<i>(H. Höhn)</i>	303
Buchkapitel und Monografien	303
Neuere Übersichtsartikel	303
Formale Genetik der Fanconi-Anämie (Art der Vererbung)	304
Krankheitsbild, Krankheitsverlauf (historische Arbeiten) ..	304
Krankheitsbild, Krankheitsverlauf (neuere Beschreibungen und Fallberichte)	305
Zusammenfassende Arbeiten aus dem Internationalen Fanconi-Anämie-Register	305
Fallberichte über erwachsene Patienten mit Fanconi-Anämie	306
Differentialdiagnostik der Fanconi-Anämie (FA-ähnliche Syndrome)	306
Leukämie- und Tumor-Risiko (neuere Übersichtsarbeiten)	306
Leukämie- und Tumor-Risiko (Fallberichte)	307
Auffällige Laborbefunde (ohne Chromosomen)	307
Spontane Chromosomenbrüchigkeit und Veränderungen der Chromosomenenden (Telomere)	308
Zelluläre Überempfindlichkeit (Chemikalien)	309
Zelluläre Überempfindlichkeit (Strahlen)	309
Zelluläre Überempfindlichkeit (Sauerstoff)	310
Zellwachstum und Zellzyklus	310
Hinweise auf DNA-Reparaturdefekte	311
Labordiagnostik, prä- und postnatal (Zytogenetik, Zellzyklus)	312
Labordiagnostik (FANCD2-Westernblot)	312

Anhang A: Ergänzende Literaturhinweise (Forts.)

Präimplantationsdiagnostik	312
Klonale Chromosomenaberrationen in Blut und Knochenmark	313
Mosaik-Bildung bei Fanconi-Anämie (somatische Reversion)	313
Komplementationsgruppen	314
Fanconi-Anämie-Gene: A-Gen (FA-A; <i>FANCA</i>)	314
Fanconi-Anämie-Gene: B-Gen (FA-B; <i>FANCB</i>)	315
Fanconi-Anämie-Gene: C-Gen (FA-C; <i>FACC</i> ; <i>FANCC</i>)	315
Fanconi-Anämie-Gene: D1-Gen (FA-D1; <i>FANCD1 / BRCA2</i>)	316
Fanconi-Anämie-Gene: D2-Gen (FA-D2; <i>FANCD2</i>)	316
Fanconi-Anämie-Gene: E-Gen (FA-E; <i>FANCE</i>)	317
Fanconi-Anämie-Gene: F-Gen (FA-F; <i>FANCF</i>)	317
Fanconi-Anämie-Gene: G-Gen (FA-G; <i>FANCG / XRCC9</i>)	317
Fanconi-Anämie-Gene: L-Gen (FA-L; <i>FANCL</i>)	318
Genotyp-Phänotyp-Korrelationen	318
Tiermodelle für die Fanconi-Anämie	318
Fanconi-Anämie Multi-Protein-Komplex („Core-Komplex“)	319
Zusätzliche Hinweise auf die Funktionen der FA-Gene	320
Gentransfer und Gentherapie	320
Konventionelle Therapie: Androgene	321
Lebertumoren bei Androgen-Behandlung	321
Konventionelle Therapie: Zytokine	321
Konventionelle Therapie: Knochenmarktransplantation mit Geschwister- und Verwandtenspendern	322
Konventionelle Therapie: Knochenmarktransplantation mit Fremdspendern	323
Konventionelle Therapie: Knochenmarktransplantation bei FA-Patienten mit AML bzw. MDS	323
Konventionelle Therapie: Transplantation mit CD34-positiven Blutstammzellen	323

Komplikationen nach Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation	324
Konventionelle Therapie: Nabelschnurblut-Transplantation	324
Tumoren nach Knochenmarktransplantation	324
Auffälligkeiten bei Heterozygoten	325
Untersuchungen der FA-Gene bei menschlichen Leukämien und Tumorerkrankungen	325
B: Wissenswertes zu Nasenbluten und niedrigen Thrombozytenwerten (R. Dietrich)	327
C: Verhalten bei Nasenbluten (V. Dietrich / C. Sowa-Dietrich)	331
Wichtiger Hinweis	332
D: Adressen für weitere Unterstützung in Deutschland	333
E: Hinweis auf Fernsehfilm über Präimplantationsdiagnostik unter Mitwirkung der Deutschen Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.	341
F: Fanconi-Anämie-Ansprechpartner und FA-Betroffenenorganisationen in aller Welt	343
G: Guido Fanconi - eine Kurzbiographie (E. Velleuer)	347
Einleitung	347
Eckdaten	347
Kindheit und Jugend	348
Studium	349
Vom Assistenten zum Chef	350
Forschung	351

Fanconi-Anämie	352
Fanconi - Reflexionen, kritische Gedanken	353
Danksagung	355
Literatur und Zitate	356
Darüber hinaus empfehlenswert	356
H: Über die Autoren	
Dave und Lynn Frohnmayer	357
I: Autorenverzeichnis	361
Glossar - Erklärungen zu Fachausdrücken	369
Register	379

Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.

Die Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V. ist eine Selbsthilfeorganisation zur Verbesserung der Lage von Kindern und jungen Erwachsenen, die von Fanconi-Anämie betroffen sind.

Bereits bei Gründung des Vereins im Oktober 1990 stand fest, dass eine Verbesserung der Lebensqualität und der Lebenserwartung von FA-Patienten langfristig nur durch eine intensive Unterstützung der wissenschaftlichen Forschung bei gleichzeitig engem Kontakt zu den Patienten und Betroffenenfamilien zu erreichen sein wird. Mehrere hundert Zellproben von FA-Patienten konnten seitdem an Fanconi-Anämie-Forschungsinstitute in Deutschland und im Ausland vermittelt werden. Mit mehreren 100.000 Euro an Spenden konnten wichtige Geräte für Forschungszwecke angeschafft und zusätzliche Mitarbeiterstellen gefördert werden.

Aktiv unterstützt durch die Zentrale Kontaktstelle, den Vorstand, die Arbeitskreise und den Wissenschaftlichen Beirat gehören der Deutschen Fanconi-Anämie-Hilfe inzwischen 320 Mitglieder an. Der Verein steht momentan mit 130 Betroffenenfamilien in Deutschland und mindestens der gleichen Anzahl europa- bzw. weltweit in Kontakt. Der „FA-Bote“ (Zeitschrift für alle FA-Familien, deren Freunde und Ärzte) wird ein- bis zweimal jährlich an etwa 600 Interessierte verschickt. Einmal jährlich findet ein gemeinsames FA-Familien-, Ärzte- und Wissenschaftlertreffen statt.

Zu den vorrangigen Zielen für die weitere Arbeit gehören:

- mit anderen Selbsthilfegruppen in Deutschland gemeinsamer Ausbau des „Kompetenznetzwerks für seltene angeborene Blutbildungsstörungen“;
- weitere Spendenaktionen zur Finanzierung dringend benötigter Spezialgeräte für eine verbesserte FA-Diagnostik;
- Ausbau der Kontakte zu Ärzten aus der Erwachsenenmedizin (Gynäkologen, Onkologen, HNO-Spezialisten), um verstärkt auf Patienten hinzuweisen, deren FA erst nach dem Auftreten von Krebstumoren oder Leukämie im Erwachsenenalter erkannt wurde;

- Dokumentation von Blutbildverläufen vor bzw. nach Beginn medikamentöser Therapien unter Berücksichtigung von Infektionen, Blutungen und Bluttransfusionen;
- Förderung von Forschungsprojekten, insbesondere zur frühzeitigen Leukämie- und Krebserkennung bei FA, für eine intensivierte Mosaik-Forschung bei Fanconi-Anämie, für verbesserte Erkenntnisse beim Einsatz der Androgentherapie und der Knochenmarkstransplantation bei FA sowie für die verstärkte Suche nach weiteren noch unentdeckten Fanconi-Anämie-Genen.

Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.

- Zentrale Kontakt- und Informationsstelle -

Ralf Dietrich

(Familienbetreuung, Ärzte- und Wissenschaftlerkontakte)

Böckenweg 4, 59427 Unna-Siddinghausen

Tel.: 0 23 08 / 23 24 o. / 21 11 - Fax: 0 23 08 / 21 43

eMail: ralf.dietrich@fanconi.de

Mitglieder des Vorstands:



Birgit Schmitt (Rechnungsführerin)

Hinterhohl 14, 63863 Eschau - Sitz des Vereins -

Tel.: 0 93 74 / 78 84 - Fax: 0 93 74 / 90 20 35

eMail: birgit.schmitt@fanconi.de

Dr. sc. agr. Reiner Sartorius

Müllerhöhstr. 4, 74357 Bönningheim

Tel.: und Fax: 0 71 43 / 2 56 23

eMail: r.sartorius@freenet.de

Gabriele Heun

Besselweg 202, 48149 Münster

Tel.: 0172 / 4 42 40 15

eMail: gabrieleheun@gmx.de

Cornelia Sowa-Dietrich

Böckenweg 4, 59427 Unna-Siddinghausen

Tel.: 0 23 08 / 23 24 o. / 21 11 - Fax: 0 23 08 / 21 43

eMail: cornelia.sowa-dietrich@fanconi.de

Stand: März 2005

Internet: www.fanconi.de

Wissenschaftlicher Beirat

der Deutschen Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.

Prof. Dr. rer. nat. **Martin Digweed**
Institut für Humangenetik
Charité - Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin
Tel.: 0 30 / 4 50 56 60 16 (Büro)
Tel.: 0 30 / 4 50 56 62 98 (Labor)
Fax: 0 30 / 4 50 56 69 04
eMail: martin.digweed@charite.de

Dr. med. **Wolfram Ebell**
Leiter der Pädiatrischen Knochenmarktransplantation
und des Deutschen Fanconi-Anämie-Registers
Charité - Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin
Tel.: 0 30 / 4 50 56 60 14, Fax: 0 30 / 4 50 56 69 19
eMail: wolfram.ebell@charite.de

Prof. Dr. med. **Markus Grompe**
Dept. of Molecular and Medical Genetics, L 103
Oregon Health Science University
3181 SW Sam Jackson Pk Rd
Portland, OR 97201, USA
Tel.: +1 5 03 / 4 94 77 03
Fax: +1 5 03 / 4 94 68 86
eMail: grompem@ohsu.edu

Priv. Doz. Dr. med. **Helmut Hanenberg**
Universitätskinderklinik Düsseldorf
KMT-Labor 14.82
Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf
Tel.: 02 11 / 8 11 61 03
Fax: 02 11 / 8 11 64 36
eMail: helmut.hanenberg@uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. **Holger Höhn**

Institut für Humangenetik der Universität Würzburg

Biozentrum, Am Hubland, D-97074 Würzburg

Tel.: 09 31 / 8 88 40 70

Fax: 09 31 / 8 88 40 69

eMail: hoehn@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. **Hans Joenje**

Afdeling Klinische Genetica en Antropogenetica

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Van der Boechorststraat 7, NL-1081-BT-Amsterdam, Niederlande

Tel.: +31 20 / 4 44 82 73, Fax: +31 20 / 4 44 82 85

eMail: joenje.humgen@med.vu.nl

Prof. Dr. rer. nat. **Heidemarie Neitzel**

Institut für Humangenetik, Chromosomendiagnostik

Charité - Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin

Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin

Tel.: 0 30 / 4 50 56 64 11, Fax: 0 30 / 4 50 56 69 33

eMail: heidemarie.neitzel@charite.de

Prof. Dr. med. **Detlev Schindler**

Institut für Humangenetik der Universität Würzburg

Biozentrum, Am Hubland, D-97074 Würzburg

Tel.: 09 31 / 8 88 40 88

Fax: 09 31 / 8 88 40 69

eMail: schindler@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. **Traute Schroeder-Kurth**

Fachärztin für Humangenetik

Wilhelm-Doles-Str. 7, D-97246 Eibelstadt

Tel./Fax: 0 93 03 / 87 62

Prof. Dr. rer. nat. **Karl Sperling**

Institut für Humangenetik

Charité - Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin

Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin

Tel.: 0 30 / 4 50 56 60 81, Fax: 0 30 / 4 50 56 69 04

eMail: karl.sperling@charite.de

Fanconi Anemia Research Fund, Inc.

Der Fanconi Anemia Research Fund, Inc. (FARF) wurde im Jahre 1989 gegründet, um Fanconi-Anämie-Familien zu unterstützen und Gelder für die wissenschaftliche Erforschung der Krankheit zu sammeln. Der FARF gibt zweimal im Jahr einen Newsletter [Infobrief] heraus, organisiert und fördert aus Spendenmitteln ein jährliches Familientreffen und stellt FA-Familien Beratung in Form von Telefon-, eMail- oder Briefkontakten zur Verfügung. Zur intensiven Förderung der Fanconi-Anämie-Forschung bewilligt der FARF Zuschüsse zu Forschungsanträgen von Wissenschaftlern und sponsert einmal jährlich ein wissenschaftliches FA-Symposium.

Kontakt

Fanconi-Anemia Research Fund, Inc.
1801 Willamette Street, Suite 200
Eugene, OR 97401 - USA
Tel.: +1 5 41 / 6 87 - 46 58, Fax: +1 5 41 / 6 87 - 05 48
eMail: info@fanconi.org, Internet: www.fanconi.org

Mitarbeiterstab

Mary Ellen Eiler, Geschäftsführerin
Suzanne Lauck, Koordinatorin für Familienbetreuung
Rebecca Scarola, Verwaltung
Kim Larsen, Anträge auf Fördermittel
Laura Riecki, Verwaltung und Familienbetreuung

Vorstand

Prof. Dr. jur. Barry Rubenstein (Präsident)
Prof. Dr. jur. Dave Frohnmayer (Vizepräsident)
Ruby Brockett (Schriftführerin, Schatzmeisterin)
Dr. med. Deane Marchbein
Kevin McQueen
Mark Pearl
Robert D. Sacks
Michael L. Vangel
Prof. Dr. rer. nat. Peter H. von Hippel

Beirat des Vorstands

Lynn Frohnmayer (Dipl.-Sozialarbeiterin)

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. med. Grover C. Bagby jun. (Vorsitzender)

Prof. Dr. rer. nat. Manuel Buchwald

Dr. rer. nat. Richard Gelinás

Prof. Dr. rer. nat. Hans Joenje

Prof. Dr. rer. nat. Christopher Mathew

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Stephen Meyn

Prof. Dr. med. Raymond Monnat jun.

Prof. Dr. rer. nat. Maria Pallavicini

Dr. med. Neal Young

Stand: März 2005

Einführung von Dave und Lynn Frohnmayer

Ziel dieses Handbuchs ist, Ihnen in möglichst einfacher Sprache grundlegende Informationen zum Verständnis und zur Bewältigung einer schwerwiegenden Krankheit mit dem Namen Fanconi-Anämie (FA) zu geben.

Die Diagnose ist zunächst immer ein Schock. Nachdem die Familien von FA-Patienten die erste Fassungslosigkeit überwunden haben, verbringen sie, ihre Freunde - und sogar Ärzte - oft Monate mit der Suche nach verlässlichen Informationen. Gleichzeitig lösen die bedrohlichen Zukunftsaussichten bei den betroffenen Familien die verschiedensten Gefühle aus. Einerseits empfindet man eine schreckliche Angst um das betroffene Kind, andererseits hinterlässt die Diagnose nur allzu verständliche Wut.

Am liebsten würde man das Wissen um die Krankheit ganz einfach verdrängen. Dann gibt es Tage, da wird man befallen von einer ganz besonders tiefen Verzweiflung und Traurigkeit. Oder es gibt Phasen, wo man sich, wenn auch unbegründet, selbst schuldig fühlt, sich von den anderen absondert und „in sein Schneckenhaus“ zurückzieht. Als Eltern von Fanconi-Anämie-Kindern ist uns jede einzelne dieser Reaktionen auch persönlich bestens bekannt.

Dieses Handbuch antwortet Ihnen auf allgemeine Fragen mit einfachen Worten. Wir sind Wissenschaftlern, behandelnden Ärzten und anderen Familien aus unserer Selbsthilfegruppe überall in der Welt extrem dankbar dafür, dass sie ihr Fachwissen und ihre Erfahrungen beigesteuert haben.

Viele medizinische Ausdrücke lateinischen und griechischen Ursprungs verunsichern die Familien. Komplizierte Fachbegriffe können eine echte Hürde für Ihr Verständnis der Fanconi-Anämie und für Gespräche mit Ihren Ärzten darstellen. In den von uns selbst geschriebenen Kapiteln haben wir versucht, auf solche

verwirrenden Begriffe möglichst zu verzichten bzw. sie zu beschreiben. Im Anschluss an die Anhänge haben wir ein Wörterverzeichnis (Glossar) mit ausführlichen Erklärungen vieler medizinischer und wissenschaftlicher Ausdrücke beigefügt, das Sie bei Bedarf zu Rate ziehen können.

[Im Glossar finden Sie vor allem Begriffe erklärt, die in den beiden einführenden Kapiteln 1 und 2 **fett** gedruckt sind. Fachausdrücke, die im Glossar nicht beschrieben sind, sind bisweilen an anderen Stellen im Handbuch erklärt. Mit Hilfe des ab Seite 379 beigefügten Registers können bestimmte Begriffe systematisch auf den entsprechenden Seiten nachgeschlagen werden.]

Dieses Handbuch ist das Ergebnis unzähliger Stunden des Fragens und des Forschens und vieler Jahre eigener Erfahrung. Es ist von Laien für Laien geschrieben. Wir sind keine Ärzte, aber wir verfolgen täglich den Fortschritt der Wissenschaft im Zusammenhang mit der FA.

Alle medizinischen Informationen, die in diesem Buch enthalten sind, sollten immer mit dem behandelnden Arzt besprochen werden! Wenn Sie Fragen haben, die im Zusammenhang mit einer konkreten Behandlung oder der Einschätzung zum weiteren Krankheitsverlauf stehen, so sprechen Sie bitte direkt mit Ihrem Hausarzt oder dem entsprechenden Facharzt darüber.

Seien Sie nicht überrascht, wenn weltweit bekannte Experten in ihren Ansichten nicht übereinstimmen. Es kann durchaus passieren, dass Sie extrem widersprüchliche medizinische Ratschläge lesen oder hören. Dieses Problem taucht immer wieder auf, sogar bei Krankheiten, die längst nicht so selten und wenig bekannt sind, wie die Fanconi-Anämie.

Über die biologischen Prozesse, die das Leben von FA-Patienten bedrohen, weiß man noch sehr wenig. Viele Aspekte der FA, die Sie betreffen werden, sind noch Gegenstand wissenschaftlicher Forschungsdebatten und Kontroversen. Ärzte sollten es begrüßen, wenn Sie Fragen stellen. Viele werden Sie vielleicht sogar ermutigen, sich Rat durch eine „zweite Meinung“ auch von anderen Ärzten einzuholen.

Wir wissen leider auch aus eigener Erfahrung, wie ernst diese Krankheit ist. Die FA hat schon zu viele Leben gefordert. Wir machen keine übertriebenen Versprechungen und wir wollen sicherlich auch keine falschen Hoffnungen auf sofortige Heilung wecken.

Aber der Fortschritt bei der Erforschung der Fanconi-Anämie vollzog sich ermutigend schnell innerhalb der vergangenen 15 Jahre. Ständig ergeben sich neue Entwicklungen, und die Behandlungsmöglichkeiten verbessern sich unentwegt. Heute noch aktuelle Informationen können morgen schon überholt sein. Gerade dieser sehr schnelle Wandel erfüllt uns persönlich mit großen Hoffnungen.

Dieses Handbuch ist der Erinnerung an die vielen ganz besonderen Kinder und jungen Erwachsenen gewidmet, die so ungerecht Opfer der FA geworden sind - sehr oft schon, bevor sie überhaupt die wichtigsten Entwicklungsstufen in ihrem noch so jungen Leben durchlaufen konnten.

Außerdem widmen wir dieses Buch den vielen aktuellen und nachdrücklichen Bemühungen, diese schlimme Krankheit zu verstehen, zu behandeln und schließlich zu heilen.

Wir hoffen, dass Ihnen dieses Handbuch bei Ihrem Kampf gegen die Fanconi-Anämie innerhalb Ihrer eigenen Familie helfen kann. Bitte helfen Sie uns, wenn Sie können, aktiv dabei, nach wirkungsvollen Behandlungsmöglichkeiten zu suchen und Gelder für die medizinische Forschung aufzubringen, damit eine effektive Heilbehandlung gefunden werden kann.

Dave und Lynn Frohnmayer

Kapitel 1

Definition, Merkmale und Diagnose der Fanconi-Anämie

Dave und Lynn Frohnmayer

Eugene, Oregon / USA, Gründer der „FA Support Group, USA“
Mitbegründer des FARF, Herausgeber „FA Family Newsletter“

Was ist Fanconi-Anämie?

Die Fanconi-Anämie (FA) wurde zum ersten Mal von dem Schweizer Kinderarzt Prof. Guido Fanconi beschrieben. Im Jahre 1927 veröffentlichte Fanconi seine klinischen Beobachtungen über drei Brüder, die verschiedene angeborene körperliche Anomalien zeigten und außerdem ein **Knochenmark**versagen entwickelten. Diese Kinder litten unter einer lebensbedrohlichen schweren **aplastischen Anämie**. Ihr blutbildendes System konnte sich nicht gegen Infektionen wehren. Aufgrund der **Anämie** waren die Kinder ständig erschöpft und wegen ihrer niedrigen **Thrombozytenzahlen** kam es zu spontanen Blutungen.

Forschungsergebnisse zeigen:

- Fanconi-Anämie ist eine von mehreren lebensbedrohlichen erblichen Blutbildungsstörungen.
- Beide Eltern müssen Träger eines defekten FA-Gens sein, damit ihr Kind mit dieser Krankheit geboren werden kann. Für jedes ihrer gemeinsamen Kinder beträgt das Risiko 25%, dass es sowohl von der Mutter wie auch vom Vater gleichzeitig die defekte Kopie dieses FA-Gens vererbt bekommt, und damit von FA betroffen ist. Wissenschaftlich nennt man dieses Vererbungsmuster „**autosomal rezessiv**“ (vgl. Kapitel 8).
- FA-Patienten können eine Reihe erkennbarer angeborener Fehlbildungen haben, von einfachen bis zu schweren. Diese Defekte können jedes wichtige System des Körpers betreffen.

- Andere FA-Patienten dagegen haben keinerlei sichtbare Auffälligkeiten, abgesehen vom schließlich auftretenden Knochenmarkversagen.
- 10 bis 20% der FA-Patienten entwickeln eine Leukämie.
- FA-Patienten haben im Vergleich zum Durchschnitt der Bevölkerung ein viel höheres Krebsrisiko.
- Die **Chromosomen** in den Zellen von FA-Patienten zeigen vermehrt Brüche und Neuzusammensetzungen. Die Ursache dieser Chromosomenbrüche ist wissenschaftlich noch nicht geklärt, wird aber zur Diagnosestellung benutzt.

Die weitere Charakterisierung der Fanconi-Anämie-Gene und der von ihnen gesteuerten Proteine (Eiweiße) wird hoffentlich helfen, in Zukunft den der FA zugrunde liegenden Defekt zu verstehen.

Ist die Fanconi-Anämie dasselbe wie das Fanconi-Syndrom?

Nein. Das „Fanconi-Syndrom“ ist eine seltene und schwere Störung der Nierenfunktion, die hauptsächlich in der Kindheit auftritt. Bei diesem Syndrom gehen verschiedene wichtige Nährstoffe und chemische Substanzen mit dem Urin verloren. Dies führt zu Wachstums- und Knochenstörungen, z. B. Rachitis. Auch FA-Patienten können mit Nierenanomalien geboren werden und ebenso unter Wachstumsproblemen leiden. Aber die Behandlung der Fanconi-Anämie ist völlig anders als die des Fanconi-Syndroms. Die beiden Krankheiten sollten nicht miteinander verwechselt werden.

In welchem Zusammenhang steht die Fanconi-Anämie mit anderen Formen der aplastischen Anämie?

Medizinisch werden die aplastischen Anämien in zwei Kategorien, die „erworbene“ und die „erbliche“ (genetische) aplastische

Anämie, unterteilt. Die Ursachen der „erworbenen“ aplastischen Anämie können z. B. eine übermäßige Bestrahlung, giftige Chemikalien, bestimmte Medikamente, Infektionen oder eine Reihe von Umweltgiften sein, die das Knochenmark schädigen. In den meisten Fällen der erworbenen aplastischen Anämie kann die spezielle Ursache nicht gefunden werden. Diese Fälle werden „idiopathische aplastische Anämie“ genannt.

Die Fanconi-Anämie ist eine von mehreren seltenen genetischen Grundkrankheiten, die zu einer aplastischen Anämie führen. Bisher ist nicht eindeutig geklärt, warum FA-Patienten ein Knochenmarkversagen entwickeln. Ein besseres Verständnis dieser Krankheit wird voraussichtlich erst dann möglich sein, wenn alle FA-Gene gefunden und charakterisiert sind. Allerdings muss nach den bisherigen Erkenntnissen davon ausgegangen werden, dass fast alle FA-Patienten irgendwann ein Markversagen entwickeln.

Es gibt wissenschaftliche Hinweise, dass ein Aufeinandertreffen der genetisch bedingten Anfälligkeit von FA-Patienten und äußere Faktoren, wie Umweltgifte, zur aplastischen Anämie führen. (Siehe Kapitel 7 für Verhaltensvorschläge, wie der schädliche Einfluss dieser Umweltgifte reduziert werden kann.)

Wie wird Fanconi-Anämie diagnostiziert?

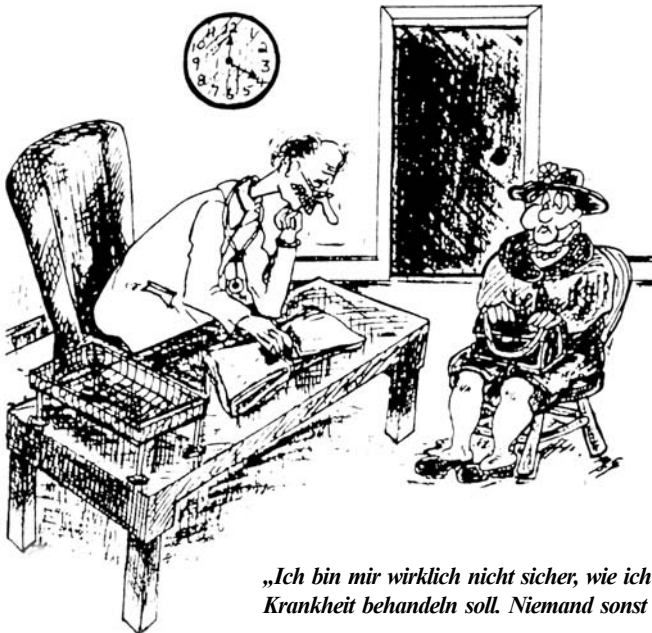
Es gibt Hinweise, dass Fanconi-Anämie eine „unterdiagnostizierte“ Krankheit ist. Die Gründe dazu liegen auf der Hand. Die Formen, mit denen sich die FA erstmalig zeigt, können sehr unterschiedlich sein. Bei einigen Babys wird die Krankheit bereits bei Geburt diagnostiziert. Andere Kinder können erwachsen werden, bevor entdeckt wird, dass sie von FA betroffen sind. Einige FA-Patienten werden zweifellos nie richtig diagnostiziert.

Seit Gründung des FARF ist es ein wesentliches Anliegen, Ärzte verschiedener Fachrichtungen intensiver über die Symptome und Anzeichen zu informieren, die auf Fanconi-Anämie hinweisen.

1. Chromosomenbruchuntersuchungen und andere Tests

Der zurzeit am meisten angewendete Test für Fanconi-Anämie wird mit einer Blutprobe des Patienten durchgeführt. Die **Lymphozyten** (eine Form der weißen Blutkörperchen) werden mit einem chemischen Mittel, wie z. B. **Diepoxybutan (DEB)** oder **Mitomycin C (MMC)** zusammengebracht. Im Labor reagieren die Chromosomen der FA-Zellen unter dem Einfluss dieser zerstörenden Substanzen mit Brüchen und Neuzusammensetzungen. Die Chromosomen gesunder Zellen zeigen eine höhere Stabilität.

Weist ein Patient trotz unauffälliger Chromosomenbruchbefunde andere Merkmale der Fanconi-Anämie auf, sollten Hautzellen (Fibroblasten) untersucht werden. Denn einige Patienten haben in ihrem Blut eine Mischung von gesunden und Fanconi-Anämie-Zellen (vgl. Kapitel 20 über Mosaik-Bildung).



„Ich bin mir wirklich nicht sicher, wie ich Ihre Krankheit behandeln soll. Niemand sonst hat sie.“

Ein alternatives Verfahren ist die Zellzyklusanalyse mit Hilfe der „Durchflusszytometrie“. Die Zellzyklusstörung, die dieses Verfahren untersucht, kommt in Zellen von FA-Patienten, nicht aber in Zellen von Nichtbetroffenen vor. [Dieses ausgesprochen schnelle und zuverlässige Verfahren wird in Deutschland für die FA-Diagnostik inzwischen routinemäßig angewendet. Es diagnostiziert den sogenannten G2-Block im Zellzyklus.]

Außerdem kann in den Blutzellen von Patienten nach bestimmten FA-Mutationen gesucht werden, sofern das Gen, das in dieser Familie die Krankheit auslöst, bekannt ist. Entsprechend spezialisierte Wissenschaftler mit den notwendigen Diagnoselabors können mit Hilfe dieser Methoden die Verdachtsdiagnose FA bestätigen oder ausschließen. Diese Analysen sind für die Diagnose von FA unverzichtbar, da die klinischen Merkmale vieler verschiedener Krankheiten denen der FA recht ähnlich sind.

[Besonders qualifizierte Erfahrungen in der FA-Diagnostik bestehen in Deutschland unter anderem an den Instituten für Humangenetik der Universitäten Würzburg und Berlin sowie an der Universität Düsseldorf (vgl. Kapitel 13, 17 und 18).]

Entsprechende Untersuchungen sollten außerdem bei allen Geschwistern eines FA-Patienten durchgeführt werden. Auch zunächst unauffällig erscheinende Brüder und Schwestern können die Krankheit in sich tragen. Falls Ihre Familie eine Knochenmarkstransplantation von einem Familienmitglied in Erwägung zieht, ist es *absolut zwingend*, bei potentiellen Spendern neben dem Test für die Übereinstimmung des Gewebetyps auch eine FA-Diagnostik durchzuführen.

Fanconi-Anämie kann bereits diagnostiziert werden, bevor ein Kind geboren wird. Die Diagnose kann durch eine **Chorionzottenbiopsie** gestellt werden, die in der 10. bis 12. [nach neuen Erkenntnissen besser in der 12. bis 13.] Woche der Schwangerschaft durchgeführt werden sollte, oder durch eine **Amniozentese**, die meistens in der 15. bis 17. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird (vgl. Kapitel 19).

2. Angeborene Auffälligkeiten

Angeborene Defekte oder Auffälligkeiten werden bei der Mehrheit der FA-Patienten gefunden. Sie können in jedem System des Körpers auftreten. Manchmal treten sie sehr zahlreich, bisweilen aber auch nur gering ausgeprägt auf.

Es gibt wohl keine Vorhersagemöglichkeit über die Art dieser Probleme, selbst nicht in Familien mit mehr als einem FA-Kind. Da der klinische Unterschied dieser Merkmale so groß ist, sprechen die Ärzte oft vom „variablen Phänotyp“ der Fanconi-Anämie.

Zu den häufigeren angeborenen Defekten oder Problemen gehören folgende:

- *Kleinwuchs:*

Dieses Merkmal ist häufig und sehr auffällig. Nach Einschätzung von Experten liegen mehr als 50% der FA-Patienten unterhalb der 3. Perzentile. [Damit ist gemeint, dass mehr als die Hälfte der FA-Patienten kleiner sind als 97% der Bevölkerung. Dies kann aber weltweit unterschiedlich sein und von den betroffenen Genen und Mutationen abhängen.]

- *Fehlbildungen der Daumen und Arme:*

Auf Fanconi-Anämie [als Krankheitsursache] wird häufig geschlossen, wenn Kinder mit fehlenden, fehlgebildeten oder zusätzlichen Daumen oder nicht voll entwickelten oder fehlenden Speichen in den Unterarmen (Radius, Mz. Radii) geboren werden. Diese Merkmale werden in der medizinischen Literatur als „fehlende, hypoplastische, überzählige oder gespaltene“ Daumen bzw. „hypoplastische oder fehlende Radii“ beschrieben.

- *weitere Skelettfehlbildungen:*

Ungefähr ein Fünftel aller FA-Patienten leidet unter einer Vielzahl von Fehlbildungen des Skeletts, wie z. B. angeborenen Hüftanomalien, Fehlbildungen der Wirbelsäule, Skoliose oder Auffälligkeiten der Rippen.

- *Nierenprobleme (renale Fehlbildungen):*

Einige FA-Patienten werden mit einer fehlenden Niere geboren bzw. mit fehlplatzierten, verformten oder aneinander gewachsenen Nieren. Ungefähr ein Viertel aller FA-Patienten haben diese Probleme. Medizinisch wird dies als „strukturelle renale Fehlbildung“ bezeichnet.

- *Hautverfärbungen:*

Viele FA-Patienten entwickeln *Café-au-lait*-Flecken. Das sind kleinere bis mittelgroße Hautstellen mit dunkler Verfärbung (nicht zu verwechseln mit Sommersprossen oder Leberflecken). Es kann auch vorkommen, dass der ganze Körper bzw. große Teile des Körpers einen sonnengebräunten Eindruck machen, was „Hyperpigmentierung“ genannt wird. [Es können aber auch Hautstellen mit wenig Pigment vorkommen („Hypopigmentierung“).]

- *kleiner Kopf oder kleine Augen:*

FA-Patienten können einen auffällig kleinen Kopf bzw. kleine Augen haben. Diese Merkmale werden medizinisch „Mikrozephalie“ bzw. „Mikrophthalmie“ genannt.

- *in Einzelfällen verzögerte geistige Entwicklung:*

Einige wenige FA-Kinder sind in ihrer geistigen Entwicklung verzögert, obwohl dies viel seltener auftritt, als es in den ersten Literaturberichten über die FA noch dargestellt wurde. Allerdings können Lernschwierigkeiten ohne geistige Entwicklungsverzögerung häufiger vorkommen.

- *niedriges Geburtsgewicht und eingeschränktes Wachstum:*

Manche Fälle von FA werden festgestellt, weil die Eltern medizinische Beratung wegen eines geringen Geburtsgewichts suchen oder sich ihre Kinder nicht richtig entwickeln und zu klein bleiben.

- *Probleme des Verdauungstraktes:*

Einige FA-Patienten brauchen direkt nach der Geburt eine Operation, die Fehlbildungen des Magens, des Ösophagus [der Speiseröhre] oder des Darms beseitigt. Erfahrene Kliniker be-

richten, dass eine große Anzahl von FA-Patienten auch ohne feststellbare Defekte häufig unter Problemen des Verdauungssystems einschließlich Appetitmangel leidet (vgl. Kapitel 14).

- *Herzfehler:*

Einige FA-Patienten werden mit Herzfehlern geboren. Normalerweise treten diese in den Trennwänden der Herzkammern auf.

- *[Fehlbildungen im Ohrbereich / Schwerhörigkeit:*

Bei einigen FA-Patienten kann es zu Fehlbildungen im Bereich der Ohren und zu Einschränkungen der Hörfähigkeit kommen. Außerdem werden gelegentlich Fehlbildungen an den Ohrmuscheln beobachtet. Zumindest ein Teil der oben beschriebenen Lernschwierigkeiten könnte unter Umständen auf zu spät oder nicht erkannte Hörprobleme zurückgeführt werden.]

Dies ist eine nur unvollständige Liste von Geburtsdefekten. [Sie können bei der Fanconi-Anämie einzeln oder in Kombination miteinander auftreten. Die Liste gibt Anhaltspunkte, die bei der Diagnose von FA helfen können.] Jeder Zelle und jedem Organ eines FA-Patienten können durch das fehlerhafte Gen lebenswichtige Funktionen fehlen, was in der Konsequenz zu Schäden in jedem Bereich des Körpers führen kann.

3. Probleme, die mit zunehmendem Alter bei FA-Patienten auftreten können

- *Störungen der Fertilität [Fruchtbarkeit] bei FA-Patienten:*

Weibliche FA-Patienten zeigen oft einen verzögerten Beginn der ersten Regelblutung (Menarche). Die Monatsblutung kann auch unregelmäßig sein und mit einer verminderten Fruchtbarkeit einhergehen. Das Aufhören der Regelblutung (Menopause) tritt relativ früh auf, oft bereits zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Männliche FA-Patienten haben häufig kleine Hoden (Hypogonadismus) und eine verminderte Zeugungsfähigkeit aufgrund einer unzureichenden Produktion von Spermien (vgl. Kapitel 25).

- *Krebserkrankungen:*

Insbesondere Patienten, die älter als 20 Jahre sind, haben ein hohes Risiko für die Entwicklung von Krebserkrankungen im Bereich der Mundhöhle - sowie der oberen Atmungs- und Verdauungsorgane [Rachen, Kehlkopf und Speiseröhre]. Für Frauen mit FA besteht zusätzlich ein hohes Risiko für Krebserkrankungen im Genitalbereich (vgl. zum Thema Krebs bei Fanconi-Anämie die Kapitel 26, 27, 28 und 29).

4. Diagnosestellung nach Auftreten einer aplastischen Anämie und Zytopenie

Bei einer Vielzahl von Patienten stellt das Auftreten einer aplastischen Anämie mit reduzierten Blutwerten (Zytopenie) das erste Anzeichen einer FA dar. Hierbei handelt es sich um eine Krankheit, bei der das Knochenmark nicht genügend **rote Blutkörperchen**, **weiße Blutkörperchen** oder **Blutplättchen** produziert. Eine ausreichende Anzahl dieser Blutzellen ist normalerweise nötig, um den Körper gegen Blutarmut und Infektionen sowie gegen Blutungen zu schützen und eine gesunde Entwicklung zu gewährleisten.

5. Diagnosestellung durch das Auftreten einer Myelodysplasie oder Leukämie

In einer kleinen Anzahl von Patienten wurde die FA entdeckt, nachdem es bei ihnen zu einem **Myelodysplasie**-Syndrom (fehlerhafte Ausreifung von Blutzellen) gekommen war. Die Diagnose myelodysplastisches Syndrom (MDS) aufgrund der mikroskopischen Knochenmarkuntersuchung beinhaltet die unzureichende Produktion, Reifung und Beschaffenheit der Knochenmarkzellen. Diese Veränderungen sind Ursache für niedrige Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen. In einigen Fällen entwickelt sich aus einem myelodysplastischen Syndrom eine Leukämie. Bei einzelnen Patienten wurde die Diagnose Fanconi-Anämie erst nach dem Auftreten einer akuten Leukämie (**akute myeloische Leukämie, AML**) gestellt.

6. Diagnosestellung im Rahmen von Geschwisteruntersuchungen

Bei jedem Patienten, bei dem FA diagnostiziert wurde, sollten entsprechende Untersuchungen auch bei seinen Geschwistern durchgeführt werden. Durch diese Tests ist bei manchen Geschwistern ebenfalls Fanconi-Anämie entdeckt worden, selbst wenn es bei ihnen zu keinen angeborenen Fehlbildungen gekommen war und sie zum Zeitpunkt des Chromosomenbruchbefundes bei unauffälligen Blutwerten noch völlig gesund zu sein schienen.

Wie kann man eine aplastische Anämie bei Fanconi-Anämie feststellen? Warum ist sie gefährlich?

Die Funktion von gesundem Knochenmark

Der Innenraum unserer Knochen ist mit einem schwammartigen roten Gewebe gefüllt, dem Knochenmark. Das Mark ist der Ort unseres Körpers, in dem das Blut produziert wird. Es bildet täglich Milliarden von Blutzellen, die unser Leben erhalten.

Das Knochenmark beherbergt bzw. ernährt Stammzellen, die sich teilen und sich zu reifen roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen und Blutplättchen entwickeln. Diesen Prozess der Bildung und Entwicklung von Blutzellen nennt man **Hämatopoese**.

Jede Art von Blutzellen hat eine lebenswichtige Bedeutung. Rote Blutkörperchen (**Erythrozyten**) transportieren Sauerstoff von den Lungen in alle Bereiche des Körpers. Weiße Blutkörperchen (**Leukozyten**) kämpfen gegen Infektionen und Krankheiten, indem sie Keime angreifen und zerstören. Blutplättchen (Thrombozyten) helfen bei der Heilung von Wunden und kontrollieren Blutungen, indem sie bei jeder Verletzung sofort beginnen, Blutgerinnsel zu bilden. Außerdem schützen sie vor spontanen inneren Blutungen.

Stammzellen arbeiten im Knochenmark mit einer Familie von Zellen zusammen, die **Stromazellen** genannt werden, und die eine fortwährende Versorgung mit neuen Blutzellen gewährleisten. (Wissenschaftlich vergleichen könnte man diesen Prozess mit dem Zusammenwirken von „Samen“, d. h. den Stammzellen und dem sie umgebenden „Boden“, dem Stroma.) Unser Leben lang ist es von extremer Bedeutung, ständig neues Blut zu produzieren. Ein rotes Blutkörperchen lebt ungefähr 120 Tage. Blutplättchen haben eine Lebensdauer von 10 Tagen und einige Arten der weißen Blutkörperchen leben nur einen Tag oder sogar noch weniger. Normalerweise produziert das Knochenmark genau die richtige Anzahl dieser Zellen, wie sie der Körper benötigt.

Knochenmarkversagen

Wenn die normale Blutproduktion nachlässt, weil das Knochenmark bei einem FA-Patienten seine ordnungsgemäße Tätigkeit nicht aufrechterhalten kann, können einzeln oder in Kombination miteinander verschiedene schwere Komplikationen auftreten. Dies sind:

- **Anämie:** Wenn der Körper nicht über genügend sauerstofftragende rote Blutkörperchen verfügt, leidet der Patient unter zunehmender Schwäche, Müdigkeit, Kurzatmigkeit und unter auffälliger Blässe. Einen Mangel an roten Blutkörperchen nennt man Anämie.
- **Infektionen:** Wenn der Körper nicht über eine angemessene Anzahl von weißen Blutkörperchen zur Bekämpfung von Infektionen verfügt, kann der Patient extrem anfällig für alle Arten von Keimen sein. Fieber könnte das erste Anzeichen für eine ernsthafte Infektion sein. Der medizinische Ausdruck für einen niedrigen Wert weißer Blutkörperchen ist **Leukopenie**. Bei FA-Patienten findet sich häufig ein Mangel einer bestimmten Art von weißen Blutzellen, die neutrophile Granulozyten genannt werden. Man spricht dann von **Neutropenie**. [Die **Neutrophilen** sind besonders wichtig bei der Bekämpfung bakterieller Infektionen (**Phagozytose**).]

• *Blutungen*: **Blutplättchen** bekämpfen die Blutungsneigung und helfen dadurch, das Bluten von Wunden zu stoppen. Stark erniedrigte Blutplättchenwerte führen zu blauen Flecken [oder länger andauerndem Nasenbluten]. Manchmal wird ein niedriger Wert von Blutplättchen durch das Auftreten von **Petechien** festgestellt. Hierbei handelt es sich um flohstichartige Flecken, die entstehen, wenn spontane Blutungen in kleinsten Blutäderchen unter der Haut auftreten. [Petechien sind im Allgemeinen ungefährlich, aber als Warnsignal für einen niedrigen Blutplättchenwert unter Umständen sehr wichtig]. Stark erniedrigte Thrombozytenwerte können zusätzlich innere Blutungen [vor allem Hirnblutungen] hervorrufen [die, wenn sie massiv auftreten (vgl. **Hämorrhagien**) oder zu spät bemerkt werden, im ungünstigsten Fall zum Tode führen können].

Der medizinische Ausdruck für einen stark erniedrigten Blutplättchenwert ist **Thrombozytopenie**. Bei vielen FA-Patienten zeigen noch vor den roten und weißen Blutkörperchen meistens die Blutplättchen als erstes einen Abfall. Wenn alle drei Arten von Blutkörperchen niedrige Werte zeigen, wird die Krankheit als **Panzytopenie** bezeichnet. Ein anderer Ausdruck, der diesen Zustand beschreibt, ist aplastische Anämie.

Weitere Faktoren, die medizinisch berücksichtigt werden

Die Untersuchung zusätzlicher Auffälligkeiten von FA-Blutzellen kann hilfreich sein. In der Literatur werden viele FA-Patienten beschrieben, bei denen die roten Blutkörperchen ungewöhnlich groß (**makrozytär**) sind. Außerdem findet man häufig eine unreife Art von rotem Blutfarbstoff, der normalerweise nur bei Neugeborenen auftritt (erhöhtes fetales Hämoglobin).

Auffällige Veränderungen im Knochenmark

Normalerweise verlassen Ärzte sich bei der Diagnose einer aplastischen Anämie nicht allein auf die Blutwerte. Sie führen zusätzlich eine **Knochenmarkaspiration** und eine **Knochenmarkbiopsie**

[Knochenmarkstanze] durch, um die Diagnose zu bestätigen. Knochenmarkaspirationen können schmerzhaft sein. Durch örtliche Betäubung oder in einer zunehmenden Anzahl von Krankenhäusern auch durch starke Beruhigungsmittel bzw. kurzzeitige Vollnarkosen kann der Eingriff für die Patienten maßgeblich erleichtert werden.

Bei der Knochenmarkaspiration wird eine spezielle Punktionsnadel in den Beckenknochen des Patienten eingeführt. Eine kleine Probe des Knochenmarks wird entnommen und unter dem Mikroskop untersucht. In Fällen schwerer aplastischer Anämie wird das Aspirat eine starke Verminderung der Anzahl blutproduzierender Zellen im Knochenmark zeigen. Knochenmarkaspirate werden auch benutzt, um die verschiedenen Knochenmarkzellen zu untersuchen und ihr Chromosomenmuster zu bestimmen.

Bei der Knochenmarkstanze wird ebenfalls aus dem Beckenkamm mit einer Spezialnadel ein zylinderförmiges kleines Stückchen Knochen herausgestanzt, in dem Knochenmark enthalten ist. Mit Hilfe der Knochenmarkbiopsie kann exakt festgestellt werden, wie groß die Zelldichte im Knochenmark ist. Außerdem kann überprüft werden, ob die Knochenmarkzellen im Sinne einer Präleukämie oder Leukämie verändert sind. Diese Information kann zur Beurteilung der Frage beitragen, ob sich die Entwicklung einer Leukämie abzeichnet.

Ärztlicherseits wird eine jährliche Knochenmarkuntersuchung empfohlen. Falls der Chromosomenbefund im Knochenmark auffällig ist (klonale chromosomale Veränderungen) oder wenn das mikroskopische Aussehen der Zellen verändert ist, kann eine häufigere Untersuchung des Knochenmarks erforderlich sein (vgl. Kapitel 13).

Was können wir aus den Blutwerten eines FA-Patienten lernen?

Die Messung der Blutwerte nennt man **Blutbild**. Dieser Test kann mit einem „Fingerpiks“ durchgeführt werden oder mit

einer Blutprobe aus einer Armvene. Die Entnahme aus einer Vene wird in der Regel dann bevorzugt, wenn ohnehin weitere Untersuchungen nötig sind.

Bitte Sie Ihren Arzt, Ihnen das Blutbild zu erklären. Ein „kleines Blutbild“ enthält hauptsächlich die Werte der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen. Im „großen Blutbild“ wird außerdem angegeben, wie hoch die Prozentanteile der verschiedenen Untergruppen der weißen Blutkörperchen sind, aus denen sich ihr Gesamtwert zusammensetzt.

Verschiedene Arten weißer Blutkörperchen (vgl. **Differentialblutbild**) haben unterschiedliche Funktionen. Die **Granulozyten** (Neutrophile) sind hauptsächlich für die Bekämpfung bakterieller Infektionen zuständig. Sie spielen aber ebenso eine wichtige Rolle in der Abwehr von Pilzinfektionen. Hingegen haben Lymphozyten eine wichtige Aufgabe in der Bekämpfung sowohl von Pilz- als auch Virusinfektionen.

Äußerst wichtig ist die **absolute Neutrophilenzahl**. Man erhält diesen Wert, indem man den Prozentsatz von Neutrophilen (reife und unreife Formen) mit der Anzahl der gesamten weißen Blutkörperchen multipliziert und durch 100 dividiert [Beispiel: 20% Neutrophile von 5.000 Leukozyten/ μ l = 1.000 Neutrophile absolut]. Die Gesamtzahl der Neutrophilen setzt sich zusammen aus den „Segmentkernigen“ (reife Formen) und den „Stabkernigen“ (unreife Formen)]. Der übliche Wert der Neutrophilen liegt über 2.000/ μ l. Die absolute Neutrophilenzahl sollte wenigstens 500, besser 1.000 betragen, damit eine bakterielle Infektion ausreichend bekämpft werden kann [vgl. **Immunreaktion**].

Ihr Arzt wird auch Werte des Blutbildes beurteilen, die die Größe bestimmter Zellen sowie die Anzahl neugebildeter Zellen messen. Manche dieser zusätzlichen Informationen können sehr wichtig für die Entscheidung sein, wann und wie bestimmte Auswirkungen der Krankheit behandelt werden sollten.

Viele Eltern haben beobachtet, dass eine bakterielle oder eine virale Infektion eine erhebliche Verminderung der Blutwerte ihres Kindes zur Folge haben kann. Häufig werden die Werte anschließend auf

ihr vorheriges Niveau zurückgehen, aber oft erst Wochen oder Monate, nachdem die Infektion überstanden ist. Da Infektionen das geschwächte Knochenmark von FA-Patienten angreifen können, spricht vieles dafür, dass man sie früh und intensiv behandeln sollte.

Zusätzlich zu den üblichen Impfungen werden von einem Teil der Ärzte speziell für Fanconi-Anämie vorbeugende Impfungen gegen Windpocken empfohlen, weil diese Infektion für das Knochenmark von FA-Patienten sehr schädlich sein kann. Darüber hinaus gibt es auch Empfehlungen zur Schutzimpfung gegen Hepatitis B, weil FA-Patienten eventuell später einmal Bluttransfusionen benötigen können. Die Frage dieser speziellen Impfungen sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen.

Wann tritt die aplastische Anämie bei FA auf?

Niemand kann das Alter vorhersagen, ab wann ein Knochenmarkversagen bei FA-Patienten auftritt. Das *mittlere* Alter des Auftretens ist ungefähr 7 Jahre. Die meisten Kinder erleben erste Anzeichen von Knochenmarkversagen im Alter von 3 bis 12 Jahren. Aber bei mindestens 10% aller Betroffenen stellt sich die Diagnose erst heraus, wenn sie älter als 16 Jahre sind. Und in einem Fall war der Patient sogar 49 Jahre alt, als bei ihm Fanconi-Anämie festgestellt wurde. Einige FA-Patienten, bei denen die FA allein aufgrund von Chromosomenbruchuntersuchungen diagnostiziert wurde, hatten selbst im Alter von 30 oder gar 40 Jahren noch keine Blut- oder sonstigen körperlichen Probleme entwickelt. Deshalb ist Fanconi-Anämie nicht ausschließlich eine Krankheit von Kindern.

Bei vielen FA-Patienten können die Blutwerte über lange Zeit relativ stabil bleiben, manchmal über viele Jahre. Denken Sie daran, dass einzelne Blutwerte irreführend sein können und dass die Anzahl von Zellen der verschiedenen Zellreihen innerhalb einer Zeitperiode immer wieder steigen und fallen kann. Langzeitbeobachtungen sind wichtiger als einzelne Blutbilder, um genauer den Zustand des Knochenmarks von FA-Patienten ermitteln zu können.

[Die Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe bietet FA-Familien und behandelnden Ärzten an, auf der Grundlage gesammelter Einzelblutwerte von FA-Patienten die Quartals- und Jahresdurchschnitte der wichtigsten Zellreihen (Erythrozyten, Leukozyten, Neutrophile, Thrombozyten) zu berechnen und entsprechende Verlaufsdiagramme anzufertigen (Kontakt s. S. 28).]

Welchen weiteren medizinischen Tests sollten sich FA-Patienten unterziehen? Welche medizinischen Berichte sollten gesammelt werden?

Besprechen Sie diese Fragen mit Ihrem behandelnden Arzt. Jeder FA-Patient ist verschieden. Und es ist zu hoffen, dass schon bald der gegenwärtige Stand medizinischer Aussagen zur Fanconi-Anämie durch neue Erkenntnisse und neue Therapiemöglichkeiten überholt sein wird. Es haben sich drei wichtige Vorgehensweisen als empfehlenswert erwiesen:

erstens: Um sich später darauf stützen zu können, sollten Sie zunächst Ihr Kind möglichst gründlich untersuchen lassen. Dr. Ellis Neufeld von der Harvard Medical School hat für einen derartigen „Check-Up“ eine zweckmäßige und umfassende Liste entwickelt, die Sie mit Ihrem behandelnden Arzt durchgehen können (siehe Kapitel 6).

zweitens: FA-Familien haben die Erfahrung gemacht, dass es Kontakte zu Spezialisten enorm vereinfacht, wenn sie ihren vor Ort behandelnden Arzt bitten, eine kurze verständliche und aktuelle Zusammenfassung über die bisherige Behandlung ihres Kindes zu erstellen (wichtige Untersuchungsbefunde, Blutbilder, Medikamente, Berichte von Fachärzten, Operationen, Krankenhausaufenthalte etc.). Bestehen Sie darauf! Durch eine solche Zusammenstellung vermeiden Sie, beim Aufsuchen weiterer Fachärzte wieder alles erneut von vorn erzählen zu müssen.

drittens: Man sollte überprüfen, ob Geschwister oder unmittelbare Angehörige des Patienten als mögliche Knochenmarkspender in Frage kommen. Familien ohne passenden Geschwisterspender sollten

mit Hilfe eines erfahrenen Arztes oder Transplantationszentrums die Suche nach einem nichtverwandten Spender in Betracht ziehen.

Klonale chromosomale Veränderungen

FA-Patienten entwickeln oftmals sogenannte „klonale chromosomale Veränderungen“, die im Zusammenhang mit der Untersuchung ihrer Knochenmarkaspirate festgestellt werden können. Diese „klonalen Anomalien“ sind Veränderungen in der Struktur oder der Anzahl der Chromosomen des Patienten in bestimmten Zellen seines Knochenmarks.

Unklarheit bestand lange über die Bedeutung solcher klonalen Veränderungen bei FA-Patienten. So können die Klone wieder verschwinden oder an ihre Stelle auch andere Klone treten. Viele FA-Patienten mit solchen chromosomalen Veränderungen bleiben über Jahre stabil, und es entwickelt sich bei ihnen keine Leukämie. In anderen Fällen stellt eine klonale Anomalie manchmal den ersten Schritt auf dem Weg zur Entwicklung einer „Myelodysplasie“ oder einer „akuten myeloischen Leukämie“ (AML) dar.

Die meisten Experten stimmen darin überein, dass das Auftreten einer oder auch mehrerer klonaler chromosomaler Veränderungen auf den Übergang zu einer aggressiveren Phase im Krankheitsverlauf des Patienten hindeutet. Eine solche Entwicklung kann ein Hinweis darauf sein, dass eine intensivere Behandlung oder häufigere Kontrollen notwendig geworden sind. (Vorschläge zur Überwachung der fortschreitenden Entwicklung von klonalen Chromosomenveränderungen sowie Richtlinien zur Knochenmarktransplantation finden Sie in den Kapiteln 13, 22, 23 und 24.)

Auch in Fällen, in denen eine Transplantation noch nicht als angemessen angesehen wird, empfiehlt es sich, mit der Suche nach einem passenden Knochenmarkspender unverzüglich zu beginnen, wenn eine klonale chromosomale Veränderung nachgewiesen wurde. Die Suche nach einem Spender kann mehrere

Monate in Anspruch nehmen, und in einigen Fällen vollzieht sich die Verschlechterung im Krankheitsverlauf schnell. [In Deutschland hat sich besonders die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Neitzel am Institut für Humangenetik der Charité Berlin auf die Untersuchung von Knochenmarkproben von FA-Patienten hinsichtlich klonaler chromosomaler Veränderungen spezialisiert (vgl. Kapitel 13).]

Wie sind die Zukunftsaussichten für FA-Patienten?

Niemand kann genau wissen, wie lange ein Patient mit Fanconi-Anämie überleben wird. Diese Krankheit ist unberechenbar. Nach den Fällen zu urteilen, die dem Internationalen Fanconi-Anämie-Register gemeldet wurden, liegt die mittlere Lebenserwartung bei ungefähr 22 Jahren. *Aber die Lebenserwartung von Einzelnen kann vom „Durchschnitt“ immer sehr abweichen.*

Außerdem bezieht diese Statistik neuere medizinische Fortschritte nicht mit ein. Neue wissenschaftliche Entdeckungen, die zum Teil durch den Fanconi Anemia Research Fund ermöglicht wurden, bilden die Grundlage für lebensverlängernde Behandlungsmöglichkeiten und für bessere Erfolgsaussichten der Knochenmarkstransplantation. Die derzeitigen Forschungsprojekte konzentrieren sich weiterhin auf diese wichtigen Zielsetzungen. Jedoch werden aufgrund ihrer gestiegenen Lebenserwartung bei mehr FA-Patienten als bisher Krebserkrankungen auftreten. Diese Entwicklung muss Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Bemühungen sein. Trotz sehr mutmachender Fortschritte in der FA-Genforschung haben wir noch immer kein umfassendes Verständnis über die Rolle und Funktion der FA-Gene.

Können Patientinnen oder Patienten mit FA jemals eigene Kinder bekommen?

Die Fachliteratur zeigt, dass von 110 weiblichen FA-Patienten, die das Alter von 16 Jahren oder mehr erreicht haben, 15% schwan-

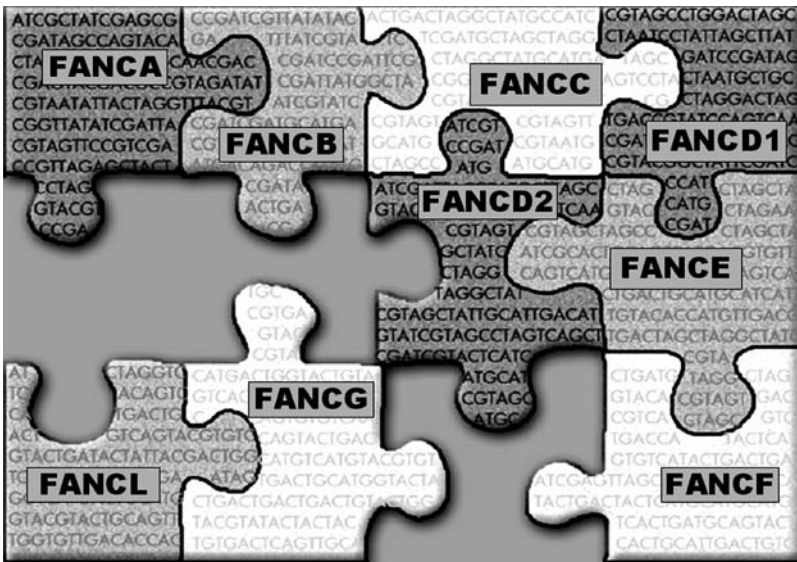
ger wurden. Eine frühere Studie berichtete von 26 Schwangerschaften, die zu 17 Geburten und zu 16 überlebenden gesunden Kindern führten (vgl. Kapitel 25).

Die meisten Frauen hatten niedrige Blutwerte während der Schwangerschaft und benötigten häufig Transfusionen. Trotzdem starb niemand während der Schwangerschaft. Die meisten Mütter erholten sich mit ihren Blutwerten nach der Geburt des Babys. Tragischerweise starben später neun Mütter aufgrund von FA-Komplikationen. Sieben von ihnen litten an Krebs.

Die Fruchtbarkeit bei Männern mit Fanconi-Anämie ist reduziert. Die Literatur berichtet nur von 3 Männern mit FA, die Väter wurden.

WIEVIELE FA-GENE FEHLEN NOCH?

Nach der Entdeckung des ersten Fanconi-Anämie-Gens im Jahre 1992 durch die Arbeitsgruppe von Prof. Buchwald in Toronto/Kanada (*FANCC*) konnten inzwischen 8 weitere FA-Gene identifiziert werden (Stand März 2005). Besonders erfolgreich bei den Entdeckungen war das Institut von Prof. Hans Joenje in Amsterdam. Inzwischen steht fest, dass alle bislang gefundenen FA-Gene in den Körperzellen zusammenarbeiten. Kinder, bei denen die Funktion eines dieser FA-Gene defekt ist, leiden oft schon im Mutterleib unter Beeinträchtigungen. Die Erforschung der bereits entdeckten FA-Gene und die Suche nach den noch fehlenden Genen wird mit großem Einsatz fortgesetzt. Schnellstmöglich soll das „**Fanconi-Anämie-Gen-Puzzle**“ vervollständigt und die Funktion des Gesamt-Komplexes entschlüsselt werden. Für die Zukunft werden so bessere Heilbehandlungen für die Patienten erhofft.



„Das Fanconi-Anämie-Gen-Puzzle“

© Freie Universität Amsterdam, Medizinisches Zentrum, Prof. Hans Joenje
(Grafik aktualisiert durch Prof. H. Höhn, Universität Würzburg, 2005)

Kapitel 2

Behandlung und Therapie der Fanconi-Anämie

Dave und Lynn Frohnmayer

Eugene, Oregon / USA, Gründer der „FA Support Group, USA“
Mitbegründer des FARF, Herausgeber „FA Family Newsletter“

Welche Möglichkeiten bestehen für die Behandlung des Knochenmarkversagens bei Fanconi-Anämie? Auf diese Frage gibt es keine einfache Antwort. Die medizinischen Einflussmöglichkeiten, akut Erkrankte durch gezielte Maßnahmen erheblich länger am Leben zu erhalten, haben sich ständig gebessert. Transfusionsbehandlungen, Antibiotika und eine gute fachliche Betreuung durch das Krankenhaus können zumindest für eine bestimmte Zeit sehr hilfreich sein.

Längerfristige Therapien entfallen auf vier Kategorien: Knochenmarktransplantation, medikamentöse Therapie (**Androgene** und **Kortikoide**), synthetische „Wachstumsfaktoren“ (**Zytokine**) - und für die Zukunft hoffentlich auch Gentherapie.

Knochenmarktransplantation für FA-Patienten

Eine erfolgreiche Knochenmark- oder Stammzelltransplantation (KMT bzw. HSCT) kann Probleme beseitigen, die mit dem Knochenmark zusammenhängen (Anämie, **Neutropenie**, Thrombozytopenie oder Leukämie). FA-Patienten behalten jedoch ihr hohes Risiko für die spätere Entwicklung von Krebserkrankungen, die nicht die Knochenmarkzellen betreffen, und sie können nach wie vor unter Problemen leiden, die mit anderen Organen des Körpers zusammenhängen.

Glücklicherweise hat sich in den letzten Jahren die Erfolgsrate der Transplantation für FA-Patienten verbessert. Neue Behand-

lungsprotokolle haben dazu geführt, dass die Überlebensrate von Patienten, die mit Stammzellen eines **HLA**-identischen Geschwisterspenders transplantiert wurden, jetzt über 80% beträgt. Bei Transplantationen von einem unverwandten passenden Spender scheinen es inzwischen (Stand 2005) mehr als 60% zu sein (zu Fragen der HLA-Gewebetypisierung siehe Kapitel 21).

Vor der Transplantation muss das eigene Knochenmark des Patienten zerstört oder unterdrückt werden, um Raum für das neue, gesunde Knochenmark zu schaffen und ihm das Anwachsen zu ermöglichen. Das vorhandene Immunsystem muss verdrängt werden, um eine Abstoßung des Transplantats zu vermeiden. Mit einer als „Konditionierung“ bezeichneten Behandlung wird der Patient für die Transplantation vorbereitet.

Das Körpergewebe von FA-Patienten ist meistens sehr empfindlich in Bezug auf die Medikamente, die zur Vorbereitung auf die Transplantation benutzt werden. Patienten mit einem passenden Geschwisterspender sollten „modifizierte“ (reduzierte) Dosen dieser Konditionierung erhalten. Patienten mit einer Myelodysplasie und erhöhter **Blastenzahl** benötigen sofort intensivere Protokolle zur Konditionierung, um die Präleukämie oder Leukämie zu beseitigen. Aber auch diese höher dosierte Vorbehandlung ist immer noch deutlich reduziert im Vergleich zu der, die einem Nicht-FA-Patienten gegeben wird.

Bei Knochenmarktransplantationen für FA-Patienten können schwerwiegende Komplikationen auftreten. Die Wahrscheinlichkeit dieser Komplikationen vergrößert sich, wenn es sich beim Knochenmarkspender nicht um einen perfekt passenden Geschwisterspender handelt.

Eine „Spender-gegen-Wirt-Reaktion“ [englisch: graft-versus-host disease/reaction, abgekürzt GVHD oder auch GVH-Reaktion] tritt auf, wenn eine bestimmte Unterform der Lymphozyten des Spenders (die T-Zellen) die Zellen des Patienten als fremd erkennt und angreift. Diese Reaktion gegen den Empfänger kann leichte vorübergehende Symptome wie z. B. Hautausschlag zur Folge haben, kann aber auch zu schweren lang anhaltenden Sympto-

men, zu Organversagen und sogar zum Tode führen. Einige der Transplantationszentren entfernen die T-Zellen vor der Transplantation aus dem Spenderknochenmark (sogenannte T-Zell-Depletion) mit der Absicht, das Risiko einer Spender-gegen-Wirt-Reaktion zu vermindern.

Zur Transplantatabstoßung kommt es dagegen, wenn die Lymphozyten des Patienten das neue Knochenmark angreifen und dadurch ein Anwachsen verhindern. Seit einigen Jahren setzen die Transplantationszentren ein neues Medikament mit dem Namen Fludarabin zur Vorbereitung auf die Knochenmarktransplantation ein. Die bisherigen Ergebnisse weisen darauf hin, dass dieses Medikament von FA-Patienten besser vertragen wird und es das Risiko einer Transplantatabstoßung entscheidend vermindert.

Die Erfolgsaussichten für eine Transplantation sind am besten bei jungen Patienten, die in guter klinischer Verfassung sind und bei einer noch unkomplizierten aplastischen Anämie nur wenige oder noch gar keine Transfusionen erhalten haben. Ein HLA-passender Geschwisterspender erhöht die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Transplantation. Komplikationen im Verlauf der FA, wie Myelodysplasie oder eine bereits ausgebrochene Leukämie, bedürfen einer aggressiveren Konditionierung und verringern die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Ausgangs.

1. Transplantationen von passenden Geschwisterspendern

Die Wahrscheinlichkeit ist 1 in 4 (25%), dass ein anderes Kind in der Familie denselben Gewebetyp hat, wie das erkrankte Kind. Zur Unterstützung einer langfristigen Planung sollte eine Gewebetypisierung von Geschwistern so bald wie möglich nach der FA-Diagnose durchgeführt werden.

Die statistische Wahrscheinlichkeit ist ebenfalls 1 in 4, dass noch ein weiteres Geschwisterkind von Fanconi-Anämie betroffen ist. Aus diesem Grund ist es unbedingt erforderlich, Blutproben von allen Geschwistern untersuchen zu lassen, um wirklich sicher zu sein, dass sie keine Fanconi-Anämie haben. Eine Familie

sollte niemals ihre Zustimmung geben, dass mit einer Transplantation begonnen wird, ohne dass zuvor sichergestellt wurde, dass der Geschwisterspender selbst frei von FA ist.

Die meisten Transplantationsexperten sind derzeit der Meinung, dass man anstelle des Versuchs einer Androgentherapie eine Transplantation durchführen sollte, wenn in der Familie ein passender Spender vorhanden ist. Auch sollte diese Transplantation durchgeführt werden, bevor der Patient transfusionsabhängig geworden ist. Denn die Zahl und Art der Transfusionen, die ein FA-Patient erhalten hat, könnte Einfluss auf die spätere Erfolgsrate der Knochenmarktransplantation haben (vgl. Kapitel 22 und 23).

2. Nabelschnurblut-Transplantationen von Geschwisterkindern

Seit mehreren Jahren werden auch bei Fanconi-Anämie erfolgreich Transplantationen mit Stammzellen aus dem Nabelschnurblut von HLA-passenden neugeborenen Geschwistern durchgeführt. Das Nabelschnurblut kann nach der Geburt untersucht und gegebenenfalls zunächst eingefroren werden, um es später zu nutzen.

3. Transplantationen von alternativen Spendern

Verschiedene Transplantationszentren haben weltweit Knochenmarktransplantationen bei FA-Patienten mit Knochenmark von unverwandten Spendern oder nicht optimal HLA-passenden verwandten Spendern durchgeführt. Bis vor wenigen Jahren waren die Ergebnisse nicht annähernd so erfolgreich wie bei Verwendung passender Geschwister-Transplantate, aber neue Verfahren haben die Erfolgsrate wesentlich verbessern können (vgl. Kapitel 22 und 24).

FA-Patienten, die Transplantationen von nichtverwandten Spendern oder nicht optimal passenden Verwandtenspendern erhalten, benötigen eine intensivere Vorbehandlung im Vergleich zu Trans-

plantationen mit perfekt passenden Spendern. Falls Sie eine Fremdspender-Transplantation oder eine Transplantation mit nicht optimal passenden Verwandtenspendern in Betracht ziehen, *sollten Sie sich vorher ausführlich über den neuesten Stand dieser Verfahren informieren.*

Es kann mehrere Monate in Anspruch nehmen, einen passenden Fremdspender ausfindig zu machen. Deshalb sollte, wenn Sie und Ihr Arzt zusammen mit einem Transplantationszentrum eine Fremdspender-Transplantation in Erwägung ziehen, *idealerweise mit einer Spendersuche begonnen werden, bevor es zu einer medizinischen Krise kommt, die diese Behandlung nötig macht.*

[Anlaufstelle für eine Spendersuche ist in Deutschland das Zentrale Knochenmarkspenderregister in Ulm, das mit allen internationalen Registern vernetzt ist, die mittlerweile mehr als 9,5 Millionen Spender erfasst haben (Stand 2005).]

Zahlreiche Transplantationszentren experimentieren mit neuen Behandlungsprotokollen, um das Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen wie GVHD, Transplantatabstoßung und Infektionen zu reduzieren und gleichzeitig die Vorbehandlungsprotokolle besser verträglich zu machen. Fast überall wird bei der Konditionierung vor einer KMT inzwischen Fludarabin verwendet, das sehr hilfreich bei der Vorbeugung einer Transplantatabstoßung ist. Aufgrund des erhöhten Krebsrisikos bei FA versuchen zunehmend mehr Transplantateure auf eine Bestrahlung zu verzichten. Einige Zentren verwenden die T-Zell-Depletion, um das Risiko einer GVHD entscheidend zu vermindern. Darüber hinaus bemühen sich die Ärzte derzeit intensiv um das Aufspüren und die Behandlung von Infektionsherden vor Durchführung der Transplantation. In einigen Zentren werden aus dem peripheren Blut gewonnene Stammzellen verwendet, welche das Anwachsen des Transplantats begünstigen können. Andere Zentren berichten über Erfahrungen, dass KMT's mit Stammzellen aus dem Knochenmark der Spender erfolgreicher verlaufen sind. Insgesamt haben die neuen Verfahren zu einem deutlichen Anstieg der Erfolgsrate bei Knochenmarktransplantationen beigetragen.

Es besteht keine einheitliche Meinung über den Zeitpunkt, wann eine Knochenmarktransplantation durchgeführt werden soll. Viele Faktoren, wie z. B. der Grad der HLA-Übereinstimmung zum vorhandenen Spender, der gegenwärtige Zustand des Patienten und die augenblicklich verfügbaren Verfahren und Erfolgsraten, müssen mit in die Überlegungen einbezogen werden. Bei der Entscheidungsfindung können das Deutsche FA-Protokoll und die angeschlossenen Zentren behilflich sein (siehe S. 334).

Prof. Dr. Richard Harris, Direktor des Knochenmarktransplantationsprogramms am Kinderkrankenhaus in Cincinnati hat weltweit statistische Daten im Zusammenhang mit Knochenmarktransplantationen bei FA-Patienten zusammengetragen (vgl. Kapitel 23). Prof. Dr. John Wagner vom Knochenmarktransplantationsprogramm der Kinderklinik an der Universität von Minnesota sowie Dr. Wolfram Ebell von der Universitätsmedizin der Charité Berlin beschreiben in den Kapiteln 22 und 24 den augenblicklichen Stand und die Herausforderungen bei Transplantationen vor allem mit alternativen Spendern.

Medikamentöse Therapie bei FA-Patienten

Zwischen 50 und 75% aller FA-Patienten sprechen auf eine Gruppe von Medikamenten an, die unter dem Namen Androgene bekannt sind. Androgen-Abkömmlinge, wie beispielsweise Oxymetholon (Handelsname z. B. Anapolon®), sind synthetisch hergestellt und wirken wie männliche Hormone, die die Produktion einer oder mehrerer Blutzellarten über längere Zeit stimulieren können.

Androgene sind am wirksamsten zur Verbesserung des roten Blutbildes. Die Produktion von Blutplättchen und weißen Blutkörperchen wird ebenfalls stimuliert, wenn auch wohl seltener. Androgene verlängern das Leben von vielen FA-Patienten, aber sie sind keine „Heilungsmethode“. Die meisten Patienten reagieren irgendwann nicht mehr auf Androgene, obwohl einige über viele Jahre hin verbesserte Blutwerte haben. Es ist nicht bekannt, wie Androgene genau wirken und warum sie nicht bei jedem FA-Patienten erfolgreich sind.

Androgene können ernste Nebenwirkungen haben, die jedoch abnehmen oder ganz verschwinden, wenn die gewöhnlich recht hohe Anfangsdosis nach einem erfolgreichen Ansprechen wieder deutlich reduziert werden kann. Androgene haben vor allem vermännlichende Effekte. Außerdem können sie Leberkrankheiten verursachen. Die Voraussetzungen zur Einnahme des Medikamentes, die Wahl der Dosierung, die möglichen Nebenwirkungen und die Ergebnisse der Verlaufsuntersuchungen sollten immer sehr gründlich mit dem behandelnden Arzt besprochen werden (vgl. Kapitel 10 und 11 für hilfreiche Richtlinien bzw. Anmerkungen zur Androgentherapie).

[Es gibt auch Empfehlungen, parallel zur Therapie mit Androgenen eine geringe Menge an Nebenrindenhormon-Abkömmlingen (Kortikoiden) wie z. B. Prednison (siehe ebenfalls Kapitel 10) zu verabreichen. In Einzelfällen konnten auch Behandlungen allein mit Kortikoiden (ohne Androgene) nachweislich die Blutproduktion von FA-Patienten stabilisieren.]

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren bei FA

In den letzten Jahren sind zunehmend Substanzen identifiziert und produziert worden, die unter dem Namen **Hämatopoetische Wachstumsfaktoren** bekannt wurden. [Der Name „Wachstumsfaktor“ bezieht sich darauf, dass sie das Wachstum von blutbildenden Zellen stimulieren.] Wachstumsfaktoren sind in natürlichen Mengen bereits im Körper vorhanden. Die Gabe dieser Faktoren bei Patienten mit Blutbildungsstörungen kann die Produktion wichtiger Zellbestandteile des Blutsystems anregen. Bei Fanconi-Anämie-Patienten wurden vorwiegend „G-CSF“ und „GM-CSF“ mit Erfolg getestet. Bei einer G-CSF-Studie mit 11 Patienten kam es bei allen Patienten zu einem Anstieg der Neutrophilenwerte. [Einige der Patienten zeigten ebenfalls Anstiege in ihren Hämoglobin- oder Thrombozytenwerten während der G-CSF- bzw. GM-CSF-Therapie.]

In der [2003 neu aufgelegten] Broschüre „*Fanconi Anemia - Standards for Clinical Care*“ kommen die beteiligten Wissenschaftler zu folgenden Schlussfolgerungen: Wenn der Neutro-

philenvwert entweder ständig unter $500/\text{mm}^3$ liegt oder es trotz eines höheren Wertes zu infektionsbedingten Komplikationen kommt, sollte G-CSF oder GM-CSF zum Einsatz kommen. Von beiden Wirkstoffen wurde gezeigt, dass sie die Neutrophilenzahl bei FA-Patienten erhöhen können. [Studien, in denen die Wirksamkeit von G-CSF mit GM-CSF verglichen wird, sind bei FA-Patienten bislang nicht durchgeführt worden.]

Einige Patienten, bei denen Androgene nicht wirksam waren, wurden mit **Erythropoetin** behandelt, jedoch gibt es keine veröffentlichten Daten über die Anwendung dieses Blutwachstumsfaktors bei FA-Patienten. Lediglich in einer Klinik soll es zu einer 30%igen Erfolgsrate unter gleichzeitiger Behandlung mit Erythropoetin und G-CSF gekommen sein. Allerdings wurden auch diese Daten bislang nicht publiziert und ähnliche Erfolgsraten sind auch bei Behandlung mit G-CSF allein erzielt worden.

Gegen Ende des Jahres 1999 wurde von einer Klinik berichtet, dass der Einsatz von Interleukin 11 (IL-11) die Produktion von Thrombozyten stimuliert. Bisher wurden 4 Patienten mit diesem Wachstumsfaktor behandelt. Jedoch kam es bei keinem dieser Patienten zu einer wirklich überzeugenden Verbesserung, so dass man diesen therapeutischen Ansatz nicht als erfolgreich bezeichnen kann. Entsprechend wurde diese Studie auch abgebrochen, da die Wahrscheinlichkeit einer Erfolgsrate in keinem angemessenen Verhältnis zu den möglichen Nebeneffekten der Behandlung stand.

[Aufgrund des theoretischen Risikos, dass Zytokine zu einer Ausbreitung von Zellen bei FA-Patienten führen könnten, die bereits chromosomale Veränderungen aufweisen, raten Experten dazu, das Knochenmark sowohl vor Beginn einer Behandlung mit Wachstumsfaktoren wie auch während der Therapie alle 6 Monate von erfahrenen Fachkräften morphologisch (hinsichtlich des äußeren Zustands der Zellen) wie auch zytogenetisch (hinsichtlich möglicher Chromosomenveränderungen) untersuchen zu lassen.

Augenblicklich sind keine Studien verfügbar, die auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Zytokinbehandlung und

dem Entstehen von Leukämien hinweisen. Für den Fall einer zwingenden klinischen Notwendigkeit, mit einer Zytokintherapie zu beginnen, gibt es keine Hinweise in der Literatur, die ausdrücklich nahe legen, FA-Patienten mit chromosomalen Veränderungen nicht mit Zytokinen zu behandeln. Der Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren in einer solchen Situation sollte in enger Einbindung von Experten bei der Behandlung von FA-Patienten erfolgen (vgl. Kapitel 10).

Auch in der Bundesrepublik werden vereinzelt FA-Patienten, die unter einer ständigen Infektionsgefährdung durch stark erniedrigte Granulozytenwerte leiden, mit G-CSF (deutsche Handelsnamen „Neupogen®“ bzw. „Granocyte®“) behandelt. Durch regelmäßige Injektionen kann zumindest bei einem Teil von ihnen längerfristig eine ausreichende Steigerung der Granulozytenwerte erreicht werden.]

Fanconi-Anämie-Gene [und Fragen zu einer eventuell möglichen Gentherapie]

Die molekularbiologische Forschung der letzten Jahre konnte zeigen, dass FA-Patienten trotz vieler klinischer Gemeinsamkeiten in mindestens 11 verschiedene **Komplementationsgruppen** fallen [sehr wahrscheinlich sind es noch mehr]. Daraus kann geschlossen werden, dass Defekte von mindestens 11 Genen die vielfältigen klinischen Merkmale verursachen können, die wir Fanconi-Anämie nennen.

Von Seiten der Forschung wird gegenwärtig untersucht, wie die verschiedenen FA-Proteine miteinander kooperieren. Es ist damit zu rechnen, dass wir in absehbarer Zeit besser verstehen werden, wie ein Defekt in jedem einzelnen dieser Proteine die unterschiedlichen Symptome der Fanconi-Anämie verursacht.

In betroffenen Familien konnten nur deshalb eines oder mehrere Kinder mit dieser Krankheit geboren werden, weil zufälligerweise beide Elternteile eine versteckte Mutation in jeweils demselben der mindestens 11 FA-Gene haben.

Aufgrund des bei Fanconi-Anämie typischen Erbgangs (vgl. Kapitel 8) liegt bei jedem Kind, das in solchen Familien geboren wird, die Chance bei 1 in 4 (25%), dass es mit Fanconi-Anämie zur Welt kommen wird. Die Chance ist 1 in 2 (50%), dass das Kind ein Träger für die Fanconi-Anämie sein wird, ohne jedoch selbst Symptome zu zeigen. Ebenfalls bei 1 in 4 liegt die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind weder krank noch Träger ist.

1. Welche Rolle spielen Gene und Chromosomen in menschlichen Zellen?

Der menschliche Körper besteht aus Billionen von Zellen. Innerhalb jeder dieser Zellen gibt es 23 Paare von ererbten **Chromosomen**, die Tausende von Genen enthalten. **Gene** tragen den Code, den die Zellen brauchen, um die verschiedenen Proteine (Eiweiße) herzustellen. Diese Proteine helfen zu bestimmen, wie unser Körper aussieht, wie er sich verhält und wie wir mit den Anforderungen des Lebens zurechtkommen können (vgl. Kapitel 9).

2. Weiß man, warum defekte FA-Gene krank machen?

Wenn ein FA-Gen defekt ist, kann die Zelle ein lebenswichtiges Protein [Eiweiß] nicht produzieren, das für eine normale Zellfunktion benötigt wird. Die genaue Funktion der FA-Proteine ist zurzeit noch nicht bekannt. Neun FA-Gene (für die Komplementationsgruppen FA-A, FA-B, FA-C, FA-D1, FA-D2, FA-E, FA-F, FA-G und FA-L) wurden bereits gefunden.

Zahlreiche Laboratorien untersuchen die entdeckten FA-Gene in den Zellen gesunder Personen. Außerdem untersuchen sie die Proteinprodukte, die im Normalfall von diesen Genen gebildet werden. Nach Komplementations- und Mutationsanalyse gehören in den USA etwa 90% der FA-Patienten zu den 3 häufigsten Untergruppen (FA-A 65%, FA-C 15% und FA-G 10%). Diese Prozentzahlen können sich jedoch von Land zu Land je nach lokaler Verbreitung einzelner FA-Gendefekte unterscheiden.

[In Europa findet sich derzeit folgende Verteilung: FA-A 66%, FA-G 9% und FA-C 10%. Die selteneren Gruppen teilen sich wie folgt auf: FA-B 1%, FA-D1 3%, FA-D2 3%, FA-E 2%, FA-F 2% und FA-L weniger als 1%. Diese Prozentanteile schließen FA-Patienten, die bislang keiner der bekannten Komplementationsgruppen zugeordnet werden konnten, nicht mit ein. In anderen Untersuchungen werden sie in die Gesamtzahl aller Patienten mit eingerechnet. Dadurch variieren die für die einzelnen Untergruppen ermittelten Anteile geringfügig je nach Quelle (vgl. Kapitel 17 und 18).]

3. Gegenwärtiger Stand der Gentherapie bei FA

Wir kennen mindestens 8 Forschungseinrichtungen in den USA, Kanada und Europa, die sich mit der Gentherapie bei der Fanconi-Anämie befassen. Erste klinische Studien wurden mit einer kleinen Anzahl von FA-Patienten der Untergruppen FA-C und FA-A durchgeführt (vgl. Kapitel 31).

Vor dem erfolgreichen Einsatz von Gentherapien bei der Fanconi-Anämie müssen mindestens drei große Probleme gelöst werden:

- erstens: Wie lassen sich gesunde Kopien des benötigten Gens in genau die richtigen Zellen von FA-Patienten (im Allgemeinen Stammzellen) *einbauen*?
- zweitens: Wie kann das neue Gen dazu gebracht werden, so *abgelesen* zu werden, dass möglichst die richtige Menge des fehlenden Proteins produziert wird, welches FA-Patienten für ihren Organismus und das Blutsystem benötigen?
- drittens: Können sich die Zellen, die das korrigierte Gen enthalten, so zahlreich *vermehrten*, dass der Effekt auf den Körper dauerhaft ist?
- [viertens: Wie kann die Sicherheit von Gentherapien entscheidend verbessert werden, damit vor allem Leukämien, wie 2002 bei zwei in Frankreich zunächst erfolgreich mit Gentherapie behandelten Patienten geschehen, nicht mehr

auftreten können? (Es handelte sich um zwei kleine Kinder, die mit der erblichen Immunschwäche „SKID“ geboren wurden (vgl. ebenfalls Kapitel 31.)

Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses *Handbuchs* stehen endgültige Antworten auf diese wichtigen Fragen noch aus. Falls sich die Aussicht auf Gentherapie kurzfristig nicht erfüllen lassen sollte, bliebe zu hoffen, dass ein umfassenderes Verständnis der Funktion der gesunden Fanconi-Anämie-Gene zur Entwicklung neuer medikamentöser Therapien für FA-Patienten führen könnte. Ziel wären Medikamente, die in der Lage sind, den Knochenmarkdefekt zu korrigieren. Darüber hinaus sollten sie möglichst auch Defekten in anderen Zellen des Körpers entgegenwirken können.]

Anmerkungen zur Frage der Krebserkrankungen

FA-Patienten haben ein besonders hohes Risiko für Krebserkrankungen der Mundhöhle sowie der oberen Atmungs- und Verdauungsorgane. Zusätzlich haben Frauen mit FA ein höheres Risiko für Krebserkrankungen im Genitalbereich. Diese Risiken bestehen auch nach einer erfolgreichen Knochenmarktransplantation weiter.

Krebserkrankungen im Mundbereich beginnen als kleine Wunden (Ulzera), aufgeriebene Stellen oder weiße bzw. rötliche Flecken. Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Handbuchs sind uns verschiedene klinische Studien bekannt, welche derartige Vorstufen von Krebserkrankungen im Mundbereich intensiv behandeln, um die Entstehung von sogenannten „squamösen Zellkarzinomen“ zu verhindern.

Das erhöhte Krebsrisiko ist ein Gebiet, auf dem weitere Forschung dringend erforderlich ist. Denn je mehr FA-Patienten durch die Transplantation von ihrem Knochenmarkversagen geheilt werden, umso länger leben diese Patienten und umso höher ist daher ihr Risiko, an Krebs zu erkranken. Daher sollte bei allen FA-Patienten eine gezielte Krebsfrüherkennung durchgeführt werden (vgl. Kapitel 26, 27, 28 und 29).

Kapitel 3

Mit der Fanconi-Anämie leben

Dave und Lynn Frohnmayer

Eugene, Oregon / USA, Gründer der „FA Support Group, USA“
Mitbegründer des FARF, Herausgeber „FA Family Newsletter“

Wir schreiben dieses Kapitel aus dem Blickwinkel von betroffenen Eltern, deren Kinder Fanconi-Anämie haben. Aber es gibt auch erwachsene FA-Patienten, und wir sind uns bewusst, dass auch ihre Familien größtenteils mit den gleichen Gefühlen und Erfahrungen zu kämpfen haben. Wir hoffen, dass dieses Kapitel wie auch der Anhang D (Adressen für die weitere Unterstützung) eine Hilfe für all diejenigen bietet, die sich der Herausforderung zu stellen haben, mit der Fanconi-Anämie leben zu müssen.

Mit der Tatsache zu leben, dass Ihr Kind eine eventuell tödliche Krankheit hat, ist die schwierigste Herausforderung, mit der die meisten von uns bisher je konfrontiert wurden. Ihr Leben verändert sich augenblicklich und radikal. Sie haben nicht mehr den Luxus, sich über Dinge Sorgen zu machen, die die Zeit und die Aufmerksamkeit Ihrer Freunde und Nachbarn in Anspruch nehmen. Zu allererst konzentrieren sich Ihre Sorgen und Ihre Energien ausschließlich auf das Leben und die Gesundheit Ihres Kindes oder Ihrer Kinder.

Möglicherweise fühlen Sie sich isoliert und allein. Wahrscheinlich empfinden Sie, dass Sie nicht mehr vieles gemeinsam haben mit anderen Menschen. Depressionen, Furcht und Angst vor der Zukunft begleiten Sie täglich. Zuvor glückliche Ehen unterliegen einer unglaublichen Spannung, weil jeder Ehepartner auf seine eigene Weise die vernichtenden Veränderungen verkraften muss. Obwohl beide Partner ein tiefes Bedürfnis nach Unterstützung und Hilfe verspüren, haben sie kaum mehr ausreichend Energie, auf die emotionalen Bedürfnisse des anderen einzugehen.

Was sind die üblichen Reaktionen auf die Diagnose einer Fanconi-Anämie?

Die Diagnosestellung einer FA verursacht Schock, Verwirrung, Verdrängung, Wut und Gefühle der Hilflosigkeit bei der betroffenen Familie. Das ist mehr als verständlich. Im Kapitel 4 beschreiben wir, welche einzelnen Stufen gefühlsmäßiger Reaktionen FA-Familien nach der Diagnose durchlaufen können. Vielleicht finden Sie in diesem Artikel Anregungen, die für Sie nützlich sind.

Viele Eltern empfinden auch intensive Gefühle von Schuld und Scham, nachdem die Krankheit bei ihrem Kind diagnostiziert wurde. Aber diese eigenen Schuldzuweisungen führen zu nichts. *Jeder einzelne Mensch trägt irgendwelche defekten Gene in sich.* Nur ein unvorhersehbares Zusammentreffen bestimmter Vererbungsmuster hat zu diesem seltenen Ereignis geführt. Es gab für Sie keine Möglichkeit, dies zu verhindern oder schon vorher davon zu wissen. Und es gibt keinen Grund, sich dafür schuldig zu fühlen!

Ziehen Sie ebenfalls die Möglichkeit in Betracht, dass sich auch andere Mitglieder Ihrer Familie, wie z. B. Großeltern, mitverantwortlich für die Krankheit Ihres Kindes fühlen könnten. So wie Sie als Eltern keine Schuld an dem Entstehen der Krankheit tragen, sollten Sie deutlich machen, dass auch andere nicht den Fehler dafür bei sich suchen müssen.

Was sollte dem FA-Kind über seine Krankheit und die Behandlung gesagt werden?

Sie sollten dieses Thema mit Vorsicht behandeln, weil es darauf keine „richtige“ Antwort gibt. Man sollte das Alter des Kindes, sein Interesse und seine Fähigkeit, die Diagnose zu verstehen, in seine Erwägungen mit einbeziehen. Einige der jungen Patienten sind mit den wichtigsten Grundinformationen zufrieden und machen ganz deutlich, wenn sie nicht länger über ihre Krankheit sprechen wollen. Andere Kinder möchten erheblich mehr darüber erfahren.

Manche Kinder reagieren betroffen oder auch wütend, wenn sie spüren, dass ihre Eltern ihnen etwas verheimlichen. Sie ahnen, dass es um sie geht und es verwirrt sie zutiefst, wenn sie erleben, wie ihre Eltern ängstlich miteinander flüstern und nur mit Mühe ihre Tränen unterdrücken können. Wenn Kinder auf diese Art spüren, dass Informationen von ihnen ferngehalten werden, kann dies ihre Ängste nur noch verschlimmern - mit nachhaltigen Folgen für ihr Gefühlsleben.

Insgesamt sind wir davon überzeugt, dass die meisten Kinder Informationen über ihre Krankheit haben wollen und sie auch brauchen. Man sollte mit ihnen über ihre Fanconi-Anämie reden mit Begriffen, die sie verstehen können. Eltern und andere Bezugspersonen sollten die Fragen eines Kindes in einer unterstützenden und gleichzeitig direkten und ehrlichen Art beantworten. Dabei hilft es, möglichst auch positive Dinge hervorzuheben.

Die Betroffenen sollten wissen, dass sich die Forschung in schnellen Schritten vorwärts bewegt und dass verbesserte Therapien für diese Krankheit kommen werden. Wenn irgend möglich, sollten wir trotz aller Sorgen versuchen, zuversichtlich zu denken und diese Zuversicht auch auf unsere Kinder übertragen. Wenn Kinder auf das Leben mit dieser Krankheit mit seelischem Schmerz und Verhaltensauffälligkeiten reagieren, kann es außerordentlich heilsam sein, die Hilfe einer psychologisch geschulten Fachkraft in Anspruch zu nehmen.

Welche Reaktionen gibt es bei Geschwistern und anderen Familienmitgliedern?

Denken Sie daran, dass eine ernste Krankheit wie die FA die ganze Familie betrifft, nicht nur den Patienten. Jedes Familienmitglied braucht seelische Unterstützung. Jeder Einzelne in der Familie kann auf die Diagnose der FA auf verschiedene Weise mit Trauer oder Angst reagieren. Einige weinen, andere verstummen und ziehen sich zurück. Diese Emotionen sind nur allzu verständlich. Jede Person muss auf ihre eigene Weise trauern und Gefühle ausdrücken dürfen. Jede Familie braucht in einer solchen Situation

Menschen, die einfach nur da sind und zuhören können. Oft braucht es nicht mehr, als einfach nur die Nähe und den seelischen Rückhalt von anderen zu spüren, um sich öffnen zu können und aufgestaute Gefühle, Ängste, Schmerzen und Trauer herauslassen zu können. Zusätzlich zu Gesprächen in der Familie sollte jeder auch Möglichkeiten suchen, sich seinem sozialen Umfeld anzuvertrauen.

Was sollte dem näheren Umfeld gesagt werden?

Diese Entscheidung müssen Sie selbst treffen. Wir zum Beispiel haben alle Informationen frei weitergegeben und dadurch unschätzbaren seelischen Rückhalt und konkrete Hilfe erhalten. Wir empfehlen Ihnen, sich trotz etwaiger Vorbehalte auch nach außen hin zu öffnen. Wir möchten Ihnen Mut machen, darauf zu vertrauen, dass Sie trotz vielleicht einzelner Enttäuschungen insgesamt mit einem großen Maß an Unterstützung und Verständnis belohnt werden.

Wo kann man sonst noch seelische oder auch anderweitige Unterstützung erhalten?

Familien können häufig eine Reihe von Unterstützungsmöglichkeiten und Selbsthilfegruppen vor Ort in Anspruch nehmen. Ihr Arzt oder Ihr Krankenhaus sollte in der Lage sein, Sie an die zuständigen Stellen an Ihrem Wohnort zu verweisen. Eine Auflistung von öffentlichen und privaten Einrichtungen und Organisationen auf überregionaler Ebene, an die Sie sich bei Bedarf wenden können, finden Sie einschließlich Telefonnummern und Adressen im Anhang D.

Was kann einem außerdem helfen, mit der Diagnose fertig zu werden?

Es wird zwar oft davon gesprochen, aber dennoch ist es notwendig, immer wieder daran zu erinnern: Trotz all der schlimmen

Sorgen - vernachlässigen Sie nicht sich selbst! Achten Sie auf sich und Ihre Gesundheit! Ernähren Sie sich gesund und bewegen Sie sich ausreichend! Vermeiden Sie Lebensgewohnheiten, die Ihrer Gesundheit schaden! Lernen Sie, sich auf Freunde und Verwandte zu verlassen und teilen Sie Ihre Gefühle so offen wie möglich mit.

Bemühen Sie sich, die Aktivitäten und Interessen, die Sie hatten, bevor die Fanconi-Anämie in das Leben Ihrer Familie trat, zu erhalten. Versuchen Sie, die Bewältigung der Krankheit nicht zu Ihrem einzigen Lebensinhalt zu machen, auch wenn es in Zeiten gesundheitlicher Krisen kaum möglich sein wird, diesen Vorsatz aufrecht zu erhalten. Denken Sie daran, dass auch Ihr Ehepartner und Ihre gesunden Kinder Zeit und Aufmerksamkeit von Ihnen brauchen.

Versuchen Sie möglichst nicht, solange die Umstände dies möglich machen, sich die Gegenwart mit ständigen Sorgen über die Zukunft zunichte zu machen. Denken Sie daran, dass völlig offen ist, welche Weiterentwicklung die Zukunft bringen wird. Die wissenschaftliche Forschung schreitet sehr schnell voran. Vorhersagen über die Zukunft Ihres Kindes, die zu einem früheren Zeitpunkt getroffen worden sind, könnten sich eventuell schon bald als zu pessimistisch herausstellen. Versuchen Sie, für sich und Ihre Familie eine gewisse Zuversicht zu bewahren.

Vergessen Sie nie, dass Ihr Kind ungeachtet der Krankheit vor allem ein Kind ist. Und behandeln Sie es möglichst normal! Mit medizinischer Beratung und gesundem Menschenverstand sollten Sie Ihrem Kind dabei helfen, so erfüllt und glücklich wie möglich leben zu können.

Darüber hinaus haben wir festgestellt, dass es uns selbst enorm hilft, wenn wir uns aktiv am Kampf gegen die Fanconi-Anämie beteiligen. Es ist wichtig, gegen Gefühle der Ohnmacht anzugehen! Indem Sie sich z. B. aktiv an den Aufgaben Ihrer Selbsthilfeorganisation beteiligen oder helfen, die dringend benötigten Forschungsgelder aufzubringen, tragen Sie konkret dazu bei,

eine Heilmethode für diese schreckliche Krankheit zu finden. Die Krankheit hat Sie getroffen. Werden Sie kein passives Opfer! Wehren Sie sich!!!

[Sollten Sie weitere Exemplare der deutschen Ausgabe des FA-Handbuchs benötigen oder aber Unterstützung bei der Kontaktaufnahme zum FA Research Fund in den USA bzw. zu anderen Betroffenenfamilien, erfahrenen Ärzten oder Humangenetikern in Deutschland wünschen, wenden Sie sich bitte an die Kontakt- und Informationsstelle der Deutschen Fanconi-Anämie-Hilfe e.V., wo Ihnen gerne weitergeholfen wird (Adresse siehe Seite 28).]

Kapitel 4

Fanconi-Anämie: Reaktionen von Familien, die mit der Krankheit konfrontiert werden

Dave und Lynn Frohnmayer

Eugene, Oregon / USA, Gründer der „FA Support Group, USA“
Mitbegründer des FARF, Herausgeber „FA Family Newsletter“

Diese Krankheit kommt extrem selten vor. Doch für Menschen, bei denen sie zuschlägt, kann das kein Trost sein. Sie haben Namen, Familien, Hoffnungen und Pläne. Die Fanconi-Anämie trifft sie zutiefst und für immer. Ein Erlebnis, das absolut niederschmetternd sein kann.

1. Als erstes versucht man zu leugnen. So etwas kann nicht geschehen, so etwas darf nicht geschehen. Eine tödliche Krankheit bei einem unserer Kinder? So hatten wir uns unsere Zukunft nicht vorgestellt! Das kann nur ein böser Traum sein! Oder eine Fehldiagnose! Es muss doch eine Lösung geben! Die Ärzte können heute schon viel mehr als früher - und so schlimm kann uns Gott doch nicht bestrafen, wir haben doch nichts verbrochen! Irgendetwas wird es schon geben, das diese Krankheit ganz schnell wieder zum Verschwinden bringen wird.

2. Als Nächstes folgt Schock. Waren Sie vorher noch erleichtert über die Aussage des Arztes: „Es ist keine Leukämie“, erschüttert Sie die allmählich wachsende Erkenntnis, dass Fanconi-Anämie noch viel schlimmer als Leukämie sein kann. Täglich wird in den Medien von rasanten Entwicklungen der Medizin berichtet. Und gerade Krankheiten, die im Kindesalter auftreten, haben die Ärzte doch eigentlich im Griff! Zumindest haben Sie das bis jetzt immer geglaubt. Doch plötzlich müssen Sie schmerzhaft erkennen, dass bei der Fanconi-Anämie alles anders ist, dass dies eine lebensbedrohliche Erkrankung ist, die bis jetzt noch niemand richtig versteht - und bei der es noch keine Aussicht auf endgültige Heilung gibt.

3. Ihnen wird die eigene Hilflosigkeit bewusst. Ihr Schicksal liegt in den Händen von medizinischen Fachleuten, die selbst keine Antworten haben und sich manchmal untereinander nicht einig sind. Ihr Kind lebt zwar, aber es ist bedroht. An wen sollen Sie sich wenden?

4. Vielleicht macht Sie das alles auch wütend und zornig und Sie sind außer sich angesichts dieser plötzlichen tödlichen Bedrohung, die vor allem ihr krankes Kind, aber auch sie als Vater oder Mutter nicht verdient haben. Zu keiner Zeit gab es irgendeine Vorwarnung. Ja selbst die Möglichkeit dazu war niemals vorhanden. Dabei hatten Sie völlig andere Pläne für Ihr gemeinsames Leben. Und was heißt übrigens „hatten“? Dürfen Sie jetzt keine Pläne mehr haben? Wie kann von Ihnen nur erwartet werden, dass Sie das alles ertragen müssen?!

5. Vielleicht plagen Sie aber auch Schuldgefühle, selbst wenn diese nicht immer an die Oberfläche gelangen. Ohne davon zu wissen, haben Sie und Ihr Ehepartner zusammen diese tief in Ihren Genen versteckte Krankheit an ein unschuldiges und verletzliches Kind weitergegeben. Das theoretische Wissen, dass niemand „Schuld“ an seiner Erkrankung hat, beruhigt Sie dabei nicht. Selbst die Tatsache, dass für den Fall, dass kein Verdacht vorlag, die Fanconi-Anämie selbst bei gründlichen Vorsorgeuntersuchungen für gewöhnlich nicht hätte entdeckt werden können, hilft Ihnen nicht wirklich weiter. Das Wissen um Ihre genetische Verantwortung kann sich tief in Ihr Unterbewusstsein eingraben und Sie seelisch schwer belasten.

6. Isolation befällt fast alle FA-Familien. Kein Arzt, den Sie kennen, und wahrscheinlich auch nicht die Experten aus den Kliniken im Umkreis, hat bisher routinemäßig diese seltene Erkrankung behandelt. Manche Ärzte haben noch nicht einmal davon gehört. Niemand weit und breit, mit dem Sie die Höhen und Tiefen zwischen den quälenden Ängsten und den manchmal neu aufkeimenden Hoffnungen zwischen der einen und der nächsten Krise besprechen und teilen könnten.

Die Isolation hat zwei weitere Aspekte. Zunächst einmal unterscheiden sich Art und Ausmaß Ihrer Probleme von denen anderer

Eltern. Eine Ihrer befreundeten Familien mag sich verständlicherweise Sorgen um mögliche Verhaltensprobleme bei ihrer Tochter machen, während die andere befürchtet, dass die Noten ihres Sohnes nicht für die Aufnahme in eine weiterführende Schule reichen könnten.

Ihre Sorgen dagegen drehen sich um die Frage, ob Sie den letzten Thrombozytenwert als Anzeichen dafür werten müssen, dass sich der Abwärtstrend bei den Blutwerten fortgesetzt hat. Niemand kann Ihnen sagen, ob Ihr Kind überhaupt lange genug leben wird, um wenigstens ein Jahr lang eine weiterführende Schule besuchen zu können. Wird es für Ihr Kind überhaupt noch einen weiteren Geburtstag oder ein gemeinsames Weihnachtsfest geben können?! Werden die zunehmenden Sparmaßnahmen im Gesundheitswesen Ihnen noch ermöglichen, wirklich alle nur denkbaren medizinischen Unterstützungen für Ihr Kind auch tatsächlich in Anspruch zu nehmen?

Der zweite Aspekt ist die Möglichkeit, dass Sie in eine Opferrolle geraten. Sie haben sich zurückgezogen und die Leute spüren das. Einige von denen, die Ihnen näher stehen, werden vielleicht versuchen, sie darauf anzusprechen. Aber manchmal ist sogar der Einfühlsamste Ihrer Freunde um Worte verlegen. In diesen Situationen wissen beide Seiten, worum es geht. Und doch wagt keiner den ersten Schritt, der die Blockade lösen könnte. Ohne, dass es wirklich gewollt wäre, kann dies dazu führen, dass Sie mehr und mehr Ihres sozialen Umfelds entwurzelt werden oder gar den Rückhalt von weiten Teilen Ihrer Verwandtschaft verlieren.

7. Kummer und Trauer sind fortwährende Bestandteile Ihres Lebens von Beginn der Krankheit an. Gern würden wir den Platz mit unseren Kindern tauschen, denn wir konnten in unserem Leben Momente der Freude, des Glücks oder Unglücks sowie eine große Menge anderer Erfahrungen und Erlebnisse schon in vielfältiger Weise kennen lernen.

Wie grausam ist es dagegen, sich bewusst zu machen, dass ein Kind mit seinen vielversprechenden Begabungen und Aussichten wegen seiner Fanconi-Anämie nicht die Möglichkeiten haben soll, von dieser großen und wunderbaren Welt zu erfahren und über sie

Bescheid zu wissen. Oder auch selbst Entscheidungen zu treffen, die für die weitere Gestaltung des Lebens von Wichtigkeit sind. Alle Eltern möchten Begleiter ihres Kindes sein und an seinem Erwachsenwerden teilhaben. Der Gedanke, wie sehr in Gefahr dies alles ist, schmerzt entsetzlich. „Man weint um seine Kinder, und man weint um sich selbst“, wie es eines der FA-Elternpaare so treffend bemerkte.

Aber es gibt Wege, die helfen können, damit besser fertig zu werden!

1. Gehen Sie die Dinge immer nur Tag für Tag und Schritt für Schritt an. Ein schlechter Blutwert allein muss notwendigerweise noch nicht auf eine Katastrophe hindeuten. Die Werte können sinken und wieder ansteigen. Vorhersehbar ist das nur selten.

Die Fanconi-Anämie nimmt ihren ganz eigenen Verlauf. Und für gewöhnlich einen langen Verlauf, der umso länger zu werden scheint, je besser die FA erforscht wird. Nehmen Sie sich Ziele zur Bewältigung der Krankheit in kleinen und handhabbaren Teilschritten vor. Übertragen Sie nicht das, was morgen passieren könnte, schon auf heute.

2. Kämpfen Sie und wehren Sie sich! Dies ist wohl die intensivste und effektivste Art sich zu verhalten und zu reagieren, zu der wir Ihnen raten können. Werden Sie nicht selbst zum „Opfer“, auch wenn innere Kräfte, die Sie in diese Richtung drängen mögen, als unüberwindbar erscheinen.

Die laufende Forschung dürfte zu einem wesentlich größeren Verständnis der Mechanismen dieser Erkrankung führen und damit auch zu möglichen Therapien. Die Ergebnisse von Knochenmarktransplantationen verbessern sich für alle Patienten. Das Sammeln von Spenden zur Förderung der Forschung ist eine gute Möglichkeit, sich zu wehren. Auch durch das Aneignen von mehr Wissen können Sie sich der Krankheit entgegenstellen. Erweiterte Kenntnisse helfen Ihnen, für die Bedürfnisse Ihres Kindes konsequent eintreten zu können.

3. Lassen Sie keine Selbstvorwürfe und Schuldgefühle zu. Jeder Mensch trägt Gene für tödliche Erkrankungen in sich. Diese

Erkrankung war nicht vorhersehbar und keiner von beiden Eltern trägt die Schuld daran. Ehen haben unnötig Schaden genommen, weil man sich selbst oder dem Ehepartner die Schuld gab.

4. Sprechen Sie mit anderen FA-Familien und werden Sie gemeinsam aktiv. Der Zusammenschluss in der Selbsthilfegruppe kann mehr als alles andere helfen, die Isolation zu überwinden und Ihren Kummer zu lindern.

5. Bleiben Sie optimistisch. Kinder können dies besser als Erwachsene. Denken Sie daran, dass sich die Lebensumstände für alle Familienmitglieder als schwierig erweisen und nicht nur für die, die krank sind. Stress und Depression können ansteckend sein. Die Familie hat es dringend nötig, sich auf positive Dinge zu konzentrieren. Schaffen Sie Anlässe, die Kraft zu einem normalen Familienleben geben. Soweit dies medizinisch ratsam ist, behandeln Sie Ihr Kind wie ein gesundes Kind, das in der Lage ist, sich an einer Fülle von Aktivitäten zu erfreuen. Genießen Sie jeden einzelnen Tag so intensiv wie möglich.

Leben Sie mit dem Bewusstsein, dass die Zukunft zwar unsicher ist, aber die Chance dennoch besteht, dass sie auch glücklich werden kann. Ein gesunder 12-jähriger Junge, Bruder von zwei FA-Schwestern, sagte zu seinen Eltern: „Den Mädchen geht es im Augenblick gut. Sie genießen die Zeit. Auch ihr solltet das tun. Macht euch nicht die schönen Momente dadurch kaputt, indem ihr deprimiert seid und Angst vor der Zukunft habt. Sie ist noch nicht da, und ihr wisst nicht mit Sicherheit, was sie bringen wird.“

Dies ist ein guter Rat. Wir versuchen, danach zu leben.

Kapitel 5

Die Rolle des Arztes: Anmerkungen einer Mutter von Kindern mit Fanconi-Anämie

Lynn Frohnmayer

Dipl.-Sozialarbeiterin, Mitbegründerin des Fanconi Anemia Research Fund (FARF), Mitherausgeberin „FA Family Newsletter“

Die Rolle des Arztes

Vom einem Arzt erwartet man für gewöhnlich nicht, dass er außer der Krankheit seines Patienten auch die emotionalen Nöte und Sorgen von dessen Eltern oder Ehepartner „mitbehandelt“. Da wäre es wohl angemessener, davon auszugehen, dass er Eltern oder Ehepartner, die unter der Krankheit eines Patienten „mitleiden“ auf eine Selbsthilfegruppe, eine Beratungsstelle oder andere geeignete Fachkräfte hinweist, wenn es die Situation als ratsam erscheinen lässt.

Dennoch ist der Einfluss des behandelnden Arztes auf die gefühlsmäßige Verfassung der unmittelbar an der Betreuung und Pflege Beteiligten enorm. Der Arzt kann ganz entscheidend dazu beitragen, dass die Familie ein besseres Verständnis von der Krankheit bekommt, Gefühle von tiefer Verzweiflung, ohnmächtiger Wut und Selbstvorwürfen überwindet, sich an der Erstellung und Durchführung eines Behandlungsplanes beteiligt und langfristig wieder Hoffnung schöpfen kann.

Wie Ärzte helfen können

Eigenschaften des Arztes, die hilfreich sind

Sehr wenige Kinder- oder Hausärzte, und auch nicht alle Hämatologen, verfügen über eigene Erfahrungen in der Behandlung

von FA-Patienten. Der behandelnde Arzt sollte daher bereit sein, sich mit der Krankheit intensiv zu befassen, sich mit der aktuellen Fachliteratur auseinander zu setzen, Informationen von Experten zu beschaffen und darüber hinaus ausreichend Zeit in die Auseinandersetzung mit neuen Behandlungsmethoden aufzubringen. Dabei ist es hilfreich, wenn der behandelnde Arzt oder die Ärztin schon von Natur aus eine eher zugewandte und freundliche Ausstrahlung hat und seine/ihre Besorgnis um das Wohlergehen des Patienten und die Belastungen, die die Familie durchzustehen hat, offen zum Ausdruck bringt.

Behandelnde Ärzte müssen sowohl gut erklären wie auch gut zuhören können. Sie sollten sich einer Sprache bedienen, die für die Familie verständlich ist. Ärzte müssen in der Lage sein, sich Befürchtungen und Bedenken anzuhören und auf Fragen Ant-



„Das große Problem, Herr Hawkins, mit Ihrer Krankheit ist, dass sie noch niemand Berühmtes bisher bekommen hat.“

worten zu geben, die nachvollziehbar sind. Aber auch für Ärzte muss es erlaubt sein, einzuräumen, dass sie nicht auf alles Antworten wissen, aber dass sie sich bemühen werden, entsprechende Antworten zu finden.

Bewahren von Hoffnung

Der behandelnde Arzt muss die Diagnose Fanconi-Anämie in ehrlicher, geradliniger und offener Weise mit der Familie besprechen. Die Familie muss erfahren, dass es sich um eine sehr schwerwiegende lebensbedrohliche Erkrankung handelt. Das Wecken falscher Hoffnungen ist nicht hilfreich. Gleichzeitig sollten Ärzte die Familie jedoch ermutigen, ihre Hoffnung nicht aufzugeben. Die wissenschaftliche Literatur über Fanconi-Anämie und die darin enthaltenen nüchternen Statistiken spiegeln lediglich die Behandlungsmöglichkeiten der Vergangenheit wider. Solche Statistiken berücksichtigen nicht die Möglichkeit, dass durch bessere Ergebnisse von Knochenmarktransplantationen sowie andere zukünftige Entdeckungen die Lebenserwartung insgesamt von FA-Patienten deutlich ansteigen könnte. Die Familien müssen erfahren, dass die wissenschaftliche Erforschung dieser seltenen Erkrankung in den letzten Jahren unglaublich schnelle Fortschritte gemacht hat und dass viele Arbeitsgruppen neue und hoffnungsvolle Ansätze verfolgen. Soweit angemessen, sollte den Familien vermittelt werden, dass neue Entwicklungen die Prognose für ihr Kind bzw. ihren Lebenspartner entscheidend verbessern können.

Für entmutigte Eltern (und FA-Eltern haben jeden Grund, deprimiert zu sein) ist es viel schwerer als für die meisten anderen, gute Eltern zu sein. Ohne es selbst zu bemerken, können sie eine Atmosphäre von Traurigkeit und ständiger Sorge erzeugen, die zu einer andauernden Belastung für alle wird. Das kann im Extremfall zur Folge haben, dass ein Patient in der Zeit, die ihm trotz seiner Krankheit zur Verfügung steht, überhaupt keine Lebensqualität mehr empfinden kann. Ärzte können ganz außerordentlich zur Lebensqualität von Patienten beitragen, wenn sie die Fortschritte der Forschung hervorheben und damit den Familien neue Hoffnung ermöglichen.

Partnerschaft mit der Familie

Die Familienangehörigen sollten ermutigt werden, mehr über diese Erkrankung zu lernen und eine aktive Rolle bei der Behandlung zu übernehmen. Indem sie Teil der Entscheidungsprozesse werden, lernen Familien, mit ihren Ängsten, Depressionen und ihrer Hilflosigkeit umzugehen. Das Verhältnis zwischen Arzt und Familie sollte auf gegenseitiger Achtung, Informationsgleichheit und gemeinsamer Entscheidungsfindung beruhen. Familienangehörige kennen die Patienten immer am besten. Sie können geringfügige, aber auch plötzliche Veränderungen im Zustand des Patienten sehr schnell erkennen und daher für den Arzt von unschätzbarem Wert bei der Vermittlung von Informationen sein.

Der Arzt sollte den Familienmitgliedern gestatten, ihre Befürchtungen, aber auch ihre gegenteiligen Auffassungen zum Ausdruck zu bringen. Einige Eltern fühlen sich durch die Autorität des Arztes eingeschüchtert oder befürchten, sich durch ungewöhnliche Fragen zu blamieren. Da es neben dem Patienten vor allem die Eltern und Ehepartner sind, die mit den Folgen von medizinischen Interventionen leben müssen, ist es so wichtig, dass sie die Entscheidungen des Arztes nachvollziehen und mittragen können. Sehr häufig kommt es vor, dass Entscheidungen nicht einfach zu fällen sind, sondern dass abgewogen werden muss. Manchmal sind die Folgen von Entscheidungen unabsehbar und das Risiko von Nebenwirkungen oder des Versagens einer Behandlung kann enorm sein. Die Eltern oder Ehepartner von FA-Patienten müssen überzeugt davon sein, dass im Rahmen des jeweiligen Kenntnisstandes die am besten zu fällenden Entscheidungen getroffen wurden. Sind die Angehörigen dagegen unzureichend informiert worden, und konnten sie ihre Sorgen und Fragen niemals richtig aussprechen, könnten sie sich für immer schuldig fühlen, wenn die Behandlung in der Folge keinen guten Verlauf nimmt.

Aufgeschlossenheit gegenüber den Bedürfnissen der Patienten

Die Ansprechbarkeit und das Einfühlungsvermögen des Arztes für den Patienten wirken sich auch auf ein gutes Verhältnis zu

den übrigen Familienmitgliedern aus. Die Eltern entwickeln eine positive Einstellung gegenüber dem Arzt, wenn er gegenüber dem Patienten warmherzig und mitfühlend ist. Der Arzt muss auf die Nöte der Patienten in einfühlsamer Weise eingehen, egal ob es sich um Schmerzen, Übelkeit, Ängste oder Nebenwirkungen von Medikamenten handelt. Nichts erschreckt die Eltern mehr als das Gefühl, dass ihr Kind schlimme Schmerzen erleiden könnte. Es ist die feste Überzeugung der Verfasserin dieses Beitrags, dass ein Großteil der Schmerzen vermieden werden kann, wenn der Schmerzbehandlung eine hohe Priorität eingeräumt wird.

So können Knochenmarkpunktionen durchaus unter Kurzzeitanarkose erfolgen, so dass sie für den Patienten weitestgehend schmerzfrei sind. [Eine Kurzzeitanarkose muss nicht zwangsläufig mit einer Intubation (Einführen eines speziellen Beatmungsschlauches in die Luftröhre) verbunden sein. Die Narkose kann auch unter Maskenbeatmung oder ganz ohne Beatmung erfolgen.] Zentren für Knochenmarktransplantationen wenden die Kurzzeitanarkose schon seit Jahren routinemäßig an. Aber auch niedergelassene Ärzte, die sich der Wichtigkeit dieses Problems bewusst sind, können in der gleichen Art verfahren. Obwohl die Kurzzeitanarkose mehr Kosten verursacht und nur in Gegenwart eines Anästhesisten oder von in der Intensivmedizin erfahrenen Ärzten erfolgen kann, sollten den Kindern, die sich dieser Prozedur unterziehen müssen, unnötige Schmerzen erspart bleiben. Nur in sehr seltenen Fällen ist das Risiko einer Kurzzeitanarkose für den Patienten zu hoch. Fast in jedem anderen Fall, in dem Patienten keine Narkose erhalten, geschieht dies nicht aufgrund des klinischen Zustands des Patienten, sondern weil diese Möglichkeit nicht erwogen oder angeboten wird.

Zeitgerechte Mitteilung der diagnostischen Ergebnisse

Wartezeiten bis zum Erhalt von Untersuchungsergebnissen sind für alle Familienmitglieder sehr belastend. Egal, ob es sich um ein einfaches Blutbild oder eine Ganzkörper-Computertomographie oder eine Kernspintomographie handelt, die Eltern oder Ehepartner erwarten das Ergebnis mit äußerster Anspannung.

Es könnte ihnen eröffnen, dass ihr Kind oder ihr Partner im schlimmsten Fall bald sterben muss oder aber auch, dass ihm eine schreckliche Diagnose erspart geblieben ist. Für viele Angehörige ist die Wartezeit bedeutend schlimmer, als nachher, wenn die Diagnose steht, mit dem Ergebnis umzugehen. Solange ihnen die schlussendliche Tragweite des Problems noch nicht beschrieben und in ihrer Konsequenz erklärt wurde, können sie nicht beginnen, sich darauf einzustellen. Der behandelnde Arzt sollte sich darum bemühen, dass die Familienangehörigen alle kritischen Informationen so bald wie möglich erhalten. Wenn die Diagnose fatal ist, so ist es unter allen Umständen wichtig, dass der mit der Familie am engsten vertraute Arzt die schlechte Nachricht überbringt!

Ein möglichst normales Leben bei gleichzeitiger Achtsamkeit

Ärzte sollten ihre Patienten ermutigen, so normal wie möglich zu leben, soweit dies unter Beachtung der notwendigen medizinischen Maßnahmen möglich ist. In manchen Fällen muss die körperliche Aktivität eingeschränkt werden, aber einfache Maßnahmen, wie zum Beispiel das Tragen eines Schutzhelmes, können relativ normale Aktivitäten ermöglichen. Vorrang sollte in jedem Fall die Lebensqualität des Patienten haben.

Andererseits müssen Ärzte eine Vielzahl von ungewöhnlichen Symptomen beachten und sollten entsprechend konsequent bei der Verfolgung einer Verdachtsdiagnose sein. Zum Beispiel sollten Ärzte ihre Patienten und deren Familien auch über Veränderungen informieren, die auf eine bösartige Erkrankung hinweisen könnten, und eng mit der Familie zusammenarbeiten, um den weiteren Verlauf der Erkrankung überwachen zu können.

Verfügbarkeit des Arztes auch in kritischen Situationen

Ein Arzt sollte sich keinesfalls der Familie entziehen, wenn sich der Zustand des Patienten plötzlich verschlechtert, oder wenn gar sein Tod unvermeidlich erscheint. Viele Familien glauben, dass sich Ärzte relativ oft so verhalten, und schließen daraus,

dass die Ärzte sich emotional selbst schützen müssen. Jedoch benötigen Familien gerade in diesen kritischen Zeiten jede nur denkbare Unterstützung und sind dem Arzt zutiefst dankbar, wenn er in der Lage dazu ist, sie auch dann zu begleiten, wenn es am härtesten ist.

Wenig hilfreiches ärztliches Verhalten

Familienmitglieder haben ein sehr feines Gespür für Verhaltensweisen von Ärzten, die ihnen überhaupt nicht weitergeholfen haben. Ein Arzt, der nur wenig oder überhaupt nichts über die Fanconi-Anämie weiß und sich auch keine Zeit nimmt, sich ausreichend zu informieren, ist keine große Hilfe. Auch können Ärzte, die kühl, distanziert und unnahbar erscheinen, unmöglich das Vertrauen von Familien gewinnen. Keine Familie wird Ärzte schätzen, die sich nur einer komplizierten medizinischen Fachterminologie bedienen, wenig Zeit haben, um Fragen zu beantworten, die gestresst oder ungeduldig sind, oder mit der Familie in einer herablassenden Art und Weise umgehen bzw. nicht auf deren Wünsche eingehen.

Viele Angehörige berichten von Ärzten, die ihnen gesagt haben, dass ihr Kind oder ihr Partner voraussichtlich innerhalb eines ganz bestimmten Zeitrahmens oder vor Erreichen eines ganz bestimmten Alters sterben wird. Solche ärztlichen Prognosen waren für die Eltern oder Partner schlichtweg vernichtend und haben sich überdies auch häufig als falsch herausgestellt. Man weiß noch viel zu wenig über Fanconi-Anämie, um voraussagen zu können, wie sich der Verlauf eines bestimmten Patienten entwickeln wird. Und zukünftige Therapieverbesserungen werden ganz sicher einen positiven Einfluss haben, auch wenn sie in der medizinischen Literatur derzeit noch keinen Niederschlag finden konnten.

Ärzte, die immer dann gerade nicht verfügbar sind, wenn schlechte Diagnoseergebnisse mitzuteilen sind, oder die den Kontakt zu sterbenden Patienten grundsätzlich vermeiden, stellen eine zusätzliche Belastung für die trauernde Familie dar.

Den idealen Arzt, dem unbeschränkt Zeit zum gründlichen Kennenlernen einer extrem seltenen Krankheit zur Verfügung steht und der sich in jeder Weise vorbildlich um die Patienten kümmert, wird man heutzutage vor dem Hintergrund von Arbeitsüberlastung, Krankenhausvorschriften und den Bedürfnissen zahlreicher anderer Patienten wohl nur selten finden.

Jedoch hat die Autorin dieses Beitrags während der 20 Jahre, in denen diese Krankheit inzwischen ihr Leben bestimmt, eine unglaubliche Bandbreite von Ärzten kennengelernt, die ganz unterschiedliche Fähigkeiten haben, eine lebensbedrohliche chronische Erkrankung zu behandeln.

Es ist Aufgabe der Familien, solche Ärzte zu finden, die am besten in der Lage sind, die medizinischen und emotionalen Bedürfnisse ihrer kranken Angehörigen zu erfüllen. Umgekehrt ist es Aufgabe der Ärzte, sich mehr auf die speziellen Probleme von Familien mit Fanconi-Anämie einzulassen und sich für sie zu engagieren.

Kapitel 6

Medizinische Checkliste - Vorschläge für Basis- und Spezialuntersuchungen bei Patienten mit Fanconi-Anämie

Priv. Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Ellis Neufeld

Direktor der Abteilung Klinische Hämatologie am
Children's Hospital, Boston, Massachusetts

Wie unter den betroffenen Familien allgemein bekannt ist, können bei FA-Patienten die verschiedensten medizinischen, körperlichen und entwicklungsbedingten Probleme auftreten. Sehr häufig muss für die unterschiedlichen Fragestellungen eine Vielzahl von Fachärzten und Spezialisten aufgesucht werden, was dazu führt, dass Testergebnisse und Arztberichte bald mehrere Aktenordner füllen.

Die nachfolgende Checkliste soll Ihnen als Gedächtnisstütze dienen und aufzeigen, welche auf die FA bezogenen Basisuntersuchungen anstehen und welche Routinekontrollen darüber hinaus wichtig sind.

Die notwendigen Untersuchungen und Facharztbesuche werden am besten vom hauptsächlich behandelnden Arzt veranlasst. Dieser sollte auch sämtliche Ergebnisse und Empfehlungen sammeln und der Familie sowie weiterbehandelnden Fachärzten Kopien davon zur Verfügung stellen. Routine-Blutuntersuchungen und viele andere Tests können meistens vom behandelnden Kinderarzt durchgeführt werden, während manche Spezialuntersuchungen dagegen nur in größeren Krankenhäusern möglich sind.

Basisuntersuchungen

Chromosomenbruchanalyse des Blutes:

Bei diesem FA-Diagnose-Test handelt es sich um eine mit den Chemikalien Mitomycin C (MMC) oder Diepoxybutan (DEB)

durchgeführte Analyse. Auch bei allen Geschwistern des Patienten sollte ein Chromosomenbruchtest durchgeführt werden. Dies ist noch immer die entscheidende Diagnosemethode für FA. [In Deutschland hat sich parallel als sehr zuverlässiger Test für das Vorliegen einer FA auch die *Durchflusszytometrie* durchgesetzt, mit deren Hilfe die für Fanconi-Anämie typische Blockierung der Zellteilung in der sogenannte G2-Phase untersucht wird.]

Chromosomenanalyse des Knochenmarks:

Schon seit längerem ist bekannt, dass sich im Verlauf der Krankheit ab einem bestimmten Zeitpunkt, der nicht vorhersehbar ist, in den Chromosomen einiger FA-Patienten zum Teil recht massive fehlerhafte Veränderungen ergeben können. Ganz bestimmte Defekte, die bei unterschiedlichen Patienten immer in der gleichen oder sehr ähnlichen Form auftreten, stehen seit längerem im Verdacht, die Entwicklung von Leukämien zu begünstigen. Obwohl dieser Zusammenhang nicht zwangsläufig bei jedem FA-Patienten mit chromosomalen Veränderungen bestehen muss, wird zu größter Vorsicht und engmaschigen Kontrollen nach Auftreten derartiger Chromosomendefekte geraten. [Chromosomenanalysen des Knochenmarks sollten mindestens einmal jährlich durchgeführt werden. Für den Fall, dass sich die Blutwerte des Patienten maßgeblich verändern, sollten die Untersuchungen möglichst umgehend erfolgen (vgl. Kapitel 13).]

HLA-Typisierung:

Patienten, Geschwister und Eltern sollten diese Typisierung im Hinblick auf eine mögliche Knochenmarktransplantation vornehmen lassen. Die Suche nach einem nichtverwandten Spender [für den Fall, dass kein passender Spender in der Familie gefunden wird] ist im Rahmen der Basisuntersuchung noch nicht angezeigt, sollte aber für die Zukunft eventuell in Betracht gezogen werden.

Blutgruppen-Typisierung:

Bei FA-Patienten sollte eine vollständige Typisierung der Blutgruppe (einschließlich aller Untergruppen) erfolgen.

Blutchemische Untersuchungen:

Diese sollten sowohl Untersuchungen der Leber- und Nierenfunktion beinhalten, als auch den Eisenhaushalt bestimmen.

Hörtest:

[Bei manchen FA-Patienten treten angeborene Fehlbildungen im Bereich der Ohren auf, die in einem Teil der Fälle erst relativ spät bemerkt werden. Sie können zu einem eingeschränkten Hörvermögen führen, was u. U. eine Beeinträchtigung der Sprachentwicklung bedingen kann. Oft helfen kleinere chirurgische Korrekturen bzw. Hörgeräte.]

Entwicklungstests:

Untersuchungen zur körperlichen, geistigen und später z. B. auch sprachlichen Entwicklung sind besonders bei Säuglingen und Kindern im frühen Grundschulalter sehr wichtig.

Ultraschalluntersuchung der Nieren und Harnleiter:

[Da es bei einem Teil der FA-Patienten zu Fehlbildungen der Nieren und der ableitenden Harnwege kommt, sollten diese gründlich mit Ultraschall untersucht werden. Auch Größe bzw. Funktion von Herz, Leber und Milz sollten durch Ultraschalluntersuchungen abgeklärt werden.]

Komplementationsanalyse:

Komplementationsanalysen sind notwendig zur Feststellung der Zugehörigkeit zu einer der FA-Untergruppen. Fanconi-Anämie teilt sich in mindestens 11 unterschiedliche Komplementationsgruppen auf. In jeder dieser Gruppen wird die Krankheit durch einen eigenen genetischen Defekt in den Zellen der Patienten ausgelöst. Für 9 dieser Untergruppen (Stand 2005) konnten die Gene (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG* und *FANCL*) inzwischen identifiziert werden. [Für den Fall, dass die Gentherapie in Zukunft auch bei Fanconi-Anämie erfolgreich sein sollte, würde sie sich nur bei solchen Patienten durchführen lassen, von denen die Untergruppe bekannt ist. In Deutschland werden die Untersuchungen für FA-Familien vor allem an den Universitäten Würzburg und Düsseldorf durchgeführt (vgl. Kapitel 17).]

Fachärztliche Untersuchungen und Beratung bei Fanconi-Anämie

Humangenetiker:

Bei Familien, bei denen eine FA vermutet oder auch diagnostiziert wird, sollte eine erfahrene Humangenetische Beratungsstelle einbezogen werden. Diese sollte:

- den Patienten und alle Geschwister gründlich und vollständig auf etwaige körperliche Auffälligkeiten untersuchen;
- die Familie möglichst umfassend nach Vorfahren und näheren Verwandten befragen und mit den erhaltenen Daten einen Familienstammbaum erstellen;
- eine formelle genetische Beratung über die Vererbung von Fanconi-Anämie durchführen sowie darauf hinweisen, dass mit verschiedenen Methoden auch zuverlässige vorgeburtliche Diagnosen (Pränataldiagnosen) möglich sind (vgl. Kapitel 19).

Der Besuch beim Humangenetiker sollte im Abstand von einigen Jahren regelmäßig wiederholt werden. Manche körperlichen Merkmale der FA entwickeln sich erst mit der Zeit. So können zum Beispiel die Pigmentveränderungen erst in der späteren Kindheit auftauchen.

Mit großem Nachdruck arbeiten Wissenschaftler in aller Welt darauf hin, auch die bis jetzt noch unentdeckten Fanconi-Anämie-Gene zu entschlüsseln. Schon bald könnten neue Erkenntnisse die Diagnose- bzw. Behandlungsmöglichkeiten der Fanconi-Anämie entscheidend beeinflussen.

Hämatologe:

Jedes Kind mit FA sollte einen Kinderhämatologen haben, der auf Dauer die Betreuung übernimmt. Auch wenn bei normalen Blutwerten die Besuche noch nicht regelmäßig erfolgen müssen, sollte der Kontakt zu einem Hämatologen auf jeden Fall aufrecht erhalten werden. Die meisten Universitätskliniken haben Spezialisten für Kinderhämatologie. Aber die Fanconi-

Anämie ist so selten, dass manche von ihnen noch niemals zuvor einen FA-Patienten gesehen haben werden. In diesem Fall ist es angebracht, zusätzlichen Rat von einem Hämatologen einzuholen, der über spezielle Erfahrungen bei Fanconi-Anämie verfügt.

Augenarzt:

Im Anschluss an die Diagnosestellung sollte eine vollständige augenärztliche Untersuchung erfolgen. Werden Probleme festgestellt, sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Endokrinologe:

Eine Basisuntersuchung durch einen Endokrinologen sollte einen wichtigen Grundsatz in der Behandlung jedes FA-Patienten darstellen. Falls hormonelle Störungen vorhanden sind oder bei einem Absinken der Blutwerte eine Androgentherapie in Erwägung gezogen wird, sollten weitere Arztbesuche bei einem Endokrinologen stattfinden.

Weitere Spezialisten

FA-Patienten mit besonderen Problemen benötigen eventuell noch zusätzliche Untersuchungen von Spezialisten anderer Fachrichtungen und unter Umständen im Anschluss auch eine regelmäßige Betreuung.

Handchirurg:

Schwere Fehlbildungen der Daumen oder der Handgelenke erfordern die Überweisung an einen Experten für Handchirurgie. In verschiedenen Kliniken kann dies entweder ein Orthopäde oder ein plastischer Chirurg sein.

Gynäkologe:

Erwachsene Frauen mit FA sollten regelmäßig einen Gynäkologen aufsuchen. Häufig zu wiederholende Untersuchungen und Abstriche sind erforderlich, weil bedingt durch die Fanconi-Anämie ein erhöhtes Risiko für Tumoren an den äußeren und inneren Geschlechtsorganen besteht.

Urologe, Nephrologe:

Patienten mit Fehlbildungen bzw. Funktionsstörungen der Nieren und der Harnwege sollten durch einen Urologen/Nephrologen untersucht und medizinisch betreut werden.

Anmerkungen

1. Die vorstehende Liste ist nicht vollständig. Die einzelnen Fachärzte werden eventuell noch zu weiteren Bluttests, Röntgen- oder sonstigen Untersuchungen raten.
2. Ein Teil dieser Vorschläge bezieht sich auf Probleme bei Fanconi-Anämie, über die in der medizinischen Literatur berichtet wurde. Allerdings ist es wichtig, im Auge zu behalten, dass Berichte über so seltene Erkrankungen wie die FA in medizinischen Fachzeitschriften die Realität oft etwas verzerren, weil sie besonders über die schweren Fälle berichten und nicht so sehr über den durchschnittlichen Krankheitsverlauf. Bei der Mehrzahl der FA-Patienten werden viele Ergebnisse der Basisuntersuchungen eher unauffällig sein. Trotzdem ist es wichtig, sie durchführen zu lassen, um die weitere Behandlung einschätzen zu können.

Kapitel 7

Toxische Substanzen, die vermieden werden sollten

Dr. rer. nat. Joyce L. Owen

Ehemalige Direktorin des

Fanconi-Anemia Research Fund Inc., Eugene, Oregon

Viele Eltern haben um Informationen gebeten, welche toxischen Stoffe Kinder mit FA vermeiden sollten. Hier sind einige Hinweise:

Tabakrauch

enthält viele krebserzeugende Chemikalien. Darin enthalten sind u. a. Benzol, Formaldehyd, Schwermetalle, radioaktive Partikel, Benzopyrene und freie Radikale. Passivrauchen erhöht das Krebsrisiko erheblich, selbst bei Kindern, die nicht von Fanconi-Anämie betroffen sind. **Lassen Sie niemanden in Ihrem Haus oder in der Gegenwart Ihres Kindes rauchen!**

Organische Lösungsmittel

wie Farbverdünner, Farbentferner, Benzin, Benzol, Holzschutzmittel (z. B. Pentachlorphenol) und lösemittelhaltige Reinigungsmittel werden sowohl durch die Haut als auch durch die Lunge aufgenommen! Viele davon sind hochgradig karzinogen (krebserzeugend).

Herbizide (Unkrautvernichtungsmittel), Pestizide (Insektenvernichtungsmittel) und andere Vertilgungsmittel

sind in höchstem Maße giftig. Einige sind karzinogen und viele davon sind mit Rückständen von Chemikalien verunreinigt, die bei weitem noch lebensbedrohlicher und krebserregender sind (wie z. B. Dioxin). Lassen Sie Ihr Kind nicht in einem Bereich spielen, der vor kurzem mit Vernichtungsmitteln dieser Art behandelt wurde (Haus, Feld, Garten).

Formaldehyd

ist enthalten in Zigarettenrauch, Montageschaum, neuen Teppichen, neuen Spanplatten und kommt in allen neuen Gebäuden vor; besonders gefährlich in neuen Wohnwagen oder extrem abgedichteten Gebäuden.

Benzin

enthält Benzol und ist eine der Hauptquellen, durch die weite Kreise der Bevölkerung mit Benzol in Kontakt kommen (Zigarettenrauch ist die andere Hauptquelle). Erhöhte Benzolspiegel wurden im Blut von Kindern festgestellt, die während des Tankens im Auto sitzen blieben! Versuchen Sie zu tanken, wenn Ihr Kind nicht dabei ist. Falls Ihr Kind im Auto sitzt, stellen Sie sicher, dass alle Fenster geschlossen sind, während das Auto betankt wird. **Vermeiden Sie jeden Umgang Ihres Kindes mit Benzin!** [Achtung, keine Pflaster- oder andere Klebstoff - bzw. Lackreste von der Haut Ihrer Kinder mit Waschbenzin, Nitroverdünnung oder Nagellackentferner abreiben - stattdessen mit Hautöl oder Speiseöl versuchen!]

Abgase und Emissionen aller Art

von Kraftfahrzeugen, Rasenmähern, Booten, Schneemobilen oder jeder anderen Art von Verbrennungsmotoren, die mit Gas oder Öl betrieben werden; die Verbrennung fast jeden organischen [und anorganischen] Materials (Gas, Öl, Blätter, Holz, Plastik) produziert Karzinogene, die ungehindert vom Körper aufgenommen werden.

Kapitel 8

Grundsätzliche Informationen über die autosomal rezessive Vererbung

von Sandra Grilliot

(Der Artikel wurde - mit unserem Dank - der Frühjahrsausgabe 1991 von „TEXGENE“ entnommen.)

Wie schwer es doch ist, Eltern nach ihrem bestürzten Aufschrei im Sinne von: „Aber so etwas ist doch in keiner unserer Familien bisher vorgekommen“ Erklärungen an die Hand zu geben, nachdem ein Kind mit einer genetischen Erkrankung diagnostiziert wurde. Handelt es sich um eine sporadisch aufgetretene chromosomal bedingte Erkrankung bzw. um ein Leiden, dem mehrfache Faktoren zugrunde liegen, werden die Erklärungen hierzu meist leichter verstanden und akzeptiert.

Für die Öffentlichkeit weniger nachvollziehbar ist dagegen die Wirkungsweise „verdeckter“ Gene, die den autosomal rezessiv vererbten Krankheiten zugrunde liegt. Häufig erfahren Eltern, dass ihre Familie von dem Risiko einer autosomal rezessiven Erbkrankheit betroffen ist; aber sie sind sich nicht darüber im Klaren, wie es dazu kommen konnte. Lesen Sie daher im Folgenden eine kurze Einführung über die autosomal rezessive Vererbung:

Grundlegend ist festzuhalten, dass Gene individuell wirksame Einheiten der Vererbung sind. Jedes Chromosom besteht aus Tausenden von Genen. Die Verbindung von Genen und Chromosomen kann man sich so vorstellen, dass Gene wie Perlen auf einer Schnur aufgereiht sind und auf diese Weise ein Chromosom bilden. Chromosomen kommen paarweise vor. Der Chromosomensatz eines Menschen besteht aus 23 Paaren, wobei jede Hälfte eines Paares von je einem Elternteil stammt.

Die beiden Chromosomen jeden Paares sehen sich sehr ähnlich. Sie sind so angelegt, dass für jedes Gen auf einem der Chromo-

somen ein Gen mit derselben Funktionsweise auf dem anderen Chromosom des Paares existiert. Für jede einzelne genetische Information besitzen wir folglich zwei Gene, die zusammen funktionieren. Obwohl jedes der beiden Gene Informationen für dieselbe Aufgabe zur Verfügung stellt, geschieht dies auf verschiedenartige Weise. Diese minimale Abweichung sorgt dafür, dass wir uns alle ein wenig voneinander unterscheiden, selbst wenn unsere Körper grundsätzlich in gleicher Weise arbeiten.

Es wird davon ausgegangen, dass sich diese 46 Chromosomen aus etwa 40.000 Genen zusammensetzen. Biostatistiker haben berechnet, dass sich bei jedem Menschen unter diesen 40.000 funktionierenden Genen etwa 5 bis 8 Gene befinden, die es nicht „schaffen“, die Information zur Erfüllung ihrer Funktion korrekt weiterzugeben.

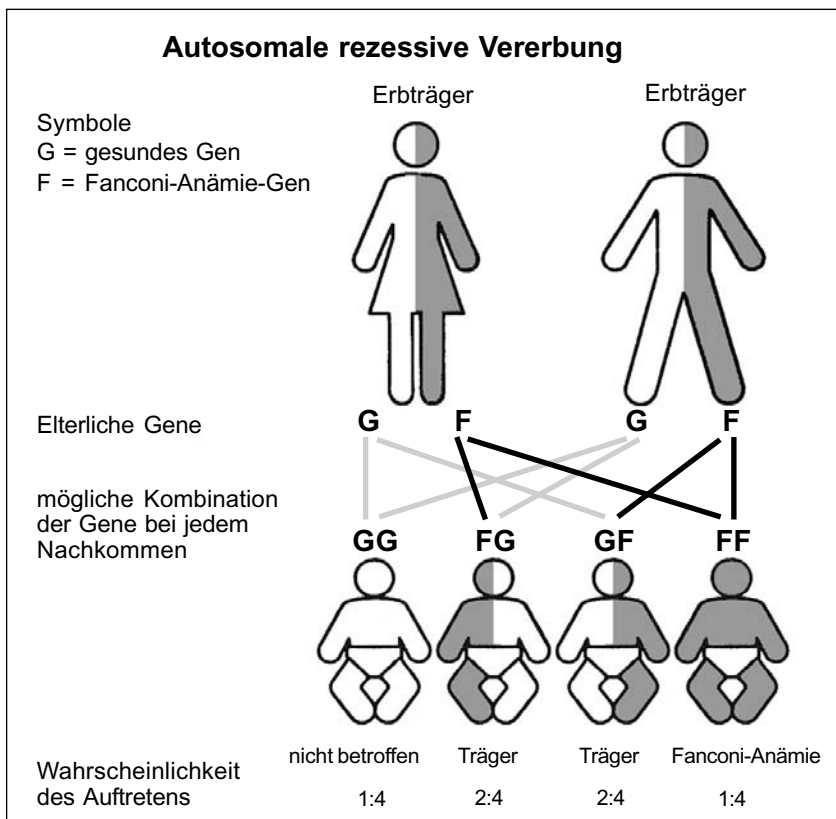
Da wir glücklicherweise zwei Gene für fast jede Funktion geerbt haben, kann ein Gen, falls das andere nicht ordnungsgemäß arbeitet, dies oft kompensieren und so die Aufgabe dennoch erfüllen.

Wir nennen eine Person, bei der sich in irgendeinem ihrer Genpaare ein arbeitendes und ein nicht arbeitendes Gen gegenüberstehen, einen „Träger“ für das nicht funktionierende Gen. Da das arbeitende Gen dieser Person das andere kompensiert und damit die entsprechende Funktion ausgefüllt wird, hat diese Person in Bezug auf das nicht arbeitende Gen keine gesundheitlichen Probleme. Dennoch sollte ein Träger, ob männlich oder weiblich, über seinen Status als Träger informiert sein, da dies für seine (bzw. ihre) Kinder Folgen haben könnte.

Wenn ein Paar, in dem beide Partner Träger sind, ein Kind haben möchte, besteht die Möglichkeit, dass jeder der beiden seine Kopie des nicht arbeitenden Gens an das Kind weitergibt. Dieses Kind hat dann [im Gegensatz zu seinen Eltern] zwei nicht funktionierende Gene, also keine Möglichkeit, den Fehler zu kompensieren. Daher hat der Körper überhaupt kein funktionierendes Gen für die Aufgabe, die dieses Genpaar normalerweise gewährleisten soll. Die eigentliche Funktion kann nicht ausreichend erfüllt werden, was zu der Krankheit des Kindes führt.

Zu diesen autosomal rezessiv vererbten genetischen Krankheiten gehören z. B. das Tay-Sachs-Syndrom, die Sichelzellanämie, die Phenylketonurie (PKU), die Mukoviszidose [und neben einer Anzahl weiterer Erkrankungen eben auch die Fanconi-Anämie].

Für ein Paar, in dem beide Träger eines rezessiven Gens sind, besteht bei jeder Schwangerschaft eine Wahrscheinlichkeit von 25 Prozent (eins zu vier), dass das Kind von jedem Elternteil das rezessive Gen erbt und somit die Krankheit bekommt. Demgegenüber besteht eine Wahrscheinlichkeit von 75 Prozent (drei zu vier) bei jeder Schwangerschaft, dass das Kind wenigstens von einem der beiden ein arbeitendes Gen erbt und dadurch die Krankheit nicht entsteht.



Autosomal rezessive Krankheiten können also nur dann auftreten, wenn beide Elternteile dasselbe nicht arbeitende Gen in sich tragen. Wenn ein Elternteil Träger eines nicht arbeitenden Gens ist, aber der andere Elternteil zwei funktionsfähige Gene zur Herstellung desselben Genproduktes besitzt, besteht kein Krankheitsrisiko für den Nachwuchs, da dieser immer mindestens ein arbeitendes Gen erben wird.

Ob eine pränatale [vorgeburtliche] Diagnose für ein Träger-Elternpaar möglich ist, hängt von der jeweiligen Krankheit ab. Einige Krankheiten können derzeit vorgeburtlich noch nicht diagnostiziert werden. Andere können entweder durch eine direkte Suche nach dem Gen (wie z. B. bei der Untersuchung der DNS auf eine Mukoviszidose) nachgewiesen werden, oder werden diagnostiziert, indem man durch eine Überprüfung des Genproduktes kontrolliert, inwieweit das Gen korrekt funktioniert (wie man z. B. durch biochemische Analysen bei Säuglingen mit dem Risiko eines Tay-Sachs-Syndroms untersucht, ob sie das Enzym Hexosaminidase A ausreichend bilden können).

Im Rahmen der pränatalen Beratung gibt es weitere Punkte, auf die die Paare eindeutig hingewiesen werden sollten. Erstens können gewisse Krankheiten unter Verwendung bestimmter Techniken in bestimmten Stadien der Schwangerschaft diagnostiziert werden, was die Wahl der Testmethode festlegen kann. Wenn es z. B. nur möglich ist, eine Krankheit durch eine biochemische Analyse des in der 16. Schwangerschaftswoche entnommenen Fruchtwassers zu diagnostizieren, dann ist eine Chorionzottenbiopsie in der 10. Woche nicht indiziert.

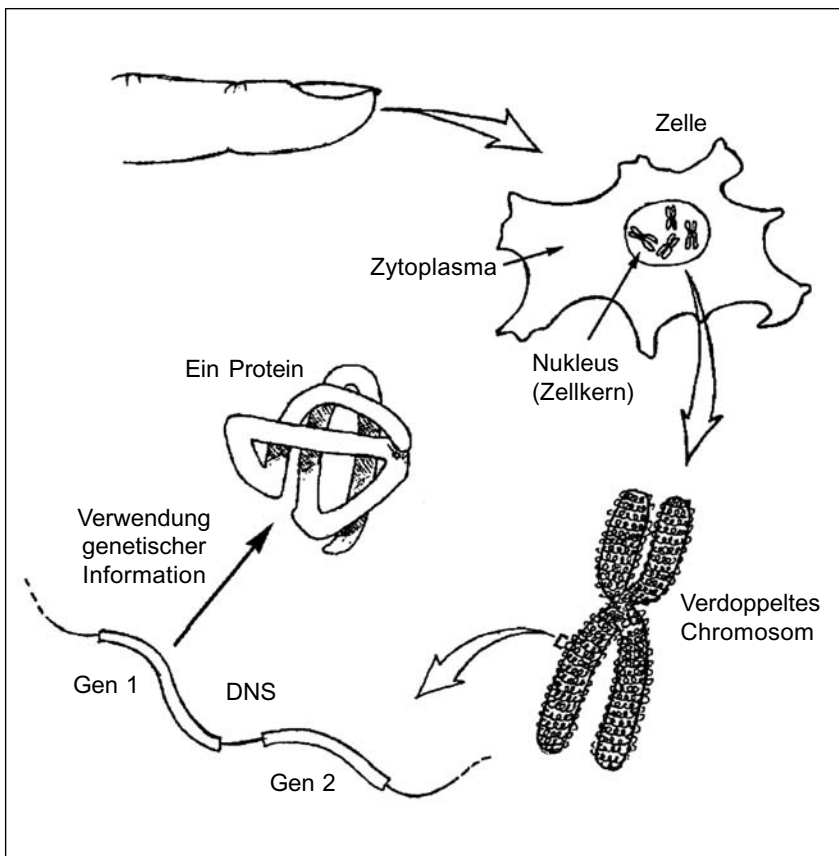
Zweitens wird eine Pränataldiagnose gewöhnlich nur für solche Krankheiten angeboten, für die bei dem jeweiligen Paar ein besonderes Risiko bekannt ist. In den meisten Labors wird nicht routinemäßig nach spezifischen rezessiv vererbten Krankheiten gesucht, wenn nicht von vornherein die Information vorliegt, dass es bei den Eltern genaue Hinweise dafür gibt, dass sie Träger eines nicht funktionierenden Gens sind, und dass sie um die Durchführung der Untersuchung bitten. Daher ist es nicht möglich, mit den für Pränataluntersuchungen verfügbaren Testreihen nach allen eventuellen genetischen Erkrankungen zu suchen.

Schließlich ist der wichtigste Punkt natürlich der, dass die Entscheidung, eine pränatale Diagnose durchführen zu lassen, von jedem Paar unter Berücksichtigung seiner eigenen Wertmaßstäbe und Glaubensgrundsätze selbst getroffen werden muss.

Kapitel 9

Zellen, Chromosomen und Gene

Der menschliche Körper enthält mehr als 60 Billionen Zellen. Jede Zelle (mit Ausnahme der roten Blutkörperchen) enthält das gesamte menschliche Genom (die gesamte genetische Information, die für die Entstehung eines Menschen erforderlich ist). Diese Information ist in „kodierter“ [verschlüsselter] Form in der DNS [englischer Ausdruck DNA] enthalten.



Die DNS befindet sich im Inneren des Zellkerns, wo sie spiralförmig fest verdreht zu 23 Chromosomenpaaren verpackt ist. Je ein Chromosom eines Chromosomenpaares stammt von jeweils einem Elternteil. Könnte man die in einer Zelle enthaltene DNS auseinander wickeln, würde sie eine Länge von knapp zwei Metern ergeben.

Die 46 menschlichen Chromosomen enthalten rund 40.000 einzelne Gene, die die ererbten individuellen Charakteristika jeder einzelnen Person festlegen.

Jedes Gen ist ein Segment der doppelsträngigen DNS, das die Information dafür enthält, wie ein bestimmtes Molekül, normalerweise ein Protein [Eiweiß], hergestellt wird. Diese Information (oder Kodierung) wird durch wechselnde Sequenzen einer riesigen Anzahl von Paaren der vier chemischen Basen bestimmt, aus denen die DNS zusammengesetzt ist.

Veränderungen in dieser Sequenz (Mutationen) oder fehlende Sequenzen dieser Basen können entweder zu einem veränderten Protein führen, das nicht richtig arbeitet, oder auch dazu, dass das Protein überhaupt nicht hergestellt wird (siehe u. a. Kapitel 18 und 20).

Kapitel 10

Behandlung der hämatologischen Probleme von Patienten mit Fanconi-Anämie

Dr. med. Dr. rer. nat. Akiko Shimamura

Dana Faber Cancer Institute, Boston, USA (*übersetzt und modifiziert von Dr. med. Wolfram Ebell, Charité, Berlin*)

Blutbildungsstörungen bei der Fanconi-Anämie

Patienten mit Fanconi-Anämie (FA) entwickeln in der Regel Blutbildungsstörungen (hämatologische Störungen) des Knochenmarks, die von einer leichten Erniedrigung einzelner Zellreihen (Zytopenie) ohne Krankheitswert bis zum kompletten Versagen der gesamten Blutbildung (Aplastische Anämie = AA), einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder einer akuten myeloiden Leukämie (AML) reichen können. Das Fehlen eines Knochenmarkversagens schließt jedoch eine Fanconi-Anämie nicht aus.

Ein Frühzeichen der Fanconi-Anämie bereits in der Säuglingszeit ist eine Makrozytose, also eine Vergrößerung der roten Blutzellen (Erythrozyten), ablesbar am sogenannten mittleren korpuskulären Volumen (MCV). Der Beginn des Knochenmarkversagens bei einer Fanconi-Anämie kann selbst unter Geschwistern sehr variabel sein. Bei etwa drei von vier Patienten beginnt die Blutbildverschlechterung als Kleinkind bis zum 10. Lebensjahr. Seltener ist die Frühmanifestation bereits im Säuglingsalter oder sehr spät erst im Erwachsenenalter.

Der Name Fanconi-„Anämie“ suggeriert, dass es sich lediglich um eine Anämie - also einen Mangel an roten Blutzellen - handelt. Tatsächlich kommt es aber zu einem Abfall aller Blutzellen, also auch der Granulozyten (Neutropenie oder Agranulozytose) und der Blutplättchen (Thrombozytopenie). Dabei ist die Thrombozy-

topenie häufig das erste Zeichen der beginnenden Blutbildverschlechterung.

Treten bei einem Kind Zytopenien auf, müssen vor Diagnose einer Fanconi-Anämie andere genetisch bedingte oder erworbene hämatologische Störungen ausgeschlossen werden. Letztere können z. B. durch einen Vitamin B12-, Folsäure- oder auch Eisenmangel bedingt sein. Vitamin B12- und Folsäure-Mangelzustände gehen dabei ebenfalls mit einer Makrozytose der Erythrozyten einher, während der Eisenmangel oder eine Mittelmeeranämie (Thalassämie) generell zu einer Verkleinerung der Erythrozyten führt. Treten Eisenmangel oder Thalassämie gleichzeitig mit der Fanconi-Anämie auf, führt dies zum Verlust der FA-typischen Makrozytose.

Eine vorübergehende Verschlechterung der Blutbildung gibt es zudem bei bestimmten Infektionskrankheiten oder der Einnahme knochenmarktoxischer Medikamente (z. B. Antibiotika wie Cotrimoxazol oder Makrolide, aber auch Magensäure-Blocker wie Cimetidin u. a.).

Wie schon erwähnt, können Fanconi-Anämie-Patienten nicht nur eine aplastische Anämie, sondern auch ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine akute myeloische Leukämie (AML) bekommen. Die AML-Erkrankungen werden nach einer französisch/amerikanisch/britischen (FAB) Klassifikation in verschiedene Untergruppen eingeteilt, die praktisch alle auch bei der Fanconi-Anämie beobachtet werden. Akute lymphoblastische Leukämien (ALL) sind hingegen selten bei FA-Patienten. Ein myelodysplastisches Syndrom ist eine Vorstufe der AML und zeichnet sich durch eine fehlende Ausreifung der Blutzellen aus. Somit kann das Knochenmark zellreich sein, im Blut kommen aber nicht genug Zellen an.

Typisch sind zudem dysplastische Veränderungen der Knochenmarkzellen, die dem MDS den Namen gegeben haben. Sie betreffen ungewöhnliche Kernformen oder ein Missverhältnis zwischen Zell-Leib und Zell-Kern. Die eindeutige Unterscheidung von dezenten dysplastischen Veränderungen, wie sie häufig bei diversen Aplasie-Formen vorkommen, und einem tatsäch-

lichen MDS ist nicht leicht und bedarf einer großen Erfahrung und spezieller Expertisen, mit kritischer Bedeutung für die prognostische Einschätzung und Therapieentscheidung, einschließlich der Transplantationsplanung.

Leichter wird es, die Diagnose MDS zu stellen, wenn bereits die ersten Blasten nachweisbar sind. Bis zu 20 oder 30% sind je nach Klassifikationen erlaubt, um den Krankheitsstatus noch als MDS zu bezeichnen. Darüber hinaus würde man von einer Leukämie (AML) ausgehen.

Des Weiteren charakteristisch für ein MDS sind erworbene chromosomale Veränderungen (zytogenetische Aberrationen) in den Knochenmarkszellen. Ein Zusammenhang zwischen solchen Chromosomenstörungen und dem Progress zum MDS oder zur AML ist allerdings nicht immer eindeutig. So können Chromosomenaberrationen auch ohne Zeichen eines MDS oder einer AML auftreten, sie können für viele Jahre ohne Krankheitsprogress nachweisbar sein, und sie können auch wieder verschwinden. Dennoch bedürfen sie der sorgfältigen Verlaufskontrolle durch einen erfahrenen Hämatologen. Sie betreffen Aberrationen, die auch bei MDS-Erkrankungen ohne Fanconi-Anämie auftreten, wie den Verlust eines Chromosoms 7 (Monosomie 7), den Verlust des langen Arms eines Chromosoms 5 (5q-), oder die Verdreifachung eines Chromosoms 8 (Trisomie 8).

Es gibt aber auch Veränderungen, die eher typisch für die Fanconi-Anämie sind und am häufigsten die Chromosomen 1, 3, 4 und 7 betreffen. Besondere Aufmerksamkeit erregte die 2003 an der Charité in Berlin beschriebene Vermehrung von Chromosomenmaterial auf dem langen Arm von Chromosom 3 (partielle Trisomie oder Tetrasomie 3q26q29). Diese Veränderung lässt sich im Knochenmark nachweisen, weniger empfindlich auch im peripheren Blut, und führt in der Regel schnell zu einem MDS oder einer AML.

Bei der eindeutigen Identifizierung des zusätzlichen Materials auf dem Chromosom 3 versagt häufig die Routinetestung, das sogenannte G-Banding, und Zusatzuntersuchungen sind zur Bestätigung nötig, wie die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

(FISH), Spektral-Karyotypisierung (SKY) oder die komparative Genomhybridisierung (CGH). Die Zukunft muss zeigen, welche Bedeutung dieses Phänomen für die Betreuung von FA-Patienten hat [vgl. Kapitel 13].

Definition des Knochenmarkversagens

Ein Knochenmarkversagen manifestiert sich durch Blutbildwerte, die unterhalb der Altersnorm liegen und durch eine mangelnde Produktion der Blutzellen bedingt sind. Während viele FA-Patienten das Vollbild einer aplastischen Anämie entwickeln, können andere Patienten leichtere Blutbildveränderungen für lange Zeit aufweisen. Die klinisch notwendigen Kontrollen und das therapeutische Vorgehen werden sich deshalb an der Ausprägung und Stabilität der Zytopenien orientieren müssen, unter gleichzeitiger Beachtung der morphologischen und zytogenetischen Knochenmarkveränderungen sowie etwaiger Mutationen der FA-Gene, die mit erhöhtem Risiko verbunden sind (z. B. IVS-4 bzw. Exon-14-Mutationen des *FANCC*-Gens oder Mutationen des *FANCD1/BRCA2*-Gens) [vgl. dazu Kapitel 13 und 18].

Das Knochenmarkversagen bei der Fanconi-Anämie wurde auf einer Konsensus-Konferenz im Jahr 2003 in Chicago je nach Grad der Zytopenie in drei Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1). Diese Einteilung definiert auch wichtige Grenzwerte für therapeutische Empfehlungen:

Tabelle 1: Schweregrade eines Knochenmarkversagens

	leicht	mittelgradig	schwer
Granulozyten	über 1.000/ μ l*	unter 1.000/ μ l	unter 500/ μ l
Thrombozyten	über 50.000/ μ l	unter 50.000/ μ l	unter 30.000/ μ l
Hämoglobin (Hb)	über 8,0 g*/dl*	unter 8,0 g/dl	unter 8,0 g/dl

* μ l = Mikroliter = 1 Tausendstel Milliliter = 1 Millionstel Liter

*g = Gramm, *dl = 1 Deziliter = 1 Zehntel Liter

Diese Grenzwerte sind nur dann relevant, wenn sie dauerhaft unterschritten werden und die Zytopenien nicht sekundäre und behandelbare Ursachen haben, wie die schon erwähnten Infektionen, Medikamente oder Ernährungsdefizite.

Verlaufskontrollen beim Knochenmarkversagen

Die derzeitigen Empfehlungen werden im Folgenden beschrieben. Sie müssen kontinuierlich allen neuen Erkenntnissen angepasst werden. Deshalb sollten Hämatologen konsultiert werden, die sich mit den aktuellen Entwicklungen der Fanconi-Anämie auskennen.

Das Untersuchungsprogramm richtet sich nach den Bedürfnissen des Einzelfalls. Knochenmarkuntersuchungen (Aspirate) sollten neben der Zytologie (morphologische Beurteilung) in allen Fällen zytogenetische Analysen beinhalten, die wenigstens das G-Banding und die FISH-Analyse hinsichtlich der oben genannten und MDS- bzw. FA-typischen Aberrationen umfassen müssen.

Aus deutscher Sicht sind die ebenfalls schon genannten Zusatzuntersuchungen (CGH etc.) in einem erfahrenen Referenzlabor dringend zu empfehlen (Anmerkung des Übersetzers, vgl. u. a. Kapitel 13).

Eine Knochenmarkstanze gibt Informationen über die Knochenmarkarchitektur und Zellularität. Sie gehört üblicherweise zum diagnostischen Programm eines Aplasie-Syndroms oder eines MDS, wird bei der Fanconi-Anämie aber ins Benehmen der Betroffenen bzw. des betreuenden Arztes gestellt.

Alle Knochenmarkuntersuchungen sollten regelmäßig wenigstens einmal pro Jahr stattfinden, um zytogenetische Veränderungen, ein MDS oder eine Leukämie rechtzeitig zu erkennen bzw. den Verlauf zu verfolgen und besonders die Aberrationen zu registrieren, die zu einer umgehenden Therapieentscheidung – etwa einer Transplantation – führen sollten.

Im Folgenden werden diese allgemeinen Empfehlungen noch einmal für verschiedene Krankheitsphasen spezifiziert (siehe hierzu auch die Gruppierung in Tabelle 1):

1. Blutwerte stabil im Normalbereich oder mit den Zeichen eines leichten Knochenmarkversagens ohne zytogenetische Aberrationen

In diesen Fällen sollte ein komplettes Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten, Retikulozyten, MCV, MCH, MCHC, Leukozyten, Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten, Thrombozyten) wenigstens alle 3-4 Monate und eine Knochenmarkuntersuchung mit Zytogenetik wenigstens einmal pro Jahr durchgeführt werden.

2. Blutwerte stabil im Normalbereich oder mit den Zeichen eines leichten Knochenmarkversagens mit zytogenetischen Aberrationen

In dieser Situation und unter der Voraussetzung, dass kein morphologisches MDS mit dem Nachweis von zytogenetischen Veränderungen verbunden ist, sollte je nach klinischem Verlauf die Frequenz der Blut- und Knochenmarkanalysen erhöht werden, um dem Risiko eines Übergangs in ein fortgeschrittenes MDS oder in eine Leukämie (AML) zu begegnen. Das bedeutet, Blutbilder zunächst alle 1-2 Monate und Knochenmarkanalysen alle 3-6 Monate durchzuführen, bei schnellem Progress häufiger, bei erneuter Stabilisierung seltener. Zu diesem Zeitpunkt sollten die Möglichkeiten einer Transplantation erwogen werden, da ein schneller Progress eintreten kann. *Bei Auftreten der oben beschriebenen Aberration auf Chromosom 3 oder anderer kritischer Chromosomenaberrationen sollte umgehend ein Transplantationszentrum kontaktiert werden (Anmerkung des Übersetzers).*

3. Blutwerte fallend oder ansteigend

Kommt es zu einem schnellen Abfallen der Blutwerte ohne erkennbarem anderen Grund (Infektion, Medikamente etc.), muss eine Knochenmarkanalyse außerplanmäßig durchgeführt werden

und anschließend müssen die Blutbilder wenigstens alle 1-2 Monate und Knochenmarkuntersuchungen alle 3-6 Monate erfolgen. Dasselbe betrifft Patienten, die nach längerer Aplasie-Phase *spontan steigende Blutwerte* zeigen. Dies ist häufig mit einem Übergang in eine klonale Erkrankung (MDS oder AML) verbunden.

Jede dramatische Veränderung der Blutwerte, ob fallend oder steigend, mit und ohne Chromosomenaberration, bedarf einer Überdenkung des weiteren therapeutischen Vorgehens.

Behandlungsmöglichkeiten des Knochenmarkversagens

Im Folgenden werden die Therapiemöglichkeiten des Knochenmarkversagens mit allen Vorteilen und Risiken beschrieben sowie eine Leitlinien-Empfehlung für die Betreuung von FA-Patienten gegeben.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation als Sammelbegriff für alle Übertragungen gesunder blutbildender Stammzellen (Knochenmark-, periphere Blutstammzell- oder Nabelschnurblut-Transplantation) stellt gegenwärtig die einzige Methode zur dauerhaften Beseitigung der Blutbildungsstörung dar. Sie kuriert jedoch nicht die anderen nichthämatologischen Probleme der Fanconi-Anämie. Die Transplantations-Verfahren und -Ergebnisse sind ausführlich in gesonderten Kapiteln dieses Handbuchs beschrieben. Hier sollen nur einige Prinzipien aufgeführt werden.

Der Basisdefekt der Fanconi-Anämie liegt in der schlechten Reparatur von Chromosomenschäden. Aus diesem Grund führen die üblichen Konditionierungen (Bestrahlung und/oder Chemotherapie) im Rahmen einer Transplantation zu schweren toxischen Nebenwirkungen. Nach Anpassung der Konditionierungsprotokolle an die spezifischen Bedürfnisse der FA konnten zunächst die Ergebnisse der Geschwister-Transplantationen erheblich verbessert werden. Inzwischen haben neuere Protokolle

auch bei den Transplantationen von alternativen (z. B. unverwandten) Spendern zu besseren Ergebnissen geführt, auch wenn hier die Patientenzahlen und Beobachtungszeiten noch begrenzt sind. Für die Zukunft dürfen weitere Fortschritte erwartet werden. Dennoch wird im Einzelfall eine sorgfältige Abwägung des Vorgehens in enger Abstimmung mit einem erfahrenen Transplantationszentrum erfolgen müssen.

Nachdem die Transplantationsergebnisse bei jüngeren Patienten ohne bereits eingetretene Komplikationen des Knochenmarkversagens besonders günstig sind, würde man den betroffenen Familien grundsätzlich raten, mit der Transplantation nicht zu lange zu warten. Andererseits ist die Entscheidung zur Transplantation wegen des Restrisikos früher tödlicher Komplikationen unkalkulierbarer und wegen FA-spezifischer Langzeiteffekte nicht leicht zu treffen.

So würde man Patienten *vor* Beginn einer hämatologischen Verschlechterung von einer Transplantation abraten, da die sichere Vorhersage eines schweren Knochenmarkversagens nicht möglich ist und große Sorgen hinsichtlich der Spätkomplikationen - besonders der Sekundärtumoren - bestehen. Studien legen nahe, dass hier z. B. Graft-versus-Host-Reaktionen nach Transplantation das ohnehin vorhandene Risiko eines squamösen Zellkarzinoms der Mundhöhle weiter erhöhen. Insgesamt ist es also ratsam, bereits ab Diagnosestellung einer Fanconi-Anämie eine kontinuierliche Beratung durch einen bei der FA erfahrenen Transplantateur zu suchen.

Androgene

Androgene haben eine breite Anwendung in der Behandlung der Zytopenien bei der Fanconi-Anämie gefunden. Der Therapieeffekt ist besonders ausgeprägt bei den Erythrozyten und Thrombozyten, gelegentlich auch bei den Granulozyten. Der Wirkmechanismus von Androgenen ist weiterhin unbekannt. Der Vorteil der Androgentherapie liegt in der geringen Therapie-Todesrate und der jahrzehntelangen Erfahrung und damit den gut dokumentierten Nebenwirkungen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: **Mögliche Nebenwirkungen von Androgenen**

●	Vermännlichung (Akne, Bartwuchs, vermehrte Körperbehaarung, Kopfhaarverlust, tiefe Stimme, Zunahme der Muskulatur, Penisvergrößerung und Priapismus* beim Knaben, Klitorisvergrößerung beim Mädchen)
●	Wachstumsschub und frühzeitiger Schluss der Wachstumsfugen (Epiphysen)
●	Hyperaktivität und Verhaltensänderungen
●	Gelbsucht und Anstieg der Leberwerte (Transaminasen)
●	Leberadenome* und Hepatome*
●	Peliosis hepatis*
●	Bluthochdruck

*Priapismus = Dauer-Errektion, *Leberadenom = nicht bösartiger Tumor in der Leber, *Hepatom = jede Art von Ersttumor in der Leber, *Peliosis hepatis = blutgefüllte Hohlräume im Lebergewebe

Etwa die Hälfte der Patienten spricht zunächst auf die Androgentherapie an. Ein Teil davon wird langfristig aber wieder refraktär. Zudem können die Androgene ein MDS oder eine AML nicht verhindern, was die Transplantationschancen dann beeinträchtigen würde. Auch gibt es Hinweise, dass langfristige Androgengaben mit schlechteren Transplantationsergebnissen assoziiert sind. Ob dabei ein unmittelbarer oder nur ein indirekter Zusammenhang besteht und andere gleichzeitig vorhandene Faktoren eine Rolle spielen, ist unklar.

Wie schon beschrieben, führt die Androgentherapie am ehesten zu einem Anstieg des Hämoglobins, potentiell aber auch der Thrombozyten. Ein Therapiebeginn sollte erwogen werden, wenn das Hämoglobin unter 8,0 g/dl sinkt oder die Thrombozyten die Grenze von 30.000/ml unterschreiten.

Nachdem es keinen Hinweis gibt, dass Androgene die Aplasie-Entwicklung begünstigen, sollte mit der Therapie begonnen werden, wenn die Blutwerte klinisch relevante Grenzen unter-

schreiten, und nicht gewartet werden, bis keine Stammzellen mehr vorhanden sind, die stimuliert werden könnten.

Das üblicherweise empfohlene Androgen ist Oxymetholon mit einer Anfangsdosis von 2-5 mg/kg/Tag. Die Dosis kann abgerundet werden, so dass mit gegebenenfalls halben Tabletten die nächst günstigste Menge erreicht werden kann (1 Tablette = 50 mg). Spricht ein Patient auf die Therapie an, indem das Blutbild sich stabilisiert oder verbessert, kann nach 3 Monaten mit einer vorsichtigen Dosisreduktion in Intervallen von 2-4 Monaten begonnen werden.

Während der Reduktionsphase sind Stabilität der Blutbildverbesserung, Grad der Nebenwirkungen, Gewicht der Patienten und Teilbarkeit der 50 mg Tabletten zu berücksichtigen. Soweit vorhanden, sollte man sich dem Schema eines Therapieprotokolls anschließen (Anmerkungen des Übersetzers).

Falls es ohne anderweitig ersichtlichen Grund nach 3-4 Monaten zu keinerlei Ansprechen gekommen ist, kann in der Regel die Therapie beendet werden. Es gibt aber auch vereinzelt Patienten, die erst nach 6 Monaten oder später einen Therapie-Effekt zeigen.

Üblicherweise kommt es zunächst zum Anstieg des Hämoglobins, während ein Thrombozytenanstieg länger benötigt. Die Familie sollte über die Nebenwirkungen Bescheid wissen, und auch das Kind sollte vorinformiert sein, besonders wenn es sich um Teenager handelt. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, die unerwünschten Wirkungen auf ein Minimum zu reduzieren, indem die Dosis so weit wie vertretbar zurückgeführt wird. Eine ausgeprägte Akne kann mit lokalen Akne-Mitteln oder Antibiotika (Clindamycin oder Erythromycin) gebessert werden. Grundsätzlich sollten indizierte Androgene aber auch weiblichen FA-Patienten nicht vorenthalten werden.

Da die Vermännlichungstendenz unter Oxymetholon den jungen Mädchen und Frauen naturgemäß besondere Schwierigkeiten macht, sind einige weibliche FA-Patienten mit einem alternati-

ven Androgen, nämlich Danazol, behandelt worden. Dieser Substanz sagt man nach, weniger Nebenwirkungen zu haben. Leider liegen keine Studien vor, die einen vergleichbaren Effekt bzw. eindeutige Vorteile hinsichtlich Nutzen und Risiko gegenüber dem Oxymetholon nachweisen. Andere Androgene sind noch weniger erprobt. Gegenwärtig laufende kontrollierte Studien geben in Zukunft vielleicht ein eindeutigeres Bild.

Von einigen Kliniken wird die Gabe von Prednison in einer Dosierung von 5-10 mg (absolut) jeden zweiten Tag empfohlen, um den vorzeitigen Epiphysen-Schluss hinauszuzögern. Ob solche niedrig dosierten Cortikosteroide aber tatsächlich die Nebenwirkungen der Androgene reduzieren, ist nicht geprüft, zumal das Prednison zu anderweitigen Knochenschäden (Knochennekrosen, Osteoporose) führen kann.

Unter Androgen-Therapie müssen regelmäßige Leberuntersuchungen stattfinden, und zwar Ultraschalluntersuchungen zum Ausschluss von Lebertumoren alle 6-12 Monate und Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Leberfunktion alle 3-6 Monate. Leider korreliert die Höhe der Transaminasen nicht immer mit dem Grad von Leberveränderungen, die man mit einer Leberbiopsie nachweisen kann. Steigen die Transaminasen jedoch auf das 3- bis 5-fache der Normwerte an, sollte die Androgendosis reduziert werden, bis sich die Leberwerte normalisiert haben. Androgenbedingte Adenome können komplett verschwinden, wenn man die Androgene absetzt. Manche sind aber auch noch nach Jahren nachweisbar. Sollte sich der Verdacht auf ein bösartiges Adenokarzinom einstellen, ist eine Leberbiopsie indiziert, die wegen der Blutungsgefahr eine offene Biopsie sein sollte.

Zytokine

Studien haben gezeigt, dass die beiden Blutwachstumsfaktoren G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) und GM-CSF (Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) bei Fanconi-Anämie-Patienten zum Anstieg der Granulozyten führen können. Zu erwägen ist die Gabe bei Granulozytenzahlen, die anhaltend unter 500/µl liegen, bzw. wenn eine solche Neutrope-

nie mit rezidivierenden oder besonders schweren Infektionen einhergeht. Gelegentlich kommt es unter G-CSF und GM-CSF auch zu einer Verbesserung des Hämoglobins oder der Thrombozyten. Vergleichende Studien zwischen diesen beiden Zytokinen existieren bei FA-Patienten nicht.

Die typische Anfangsdosis von G-CSF ist 5 µg/kg/Tag. Soweit publiziert, waren bei FA-Patienten keine höheren Dosen notwendig, um Granulozytenzahlen von mehr als 1.000/µl zu erreichen. In der Regel ist es eher möglich, mit der Frequenz zurückzugehen und die Substanz z. B. nur alle zwei Tage oder 2- bis 3-mal pro Woche zu geben. Auch die Einzeldosis sollte auf die geringste effektive Menge reduziert werden. Beim GM-CSF ist die Anfangsdosis 250 µg/m²/Tag. Es gibt aber auch Patienten, die nicht mehr als 5 µg/m²/Tag benötigen. Sollte es nach 8 Wochen G-CSF- oder GM-CSF-Therapie zu keiner Besserung gekommen sein, kann die Gabe beendet werden. Neuerdings sind lang wirksame G-CSF-Präparate auf dem Markt, die seltener gespritzt werden müssen. Hier gibt es aber noch keine Erfahrungen bei der FA.

Vor jeder Zytokin-Therapie sollte eine Knochenmarkuntersuchung mit Zytogenetik durchgeführt werden, unter dem Aspekt der theoretisch möglichen Stimulation eines leukämischen Klons. Auch unter der Zytokin-Gabe sollten Knochenmarkkontrollen mit Zytogenetik alle 6 Monate erfolgen, selbst wenn bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Zytokin-Gabe und der Initiierung einer Leukämie hergestellt werden konnte. Die Furcht vor einer klonalen Erkrankung sollte andererseits nicht dazu führen, FA-Patienten Zytokine in einer kritischen Situation vorzuenthalten, selbst wenn schon zytogenetische Aberrationen nachweisbar sind. In diesem Fall sollte aber ein FA-erfahrener Arzt zu Rate gezogen werden.

Experimentelle Therapien

Für alle Patienten, die nicht auf Androgene ansprechen, keinen passenden Spender haben oder ein zu hohes Transplantationsrisiko tragen, sind experimentelle Strategien denkbar und an diversen Einrichtungen in Entwicklung, die dann gegebenenfalls erwogen werden können.

Leitlinie zum Umgang mit dem Knochenmarkversagen bei FA-Patienten

Nachdem es sich bei der Fanconi-Anämie um eine seltene Erkrankung handelt, stehen prospektiv vergleichende Studien mit Zufallszuordnung (Randomisierung) in verschiedene Behandlungsarme nicht zur Verfügung, die Therapieentscheidungen leiten könnten. Insofern bleibt nur die Möglichkeit, die vorhandenen Optionen mit einem möglichst erfahrenen Hämatologen zu besprechen.

Die folgende Leitlinie stellt dabei eine Empfehlung zum therapeutischen Vorgehen dar.

Vorgehen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Fanconi-Anämie

- Überweisung an einen (Kinder-)Hämatologen mit Erfahrung bei der Überwachung und Behandlung von Patienten mit Fanconi-Anämie (siehe hierzu u. a. Kapitel 6 zu den Testverfahren, die bei Diagnosestellung nötig sind).
- Bei allen Patienten mit Zeichen des Knochenmarkversagens sollte Kontakt zu einem Transplantationszentrum mit ausgewiesener Erfahrung bei der FA aufgenommen werden, um frühzeitig die verschiedenen Therapiemöglichkeiten zu diskutieren und die Spenderoptionen für eine evtl. Transplantation zu klären. Dies soll den Familien auch erlauben, den optimalen Zeitpunkt einer potentiellen Transplantation selbst zu wählen. Bestehen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch keine hämatologischen Auffälligkeiten, kann die Einbeziehung eines Transplantationszentrums zunächst noch verschoben werden.
- Familien mit Wunsch nach weiteren Kindern benötigen eine genetische Beratung und gegebenenfalls ein Pränatal-Screening in kompetenten Händen. *Auch das Thema der Präimplantations-Diagnostik mag angesprochen werden, auch wenn dieses Verfahren in Deutschland gegenwärtig weiterhin verboten ist (Anmerkung des Übersetzers).*

Vorgehen bei normalen Blutwerten oder leichtem Knochenmarkversagen

- Bis zur Notwendigkeit, therapeutisch einzugreifen, Überwachung der Blutwerte und des Knochenmarks, wie zuvor beschrieben.

Die gelegentlich zu hörende Empfehlung, schon zu diesem Zeitpunkt - also präemptiv - eine Transplantation wegen der besseren Ergebnisse einer Frühtransplantation durchzuführen, ist höchst problematisch. Denn einige Patienten werden nie oder sehr spät ein kritisches Knochenmarkversagen erleiden. Diese Gruppe würde man dem unvermeidbaren Risiko einer frühen oder späten Transplantations-Mortalität bzw. -Morbidität aussetzen.

Die derzeitige Forschung ist bemüht, Risikofaktoren zu beschreiben, die in Zukunft helfen sollen, Untergruppen mit der Notwendigkeit einer frühen Intervention zu definieren. Diese Forschungsansätze sollten zwischen interessierten FA-Familien, betreuenden Hämatologen und Transplantationsmedizinern ausführlich diskutiert werden.

Vorgehen bei mittelgradigem Knochenmarkversagen

- Erwägung einer Knochenmarktransplantation für ausgewählte Patienten mit einem HLA-identischen, gesunden Geschwister-spender. Ansonsten bei klinisch unauffälligen Patienten Fort-führung der Blutwerte- und Knochenmarküberwachung.
- Für Patienten, die keine Transplantation wünschen oder ein hohes Transplantationsrisiko tragen, besteht eine Indikation zur Androgentherapie, wenn das Hämoglobin anhaltend unter 8 g/dl fällt.

Vorgehen bei schwerem Knochenmarkversagen

- Erwägung einer Androgen- oder Zytokin-Therapie.
- Erwägung einer unverwandten (ggf. auch HLA-differenten verwandten) Transplantation für geeignete Patienten.

Vorgehen bei schwerem Knochenmarkversagen ohne Ansprechen auf Androgene oder Zytokine und ohne vertretbaren Knochenmarkspender

- Erwägung einer experimentellen Behandlung.

Vorgehen bei myelodysplastischem Syndrom oder Leukämie

Eine etablierte Therapie gibt es für diese Komplikationen bei der Fanconi-Anämie nicht. Erwogen werden kann folgendes Vorgehen:

- sofortige hämatopoetische Stammzelltransplantation, ggf. modifiziert hinsichtlich des Konditionierungsprotokolls.
- Induktions-Chemotherapie und dann erst hämatopoetische Stammzelltransplantation. Beide Varianten setzen eine große Erfahrung im Umgang mit Fanconi-Anämie-Patienten voraus.
- Phase I/II Studien für MDS/AML bei FA-Patienten.

Supportive Behandlung

Unter supportiver Behandlung versteht man alle Maßnahmen, die die Erkrankung zwar nicht heilen können, die aber helfen, mit der Erkrankung zu leben (Anmerkung des Übersetzers).

Anämie

Der Beginn der Anämisierung bei FA-Patienten ist unvorhersehbar. Deshalb ist eine sorgfältige Überwachung des Hämoglobins - wie oben beschrieben - erforderlich, um möglichst mit einer spezifischen Therapie beginnen zu können, bevor regelmäßige Erythrozytenkonzentrate nötig werden. Das ist in der Regel der Fall, wenn das Hämoglobin dauerhaft unter die Grenze von 8 g/dl fällt. Patienten, die in großer Höhe leben, benötigen ein höheres Hämoglobin. Damit liegt die therapiebedürftige Grenze für diese Patienten ebenfalls höher. Vor Beginn einer spezifischen Therapie sollte ein erfahrener Hämatologe zu Rate gezogen werden,

vor allem zur kritischen Abwägung der bereits erwähnten Androgentherapie bzw. Transplantation.

Viele FA-Patienten werden Erythrozyten-Transfusionen benötigen. Der Standard ist, FA-Patienten erst dann zu transfundieren, wenn klinische Symptome der Blutarmut, wie beschleunigte Atmung (Tachypnoe), erhöhter Herzschlag (Tachykardie) oder verminderte Aktivität auftreten.

Manche Ärzte neigen jedoch zu einer regelmäßigen und intensiveren Transfusion, um Patienten mit Knochenmarkversagen eine möglichst normale Lebensqualität und Entwicklung sowie ein regelrechtes Wachstum zu erhalten. Das bedeutet, dass das Hämoglobin bei wenigstens 7-8 g/dl gehalten wird und nach der Transfusion Werte von 10-12 g/dl erreicht werden. Letztlich sollte das Transfusionsprogramm zwischen Arzt, Patient und Familie abgestimmt werden, was neben der Lebensqualität des Patienten auch die gewünschte Frequenz der Arztbesuche berücksichtigt.

Alle FA-Patienten sollten – wenn indiziert - nur Leukozyten-freie (depletierte) Erythrozytenkonzentrate erhalten. Hierzu werden üblicherweise Leukozytenfilter benutzt. Darüber hinaus ist die Bestrahlung der Konserven zu empfehlen, um eine Spendergegen-Empfänger Reaktion auszuschließen.

Manche Kliniken bevorzugen Konserven von Spendern, die Zytomegalie (CMV) negativ sind. Dies kann hinterfragt werden, da die ohnehin nötige Leukozyten-Depletion das Risiko einer Zytomegalie-Übertragung weitestgehend minimiert.

Bei der Blutgruppenwahl muss besonders bei ethnischen Unterschieden ein breiteres Spektrum von Merkmalen (Antigenen) berücksichtigt werden. Transfusionen von Familienmitgliedern sollten vermieden werden, da das Risiko einer Alloimmunisierung gegen Antigene besteht, die das Abstoßungsrisiko bei einer später eventuell nötigen Geschwister-Transplantation erhöht.

Bei allen regelmäßig transfundierten Patienten sollte das Ferritin als Maß der Eisenbelastung alle 6 Monate überprüft werden.

Die Richtlinien zur Chelat-Therapie (Eisenentfernung) basieren bei allen Aplasie-Syndromen auf den Empfehlungen der Thalassämie (Mittelmeeranämie). Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei der Thalassämie im Gegensatz zur FA eine erhöhte Eisenaufnahme und eine ineffektive Erythropoese wesentlich zur Eisenüberladung beitragen. Das Mittel der Wahl zur Eisenentfernung ist das Desferrioxamin, was idealerweise subkutan, also unter die Haut, gespritzt wird. Bei thrombozytopenen Patienten kann die Substanz aber auch intravenös gegeben werden. Die experimentelle Gabe von Chelat-Tabletten ist bei FA-Patienten bisher nicht erprobt.

Für die Gabe von Erythropoetin zur Behandlung der Anämie gibt es keine nachgewiesene Begründung, es sei denn, es besteht ein Mangel im Rahmen eines chronischen Nierenversagens.

Thrombozytopenie

Schon bei Thrombozytenwerten von unter 50.000/µl empfehlen einige Kliniken, über eine Transplantation - jedenfalls von einem passenden Geschwisterspender - nachzudenken. Thrombozytenwerte von unter 30.000/µl sind eine Indikation für eine Androgen-Therapie, wenn keine Transplantation angestrebt wird. Die Androgen-Gabe benötigt – wie bereits erwähnt – bis zu 6 Monate, um das Ansprechen der Thrombopoese endgültig beurteilen zu können.

Thrombozyten-Transfusionen sind indiziert, wenn deutliche Blutungszeichen auftreten oder invasive Eingriffe (Operationen etc.) notwendig werden. Diese klinischen Indikationen sind wichtiger, als sich an strikten Thrombozytenwerten zu orientieren.

Wichtig ist auch, daran zu denken, dass Virusinfektionen häufig zu einem vorübergehenden Abfall der Thrombozyten führen und schwere, fieberhafte Infektionen generell die Blutungsneigung erhöhen und mit einem erhöhten Thrombozytenverbrauch einhergehen (Anmerkung des Übersetzers).

Die Konserve der Wahl ist das durch Apherese gewonnene Einzelspender-Thrombozytenkonzentrat, das die Risiken der Alloimmu-

nisierung und Infektionsübertragung gegenüber den Einzelkonserven von multiplen Spendern (Random-Thrombozyten) vermindern soll. Auch Thrombozytenkonzentrate müssen Leukozyten-depletiert und bestrahlt sein. Da hierdurch die o. g. Risiken nicht mehr so kritisch sind, mögen die Random-Thrombozyten in Zukunft wieder eine Alternative darstellen.

Die Epsilon-Aminocaprinsäure kann neben der Thrombozyten-gabe hilfreich sein, Schleimhautblutungen zu stillen. Die Dosis liegt bei 50-100 mg/kg alle 6 Stunden, mit einer Maximaldosis von 12 g/Tag. Die erste Dosis kann dabei zur Aufsättigung bei 200 mg/kg liegen. Das Medikament wird üblicherweise einige Tage gegeben, bis sich feste Krusten gebildet haben. Eine Kontraindikation ergibt sich bei Hämaturien (Harnwegsblutungen).

Neutropenie

Patienten mit leichter Neutropenie sind meistens klinisch symptomlos. Eine Behandlung mit G-CSF oder GM-CSF sollte also erst dann erwogen werden, wenn die absoluten Granulozytenwerte anhaltend unter 500/ μ l fallen oder bei Werten unter 1000/ μ l schwere oder gehäufte, Neutropenie-bedingte Infektionen auftreten.

Neutropenische Patienten mit Fieber müssen einer sorgfältigen Untersuchung unterzogen werden. Darüber hinaus müssen mikrobiologische Kulturen und eine Behandlung mit Breitpektrum-Antibiotika veranlasst werden. Die Antibiotikagabe ist fortzuführen, bis sich die Kulturen als negativ erweisen oder das Fieber abgefallen ist.

Das Risiko sogenannter endogener - also z. B. von der Darmflora ausgehender - Infektionen kann durch Vorsichtsmaßnahmen reduziert werden, die den lokal festgelegten Richtlinien entsprechen sollten. Dies kann z. B. die Gabe von nichtresorbierbaren Antibiotika sein, obwohl auch hier der generelle Nutzen bei der FA nicht geprüft wurde und prophylaktisch gegebene Antibiotika zu einer Zunahme von Pilzinfektionen oder Antibiotikaresistenzen führen können.

Sedierung und Analgesie bei invasiven Eingriffen

Angesichts der häufig notwendigen Knochenmarkanalysen muss allen FA-Patienten eine ausreichende Sedierung und Analgesie (Schmerzbekämpfung) bei der Durchführung von Knochenmarkpunktionen oder -stanzen angeboten werden. Eine lokale Betäubung reicht in der Regel nicht aus, um Angst und Schmerz bei solchen wiederholten Punktionen zu nehmen. Von daher sollte eine intravenöse Analgosedierung in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Empfehlungen (Leitlinien) erfolgen. Häufig verwendete Medikamente sind Propofol, Fentanyl, Midazolam u.a. Sie machen es den betroffenen Patienten und Familien leichter, den jährlichen Routinepunktionen des Knochenmarks im Rahmen einer optimierten Versorgung zuzustimmen.

Literatur

1. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio A, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia. An International Fanconi Anemia Registry Study. *Blood* 84:1650, 1994.
2. Rosenberg PS, Green MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101:822, 2003.
3. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, Uchida R, Velagaleti GVN, Elghetany MT. Fanconi Anemia: Myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Cytogenetic* 117:125, 2000
4. Toennies H, Huber S, Kuhl J-S, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 101:3872, 2003.
5. Shahidi N, Diamond L. Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. *N Engl J Med* 264:953, 1961
6. Diamond LK, Shahidi NT. Treatment of aplastic anemia in children. *Seminars in Hematology* 4:278, 1967.
7. Rackoff WR, Orazi A, Robinson CA, et al. Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) to patients with Fanconi anemia: A pilot study. *Blood* 88:1588, 1996.
8. Guinan EC, Lopez KD, Huhn RD, Felser JM, Nathan DG. Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with Fanconi anemia. *J. Pediatr* 124:144, 1994.

BEETLE BAILEY



Kapitel 11

Anmerkungen zur Frage der Behandlung mit Androgenen

Prof. Dr. med. Nasrollah T. Shahidi

ehemals Medizinische Hochschule Wisconsin, USA

(im Original erschienen im „FA Family Newsletter“ des FARF, Ausgabe Nr. 31, Frühjahr 2002, übersetzt und modifiziert von Dr. Wolfram Ebell, Charité, Berlin)

Androgene werden in der Therapie von Fanconi-Anämie seit mehr als 45 Jahren eingesetzt und haben zu einer bedeutenden Verbesserung im Überleben dieser Patienten geführt. Viele verschiedene Präparate wurden in der Vergangenheit verabreicht. Einige der Testosteron-Derivate [Varianten des männlichen Geschlechtshormons Testosteron] wie Testosteron-Esther oder fluoridierte Präparate haben eine sehr stark vermännlichende Wirkung und sollten nicht bei Kindern und Frauen angewendet werden.

Unter den sogenannten anabolen Steroiden hat sich Oxymetholon vermeintlich als der effektivste Wirkstoff zur Stimulierung der Blutbildung erwiesen. Systematische Prüfungen oder Vergleiche von verschiedenen Androgenen haben bisher aber nicht stattgefunden. So wird auch Danazol immer wieder als potentiell wirksame Alternative genannt. Es handelt sich hierbei um ein abgeschwächtes Androgen mit immunregulatorischen Eigenschaften und Einsatz bei Immunthrombozytopenien, Lupus erythematodes und Endometriose.

Oxymetholon führt unter sorgfältigen Kontrollen zu begrenzten Nebenwirkungen, die in Kapitel 10 von Dr. Akiko Shimamura (Seite 113) aufgeführt sind. Die zu starke Vermännlichung bei Mädchen und vor allem die Lebernebenwirkungen zwingen gelegentlich zu Dosisreduktionen oder zur Beendigung der Androgen-gaben.

Es wäre sehr wünschenswert, wenn die Androgene auch gegenüber der Transplantation noch einmal unter kontrollierten Bedingungen in multizentrischen Studien geprüft würden. *Solche Studien sind zurzeit an mehreren Zentren begonnen worden (Anmerkung des Übersetzers).*

[Zur Diskussion über den generellen Einsatz von Androgenen bei der Fanconi-Anämie aus heutiger Sicht wird auch auf die Transplantationskapitel von Dr. Margaret L. MacMillan / Dr. John Wagner (Kapitel 24) und Dr. Richard E. Harris (Kapitel 23) sowie das Kapitel über die Behandlung der hämatologischen Probleme von Dr. Akiko Shimamura (Kapitel 10) verwiesen.]

Ausgewählte Veröffentlichung zum Thema Androgene:

Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action and clinical applications of anabolic androgenic steroids.
Clinical Therapeutics 23:1355-1390, 2001.

Kapitel 12

Der mögliche Nutzen von Vitaminen für FA-Patienten

Prof. Dr. med. Nasrollah T. Shahidi

ehemals Medizinische Hochschule Wisconsin, USA (*übersetzt und modifiziert von Dr. med. Wolfram Ebell, Charité, Berlin*)

Wie in zahlreichen Kapiteln dieses Handbuchs erwähnt, besteht für Patienten mit Fanconi-Anämie ein deutlich erhöhtes Leukämie- bzw. generelles Krebsrisiko. Erhöhte Chromosomenbruchraten und eine Überempfindlichkeit der Zellen gegen giftige Sauerstoffverbindungen, die unter dem Namen Superoxide oder freie Radikale bekannt sind, scheinen dafür mitverantwortlich zu sein.

In der Tat ist die Art der Leukämie, die bei FA-Patienten auftreten kann, fast ausschließlich myeloischen Ursprungs und der Form ähnlich, die nach einer Bestrahlung oder Behandlung mit chemotherapeutischen Substanzen beobachtet wird. Diese Mittel sind dafür bekannt, dass sie das genetische Material (DNA) in den Zellen schädigen, indem sie reaktive Sauerstoffmoleküle bilden. Auch Faktoren in unserer Umwelt, die krebserregend wirken, wie z. B. Rauchen bzw. das passive Einatmen von Zigarettenrauch, ungeschützte und übermäßige Aufnahme von UV-Licht oder die Nahrungsaufnahme von Fleisch mit hohem Natriumnitratgehalt, mögen dabei eine Rolle spielen [vgl. Kapitel 7].

Es gibt aus z. T. schon lange zurückliegenden Studien Hinweise, dass die Einnahme von Beta-Carotin (Provitamin A) einen präventiven Einfluss auf das Krebsrisiko haben mag. So wurde eine geringere Einnahme oder Konzentration von Beta-Carotin im Plasma bei Personen festgestellt, die später eine Krebserkrankung entwickelt haben. Bei Frauen mit niedrigem Beta-Carotin-Spiegel im Blut ergab sich ein erhöhtes Risiko für Krebs bzw.

Krebsvorstufen des Gebärmutterhalses. Aber auch bei anderen Tumoren wurde wahrscheinlich gemacht, dass die Verabreichung von Beta-Carotin oder verwandten Retinoiden vorbeugen kann. Andere Untersuchungen haben Hinweise dafür erbracht, dass Nahrungsmittel, die Vitamin C und E enthalten, ebenfalls mit einem verminderten Risiko für bestimmte Krebsarten in Verbindung gebracht werden können. Zur Information ist diesem Anhang eine Auflistung einschlägiger Publikationen über die Rolle der oben erwähnten antioxidativen Vitamine als Schutz gegen Krebs angefügt.

Während Isotretinoin (13-cis-Vitamin-A-Säure) einige nachteilige Begleiterscheinungen hat, wie z. B. trockene Haut, Augenentzündung und erhöhte Blutfettwerte, haben Beta-Carotin, Vitamin E und C bei allgemein empfohlenen Dosierungen keine toxischen Nebenwirkungen. Obwohl berichtet wurde, dass Vitamin E in einer Dosis von 400 Einheiten pro Tag zu einer verminderten Funktion der Blutplättchen führen kann, wurden selbst bei Personen, die sehr hohe Dosen um 600 bis 1000 Einheiten pro Tag bekamen, keine klinischen Blutungszeichen bekannt.

Da der potentielle Nutzen einer Vitamin-Einnahme bei FA-Patienten mögliche Nebenwirkungen überwiegt, sind systematische Prüfungen von Vitaminen gegenüber Scheinmedikamenten aus ethischen Gründen zweifelhaft.

Zusätzlich zu ihrer möglichen Rolle bei der Vorbeugung von Krebs könnten die beschriebenen Vitamine eine positive Auswirkung auf Wachstum, Entwicklung und möglicherweise den hämatologischen Status des Patienten haben. Man weiß, dass im Körper drei Organe - und zwar das Knochenmark (Blutzellbildung), die männlichen Fortpflanzungsorgane (Hoden) und der Magen-Darm-Trakt die höchste Rate der Zellerneuerung (erhöhte Rate der DNS-Synthese) haben. Daher reagieren diese Organe äußerst empfindlich auf Mittel, die reaktive Sauerstoffmoleküle erzeugen, wie z. B. Bestrahlung. Obwohl das Knochenmarkversagen und der Hypogonadismus gut bekannte Komplikationen der FA sind, wurden die funktionellen Anomalien des Magen-Darm-Traktes bei FA-Patienten nur eingeschränkt untersucht.

Und auch die Frage, ob Patienten mit Fanconi-Anämie diese Vitamine ausreichend absorbieren, ist noch ungeklärt. Daher ist es höchst wünschenswert, zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen nach der täglichen Vitamingabe die Vitaminspiegel zu untersuchen.

Folgende Vitaminzusammensetzungen können als Richtgröße für die tägliche Einnahme angegeben werden:

	Betakarotin¹⁾ (Vit A)	Vit C	Vit E ²⁾	Selen- methionin
Kinder bis 2 J.	2.500 IU	250 mg	100 IU	50 µg
2-10 Jahre	5.000 IU	500 mg	200 IU	100 µg
über 10 Jahre	10.000 IU	1000 mg	400 IU	200 µg

¹⁾ 1 IU = 0,3 µl Retinol = 1,8 µl Betakarotin

²⁾ 1 IU = 0,67 mg Vitamin E (Tocopherole)

Anmerkungen des Übersetzers

Da die benötigten Vitamin-Dosen kontrovers diskutiert werden und in jedem Land unterschiedliche Produkte auf dem Markt sind, sollten Eltern von Fanconi-Anämie-Kindern bzw. betroffene erwachsene Patienten auf jeden Fall mit dem behandelnden Arzt sprechen, bevor sie mit einer regelmäßigen Vitamingabe beginnen. Zu beachten ist auch, dass Nahrungsmittel an sich bereits Vitamine enthalten und z. T. noch angereichert sind.

Gerade in letzter Zeit gab es Hinweise, dass Vitamin E Dosen über 400 mg/Tag eher nachteilig sein können. Diese Erhebung bezieht sich aber auf ältere Menschen. Die therapeutische Breite von Vitamin C ist grundsätzlich hoch. Hohe Dosen sind aber problematisch bei starker Eisenüberladung nach Polytransfusion. Beim Vitamin A kommt es ab etwa dem 30-fachen der angegebenen Dosen zu relevanten Nebenwirkungen, z. B. auf die Blutgerinnung.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung gibt zurzeit etwa folgenden Tagesbedarf an:

	Betakarotin¹⁾	Vit C	Vit E²⁾	Selen- methionin
	(Vit A)			
Kinder bis 2 J.	2.000 IU	60 mg	10 IU	40 µg
2-10 Jahre	3.000 IU	80 mg	15 IU	50 µg
über 10 Jahre	4.000 IU	100 mg	25 IU	70 µg

¹⁾ 1 IU = 0,3 µl Retinol = 1,8 µl Betakarotin

²⁾ 1 IU = 0,67 mg Vitamin E (Tocopherole)

Im Vergleich zu diesem täglichen Basisbedarf sind die zuvor genannten höheren Dosen unter den besonderen Bedingungen der Fanconi-Anämie vertretbar. Die tägliche Vitamin E Zufuhr sollte aber eine Dosis von 200–400 mg nicht überschreiten. Die bis zu 10-fach höheren Vitamin C Gaben sind unproblematisch mit Ausnahme der erwähnten Patienten, bei denen eine Eisenüberladung zu einem Herzmuskelschaden geführt hat.

Literatur

1. Block, G. „Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence“, Am J Clin Nutr, 1991; 53: 270S-282S.
2. Garewal, H.S. „Potential role of B-carotene in prevention of oral cancer“, Am J Clin Nutr, 1991; 53: 294S-297S.
3. Knekt, P and et al. „Vitamin E and cancer prevention“, Am J Clin Nutr, 1991; 53: 283S-286S.
4. Stahelin, H.B. et al. „B-Carotene and cancer prevention: the Basel Study“, Am J Clin Nutr, 1991; 53: 265S-269S.
5. Stich, H.F. and et al. „Remission of precancerous lesions in the oral cavity of tobacco chewers and maintenance of the protective effect of B-carotene or Vitamin A“, Am J Clin Nutr, 1991; 53: 298S-304S.
6. Weisburger, J.H. „Nutritional approach to cancer prevention with emphasis on vitamins, antioxidants, and carotenoids“, Am J Clin Nutr, 1991; 53: 226S-237S.

Kapitel 13

Bestimmung von klonalen Chromosomenveränderungen im Knochenmark von Fanconi-Anämie-Patienten

Prof. Dr. rer. nat. Heidemarie Neitzel

Dr. rer. nat. Holger Tönnies

Institut für Humangenetik, Genetische Beratungsstelle

Chromosomendiagnostik, Molekulare Zytogenetik

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Hintergrund

Bei Betroffenen mit Fanconi-Anämie (FA) kann es im Verlauf der Erkrankung zu Chromosomenveränderungen im Knochenmark kommen, die sehr wahrscheinlich durch die fehlerhafte Reparatur der DNA (Erbsubstanz) bedingt sind.

Durch die Identifikation von nunmehr 9 FA-Genen wird zunehmend klarer, dass die FA-Gene in die Reparaturprozesse der DNA (Erbsubstanz) einbezogen sind. In jeder normalen Zelle kommt es ständig zu DNA-Schäden, die aber durch zelleigene Reparaturmechanismen erkannt und wieder repariert werden.

Bei FA-Patienten können diese DNA-Schäden nicht präzise repariert werden, und es kommt dadurch zu offenen DNA-Brüchen oder zu falsch reparierten Brüchen, die zu Chromosomenveränderungen in den betroffenen Zellen führen.

Wenn eine Zelle, die eine solche Chromosomenveränderung trägt, einen Wachstumsvorteil gegenüber den anderen Zellen im Knochenmark hat, so kann sie sich schneller vermehren und es entstehen sogenannte klonale Chromosomenveränderungen im Knochenmark. Das heißt, ausgehend von der Einzelzelle mit der Chromosomenveränderung entstehen viele Zellen mit derselben

Chromosomenveränderung. Die prognostische Bedeutung vieler dieser klonalen Veränderungen ist bis heute unklar. Es muss aber grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass derartig genetisch veränderte Zellen das Potential für eine Leukämie in sich tragen.

Am Virchow-Klinikum der Charité führen wir deshalb seit 1996 für FA-Betroffene Chromosomenanalysen aus dem Knochenmark durch, um die Bedeutung dieser Chromosomenveränderungen zu verstehen.

Dabei stellte sich heraus, dass bei einer Reihe von FA-Patienten zusätzliches Material von Chromosom 3 in den Knochenmarkzellen vorlag, und dass das Vorliegen von zusätzlichem Material aus dem langen Arm von Chromosom 3 eine deutlich schlechtere Prognose für die Betroffenen hat. Diese Chromosomenveränderung geht mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML) einher. Außerdem scheint eine vermehrte Neigung zu lebensbedrohlichen Infektionen zu bestehen.

Die Ergebnisse dieser Studie, die im Mai 2003 in der wissenschaftlichen Zeitschrift der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (Blood) publiziert wurden¹, sind in der auf Seite 133 abgebildeten Tabelle zusammengefasst (Abb. 1).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Patienten mit Veränderungen in Chromosom 3 im Durchschnitt etwas älter sind und dass FA-Patienten aller Komplementationsgruppen betroffen sind. Die Patienten mit Veränderungen für Chromosom 3 entwickeln deutlich häufiger ein MDS oder eine AML. Und bei ihnen waren deutlich häufiger Knochenmarktransplantationen nötig, weil die Blutwerte sehr schlecht wurden und/oder gehäuft Infektionen auftraten.

Wir wissen heute, dass diese klonalen Chromosomenveränderungen nur in Granulozyten auftreten. Granulozyten spielen eine besonders wichtige Rolle bei der Abwehr von Infektionen (Immunabwehr). Dies erklärt möglicherweise, warum ein Teil

der FA-Patienten mit Veränderungen von Chromosom 3 an schweren Infektionen verstarb.

Ein weiteres Beispiel für eine prognostisch ungünstige Veränderung ist die Monosomie 7 (es liegt nur ein Chromosom 7 vor, das zweite ist verloren gegangen; oder es fehlt ein Stück aus dem langen Arm von einem Chromosom 7 = partielle Monosomie). Die Monosomie 7 geht ebenfalls mit einer schlechteren Prognose und einem höheren AML-Risiko einher.

	<u>Total</u>	<u>mit Veränd. auf Chrom. 3</u>	<u>ohne Veränd. auf Chrom. 3</u>
<u>Anzahl Patienten</u>	53	18	35
<u>Alter</u>			
Mittelwert (Monate)	141	149	125
von - bis (Monate)	34 - 463	95 - 463	34 - 442
<u>Geschlecht</u>			
männlich	28	11	17
weiblich	25	7	18
<u>Komplementationsgruppe:</u>			
FANCA	28	10	18
FANCC	4	4	0
FANCG	8	3	5
unbekannt	13	1	12
<u>Spontanreversion</u>	3	1	2
<u>Klinische Daten:</u>			
MDS	9	9	0
AML	5	4	1
MDS+AML	14	13	1
am Leben	44	11	33
Knochenmarkstransplant.	20	12	8

Abb. 1: Tabelle aus der „Blood“-Publikation von Mai 2003: Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne Veränderungen von Chromosom 3.

1. Tönnies H, Huber S, Kuhl JS, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H (2003) Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 101:3872-3874.

Durch unsere Untersuchungen konnten wir außerdem zeigen, dass der Nachweis der Chromosomenveränderungen bei FA-Patienten auch an Zellen des peripheren Blutes (aus Blutproben) möglich ist, da die veränderten Knochenmarkszellen aus dem Knochenmark ins Blut gelangen.

Die Tatsache, dass man die Chromosomenveränderungen auch im peripheren Blut nachweisen kann, bedeutet beim gegenwärtigen Stand des Wissens aber nicht, dass die jährliche Knochenmarkentnahme, die für alle FA-Patienten empfohlen wird (Standards for Clinical Care, Second Edition 2003, FARF), unterbleiben sollte, da bei der Knochenmarkentnahme auch die Zellmorphologie beurteilt wird, die nach wie vor das wichtigste Kriterium für die Beurteilung eines MDS oder einer Leukämie ist.

Hinzu kommt, dass wir bislang noch zu wenig gesicherte Daten haben, bei denen die Chromosomenbefunde aus dem Knochenmark mit dem peripheren Blut verglichen wurden. Die vorliegenden Daten für Chromosom 3 und für Chromosom 7 zeigen aber, dass wir die Chromosomenveränderung - mit nur einer Ausnahme - bei allen anderen Patienten auch im peripheren Blut nachweisen konnten. Dies entspricht einer Erfassungsrate von ca. 94%. Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um diesen Wert zu bestätigen. Sollte sich dabei herausstellen, dass der Nachweis im peripheren Blut tatsächlich zuverlässig ist, könnten für die Zukunft sehr viel engmaschigere Verlaufskontrollen durch regelmäßige Blutuntersuchungen für alle FA-Betroffenen angeboten werden.

Bis dahin wird allen FA-Patienten empfohlen, die stabile Blutwerte bei normaler oder leicht verminderter Knochenmarkfunktion haben und keine klonalen Chromosomenveränderungen im Knochenmark aufweisen, ihr Knochenmark in jährlichen Abständen zytologisch und zytogenetisch untersuchen zu lassen.

Für FA-Patienten mit klonalen Chromosomenveränderungen und/oder bei Veränderung des Blutbildes wird empfohlen, die Knochenmarkentnahmen alle 3-6 Monate durchführen zu lassen (Standards for Clinical Care, Second Edition 2003, FARF). In allen Fällen ist es grundsätzlich sinnvoll, neben dem Knochen-

mark auch zeitgleich entnommenes peripheres Blut der FA-Patienten mitzusenden, um die o. g. Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus Knochenmark und Blut zu gewährleisten.

Im Virchow-Klinikum der Charité erfolgt bei allen FA-Patienten eine Untersuchung auf das Vorliegen möglicher Chromosomenveränderungen im Knochenmark. Diese Möglichkeit besteht aber selbstverständlich auch für alle FA-Patienten, die in anderen Kliniken betreut werden. In diesen Fällen ist es wichtig, uns frühzeitig vor der geplanten Knochenmarkentnahme zu informieren, um den Versand des Materials (Knochenmark und Blut) zu besprechen.

Neben den erwähnten Chromosomenveränderungen für Chromosom 3 und Chromosom 7 können Veränderungen auftreten, die andere Chromosomen betreffen. Deren prognostische Bedeutung für FA-Patienten ist heute noch unbekannt. Deshalb ist es von besonderer Wichtigkeit, die im Knochenmark gefundenen Chromosomenveränderungen so genau wie möglich zytogenetisch zu charakterisieren und in ihrem weiteren Verlauf zu beobachten. Im Folgenden soll deshalb eine Übersicht über die wichtigsten Methoden gegeben werden, mit denen die Chromosomenveränderungen untersucht werden.

Chromosomen und Chromosomenveränderungen

Normalerweise liegt in den Knochenmarkszellen ein diploider (zweifacher) Chromosomensatz vor, d. h., von jedem der Chromosomen 1 bis 22 gibt es eine doppelte Ausführung. Die beiden Kopien eines Paares werden als homologe Chromosomen bezeichnet. Die Geschlechts-Chromosomen weisen im weiblichen Geschlecht zwei X-Chromosomen auf, im männlichen Geschlecht ein X-Chromosom und ein Y-Chromosom.

Ein normaler Chromosomensatz hat somit 46 Chromosomen (weiblich: 46,XX; männlich: 46,XY). Die Chromosomenveränderungen, die bei einem Teil der FA-Patienten im Knochenmark auftreten, betreffen in der Regel unterschiedliche Chromosomen. Es kann zum Verlust von einzelnen Chromosomen kommen, so

dass nur noch eines der beiden homologen Chromosomen vorliegt (= Monosomie). Es können auch ganze Chromosomen in drei Kopien vorliegen (drei homologe Chromosomen = Trisomie). Oder es können zusätzlich sogenannte Marker-Chromosomen entstehen, die aus Anteilen unterschiedlicher Chromosomen zusammengesetzt sind. Nicht selten treten auch Veränderungen in der Chromosomenstruktur auf.

Komplexe Chromosomenveränderungen, die mehrere unterschiedliche Chromosomen einbeziehen, sind durch eine konventionelle Chromosomenanalyse nur sehr schwer oder gar nicht abzuklären. Aus diesem Grunde wenden wir verschiedene molekularzytogenetische Methoden an, um auch diese Veränderungen so genau wie möglich zu charakterisieren.

Wie werden die Chromosomenanalysen durchgeführt?

Konventionelle Chromosomenanalyse aus dem Knochenmark

Für die konventionelle Chromosomenanalyse wird das Knochenmark über Nacht in einem Nährmedium bei 37° C gezüchtet. Dem Medium werden Substanzen (Fluorodeoxyuridine oder Thymidin) zugesetzt, die bewirken, dass die Zellen 5 Stunden vor dem Eintritt in die Zellteilung arretiert werden. Am nächsten Morgen werden diese Substanzen entfernt. Danach bekommen die Zellen neues Nährmedium und treten 5 Stunden später in die Zellteilung ein, in der die Chromosomen sichtbar werden und präpariert werden können.

Bei der Chromosomenpräparation werden die Zellen zuerst durch hypotone Lösung zum Schwellen gebracht und anschließend mit Methanol/Essigsäure fixiert und auf Objektträger aufgebracht. Am nächsten Tag erfolgt dann eine Bandenfärbung der Chromosomen (GTG-Banden), die es erlaubt, jedes einzelne Chromosomenpaar der insgesamt 23 Paare des Menschen zu unterscheiden. Die Chromosomen werden dann mit einer Kamera, die auf einem

Mikroskop installiert ist, aufgenommen. Danach werden die Bilder im Computer digitalisiert. Im Anschluss können die einzelnen Paare am Bildschirm einander zugeordnet werden. Dabei entsteht ein sogenanntes Karyogramm, auch als Karyotyp bezeichnet (Abb. 2). Die Befundung der Chromosomen erfolgt im Anschluss durch erfahrene Zytogenetiker.

Für die Knochenmarkanalysen ist angestrebt, möglichst 50 Zellen auf diese Weise auszuwerten, da nur dann sogenannte Mosaikie erfasst werden können (nicht zu verwechseln mit den Mosaiken, die in Bezug auf die MMC-Sensitivität der weißen Blutkörperchen bei FA-Patienten vorkommen können). Bei den hier gemeinten

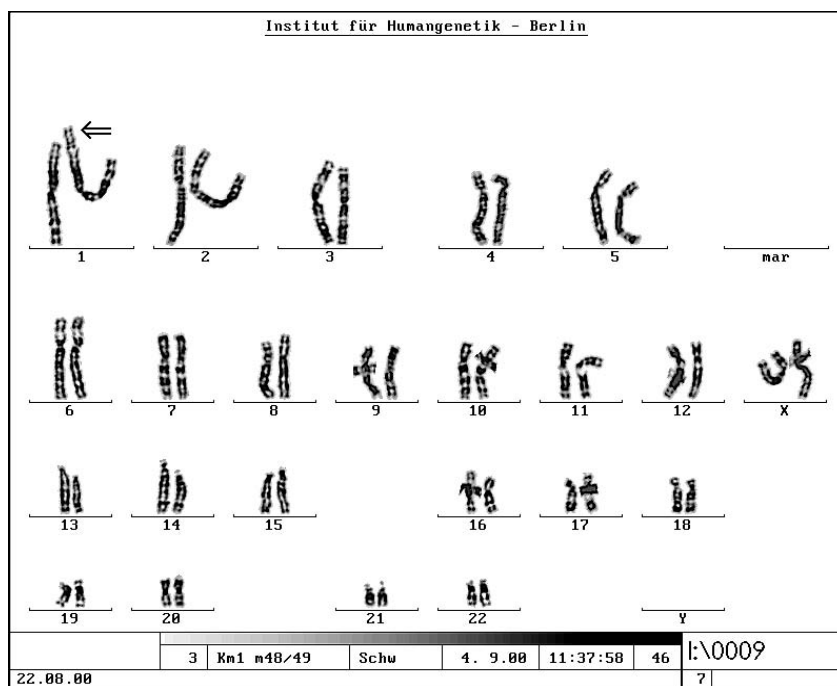


Abb. 2: Karyotyp aus dem Knochenmark einer FA-Patientin nach GTG-Bänderung. Anhand des Bandenmusters wurden die homologen Chromosomen eines jeden Paares zugeordnet. Die Chromosomenpaare 2 bis 22 und die beiden X-Chromosomen zeigen einen Normalbefund. Am kurzen Arm von Chromosom 1 fällt eine Verlängerung auf, die auf eine Verdopplung des oberen Bereichs von Chromosom 1 zurückgeht (Pfeil).

Mosaiken im Knochenmark liegen Chromosomenveränderungen nur in einem Teil der Zellen vor, während andere Zellen einen normalen Karyotyp aufweisen oder aber andere Veränderungen zeigen.

Bei allen FA-Patienten erfolgt parallel zur konventionellen Chromosomenanalyse die Durchführung einer CGH (siehe unten). Besonders wichtig ist die CGH bei Patienten mit fortgeschrittenem Knochenmarkversagen, weil bei ihnen häufig nur wenige Metaphasen konventionell zytogenetisch analysiert werden können.

Außerdem wird eine Interphase-FISH für Chromosom 3 und Chromosom 7 durchgeführt, weil diese Veränderungen mit einer schlechteren Prognose einhergehen und es deshalb wichtig ist, sie so sicher wie möglich zu erfassen. Aus dem Knochenmark, das nicht verbraucht wurde, wird DNA präpariert und aufgehoben, um grundsätzlich die Möglichkeit zu haben, spätere Nachuntersuchungen durchzuführen.

Molekularzytogenetische Analysen aus dem Knochenmark

1. Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)

Alle sogenannten molekularzytogenetischen Techniken basieren auf dem sehr einfachen Prinzip der Paarung von DNA-Einzelsträngen. Die DNA, die in den Chromosomen vorliegt, besteht stets aus einem Doppelstrang, in dem die vier Basen der Erbsubstanz (Adenin = A; Thymin = T; Cytosin = C; Guanin = G) vorliegen. Ein bestimmter Abschnitt der DNA kann zum Beispiel folgendermaßen aussehen:

```

A - T - C - G - G - T - A - C - C - G - A - T - T - A - A - C - G - A - T - C
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
T - A - G - C - C - A - T - G - G - C - T - A - A - T - T - G - C - T - A - G

```

Abb. 3: DNA-Wasserstoffbrücken - im DNA-Doppelstrang kann stets nur A mit T und C mit G paaren.

Die beiden Stränge der DNA sind über Wasserstoffbrücken miteinander verbunden. Diese Wasserstoffbrücken werden bei molekularzytogenetischen Analysen künstlich durch Hitzeeinwirkung aufgebrochen, so dass die DNA anschließend als Einzelstrang vorliegt.

Bringt man diese Einzelstränge in einer Lösung zusammen, so finden sich die beiden DNA-Stränge wieder (die sog. komplementären Stränge), die zueinander passen und sich wieder zu einem Doppelstrang zusammenlagern. Dieser Vorgang wird als Hybridisierung bezeichnet.

Es ist möglich, DNA eines bestimmten Chromosoms oder eines Teils eines Chromosoms durch einen Fluoreszenzfarbstoff zu markieren. Anschließend wird diese DNA in den einsträngigen Zustand versetzt, man bezeichnet sie dann als Sonde.

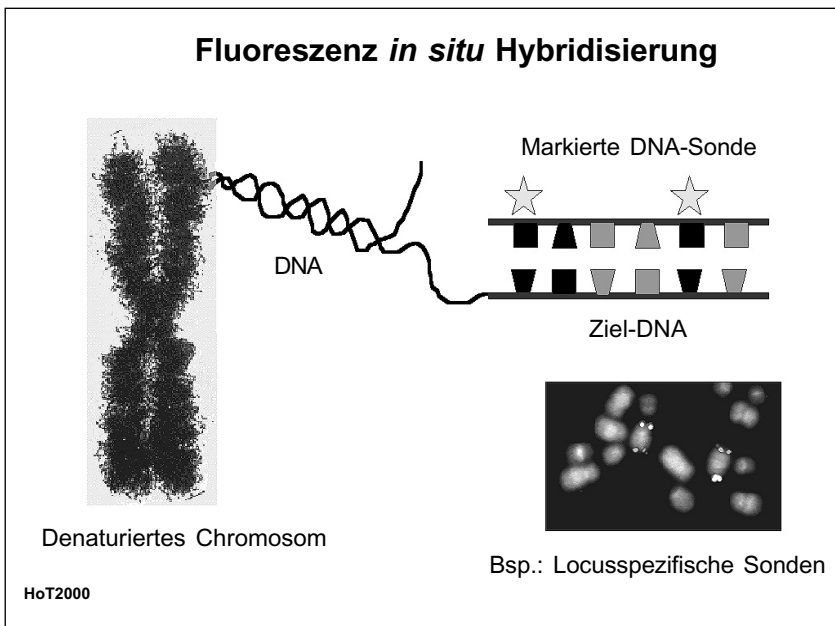


Abb. 4: Schema der Fluoreszenz-*in situ* Hybridisierung (FISH): Die Fluoreszenz-markierte DNA der Sonde bindet auf dem Chromosom, das den passenden DNA-Strang aufweist (Ziel-DNA) und kann dann an einem Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht werden.

Parallel dazu werden die Chromosomen des Patienten, die sich auf einem Objektträger befinden (siehe konventionelle Chromosomenpräparation), ebenfalls in den einzelsträngigen Zustand gebracht. Dann gibt man die Fluoreszenz-markierte DNA in einer Lösung auf die Chromosomen des Patienten und inkubiert die Objektträger über Nacht bei 37°C. In dieser Zeit finden die Fluoreszenz-markierten DNA-Moleküle die „passenden“ (komplementären) Bereiche auf den Chromosomen und binden dort (Abb. 4). Durch ein Fluoreszenzmikroskop kann man dann am nächsten Tag die Chromosomen und die Fluoreszenz-markierten Bereiche farbig sichtbar machen.

Eine FISH ist auf der vorderen Umschlagseite des Fanconi-Anämie-Handbuchs dargestellt: Die Chromosomen des Patienten sind darauf in Blau angefärbt, die Kontrollregion, die eine Identifikation des Chromosoms 7 erlaubt, ist durch rote Fluoreszenz markiert. Der untere Bereich des Chromosoms 7, der bei der akuten myeloischen Leukämie häufig auf einem der beiden Chromosomen 7 fehlt, wurde durch grüne Fluoreszenz sichtbar gemacht. Da bei diesem Patienten die grüne Fluoreszenz auf beiden Chromosomen nachweisbar ist, kann dem behandelnden Arzt und dem Patienten bzw. seinen Eltern die beruhigende Mitteilung gemacht werden, dass keine Monosomie 7 sondern ein Normalbefund vorliegt.

Die FISH-Technik kann auch an *Zellkernen* durchgeführt werden. Dies ist für solche Patienten wichtig, bei denen das Knochenmarkversagen so weit fortgeschritten ist, dass nicht mehr ausreichend teilungsfähige Zellen vorliegen, die für eine Chromosomenpräparation benötigt werden. Das Gleiche trifft auch auf Patienten kurz nach einer Knochenmarktransplantation zu.

Auch eine solche an Zellkernen durchgeführte FISH-Technik veranschaulicht das Foto auf der vorderen Umschlagseite: Links oben liegt neben den Chromosomen ein blauer runder Zellkern, in dem deutlich zwei rote und zwei grüne Fluoreszenzsignale sichtbar sind, die den entsprechenden Bereichen auf dem Chromosom 7 entsprechen. Man kann also auch durch die Analyse von Zellkernen, die als Interphase-FISH bezeichnet wird, die

Diagnose stellen, dass bei diesem Patienten keine Monosomie 7 vorliegt. Als Sonden, also als Fluoreszenz-markierte DNA, kann man unterschiedlich große Stücke eines Chromosoms verwenden: einzelne komplette Chromosomen oder kleinere Stücke aus einem Chromosom. Welche Sonden für die weitere Abklärung eingesetzt werden, muss in jedem Einzelfall entschieden werden.

Bei dem in Abb. 2 dargestellten Fall kann ein Zytogenetiker bereits aus dem Bandenmuster des zusätzlichen Chromosomenstückes schließen, dass es sich um den oberen Bereich von Chromosom 1 handelt. Hier würde man den weiteren Nachweis durch eine molekularzytogenetische Analyse mit einer Sonde aus dem kurzen Arm von Chromosom 1 führen.

Bei vielen anderen klonalen Chromosomenveränderungen im Knochenmark ist eine solche Zuordnung des zusätzlichen Chromosomenstückes oder z. B. eines zusätzlichen kleinen Marker-Chromosoms nicht so einfach möglich. In diesen Fällen wird zur diagnostischen Abklärung die CGH eingesetzt.

2. Comparative genomische Hybridisierung (CGH)

Auch die CGH (vergleichende genomische Hybridisierung) basiert auf dem Prinzip, dass sich passende (komplementäre) DNAs finden und eine Bindung eingehen. Für die CGH wird aus dem Knochenmark die DNA isoliert.

Dazu muss man die äußere Hülle der Zellen sprengen und alle übrigen Zellbestandteile, die überwiegend Eiweiße (Proteine) sind, von der DNA entfernen. Dies ist mit verschiedenen Methoden möglich, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Anschließend wird die DNA in Alkohol gefällt. Sie wird dadurch als weißer Faden sichtbar, den man isolieren kann. Gibt man diesen DNA-Faden, der die Erbsubstanz aller Knochenmarkzellen enthält, wieder in Wasser, so löst er sich und kann im Anschluss für die Markierung mit dem Fluoreszenzfarbstoff eingesetzt werden.

Die gesamte DNA aus den Knochenmarkszellen wird anschließend mit einem grünen Farbstoff Fluoreszenz-markiert (bezeichnet als Test-DNA). Parallel dazu wird die DNA einer Person isoliert, die einen normalen Chromosomensatz hat (bezeichnet als Kontroll-DNA). Diese wird rot markiert. Anschließend werden beide DNAs in die Einzelstränge aufgespalten. Außerdem benötigt man Chromosomenpräparate von einer männlichen Person mit einem normalen Chromosomensatz 46,XY (Kontrollmetaphasen). Die Chromosomen werden auf den Objektträgern ebenfalls in den einzelsträngigen Zustand versetzt.

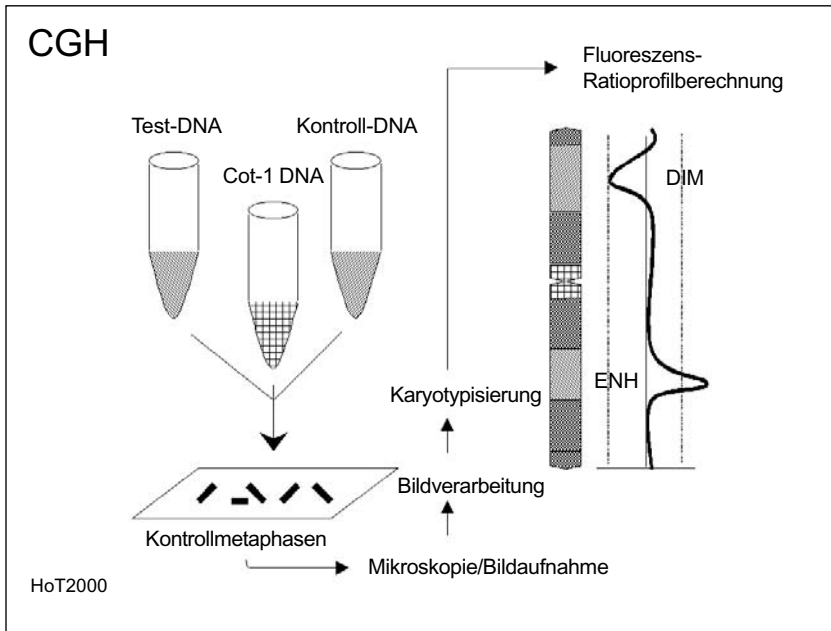


Abb. 5: Schematische Übersichtsdarstellung des Prinzips der Comparative Genomic Hybridization (CGH). Die grün markierten (Test-) und rot markierten (Kontroll-) DNAs werden unter Zusatz von unmarkierter Cot-1 DNA auf normale Chromosomen (Metaphasespreitungen) hybridisiert. Nach Bildaufnahme und Karyotypisierung erfolgt die digitale Quantifizierung der Grün-zu-Rot-Signalverhältnisse für jedes homologe Chromosom. Das Ergebnis der Einzelpunktmessungen über die Längsachsen der Chromosomen wird in Form eines Ratioprofils dargestellt (ENH = engl. vermehrt; DIM = engl. vermindert).

Anschließend gibt man die grüne einsträngige Test-DNA und die rote einsträngige Kontroll-DNA in einer Lösung auf die einsträngigen Chromosomen. Wie bei der FISH beschrieben, finden die beiden DNAs in der Lösung die passenden DNA-Stränge auf den Chromosomen und binden dort (Abb. 5).

Da die DNA für alle Chromosomen (d. h. die gesamte Erbsubstanz) vorhanden ist, dauert die Hybridisierung zwei bis drei Tage, bis die DNA die passenden Bereiche auf den Chromosomen gefunden hat und dort binden konnte.

Es wurde bereits weiter oben das Beispiel einer Chromosomenveränderung angesprochen, bei der sich in Zellen des Knochenmarks der obere Bereich des Chromosoms 1 auf einem der beiden Chromosomen 1 verdoppelt hat, während er auf dem anderen Chromosom 1 unverändert einmal vorkommt. Für diesen Bereich sind somit drei Kopien statt normalerweise zwei Kopien in der DNA vorhanden und sie sind grün markiert.

Die Kontroll-DNA stammt aus normalen Zellen und hat demzufolge zwei Kopien, die rot markiert sind. Diese beiden DNAs konkurrieren um die Bindungsstellen auf dem Chromosom 1. Da die grüne DNA dreifach vorliegt, kann sie auf dem oberen Bereich des Chromosoms 1 häufiger binden als die rote DNA, die nur zwei Kopien aufweist. Das hat zur Folge, dass nach der Hybridisierung in diesem Bereich mehr Grün als Rot vorhanden ist.

Nach der Hybridisierung werden die Chromosomen wie bei der konventionellen Chromosomenanalyse durch ein Mikroskop, das in diesem Fall mit einer sehr sensitiven Kamera ausgerüstet ist, aufgenommen. Nach Erstellung des Karyogramms wird mittels eines Computerprogrammes der Anteil von grüner zu roter Fluoreszenz für jedes Chromosom bestimmt (Ratioprofilbestimmung).

Anschließend erfolgt eine graphische Darstellung der Anteile grüner DNA zu roter DNA (Abb. 6). Wenn der Anteil von grüner zu roter DNA gleich ist, verläuft das Ratioprofil für alle Chromosomen auf der Mittellinie, so wie bei den Knochenmarkzellen des FA-Patienten in Abb. 6.

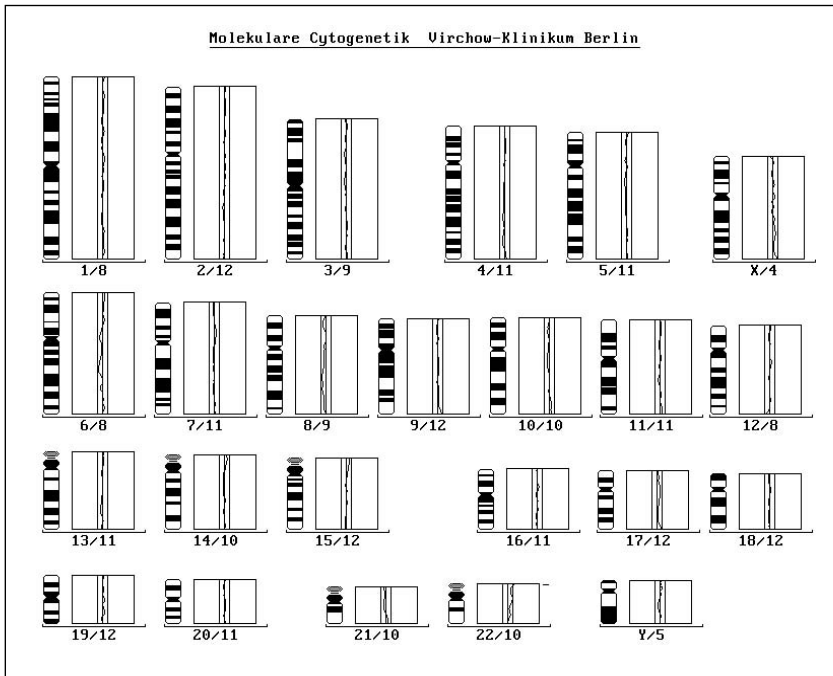


Abb. 6: CGH Summenprofile an DNA aus Knochenmarkszellen eines männlichen FA-Patienten nach Hybridisierung mit männlicher Kontroll-DNA auf männliche Metaphasen. Die Auswertung erfolgte nach Karyotypisierung. Die Chromosomen sind schematisch dargestellt. Rechts daneben ist jeweils das Ratioprofil angegeben. Man erkennt, dass die Profile für alle Chromosomen auf der Mittellinie verlaufen, d. h., dass gleiche Anteile von grüner Test-DNA des Patienten und roter Referenz-DNA vorliegen. Es liegen somit keine chromosomalen Veränderungen in der DNA aus Knochenmarkszellen des Patienten vor.

Wenn die grüne Test-DNA aus dem Knochenmark eine Chromosomenveränderung aufweist, bei der zusätzliches Material eines Chromosoms vorliegt, so führt dies zu einem Profilausschlag nach rechts. Liegt dagegen Material vermindert, also nur in einer Kopie vor, so führt dies zu einem Profilausschlag nach links. Die Abb. 7 zeigt den Profilverlauf bei einem FA-Patienten, der eine Chromosomenveränderung im Knochenmark aufweist. Es ist deutlich zu erkennen, dass der Profilverlauf im langen Arm von Chromosom 3 extrem stark nach rechts verschoben ist, d. h.,

dass Material aus dem langen Arm von Chromosom 3 in den Knochenmarkszellen vermehrt vorliegen muss. Die anschließende FISH-Analyse ergab, dass im Knochenmark dieses Patienten insgesamt vier statt der normalen zwei Kopien vorliegen.

Der enorme Vorteil der CGH ist, dass man mit dieser Technik lediglich die DNA aus dem Knochenmark des Patienten braucht, um zu einer Diagnose zu gelangen. Dies ist besonders wichtig für Patienten, die zunehmendes Knochenmarkversagen zeigen, und deshalb nur noch wenige teilungsfähige Zellen im Knochenmark haben, so dass eine konventionelle Chromosomenanalyse oft schwierig ist. Die CGH in Verbindung mit der Interphase-

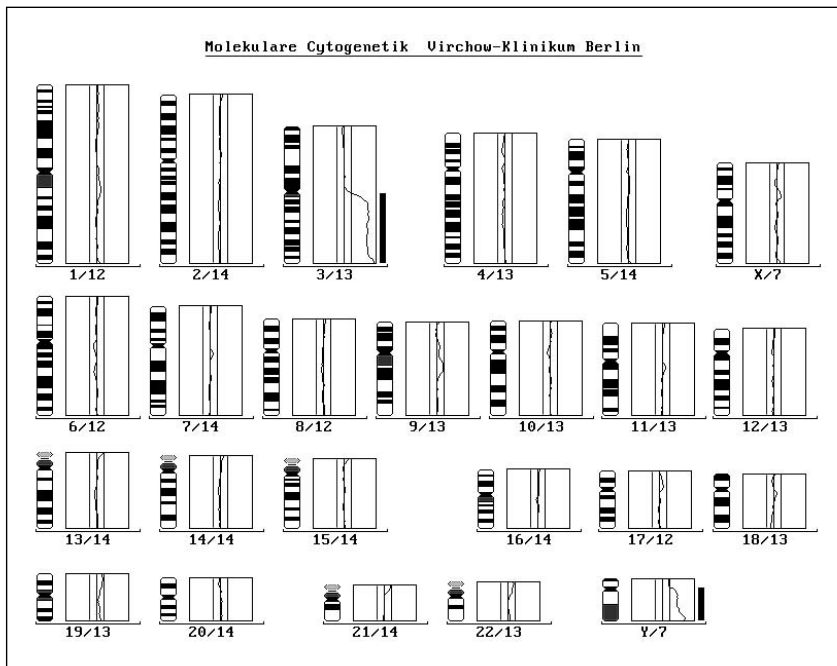


Abb. 7: CGH Summenprofile an DNA aus Knochenmarkszellen eines männlichen FA-Patienten nach Hybridisierung mit männlicher Kontroll-DNA auf männliche Metaphasen. Man erkennt deutlich, dass das Profil im langen Arm von Chromosom 3 extrem nach rechts verschoben ist. In der grünen DNA des Patienten müssen demnach mehr als zwei Kopien dieses Bereichs vorliegen. Alle übrigen Chromosomen zeigen normalen Profilverlauf.

FISH ermöglicht auch bei diesen Patienten eine sichere Diagnosestellung z. B. über das Vorliegen einer Monosomie 7.

3. Mikrodissektion

Einige FA-Patienten weisen, wie bereits beschrieben, sogenannte Mosaik auf. Das bedeutet, dass im Knochenmark Zellen nachweisbar sind, die einen normalen Chromosomensatz haben, und solche, die eine Chromosomenveränderung zeigen. Wenn der Anteil der Zellen mit der Chromosomenveränderung sehr gering ist, ist es auch mit CGH nicht möglich zu bestimmen, um welches Material es sich handelt. In diesen Fällen wird die Methode der Mikrodissektion angewendet (Abb. 8).

Dabei werden die Chromosomen wie bei der konventionellen Chromosomenpräparation vorbereitet. An einem speziellen Mikroskop, das mit einem Mikromanipulator ausgerüstet ist, werden die Chromosomen sichtbar gemacht, um das Chromosom, das die Chromosomenveränderung aufweist, identifizieren zu können. Das veränderte Chromosom wird dann mit einer sehr feinen Glasnadel von der Glasoberfläche des Objektträgers „heruntergekratzt“ (Mikrodissektion) und in ein kleines Reaktionsgefäß überführt. In der Regel sind ca. fünf auf diese Weise gewonnene Chromosomen ausreichend, um die Analyse durchzuführen. Das bedeutet, dass selbst bei Veränderungen im Knochenmark, die nur in wenigen Zellen vorliegen, meistens eine Zuordnung des veränderten Materials möglich ist.

Nach der Mikrodissektion der Chromosomen wird die DNA isoliert und im Reagenzglas vermehrt. Das Verfahren hierzu nennt man DOP-PCR (= Degenerated Oligoprimmer Polymerase Chain Reaction). Auf die näheren Einzelheiten der DOP-PCR soll hier nicht eingegangen werden. Diese DNA-Vermehrung ist nötig, weil die Menge der durch Mikrodissektion gewonnenen DNA extrem gering ist (ca. 0,000 000 000 0005 Gramm). Nach der Vermehrung der DNA wird sie, wie oben beschrieben, mit Fluoreszenzfarbstoff markiert und durch FISH auf normale Chromosomen hybridisiert. Damit ist es möglich zu identifizieren, von welchem Chromosom dieses veränderte Material stammt.

Zusätzlich erfolgt zur Kontrolle die Hybridisierung auf die Chromosomen des Patienten, um sicher zu gehen, dass man das „richtige“ Stückchen des Chromosoms „gekratzt“ hat.

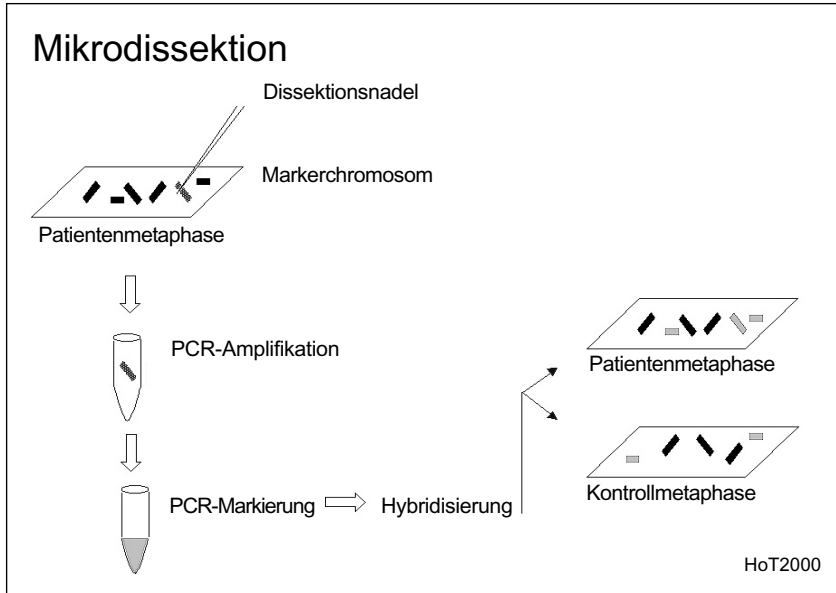


Abb. 8: Schematische Übersichtsdarstellung des Prinzips der Mikrodissektion mit anschließender Hybridisierung der markierten DNA auf Chromosomen des Patienten und einer Kontrolle. Die mit einer feinen Glasnadel dissektierte DNA eines veränderten Chromosoms wird mittels PCR vervielfältigt und anschließend mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert. Diese DNA dient für eine FISH-Hybridisierung als Sonde und markiert somit die homologen Bereiche der Chromosomen, aus denen sie sich zusammensetzt.

Freiwilligkeitsrechte

Die Durchführung der molekularzytogenetischen Untersuchungen, die derzeit zum Teil noch Forschungscharakter haben, erfolgt erst nach dem Abschluss der konventionellen Chromosomenuntersuchung an dem aufbewahrten Material. Da die Knochenmarkpunktionen im Rahmen der Verlaufskontrolle in erster Linie zur Beurteilung der Zytologie vorgenommen werden, ent-

stehen den Patienten somit keine zusätzlichen Risiken oder Belastungen.

Die Menge des Knochenmarks, das für die zytogenetischen und molekularzytogenetischen Untersuchungen insgesamt benötigt wird, ist mit 5 bis 10 ml (das entspricht einer kleinen Spritze zur Blutentnahme) vergleichsweise gering. Ob ein Patient oder seine Eltern das Einverständnis für molekularzytogenetische Analysen an dem vorliegenden Material geben möchten oder nicht, bleibt ihnen selbstverständlich völlig selbst überlassen.

Auch wenn das Einverständnis einmal zugesagt wurde, kann es jederzeit und ohne Begründung wieder zurückgezogen werden. Es ist gewährleistet, dass alles Material und sämtliche Informationen, die von dem Patienten gesammelt wurden, in einem solchen Fall vernichtet werden.

Die Untersuchungen werden in enger Kooperation mit Herrn Dr. med. Ebell durchgeführt, der an der Klinik für allgemeine Pädiatrie und Knochenmarktransplantation, Charité - Campus Virchow-Klinikum der Universitätsmedizin Berlin für die medizinische Betreuung der FA-Patienten verantwortlich ist. Außerdem besteht eine enge Kooperation mit Herrn Prof. Dr. Digweed (Institut für Humangenetik, Charité Berlin) und Herrn Prof. Dr. Schindler (Humangenetik der Universität Würzburg), die im Zusammenhang mit der Bestätigung der FA-Diagnose, der Zuordnung von Patienten zu einzelnen Komplementationsgruppen sowie der Frage von Mutationen in den FA-Genen spezielle Untersuchungen durchführen.

[Siehe u. a. auch Kapitel 17, 18, 20 und 22. Die Kontaktadressen der in diesem Handbuch mit eigenen Beiträgen vertretenen Fanconi-Anämie-Diagnose- und Forschungsinstitute finden Sie unter den Namen der jeweiligen Autoren im Anhang I.]

Kapitel 14

Der Magen-Darm-Trakt bei Fanconi-Anämie

Priv. Doz. Dr. med. Sarah Jane Schwarzenberg

Universität von Minnesota, Kinderklinik, Minneapolis, USA

Bei der Fanconi-Anämie können sowohl anatomische als auch funktionelle Veränderungen des Magen-Darm-Traktes auftreten.

Beispielsweise wurde von Veränderungen der Speiseröhre, des Zwölffingerdarms und des Darmausgangs im Sinne von Verengungen bis hin zum völligen Verschluss (Atresie) berichtet. Mit „Atresie“ bezeichnet man eine Entwicklungsstörung, bei der die durchgehende Verbindung des Magen-Darm-Traktes an einer oder mehreren Stellen verschlossen bleibt. An funktionellen Veränderungen können Störungen der Nahrungsaufnahme, Übelkeit, Bauchschmerzen und Durchfälle auftreten.

Der Magen-Darm-Trakt ist für eine gute Nahrungsaufnahme und Ernährung verantwortlich, wodurch ein normales Wachstum gewährleistet wird. Die Nahrungsaufnahme versorgt uns darüber hinaus mit der Energie, welche wir für das tägliche Leben brauchen. Für den Fall einer akuten Erkrankung werden durch die Ernährung genügend Reserven aufgebaut, um den kurzzeitigen Verlust der Nahrungsaufnahme zu überstehen.

Bei der Fanconi-Anämie können sowohl Störungen des Hormonhaushaltes als auch eine unzureichende Nahrungszufuhr Ursache von Wachstumsstörungen sein. Die Kinder essen zu wenig, weil sie keinen Appetit haben, Übelkeit empfinden, oder weil sie nach dem Essen an Bauchschmerzen oder Darmkrämpfen leiden.

Eine unzureichende Nahrungsaufnahme kann sowohl durch anatomische Veränderungen des Magen-Darm-Traktes, durch

chronische Entzündungen bzw. Infektionen, durch neurologische oder psychiatrische Probleme, als auch durch Nebenwirkungen eingenommener Medikamente bedingt sein.

Insbesondere eine Reihe angeborener Entwicklungsstörungen bei Fanconi-Anämie können mit Problemen des Magen-Darm-Traktes in Verbindung stehen. Auch wenn beispielsweise eine Speiseröhrenverengung operativ behoben wird, leiden die Patienten später häufig an heftigem Sodbrennen, welches durch den Rückfluss von Magensäure aus dem Magen in die Speiseröhre verursacht wird. 30-50% der operierten Patienten müssen sich daher weiteren Operationen zur Bekämpfung des Rückflusses von Magensäure unterziehen.

Auch nach chirurgischen Eingriffen zur Behebung von Verengungen im Dünndarmbereich kommt es bei mehr als 25% der Patienten zu weiteren Komplikationen. Diese können Schmerzen im Darm, Rückfluss-Störungen, das sogenannte Syndrom der „blinden Schlinge“ [oder auch „Blindsack“- Syndrom], verringerte Darmaktivität oberhalb der Operationsstelle sowie Ereignisse einschließen, die einem akuten Darmverschluss ähneln. Das Risiko für das Auftreten einiger dieser Komplikationen kann durch spezielle chirurgische Verfahren verringert werden.

Nach der operativen Öffnung eines angeborenen Verschlusses des Afters können folgende Komplikationen auftreten: völlige Darm-Inkontinenz (Verlust der kontrollierten Stuhlentleerung) mit einer Häufigkeit von 30%, teilweise Darm-Inkontinenz mit einer Häufigkeit von 50%, sowie chronische Verstopfung mit und ohne Inkontinenz-Erscheinungen.

Die klinische Abklärung eines Kindes mit Ernährungsstörungen erfordert eine gründliche Erhebung der Vorgeschichte [Anamnese] und eine sehr sorgfältige ärztliche Untersuchung, die nicht selten bis zu einer Stunde dauern kann. Die bisherigen Krankenunterlagen des Kindes und eine genaue Zusammenstellung der aktuellen Nahrungsaufnahme über einen Zeitraum von drei Tagen sollten dem Arzt bereits zwei Wochen vor der Untersuchung übermittelt werden.

Folgende zusätzliche Untersuchungen können gegebenenfalls erforderlich werden:

- radiologische Kontrastuntersuchung des Magen-Darm-Traktes oder
- Untersuchung der Magenentleerung (wünschenswerter wäre es für FA-Patienten allerdings, wenn Röntgenuntersuchungen vermieden und auf klinische bzw. endoskopische Untersuchungen zurückgegriffen werden könnte);
- Blutuntersuchung auf C-reaktives Protein („CRP“ - ein Hinweis auf Entzündungen);
- Blutsenkung;
- Bestimmung von Antikörpern gegen bestimmte Magen-Darm-Bakterien („*Helicobacter pylori*“);
- Bestimmung der Zink-Konzentration im Serum;
- Stuhluntersuchung auf Wurmeier und Parasiten, z. B. Kryptosporidien;
- Urinkultur;
- endokrinologische Untersuchungen (Hormonstatus);
- endoskopische Untersuchungen, möglicherweise Entnahme von Gewebeproben.

Einige klinische Symptome geben Hinweise auf bestimmte Störungen - z. B. können Bauchschmerzen verbunden mit Übelkeit vor allem bei folgenden Ursachen auftreten:

- Passagestörungen (Verstopfung) bis hin zum Darmverschluss;
- unverhältnismäßige Vergrößerung des Dünndarms;
- Erkrankungen der Gallenblase.

Tritt hingegen nur Übelkeit allein auf, so kann es sich um folgende Störungen handeln:

- Infektionen;
- Harnwegsinfekte;
- Nasen-Nebenhöhleninfektionen;
- psychische Probleme;
- Nebenwirkungen von Medikamenten;
- verzögerte Entleerung des Magens.

Wenn es nicht gelingt, aufgrund der Symptome eine genaue Diagnose zu erstellen, so sollte ein Therapieversuch zur Linderung der Symptome in Betracht gezogen werden. Hierfür stehen folgende Optionen zur Verfügung:

- Verminderung der Magensäure durch Säureblocker (einige dieser Medikamente können die Knochenmarkfunktion unterdrücken und müssen deshalb vermieden werden);
- Einsatz von Medikamenten, welche die Darmmotilität [Bewegungsvermögen des Darms] erhöhen wie z. B. Erythromycin;
- Behandlung mit Medikamenten, welche die Übelkeit unterdrücken;
- Behandlung der Vergrößerung des Dünndarms mit bestimmten Medikamenten;
- Ergänzung der Ernährung.

Zwei prinzipielle Möglichkeiten zur Nahrungsergänzung stehen zur Verfügung: Enteral und parenteral. Enteral bedeutet, dass Nahrung durch den Mund-Nasen-Bereich bzw. mit Hilfe einer Magensonde zugeführt wird. Parenteral bedeutet, dass Nährstoffe mit Hilfe von Infusionen in den Körper eingebracht werden. Zur parenteralen Ernährung ist ein zentraler Venenkatheter

erforderlich, der ein gewisses Infektionsrisiko und das Risiko von Stoffwechselstörungen mit sich bringt. Daher beschränkt sich die parenterale Nahrungszufuhr auf solche Patienten, bei denen eine enterale Ernährung nicht gelingt oder nicht möglich ist.

Eine zusätzliche enterale Ernährung sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Kind ständig weniger als 85% seines altersgemäßen Sollgewichts erreicht, oder wenn seine natürliche Gewichtszunahme in einem Zeitraum von 3-6 Monaten stagniert. Um mit der enteralen Nahrungsergänzung dauerhafte Erfolge zu erzielen, muss sie entsprechend über einen längeren Zeitraum angewandt werden.

Die enterale Nahrungszufuhr erfolgt in der Regel während der Nacht über einen Zeitraum von 8 bis 10 Stunden, damit das Kind tagsüber seinen Appetit behält. Wenn das Kind sein Sollgewicht erreicht hat, kann die zusätzliche Ernährung flexibel erfolgen, d. h. insbesondere bei Kindern im Teenageralter kann die eine oder andere Nacht ausgespart werden.

Zu den Nebenwirkungen der enteralen Ernährung gehören Sodbrennen, Appetitverlust und Erbrechen. Außerdem können die Ernährungssonden versehentlich herausgezogen werden. Die für die unterschiedlichen Formen der enteralen Ernährung zur Verfügung stehenden Sonden bestehen aus dünnen flexiblen Schläuchen und können entweder durch die Nase in den Magen, bzw. durch die Nase in den Zwölffingerdarm eingeführt oder direkt durch einen kleinen operativen Bauchwandeinschnitt („Gastrostomie“) bis in den Magen gelegt werden.

Die Nasen-Magen-Sonden können täglich neu eingeführt, aber auch für mehrere Tage hintereinander liegen gelassen werden. Während der Nacht können die Sonden gelegentlich herausrutschen, insbesondere bei kleinen Kindern. Die Kinder sind von den Sonden nicht allzu begeistert, zumal die zusätzliche Gefahr einer Nasennebenhöhlenentzündung besteht. Aus medizinischer Sicht bieten sie jedoch eine gute Möglichkeit zur kurzzeitigen (d. h. weniger als 3 Monate dauernden) Nahrungsergänzung. Während dieser Zeit kann man auch entscheiden, ob z. B. eine operativ direkt platzierte Magensonde sinnvoll wäre.

Die Nasen-Zwölffingerdarm-Sonden werden unter Röntgenkontrolle durch den Magen bis in den Zwölffingerdarm gelegt und können nicht täglich erneuert werden. Sie gewähren jedoch den besten Schutz gegen starkes Sodbrennen.

Die reinen Magensonden werden hingegen durch eine kleine operative Öffnung der Bauchwand direkt in den Magen eingeführt. Gelegentlich kommt es dabei zu lokalen Reizungen und/oder Entzündungen. Nur selten können aufgrund von Defekten der Sonde schwerwiegende Infektionen auftreten.

Nach einer ausführlichen Beratung müssen letztendlich das betroffene Kind und seine Familie gemeinsam entscheiden, welche Art der zusätzlichen Ernährung für sie am besten ist. In jedem Fall sollte man jedoch vor der Platzierung einer direkten Magensonde zunächst mit Hilfe einer durch die Nase geführten Sonde austesten, ob diese Art der zusätzlichen Ernährung anschlägt. Man sollte vor allem auch darauf achten, dass diese Maßnahmen die tägliche Lebenssituation des Kindes und die seiner Familie so wenig wie möglich belasten und einschränken.

Kapitel 15

Zahnärztliche Betreuung bei FA-Patienten

Dr. dent. Elise Bolski

Zahnärztin in Weston, Florida, USA

Zahnärzte, die Fanconi-Anämie-Patienten behandeln, sollten sich vorher mit der Problematik der Fanconi-Anämie vertraut machen und sich bei dem Hausarzt oder Hämatologen des Patienten über die spezifischen medizinischen Probleme des jeweiligen Patienten informieren. Die folgenden Punkte sind allgemeine Hinweise für die Behandlung von FA-Patienten, die individuell zugeschnitten werden müssen.

Allgemeine Probleme bei FA-Patienten

1. FA-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen der Mundhöhle, insbesondere Karzinome von Zunge und Wangenschleimhaut. Diese Probleme kommen normalerweise erst nach dem ersten Lebensjahrzehnt zum Vorschein. Jedoch sollte eine gründliche Untersuchung im Mundhöhlen- und Halsbereich bereits bei dem ersten Zahnarztbesuch durchgeführt und in halbjährlichen Abständen wiederholt werden. Findet man verdächtige Läsionen, zum Beispiel blutende Stellen, geschwollenes Gewebe oder weißlich verfärbte Veränderungen, sollte eine Biopsie durchgeführt werden. Vor der Biopsie sollte der Hämatologe des Patienten um Rat gebeten werden.

2. FA-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Leukämie-Erkrankungen. Hinweise auf eine solche Erkrankung können Entzündungen, Schwellungen und Blutungen des Zahnfleisches, oder durch ohne ersichtlichen Grund gelockerte Zähne sein. Solche Auffälligkeiten sollten dem Hämatologen des Patienten mitgeteilt werden.

3. FA-Patienten können von früher Kindheit an niedrige Thrombozytenwerte haben. Hat ein Patient dagegen nur leicht eingeschränkte Thrombozytenwerte, können einfache Untersuchungen und unkomplizierte Behandlungen problemlos durchgeführt werden. Jedoch kann bei dem gleichen Patienten eine Thrombozytentransfusion nötig werden, wenn eine Zahntfernung, eine Zahnfleischbiopsie oder ein Eingriff ansteht, bei dem der Unterkiefernerve lokal betäubt werden muss. In solch einem Fall sollte der Patient bereits Tage vor dem Termin beim Zahnarzt seinen Hämatologen aufsuchen und ihn bitten, die Blutwerte zu überprüfen und sich über mögliche Risiken bestimmter Behandlungsmaßnahmen mit dem Zahnarzt abzustimmen.

4. Oft haben FA-Patienten auch niedrige Leukozytenzahlen, welche ein Risiko für bakterielle Infektionen beinhalten. Von daher ist es wichtig, aktive Vorbeugemaßnahmen gegen bakterielle Erkrankungen zu ergreifen. Fanconi-Anämie-Kinder sollten möglichst bereits nach Ablauf des ersten Lebensjahres nicht mehr mit der Flasche gefüttert werden. Die zahnärztliche Überwachung sollte im Alter von 18 Monaten beginnen und in halbjährlichen Abständen fortgesetzt werden.

Spezifische Probleme bei FA-Patienten

1. Einige der Patienten haben einen zentralen Venenkatheter oder eine Herzerkrankung. Solche Patienten sollten nach den Empfehlungen der amerikanischen „Heart Association“ während zahnärztlicher Maßnahmen vorbeugend gegen die subakute bakterielle Endokarditis [Herzentzündung] geschützt werden [Antibiotikaschutz].

2. Einige Patienten können aufgrund ihrer Hand- und Armfehlbildungen Probleme mit der Durchführung der täglichen Mundhygiene haben. In diesen Fällen sollten die Eltern die Verantwortung für die tägliche Zahnpflege übernehmen. Dabei kann die Verwendung einer elektrischen Zahnbürste hilfreich sein.

Kapitel 16

Kontrolle von Nasen- und Zahnfleischblutungen durch Amicar®

Prof. Dr. med. Richard E. Harris, Medizinischer Direktor, Stammzell-Transplantations-Programm, Kinderklinik des Medizinischen Zentrums in Cincinnati, Ohio, USA

Prof. Dr. med. Jeffrey Lipton, Schneider Children's Hospital, Albert-Einstein-College of Medicine, New York City, USA

Dr. med. Wayne Rackoff, Johnson & Johnson, Pharmaceutical Research & Development, Raritan, New Jersey, USA

Dr. med. Blanche P. Alter, Nationales Krebsforschungsinstitut der Vereinigten Staaten, Fachbereich Klinische Genetik, Rockville, Maryland, USA

Amicar® (*Aminocapronsäure*) ist ein Medikament zur Blutungskontrolle. Es ist am wirksamsten bei Blutungen der Nasen- und Mundschleimhäute. Amicar blockiert die körpereigenen Mechanismen zur Auflösung von Blutgerinnseln. Die spezifische Wirkung von Amicar bei Nasen- und Zahnfleischblutungen beruht auf der Tatsache, dass der Wirkstoff besonders im Nasensekret und in der Speichelflüssigkeit hochkonzentriert ist.

Amicar sollte nur nach Rücksprache mit dem betreuenden Hämatologen eingesetzt werden. Das Medikament sollte bei Blutungen im Bereich der Nieren und der Harnblase nicht zum Einsatz kommen. Wenn niedrige Thrombozytenwerte die Ursache der Blutungen sind, kann Amicar nützlich sein. Die Notwendigkeit zu einer Thrombozytentransfusion kann aber dennoch bestehen.

Amicar kann auch zur Verhinderung von Blutungen nach zahnärztlichen Eingriffen eingesetzt werden, jedoch sollte dies immer in Abstimmung mit dem Hämatologen erfolgen.

Amicar kann Übelkeit oder Erbrechen hervorrufen. Das Medikament ist teuer, aber es kann verhältnismäßig lange zu Hause aufbewahrt werden. Man sollte jedoch seinen Hämatologen fragen, ob dieser die Aufbewahrung eines Vorrats an Amicar zu Hause empfiehlt.

Amicar sollte niemals in einer höheren Dosierung als empfohlen eingenommen werden, weil eine Überdosierung eine zu starke Blutgerinnung mit der Gefahr von Gefäßverschlüssen zur Folge haben kann.

[Spezifische Dosierungsanleitungen sind in jedem Fall von dem vor Ort behandelnden Arzt einzuholen.]

Kapitel 17

Komplementationsgruppenbestimmung bei Fanconi-Anämie mit Hilfe retroviraler Vektoren

Detlev Schindler ¹

Helmut Hanenberg ²

¹Institut für Humangenetik, Universität Würzburg

²Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie,
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Komplementation und Komplementationsgruppen

Bis heute wurden elf Fanconi-Anämie (FA)-Komplementationsgruppen definiert, die mit den Buchstaben A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J und L gekennzeichnet sind. Wahrscheinlich existieren darüber hinaus weitere Gruppen, nachdem einige wenige Patienten sich keiner der bekannten elf Komplementationsgruppen zuordnen lassen.

Für die neun Komplementationsgruppen FA-A, FA-B, FA-C, FA-D1, FA-D2, FA-E, FA-F, FA-G und FA-L konnte jeweils ein Gen (*FANCA* bis *FANCL*) identifiziert werden, das bei Patienten der betreffenden Komplementationsgruppe Veränderungen (Mutationen) aufweist und daher funktionsuntüchtig ist. Deshalb nimmt man an, dass jeder Komplementationsgruppe ein einzelnes, jeweils unterschiedliches, defektes Gen zugrunde liegt.

Umgekehrt sind Defekte in einem bestimmten FA-Gen maßgeblich verantwortlich dafür, dass der betreffende Patient der jeweiligen Komplementationsgruppe angehört. Erstaunlicherweise ist das Krankheitsbild unter FA-Patienten trotz unterschiedlicher Defekte in acht, wahrscheinlich mindestens zehn

verschiedenen Genen bei den Angehörigen aller dieser Komplementationsgruppen sehr ähnlich. Lediglich eine Komplementationsgruppe unterscheidet sich deutlich. Die Patienten der Komplementationsgruppe FA-D1 sind bis auf eine Ausnahme vor dem sechsten Lebensjahr an mindestens einem Tumor erkrankt und früh gestorben. Bei dieser Untergruppe ist das Gen *FANCD1* defekt, das seit 1996 als Brustkrebsgen-2 (*BRCA2*) bekannt ist, aber erst 2002 als FA-Gen identifiziert wurde.

Herkömmliche Komplementationsanalyse

Die klassische Komplementierung beruht auf der Tatsache, dass in Zellen einer bestimmten Komplementationsgruppe (z. B. FA-A) nur das jeweilige FA-Gen (z. B. *FANCA*) und das zugehörige Protein defekt sind, alle anderen FA-Gene bzw. -Proteine aber normal (Abb. 1).

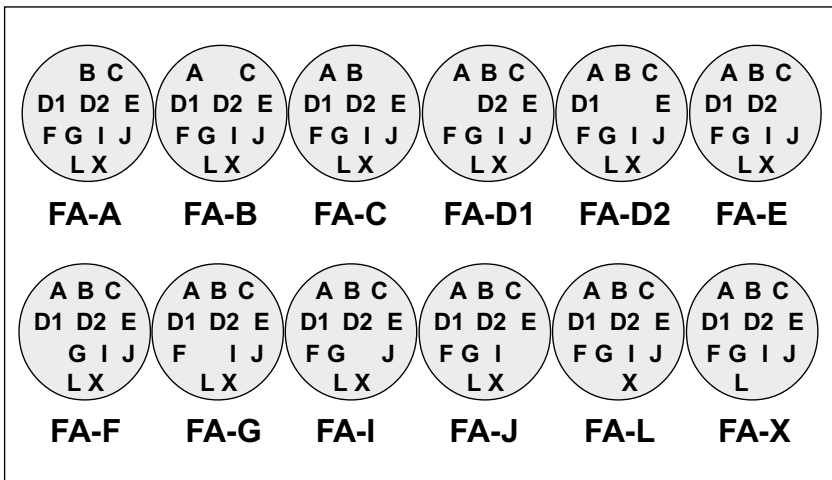


Abb. 1: Schematische Darstellung der FA-Gen-Defekte in Zellen von Patienten unterschiedlicher Komplementationsgruppen. Bei jeder der elf bekannten (FA-A bis -L) bzw. einer unbekanntem Komplementationsgruppe ist genau das FA-Gen funktionsuntüchtig, das der entsprechenden Komplementationsgruppe zugrunde liegt, während die übrigen normal sind.

Dadurch wird bei einer Verschmelzung von beispielsweise FA-A- und FA-C-Zellen (Zellfusion) von der FA-A-Zelle das *FANCC*-Gen und von der FA-C-Zelle das *FANCA*-Gen zur Verfügung gestellt, so dass die Vereinigungs-(Hybrid-)Zellen keinen FA-Defekt mehr aufweisen (Abb. 2).

Vereint man hingegen Zellen derselben Komplementationsgruppe (z. B. FA-A mit FA-A), so sind die Fusionszellen auch weiterhin defekt, da keiner der beiden Fusionspartner das fehlende normale FA-Gen (*FANCA*) mit in die Fusionszellen einbringt (Abb. 2). Testet man diese Fusionszellen, so bleiben sie Mitomycin-C (MMC)-überempfindlich im Gegensatz zu Fusionszellen ungleicher Komplementationsgruppen. So kann die betreffende Komplementationsgruppe bestimmt werden.

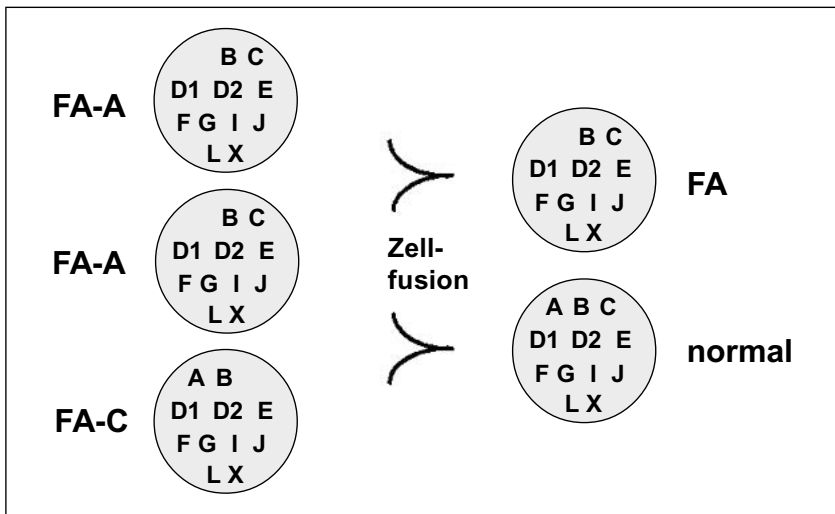


Abb. 2: Prinzip der klassischen Komplementationsgruppenbestimmung mittels Zellfusion. Werden Zellen der gleichen Komplementationsgruppe (z. B. FA-A, oben) vereinigt/fusioniert, weisen die Fusionszellen Defekte in demselben Gen wie die Fusionspartner auf und zeigen weiterhin die typischen FA-Eigenschaften der Überempfindlichkeit gegenüber Mitomycin C und anderen DNA-quervernetzenden Substanzen. Stammen die Fusionszellen von Partnern unterschiedlicher Komplementationsgruppen (FA-A und FA-C, unten), so sind die Fusionszellen normal, da jeder Fusionspartner den FA-Gendefekt des anderen komplementiert.

In herkömmlicher Weise durchgeführte Komplementationsgruppenbestimmung umfasst vier Schritte: erstens die Gewinnung/Etablierung einer im Labor unbegrenzt wachsenden Zelllinie (**lymphoblastoide Linie**) nach EBV-Transformierung von **B-Zellen** aus dem peripheren Blut von Patienten, zweitens die Sicherung der MMC-Überempfindlichkeit dieser Linie, drittens die Verschmelzung von Zellen dieser Linie mit Zellen von elf Referenzlinien und viertens die Testung der MMC-Empfindlichkeit der Vereinigungszellen (somatischen Zellhybride).

Die Herstellung einer unbegrenzt wachsenden Zelllinie aus dem Blut eines Patienten kann gerade bei FA ein sehr mühseliges und langwieriges Unterfangen sein, das leider nicht immer von Erfolg gekrönt ist.

Brauchbar für die weitere Analyse ist eine schließlich etablierte Zelllinie des Patienten aber nur dann, wenn sie noch MMC-überempfindlich ist. Hat sich etwa bei einem FA-Patienten im körpereigenen blutbildenden System ein sogenanntes somatisches Mosaik mit Zellen gebildet, in denen eine Mutation korrigiert ist und die somit MMC-resistent geworden sind, so ist auch eine im Labor etablierte Linie dieses Patienten in der Regel nicht mehr MMC-überempfindlich.

Ist dagegen MMC-Überempfindlichkeit gewährleistet, so müssen zur Bestimmung der Komplementationsgruppe bei herkömmlichem Verfahren dann Zellen dieser Patientenlinie nacheinander mit Zellen von Linien aller elf bekannten Komplementationsgruppen vereinigt werden. Die Vereinigungszellen müssen in Kultur wachsen und für jede einzelne Fusion auf ihre MMC-Überempfindlichkeit hin geprüft werden. Dieses Verfahren dauert bestenfalls Monate.

Sollte der noch nicht zugeordnete Patient einer der elf Komplementationsgruppen angehören (z. B. FA-A), so sind die Fusionszellen in zehn (FA-A plus FA-B, FA-A plus FA-C, FA-A plus FA-D1, FA-A plus FA-D2, FA-A plus FA-E, FA-A plus FA-F, FA-A plus FA-G, FA-A plus FA-I, FA-A plus FA-J, FA-A plus FA-L) von elf Fällen normal. Sie haben ihre FA-spezifischen Eigenschaften und damit ihre Überempfindlichkeit gegenüber MMC verloren (Abb. 2).

Nur wenn Zellen des betreffenden Patienten mit Zellen der gleichen Komplementationsgruppe fusioniert werden (z. B. FA-A mit FA-A), so zeigen die Fusionszellen noch die typischen FA-Eigenschaften. Sollte ein Patient dagegen einer bisher unbekannt Komplementationsgruppe angehören, so sind die Fusionszellen bei Vereinigung mit Zellen der bekannten elf Komplementationsgruppen immer normal.

Der Umstand, dass Komplementationsgruppenbestimmungen mittels Zellfusion in hohem Maße zeit- und arbeitsaufwendig sind, und dass ein solch langwieriges Verfahren vielfältigen möglichen Störeinflüssen unterworfen ist, hat dazu geführt, nach Alternativen zu suchen.

Retrovirale Komplementationsgruppenbestimmung

Eine neuere Methode der Komplementationsanalyse benutzt künstlich hergestellte retrovirale Vektoren, um jeweils spezifisch ein FA-Gen in die Zellen eines FA-Patienten mit noch nicht zugeordneter Komplementationsgruppe einzubringen. Der prinzipielle Unterschied zwischen Komplementation durch Zellfusion und retroviraler Komplementation besteht in Folgendem: Bei der Komplementationsanalyse durch Zellfusion werden in FA-Zellen einer noch nicht zugeordneten Komplementationsgruppe mit dem Fusionspartner, das sind Zellen einer FA-Referenzlinie, immer alle FA-Gene außer einem übertragen. Es wird nach dem aussagekräftigen negativen Fall gesucht, bei dem durch den Fusionspartner keine Komplementation vermittelt wird. Bei der retroviralen Komplementationsanalyse wird immer nur ein FA-Gen pro Ansatz übertragen und es wird der positive Fall gesucht, in dem dieses eine FA-Gen Komplementation vermittelt, d. h. die FA-typischen Eigenschaften der Zellen (MMC-Überempfindlichkeit) korrigiert.

Retrovirale Vektoren, die jeweils eines der bekannten FA-Gene *FANCA* bis *-L* tragen, stehen verschiedenen Arbeitsgruppen, die sich mit FA beschäftigen, zur Verfügung. In Europa wurden von uns verschiedene Retroviren für alle bekannten FA-Gene herge-

stellt – mit einer Ausnahme: Das *FANCD1/BRCA2*-Gen ist so groß, dass es in keinen normalen retroviralen Vektor hineinpasst. Hier hat man andere Möglichkeiten entwickelt, Defekte dieses Gens nachzuweisen.

Mit Hilfe dieser künstlichen Retroviren werden die bisher isolierten FA-Gene *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG* und *FANCL* im Labor in Zellen eines Patienten noch nicht zugeordneter Komplementationsgruppe eingebracht. Nur eines der retroviral übertragenen FA-Gene kann die FA-Eigenschaften der Patientenzellen (MMC-Überempfindlichkeit) korrigieren/normalisieren, nämlich die gesunde Kopie desjenigen Gens, das beim Patienten defekt ist (Abb. 3).

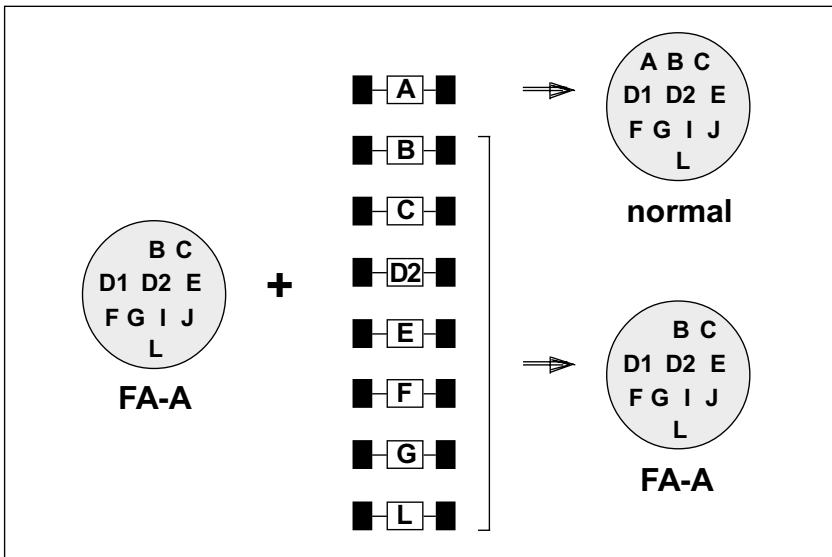


Abb. 3: Prinzip der Komplementation mittels retroviraler Vektoren.

In Zellen der Komplementationsgruppe FA-A bringt ein retroviraler Vektor eine intakte Kopie des FA-Gens ein, das in den Zellen defekt ist (*FANCA*, oben). Die Zellen werden korrigiert. Die anderen Retroviren übertragen Gene, die in den Zellen nicht defekt sind (*FANCB/C/D2/E/F/G/L*, unten). Die Zellen werden daher nicht korrigiert.

Korrigiert keines der retroviral in die Zellen eingeführten Gene die Zellen, so gehört der Patient zu den Komplementations-

gruppen FA-D1, FA-I und FA-J oder zu einer neuen noch nicht definierten Gruppe. Zur schnelleren Prüfung der MMC-Überempfindlichkeit benutzen wir als automatisiertes Analyseverfahren oft die Durchflusszytometrie, mit der in weniger als einer Minute Tausende bis Zehntausende an Zellen gemessen und dann ausgewertet werden.

Retrovirale Komplementationsanalyse kann an **Lymphozyten (T-Zellen)** durchgeführt werden, die direkt aus einer Blutprobe (1-4 ml) eines Patienten noch nicht zugeordneter Komplementationsgruppe isoliert werden. Es ist also nicht mehr erforderlich, dass in jedem Falle zuerst eine lymphoblastoide Patientenzelllinie angelegt wird. Selbstverständlich kann retrovirale Komplementationsanalyse auch mit Zellen einer **lymphoblastoiden B-Zelllinie** durchgeführt werden, sofern eine solche Linie ohnehin zur Verfügung steht oder aus anderen Gründen angelegt wird.

Komplementationsanalysen lassen sich auch mit **CD34-positiven Zellen** (CD34+ Zellen) aus dem Knochenmark oder nach deren Mobilisation mit G-CSF aus dem peripheren Blut durchführen. Diese Zellen sind z. T. noch sehr unreif und werden klinisch zur Stammzelltransplantation eingesetzt. In Zellkultur bildet der größte Teil der CD34+ Zellen, ausgehend von einer einzelnen Zelle, innerhalb von 14 Tagen unter geeigneten Wachstumsbedingungen kleine Kolonien von bis zu mehreren hundert Zellen. In diese isolierten CD34+ Zellen können mittels retroviraler Vektoren die einzelnen FA-Gene eingebracht werden. Es kann dann in Kultur getestet werden, ob eines der FA-Gene die Koloniebildung der CD34+ Zellen in Gegenwart von MMC überhaupt ermöglicht bzw. vergleichbar mit den von gesunden Personen gewonnenen CD34+ Zellen macht.

Ferner möglich ist die retrovirale Komplementationsanalyse an **Fibroblasten**, also Bindegewebszellen aus Kulturen einer Hautbiopsie. Fibroblasten-ähnliche Zellen für diese Untersuchungen können auch aus dem Knochenmark oder vorgeburtlich aus Amnionflüssigkeit (Fruchtwasser) gewonnen werden. Anhand der Untersuchung von Fibroblasten wird eine Komplementationsanalyse insbesondere auch bei FA-Patienten möglich, die sich in

der Vergangenheit erfolgreich einer Knochenmarktransplantation unterzogen haben und deren Blutzellen somit normal sind.

Bei Patienten mit komplettem Mosaik konnte die Komplementationsgruppe in der Vergangenheit mit Routinetechniken nicht festgestellt werden; sie wurden als MMC-resistent klassifiziert (etwa 15% aller FA-Patienten). Bisher ist noch nie beobachtet worden, dass ein somatisches Mosaik (MMC-Resistenz durch Selbstkorrektur einer Mutation in blutbildenden Zellen) auch in Fibroblasten auftritt. Deshalb kann mittels retroviraler Komplementationsanalyse nun die Komplementationsgruppe aller FA-Patienten bestimmt werden, wenn es sich als notwendig erweist eben aus Fibroblasten aus der Haut.

Bisherige Ergebnisse und Erfahrungen

Bisher haben wir in mehr als 150 Fällen retrovirale Komplementationsuntersuchungen an T-Zellen aus dem peripheren Blut durchgeführt und in mehr als 80% der Fälle innerhalb von zwei bis drei Wochen die Patienten den Gruppen FA-A, FA-B, FA-C, FA-E, FA-F, FA-G, FA-L und FA-nonABCEFG zuordnen können. Somit ist es mit Hilfe der retroviralen Komplementationsanalyse möglich, innerhalb des ersten Monats nach Diagnose der FA auch die Untergruppe bei mehr als 4/5 der Patienten festzustellen, so dass ggf. bei weiterem Kinderwunsch die Mutationen in dem betroffenen Gen auch zeitnah zur Verfügung stehen können. Die Nutzung von T-Zellen aus dem peripheren Blut zur Komplementationsgruppenanalyse hat allein den Nachteil, dass diese Untersuchungen immer sofort durchgeführt werden müssen und die Zellen nach den drei Wochen in Kultur nicht mehr weiter verwendet werden können.

Für eine Wiederholung der Analysen muss erneut Blut des Patienten angefordert werden. Deshalb werden parallel zur Komplementationsanalyse aus T-Zellen lymphoblastoide Zelllinien angelegt, die späteren wiederholenden oder bestätigenden Analysen dienen. Bei knapp 15% der Patienten bringt die retro-

virale Komplementation kein Ergebnis, da die T-Zellen ein Mosaik ausgebildet haben und somit keine FA-typischen Eigenschaften (MMC-Überempfindlichkeit) mehr aufweisen.

Bei Untersuchungen an mehr als 200 lymphoblastoiden Linien mussten wir feststellen, dass von ihnen ein noch erheblicherer Anteil als von den T-Zellen (über 20%) MMC-resistent war, obwohl nur ein Teil der Patienten wirklich ein Mosaik im Blutssystem aufwies. Diese Linien können also manchmal auch in Kultur MMC-resistent werden. Lymphoblastoide Linien, die FA-typische Eigenschaften besaßen, konnten sehr gut für die retrovirale Komplementationsanalysen genutzt werden, da sie ohne Stimulation kontinuierlich und unbegrenzt wachsen.

Bei Untersuchungen an mehr als 130 Fibroblastenstämmen von FA-Patienten konnten wir feststellen, dass diese Untersuchungen an den adhären Zellen zwar in hohem Maße zeit- und materialaufwendig sind, aber bei mehr als 95% der Patienten zu einem eindeutigen Ergebnis führten. Deshalb waren die Fibroblastenuntersuchungen für uns ein sehr wichtiges Instrument, um verlässliche Aussagen über die Häufigkeit von Mosaiken treffen zu können.

Stellenwert retroviraler Vektoren und Analysen

Retrovirale Vektoren, wie sie für die FA-Komplementationsanalyse eingesetzt werden, sind von natürlichen Retroviren zumeist der Maus (z. B. Maus-Leukämievirus, MLV) abgeleitete Konstrukte, die mit molekulargenetischen Methoden soweit entschärft wurden, dass sie praktisch kein Sicherheitsrisiko beinhalten und gefahrlos unter bestimmten standardisierten Bedingungen angewendet werden können. Ihr Einsatz ist allerdings auf Laboratorien mit Sicherheitsvorkehrungen nach der Gentechniksicherheitsverordnung beschränkt.

Obwohl es sich also hierbei um gentechnisch veränderte künstliche Retroviren handelt, sollte man Sicherheitsbedenken nicht überbewerten und sich vor Augen halten, dass es sich bei den retroviralen Vektoren für die Komplementationsanalyse im La-

bor grundsätzlich um die gleichen Vektoren handelt, mit denen Gentherapiestudien bei FA-Patienten begonnen wurden, d. h. die beim Menschen klinisch eingesetzt wurden.

Abwägung der Vor- und Nachteile beider Methoden der Komplementationsgruppenbestimmung bei FA-Patienten lässt deutliche *Vorteile* der retroviralen Komplementationsanalyse in Hinblick auf Schnelligkeit, geringere Störanfälligkeit und Durchführbarkeit an unterschiedlichen Zelltypen und durch verschiedene Zentren erkennen. Der wesentliche *Nachteil* der retroviralen Komplementationsanalyse liegt darin, dass mit dieser Methode nur FA-Patienten positiv klassifiziert werden können, für deren Komplementationsgruppe das verantwortliche FA-Gen zuvor isoliert worden ist, damit es in retrovirale Vektoren eingesetzt werden konnte.

Bei den zunehmend selteneren Fällen (<5%) unbekannter bzw. undefinierter FA-Komplementationsgruppen hat die klassische und sehr aufwendige Komplementationsgruppenzuordnung durch somatische Zellhybride (Zellfusion) weiterhin ihre Bedeutung, insbesondere für wissenschaftliche Fragestellungen. Allerdings werden sich die Möglichkeiten der retroviralen Komplementationsanalyse dem Fortschritt anpassen und jedes neu isolierte FA-Gen wird - sofern es nicht zu groß ist (wie *FANCD1/BRCA2*) oder toxische Wirkung in Zellen hat - innerhalb kurzer Zeit auch in retroviralen Vektoren zur Verfügung stehen.

Ob es konstante Unterschiede im Verlauf der Erkrankung zwischen FA-Patienten gibt, die verschiedenen Komplementationsgruppen angehören, ist mit Ausnahme der FA-D1/BRCA2-Patienten im Moment noch nicht sicher zu sagen. Überlagert wird die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Komplementationsgruppe nämlich durch die Vielzahl unterschiedlicher Mutationen, die innerhalb jeder Gruppe für erhebliche Variabilität der Symptome sorgen.

Eine schnelle und eindeutige Komplementationsgruppenzuordnung ist allerdings eine notwendige Voraussetzung dafür, dass bei Patienten überhaupt Mutationsanalysen im betroffenen FA-Gen effektiv durchgeführt werden können (vgl. Kapitel 18). Nur auf dieser Basis sind Untersuchungen zwischen Krankheits-

verlauf, Komplementationsgruppenzugehörigkeit und spezifischer Mutation möglich, die unter Umständen in der Zukunft allgemeine Voraussagen über den voraussichtlichen Krankheitsverlauf bei manchen FA-Patienten gestatten.

Notwendig ist eine schnelle und verlässliche Komplementationsgruppenzuordnung für Familien, für die pränatale Diagnostik eine wichtige Entscheidungshilfe für die weitere Familienplanung darstellt. Individuell notwendig ist die Kenntnis der Komplementationsgruppenzugehörigkeit auch für die Planung einer Teilnahme an zukünftigen Gentherapiestudien, vorausgesetzt Gentherapie kann zu einer echten Behandlungsmethode mit Aussicht auf Heilung bzw. zumindest lang anhaltende Besserung der klinischen Symptomatik entwickelt werden. Zellen von Patienten schließlich, die sich nicht klassifizieren lassen, sind wichtig für die Suche nach eventuell noch undefinierten Komplementationsgruppen und unbekanntem FA-Genen.

Die hier dargestellte methodische Weiterentwicklung der FA-Komplementationsanalyse mittels retroviraler Vektoren trägt dem Bedürfnis vieler Patienten und betroffener Familien Rechnung, möglichst früh ihre Komplementationsgruppenzugehörigkeit zu erfahren. Sie trägt auch der Notwendigkeit Rechnung, die Kapazität der Diagnostik in diesem Bereich erweitern und die Suche nach den Mutationen in dem betroffenen FA-Gen bei mehr als 80% der Patienten möglichst schnell einleiten zu können.

Die zukünftige Entwicklung könnte dahin gehen, jedem FA-Patienten bereits mit oder kurz nach Diagnosesicherung seine zugehörige Komplementationsgruppe mitzuteilen. Die retrovirale Komplementationsanalyse, die innerhalb von zwei bis drei Wochen bei der Mehrzahl der neu diagnostizierten Patienten die Komplementationsgruppe bestimmen kann, hat vor diesem Hintergrund in kürzester Zeit ihren zentralen Platz in der FA-Diagnostik einnehmen können und ihre wissenschaftliche Bewährung durch kontrollierte Untersuchungen mit unseren Vektoren an fast 300 europäischen Patienten erfolgreich bestanden. Inwieweit diese Untersuchungen als Routineleistung in den Leistungskatalog der Krankenkassen mit aufgenommen werden können, muss allerdings die Zukunft zeigen.

Technischer Ablauf erweiterter FA-Diagnostik

Der im Folgenden dargestellte Ablauf diagnostischer Maßnahmen bei Verdacht auf FA (Abb. 4) beruht auf den optimierten Vorgehensweisen, die sich zwischen unseren Labors in Würzburg und Düsseldorf in den letzten Jahren erfolgreich eingespielt haben.

Von einem Patienten mit der Verdachtsdiagnose FA wird eine Heparin-Blutprobe von 8 ml an Prof. Dr. Schindler, Institut für Humangenetik, Biozentrum, Am Hubland, 97074 Würzburg, eingeschickt. Erscheint aufgrund der beigelegten klinischen Angaben die Verdachtsdiagnose FA wahrscheinlich, werden 2 ml der Blutprobe an PD Dr. Hanenberg, Labor für Stammzelltransplantation und Experimentelle Hämatologie, Kinderklinik, Heinrich-Heine-Universität, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, weitergeleitet, wo sie am nächsten Tag eintreffen.

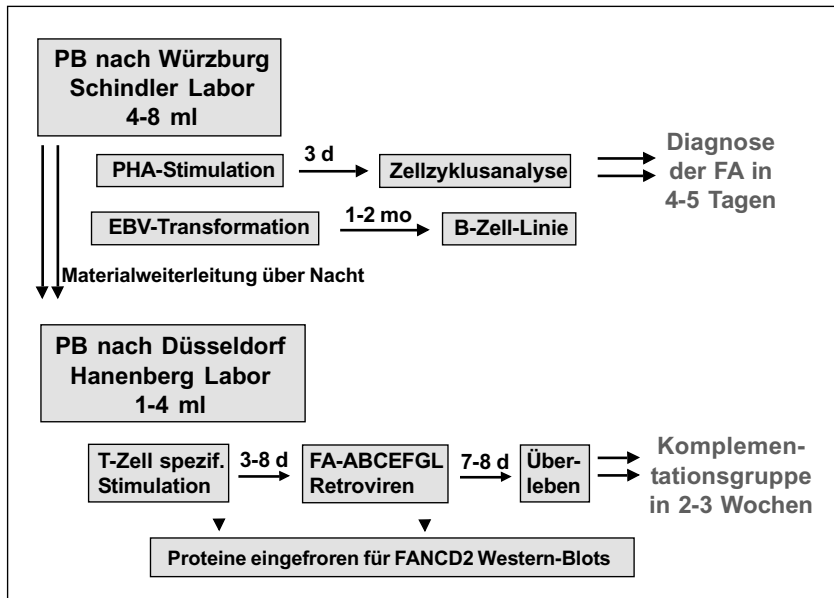


Abb. 4: optimierter Algorithmus der diagnostischen Maßnahmen bei Verdacht auf FA in Würzburg und Düsseldorf. Die Einzelheiten sind im Text näher erläutert. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: PB = Peripheres Blut (heparinisiertes Venenblut), ml = Milliliter (Volumeneinheit), PHA = Phyt hämagglutinin, EBV = Ebstein-Barr-Virus, d = Tage, mo = Monate.

In *Würzburg* werden aus den verbleibenden 6 ml die mononukleären Zellen isoliert und dann ein Teil der Zellen für die Diagnosesicherung der FA mit Phythämagglutinin (PHA) stimuliert. Der Rest der Zellen wird mit Epstein-Barr-Virus infiziert und die Zellen in Kultur genommen, um eine lymphoblastoide Linie zu etablieren. Zu einem Teil der PHA-stimulierten T-Zellen aus dem peripheren Blut wird MMC dazugegeben und die Zellen werden dann nach insgesamt drei Tagen geerntet. Mittels durchflusszytometrischer Zellzyklusanalyse wird am nächsten oder übernächsten Tag die Verdachtsdiagnose FA geprüft. *Diese initiale Diagnostik dauert 4-5 Arbeitstage.* Die Etablierung der lymphoblastoiden Zelllinie des neuen FA-Patienten nimmt ein bis zwei Monate in Anspruch. Sollte beim Patienten keine FA vorliegen, werden die Kulturen zur Etablierung einer lymphoblastoiden Linie nach den anfänglichen Messungen vernichtet.

In *Düsseldorf* werden aus den 2 ml Blut die mononukleären Zellen isoliert und dann die T-Zellen spezifisch mittels der Antikörper CD3 und CD28 für 3-8 Tage vermehrt. In dieser Zeit wird in *Würzburg* die Diagnose FA bestätigt oder ausgeschlossen. Bei positiver Diagnose wird ein Teil der T-Zellkultur für spätere Analysen, wie FANCD2- und BRCA2-Western-Blots, tiefgefroren. Dann erfolgt die Infektion der restlichen T-Zellen mit Retroviren, die die Gene *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG* und *FANCL* tragen. Zwei Tage später werden die Zellen geerntet und für 4-6 Tage mit sechs unterschiedlichen MMC-Konzentrationen inkubiert. Nach dem Ernten der Zellen wird für jedes Virus in sieben verschiedenen Messungen mit jeweils 10.000 bis 20.000 analysierten Zellen pro Retrovirus der Anteil der überlebenden T-Zellen bestimmt.

Aus den Überlebenskurven der T-Zellen wird zum einen die Diagnose FA bestätigt. Hauptziel ist aber Komplementationsgruppenzuordnung. Sollte der Prozentsatz der überlebenden Zellen in einer Messreihe deutlich von den Übrigen abweichen (zum Beispiel für das *FANCA*-Retrovirus LFA, Abb. 5), so hat das mittels Retrovirus in die Zelle eingebrachte normale FA-Gen die T-Zellen des Patienten komplementiert. Somit gehört dieser Patient zur betreffenden Komplementationsgruppe und hat Mutationen in dem jeweiligen Gen (im Beispiel FA-A und *FANCA*).

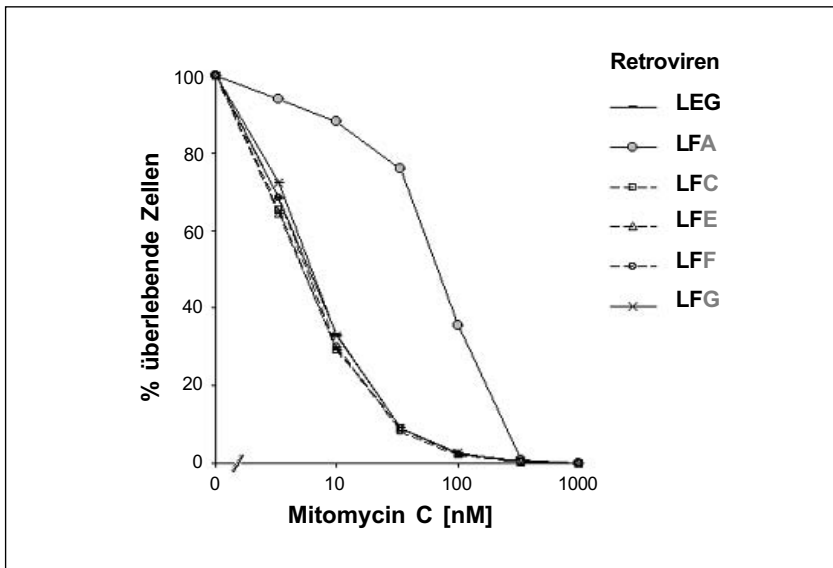


Abb. 5: Beispiel einer erfolgreichen Komplementation bei einem neu diagnostizierten Patienten mit einem *FANCA*-exprimierenden Retrovirus in T-Zellen. Die Einzelheiten sind im Text näher erläutert. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: *LEG* = Retroviraler Vektor mit einem grün fluoreszierenden Kontroll-Gen (*GFP*), *LFA/LFC/LFE/LFF/LFG* = retrovirale Vektoren mit *FANCA/C/E/F/G*; *nM* = nanomolar (Konzentration in Nanomol pro Liter).

Diese initiale Komplementationsanalyse dauert zwei bis drei Wochen. In ca. 15% der Fälle werden die T-Zellen des Patienten mit keinem der retroviralen Vektoren komplementiert. Dann werden von uns weitere Untersuchungen mit einem *FANCD2*-Retrovirus an der lymphoblastoiden Linie oder an Hautfibroblasten durchgeführt. In Würzburg werden zusätzlich Proteinanalysen der beiden Gene *FANCD1/BRCA2* und *FANCD2* vorgenommen.

Die auch dann nicht klassifizierbaren Patienten haben einen Defekt in einem bisher nicht bekannten FA-Gen. Ihre Zellen sind Gegenstand von wissenschaftlichen Bemühungen, um in unseren beiden Labors in Würzburg und Düsseldorf noch unbekannte FA-Gene zu finden.

Kapitel 18

Mutationsanalyse in den Fanconi-Anämie-Genen

Kornelia Neveling, Reinhard Kalb, Michaela Gross
Institut für Humangenetik, Universität Würzburg

Hintergrund

Drei Faktoren erscheinen im Einzelfall von maßgeblicher Bedeutung für Schweregrad und Krankheitsverlauf bei Fanconi-Anämie (FA): (1) Der spezielle Typ der Mutation(en) bei einem Patienten, (2) Entstehung oder Ausbleiben eines somatischen Mosaiks in hämatopoetischen Zellen (vgl. Kapitel 20) und (3) das im jeweiligen Falle betroffene FA-Gen, welches durch die Zuordnung zu einer Komplementationsgruppe bestimmt wird (s. u.). Für die Untersuchung aller drei Aspekte sind Mutationsanalysen notwendig.

Mutationen in den FA-Genen führen generell zur Ausprägung des charakteristischen Krankheitsbildes. Es gibt aber Mutationen, die einen leichteren Krankheitsverlauf bedingen, da eine Restfunktion des Genproduktes erhalten bleibt. Im Laufe des Lebens erworbene Rückmutationen oder zusätzliche „kompensierende“ Mutationen, die den krankheitsauslösenden Mutationen entgegenwirken, können dazu führen, dass eine „Selbstreparatur“ bei einem Teil der Blutzellen stattfindet, was sich in einem günstigeren Verlauf mit einer plötzlichen Änderung der Blutwerte zum Besseren äußert. In diesem Fall wird von einem „somatischen Mosaik im blutbildenden System“ gesprochen.

Sicheren Hinweis auf die Entwicklung einer Mosaik-Konstellation gibt der Nachweis einer FA-Mutation in Hautzellen, die sich in Blutzellen des Patienten in derselben Form nur (noch) teilweise oder gar nicht (mehr) finden lässt.

Um herauszufinden, in welchem Gen die krankheitsauslösende Mutation zu finden ist, wird vor der Mutationsanalyse eine „Komplementationsgruppen“-Bestimmung durchgeführt (vgl. Kapitel 17). Die Zuordnung zu einer bestimmten Gruppe wird anschließend durch Mutationsnachweis bestätigt.

Eine Mutationsanalyse kann daher für verschiedene Fragestellungen der FA-Diagnostik, auch der pränatalen Diagnostik und Heterozygoten-Erkennung innerhalb von Familien, sowie der Prognose hilfreich sein.

Strategie

Ist bei einem Patienten der Verdacht auf FA bestätigt, wird versucht, die zugrunde liegende Mutation zu identifizieren. Ein hilfreicher Schritt für diese Mutationsanalyse ist die Einteilung der Patienten in Komplementationsgruppen, wobei alle Patienten einer Komplementationsgruppe Veränderungen im gleichen Gen zeigen.

Zurzeit sind 11 verschiedene Komplementationsgruppen (FA -A, -B, -C, -D1, -D2, -E, -F, -G, -I, -J und -L) bekannt. Neun der zugrunde liegenden Gene sind beschrieben (*FANCA*, -B, -C, -D1, -D2, -E, -F, -G und -L). Eine erfolgreiche Zuordnung eines Patienten zu einer Komplementationsgruppe bedeutet also gleichzeitig die Identifikation des betroffenen Gens, das dann auf Mutationen hin untersucht werden kann.

Manchmal kann die regionale oder ethnische Herkunft eines Patienten den Ablauf der Mutationssuche bestimmen und vereinfachen. Beispielsweise existiert innerhalb der Komplementationsgruppe C eine Spleißmutation (IVS4 +4 A →T), die in über 80% der FA-Fälle bei Ashkenazi-Juden nachgewiesen werden kann. Die Exon-1-Mutation 67delG (früher 322delG) in *FANCC*, die zu einer Verschiebung des Leserahmens führt, ist besonders in den Niederlanden recht verbreitet (Joenje et al., 2004). Gegebenenfalls kann daher bei Patienten bestimmter Herkunft nach solchen Mutationen zuerst gesucht werden.

Technischer Ablauf

Als Untersuchungsmaterial dienen meist Blutproben (Heparinblut). Bei der Fragestellung einer Mosaik-Konstellation ist zusätzlich ein Hautbiopsat erforderlich. Aus diesem Untersuchungsmaterial werden in der Regel zunächst in Kultur wachsende Zelllinien angelegt. Sind solche Linien einmal etabliert, werden sie zunächst zur Komplementationsanalyse eingesetzt. Später kann daraus auch wiederholt DNA gewonnen werden, welche die Erbinformation des Patienten enthält (Abb. 1a).

Die Zuordnung zu einer Komplementationsgruppe geschieht in Würzburg in Kooperation mit Herrn Priv. Doz. Dr. Hanenberg von der Kinderklinik der Universität Düsseldorf. Verwendet werden diagnostische „Retroviren“, die so modifiziert sind, dass sie die Erbinformation von jeweils einem bekannten Fanconi-Protein enthalten. Entsprechende Viren wurden in Deutschland von Priv. Doz. Dr. Helmut Hanenberg entwickelt (siehe Kapitel 17). Inzwischen sind 8 Typen solcher Retroviren hergestellt worden (mit den Genen *FANC-A*, *-C*, *-D2*, *-E*, *-F*, *-G* und *-L* bzw. ohne *FANC*-Gen als Kontrolle).

Die zu untersuchenden Zelllinien werden mit jeweils einem dieser Viren infiziert. Wurde eine Zelllinie mit einem Retrovirus infiziert, welches das beim Patienten betroffene Gen enthält, so kann dieses künstlich eingebrachte „gesunde“ Gen das mutierte Gen ersetzen: Das mutierte Gen wird durch die Anwesenheit des eingebrachten Gens „komplementiert“. Da sich die Empfindlichkeit der Patientenzellen gegenüber DNA-schädigenden Substanzen im Falle des passenden Gens in der Zellkultur normalisiert, lässt sich beispielsweise mit Hilfe der Methode der Durchflusszytometrie feststellen, ob eine Komplementation vorliegt oder nicht.

Ist ein Patient einer Komplementationsgruppe zugeordnet, so wird versucht, die zugrunde liegende Mutation im betroffenen Gen zu identifizieren. Hierzu wird zunächst die Erbinformation (DNA) des zu untersuchenden FA-Gens in Form kleiner Abschnitte vervielfältigt, um ausreichende Materialmengen für die Mutationsanalyse zu erhalten (Abb. 1b). Im Normalfall enthal-

ten diese Abschnitte jeweils ein Exon (kodierender Bereich der DNA) sowie den angrenzenden Intronbereich (nicht kodierend). Für jeden dieser kleinen Abschnitte wird dann die Aufeinanderfolge der vier DNA-Grundbausteine (Nukleotide) A, C, G und T bestimmt, ein Vorgang, der „Sequenzieren“ genannt wird.

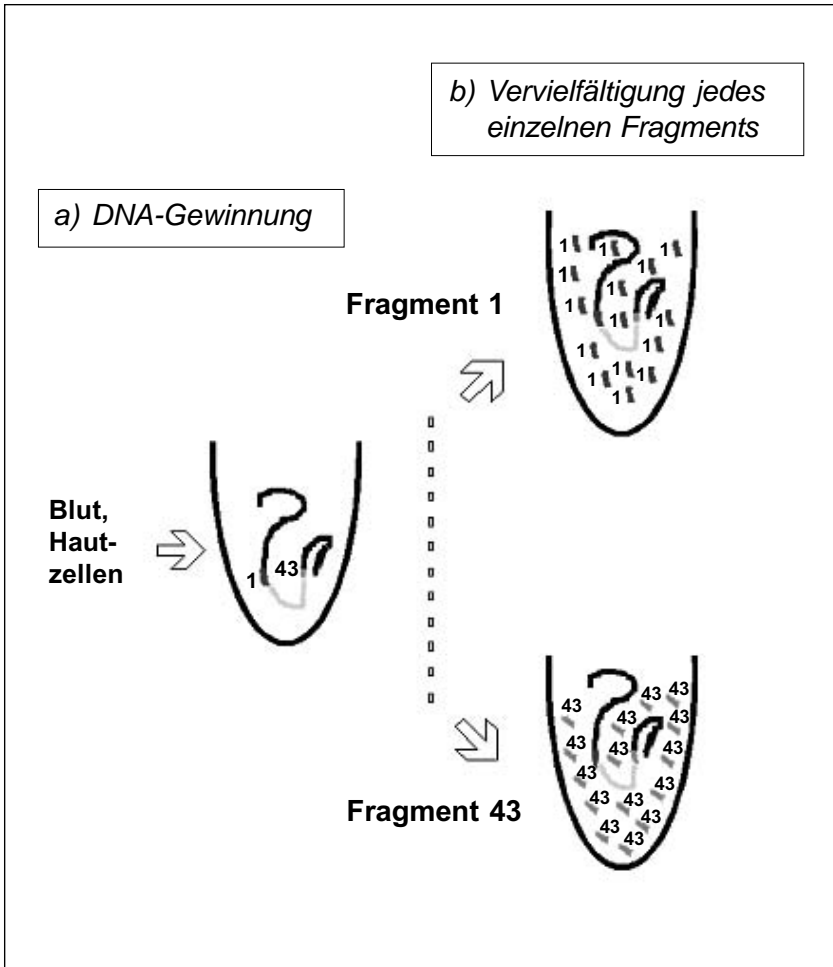


Abb. 1: schematische Darstellung des Ablaufs der Mutationsanalyse im betroffenen FANC-Gen - a) Aus kultivierten Blut- oder Hautzellen wird zunächst DNA isoliert - b) Alle Exonabschnitte des FANC-Gens mit angrenzenden Intronbereichen werden vervielfältigt.

Im Anschluss an die Sequenzierung wird die ermittelte Aufeinanderfolge der Basenbausteine mit der normalen Referenzsequenz des jeweiligen FA-Gens verglichen (Abb. 1c, siehe obere Farbbildung auf der hinteren Umschlagseite). Die Referenzsequenzen aller bislang identifizierten FA-Gene sind in Datenbanken öffentlich zugänglich. Wichtig ist, dass nicht jede Abweichung in der Aufeinanderfolge der Basen gegenüber der Kontrollsequenz zwingend eine Mutation darstellt: Es gibt Abweichungen, die nicht zur Funktionsbeeinträchtigung führen (Polymorphismen).

Die häufigsten Arten von Gen-Veränderungen

DELETION: Dies bedeutet, dass ein mehr oder weniger großer Abschnitt eines Gens verloren gegangen ist, d. h. es kann von einem einzelnen Nukleinsäurebaustein bis hin zum gesamten Gen alles fehlen. Diese Veränderungen führen in der Regel zum Funktionsverlust des Eiweißes.

INSERTION: Bei einer Insertion ist ein mehr oder weniger großer DNA-Abschnitt zusätzlich in ein Gen eingefügt. Auch hierbei handelt es sich in der Regel um krankheitsrelevante Mutationen.

SPLEISSMUTATION: „Spleißen“ bedeutet das natürliche Herausschneiden eines Abschnitts aus der Botschaft eines Gens, der nicht direkt zur Eiweißbildung benötigt wird. Liegt eine Spleißmutation vor, so werden entweder wichtige Informationen aus der Gen-Botschaft fälschlicherweise herausgeschnitten oder unsinnige Informationen fälschlicherweise in der Botschaft belassen. Auch in diesen Fällen ergibt sich ein verändertes Genprodukt (Eiweiß) meist mit Funktionsverlust.

BASENAUSTAUSCH: Von Basenaustauschen spricht man, wenn innerhalb der Erbinformation an einer bestimmten Position eine der vier Basen (A, G, C, oder T) durch eine andere ersetzt wurde. Dies ist ein recht häufiger Fehler, der zum Beispiel bei der Weitergabe der Erbinformation passieren kann. Oft hat so ein Basenaustausch keinerlei Auswirkungen. Problematisch wird es, wenn der Basenaustausch einen Aminosäureaustausch zur

Folge hat: Hierbei handelt es sich um Veränderungen einzelner Eiweiß-Bausteine (Aminosäuren) aufgrund fehlerhaft veränderter Informationen an einem Punkt des Gens (also aufgrund eines Basenaustausches). Je nachdem, ob ähnliche oder unähnliche Aminosäuren gegeneinander ausgetauscht werden, kann es sich um Mutationen oder Polymorphismen handeln. Um beide Möglichkeiten voneinander zu unterscheiden, wird bei einer derartigen Veränderung eine größere Anzahl normaler Kontrollpersonen auf diesen Austausch hin untersucht. Wird der Austausch auch in den Kontrollen gefunden, spricht diese Tatsache für einen harmlosen Polymorphismus, ansonsten wird er als Mutation klassifiziert. Selbst dann bleiben aber solche Aminosäureaustausche noch unsicher in ihrer möglichen Bedeutung als Krankheitsursache. Letztlich können nur Funktionstests zwischen Polymorphismen und echten Mutationen unterscheiden.

Mutationen in den Fanconi-Anämie-Genen

Die meisten FA-Patienten gehören den Komplementationsgruppen FA-A, -C und -G an. Ebenfalls wichtig sind die Gruppen FA-D1 (=BRCA2) und FA-D2. Deshalb wird im Folgenden speziell auf die Mutationsanalyse in den häufigen FA-Genen eingegangen.

FANCC war das erste identifizierte FA-Gen. Ungefähr 10% aller Patienten weisen hierin Mutationen auf (Abb. 2). Wie bereits erwähnt, existieren innerhalb von *FANCC* zwei Mutationen, die in bestimmten ethnischen Gruppen wiederkehren. Früher wurde angenommen, dass die Suche nach diesen beiden Veränderungen die meisten *FANCC* Mutationen erfassen würde. Da aber inzwischen auch viele sogenannte „private“ Mutationen über das ganze Gen verteilt gefunden wurden, wird auch in Zukunft im Regelfall das komplette Gen untersucht werden müssen (Rischewski et al., 2004).

Die Häufigkeit von Patienten, die Mutationen in *FANCG* aufweisen, bewegt sich bei etwa 9% (Abb. 2). Auch hier liegen die Mutationen relativ verstreut vor. Das *FANCG* Gen ist als solches wenig polymorph, d. h. ein großer Teil der bei der

Mutationsanalyse aufgefundenen Veränderungen stellt echte Mutationen dar (Demuth et al., 2000). Manche Patienten der Komplementationsgruppe G scheinen früher im Leben Knochenmarkversagen zu bekommen als Patienten der Gruppen A und C (Joenje et al., 2004).

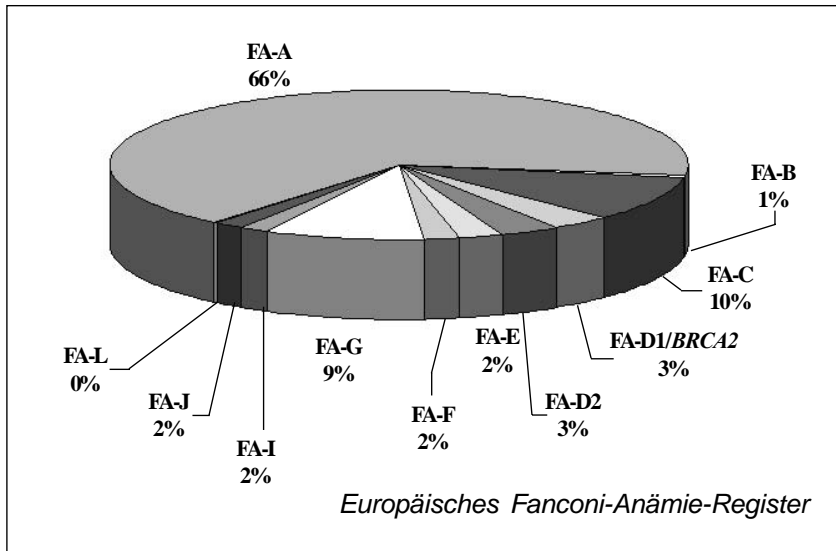


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der Patienten in den Komplementationsgruppen - Dargestellt ist die Verteilung bisher klassifizierter europäischer FA-Patienten in den verschiedenen Komplementationsgruppen. Die Daten entstammen dem European Fanconi Anemia Registry (EUFAR). Die am häufigsten vorkommenden Komplementationsgruppen sind FA-A (66%), FA-C (10%), FA-G (9%), FA-D2 (3%) und FA-D1 (3%). Von FA-L existiert bisher nur 1 Patient, daher ergab die per Computer errechnete Prozentzahl einen Wert von 0% (Levitus et al., 2004).

Die Mutationssuche im *FANCA*-Gen erweist sich als schwierig, weil dieses Gen wesentlich größer ist als *FANCC* und *FANCG*. Die Zahl der betroffenen Patienten in diesem Gen liegt bei 66% (Abb. 2). Darüber hinaus ist *FANCA* hochpolymorph, d. h. es kann mit sehr vielen Veränderungen (Polymorphismen) durchsetzt sein, die aber nicht krankheitsrelevant sind. Ferner sind die Typen der aufgefundenen Mutationen sehr vielfältig und ihre Lokalisation ist über das gesamte *FANCA*-Gen verteilt.

Die meisten Patienten der Komplementationsgruppe A zeigen sogenannte „private“ Mutationen. Diese liegen nur selten in homozygoter Form (auf beiden Allelen des *FANCA*-Gens) vor; die meisten Patienten sind sogenannte „Compound“-Heterozygote, d. h. sie haben von ihrer Mutter und ihrem Vater jeweils unterschiedliche Mutationen ererbt. Dies alles hat zur Folge, dass die Mutationssuche im *FANCA*-Gen sehr aufwendig ist und in der Regel lange dauert (Gross et al., 2002).

Nachweis des Proteins für FANCD2

Können Zellen von FA-Patienten im Labor mit Hilfe der Retroviren keiner häufigen Komplementationsgruppe zugeordnet werden, so wird versucht, das FANCD2-Protein nachzuweisen. D2 ist ein FA-Protein, das als Antwort auf DNA-Schäden auf eine bestimmte Art modifiziert wird und so einen wichtigen Schritt zur DNA-Reparatur einleitet. Einige FA-Proteine (wie z. B. die oben erwähnten A, C und G) sind für diese Modifikation notwendig, andere (wie z. B. D1) wirken erst im Anschluss daran.

Der Nachweis von D2 und damit die Untersuchung, ob die Modifikation stattgefunden hat oder nicht, erfolgt mit der Methode des „Western Blotting“. Hierbei werden alle Proteine einer Patienten-Zelllinie isoliert und in einer Gelmatrix elektrophoretisch nach der Größe aufgetrennt. Die aufgetrennten Proteine werden anschließend auf eine Membran übertragen („geblottet“), wo sie mit Hilfe spezifischer Antikörper sichtbar gemacht werden (Abb. 3).

Wurde nun D2 aufgrund eines Defektes in einem vorgeschalteten FA-Gen nicht modifiziert, so lässt sich auf der Membran nur ein einziges Signal nachweisen. Sieht man dagegen zwei Signale, so funktioniert die D2-Modifikation noch. In diesem Fall ist ein FA-Gen mutiert, das für die Modifikation von D2 nicht notwendig ist. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass gar kein Signal zu sehen ist, was bedeutet, dass das D2-Gen selbst mutiert ist und folglich kein D2-Protein gebildet wird (Van der Heijden, 2004). Dieser Nachweis kann inzwischen auch mit diagnostischen retroviralen Vektoren erfolgen.

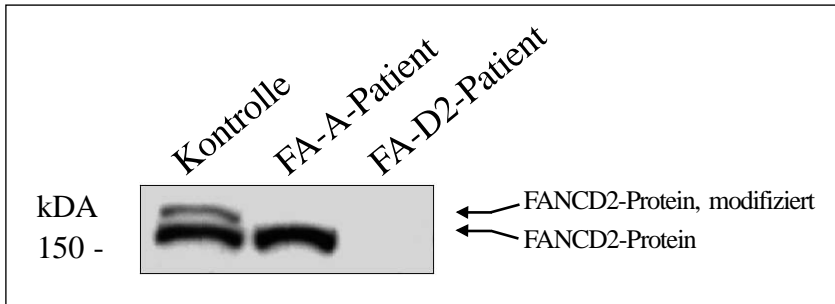


Abb. 3: FANCD2-Western-Blot - Dargestellt ist ein Ausschnitt eines FANCD2-Western-Blots mit 3 Proben. In der ersten Spur ist eine gesunde Kontrolle aufgetragen. Die Modifikation von FANCD2 funktioniert normal, daher sind 2 Banden erkennbar. In der zweiten Spur ist Proteinextrakt eines FA-Patienten aufgetragen. Die FANCD2-Modifikation funktioniert nicht, man sieht nur eine Bande. Spur 3 zeigt den Proteinextrakt eines FA-D2-Patienten. Bei diesem wird kein FANCD2-Protein gebildet, daher ist kein Signal zu sehen.

FANCD2 ist das vierthäufigste mutierte FA-Gen (mindestens 3%, Abb. 2). Mutationen in *FANCD2* sind über das ganze Gen hinweg zu finden. Allerdings gibt es auch hier sogenannte „Gründer-Mutationen“, die in Patientengruppen gleicher ethnischer Herkunft vermehrt auftreten. Auffällig ist weiterhin, dass die meisten Mutationen im *FANCD2*-Gen zu fehlerhaftem Spleißen führen.

Ein Protein, das nicht für die FANCD2-Modifikation notwendig ist und folglich nach *FANCD2* wirkt, ist *FANCD1* (3%, Abb. 2). Dieses Gen bildet eine Ausnahme unter den FA-Genen. Unter dem Namen *BRCA2* war es schon lange als Brustkrebs-Gen bekannt, ehe es sich als ein Fanconi-Anämie-Gen erwies. Patienten, die Defekte in diesem Gen aufweisen, sind meist schwerer betroffen als andere FA-Patienten. Dies deutet darauf hin, dass dieses Gen nicht nur mit den anderen FA-Genen zusammenarbeitet, sondern weitere wichtige Aufgaben hat. Eine mögliche Veränderung in *BRCA2* wird nach Ausschluss der anderen FA-Gene ebenfalls mit Hilfe des Western-Blot-Suchverfahrens überprüft. Liegt keine Mutation im *BRCA2*-Gen vor, so wird das Protein normal gebildet und lässt sich als Bande nachweisen.

Erhält man dagegen kein Signal, so ist das betroffene Gen gefunden (Popp et al., 2003). Es sind relativ wenige FA-Patienten mit *BRCA2*-Mutationen bekannt. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass Mutationen in diesem Gen so schwerwiegende Folgen haben, dass solche Patienten vorgeburtlich sterben oder früh in der Kindheit an Leukämie erkranken und nicht überleben.

Es gibt Patienten-Zelllinien, die trotz Vektoren- und Western-Blot-Analyse keiner bekannten Komplementationgruppe zugeordnet werden können. Da manche von diesen im Western-Blot die D2-Modifikation zeigen und andere dies nicht tun, lässt sich daraus schließen, dass es noch mindestens zwei unbekannte FA-Gene, genannt *FANCI* und *FANCIJ*, geben muss, von denen das eine vor und das andere nach *FANCD2* wirkt. Die Identifikation dieser Gene ist für das Verständnis der FA und der Beteiligung des FA/BRCA-Weges an DNA-Reparaturprozessen von großer Bedeutung und daher ein weiteres Ziel der Mutationsanalyse.

-
1. Demuth I, Wlodarski M, Tipping AJ, Morgan NV, de Winter JP, Thiel M, Grasl S, Schindler D, D'Andrea AD, Altay C, Kayserili H, Zatterale A, Kunze J, Ebell W, Mathew CG, Joenje H, Sperling K, Digweed M (2003) Spectrum of mutations in the Fanconi anemia group G gene, *FANCG/XRCC9*. *Eur J Hum Genet.* 8(11):861-8.
 2. Gross M, Hanenberg H, Lobitz S, Friedl R, Herterich S, Dietrich R, Gruhn B, Schindler D, Hoehn H (2002) Reverse mosaicism in Fanconi anemia: natural gene therapy via molecular self-correction. *Cytogenet Genome Res* 98:126-135.
 3. Joenje H, Pals G, Zwaan M (2004) Fanconi Anemia. In: Fuchs J, Podda M (eds) *Encyclopedia of Diagnostic Genomics and Proteomics*.
 4. Levitus M, Rooimans MA, Steltenpool J, Cool NF, Oostra AB, Mathew CG, Hoatlin ME, Waisfisz Q, Arwert F, de Winter JP, Joenje H (2003) Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for 2 new genetic subtypes. *Blood* Apr1; 103(7):2498-503.
 5. Popp H, Kalb R, Fischer A, Lobitz S, Kokemohr L, Hanenberg H, Schindler D (2003) Screening Fanconi anemia lymphoid cell lines of non- A, C, D2, E, F, G subtypes for defects in *BRCA2/FANCD1*. *Cytogenet Genome Res* 103:54-57
 6. Rischewski J, Gross M, zur Stadt U, Michael K, Kalb R, Hanenberg H, Schneppenheim R, Schindler D (2004) Revised Mutation Spectrum of the Fanconi Anemia Gene, *FANCC* (in preparation)
 7. van der Heiden MS, Brody JR, Kem SE (2004) Functional Screen of the Fanconi Anemia Pathway in Cancer Cells by *Fancd2* Immunoblot. *Cancer Biologie & Therapie* Vol.3 Issue 5

Kapitel 19

Pränataldiagnostik bei Fanconi-Anämie

Prof. Dr. rer. nat. Susan Olson

Oregon Health Sciences University, Portland OR, USA

Pränatale Diagnose

Mit Hilfe der pränatalen Diagnose kann man feststellen, ob ein ungeborenes Kind erkennbare Entwicklungsstörungen hat. Zurzeit gibt es mehr als 300 verschiedene Störungen, die während der Schwangerschaft festgestellt werden können. Dazu gehören Chromosomenstörungen, wie zum Beispiel das Down-Syndrom; dazu gehören aber auch Einzelgendefekte, wie zum Beispiel die Fanconi-Anämie. Diese Störungen können in Zellen erkannt werden, die man mit Hilfe der Amniozentese oder der Chorionzottenbiopsie erhält. Störungen des Körperwachstums und Organfehlbildungen können vorgeburtlich durch Ultraschall festgestellt werden.

Es ist zurzeit noch nicht möglich, eine große Zahl von Störungen gleichzeitig, d. h. im Sinne eines vorgeburtlichen „Screenings“ [ungezielter Suchtest], festzustellen. Eine pränatale Diagnose kann daher nur durchgeführt werden, wenn aus der Familiengeschichte, aufgrund des Alters der Mutter oder aufgrund anderer Risikofaktoren ein begründeter Anlass zur Untersuchung gegeben ist.

Genetische Beratung

Die genetische Beratung ist ein wichtiger Bestandteil der pränatalen Diagnostik. Sie gilt ungeachtet dessen, dass eine Familie bereits hinsichtlich der Fanconi-Anämie beraten worden ist. Denn es gibt spezifische Fragestellungen in Bezug auf

Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik, des Risikos der pränatalen Diagnostik und des Verlaufs der Schwangerschaft, die gesondert besprochen werden müssen, wenn eine pränatale Diagnose in Frage kommt.

Ultraschall

Mit Hilfe der Ultraschalluntersuchung können Einzelheiten der kindlichen Entwicklung auf einem Bildschirm sichtbar gemacht werden. Sehr viele Untersuchungen haben ergeben, dass die Schallwellen keinerlei negative Effekte auf Mutter und Kind haben. Anhand des Ultraschallbildes wird die Größe des Kindes gemessen, um eine etwaige Diskrepanz zwischen der Schwangerschaftsdauer und der Entwicklung des Kindes festzustellen. Die Schwangerschaftsdauer wird vom ersten Tag der letzten Periode berechnet.

Durch die Ultraschalluntersuchung können einige größere Fehlbildungen, wie zum Beispiel ein offener Rücken (Spina bifida) oder Hand- und Extremitätenfehlbildungen erkannt werden. Die Anwendung der Ultraschalluntersuchung in verschiedenen Stadien der Schwangerschaft ermöglicht die genaue Beobachtung des kindlichen Wachstums.

Es gibt auch Ultraschallmethoden, um speziell Entwicklungsstörungen des Herzens sichtbar zu machen (fetale Echokardiographie). Diese Untersuchung wird Familien angeboten, die ein Risiko für bestimmte angeborene Herzfehler haben oder wenn während der Routine-Ultraschalluntersuchung ein Verdacht auf eine Herzfehlbildung festgestellt wird.

Eine Ultraschalluntersuchung wird allen Frauen zwischen der 11. und 13. Schwangerschaftswoche angeboten, um die Größe der flüssigkeitsgefüllten Nackenfalte des Kindes zu messen. Diese Messung dient als ein Suchtest, um das Risiko für bestimmte Entwicklungsstörungen, wie z. B. das Down-Syndrom, abzuschätzen. Da es nur ein Suchtest ist, bedeutet eine auffällige Vergrößerung der Nackenfalte lediglich, dass

ein höheres Risiko für eine Entwicklungsstörung besteht. Zusätzliche Tests sind jedoch erforderlich, um diesen Verdacht zu bestätigen oder auszuschließen.

Amniozentese (Fruchtwasserpunktion)

Durch die Amniozentese wird eine kleine Menge des Fruchtwassers (ca. 15 ml), das den Fötus umgibt, mit Hilfe einer dünnen Nadel gewonnen. Die Nadel wird unter Ultraschallkontrolle durch die Bauchwand und durch die Wand der Gebärmutter in die Fruchtwasserhöhle eingeführt. Die Fruchtwasserpunktion erfolgt gewöhnlich zwischen der 14. und 16. Schwangerschaftswoche.

Das Fruchtwasser enthält Zellen, welche von der Haut, der Lunge und dem Urin des Fötus stammen. Diese lebensfähigen Zellen werden in der Zellkultur vermehrt, bis eine genügende Zahl für die Diagnose zur Verfügung steht. Sowohl Chromosomenveränderungen als auch DNA- und biochemische Veränderungen können dabei festgestellt werden.

Chorionzottenbiopsie (CVS)

[Der folgende Abschnitt über die Chorionzottenbiopsie wurde auf der Grundlage des von Frau Prof. Dr. Susan Olson im Jahre 1999 geschriebenen Originalbeitrags im Mai 2004 freundlicherweise durch Frau Prof. Dr. Heidemarie Neitzel (vgl. Kapitel 13) aktualisiert.]

Unter Ultraschallsicht wird durch die Bauchdecke mit einer dünnen Hohlnadel etwas Gewebe aus der Vorform der Plazenta (Chorion) entnommen. Das Chorion ist der kindliche Anteil des Mutterkuchens.

Je nach Art der erforderlichen Untersuchung können die Chorionzotten direkt untersucht werden, oder es kann eine Langzeitkultur angesetzt werden. Der Vorteil der Chorion-

zottenbiopsie ist, dass sie bereits in der 12. bis 13. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden kann und dass bereits zu diesem Zeitpunkt ausreichend Material für eine DNA-Untersuchung gewonnen werden kann. Das Risiko einer durch die Untersuchung ausgelösten Fehlgeburt beträgt in erfahrenen Händen ca. 0,5-1% und ist damit nicht höher als bei einer Amniozentese.

Das gewonnene Zellmaterial ist in die sogenannten Chorionzotten eingebettet, welche von den kindlichen Anteilen der Plazenta (Trophoblasten) stammen. Je nach Art der erforderlichen Untersuchung können die Zotten entweder direkt analysiert oder durch die Zellkultur vermehrt werden.

Präimplantationsdiagnostik (PID)

Eine neuere Methode der pränatalen Diagnose beruht auf der Analyse von ein oder zwei Zellen des Embryos unmittelbar nach der Befruchtung. Voraussetzung für diese Methode sind Techniken der *In-Vitro-Fertilisation* (künstliche Befruchtung). Nach der Befruchtung im Reagenzglas können eines oder mehrere der Polkörperchen der Eizelle analysiert werden, um die genetische Konstitution der Eizelle zu bestimmen. Ein anderer Ansatz beinhaltet eine 3-Tage-Kultur der befruchteten Eizelle bis zum 6- bis 10-Zellstadium. Von diesen frühen Embryonen werden dann ein bis zwei Zellen zur Analyse entfernt.

Die gewonnenen Zellen des befruchteten Eies bzw. Embryos werden dann auf chromosomale oder DNA- Störungen untersucht. Nur Embryonen ohne die befürchtete Störung werden in die Gebärmutter der Frau übertragen. Die traditionelle Methode der pränatalen Diagnose mit Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie wird nach Ablauf der ersten Schwangerschaftsmonate dennoch empfohlen, um die Ergebnisse der Präimplantationsdiagnostik zu bestätigen. Die Methode der Präimplantationsdiagnostik käme grundsätzlich nur für FA-Familien mit bekannten Mutationen in Frage.

[Die PID ist in Deutschland und einer Reihe anderer Länder nicht zugelassen. Besonders seit der Bekanntgabe der Geburt eines Kindes in den USA, das von seinen Eltern künstlich gezeugt und unter einer Vielzahl anderer Embryonen ausgewählt wurde, um passender Knochenmarkspender für seine an Fanconi-Anämie erkrankte Schwester zu sein, wird das Verfahren weltweit intensiv und kontrovers diskutiert.

Bei Interesse kann zu diesem Thema über die Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe eine Kopie des 50-minütigen Dokumentar-Fernsehfilms der Regisseurin Katja Esson „Adam - Lebensretter aus der Retorte“, der 2003 unter Mitwirkung von Fanconi-Anämie-Familien aus den USA und Deutschland entstand, zur privaten Nutzung angefordert werden (vgl. Anhang E).]

Risiken

Amniozentese und Chorionzottenbiopsie sind relativ sichere Methoden. Es besteht jedoch ein Restrisiko für Fehlgeburten oder andere Komplikationen nach einer solchen Prozedur. Die Risiken gelten aber derzeit als so gering, dass diese Methoden allen Patienten empfohlen werden sollten, bei denen ein Risiko für Kinder mit genetischen Krankheiten vorliegt.

Die Präimplantations-Gendiagnostik ist immer noch ein sehr neues Verfahren und die Risikoerfassung für den Embryo ist noch nicht abgeschlossen. Bisher gibt es keinen gemeldeten Anstieg von Geburtsfehlern bei Neugeborenen nach einer solchen Maßnahme oder den Anstieg eines speziellen Geburtsfehlers.

Laboruntersuchungen

Chromosomenbruchanalyse

Die Standarddiagnose für Fanconi-Anämie ist die Chromosomenbruchanalyse. Dabei werden die Zellen DNA-schädigenden Stoffen

ausgesetzt, insbesondere MMC (Mitomycin C) oder DEB (Diepoxybutan). Die chromosomale Diagnose beruht auf der Beobachtung von erhöhter Chromosomenbrüchigkeit im Vergleich zu Zellen von gesunden Personen. Da diese Diagnostik auf der Darstellung von Chromosomen beruht, ist es gleichzeitig möglich, herauszufinden, ob das ungeborene Kind z. B. Down-Syndrom hat.

DNA-Diagnostik

Für die bereits identifizierten und charakterisierten Gene der Fanconi-Anämie ist es inzwischen möglich, die spezifische krankheitsverursachende Mutation auch pränatal festzustellen [sog. direkte DNA-Analyse]. Nicht jede Familie hat die gleiche molekulare Veränderung, so dass die direkte DNA-Analyse die Kenntnis der gesuchten Mutation voraussetzt [vgl. Kapitel 18]. In diesen Fällen kann dann DNA aus Amnionzellen oder Chorionzotten für die Mutationsanalyse gewonnen werden. [Für Familien ohne bekannte Mutation, aber mit bekannter Komplementationsgruppe kann auch eine pränatale Diagnostik angeboten werden, wobei die entsprechenden Chromosomen in der Familie verfolgt werden (sog. indirekte DNA-Analyse)].

Andere Testverfahren

Es ist möglich, dass in manchen Familien zusätzliche genetische Risiken bestehen, die an der gleichen pränatalen Zellprobe untersucht werden können. Die genaue Beschreibung dieser Risiken ist eine der wesentlichen Aufgaben genetischer Beratung. Weiterhin bestünde rein technisch die Möglichkeit, mit Hilfe der gleichen entnommenen Proben eine eventuelle Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen dem noch ungeborenen und einem in der Familie betroffenen FA-Kind festzustellen. Genetische Beratungsstellen oder in medizinischer Genetik erfahrene Ärzte sind Ansprechpartner für alle Fragen, die sich im Zusammenhang mit der pränatalen Diagnostik ergeben.

Kapitel 20

Mosaik-Bildung bei Fanconi-Anämie

Prof. Dr. med. Holger Höhn

Institut für Humangenetik, Universität Würzburg

Als „*Mosaik*“ bezeichnet man die Existenz von genetisch unterschiedlichen Zellen in einem Organismus. Mosaik-Patienten haben sowohl typische FA-Zellen als auch selbstkorrigierte Zellen in ihrem Körper. Typische FA-Zellen sind genetisch „*homozygot*“ bzw. „*compound heterozygot*“. Das heißt, sie tragen Mutationen auf beiden Kopien eines FA-Gens, während selbstkorrigierte Zellen nur „*einfach heterozygot*“ sind, was bedeutet, dass nur eine der beiden Genkopien genetisch defekt ist.

Nach anfänglichen Einzelberichten wurde das Phänomen der Mosaik-Bildung bei der Fanconi-Anämie 1997 von der Arbeitsgruppe um Prof. Hans Joenje ausführlich beschrieben [vgl. Literaturhinweise Seite 198 (1)]. Wenn die Selbstkorrektur in einer *Stammzelle* des Knochenmarks erfolgt, so sind alle Nachkommen dieser Stammzelle „geheilt“ und erlangen offenbar einen Wachstumsvorteil gegenüber den ursprünglichen FA-Zellen.

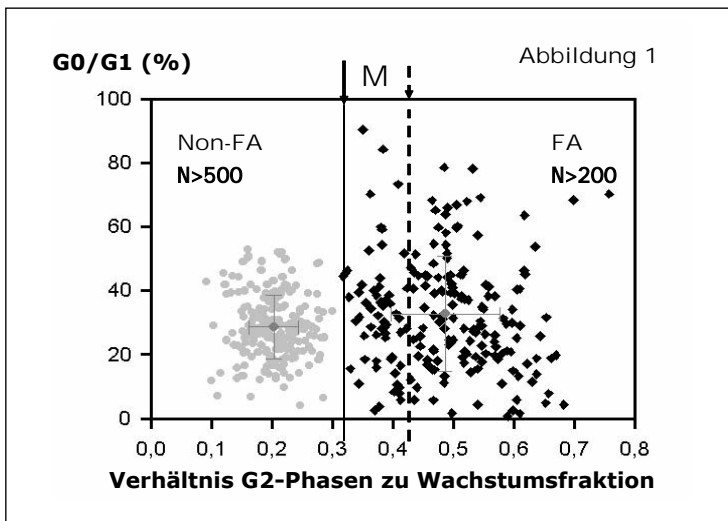
Diesen Wachstumsvorteil erkennt man daran, dass die ursprünglichen FA-Zellen im Verlaufe von mehreren Jahren im peripheren Blut immer mehr ausverdünnt werden, bis nur noch die korrigierten Zellen vorhanden sind. Dieser bei Mosaik-Patienten beobachtete *Wachstumsvorteil* der selbstkorrigierten Zellen spricht dafür, dass auch im Reagenzglas genetisch korrigierte und in den Körper zurückgegebene (Stamm-) Zellen therapeutisch erfolgreich sein können.

Die bei den Mosaik-Patienten beobachtete „natürliche“ Gentherapie ist ein entscheidender Hinweis dafür, dass eine im Reagenzglas durchgeführte „künstliche“ Gentherapie bei FA-Patienten prinzipiell ebenfalls erfolgreich sein könnte.

Wenn ein *komplettes somatisches Mosaik* vorliegt, d. h. wenn alle Zellen des peripheren Blutes nur noch eine statt zwei defekte Kopien eines FA-Gens aufweisen, kann die Diagnose „FA“ nicht mehr durch die Chromosomen- oder Zellzyklus-Untersuchung der peripheren Blutzellen bestätigt werden, da sich diese selbstkorrigierten (nunmehr einfach heterozygoten) Zellen wie völlig normale Zellen verhalten. Sie sind also nicht mehr MMC- oder DEB-überempfindlich, und sie zeigen keine Zellzyklus-Defekte.

Im Falle eines solchen kompletten Mosaiks kann die klinische Verdachtsdiagnose FA nur mit Hilfe der Untersuchung von *Hautfibroblasten* bestätigt werden, da in den Zellen des Hautbindegewebes weiterhin beide Kopien des jeweiligen FA-Gens defekt sind. Hautfibroblasten von Mosaik-Patienten sind daher weiterhin MMC-empfindlich, auch wenn die Blutzellen komplett unempfindlich geworden sind.

Bei der Diagnostik der FA entsteht der Verdacht auf ein Mosaik, wenn sich im peripheren Blut eine Mischung von FA- und selbstkorrigierten Zellen befindet. Bei der Chromosomenanalyse sieht man in solchen Fällen eine Mischung von stark betroffenen Zellen (mit mehr als 10 Brüchen pro Metaphase) und intakten Zellen ohne jegliche Chromosomenbrüche. Bei der Zellzyklus-



analyse entsteht der Verdacht auf eine Mosaik-Bildung, wenn sich das Verhältnis der Summe der G₂-Phasen zur Wachstumsfraktion im Bereich zwischen Normalwerten und typischen FA-Werten bewegt.

Im Beispiel der Abbildung 1 ist der Mosaik-„verdächtige“ Bereich zwischen 0,3 und 0,4 durch ein „M“ gekennzeichnet. Beim Vorliegen eines kompletten Mosaiks verhalten sich die Patienten-Blutzellen jedoch wie die Zellen von gesunden Spendern, d. h. die Werte fallen in den Bereich unter 0,3 und können daher nicht mehr als FA-Zellen erkannt werden.

An die Möglichkeit einer Mosaik-Bildung sollte man denken, wenn folgende Befunde vorliegen:

1. spontane Verbesserung der Blutwerte eines Fanconi-Anämie-Patienten;
2. ein Mischbefund von normalen und FA-typischen Zellen bei der Testung des peripheren Blutes auf Chromosomenbrüchigkeit oder Zellzyklusarrest;
3. Vorhandensein von MMC-resistenten Zellen im peripheren Blut bei weiterhin MMC-empfindlichen Hautfibroblasten;
4. MMC- oder DEB-Resistenz einer B-Zell-derivierten, lymphoblastoiden Zelllinie eines FA-Patienten.

Der Verdacht einer Mosaik-Bildung entsteht also bei einer graduellen Verbesserung der Blut-, Chromosomen- und Zellzykluswerte.

Allerdings muss ein milder Krankheitsverlauf nicht immer auf eine Mosaik-Bildung hinweisen. Wir kennen inzwischen genügend Beispiele von erwachsenen FA-Patienten mit relativ mildem Krankheitsverlauf, die in ihren Blutzellen kein Mosaik, sondern nur typische FA-Zellen aufweisen. Man geht davon aus, dass diese FA-Patienten Mutationen tragen, die nicht zu einem völligen Funktionsverlust des betroffenen FA-Gens führen und daher weniger schwere Auswirkungen haben (sogenannte „milde“ Mutationen).

Um die Mechanismen der Mosaik-Bildung besser zu verstehen, wurden die Blut- und Hautzellen von 5 Mosaik-Patienten durch die Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Detlev Schindler (Uni Würzburg) und PD Dr. Helmut Hanenberg (Uni Düsseldorf) untersucht (2). Als Ursache der spontanen Verbesserung der Blut- und Zellzykluswerte konnte die molekulare Selbstkorrektur einer der beiden defekten Genkopien nachgewiesen werden.

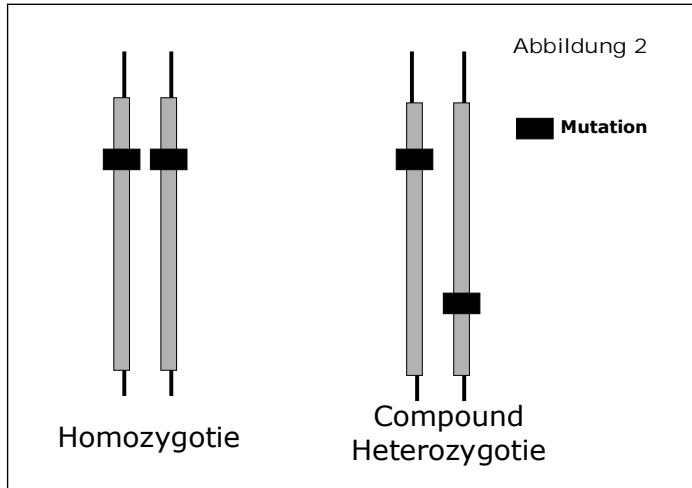
Durch diese Selbstkorrektur wird eine der beiden Genkopien des mutierten FA-Gens wieder in ihrer normalen „Wild-Typ“-Form hergestellt. Alle Tochterzellen der selbstkorrigierten Zelle erhalten eine defekte, aber auch eine intakte Kopie des jeweiligen FA-Gens, was für eine normale Zellfunktion ausreicht. Die einfach heterozygoten Eltern von FA-Patienten sind ja deshalb gesund, weil sie über zumindest *eine* intakte Kopie (= Allel) des jeweiligen FA-Gens verfügen.

Bei *autosomal-rezessiv* vererbten Krankheiten, wie der Fanconi-Anämie, kommt es bekanntlich nur zum Ausbruch der Krankheit, wenn *beide* Kopien eines FA-Gens mutiert und damit defekt sind.

Wenn die krankheitsverursachende Mutation auf beiden Kopien eines FA-Gens identisch ist und sich an der jeweils gleichen Stelle im Gen befindet, spricht man von klassischer „*Homozygotie*“. Wenn sich die krankheitsverursachende Mutation auf den beiden Kopien eines FA-Gens an verschiedenen Stellen befindet, spricht man von „*compound Heterozygotie*“ (vgl. Abb. 2).

In ihrer Auswirkung entspricht die „*compound Heterozygotie*“ der klassischen „*Homozygotie*“, weil *beide* Kopien des jeweiligen Gens defekt sind. Bei einer „*compound Heterozygotie*“ ist die Art der beiden Mutationen oft unterschiedlich. Zum Beispiel findet sich eine Punktmutation (Änderung eines Basenpaares) auf der einen Kopie und eine Deletion (Verlust von Basenpaaren) auf der anderen Kopie des defekten FA-Gens.

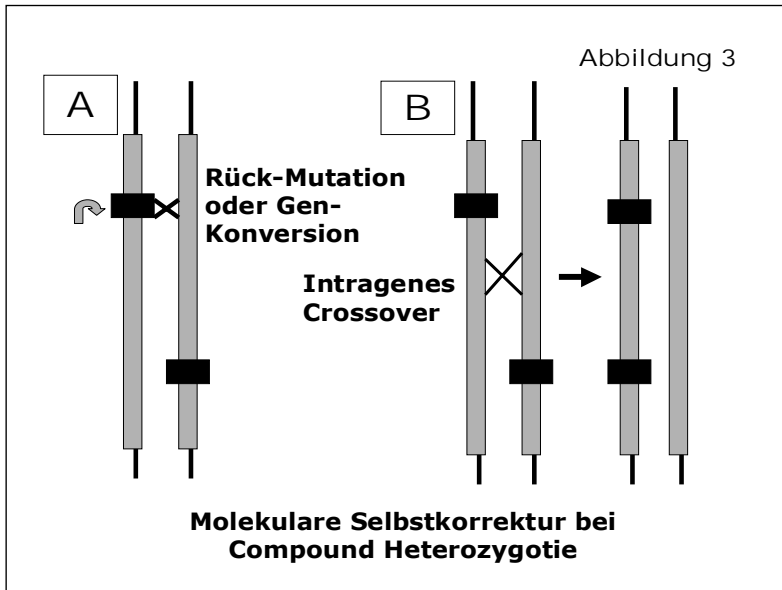
Im Falle der 5 Würzburger FA-Mosaik-Patienten wurde zunächst die jeweilige Komplementationsgruppe mit Hilfe der von Dr. Hanenberg entwickelten viralen Vektoren bestimmt. Dies musste in Hautzellen erfolgen, da das Blut der Patienten bereits eine



Mischung von defekten und korrigierten Zellen enthielt. Ein Patient wurde so der Komplementationsgruppe FA-C zugeordnet, die anderen vier der Komplementationsgruppe FA-A.

Danach wurde die Art der Mutationen in den jeweiligen Genen (*FANCC* und *FANCA*) bestimmt und zwischen Blut- und Hautzellen verglichen. Dabei zeigte es sich, dass in den Hautzellen jeweils 2 Kopien, im überwiegenden Teil der Blutzellen jedoch nur noch eine Kopie des jeweiligen FA-Gens defekt war. Alle Patienten waren in ihren Hautzellen „compound heterozygot“, während zumindest ein Teil der Blutzellen einfache Heterozygotie aufwies. Die zweite, ursprünglich ebenfalls defekte Genkopie hatte sich in einer Vorläufer-Blutzelle offenbar selbst korrigiert.

Als Mechanismus dieser Selbstkorrektur konnte bei dem FA-C-Patienten ein sogenanntes „*intragenes Crossover*“ plausibel gemacht werden, wie es bereits 1997 von der Amsterdamer Gruppe nachgewiesen wurde (1). Bei diesem Vorgang kommt es durch einen Austausch innerhalb des *FANCC*-Gens zu einer Genkopie, welche zwei Mutationen trägt und einer Genkopie ohne Mutation (dargestellt in Abbildung 3B). Die resultierenden Zellen sind daher wiederum einfach heterozygot und normal funktionsfähig.



Bei dem Würzburger FA-C-Patienten hatte sich die Selbstkorrektur offensichtlich nur auf eine Vorläuferzelle der *lymphatischen* Zellreihe beschränkt, denn es kam nicht zu einer Verbesserung der übrigen Blutwerte.

Bei den vier Mosaik-Patienten der Komplementationsgruppe FA-A muss die Selbstkorrektur jedoch in einer gemeinsamen Vorläuferzelle („Stammzelle“) *aller* Blutreihen stattgefunden haben, denn nicht nur die Lymphozyten, sondern auch die Erythrozyten, die Granulozyten und die Thrombozyten zeigten im Verlauf von 3 bis 6 Jahren einen deutlichen Anstieg (vgl. Abb. 4).

Die Selbstkorrektur („natürliche Gentherapie“) einer blutbildenden *Stammzelle* wurde zum ersten Mal von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Arleen Auerbach in New York beschrieben (3). Die Tochterzellen von solchen selbstkorrigierten Blutstammzellen erlangen offensichtlich einen *Wachstumsvorteil* gegenüber den nichtkorrigierten Zellen, denn sonst wäre die Zunahme der korrigierten Zellen im peripheren Blut, und damit die deutliche Verbesserung der Blutwerte, nicht zu erklären.

Abbildung 4

**Zeitlicher Verlauf der Verbesserung
der Blutwerte bei einem Mosaik-Patienten**

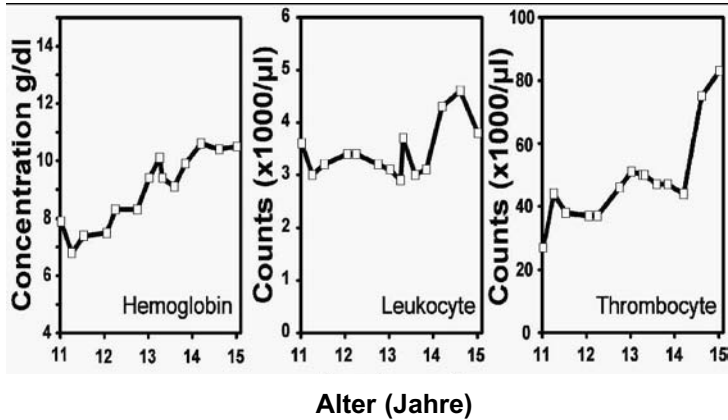
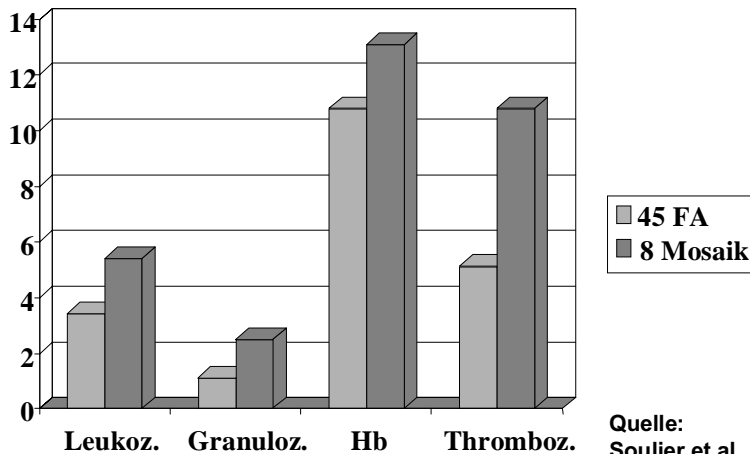


Abbildung 5

**Vergleich der Blutwerte zwischen
8 Mosaik- und 45 Nicht-Mosaik-Patienten**



Quelle:
Soulier et al,
Blood, 2004

Dass es im Verlauf der Mosaik-Bildung zu einer deutlichen Verbesserung der Blutwerte kommt, wird von einer französischen Studie der Gruppe von Prof. Dr. Eliane Gluckman eindrücklich bestätigt. In dieser Studie wurden die Blutwerte von 8 Mosaik-Patienten mit denen von 45 Nicht-Mosaik-Patienten verglichen (4). Wie die Abbildung 5 zeigt, hatte die Gruppe der Mosaik-Patienten signifikant bessere Blutwerte als die Gruppe der Nicht-Mosaik-Patienten.

Bei der Untersuchung des Mechanismus der molekularen Selbstkorrektur der Würzburger FA-A-Mosaik-Patienten ergab sich ein überraschendes Ergebnis: Bei allen vier Patienten hatte sich auf einer Kopie des *FANCA*-Gens die ganz normale „Wild-Typ“-Basenpaarfolge wiederhergestellt (vgl. Abb. 6).

Korrektur der ursprünglichen Mutation durch Genkonversion oder Rückmutation bei 4 FANCA-Patienten **Abbildung 6**

Patient	Ex-on	Krankheitsverursachende Mutation	Reversion = intakte DNA-Sequenz
1	10	A[GGAGTAGTCCTCC]	A[GGAGCAGTCCTCC]
2	10	TA[GGAGGAGTCTCC]	CA[GGAGGAGTCTCC]
3	11	CCC <u>G</u> GGA	CCCT <u>G</u> GA
4	29	<u>C</u> AGCAGG	<u>C</u> GGCAGG

Dafür gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten: Zum einen kann eine sogenannte „Genkonversion“ erfolgt sein, bei der die intakte, homologe Genkopie als Matrize für die Korrektur dient, oder es handelt sich schlicht und einfach um eine *Rückmutation*, d. h. der mutierte DNA-Baustein wurde durch eine weitere Mutation wieder in seinen ursprünglichen Zustand zurückversetzt (vgl. Abb. 3A).

Wie häufig ist Mosaizismus bei Fanconi-Anämie?

Hierzu gibt es mehrere Anhaltspunkte. Zum einen wird die Häufigkeit von MMC-resistenten (und damit revertierten) lymphoblastoiden (B-Zell-)Linien von den meisten Labors zwischen 15 und 30% angegeben. Zum anderen fanden sich in der bereits zitierten französischen Studie (4) unter 53 FA-Betroffenen 8 Mosaik-Patienten (15%). Die Würzburger Zellzyklusdaten (vgl. Abb. 1) weisen ebenfalls darauf hin, dass zumindest jeder fünfte FA-Patient im Laufe seines Lebens ein Mosaik entwickelt. Da FA-A die häufigste Untergruppe ist, gehören auch die meisten der bisher beschriebenen Mosaik-Patienten der Gruppe FA-A an. Darüber hinaus sind jedoch eine Reihe von Mosaik-Patienten der Gruppen FA-C und FA-D2 bekannt.

Wann kann man mit einer molekularen Selbstkorrektur einer der beiden Gen-Kopien eines FA-Gens und damit der Entstehung eines Mosaik-Zustands rechnen?

Ein Faktor, der die Selbstkorrektur begünstigt, ist das Vorliegen einer „compound Heterozygotie“. Denn wenn die jeweiligen Mutationen auf den beiden Kopien eines FA-Gens nicht identisch, sondern verschieden angeordnet sind, können Mechanismen wie intragenes Crossover oder Genkonversion ihre heilende Wirkung entfalten (vgl. Abb. 3). Compound Heterozygotie findet man vor allem bei Patienten, die zu den Fanconi-Anämie-Komplementationsgruppen A, C, D1 und D2 gehören.

Die Amsterdamer Gruppe von Prof. Joenje hat jedoch bereits 1999 gezeigt, dass es auch bei klassisch homozygoten Patienten zumindest zu einer teilweisen Selbstkorrektur kommen kann, und zwar durch den Mechanismus einer „kompensatorischen“ Zweit-Mutation, welche die Wirkung der ursprünglichen, krankheitsverursachenden Mutation auf einer der beiden Genkopien zumindest teilweise aufhebt (5).

Insgesamt kann man sagen, dass die genetische Instabilität von FA-Zellen, die leider ein Risikofaktor für das Versagen des Knochenmarks sowie für die Entstehung von Leukämien und Tumoren

ist, auf der anderen Seite auch die molekulare Selbstkorrektur und damit die Mosaik-Entstehung begünstigen kann. Falls die molekulare Selbstkorrektur eine Stammzelle des Knochenmarks betrifft, kommt es im Verlauf von mehreren Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Blutwerte als Ausdruck eines Wachstumsvorteils der genetisch korrigierten Blutzellen (1, 2, 4). Es erscheint jedoch sehr schwierig, die Chancen der Mosaik-Bildung z. B. durch Medikamenteneinsatz gezielt zu erhöhen ohne dabei gleichzeitig das Leukämie- und Krebsrisiko zu erhöhen.

Es ist noch unbekannt, ob die Nachkommenschaft einer einzigen, selbstkorrigierten Knochenmarkstammzelle ausreicht, um für lebenslangen Nachschub an intakten Blutzellen zu sorgen. Theoretisch ist dies zwar zu erwarten, aber eine definitive Beantwortung dieser Frage wird erst nach einer Langzeitbeobachtung von einer größeren Zahl von Mosaik-Patienten möglich sein. Der Würzburger Arbeitsgruppe sind inzwischen 2 Mosaik-Patienten bekannt, bei denen sich die jahrelange Verbesserung der Blutwerte wieder abgeschwächt hat. Entgegen der theoretischen Erwartungen könnte es also sein, dass eine einzige selbstkorrigierte Blutstammzelle nicht ausreicht, um den Körper lebenslang mit Blutzellen zu versorgen.

Ein weiterer problematischer Aspekt der Mosaik-Bildung betrifft die Knochenmarkstransplantation. Da sich im Blut von Mosaik-Patienten sowohl korrigierte als auch ursprüngliche FA-Zellen befinden, reicht eine niedrig dosierte Cyclophosphamid-Gabe zwar aus, um die FA-Zellen auszuschalten, während die selbstkorrigierten Zellen gegenüber der Konditionierung sehr viel weniger empfindlich sind und daher überleben. Dies kann nach der Transplantation zu Komplikationen führen. Vor jeder geplanten Transplantation sollte daher ein möglicher Mosaik-Status des Patienten überprüft werden.

Literaturhinweise:

1. Lo Ten Foe JR, Kwee ML, Rooimans MA, Oostra AB, Verman AJP, van Weel M, Pauli RM, Shahidi NT, Dokal I, Roberts I, Altay C, Gluckman E, Gibson RA, Mathews CG, Arwert F, Joenje H: Somatic mosaicism in Fanconi Anemia: Molecular basis and clinical significance. *European Journal of Human Genetics* 5:137-148 (1997)

2. Gross M, Hanenberg H, Lobitz S, Friedl R, Herterich S, Dietrich R, Gruhn B, Schindler D, Hoehn H: Reverse mosaicism in Fanconi anemia: natural gene therapy via molecular self-correction. *Cytogenetic and Genome Research* 98:126-135 (2002)
3. Gregory JJ, Wagner JE, Verlander PC, Levran O, Batish SD, Eide CR, Steffenhagen A, Hirsch B, Auerbach AD: Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 98:319-329 (2001)
4. Soulier J, Leblanc T, Larghero J, Dastot H, Shimamura A, Guardiola P, Esperou H, Jubert C, Feugeas JP, Henri A, Toubert A, Socie G, Baruchel A, Sigaux F, D'Andrea AD, Gluckman E: Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi Anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood*, September 21, 2004
5. Waisfisz Q, Morgan NV, Savino M, de Winter JP, van Berkel CG, Hoatlin M, Lanzano L, Gibson RA, Arwert F, Savoia A, Mathew CG, Pronk J, Joenje H: Spontaneous functional correction of homozygous Fanconi anemia alleles reveals novel mechanistic basis for reverse mosaicism. *Nature Genetics* 22:379-383 (1999)

Kapitel 21

Gewebetypisierung und Spenderauswahl für hämatopoetische Stammzelltransplantationen: HLA-System und Transplantationsgenetik

Prof. Dr. med. John A. Hansen

Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA (*übersetzt und modifiziert von Dr. med. Wolfram Ebell, Charité, Berlin*)

Einleitung

Die Transplantation eines Organs von einem Individuum auf ein zweites löst Reaktionen aus, die den Abwehr-/Immun-Reaktionen nach Infektionen oder Impfungen ähneln. Wenn diese ausreichend stark verlaufen, kann es zur Abstoßung (Empfänger-gegen-Spender-Reaktion) oder umgekehrt zur Graft-versus-Host-Reaktion (Spender-gegen-Empfänger-Reaktion) kommen. Zur Abstoßung kommt es, wenn ausreichend viele und noch funktionstüchtige Abwehrzellen des Patienten die Radio-/Chemotherapie vor Transplantation überleben. Somit ist also zur Vermeidung einer solchen Abstoßung bei den meisten Erkrankungen eine ausreichende Unterdrückung des Abwehrsystems (Immunsuppression) **vor** Transplantation nötig.

Umgekehrt können Immunzellen, die sog. T-Lymphozyten, mit den Transplantaten übertragen werden und beim Empfänger eine Reaktion auslösen, die Graft-versus-Host-Reaktion (GVH-Reaktion oder GVHD) genannt wird. Zur Vermeidung oder Verminderung dieser GVH-Reaktion ist entweder eine ausreichende Immunsuppression **nach** Transplantation oder eine Entfernung der besagten T-Lymphozyten aus dem Transplantat vor der Gabe erforderlich.

Der Schweregrad beider Transplantationsreaktionen hängt wesentlich davon ab, wie gut die Gewebemerkmale von Spender

und Empfänger übereinstimmen, die von den Genen des HLA-Systems bestimmt werden.

Das HLA-System

Die HLA-Merkmale werden von einer Gruppe nahe verwandter Gene kontrolliert, die als „Major-Histokompatibilitäts-Komplex“ (MHC) bezeichnet werden (Abb. 1). HLA-Merkmale finden sich auf der Oberfläche fast aller Zellen. Sie werden von fremden T-Lymphozyten erkannt und können mit speziellen HLA-Seren nachgewiesen werden. Die individuellen Gene, die für die HLA-Merkmale zuständig sind, werden als „Allele“ bezeichnet.

Die früher übliche serologische Testmethode kann die HLA-Merkmale bestimmten Gruppen zuordnen. Diese Methode erlaubt aber keine Feintypisierung. So stellen z. B. die beiden Merkmale DRB1*0401 und DRB1*0405 verschiedene Allele dar. Mit der serologischen Methode würden beide aber als DR04 typisiert. Obwohl die Merkmale DRB1*0401 und DRB1*0405 nahe verwandt sind, können sie doch von T-Zellen als unterschiedlich erkannt werden. Damit ist ein solcher Unterschied durchaus funktionell bedeutsam, und eine Spenderauswahl nach dem sehr groben Merkmal DR04 wäre nicht ausreichend, um eine genetische Übereinstimmung zu garantieren.

Die Gene des HLA-Systems liegen auf dem kurzen Arm von Chromosom 6, und zwar als Paar, von dem die eine Hälfte (Haplotyp) vom Vater, die zweite von der Mutter stammt. Auf jedem Haplotyp befinden sich wenigstens 6 verschiedene HLA-Merkmalgruppen, die für die Transplantation bedeutsam sind.

Die Merkmale HLA-A, B und C werden als Klasse I zusammengefasst, die Merkmale HLA-DR, DQ und DP als Klasse II. Die Klasse-I-Antigene bestehen an der Zelloberfläche aus zwei Eiweißketten, dem sog. Beta-2-Mikroglobulin und einer schweren, sog. Alpha-Kette, die von den HLA-A, B und C Genen bestimmt (kodiert) werden. Die Klasse-II-Antigene bestehen ebenfalls aus zwei Eiweißketten, die jeweils von den HLA-DR, DQ und DP

Alpha-Genen sowie den HLA-DR, DQ und DP Beta-Genen ko-
diert werden. Schematisch ist dies in der Abb. 1 dargestellt.

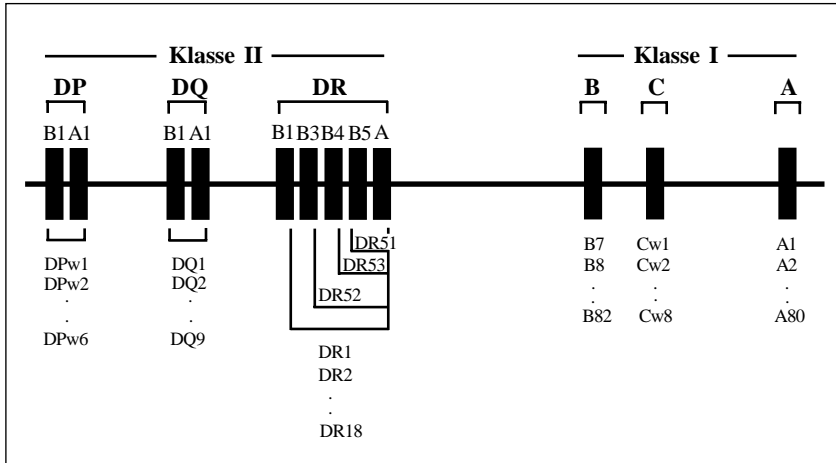


Abb. 1: HLA-System

Die HLA-Gene werden, wie bereits erwähnt, je zur Hälfte von
Vater und Mutter vererbt. Diese als Haplotyp bezeichneten Häl-
ften verteilen sich innerhalb einer Familie wie folgt (Abb. 2).

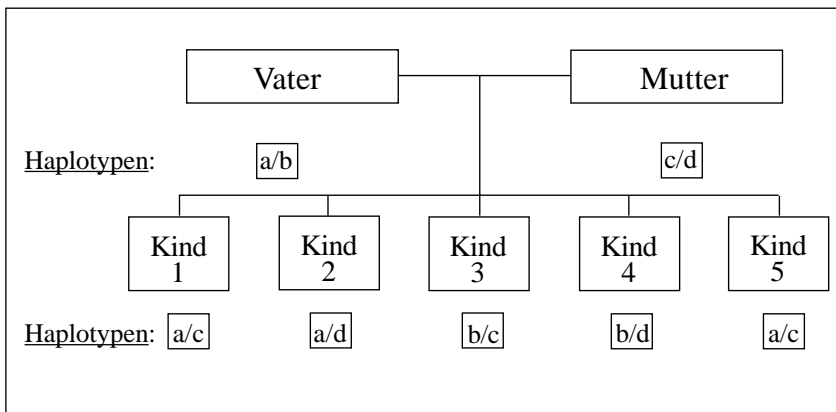


Abb. 2: Vererbung des HLA-Musters

In diesem schematischen Beispiel vererbt der Vater die beiden Haplotypen a und b, die Mutter die Haplotypen c und d. Daraus ergibt sich eine Kombinationsmöglichkeit von 4 Haplotypen (a/c, a/d, b/c, b/d), die an die Kinder weitergegeben werden können und jeweils die bereits beschriebenen HLA-Merkmale A, B, C, DR, DQ und DP beinhalten. Statistisch wäre das 5. Kind wieder mit dem 1. Kind identisch. In der Praxis kann dies aber schon ein einziges Geschwisterkind sein - oder trotz zahlreicher Geschwister kein einziges dieser Kinder.

Lassen Sie uns auf die einzelnen HLA-Merkmale A, B, C (Klasse I), und DR, DQ, DP (Klasse II) zurückkommen. Wie schon erwähnt, bestehen die Merkmale A, B und C an der Zelloberfläche aus zwei Eiweißketten. Eine davon, das Beta-2-Mikroglobulin, unterscheidet sich nicht von Individuum zu Individuum. Die zweite, sog. schwere Kette, wird jedoch durch die entsprechenden HLA-Gene der Klasse I kodiert und weist eine große Vielfältigkeit (Polymorphismus) auf.

Die Merkmale DR, DQ und DP bestehen aus jeweils zwei schweren Ketten (Alpha- und Beta-Kette), die beide von HLA-Genen der Klasse II (A-Gen und B-Gen) kodiert werden. Die Alpha-Ketten (A-Gene) unterscheiden sich von Individuum zu Individuum nicht, während die Beta-Ketten (B-Gene) wiederum vielfältig sind. Die DR-Merkmale 1-18 entstehen aus einer Kombination des DRA- und DRB1-Gens. Gelegentlich kommen die Merkmale DR52 durch Kombination des DRA-Gens mit dem DRB3-Gen, DR53 durch Kombination des DRA-Gens mit dem DRB4-Gen sowie DR51 durch Kombination des DRA-Gens mit dem DRB5-Gen hinzu. Auch die HLA-Merkmale DQ und DP bestehen aus einer Alpha- und Beta-Kette, die von den beiden Genpaaren DQA1/DQB1 sowie DPA1/DPB1 kodiert werden.

Die HLA-Merkmale (Antigene) und ihre zugehörigen Gene (Allele) werden nach einer festen Übereinkunft benannt. Die Antigene an der Zelloberfläche, die mit der serologischen Methode typisiert werden, erhalten eine 2-stellige Zahl (z. B. A 02, DR 04, DR 11 etc.). Die Gen-Typisierung der HLA-Allele resultiert hingegen in einer 4- oder 5-stelligen Zahl. Zusätzlich weist ein Sternchen darauf hin, dass eine Gen-Typisierung (DNA-Typisierung) durch-

geführt wurde (z. B. A*0201, A*0202, DRB1*0401 etc.). Eine solche DNA-Typisierung kann *niedrigauflösend* sein (z. B. A*02XX, DRB1*04XX etc.) und entspricht von der Qualität in etwa der serologischen Typisierung. Oder sie kann idealerweise *hochauflösend* sein (z. B. A*0201, A*0202 etc.).

Die HLA-Typisierung

Aus dem oben Gesagten ergibt sich, dass es zwei Typisierungsmöglichkeiten gibt, nämlich die serologische Typisierung und die Gen-Typisierung. Die Technik dieser Typisierungen und die daraus resultierende Spenderauswahl haben sich dabei in den letzten zwei Jahrzehnten erheblich verbessert.

Serologische Typisierung

Für eine solche Typisierung werden Antikörper bzw. Antisera eingesetzt, die von transfundierten Patienten oder Frauen gewonnen werden, die mehrere Schwangerschaften hinter sich haben und dadurch in der Schwangerschaft gegen die vom Vater vererbten HLA-Merkmale des Kindes sensibilisiert wurden. Diese Methode war der Standard über mehr als 30 Jahre.

Die auf diese Weise gewonnenen Antikörper erkennen jedoch nicht alle individuellen Unterschiede des HLA-Systems, die im Gegensatz zu den Antikörpern von T-Zellen erkannt werden können und somit für die Transplantation relevant sind. Die serologische Typisierung dient deshalb heute allenfalls der Erstauswahl eines Spenders. Um alle genetischen HLA-Varianten feststellen und damit eine möglichst exakte Spenderwahl treffen zu können, wird die Gen-Typisierung hinzukommen müssen.

Gen-Typisierung

Die Gen-Typisierung deckt entweder direkt die individuelle HLA-Sequenz der Kernsäuren (Nukleinsäuren) auf und wird dann als

„DNA-Sequenzierung“ bezeichnet, oder sie bedient sich indirekter Methoden, die SSP oder SSOP genannt werden und auf dem Einsatz spezifischer DNA-„Primer“ bzw. Sonden beruhen. Hinzu kommt die „Polymerase-Kettenreaktion“ (PCR), die zuvor das zu untersuchende DNA-Segment vervielfältigt (amplifiziert). Die Qualität der indirekten Methoden mittels SSP bzw. SSOP entspricht einer hochauflösenden Typisierung, hängt jedoch von der Untersuchungsstrategie und der Zahl der eingesetzten „Primer“ bzw. Sonden ab. Die Sequenzierung ist demgegenüber die sicherste, aber auch die teuerste und aufwendigste Methode, und somit schwerlich in großem Stil durchführbar.

Heute werden in vielen HLA-Laboratorien immer noch beide Methoden angewandt. Dabei dient die serologische Typisierung eher der Bestimmung der HLA-Merkmale A, B und C, während die Merkmale DR, DQ und DP mittels Gen-Typisierung bestimmt werden.

Auch wenn alle diese hochauflösenden Verfahren laborintensiv und zeitaufwendig sind, besteht heute doch die Übereinkunft, dass diese Methoden zur exakten HLA-Allel-Bestimmung und optimalen Spenderauswahl notwendig sind und ganz sicher in den nächsten Jahren noch weiterentwickelt werden. Die Erfahrungen zeigen, dass die Gen-Typisierung die früher zusätzlich angewendete „Gemischte Lymphozytenkultur“ ersetzen kann.

HLA-Polymorphismus und Verteilung in der Bevölkerung

Die große Zahl der HLA-Allele und die noch größere Kombinationsmöglichkeit der Allele bei der Zusammensetzung individueller HLA-Haplotypen führt theoretisch zu einer HLA-A, B, C, DR, DQ und DP Genotyp-Vielfalt, die die Zahl der Erdbevölkerung übersteigt.

Andererseits verteilen sich die HLA-Merkmale nicht gleichmäßig. Einige sind häufiger als andere. Auch setzen sich einige Haplotypen überzufällig häufig aus den gleichen Merkmalen zusammen.

So besteht für den Haplotyp HLA-A01, B08, DR03 eine rechnerische Häufigkeit von 0,02%. Die tatsächlich beobachtete Häufigkeit liegt jedoch bei 6,1%. Ein Individuum mit einem solchen häufigen Haplotyp wird also eher einen passenden Spender finden, als ein Patient mit einer seltenen Merkmalskombination.

Spenderauswahl

HLA-identisches Geschwisterkind

Der ideale Spender für eine hämatopoetische Stammzell-Transplantation ist ein gesundes HLA-identisches Geschwisterkind. Die Chance, dass zwei Geschwister HLA-identisch sind, beträgt 25%. Bei der durchschnittlichen Kinderzahl in Nordamerika und den meisten westlichen Industrienationen besteht etwa eine Chance von 30%, ein HLA-identisches Geschwisterkind zu haben. Bei genetischen Erkrankungen ist aber darauf zu achten, dass das potentielle Spenderkind nicht ebenfalls betroffen ist und dann natürlich als Spender entfällt.

HLA-verträgliche unverwandte Spender

Bei Fehlen eines passenden Geschwisterspenders stellt die Transplantation mit einem gut passenden unverwandten Spender heute die Methode der zweiten Wahl dar. Die Suche nach einem unverwandten Spender sollte so früh wie möglich erfolgen, bevor die Krankheitssituation kritisch wird. Die Suchen laufen über nationale Spender-Register und binden, wenn nötig, auch alle internationalen Spender-Banken ein.

Weltweit stehen gegenwärtig mehr als 9 Millionen Freiwilligen-spender zur Verfügung, die wenigstens für die HLA-Merkmale A und B typisiert sind. Mehr als 60% dieser Spender sind bereits auch für das Merkmal DR typisiert [Stand 2005]. Seit ca. 1999 liegt die Chance, einen HLA-A, B, DR identischen Spender zu

finden, bei 80%. Leider liegt die Chance für einige ethnische Minoritäten deutlich niedriger, da sie in den Registern unterrepräsentiert sind. Hier bleibt zu wünschen, dass sich diese Mitbürgergruppen vermehrt als Spender zur Verfügung stellen.

Zahlreiche potentielle Spender, die nach der Ersttypisierung geeignet erscheinen, werden nach der erneuten Typisierung doch entfallen müssen. So liegt die Chance bei 40%, dass ein nach der Ersttypisierung HLA-A, B, DR-identischer Spender auch bei der hochauflösenden DNA-Typisierung DRB1-Allel-identisch ist.

Liegen 2 oder 3 HLA-A, B, DR-identische Spender vor, steigt die Chance auf einen DRB1-identischen Spender auf 65-90%. Legt man die engeren Übereinstimmungskriterien zugrunde, liegt die Chance auf einen solchen idealen Spender insgesamt nicht mehr bei 80%, sondern nur noch bei 50%.

Die Suchdauer betrug 1993 im Durchschnitt noch 5,5 Monate (Schwankungsbreite 1 bis 48 Monate). Heute liegt sie in der Regel unter 3 Monaten, was für die meisten Patienten ausreichend ist. Für Patienten mit schweren aplastischen Anämien, Myelodysplasien und hoher Blastenzahl sowie Hochrisiko-Leukämien kann die Zeit aber immer noch kritisch lang sein. Deshalb ist bei jedem Patienten frühzeitig im Rahmen der Therapieplanung zu klären, ob eine unverwandte Transplantation infrage kommt und ein potentieller Spender zur Verfügung steht.

HLA-partiell-identischer bzw. halbidentischer Familienspender

Das Risiko einer Transplantatabstoßung oder umgekehrt einer Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (GVH-Reaktion) nimmt mit dem Grad der HLA-Differenz zu. Dennoch können Transplantationen ohne weitere Transplantatmodifikationen mit Spendern erfolgreich sein, die lediglich *einen* Unterschied in den HLA-A, B- oder DR-Merkmalen aufweisen.

Besteht mehr als eine HLA-Differenz, muss in der Regel eine Aufarbeitung des Transplantats zur Vermeidung einer ansonsten tödlich verlaufenden GVH-Reaktion durchgeführt werden. Dabei

werden entweder die kritischen T-Lymphozyten aus dem Transplantat entfernt, oder umgekehrt die benötigten Stammzellen so angereichert, dass sie keine kritische Zahl an T-Zellen mehr enthalten.

Leider sind solche HLA-differenten Transplantationen bei Patienten mit Fanconi-Anämie (aber auch mit anderen Erkrankungen) nicht in gleicher Weise erfolgreich, wie solche mit HLA-passenden Geschwistern oder unverwandten Spendern. Zumal solche HLA-differenten Transplantationen eine intensivere Vorbehandlung (Konditionierung) zur Verhinderung einer Abstoßung und eine verstärkte Immunsuppression zur Vermeidung einer GVH-Reaktion erfordern, und dies gerade von Fanconi-Anämie-Patienten nicht gut vertragen wird. Sie stellen also allenfalls die Methode der dritten Wahl dar.

Zusammenfassung

Das Vorhandensein eines Spenders und die ideale HLA-Übereinstimmung stellen immer noch begrenzende Faktoren für Patienten dar, die einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation bedürfen. Die Wahl des richtigen Transplantationszeitpunkts kann kritisch für den Erfolg sein, und eine Spendersuche bleibt zeitaufwendig. Deshalb sollte frühzeitig im Rahmen der Therapieplanung eine eventuelle Transplantation bedacht werden, um die zeitgerechte Identifizierung eines passenden Spenders sicherzustellen.

Die Kriterien für die Spenderauswahl entwickeln sich ständig weiter. Wenn immer möglich, sollte die Suche so lange fortgeführt werden, bis ein idealer Spender gefunden wird. Jeder HLA-Allel-Unterschied erhöht das Risiko der Transplantatabstoßung und der GVH-Reaktion. Die Risiken solcher HLA-differenten Transplantationen haben in der Vergangenheit gerade bei Fanconi-Anämie-Patienten zur Vorsicht geraten.

Wirksamere immunsuppressive Therapien und weniger toxische Maßnahmen zur Beseitigung maligner Zellen sind nötig, um die

Transplantation zukünftig sicherer und effektiver zu machen und diese lebensrettende Maßnahme einer größeren Zahl von Patienten zukommen zu lassen.

Kapitel 22

Stammzellen und Stammzelltransplantation

Dr. med. Wolfram Ebell

Leiter der Pädiatrischen Knochenmarktransplantationseinheit der Charité, Universitätsmedizin Berlin

Einleitung

Zu Recht besteht zurzeit die optimistische Annahme, dass die Übertragung gesunder Stammzellen auch von unverwandten Spendern bei Fanconi-Anämie-Patienten in Zukunft erfolgreicher sein wird, als dies in der Vergangenheit der Fall war. Dennoch bleibt die Entscheidung zur Stammzelltransplantation (Knochenmarktransplantation) auch weiterhin schwierig, da sie mit nicht unerheblichen Risiken verbunden ist, die in der Frühphase nach Transplantation als lebensbedrohliche Komplikationen oder Jahre nach Transplantation als Begünstigung von Spätumoren auftreten können.

Stammzellen

Was sind Stammzellen? Es handelt sich dabei um sehr unreife Vorläuferzellen, die nicht nur ausreifen sondern auch sich selbst erhalten können. Dies ist Voraussetzung dafür, dass die ständige Blutneubildung mehr als ein Leben lang gewährleistet ist und sich nicht irgendwann erschöpft. Stammzellen bilden also eine eiserne Reserve und die Grundlage dafür, dass auch transplantierte Zellen beim Empfänger bis zum Ende des Lebens funktionstüchtig bleiben, selbst wenn der Empfänger ein kleines Kind und der Spender ein Erwachsener ist.

Die größten klinischen und wissenschaftlichen Erfahrungen gibt es in der Tat mit den Stammzellen der Blutbildung. 1968 sind die ersten Säuglinge erfolgreich transplantiert worden. Dies waren

Kinder mit angeborenen Immunstörungen, die damit zu den am längsten Überlebenden einer solchen Transplantation gehören.

Inzwischen geht der Begriff „Stammzelle“ weit über die blutbildenden Stammzellen hinaus, nachdem in vielen anderen Geweben (z. B. Haut, Leber, Muskeln, Nervengewebe) Zellen mit Stammzell-Charakter nachgewiesen werden konnten.

So beginnt das Leben mit der befruchteten Eizelle und ihren ersten Zellteilungen als „embryonale Stammzelle“, die sich noch zu allen Geweben entwickeln kann, also einen „omnipotenten“ Alleskönner darstellt. Alle späteren Gewebe enthalten wohl nur noch sog. „totipotente“ oder „pluripotente“ Stammzellen, deren Entwicklungsfähigkeit eingeschränkter ist und die als sog. „adulte“ Stammzellen bezeichnet werden.

Die medizinische Nutzung embryonaler Zellen wirft zahlreiche ethische Fragen auf, und der Nutzen des Einsatzes von embryonalen oder adulten Stammzellen zur Wiederherstellung kranken Gewebes bleibt noch zu beweisen, soweit es eben nicht die Blutbildung betrifft.

Stromazellen

Bei den blutbildenden Stammzellen, die adulten Stammzellen entsprechen, ist die Sache klar. Sie sind in der Lage, ein zerstörtes Knochenmark zu ersetzen. Neu ist, dass es auch im Knochenmark Zellen gibt, die man zunächst nur für Gerüstzellen dieses Organs gehalten hat, die aber durchaus einen sehr unreifen Stammzellcharakter besitzen und sich zu diversen Geweben weiterentwickeln können.

Solche Zellen des „Knochenmarkstromas“, also des Stützgewebes, produzieren aber auch zahlreiche Botenstoffe, die zum Wachstum und zur Ausreifung von Blutzellen benötigt werden. Sie sind also regulierende Zellen der Blutbildung, die hierzu einen engen Kontakt zueinander benötigen, die über zellbindende Haftstellen vermittelt werden. Diese Zellbindungsfähigkeit ist

auch Voraussetzung dafür, dass ins Blut übertragene blutbildende Stammzellen von allein in das Knochenmark des Empfängers finden und sich überwiegend dort und nicht in zahlreichen anderen Geweben ansiedeln.

Dabei ergibt sich für die Fanconi-Anämie eine besondere Problematik. Auch solche Knochenmarkstromazellen weisen den genetischen Defekt der Grundkrankheit auf, mit zahlreichen Hinweisen für daraus resultierende Funktionsstörungen dieser für die Blutbildung so wichtigen Hilfszellen. Welche Bedeutung dies für das Knochenmarkversagen bei der Fanconi-Anämie hat, bleibt weiterhin spekulativ.

Übertragung blutbildender Stammzellen

Lassen Sie uns nun zurückkommen auf die „klassische“ Knochenmarktransplantation, also die Übertragung blutbildender Stammzellen. Wie werden diese Stammzellen gewonnen?

Stammzellen aus dem Beckenkamm bzw. peripheren Blut

Das ursprüngliche und auch heute bei Kindern noch weitverbreitete Verfahren ist die Entnahme von Knochenmark durch Punktion im Bereich des Beckenkamms in Vollnarkose. Dann konnte gezeigt werden, dass blutbildende Stammzellen kurzfristig auch im peripheren Blut auftauchen, wenn zuvor eine Chemotherapie stattfand oder Blutwachstumsfaktoren, wie das sog. G-CSF, gegeben wurden. Diese können dort mittels einer Zellsammlung (Apherese) ohne Narkose und über eine Vene gewonnen werden.

Vor- und Nachteile beider Methoden sowohl für den Spender als auch den Empfänger sind bei zahlreichen Erkrankungen immer noch Gegenstand von vergleichenden Untersuchungen. Die Nutzung von Stammzellen aus dem Blut wird dann nicht mehr „Knochenmarktransplantation“ (KMT) sondern „periphere Blutstammzelltransplantation“ (PBSCT) genannt. Im Prinzip ist es

aber das Gleiche und wird als „hämatopoetische Stammzelltransplantation“ (HSCT) zusammengefasst.

Bei der PBSCT kann man gegenüber der KMT eine größere Stammzellmenge gewinnen, was zu einem sichereren und beschleunigten Anwachsen des Transplantats führt. Auf der anderen Seite erhöht sich z. B. das Risiko einer Spender-gegen-Empfänger-Reaktion, der sog. „Graft-versus-Host-Reaktion“ (GVHD), durch den höheren Lymphozytengehalt in solchen peripheren Transplantaten. Auch muss sich der Spender zwar keiner Narkose, aber einer Injektionsbehandlung mit den besagten Blutwachstumsfaktoren (Zytokinen) unterziehen.

Stammzellen aus Nabelschnurblut

Eine dritte Stammzellquelle stellt das Nabelschnurblut von Neugeborenen dar. Da die Blutbildung beim Feten noch in der Leber und Milz stattfindet, wandern die Blutstammzellen erst vor der Geburt ins Knochenmark. Somit befindet sich zum Zeitpunkt der Geburt noch eine große Anzahl von Stammzellen in dem kindlichen Anteil der Plazenta, also einer Quelle, die ansonsten nach der Geburt weggeworfen wird. Die Stammzellmenge, die aus einer solchen Nabelschnur gewonnen werden kann, reicht für die Transplantation kleinerer Kinder, jedoch nur eingeschränkt für größere Kinder und Erwachsene.

Auch bei dieser Stammzell-Quelle ergeben sich Vor- und Nachteile im Vergleich zu den alternativen Transplantaten. So sind diese Zellen noch ungeprägt und bieten somit ein geringeres Risiko hinsichtlich der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (Graft-versus-Host-Reaktion). Andererseits schützen sie weniger gegen Infektionen, so dass das Infektionsrisiko nach Transplantation ansteigt.

Stammzellen mittels Präimplantationsdiagnostik?

Die Entdeckung der Nabelschnur-Stammzellen als geeignetes Transplantat führt immer häufiger zu der Frage, mittels Prä-

implantationsdiagnostik (PID) und In-Vitro-Fertilisation nicht nur ein gesundes, sondern auch ein passendes Geschwisterkind zur Stammzell-Gewinnung unmittelbar nach Geburt zu erhalten. Beispiele hierfür haben, wie etwa bei dem Baby „Nash“, große öffentliche Aufmerksamkeit erzielt.

Hierzu muss aber gesagt werden, dass die Erfolgsrate gering ist, häufig zahlreiche Zyklen durchlaufen werden müssen und – selbst bei Erfolg – in der Regel viel Zeit bis zur Geburt eines Spenderkindes vergangen ist.

Angesichts der besser werdenden Transplantationsergebnisse mit unverwandten Spendern und der inzwischen hohen Wahrscheinlichkeit, einen solchen Spender in kurzer Zeit zu finden, ist es sehr fraglich, ob der Weg der gezielten Erzeugung eines intrafamiliären Nabelschnurzellspenders der Weg der Zukunft ist. In Deutschland ist dieser Weg derzeitig zudem verboten.

Wer kommt als Spender in Frage?

Somit stellt sich nicht nur die Frage nach der idealen Stammzellquelle, sondern auch nach dem idealen Spender. Grundsätzlich unterschieden wird zwischen einer „autologen“ und einer „allogenen“ Transplantation.

Autologe Transplantation

Bei der autologen Variante werden eigene blutbildende Stammzellen entnommen, ggf. eingefroren und später zurückgegeben. Dieses Verfahren ist bei der Fanconi-Anämie nicht ganz unsinnig, auch wenn die entnommenen Zellen zunächst einmal den genetischen Defekt der FA aufweisen. So können bei den meisten FA-Kindern zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch Stammzellen gewonnen werden, die trotz eingeschränkter Funktionstüchtigkeit bei einer kritischen Verschlechterung im weiteren Verlauf für eine wenigstens vorübergehende Stabilisierung hilfreich sind.

Sie sind auch Voraussetzung für die Möglichkeit der Gentherapie. Auch wenn hier die bisherigen Versuche bei der FA frustrierend waren und zurzeit bei der gesamten Gentherapie ein Stillstand eingetreten ist, nachdem bei angeborenen Immundefekten mit dieser Methode Leukämien entstanden sind, kann sich das Bild in Zukunft ändern und die Gentherapie auch für FA-Patienten realistischer werden.

Allogene Transplantation

Einstweilen ruhen die Hoffnungen eher auf der allogenen Transplantation, die wenigstens die Blutbildung normalisieren und die Leukämie verhindern kann. Der ideale Spender bleibt das Geschwisterkind, das in den relevanten Gewebemerkmale (HLA-System) übereinstimmt. Nur 20-30% der Patienten verfügen über einen solchen Spender.

Für alle anderen Patienten ist ein weltweit vernetztes System von unverwandten Freiwilligen-Spendern aufgebaut worden, in dem inzwischen mehr als 9 Millionen Spender registriert sind, und das etwa 80% der Patienten eine Chance bietet, einen akzeptablen Spender zu finden. Bei vielen Erkrankungen ist ein unverwandter Spender bereits einem Geschwisterspender vergleichbar. Bei der FA war dies in der Vergangenheit noch nicht der Fall.

Die dritte Möglichkeit stellen Familienspender wie etwa Eltern dar, die im HLA-System nicht voll übereinstimmen. Hier ist immer eine Stammzellanreicherung nötig, weil es ansonsten zu tödlichen Graft-versus-Host-Reaktionen kommt. Diese Transplantationsvariante ist mit einer erhöhten Abstoßung und Infektionsgefahr verbunden und bei der Fanconi-Anämie allenfalls im Endstadium als 3. Wahl zu erwägen.

Zusammenfassend ist für die Fanconi-Anämie festzuhalten, dass ein passendes Geschwisterkind nach wie vor den idealen Spender und somit die 1. Wahl darstellt (Überlebenschancen ca. 80-85%), und dass gut passende unverwandte Spender die 2. Wahl sind, mit denen die Transplantationsergebnisse zuneh-

mend besser und hoffentlich in der Zukunft den Geschwister-Transplantationen vergleichbar werden (Überlebenschancen früher 20-30%, jetzt ca. 60%).

Besondere Probleme bei der Fanconi-Anämie

Warum ist die Transplantation bei der FA so besonders problematisch? Das Anwachsen fremder Zellen benötigt zuvor eine Beseitigung der eigenen Blutbildung (Myeloablation) und des eigenen Abwehrsystems (Immunsuppression). Hierfür werden üblicherweise Bestrahlungen (Ganzkörper- oder Lymphknotenbestrahlung) sowie Chemotherapien herangezogen.

Solche Vortherapien werden in der üblichen Weise und Dosierung von Fanconi-Anämie-Patienten nicht toleriert. Die Basis für diese Überempfindlichkeit ist die genetische Grundlage der Erkrankung mit ihrer Chromosomeninstabilität.

Also gab es in der Vergangenheit viele Versuche, die Vorbehandlung den spezifischen Erfordernissen der FA-Patienten anzupassen. So wurden zunächst die Dosen der Bestrahlung wie auch der Chemotherapie drastisch reduziert. Diese Modifikation, eingeführt von der Transplantationsgruppe in Paris, hat zunächst vor 20 Jahren die Geschwister-Transplantation erheblich verbessert.

Heute wird in vielen Zentren auf die Bestrahlung ganz verzichtet. Und es werden Chemotherapeutika gewählt, die den FA-Patienten besonders gerecht werden. Hierzu gehört die Substanz „Fludarabin“, die zu einer Stoffgruppe gehört, die keine zusätzlichen FA-typischen Schäden an den Chromosomen setzt, andererseits aber hocheffektiv hinsichtlich der Immunsuppression und antileukämischen Wirksamkeit ist.

In dem eigenen Protokoll wurde dieses Fludarabin mit einer niedrigen Dosis von Busulfan und T-Zell-Antikörpern vor und nach der Transplantation kombiniert. Mit solchen oder ähnlichen Kombinationen werden die Transplantationsergebnisse in

der Tat – auch mit unverwandten Spendern – zunehmend besser, und die früher gefürchtete Toxizität wird weitgehend vermieden.

Es bleibt nach wie vor ein Abstoßungs- und Infektionsrisiko besonders durch Viren und Pilze. Aber auch hier sind Entwicklungen absehbar, die weitere Verbesserungen erwarten lassen dürfen. Die wichtigste Frage nach dem zukünftigen Tumorrisiko unter diesen neuen Bedingungen wird sich aber leider erst in 10 bis 20 Jahren beantworten lassen.

Wann ist der richtige Zeitpunkt zur Transplantation?

Eine ganz andere Frage ist der Zeitpunkt einer Transplantation und wie viel Therapie - etwa mit Androgenen oder Transfusionen - zuvor tolerierbar ist.

Vorhergehende Androgenbehandlung

Unsere eigene Einstellung ist, dass bei fehlendem Geschwister-spenders immer noch die Androgentherapie geprüft werden sollte, jedenfalls solange, bis die Transplantationsergebnisse mit unverwandten Spendern sich noch besser bewiesen haben. Diese Vortherapien erscheinen unter den beschriebenen Veränderungen des Vorgehens auch nicht mehr kritisch für die spätere Transplantation zu sein.

Chromosomenveränderungen bei FA

Ganz wichtig für eine solche abwartende Haltung ist die Beschreibung zuverlässiger Prognosekriterien. Hier sind die von Frau Prof. Dr. Neitzel und Herrn Dr. Tönnies beschriebenen und früh erkennbaren erworbenen Chromosomenveränderungen, die auf die Entwicklung einer Prä-Leukämie (MDS) oder Leukämie hinweisen, von erheblicher Bedeutung und unterstreichen noch einmal die Notwendigkeit der regelmäßigen zytogenetischen

Untersuchungen des Knochenmarks, in Zukunft vielleicht nur noch des peripheren Blutes.

Individuelle Anpassungen

Schließlich wird es bei der Transplantation von Fanconi-Anämie-Patienten individuelle Anpassungen des Transplantationsvorgehens geben müssen, die mit den z. T. erheblichen Fehlbildungen etwa der Niere aber auch dem Phänomen der Mosaik-Bildung zu tun haben.

FA-Patienten mit Mosaik

Mosaik-Patienten haben FA-typische, gleichzeitig aber auch spontan normalisierte Zellen. Dieses Phänomen tritt gehäuft in den Lymphozyten auf und hat somit Bedeutung für das Abstoßungsrisiko, da diese Zellen ihre hohe Empfindlichkeit verloren haben (vgl. Kapitel 20).

Es hat auch Bedeutung für den Beweis, dass ein Geschwisterkind vor einer Knochenmarkspende wirklich gesund ist. Im Zweifelsfalle kann man sich hier nicht auf die Untersuchung von solchen Lymphozyten verlassen, sondern sollte zusätzlich Hautzellen untersuchen.

Kapitel 23

Stammzelltransplantation von HLA-kompatiblen Geschwisterspendern bei Patienten mit Fanconi-Anämie

Prof. Dr. med. Richard E. Harris

Medizinischer Direktor, Stammzell-Transplantations-Programm,
Kinderklinik des Medizinischen Zentrums in Cincinnati, Ohio

Die Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation (KMT) mit Zellen von passenden Geschwisterspendern gilt derzeit als der beste verfügbare Therapieansatz zur Heilung des Knochenmarkversagens bei Fanconi-Anämie (FA) sowie zur Prävention der Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms oder einer Leukämie. Dieses Kapitel gibt einen Überblick über den Stand der Knochenmarktransplantation mit passenden Geschwisterspendern (G-KMT) bis zum Jahr 2003.

Geschichtlicher Überblick

In den frühen 80er Jahren starben FA-Patienten nach G-KMT häufig an den Folgen schwerwiegender Organ-Toxizität, wenn sie mit dem Standard-Protokoll für schwere aplastische Anämie (d. h. mit einer hohen Dosis Zyklophosphamid) vorbehandelt wurden. Frau Prof. Eliane Gluckman vom „Hôpital St. Louis“ in Paris erkannte die Überempfindlichkeit der FA-Patienten gegenüber einer solchen hoch dosierten Vorbehandlung und empfahl eine erhebliche Reduzierung der Zyklophosphamid-Dosis (1).

Auf diese Empfehlung hin wurden in vielen Transplantationszentren (u. a. Hôpital St. Louis in Paris, Memorial Sloan-Kettering-Hospital in New York, University of Minnesota in Minneapolis, Cincinnati Children's Hospital, University of Parana in Curitiba/Brasilien, Charité Berlin und Hadassah Krankenhaus in Jerusa-

lem) modifizierte Vorbehandlungs-Protokolle entwickelt, welche eine Verminderung der toxischen Wirkungen der Zyklophosphamid- und Strahlenvorbehandlung bei gleichzeitiger Verbesserung des Transplantationserfolges zum Ziel hatten.

Die Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Zentren wurde durch Tagungen gefördert, die von Seiten des FARF und anderer Organisationen einberufen und gesponsert wurden. Wegen der damals noch relativ wenigen Transplantationen war diese Zusammenarbeit zwischen den Zentren von entscheidender Bedeutung für die letztendliche Verbesserung der G-KMT.

Auch heute wird weiter intensiv an der Verbesserung der KMT-Protokolle gearbeitet, was sich in einer fortlaufenden Verbesserung der KMT-Ergebnisse widerspiegelt. Zum Beispiel zeigt die Nachbeobachtung von 34 in Cincinnati mit passenden Geschwister Spendern transplantierten FA-Patienten bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 7 Jahren (Minimum von drei Monaten, Maximum von 15,6 Jahren), dass 87% überleben. Dabei war nur in einem Fall eine Transplantatabstoßung aufgetreten und die Häufigkeit von akuter oder chronischer GVHD (Spender-gegen-Wirt-Reaktion) lag unter 10%.

Nach der KMT dauerte es bis zum Erreichen einer Granulozyten-Zahl von 500 im Durchschnitt 13 Tage, bis zum Erreichen von 50.000 Thrombozyten durchschnittlich 28 Tage. An toxischen Reaktionen wurde bei den meisten Patienten nur eine milde Schleimhautentzündung registriert. Zu einer fatalen, durch Zytomegalie-Viren ausgelösten Lungenentzündung kam es bei einem einzigen Patienten 5 Monate nach der KMT. Ein weiterer Patient starb an Multi-Organ-Versagen bald nach der KMT. Dieser Patient hatte allerdings vor der G-KMT bereits vielfache Bluttransfusionen erhalten und war über mehrere Jahre mit Androgenen behandelt worden.

Verschiedene Zentren auf der ganzen Welt (einschließlich der University of Parana, der University of Minnesota, der Charité Berlin und des Hadassah Klinikums in Jerusalem) verzichten derzeit völlig auf eine Röntgenbestrahlung während der Vorbehandlung.

Das brasilianische Transplantationszentrum hat 56 G-KMT-Patienten mit verschiedenen hohen Dosen an Zyklophosphamid vorbehandelt. Von 25 Patienten mit einer Vorbehandlungs-Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht überlebten alle mit relativ geringen Zeichen von Organtoxizität; nur ein Patient zeigte eine Transplantatabstoßung, 17% zeigten eine akute und 14% eine chronische GVHD (2).

Das Transplantationszentrum der University of Minnesota verwendet derzeit von T-Zellen gereinigtes Knochenmark (Selektion von CD34-positiven Zellen mit Isolex) oder auch entsprechend gereinigtes Nabelschnurblut. Zur Vorbehandlung („Konditionierung“) wird ATG (Antithymozytenglobulin) in einer Dosis von 150 mg/qm Körperoberfläche, Zyklophosphamid in einer Konzentration von 20 mg/kg Körpergewicht und Fludarabin in einer Konzentration von 175 mg/qm Körperoberfläche eingesetzt. Zur Vorbeugung einer GVHD wird Zyklosporin und kurzzeitig auch Kortison (Methylprednisolon) verwendet.

Die erste Gruppe von 11 nach diesem Protokoll behandelten Patienten überstand die G-KMT ohne größere Probleme und ohne GVHD. Am 121. Tag nach KMT zeigte einer der Patienten das Wiederaufflammen seiner früheren AML (akute myeloische Leukämie) und musste sich einer zweiten G-KMT unterziehen, die erfolgreich verlief. Ein weiterer Patient entwickelte eine virale Lungenentzündung, von der er sich aber erholte. Die Nachbeobachtungszeit dieser Patienten-Serie ist noch verhältnismäßig kurz, jedoch sind die bisherigen Ergebnisse sehr ermutigend.

Da die Behandlungsprotokolle ständig weiterentwickelt werden, sollte sich der Leser möglichst bei verschiedenen Transplantationszentren über den jeweils neuesten Stand der Dinge informieren. Zum Beispiel scheint die neuerdings in Cincinnati praktizierte Entfernung von T-Lymphozyten mittels ATG zu einer Verminderung von GVHD, Verbesserung der Überlebenszeit und möglicherweise zu einer Verminderung der Transplantatabstoßung beizutragen, ohne dabei jedoch das Risiko der gefürchteten *interstitiellen Pneumonie* zu erhöhen.

Von Seiten der mit FA erfahrenen Transplanteure wird folgendes Vorgehen empfohlen: Wenn das lokale Transplantationszentrum Erfahrung mit weniger als 5 G-KMT's bei Fanconi-Anämie hat, so sollten sich die Betroffenen an ein größeres Zentrum mit FA-Erfahrung wenden. Im Rahmen einer KMT kommt es bei FA-Patienten häufiger zu Komplikationen, mit denen die Routine-Transplantationszentren nicht oder ungenügend vertraut sind. So ist z. B. das Risiko für Organtoxizität und GVHD bei FA-Patienten höher als bei anderen Patienten und FA-Patienten entwickeln häufiger eine Glukose-Intoleranz, die mit Insulin behandelt werden muss.

Risiken nach der Transplantation

Wie bereits erwähnt, haben einige Zentren die Strahlenvorbehandlung reduziert oder völlig eliminiert. Dies geschieht aus der Sorge um die spätere Entwicklung von bösartigen Schleimhauttumoren im Mund- und Rachen- sowie im Genitalbereich. Ganz generell haben FA-Patienten ein 500-fach höheres Risiko für solche Tumoren, und sie entstehen viel früher als bei Nicht-FA-Patienten (5).

Es besteht daher die Befürchtung, dass eine Strahlenexposition die Entstehung solcher Tumoren beschleunigt. Darüber hinaus kann Bestrahlung zu einer Verlangsamung des Körperwachstums, zu einer Verminderung der Fertilität sowie zu Hormonstörungen führen. Wir verfügen bisher jedoch nicht über gesicherte Daten zur genauen Abschätzung dieser möglichen Gefahren.

Schleimhauttumoren, insbesondere im Mundbereich, scheinen bei transplantierten FA-Patienten häufiger und früher aufzutreten als bei nicht transplantierten Patienten. Einer der Gründe hierfür könnte das bei transplantierten FA-Patienten noch relativ häufige Auftreten einer akuten oder chronischen GVHD sein, vor allem bei jüngeren Patienten. Zur Prävention von Schleimhauttumoren nach KMT muss neben einem Verzicht auf Bestrahlung daher vor allem die Häufigkeit einer GVHD so gering wie möglich gehalten werden (5).

Zur Verminderung der GVHD wird heute eine weniger intensive Vorbehandlung angestrebt, die den Einsatz von ATG und die Entfernung von T-Lymphozyten aus dem Spender-Knochenmark einbezieht. Alle größeren KMT-Zentren testen derzeit Protokolle zur Reduzierung der GVHD-Komplikation. Der eindeutige Trend in diesen Zentren ist der Verzicht auf jegliche Bestrahlung vor einer Geschwistertransplantation.

Auswahl der Patienten und bester Zeitpunkt für eine Geschwister-KMT

Wichtig ist zunächst, dass die Diagnose „Fanconi-Anämie“ stimmt. Zwei Drittel aller FA-Patienten zeigen ein für die Erkrankung typisches Bild mit Kleinwuchs, Pigmentstörungen der Haut (*Café-au-Lait-Flecken*), Fehlbildungen an Nieren, Unterarmen und Daumen, einen geringen Kopfumfang oder z. B. Augen- und Ohrveränderungen. Ein Drittel der Patienten zeigt jedoch keine oder nur geringfügig ausgeprägte körperliche Merkmale. Daher sollten alle Patienten mit schwerer aplastischer Anämie (vor allem Kinder) auf das Vorliegen einer FA getestet werden, egal ob sie die typischen Fehlbildungen zeigen oder ob sie körperlich unauffällig sind.

Das Vorliegen einer FA sollte weiterhin bei allen jüngeren Patienten mit einer AML ausgeschlossen werden, insbesondere, wenn solche Patienten typische FA-Merkmale aufweisen oder FA-Patienten in der Verwandtschaft haben oder besonders heftig und schwer auf eine chemotherapeutische Behandlung reagieren (Schleimhautablösungen, Blutungen, etc.).

Als Standard-Tests zur Diagnostik der FA steht die Analyse der Chromosomenbrüchigkeit nach DEB- oder MMC- Behandlung der Blutlymphozyten zur Verfügung.

[Des Weiteren werden in einigen spezialisierten Labors die Durchflusszytometrie mit Bestimmung des G2-Phase-Arrests bzw. der sogenannte „Western-Blot“ des FANCD2-Proteins eingesetzt. Zum Ausschluss eines Mosaiks ist am besten die Chromosomen-

analyse geeignet. Beim Vorliegen eines kompletten Mosaiks kann die Diagnose nur durch die Untersuchung von Bindegewebszellen der Haut (Fibroblasten) gestellt werden. Der Ausschluss eines Mosaiks ist insbesondere bei potentiellen KMT-Patienten wichtig.

Diese Tests werden von verschiedenen Labors durchgeführt. Diese Labors sollten über genügend Erfahrung mit FA-Zellproben verfügen (Anmerkungen des Übersetzers - vgl. Kapitel 20).]

Wenn ein Testergebnis nicht eindeutig ist, sollte der Test mit einer anderen Methode und von einem anderen Labor wiederholt werden, bis die Diskrepanz aufgeklärt ist. Vielfach wird ein zweideutiges oder diskrepantes Testergebnis durch einen Mosaik-Befund seine Erklärung finden. Alle Geschwister eines FA-Patienten sollten ebenfalls getestet werden.

FA-Patienten mit passenden Geschwisterspendern werden in der Regel erst dann transplantiert, wenn sie bestimmte klinische Kriterien erfüllen. Die im Folgenden aufgeführten Kriterien sind lediglich als Empfehlungen zu verstehen, die gegebenenfalls der individuellen Situation des Patienten angepasst werden müssen.

Klinisch relevantes Knochenmarkversagen (Zytopenie)

Bei a) Thrombozyten unter 50.000 oder b) einem Hämoglobिनwert unter 8 g/dl oder c) einer Transfusions-Abhängigkeit oder d) Granulozyten unter 1.000 spricht man von einer klinisch relevanten Zytopenie. Jeder einzelne dieser Parameter rechtfertigt eine KMT, sofern ein passender Geschwisterspender zur Verfügung steht. FA-Patienten mit Granulozytenzahlen über 1.000 sind ebenfalls Transplantations-Kandidaten, falls sie unter häufigen und schwer verlaufenden Infekten leiden.

Alter über 10 Jahre

Es gibt statistische Daten die zeigen, dass Patienten, die älter als 10 Jahre sind, schlechtere Transplantationsergebnisse haben

als jüngere Patienten. Wichtigere Faktoren als per se das Alter sind wahrscheinlich der Schweregrad der Zytopenie, die Zahl und der Schweregrad der Infekte, die Zahl der Transfusionen vor einer KMT, eine vorhergehende Behandlung mit Androgenen sowie das Auftreten von zytogenetischen Veränderungen und Dysplasien im Knochenmark. Alle diese Veränderungen nehmen in ihrer Häufigkeit mit dem Alter zu und erklären vermutlich das mit dem Alter steigende Risiko einer KMT.

Obwohl Patienten, die älter als 10 sind, nicht unbedingt sofort transplantiert werden sollten, muss das Alter und die mit dem Alter schlechtere Prognose der KMT bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Wenn ein älterer FA-Patient adäquate Blutwerte hat und sich generell in einem guten Gesundheitszustand befindet, kann mit einer KMT wahrscheinlich ohne größere Nachteile gewartet werden.

Hinweis auf einen zytogenetisch veränderten Zellklon, auf ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder auf eine Leukämie

FA-Patienten können in ihrem Knochenmark zytogenetisch veränderte Zellklone entwickeln. Solche Zellklone können im Verlauf von Monaten wieder verschwinden oder durch andere ersetzt werden. Eine KMT sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ein bestimmter Zellklon im Knochenmark ständig zunimmt oder wenn ein Zellklon mit einer Monosomie 7 oder der Duplikation 3q26q29 am langen Arm von Chromosom 3 auftaucht. Inzwischen gibt es genügend Hinweise dafür, dass solche Patienten ein höheres Risiko für die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms oder einer akuten Leukämie haben (7).

Das histologische Bild einer ausgeprägten Myelodysplasie in einem aplastisch erscheinenden Knochenmark ist ein deutliches Warnzeichen. Während leichte dysplastische Veränderungen häufig sind, ist eine Dysplasie verschiedener Knochenmarkzelllinien eine Indikation zur KMT. Es ist zu empfehlen, die Knochenmarkausstriche nicht nur von einem lokalen Pathologen sondern von einem speziell mit der FA vertrauten Spezialisten beurteilen zu lassen. Es steht außer Frage, dass Patienten, deren Knochen-

markbefund sich in Richtung MDS oder Leukämie entwickelt, so bald wie möglich transplantiert werden müssen. Idealerweise sollte die KMT noch vor dem Vollbild eines MDS oder einer Leukämie erfolgen.

In manchen Fällen kommt es sehr rasch zur Entwicklung eines fortgeschrittenen MDS oder dem Vollbild einer Leukämie. In diesen Fällen muss sofort transplantiert werden. Solche sehr schwierigen Fälle sollten am besten in einem auf FA spezialisierten Transplantationszentrum durchgeführt werden.

Im Kinderkrankenhaus von Cincinnati wurde für solche Patienten ein modifiziertes KMT-Protokoll erfolgreich getestet: Zunächst erfolgt eine niedrig dosierte Chemotherapie, um eine Remission (Rückbildung der leukämischen Zellen) zu erreichen. Daran schließt sich 2 bis 3 Wochen später die Vorbehandlung für die G-KMT an. Andere Zentren arbeiten an entsprechend modifizierten Behandlungsprotokollen. So werden z. B. an der Universität von Minnesota kritische FA-Patienten mit Busulfan statt mit Ganzkörper-Bestrahlung auf die KMT vorbereitet.

Die Vorbereitung auf die KMT muss zeitlich mit der Verfügbarkeit eines Knochenmarkspenders koordiniert werden, da die meisten Patienten trotz einer sehr niedrig dosierten Chemotherapie nicht mehr genügend eigene Blutzellen bilden. Sie können nur durch eine Transplantation gerettet werden. Die Auswahl der für FA-Patienten geeigneten Medikamente und Vorbehandlungen erfordert entsprechende Erfahrung und sollte daher in Zentren durchgeführt werden, die auf FA spezialisiert sind.

Parameter der Organfunktionen

KMT-Kandidaten sollten adäquate Nieren-, Herz- und Leberfunktionen haben (Filtrationsrate der Nieren über 50ml/1,73 qm Auswurfraction des Herzens über 27%, Bilirubin unter 3 mg/dl sowie SGOT und SGPT als Leberenzyme unter dem 5-fachen der Norm). Bei Einschränkungen der Lungenfunktion besteht

das erhöhte Risiko eines Lungenversagens nach der Transplantation. Diese Richtlinien setzen voraus, dass der Patient mit einem Niedrig-Dosis-Protokoll auf die KMT vorbereitet wird. Jedoch können auch Transplantationen bei Patienten mit relativ schlechten Organfunktionen erfolgreich sein, sofern diese in einem mit FA erfahrenen Zentrum durchgeführt werden.

Vorherige Therapie mit Androgenen oder Zytokinen

Eine Androgen-Behandlung, die bei manchen FA-Patienten angewendet wird, kann die Leberfunktion beeinträchtigen und andere Nebenwirkungen haben. Es wird daher allgemein empfohlen, keine Androgen-Therapie anzuwenden, wenn ein FA-Patient einen passenden Geschwisterspender in der Familie hat. Auch im Falle einer Fremdspender-KMT hat sich eine vorherige Androgen-Behandlung als ungünstig erwiesen, so dass sich *mehrere Transplantationszentren grundsätzlich gegen eine Androgen-Behandlung ausgesprochen haben, es sei denn, ein geeigneter Geschwister- oder Fremdspender steht nicht zur Verfügung.*

[Andere Zentren befürworten dagegen zumindest für FA-Patienten, die keinen passenden Geschwisterspender haben, einen Behandlungsversuch mit Androgenen (vgl. Kapitel 10, 11 und 22).]

Vor dem Beginn einer Androgen-Therapie sollte zunächst eine HLA-Typisierung in der Familie des Patienten durchgeführt werden, um zu sehen, ob einer der Geschwister als Spender in Frage kommt. Zugleich sollte sich der behandelnde Arzt bei einem erfahrenen FA-Transplantationszentrum über die aktuellen Empfehlungen hinsichtlich einer Androgen-Therapie informieren.

Auf die Behandlung mit Zytokinen wie G-CSF oder Erythropoetin wird an anderer Stelle in diesem Handbuch eingegangen (vgl. u. a. Kapitel 10). Bisher gibt es keine Hinweise dafür, dass die Anwendung von Zytokinen negative Auswirkungen auf eine spätere Transplantation hat. Daher ist aus der Sicht des Transplantateurs nichts gegen eine Behandlung mit Zytokinen (z. B. die Gabe von

G-CSF bei niedrigen Leukozytenwerten) einzuwenden, sofern die Untersuchung des Knochenmarks keinen Hinweis auf zytogenetische oder dysplastische Veränderungen ergeben hat. Falls der Patient jedoch nicht auf die Zytokinbehandlung anspricht, sollte eine Transplantation erfolgen.

Zurzeit gibt es leider noch kein niedrig-toxisches Zytokin zur Verbesserung der Thrombozytenwerte bei FA-Patienten. Interleukin 11 (Markenname „Neumega“) wurde bei FA-Kindern mit wenig Erfolg getestet. Zudem erhöhte es das Auftreten von Zirkulationsstörungen der Gehirnflüssigkeit (Pseudotumor cerebri).

Was versteht man unter einem „passenden“ Geschwisterspender?

Der Ausdruck „passend“ oder im Englischen „matched“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass Spender- und Empfängerzellen in den 6-10 der wichtigsten Zelloberflächen- (HLA-)Merkmale identisch sind, also zueinander passen. Außer diesen Merkmalen gibt es jedoch noch eine Vielzahl weiterer durch das Erbgut festgelegter Merkmale, die den Ausgang einer KMT beeinflussen.

Daher verlaufen Transplantationen mit Geschwisterspendern (die insgesamt näher verwandt sind) in der Regel besser als Transplantationen zwischen nichtverwandten Personen, selbst wenn deren Zelloberflächenmerkmale komplett mit denen des Empfängers übereinstimmen.

Bei Transplantationen von Spendern, die zwar hinsichtlich ihrer Zelloberflächenmerkmale zu dem Empfänger passen, aber nur weitläufig oder gar nicht mit ihm verwandt sind, sollten daher nicht die Niedrig-Dosis-KMT-Protokolle für Geschwisterspender sondern die höher dosierten Protokolle für Fremdspender-Transplantationen angewandt werden. Diese Empfehlung basiert auf der Erfahrung eines erhöhten GVHD-Risikos für „passende“ Nicht-Geschwisterspender im Vergleich zu „passenden“ Geschwisterspendern.

Bei einer G-KMT werden normalerweise Blutstammzellen aus dem Knochenmark des Spenders übertragen. In den auf FA-Knochenmarktransplantationen spezialisierten Zentren werden zurzeit verschiedene Protokolle zur möglichst effizienten Entfernung von Spender-T-Zellen erarbeitet, die für das spätere Auftreten der GVHD verantwortlich sind.

Aus dem Nabelschnurblut eines passenden Geschwisterkindes gewonnene Blutstammzellen wurden ebenfalls erfolgreich übertragen, jedoch ist die Zahl dieser Transplantate noch relativ gering. Das schnelle Anwachsen der transplantierten Zellen aus Nabelschnurblut, die niedrige Rate an GVHD-Komplikationen und die insgesamt guten Erfolge sprechen für das Verfahren. Stammt das Nabelschnurblut jedoch von einem Fremdspender, sind die Ergebnisse nicht im gleichen Maße überzeugend (vgl. Kapitel 24).

Im Gegensatz zu CD34-positiven Blutstammzellen aus Nabelschnurblut werden solche Stammzellen aus dem peripheren Blut von Kindern oder Erwachsenen in der Regel nicht für eine G-KMT verwendet. Dafür gibt es zwei Gründe:

1. Die meisten der in Frage kommenden Geschwisterspender sind kleine Kinder, und die Blutwäsche (Apherese) zur Gewinnung der CD34-positiven Stammzellen ist daher mit Risiken verbunden;
2. Wenn gleichzeitig mit der Anreicherung der CD34-positiven Stammzellen die (für den Empfänger gefährlichen) T-Zellen des Spenders nicht entfernt werden, besteht die erhöhte Gefahr einer späteren GVHD-Komplikation. Dies wiederum erhöht vermutlich das Risiko für Schleimhautkarzinome innerhalb von 5 bis 10 Jahren nach der KMT.

Der in Aussicht genommene Geschwisterspender muss entsprechend getestet werden um auszuschließen, dass er oder sie selbst von FA betroffen ist. Um ganz sicher zu sein, empfehlen manche FA-Zentren sogar die direkte Mutationsanalyse bzw. die Testung von Hautfibroblasten. Damit kann ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem potentiellen Spender um einen FA-Mosaik-Patienten handelt, dessen Blutzellen durch eine so-

matische Reversion MMC- oder DEB-unempfindlich geworden wären. Die meisten Mosaik-Patienten haben jedoch einen erhöhten MCV-Wert (mean corpuscular volume = durchschnittliches Zellvolumen) ihrer roten Blutzellen.

Ein erhöhter MCV-Wert ist eines der ersten Zeichen einer Knochenmarkfehlfunktion bei der Fanconi-Anämie. Daher gehen die meisten Ärzte davon aus, dass ein klinisch gesundes Geschwisterkind mit normalen DEB- oder MMC-Chromosomenbruchwerten sowie einem normalen MCV-Wert und passenden HLA-Merkmalen als Knochenmarkspender für eine G-KMT in Frage kommt.

Auch wenn die Mutationsanalyse ergibt, dass der potentielle Spender heterozygoter Mutationsträger ist, d. h. sowohl eine defekte als auch eine intakte Kopie eines der verschiedenen FA-Gene trägt, bestehen keine Bedenken gegen seinen Einsatz als Spender. Die zurzeit verfügbaren Daten geben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko von Knochenmarkversagen, Leukämie oder anderen Tumoren bei Menschen, die heterozygote FA-Mutationsträger sind. Allerdings sind entsprechende Studien, die von den National Institutes of Health der USA und von der Rockefeller University durchgeführt werden, noch nicht abgeschlossen.

Untersuchungen unmittelbar vor der Transplantation

Unmittelbar vor der Transplantation müssen die HLA-Typisierungsergebnisse von Spender und Empfänger durch das Transplantationslabor auf ihre Korrektheit geprüft und eindeutig bestätigt werden. Erforderlich ist weiterhin die zytologische und zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks, eine FISH-Untersuchung der Knochenmarkszellen, um Veränderungen von Chromosom 7 und Chromosom 3 auszuschließen. Gegebenenfalls kann eine vergleichende Genomhybridisierung (CGH) durchgeführt werden, um Duplikationen im Bereich des langen Arms von Chromosom 3 zu erkennen. Ebenfalls sollte der Ausschluss eines MDS oder einer Leukämie erfolgen, wozu auch durchflusszytometrische Analysen hilfreich sein können.

Die Untersuchung des Blutes sollte folgende Parameter einschließen: komplettes Blutbild mit Differenzierung der einzelnen Zellklassen, Bestimmung der Leber- und Nierenfunktion, Bestimmung von Blutzucker, Kalzium, Phosphat und Magnesium. Darüber hinaus sollten die Blut-Ferritin-Werte bestimmt werden.

Bei einem Ferritin-Wert über 2.000 sollte das Vorliegen einer *Hämochromatose* ausgeschlossen werden (Kernspintomographie der Leber, evtl. Leberbiopsie). Patienten mit erhöhten Ferritin-Werten sollten, wenn möglich, einige Zeit mit Desferal behandelt werden, um die Eisenablagerungen in der Leber vor der KMT zu reduzieren.

Weiterhin sollten die Patienten sehr gründlich auf etwaige Infektionen untersucht werden. Hierzu gehört die serologische Untersuchung auf Zytomegalie-, Epstein-Barr-, Herpes-, Windpocken- und Hepatitis-Viren. Bei einem positiven serologischen Befund wird von den meisten Zentren ein direkter Nachweis von Zytomegalie- oder Epstein-Barr-Viren mittels des PCR-Verfahrens durchgeführt.

Einige Zentren setzen die Computer-Tomographie ein, um gezielt nach versteckten Herden von Pilzinfektionen zu suchen. In Frage kommen dabei vor allem der Kopf, die Nebenhöhlen, die Lungen, die Bauch- und die Beckenorgane. Eine nicht beherrschbare Pilzinfektion (Aspergillose) ist eine große Gefahr und damit eine der häufigsten Todesursachen von transplantierten FA-Patienten.

Graft versus Host Disease (GVHD) und Knochenmarkabstoßung: Vorsorge- und Behandlungsmöglichkeiten

Das gegenwärtige Standardverfahren zur Vermeidung einer GVHD-Komplikation nach G-KMT ist die Behandlung entweder mit Zyklosporin allein oder mit Zyklosporin, ATG und Steroiden (Kortison) zusammen. Bei der Behandlung mit ATG muss gleichzeitig eine Behandlung mit Steroiden erfolgen, um allergische

Reaktionen und die sogenannte „Serumkrankheit“ zu verhindern. Diese Medikamente dienen ebenfalls der GVHD-Prophylaxe. Unter dieser Behandlung kommt es zu einem raschen Anwachsen des Spender-Knochenmarks sowie zu relativ niedrigen Abstoßungs- und GVHD-Raten.

Der zusätzliche Einsatz von Methotrexat kann das Anwachsen des Spender-Knochenmarks verzögern sowie zu Leberschäden und Schleimhautentzündungen führen (die bei FA-Patienten besonders schlecht heilen). Da es keine überzeugenden Belege für die Verringerung der GVHD durch den Einsatz von Methotrexat gibt, sollte diese Art der GVHD-Prophylaxe nur mit größter Vorsicht und nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

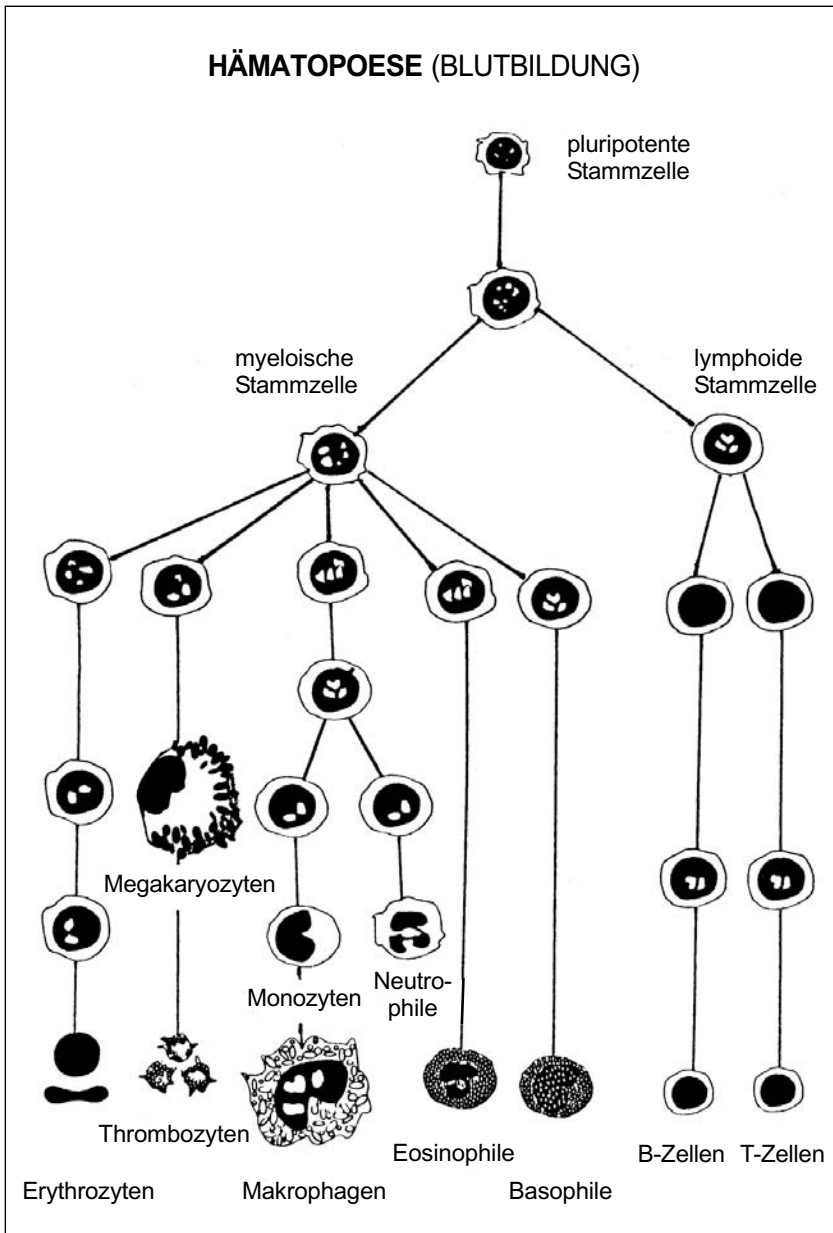
Die Universität von Minnesota testet zurzeit ein Transplantationsprotokoll, bei dem vor einer G-KMT möglichst viele T-Zellen aus dem Spender-Knochenmark entfernt werden. Obwohl die Zahl der auf diese Weise durchgeführten Transplantationen noch klein ist, hat bisher keiner der Patienten eine akute oder chronische GVHD entwickelt.

Präimplantationsdiagnostik (PID) und In-Vitro-Befruchtung (IVF)

PID in Verbindung mit IVF ist eine neue Option für Familien, in denen das betroffene Kind keinen passenden Geschwister-spender hat (8). Wenn die Mutter jung ist und genügend Eizellen gewonnen werden können, kann mit Hilfe der PID eine befruchtete Eizelle gezielt isoliert werden, die negativ für die FA ist, aber in ihrem HLA-Muster zu dem erkrankten Kind passt. Bei der Geburt wird das Nabelschnurblut mit seinen blutbildenden Stammzellen entnommen und zur Transplantation verwendet. *Die Erfolgsraten dieses Verfahrens sind sehr gering, es ist extrem aufwendig und teuer, für die Mutter physisch und psychisch belastend und ethisch problematisch. In Deutschland ist dieses Verfahren zudem gesetzlich nicht zulässig (Anmerkung des Übersetzers).*

*Hinweise zu Veröffentlichungen,
die im vorstehenden Text angegeben sind:*

1. Berger R, Bernheim A, Gluckman E, et al. In vitro effect of cyclophosphamide metabolites on chromosomes of Fanconi anaemia patients. *Br J Haematol* 45:565-8, 1980.
2. Neto JZ, de Medeiros CR, Bitencourt MA, et al. Bone marrow transplantation (BMT) for Fanconi anemia (FA), decreasing the cyclophosphamide dose without irradiation. Program, Fifteenth Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium, Oct 2003, page 35.
3. MacMillan ML, Tan P-L, Auerbach AD, et al. Uniform engraftment and survival after fludarabine-based regimen without radiation in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. Program, Fifteenth Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium, Oct 2003, page 33.
4. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, Butturini A, Camitta BM, Champli RE, Friedrick W, Good RA, Gordon-Smith EC, Harris RE, et al. Bone Marrow Transplantation for Fanconi Anemia. *Blood* 86(7):2856-2862, 1995.
5. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129:106-12, 2003.
6. Guardiola P, Socie G, Li X, et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood*. 103;1:73-7, 2004
7. Tönnies H, Huber S, Kühl J-S, et al. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 101:3872-4, 2003.
8. Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA genotypically-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood*, 2003; DOI 10.1182/ Blood-2003-02-0587.



Grafik aus: „Fanconi Anemia, A Handbook for Families and Their Physicians, Third Edition, 2000“

Kapitel 24

Fremdspender-Transplantation (F-KMT) von blutbildenden Stammzellen

Priv. Doz. Dr. med. Margaret MacMillan

Prof. Dr. med. John Wagner

Medizinisches Zentrum der Universität Minnesota

Einleitung

Die Übertragung von blutbildenden Stammzellen von einem gesunden Spender in das kranke Knochenmark von FA-Patienten ist bis heute die einzige wirksame Methode zur Prävention der mit dem Knochenmarkversagen einhergehenden Komplikationen der Krankheit. Sofern ein im HLA-System passender Geschwisterspender vorhanden ist, sind die Ergebnisse relativ gut: Über 85% der transplantierten Kinder unter 10 Jahren und immerhin über 65% der transplantierten Kinder, die älter als 10 Jahre sind, werden hinsichtlich ihres Knochenmarks geheilt (1-8). Die Durchführung einer KMT mit einem alternativen Spender, egal ob dieser im HLA-System zu dem Empfänger passt oder ob er ein im HLA-System nichtidentischer verwandter Spender ist, gestaltet sich schwierig und komplex. Die Überlebensraten sind entsprechend sehr viel geringer als bei der G-KMT (1, 4, 9-14). Aus diesem Grunde wird empfohlen, Fremdspender-Transplantationen (F-KMT) nur in Zentren durchzuführen, die bereits über Erfahrungen mit FA-Patienten im Rahmen von klinischen Studien verfügen und deren Ziel es ist, die hohe Rate an Abstoßungsreaktionen, Organtoxizität und fatalen Infektionen zu verringern.

Gegenwärtiger Stand der F-KMT bei FA

Die weltweiten Erfahrungen mit F-KMT bei FA bis zum Jahre 2000 wurden von folgenden Institutionen gesammelt und zu-

sammengefasst: International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR), European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) und National Bone Marrow Donor Programm der USA (13-16). Als Ergebnis lassen sich drei wichtige Schlussfolgerungen ziehen:

1. Die Drei-Jahres Überlebensrate nach F-KMT lag bei ungefähr 30%.
2. Organtoxizität, Abstoßungsreaktionen und unbeherrschbare Infektionen waren die hauptsächlichen Ursachen eines tödlichen Ausgangs der KMT.
3. Folgende Risikofaktoren wurden identifiziert: Patient älter als 10 Jahre, vorherige Behandlung mit Androgenen, kein Einsatz von Fludarabin während der Vorbehandlung.

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wurde weltweit an der Entwicklung von individualspezifischen Behandlungsprotokollen gearbeitet. Jüngere Berichte der Transplantationszentren der University of Minnesota (Wagner/MacMillan), des Memorial Sloan Kettering Cancer Center der Hackensack University (Boulad/Gillio), des Children's Hospital of Cincinnati (Harris) und der Charité in Berlin (Ebell) lassen deutliche Verbesserungen der bisher relativ geringen Überlebens-Chancen erkennen.

Indikationen zu einer F-KMT

Wie die Tabelle 1 zeigt, gibt es kaum Unterschiede zwischen der Indikation zu einer F-KMT im Vergleich zu einer G-KMT. Neben dem Fehlen eines passenden Geschwisterspenders ist der wesentlichste Unterschied der Zeit-Faktor, d. h. das Alter der Patienten. Wegen des höheren Risikos für Infektionen, Gewebetoxizität, Spender-gegen-Wirt-Reaktion (GVHD) und tödlichen Ausgang werden F-KMT's in der Regel erst durchgeführt, wenn alternative Behandlungen (Zytokine, Androgene) keine Besserung mehr bringen. Aus der Sicht der Patienten ergibt sich die Notwendigkeit einer F-KMT in der Regel erst mit dem Auftreten von nicht mehr behandelbarem Knochenmarkversagen oder myelodysplastischem Syndrom (MDS).

Die behandelnden Ärzte sollten jedoch bereits nach einem passenden Fremdspender suchen, bevor der Patient an Knochenmarkversagen, Transfusionsabhängigkeit oder einem MDS leidet.

Unter der Voraussetzung, dass ein Patient frei von Infektionen ist und seine Organe adäquat funktionieren, sollte eine F-KMT in folgenden Situationen ins Auge gefasst werden: schwere Zytopenie (Hämoglobin < 8 g/dL), Leukopenie (Neutrophile Leukozyten $< 500/\text{mm}^3$), Thrombopenie (Thrombozyten $< 20.000/\text{mm}^3$), Entwicklung eines MDS oder einer Leukämie.

Die Transplantation zu einem früheren Zeitpunkt (d. h. vor dem kritischen Absinken der Blutwerte) sollten bei Patienten erwogen werden, die bestimmte Mutationen tragen, welche mit frühzeitigem Knochenmarkversagen, Auftreten von Leukämien und geringer Lebenserwartung einhergehen (hierzu gehören z. B. die Mutationen IVS4 A>T, bzw. im Exon 14 des *FANCC*-Gens oder Mutationen im *FANCD1/BRCA2*-Gen) (17-18).

Tabelle 1: Indikationen für Fremdspender-Transplantationen

- Alter des Patienten jünger als 35 Jahre;
- Absinken der Blutwerte unter die kritischen Werte (siehe Text);
- Auftreten von MDS oder Leukämie;
- Träger von Hochrisiko-Mutationen (z. B. in *FANCC* oder *FANCD1/BRCA2*);
- Fehlen eines HLA-A-, B-, DRB1-identischen Geschwisterspenders.

Voruntersuchungen

Persönliche Krankengeschichte

Die FA ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Mutationen in einer Reihe von unterschiedlichen Genen bedingt wird und ein sehr variables klinisches Bild zeigt. Etwa 70% der Patienten haben angeborene Fehlbildungen. Allen Patienten gemeinsam ist ein hohes Risiko für die Entwicklung von

Knochenmarkversagen (aplastische Anämie), Leukämie und Krebserkrankungen. Die Ausprägung der angeborenen Fehlbildungen kann sehr unterschiedlich sein und praktisch jedes Körperorgan betreffen (19). Da bestimmte Fehlbildungen und Behandlungen den Erfolg einer KMT gefährden, muss eine sehr gründliche Voruntersuchung des Patienten erfolgen. Insbesondere ist es wichtig, alle vorherigen Infektionen, eine vorherige Behandlung mit Androgenen und das damit verbundene Auftreten von Leberadenomen oder bereits bestehende Krebserkrankungen sorgfältig zu dokumentieren. Diese Vorerkrankungen beeinträchtigen die Überlebenschance nach einer KMT.

Darüber hinaus müssen alle früheren Eingriffe, Operationen und Behandlungen dokumentiert werden. Hierzu gehören chirurgische Eingriffe (z. B. zur Behebung einer Fistel zwischen Luftröhre und Speiseröhre, einer Dünndarmverengung, oder einer Blockierung der Harnwege), medikamentöse Behandlungen (z. B. Metoclopramid und Ranitidin bei der Speiseröhren-Reflux-Erkrankung, oder Antibiotika-Gaben bei Harnwegsinfekten und Harnwegsreflux) sowie allgemeine Gesundheits-Informationen (z. B. Impfungen, Allergien, Einnahme von Vitaminpräparaten, Eisenpräparaten, Kräuterpräparaten, sowie Alkohol- und Nikotin-Konsum).

Die Auswirkungen von vorherigen Transfusionen und Mosaik-Status auf den Erfolg einer KMT sind bisher nicht eindeutig geklärt. Diese Faktoren sollten jedoch ebenfalls dokumentiert werden. Das Gleiche gilt für die Menstruations-Anamnese und sexuelle Aktivität. Frauen mit FA können Kinder bekommen, daher sind empfängnisverhütende Maßnahmen vor dem Beginn einer KMT wichtig.

Familienbefragung

Die Familienbefragung ist äußerst wichtig. Vor allem müssen alle Geschwister, egal ob sie gesund sind oder in ihren HLA-Merkmalen nicht übereinstimmen, auf das Vorliegen einer FA getestet werden. Es gibt eine Reihe von Berichten die zeigen, dass angeblich völlig gesunde Geschwister ohne jegliche Auffällig-

keiten letztendlich doch FA hatten. Des Weiteren muss erfragt werden, ob eines der Geschwister vielleicht nicht mehr mit der Familie lebt, oder ob das von FA betroffene Kind adoptiert ist. Bei der FA-Testung aller Familienmitglieder sollten keine Ausnahmen gemacht werden. Bei der Aufnahme der Familiengeschichte sollten folgende Punkte geklärt werden:

1. Wer ist von FA oder von Anämie betroffen?
2. Gibt es Krebserkrankungen in der Familie? Speziell: Mundhöhlenkrebs, Leukämie, Brustkrebs, Eierstockkrebs, Hirntumoren (18);
3. Gibt oder gab es Familienmitglieder mit Anämie, MDS, oder Leukämie?
4. Gab es wiederholte Fehlgeburten in der Familie?
5. Sind Familienmitglieder mit Skelettfehlbildungen bekannt (z. B. fehlender oder fehlgebildeter Daumen, Unterarm)?
6. Gibt es oder gab es Kinder mit Kleinwuchs und Gedeihstörungen?
7. Gibt es ungewöhnlich frühe Todesfälle in der Familie?

Letztlich muss nach einer möglichen Blutsverwandtschaft der Eltern gefragt werden, da dies bei der Mutationsanalyse hilfreich sein kann (reine Homozygotie häufiger bei Blutsverwandtschaft; compound Heterozygotie häufiger bei nichtverwandten Eltern).

Sonstige Informationen

Es sollte nach schulischen Leistungen und nach dem Verhalten in der Schule oder bei der Arbeit gefragt werden. Auf die Wichtigkeit der Alkohol- und Nikotin-Anamnese wurde bereits hingewiesen. Beide Faktoren können eine Rolle bei der Entstehung von Krebserkrankungen spielen.

Körperliche Untersuchung

Vor der KMT muss sich der Arzt ein genaues Bild über den Gesundheitszustand seines Patienten verschaffen. Bei der körperlichen Untersuchung werden insbesondere folgende Organsysteme

geprüft: Mundhöhle und Rachenraum (Suche nach Anzeichen von Schleimhauttumoren, Leukoplakie, Infektionen, Sanierungszustand der Zähne), Ohren (Hörprüfung), Nase und Nasennebenhöhlen (Infektionen), Atemwege (Infektionen, Asthma), ableitende Harnwege und Geschlechtsorgane (Infektionen, Veränderungen der Harnblase, Veränderungen von Vulva und Zervix, Präkanzerosen).

Tabelle 2: Persönliche Krankengeschichte

- Wann wurde die Diagnose FA gestellt? Warum wurde FA vermutet?
- Ergebnisse der DEB- bzw. MMC-Testung; gibt es Hinweise auf DEB/MMC-resistente Zellen (d. h. Verdacht auf Mosaizismus)?
- Ergebnisse der Komplementationsgruppen-Zuordnung bzw. der Mutationsanalyse; bei Kindern mit früh auftretenden Leukämien oder fehlender Komplementationsgruppenzuordnung: *FANCD1/BRCA2*-Testung!
- Auflistung aller angeborenen Fehlbildungen (Nieren, Darm, Leber, Herz, Lunge, Gliedmaßen); etwaige Behandlungen von Fehlbildungen, z. B. Operationen;
- Wann trat die erste Regelblutung auf? Wie verhalten sich die Blutungen seither? Frage nach sexueller Aktivität;
- Hat der Patient chronische Schmerzen, und wenn ja, wie werden diese behandelt?
- Wie ernährt sich der Patient?
- Auflistung aller jemals und derzeit eingenommenen Medikamente und etwaige Medikamenten-Reaktionen (z. B. Androgene, Steroide, Blutwachstumsfaktoren, Chemotherapie, Bestrahlungen, Hormonbehandlungen);
- Transfusionen (d. h. die Zahl der Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionen);
- Fremdimmunisierungen (z. B. durch Impfungen oder Proteinersatztherapie);
- Genaue Details aller Infektionen (Erreger-Art, Antibiotika-Sensitivitäten, betroffene Körperteile/Organe, Behandlungserfolge, Vorbeugemaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen);
- Sind jemals Krebserkrankungen aufgetreten (betroffene Körperteile/Organe, Art der Behandlung)?

Bei der körperlichen Untersuchung müssen alle Hautveränderungen sorgfältig dokumentiert werden. Hierzu gehören die bekannten Milchkaffee-Flecken (Café-au-Lait-Flecken), über- bzw. unterpigmentierte Hautareale, Veränderungen der Finger- und Fußnägel sowie Hautveränderungen im Sinne von Karzinomen oder Melanomen.

Weiterhin abzuklären sind die großen Organe wie Herz (Herzgeräusche), Leber, Milz und eventuelle Narben von früheren Operationen. Diese Dokumentation dient dazu, eventuell nach der KMT auftretende Veränderungen von vorher existierenden Veränderungen abgrenzen zu können. Die Fanconi-Anämie kann prinzipiell jedes Körperorgan und jede Körperstelle betreffen. In der Tabelle 3 sind die häufigsten körperlichen Befunde einschließlich radiologischer Untersuchungsergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 3: Angeborene Fehlbildungen

- Augen (Mikrophthalmie, kurze oder mandelförmige Lidspalten, herabhängende Augenlider, Mongolenfalte, zu weiter oder zu enger Augenabstand);
- Ohren (Taubhaut, meistens durch Defekte der Schalleitung, Verkleinerung bzw. Verengung oder Fehlen des äußeren Gehörgangs, Gehörgangs-Stenose);
- Nase (tiefsitzende Nasenwurzel, Nasengrübchen);
- Herz (angeborene Fehlbildungen wie ductus arteriosus Botalli, Scheidewanddefekte, Pulmonal- oder Aortenstenose, Einengung des Aortenbogens, doppelter Aortenbogen, Erkrankungen des Herzmuskels = Kardiomyopathie, Fallotsche Tetralogie);
- Magen-Darm-Trakt (Verengung der Speiseröhre, des Dünndarms und der Analöffnung);
- Hautpigmentierung (Milchkaffee-Flecken, Pigmentierungsveränderungen);
- Daumen und Speichenknochen (schwache Daumenmuskulatur, Verkrümmung des kleinen Fingers, „Fischhäute“ zwischen den Fingern, überstreckbare Finger, fehlende, pendelnde oder überzählige Daumen, Spinnenfingrigkeit, Fehlen bzw. Unterentwicklung des Speichenknochens am Unterarm);

Tabelle 3: Angeborene Fehlbildungen (Forts.)

- Andere Skelettveränderungen (fehlgebildeter Ellenknochen des Unterarms, zu kleiner Unterkiefer, Stirnhöcker, offener Rücken, Klippel-Feil-Fehlbildung, Anomalien der Wirbelkörper, Sprengel-Deformität);
- Nieren und Harnwege (Becken-, Hufeisen-, unterentwickelte Nieren, fehlende Niere, dysplastische Nieren, Staunieren, Harnleiterstau, Harnleiter-Reflux);
- Geschlechtsorgane (Knaben: Mikropenis, fehlender oder nicht in den Hodensack gewanderte Hoden, Harnröhrenöffnung nicht an der Spitze sondern am Schaft des Penis, Phimose, Eintritt der Pubertät; Bildung von Samenzellen? Mädchen: Fehlbildungen des Uterus, Verkleinerung von Uterus und Vagina, Unterentwicklung bzw. Fehlen von Uterus, Vagina und Eierstöcken);
- Gehirn und Nervensystem (zu kleiner Kopfumfang, Wasserkopf, Lähmung der Augenlider, Gefäßveränderungen im Kopfbereich, Veränderungen der Hypophyse, fehlendes Corpus Callosum, Art und Ausprägung der Reflexe);
- Wachstum (Körperwachstum und alterskorrelierte Körpergröße, Vergleich mit Geschwistern und Eltern).

Laboruntersuchungen

Neben den Standard-Laboruntersuchungen vor einer KMT (siehe Tabelle 4) müssen bei FA-Patienten eine Reihe von zusätzlichen Tests durchgeführt werden. Welche Untersuchungen dies sind, hängt von der persönlichen Krankengeschichte des Patienten ab und ist daher von Patient zu Patient unterschiedlich.

Ausschlusskriterien

Nicht alle für eine F-KMT vorgesehenen Patienten werden tatsächlich transplantiert. Die Ausschlusskriterien sind von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich, jedoch stimmen die meisten Zentren

überein, dass ein Patient nicht transplantiert werden sollte, wenn folgende Situationen vorliegen:

- o akute, aktive und unkontrollierbare Infektionen;
- o HIV-Positivität;
- o nicht auf das Knochenmark begrenzte akute Leukämie;
- o Existenz von Schleimhauttumoren innerhalb von 2 Jahren zum Zeitpunkt der KMT;
- o schwere Funktionseinschränkungen von wichtigen Körperorganen wie Leber, Lunge und Niere;
- o Ergebnisse der Belastungstests nach Karnofsky unter 70%, oder nach Lansky unter 50%.

Tabelle 4: Laboruntersuchungen vor einer geplanten F-KMT

FA-Diagnose

- Mutationsanalyse;
- Aufbewahrung von Zellproben (für Forschungszwecke);

Hämatologie

- Komplettes Blutbild und Differentialblutbild;
- Knochenmarkpunktion und Biopsie;
- Zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks;
- Wiederholung der zytogenetischen DEB/MMC-Testung (wenn diese in einem auswärtigen Labor und bisher nur einmal durchgeführt wurde);
- Coombs Test;

Leberwerte

- Leberenzyme, Gesamtbilirubin;
- Ultraschalluntersuchung zum Ausschluss von Leberadenomen;

Niere

- Serum-Elektrolyte und Kreatinin-Wert;
- 24 Std. Kreatinin-Clearance oder Filtrationsbestimmung;
- Ultraschalluntersuchung zum Ausschluss von Nierenfehlbildungen und Staunieren;

Herz

- Elektrokardiogramm (EKG);
- Echokardiogramm mit Bestimmung der Herz-Leistung.

Tabelle 4: Laboruntersuchungen vor einer F-KMT (Forts.)*Infektionen*

- Lungenübersichtsaufnahme;
- hochauflösendes Lungen-Computertomogramm zum Ausschluss von Infektionen;
- Computertomogramm der Nasennebenhöhlen;
- Gesamtaufnahme der Mundhöhle.

Auswahl der Knochenmarkspender*Grundsatzregeln für die Spendersuche*

Die Suche nach einem Knochenmarkspender sollte beginnen, wenn folgende Situationen vorliegen:

1. zunehmendes Knochenmarkversagen;
2. Auftreten von zytogenetisch veränderten Zellklonen im Knochenmark;
3. Auftreten von MDS oder Leukämie;
4. Vorhandensein einer Hochrisiko-Mutation.

Nach Angaben der nationalen KMT-Spender-Organisation der USA dauert die Spendersuche im Durchschnitt 4,1 Monate (20). Man sollte daher mit der Spendersuche beginnen, bevor Bluttransfusionen erforderlich werden oder bevor sich eine Leukämie entwickelt. Wenn die KMT nicht unmittelbar durchgeführt werden kann, so kann der identifizierte Spender für eine begrenzte Zeit reserviert werden.

Vor einer Fremdspendersuche muss eine vollständige HLA-Typisierung durch ein anerkanntes Labor durchgeführt werden. Bei der Suche nach einem verwandten Spender reicht eine serologische HLA-Typisierung in der Regel aus, was bei der Suche nach einem Fremdspender nicht der Fall ist. Gelegentlich können die Typisierungsergebnisse von Labor zu Labor unterschiedlich sein, so dass die Typisierung vor einer KMT unbedingt wiederholt

werden muss. Dies geschieht am besten durch das Labor des Transplantationszentrums, und zwar nicht nur serologisch, sondern durch eine direkte DNA-Analyse der HLA-A, B und DR-Merkmale. Darüber hinaus können auch zusätzliche HLA-Merkmale (C, DQ und DP) bestimmt werden. Es ist bisher jedoch nicht sicher, ob die Bestimmung dieser zusätzlichen Merkmale für den Verlauf der KMT von Bedeutung ist.

Sobald der HLA-Typ des Patienten feststeht, kann nach einem passenden Fremdspender in den entsprechenden Spender-Registern gesucht werden. Hierfür stehen in den USA vor allem das Nationale Knochenmarkspender-Programm (NMDP) [und z. B. in Deutschland das Zentrale Knochenmarksspender-Register (ZKRD)] zur Verfügung. Die Suche kann auch auf nationale und internationale Register ausgedehnt werden, die Nabelschnurblut typisieren. Nach Abschluss der vorläufigen Suche, die gewöhnlich weniger als eine Woche dauert, werden die identifizierten und registrierten potentiellen Spender benachrichtigt und gebeten, ihren HLA-Typ durch das Transplantationszentrum bestätigen zu lassen. Im Falle von Nabelschnurblut wird dessen HLA-Typ ebenfalls erneut getestet.

Auswahl des Spenders

Bei Transplantationen von Patienten, die andere Knochenmarkerkrankungen als Fanconi-Anämie haben, gilt die Empfehlung, einem im HLA-System so gut wie möglich passenden verwandten Spender gegenüber einem ebenfalls passenden unverwandten Spender den Vorzug zu geben. Auf dieser Empfehlung für Nicht-FA-Patienten beruhen auch die Auswahlkriterien für Spender bei FA-Transplantationen (vgl. Tabelle 5).

In speziellen Fällen können auch größere Diskrepanzen zwischen den HLA-Merkmalen von Spender und Empfänger akzeptiert werden. Dies trifft vor allem für die klinischen Studien der großen Transplantationszentren zu, bei denen verwandte Spender mit 2 bis 3 HLA-Unterschieden und Nabelschnurblut eines verwandten Neugeborenen mit 3 HLA-Unterschieden ebenfalls als Stammzellspender in Frage kommen.

Tabelle 5: Prioritätenliste bei der Auswahl von Knochenmark-(KM)-Spendern für FA-Patienten, die keine passenden Geschwisterspender haben

- Verwandter KM-Spender oder Nabelschnurblut (NSB) mit nur 1 Unterschied in einem HLA-A-, B- oder DR-Merkmal;
- Nichtverwandter KM-Spender mit völliger Übereinstimmung in den HLA-A-, B-, C-, DRB1- und DQB1-Merkmalen;
- Nichtverwandtes NSB mit völliger Übereinstimmung in den HLA-A-, B-, C-, DRB1- und DQB1-Merkmalen;
- Nichtverwandter KM-Spender mit passenden Merkmalen HLA-A, B und DRB1, bei dem die Merkmale HLA-C oder DQB1 nicht getestet wurden oder nicht übereinstimmen;
- Nichtverwandtes NSB mit passenden Merkmalen HLA-A, B und DRB1, bei dem die Merkmale HLA-C oder DQB1 nicht getestet wurden oder nicht übereinstimmen;
- Nichtverwandtes NSB mit 1 Unterschied in den Merkmalen HLA-A, B und DRB1;
- Nichtverwandter KM-Spender mit 1 Unterschied in den Merkmalen HLA-A, B und DRB1;
- Nichtverwandtes NSB mit 2 Unterschieden in den Merkmalen HLA-A, B, und DRB1;
- NSB von einem verwandten Kind mit 2 Unterschieden in den Merkmalen HLA-A, B, und DR;
- Haploidentischer KM-Spender mit Übereinstimmungen in 2 oder 3 HLA-A, B, und DR-Merkmalen.

Zu den weiteren Faktoren, die bei der Auswahl eines nichtverwandten KM-Spenders berücksichtigt werden können, zählen Spender-Alter und, bei weiblichen Spendern, die Zahl der Geburten (21). Es wurde gezeigt, dass bessere Überlebenschancen nach einer F-KMT bestehen, wenn der Spender jüngeren Alters ist. Ebenso ist die Häufigkeit von chronischer GVHD niedriger, wenn die KM-Spender männlich oder kinderlose Frauen sind.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es noch keine zuverlässigen Daten darüber, ob die Übertragung von Stammzellen aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut bessere

Erfolgsaussichten haben. Bei Transplantationen von Patienten mit anderen Erkrankungen als FA scheint das Risiko einer chronischen GVHD bei der Übertragung von nicht gereinigten peripheren Blutstammzellen höher zu sein als bei der Verwendung von Stammzellen aus Knochenmark.

Empfänger von Blutstammzellen aus Nabelschnurblut scheinen weniger GVHD-Komplikationen zu haben. Bisher sind jedoch zu wenige FA-Patienten mit aus NSB gewonnenen Stammzellen transplantiert worden, um die Vor- und Nachteile dieser Strategie eindeutig beurteilen zu können. Daher greifen die meisten Zentren derzeit nur auf NSB zurück, wenn für einen FA-Patienten kein geeigneter KM-Spender zur Verfügung steht.

Durchführung der Transplantation

Wenn sichergestellt ist, dass Patient und Spender die Auswahlkriterien des jeweiligen Transplantationszentrums erfüllen, wird der Patient in die Transplantations-Station aufgenommen. Das jeweilig zur Anwendung kommende Transplantations-Protokoll kann in Abhängigkeit von folgenden Faktoren variieren: Herkunft der blutbildenden Stammzellen (KM, peripheres Blut oder NSB), Ausmaß der Unterschiede in den HLA-Merkmalen, Alter des Patienten, Auftreten von Organfehlfunktionen, Stadium der Erkrankung (aplastische Anämie, MDS oder Leukämie). Nicht zuletzt spielt eine Rolle, welches Protokoll von Seiten des jeweiligen Transplantationszentrums bevorzugt wird.

Vorbehandlung

Die zurzeit (2003) bei F-KMT's am häufigsten angewandte Vorbehandlung (= Konditionierung) besteht aus einer Kombination von Fludarabin (FLU), Zyklophosphamid (CY) und Ganzkörperbestrahlung (TBI). Die Vorbehandlung dient der Zerstörung des Knochenmarks des Empfängers sowie der Unterdrückung des Immunsystems des Empfängers, damit es nicht zur Abstoßung der transplantierten Spender-Zellen kommt. Im Vergleich zu Patien-

ten ohne FA ist die zur Konditionierung verwendete Medikamenten- und Strahlen-Dosis bei FA-Patienten deutlich geringer, da FA-Patienten gegen alkylierende Substanzen wie Zyklophosphamid (22-25) und Bestrahlung (26) überempfindlich sind.

Im Gegensatz zu Transplantationen mit passenden Geschwister Spendern (G-KMT) ist eine weitere Dosis-Verminderung bei F-KMT kaum möglich, da sonst das Immunsystem des Empfängers nicht genügend unterdrückt wird und damit ein hohes Risiko einer Transplantatabstoßung besteht (19).

Graft versus Host Disease (GVHD) - Vorbeugung

Die gefürchtete GVHD-Komplikation entsteht, wenn die Immunzellen des Spenders die Gewebe des Empfängers als „fremd“ erkennen und daher angreifen. Ursache der GVHD ist also die Tatsache, dass mit der Übertragung der blutbildenden Stammzellen aus KM, peripherem Blut oder NSB auch die Immunzellen des Spenders mitübertragen werden.

Eine GVHD kann grundsätzlich bei jeder KMT auftreten, sie ist aber besonders häufig bei der F-KMT, weil in diesem Fall oft größere Unterschiede zwischen den HLA-Merkmalen von Spender und Empfänger bestehen. Die klinischen Befunde bei akuter und chronischer GVHD sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Genauso wie ständig neue Konditionierungs-Protokolle entwickelt werden, wird ständig an Strategien zur Verminderung des GVHD-Risikos gearbeitet. Die Entfernung von T-Zellen aus dem Spender-KM reduziert zwar das Risiko einer akuten oder chronischen GVHD nach F-KMT, jedoch hat sich zumindest bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen als FA bisher keine eindeutige Verbesserung des langfristigen Verlaufs einer KMT nachweisen lassen.

Ähnliches gilt für NSB als Stammzellquelle: NSB-Transplantationen haben zwar ein geringeres GVHD-Risiko, jedoch ist bisher unbekannt, ob die Übertragung von Stammzellen aus NSB für FA-Patienten entscheidende Vorteile bietet.

Tabelle 6: Klinische Symptomatik bei akuter und chronischer GVHD

Akute GVHD

- Haut (generalisierter Hautausschlag bis hin zur Abschilferung der Haut und Blasenbildung);
- Leber (starkes Ansteigen des Bilirubinwertes);
- Magen-Darm-Trakt (schleimiger Durchfall, Bauchschmerzen, Darmverschluss, intestinale Blutungen, Übelkeit und Erbrechen);
- Panzytopenie;
- Augensymptome (Lichtempfindlichkeit, blutunterlaufene Augenlider, Bildung von Pseudomembranen und Unfähigkeit, die Augenlider zu schließen);
- Fieber;

Chronische GVHD

- Haut (Lichen- und Sklerodermie-ähnliche Veränderungen, Hautausschlag, überschießende Hornhautbildung, Verlust von Haaren und Nägeln);
- Leber (Gallestau, Symptome eines fehlenden Gallengangs, Leberzirrhose, erhöhter Blutdruck im Pfortadersystem, Leberversagen);
- Magen-Darm-Trakt (Schluckschmerzen, Gewichtsabnahme, Aufhören der Darmbewegungen, fehlende Aufnahme von Nährstoffen und Vitaminen aus dem Magen-Darm-Trakt (= Malabsorptions-Syndrom);
- Lunge (Entzündung der Bronchien, Obstruktion der Luftwege, Verminderung des Gasaustausches, Sauerstoffmangel);
- Augen und Mundhöhle (sogenanntes „Sicca“-Syndrom, d. h. Versagen des Tränen- und Speichelflusses, dadurch sehr schmerzhafte Entzündungen der Augenbindehaut und der Mundschleimhaut; Entzündungen und Rückbildung von Zahnfleisch; verstärkte Kariesbildung);
- Geschlechtsorgane (trockene Entzündung der Vaginalschleimhaut);
- Panzytopenie mit Überwiegen von eosinophilen Leukozyten;
- Entzündungen seröser Oberflächen (Ergüsse in Pleura [Brustfell], Herzbeutel und Gelenken);
- schmerzhafte Muskelentzündungen (Myofasziitis).

Ungeachtet der Art der übertragenen Stammzellen werden die meisten Patienten nach der KMT 6 bis 12 Monate lang mit Zyklosporin A behandelt, um das Risiko einer GVHD zu verringern. Zyklosporin A hat jedoch zahlreiche Nebenwirkungen (vgl. Tabelle 7). Insbesondere führt es bei FA-Patienten mit von vorneherein eingeschränkter Nierenfunktion zu schwerwiegenden Folgeschäden und Nierenversagen.

Tabelle 7: Nebenwirkungen von Zyklosporin

- Haut (generalisierter Hautauschlag bis hin zur Abschilferung der Haut und Blasenbildung);
- Nieren-Toxizität (Anstieg des Kreatinin-Wertes bis hin zu Nierenversagen und Notwendigkeit der Dialyse);
- Toxizität für Nervengewebe und Gehirn (Krampfanfälle, Verwirrheitszustände, Koma, Empfindungsstörungen, Tremor);
- Entgleisungen des Elektrolyt-Gleichgewichts;
- verstärkte Körperbehaarung;
- erhöhter Blutdruck;
- Mikrothrombosen und Mikroblutungen.

Eine GVHD kann jederzeit auftreten, ganz unabhängig von dem gewählten Behandlungs- und Präventionsprotokoll. Je schwerwiegender der Verlauf der GVHD ist (Stufe 3-4 der Erkrankung), umso höher ist das Risiko, die mit der GVHD einhergehenden Komplikationen nicht zu überleben. Haupttodesursache sind nicht beherrschbare opportunistische Infektionen [Man spricht von „opportunistischen“ Infektionen, wenn das Immunsystem des Patienten so geschwächt ist, dass normalerweise harmlose Erreger im Körper des Patienten gefährliche Infektionen auslösen].

Als Medikamente der Wahl zur Bekämpfung einer GVHD werden Kortison-Präparate eingesetzt (z. B. Methylprednisolon), die jedoch gleichzeitig das Infektionsrisiko erhöhen. Weitere Optionen zur erfolgreichen Behandlung einer GVHD: Antithymozytenglobulin (ATG), Tacrolimus (FK506), Mykophenolat Mofetil (MMF), Thalidomid sowie Psoralen in Verbindung mit UV-Bestrahlung. Letztere Strategie ist bei FA-Patienten aber nicht zu empfehlen, da diese auf Psoralen plus UV sehr empfindlich reagieren.

Vorbeugende Maßnahmen gegen die Infektionsgefahr

Aus folgenden Gründen gefährden Infektionen den Erfolg einer F-KMT:

1. allgemein erhöhte Empfindlichkeit von FA-Patienten gegenüber Chemotherapie und Strahlentherapie;
2. aufgrund dieser erhöhten Empfindlichkeit Gefahr des Zusammenbruchs der den Körper schützenden Schleimhäute;
3. lange Perioden von Neutropenie (Fehlen von genügend Abwehrzellen zur Bekämpfung von Bakterien, Viren und Pilzsporen) sowie die potentielle Übertragung von Viren durch Transfusionen vor einer KMT.

Wegen dieser unbefriedigenden Situation müssen dringend verbesserte Strategien zur Prävention von Infektionen nach einer KMT entwickelt werden (vgl. Tabelle 8). Die erforderliche Dauer einer Infektions-Prophylaxe hängt vom Grad der Immunsuppression, von der Zahl der CD4 positiven T-Zellen, der Entwicklung einer akuten oder chronischen GVHD und der Häufigkeit von infektiösen Komplikationen ab.

Tabelle 8: Medikamente zur Prävention von Infektionen nach einer F-KMT

- | | |
|----------------|---|
| • Bactrim® | wirkt gegen Gram-negative Bakterien und Pneumozystis; |
| • Gatifloxacin | wirkt gegen Streptococcus pneumoniae; |
| • Fluconazol | wirkt gegen Candida-Infektionen; |
| • Voriconazol | wirkt gegen Aspergillose und Candida; |
| • Acyclovir | wirkt gegen Herpes simplex Viren; |
| • Ganciclovir | wirkt gegen das Zytomegalie-Virus. |

Spätfolgen nach F-KMT

Die zahlreichen Spätfolgen einer F-KMT sind nicht notwendigerweise spezifisch für transplantierte FA-Patienten. Zu diesen Spät-

folgen zählen spätes Transplantatversagen, wiederholtes Auftreten von akuter oder chronischer GVHD sowie die Folgen einer langdauernden Kortikosteroid-Therapie. Hierzu gehören die Entwicklung von erhöhtem Blutdruck und Blutzucker sowie aseptische Knochennekrosen. Andere Spätfolgen wie verminderte Körpergröße und Unfruchtbarkeit sind bei FA-Patienten bisher nicht speziell untersucht worden, da diese Probleme in diesem Patientenkreis auch vor der Transplantation nicht selten sind.

Mit der erfreulichen Verbesserung der Überlebenschancen von transplantierten FA-Patienten gelten die Bemühungen der behandelnden Ärzte verstärkt der Verminderung von Spätfolgen wie Schleimhautkrebs, Hormonstörungen und Unfruchtbarkeit. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass die hormonelle Situation der Patienten vor der KMT untersucht und dokumentiert wird, und dass z. B. eine Therapie mit Wachstumshormonen vor einer Ganzkörperbestrahlung oder Kortisonbehandlung in Betracht gezogen wird, um negative Interaktionen mit späteren Behandlungen zu vermeiden.

Eine der schwerwiegendsten Spätfolgen für erfolgreich transplantierte FA-Patienten ist das hohe Krebsrisiko. Es gibt gegenwärtig keine Daten, welche die Vermutung bestätigen würden, dass eine Vorbehandlung mit Ganzkörperbestrahlung das spätere Krebsrisiko erhöht. Leider gibt es bisher keine Möglichkeit zur Vermeidung dieser lebensbedrohlichen Spätfolgen. Man muss sich des Problems jedoch bewusst sein und versuchen, durch häufige Inspektionen von Mund- und Rachenraum verdächtige Veränderungen so früh wie möglich zu erkennen, um die mit diesen Krebsformen verbundene hohe Morbidität und Mortalität zu verringern.

Von Deeg und Mitarbeitern (28) wurde eine Studie publiziert, deren Ergebnisse darauf hinweisen, dass das Auftreten einer GVHD sowie eine Behandlung mit Azathioprin eine spätere Krebsentstehung fördern könnten. Es wird daher empfohlen, bei FA-Patienten auf die Behandlung mit Azathioprin zu verzichten und Patienten, die eine akute oder chronische GVHD in ihrer Krankengeschichte haben, sehr engmaschig zu überwachen.

Weitere Gesichtspunkte im Zusammenhang mit einer F-KMT

Gewinnung von autologen (= patienteneigenen) Blutstammzellen

Die Gewinnung und Asservierung von autologen Stammzellen aus Blut oder Knochenmark wird für solche FA-Patienten empfohlen, die ein hohes Risiko für ein Transplantatversagen haben. Wegen der gravierenden Zellarmut des typischen FA-Knochenmarks kann diese Option jedoch in vielen Fällen nicht genutzt werden. Im Zuge der zunehmenden Nachfrage nach Transplantationen erhöht sich das Interesse an dieser Option. Zum jetzigen Zeitpunkt wissen wir jedoch nicht, ob die Übertragung von empfängereigenen und vor einer KMT gewonnenen Stammzellen zur Behandlung einer Transplantatabstoßung sinnvoll ist. Genauso wenig ist bekannt, ob solche autologen Blutstammzellen für eine zukünftige Gentherapie oder als multipotente Stammzellen für eine Stammzelltherapie anderer Organe nützlich sein könnten.

Infektionsgefährdung nach F-KMT

In den meisten Zentren ist eine F-KMT mit einem Krankenhausaufenthalt von mindestens 100 Tagen verbunden. Obwohl Komplikationen auch noch zu einem späteren Zeitpunkt auftreten können, gelten die ersten 100 Tage nach einer F-KMT als besonders kritisch (d. h. Gefahr der Transplantatabstoßung, Entwicklung von GVHD und opportunistischen Infektionen). Während der Vorbereitungs- und der unmittelbar auf die Transplantation folgenden Zeit werden die Patienten in Isolier-Einzelzimmern mit speziellen Luftfilteranlagen betreut. Dies soll die Belastung mit infektiösen Keimen so gering wie möglich halten. Sobald die Spender-Stammzellen angewachsen sind und die Blutproduktion genügend in Gang gekommen ist, können die Patienten ihr Zimmer verlassen, müssen jedoch weiter auf der Station bleiben. Nach der Entlassung, also in der Regel nach 100 Tagen, sollten die Patienten zum Schutz vor Infektionen Menschenansammlungen in geschlossenen Räumen weiterhin vermeiden sowie Mundschutzmasken tragen.

Alternativen zur F-KMT

Die in den letzten Jahren erfolgreiche molekulare Charakterisierung der Mehrzahl der FA-Gene lässt auf eine Verbesserung der zukünftigen therapeutischen Optionen hoffen. Zum Beispiel ermöglicht die genaue Kenntnis von Komplementationsgruppe und krankheitsauslösender Mutation bei einigen Patienten bereits eine bessere Abschätzung des wahrscheinlichen Krankheitsverlaufs (17,18).

Die genaue Kenntnis des jeweils betroffenen Gens bzw. der Mutation ist die Voraussetzung für eine zukünftige Gentherapie und für die Durchführung einer Präimplantationsdiagnostik (PID). Während die Gentherapie die Hoffnungen der Patienten bisher nicht erfüllen konnte, hat sich die PID in einigen Zentren etabliert. Damit können Risiko-Paare gesunde Kinder bekommen. Darüber hinaus ermöglicht die PID die Selektion von Embryonen, die aufgrund ihrer HLA-Merkmale und genetischen Konstitution als Nabelschnurzellspender für ihre erkrankten Geschwister in Frage kommen (21). [Die PID ist jedoch ein extrem komplexes Verfahren mit noch immer sehr niedrigen Erfolgsaussichten.] Trotz ungelösten ethischen [sowie medizinischen und finanziellen] Problemen nimmt die Nachfrage nach PID bei vielen Paaren zu.

Ungelöste Fragen

Trotz eindeutiger Fortschritte und verbesserter Erfolgsaussichten der F-KMT bleiben eine Reihe Fragen, die dringend gelöst werden müssen. Hierzu gehören:

1. Bezogen auf Alter und klinische Situation des Patienten, was ist der optimale Zeitpunkt für die Durchführung einer F-KMT?
2. Wird der Erfolg einer F-KMT durch eine vorherige Androgen-Behandlung erheblich gefährdet?
3. Was ist das optimale Material, aus dem die blutbildenden Stammzellen für eine Transplantation gewonnen werden sollen (Knochenmark, peripheres Blut oder Nabelschnurblut)?



4. Was sind die optimalen Vorbehandlungs-Protokolle und die optimalen Strategien zur Vermeidung einer GVHD?
5. Wie beeinflusst eine Mosaik-Konstellation des Transplantat-Empfängers die Wahrscheinlichkeit einer Transplantat-abstoßung und die Erfolgsaussichten einer F-KMT?
6. Welche Rolle spielt eine Strahlenvorbehandlung des Patienten bei der Entstehung von chronischer GVHD und der Häufigkeit von späteren Krebserkrankungen?

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei zahlreichen Kollegen, die mit ihren Diskussionen zur Entstehung dieses Artikels beigetragen haben. Hierzu gehören insbesondere Dr. Alfred Gillio (Hacken-

sack University Medical Center, New Jersey), Dr. Farid Boulad (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York), Dr. Richard Harris (Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio), Dr. Wolfram Ebell (Charité Berlin), und Dr. Eva Guinan (Children's Hospital Boston, Massachusetts).

*Hinweise zu Veröffentlichungen,
die im vorstehenden Text angegeben sind:*

1. Hows JM, Chapple M, Marsh JC, Durrant S, Yin JL, Swirsky D, Gordon-Smith EC. Bone marrow transplantation for Fanconi's anaemia: the Hammersmith experience 1977-89. *Bone Marrow Transplant.* 1989; 4:629-634
2. Di Bartolomea P, Di Girolamo G, Olioso P, Angrill F, Dragani A, Palka G, Guanciali-Franchi P, Ciancarelli M, Papalinetti G, Fioritoni G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant.* 1992;10:53-56
3. Kohli-Kumar M, Morris C, DeLaat C, Sambrano J, Masterson M, Mueller R, Shahidi NT, Yanik G, Desantes K, Friedmann DJ, et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anemia using matched sibling donors. *Blood.* 1994;84:2050-2054
4. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, Butturini A, Camitta BM, Champlin RE, Friedrich W, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood.* 1995;86:2856-2862
5. Gluckman E. Bone marrow transplantation in Fanconi's anemia. *Stem Cells.* 1993;11 Suppl 2:180-183
6. Socie G, Gluckman E, Raynal B, Petit T, Landman J, Devergie A, Brison O. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using low-dose cyclophosphamide/thoracoabdominal irradiation as conditioning regimen: chimerism study by the polymerase chain reaction. *Blood.* 1993; 82:2249-2256
7. Ayas M, Solh H, Mustafa MM, Al-Mahr M, Al-Fawaz I, Al-Jefri A, Shalaby L, Al-Nasser A, Al-Sedairy R. Bone marrow transplantation from matched siblings in patients with Fanconi anemia utilizing low-dose cyclophosphamide, thoracoabdominal radiation and antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:139-143
8. Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, Miano M, Di Girolamo G, Bacigalupo A, Messina C, Porta F, Balduzzi A, Iorio AP, Buket E, Madon E, Pession A, Dini G, Di Bartolomeo P. Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. *Br J Haematol.* 2001;112:796-805

9. MacMillan ML, Auerbach AD, Davies SM, Defor TE, Gillio A, Giller R, Harris R, Cairo M, Dusenbery K, Hirsch B, Ramsay NK, Weisdorf DJ, Wagner JE. Haematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi anaemia using alternate donors: results of a total body irradiation dose escalation trial. *Br J Haematol.* 2000;109:121-129
10. Gluckman E, Devergie A, Schaison G, Bussel A, Berger R, Sohler J, Bernard J. Bone marrow transplantation in Fanconi anaemia. *Br J Haematol.* 1980;45:557-564
11. Flowers ME, Doney KC, Storb R, Deeg HJ, Sanders JE, Sullivan KM, Bryant E, Witherspoon RP, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for Fanconi anemia with or without leukemic transformation: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9:167-173
12. Davies SM, Khan S, Wagner JE, Arthur DC, Auerbach AD, Ramsay NK, Weisdorf DJ. Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17:42-47
13. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, Ortega JJ, van Weel-Sipman M, Marsh JC, Ball SE, Locatelli F, Vermeylen C, Skinner R, Ljungman P, Miniero R, Shaw PJ, Souillet G, Michallet M, Bekassy AN, Krivan G, Di Bartolomeo P, Heilmann C, Zanecsko L, Cahn JY, Arcese W, Bacigalupo A, Gluckman E. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2000;95:422-429
14. Wagner JE, Auerbach AD, Gandham S, Davies SM, Gillio A, Pasquini R, Smith FO, Matlack M, Harris R. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation (UD-HCT) for Fanconi anemia (FA): impact of patients age, pretransplant performance status, prior androgens and fludarabine based conditioning on survival. *Blood.* 2001;98:814a
15. IBMTR - International Bone Marrow Transplant Registry
16. MacMillan M, Wagner JE. High Probability of Survival after Related and Alternate Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Fanconi Anemia using Fludarabine Based Preparative Therapy. *Blood* 2003;102:465a.
17. Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, Giamietto PF, Auerbach AD. Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi-anemia FAC gene - an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood.* 1997;90:105-110.
18. Wagner JE, Tolar J, Levran O, Scholl T, Deffenbaugh A, Satagopan J, Ben-Porat L, Mah K, Batish SD, Kutler DL, MacMillan M, Hanenberg H, Auerbach A. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood.* 2004;103:3226-3229.
19. Gianpietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, Pavlakis SG, Davis JG, Auerbach AD. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 1993; 91: 1116-1120.

20. Wagner JE, MacMillan M, Auerbach AD. Hematopoietic Cell Transplantation for Fanconi Anemia. In: Blume KG, Forman, SJ, Appelbaum FR, eds., *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2003.
21. Grewal SS, MacMillan ML, Kahn JP, Ramsay NKC, Wagner JE. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia from an Unaffected HLA Genotypically-Identical Sibling Selected Using Preimplantation Genetic Diagnosis. *Blood* 2003; DOI 10.1182/Blood-2003-02-0587.
22. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, Hegland J, Kamani N, Kernan NA, King R, Ratanatharathorn V, Weisdorf D, Confer DL. Donor Characteristics as Risk Factors in Recipients after Transplantation of Bone Marrow from Unrelated Donors: The Effect of Donor Age. *Blood* 2001;98:2043-51.

Kapitel 25

Schwangerschaft und gynäkologische Besonderheiten bei FA-Patientinnen

Dr. med. Blanche P. Alter

Nationales Krebsforschungsinstitut der Vereinigten Staaten,
Abteilung für Klinische Genetik, Bethesda, Maryland, USA

Menarche

Das erstmalige Auftreten der monatlichen Regelblutungen (Menarche) erfolgt bei Mädchen mit Fanconi-Anämie häufig später als bei anderen Mädchen. Zudem sind die monatlichen Blutungen oft unregelmäßig und es kommt nicht immer zu einem Eisprung. Jedoch sind mehr als 25 Frauen mit FA bekannt, die Kinder bekommen haben. Daher müssen zumindest einige der Monatszyklen zum Eisprung führen.

Schwangerschaft

Bei FA-Frauen kann die Häufigkeit der spontanen Fehlgeburten erhöht sein. Bei der Hälfte der bekannten Schwangerschaften haben sich die Blutwerte der Frauen verschlechtert. In diesen Fällen wurden Blut- und Thrombozytentransfusionen erforderlich. Die Rate der Schwangerschaftskomplikationen (Eklampsie) war erhöht, was vermehrt zu Wehenschwäche und der Notwendigkeit von Kaiserschnitten führte.

Jede Schwangerschaft bei einer Fanconi-Anämie-Patientin ist als eine Risikoschwangerschaft zu betrachten und soll daher nur durch erfahrene Geburtshelfer und Neonatologen [Kinderärzte speziell für Neugeborene] betreut werden. Man sollte erwägen, Blut von Plazenta und Nabelschnur tiefgefroren aufzubewahren, da es als möglicher Stammzellvorrat für die Mutter dienen könnte.

[Die Einnahme von Androgenpräparaten zur Stabilisierung der Blutwerte kann bei FA-Frauen je nach Höhe der notwendigen Dosis die Regelblutung unterdrücken. FA-Patientinnen mit Kinderwunsch sollten jedoch *auf keinen Fall* ohne eingehende Rücksprache mit ihrem Hämatologen die Dosis der Androgene reduzieren oder das Präparat gar absetzen.]

Menopause

Der Eintritt der Wechseljahre (Menopause) erfolgt bei Frauen mit Fanconi-Anämie meistens vor dem Alter von 40 Jahren. Daher leiden FA-Frauen relativ frühzeitig an Östrogen-Mangelerscheinungen. Dies hat ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und Herzerkrankungen zur Folge. Eine Östrogen-Ersatztherapie sollte daher in Erwägung gezogen werden. Jedoch muss beachtet werden, dass Östrogene das Wachstum der Knochenmarkzellen beeinträchtigen können. Daher müssen die Blutwerte während dieser Therapie engmaschig überwacht werden.

Krebserkrankungen im Genitalbereich

Tumoren im Genital- und Analbereich treten bei Frauen mit FA früher als bei gesunden Frauen auf und können mit dem menschlichen Papilloma-Virus (HPV) infiziert sein. Gynäkologische Untersuchungen einschließlich „PAP-Ausstriche“ sollten ab dem Alter der ersten Regelblutung (bzw. spätestens ab dem 16. Lebensjahr) in jährlichen Abständen erfolgen. Das Abtasten der Brust durch die Patientin sollte monatlich erfolgen, ärztlicherseits in jährlichen Abständen (siehe auch Kapitel 27).

Literatur

Alter BP, Frissora CL, Halpérin DS, Freedman MH, Chitkara U, Alvarez E, Lynch L, Adler-Brecher B, Auerbach AD: Fanconi's anemia and pregnancy. Br J Haematol 77:410, 1991

Kapitel 26

Fanconi-Anämie und Krebs: Wie ist der Zusammenhang?

Prof. Dr. rer. nat. Hans Joenje

Institut für Humangenetik, Freie Universität Amsterdam

Was ist Krebs und wie entsteht Krebs eigentlich?

Krebs ist das Resultat einer verhängnisvollen Entartung von Zellen. Mit Entartung wird gemeint: der Verlust der ursprünglichen Art, also von bestimmten Eigenschaften, die die Zellteilung steuern.

Die Eigenschaften eines bestimmten Zelltyps hängen von seiner „Programmierung“ ab. Die Programmierung bestimmt, welche Gene an- bzw. ausgeschaltet sind. So sind z. B. Leberzellen anders programmiert als Muskelzellen.

Man kann also die Zelle mit einem Computer vergleichen, der für verschiedene Funktionen benutzt werden kann. Die Festplatte enthält die gesamte mögliche Information, aber abhängig vom Benutzer wird jedes Mal ein anderes Programm aktiviert.

Das aktive Programm benutzt mehrere geöffnete Dateien, die im Arbeitsspeicher aufgenommen sind und die dafür sorgen, dass der Computer macht, was verlangt wird. Dateien, die für diese Aufgabe nicht nötig sind, werden nicht aktiviert und bleiben darum geschlossen.

Computerdateien sind vergleichbar mit unseren Genen. Abhängig vom Zelltyp sind bestimmte Gene eingeschaltet, andere nicht. Wenn die Gene eingeschaltet sind, bedeutet das, dass die genetische Information gelesen und das für dieses Gen einzigartige Protein (Eiweiß) produziert wird. Das Vorhandensein dieser

Proteine ist wesentliche Voraussetzung für das Funktionieren der Zelle.

Bei Tausenden eingeschalteter Gene sind also auch genauso viele verschiedene Proteine in der Zelle vorhanden. Die Funktionen dieser Proteine sind präzise aufeinander abgestimmt. Und zwar so, dass die Zelle das tut, was von ihr erwartet wird, um das gesunde Funktionieren von Gewebe, von den Organen und letztendlich vom gesamten Körper zu gewährleisten.

In jedem Zelltyp wird sozusagen ein apartes Musikstück gespielt, bei dem jedem Zelltyp eine andere instrumentale Besetzung zukommt. Falsche Töne und rhythmische Fehler sind nicht erlaubt. Es ist nicht einfach, sich ein komplettes Bild davon vorzustellen, und doch wissen wir, dass sich dieser Prozess milliardenfach in unserem Körper vollzieht.

Aber das ist noch nicht alles! Von allen Zellen wird erwartet, dass sie sich regelmäßig durch Zellteilung vermehren. In bestimmten Geweben passiert das am laufenden Band. Denken Sie zum Beispiel an das Knochenmark, wo die Blutkörperchen gebildet werden, aber auch an die Haut oder die Darmwand.

Vor der Zellteilung muss die komplette Festplatte mit allen Dateien exakt kopiert werden. Das Kopieren ist eine sehr komplizierte Angelegenheit, wobei die Zelle sich sehr anstrengt, Fehler zu vermeiden. Dafür hat die Zelle ein gut organisiertes internes DNA-Wartungssystem, das dafür sorgen muss, dass alle genetischen Informationen erhalten bleiben.

Dieses Wartungssystem kann man mit einem Antivirusprogramm im Computer vergleichen. Wenn sich in Ihrem Computer ein Virus oder ein Wurm eingenistet hat, werden Befehle nicht mehr richtig ausgeführt, und es kann letztendlich zu einem kompletten Chaos kommen.

Wie entsteht nun Krebs? Krebs entsteht, wenn das DNA-Wartungssystem versagt. Dadurch schleichen sich Fehler auf der Festplatte der Zelle ein, wodurch diese nicht mehr imstande ist, das Zellteilungsprogramm rechtzeitig zu beenden.

Oft sehen wir, dass in einer Krebszelle noch viel mehr schief gegangen ist. Die Anzahl der Chromosomen stimmt nicht mehr: Anstelle von 46 können es 80 bis 100 Chromosomen pro Zelle sein. Außerdem kommt es zu strukturellen Veränderungen in den Chromosomen, und auf der Ebene der DNA sind viele Schreib- und Programmierungsfehler entstanden. Das konnte nur passieren, weil ein oder mehrere Wartungssysteme kaputt gegangen sind.

Und so kommen wir zu der Fanconi-Anämie: FA-Patienten werden mit einem Fehler in einem der Gene geboren, die eine wesentliche Rolle in einem der DNA-Wartungssysteme spielen. Das können wir aus der Beobachtung ableiten, dass die Chromosomen von FA-Patienten spontan Brüche und Neuzusammensetzungen aufweisen. Dadurch befinden sich die Zellen von FA-Patienten grundsätzlich schon einen Schritt in Richtung Durcheinanderbringen des genetischen Apparates.

Und hier liegt die wichtige Rolle der FA-Gene für die allgemeine Krebsforschung. Durch das Herausfinden, welcher Wartungsmechanismus bei FA-Zellen defekt ist und dadurch, dass man diesen Mechanismus erforscht, hofft man, mehr über das Entstehen von bestimmten Krebsformen herauszufinden, nicht nur bei FA-Patienten sondern auch bei Krebspatienten im Allgemeinen.

Mit anderen Worten: Erst müssen wir bestimmen, welches Gen oder welche Gene die Fanconi-Anämie verursachen können, um danach herauszufinden, wie diese Gene (oder besser gesagt ihre Proteine) funktionieren, das heißt, wie sie die Wartung genau regeln.

Zurzeit kennen wir elf genetische Untergruppen von FA. Von neun dieser Subtypen sind die dazugehörenden Gene jetzt identifiziert. So bleiben noch die Gruppen I und J übrig, von denen die Gene noch gefunden werden müssen. Das Puzzle ist also beinahe komplett (vgl. Seite 56). Wir müssen nur noch herausfinden, wie die Teile zusammengesetzt werden müssen, um den Wartungsmechanismus zu verstehen.

Mit diesem Wissen werden wir hoffentlich auch das Krankheitsbild von Fanconi-Anämie besser verstehen können und Anhaltspunkte für eine gezieltere Behandlung finden.

Kapitel 27

Leukämie- und Krebserkrankungen bei FA-Patienten

Dr. med. Blanche P. Alter

Nationales Krebsforschungsinstitut der Vereinigten Staaten,
Abteilung für Klinische Genetik, Bethesda, Maryland, USA

FA-Patienten entwickeln charakteristische Leukämie- und Krebserkrankungen bereits in einem viel früheren Alter als die Durchschnittsbevölkerung. Dabei sind Frauen unerklärlicherweise häufiger betroffen als Männer. Obwohl eine engmaschige Überwachung nicht in jedem Fall eine absolute Garantie für die frühzeitige Entdeckung einer Krebserkrankung darstellt, so erhöht sie zumindest die Chance, dass etwaige Krebszellen noch in einem Stadium erkannt werden, in dem sie weniger aggressiv als im fortgeschrittenen Krankheitsstadium behandelt werden müssen.

Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und Leukämie

Die Häufigkeit der MDS-Erkrankung bei Fanconi-Anämie liegt bei etwa 5% und die der Leukämie bei etwa 10%. Unter FA-Patienten, die bis ins spätere Erwachsenenalter überleben, kann das Gesamtrisiko für MDS oder Leukämie bis zu 50% betragen. Allerdings beruhen diese Daten nur auf Schätzwerten, denn es sind nur wenige Beobachtungen über erwachsene FA-Patienten verfügbar. Bisher geben unsere eigenen Daten keinen Hinweis darauf, dass ein zytogenetisch auffälliger Knochenmarkbefund [gemeint sind klonale chromosomale Veränderungen im Knochenmark] in jedem Fall mit einer schlechten Prognose verbunden sein muss, denn bei vielen Patienten können solche Klone über eine ganze Reihe von Jahren bestehen. Wenn die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarks jedoch charakteristische

Hinweise auf die Existenz eines MDS gibt, könnte die Prognose für den Patienten ungünstiger sein. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt empfehlen wir eine Fremdspender-Knochenmarkstransplantation nur bei MDS oder Leukämie, nicht aber nur aufgrund der Existenz von chromosomalen Veränderungen des Knochenmarks [vgl. abweichend davon u. a. Kapitel 17]. Eine Geschwister-Transplantation wäre hingegen sowohl bei Leukämie und MDS als auch bei zytogenetischen klonalen Veränderungen (oder bei aplastischer Anämie) anzuraten.

Wir empfehlen routinemäßige Blutbildkontrollen alle 4 Monate, soweit sie bei Bestehen hämatologischer Auffälligkeiten nicht ohnehin in engeren Abständen notwendig sind. Wir empfehlen ebenso eine Knochenmarkuntersuchung in jährlichen Abständen [und zwar ein Knochenmarkaspirat zur Beurteilung einer MDS-Morphologie, eine Knochenmarkstanze zur Bestimmung der Zelldichte und zum MDS-Ausschluss sowie eine Knochenmarkzytogenetik für Untersuchungen hinsichtlich eventueller klonaler Veränderungen]. Wenn möglich, sollten Spezialfärbungen und Untersuchungen auf MDS- und Leukämie-Merkmale mittels Durchflusszytometrie eingeschlossen werden. Diese Untersuchungen sollten in Zentren durchgeführt werden, welche über langjährige Erfahrungen bei MDS und Leukämie-Erkrankungen verfügen.

Gynäkologische Krebserkrankungen

Frauen mit Fanconi-Anämie haben bereits im Alter von 20 bis 30 Jahren ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen der äußeren und inneren Genitale. Wir empfehlen daher eine gynäkologische Untersuchung und die Durchführung eines „PAP-Ausstriches“ in jährlichen Abständen. Diese Untersuchungen sollten ab dem Zeitpunkt der ersten Regelblutung, spätestens aber im Alter von 16 Jahren regelmäßig durchgeführt werden. Zusätzlich können Ausstriche der Vagina und des Gebärmutterhalses zur Untersuchung auf menschliche Papilloma-Viren (HPV) notwendig sein. Eine ausführliche Untersuchung des Genitalbereichs sollte sich an jeden auffälligen „PAP-Ausstrich“ anschließen. Eine Untersu-

chung der Brust sollten die Patientinnen selbst einmal monatlich vornehmen und von einem Arzt (für gewöhnlich vom Frauenarzt/Frauenärztin) einmal jährlich durchführen lassen.

Krebserkrankungen im Mund- und Halsbereich

Tumoren in diesem Bereich werden bei Nicht-FA-Patienten gewöhnlich erst im Alter ab 40 Jahren beobachtet, vor allem bei Männern, die stark rauchen bzw. im Übermaß Alkohol konsumieren. Bei der Fanconi-Anämie können solche Tumoren generell schon im Alter ab etwa 20 Jahren auftreten, vereinzelt sogar noch früher. Es ist daher sehr wichtig, dass Patienten mit Fanconi-Anämie ihre Ärzte auf Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Ohrenschmerzen, Druckschmerzen im Halsbereich, schmerzhafte Stellen im Mund, Heiserkeit oder Gewichtsverlust ohne erkennbare Ursache hinweisen. FA-Patienten sollten alle 4 Monate ärztlich untersucht werden. Dabei sollte besonderes Augenmerk auf die Mundhöhle, die Schleimhäute, die Schluck- und Stimmorgane und die Lymphknoten gelegt werden.

Krebserkrankungen des oberen Verdauungstraktes

Die überwiegende Mehrheit dieser Krebserkrankungen betreffen den mittleren und unteren Abschnitt der Speiseröhre, jedoch sind bei FA auch Magenkrebserkrankungen bekannt. Folgende Symptome können Hinweise auf eine derartige Erkrankung geben: Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, [Schluckbeschwerden,] Gewichtsverlust und/oder Blutbeimengungen im Stuhl.

Lebertumoren

Mit wenigen Ausnahmen wurden die meisten FA-Patienten, bei denen es zu [gutartigen bzw. bösartigen] Lebertumoren gekommen ist, zuvor mit Androgenen behandelt. Es kann bei den

Patienten zu folgenden Symptomen kommen: Appetitverlust, Gelbsucht, Schmerzen auf der rechten Bauchseite oder eine Zunahme des Bauchumfanges. Die ärztliche Untersuchung sollte eine sorgfältige Überprüfung der Lebergröße und der Druckempfindlichkeit einbeziehen. An Laboruntersuchungen wichtig sind die Bestimmung der Leberwerte, des Bilirubins und des Alpha-Fetoproteins.

Wir führen diese Bestimmungen in jährlichen Abständen durch. Bei Patienten, die mit Androgenen behandelt werden, testen wir die Leberwerte und das Bilirubin in 3- bis 4-monatigen Abständen. Darüber hinaus empfehlen wir Patienten mit Androgentherapie eine Ultraschalluntersuchung der Leber in Abständen von 6 bis 12 Monaten. Unabhängig von einer Androgentherapie sollten bei allen FA-Patienten einmal jährlich Ultraschallkontrollen der Leber durchgeführt werden.

[In der Literatur wurde bislang nur sehr vereinzelt über FA-Patienten berichtet, die an bösartigen Lebertumoren nach Androgenbehandlung gestorben sind. Bei der Mehrzahl der Lebertumoren nach Androgengaben handelt es sich um sogenannte Leber-„Adenome“, die sich nach Absetzen oder deutlicher Reduzierung der Androgentherapie wieder zurückbilden können.]

Literatur

1. Alter BP: Fanconi's anemia and malignancies. *Am J Hematol* 53:99, 1996
2. Alter BP, Caruso JP, Drachtmann RA, Uchida T, Gopalrao VNV, Eleghetany MT: Fanconi Anemia: Myelodysplasia as a Predictor of Outcome. *Cancer Genet Cytogenet* 117:125-131, 2000
3. Alter BP: Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 97(2):425-440, 2003

Kapitel 28

Karzinome im Mundhöhlen- und Halsbereich

Priv. Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Ondrey
Universität von Minnesota, Minneapolis, USA

Risikogruppe unter der Normalbevölkerung

Die sogenannten „squamosen Zellkarzinome“ im Mund- und Halsbereich betreffen eine Reihe von bösartigen Veränderungen von Lippen, Zahnfleisch, Mundhöhle und eine Vielzahl von Organen im Halsbereich einschließlich der Stimmorgane und der Speiseröhre. An solchen Krebserkrankungen werden allein in den USA alljährlich 40.000 Menschen neu diagnostiziert. Die meisten Patienten sind älter als 45 Jahre. Männer sind doppelt so häufig wie Frauen betroffen. Diese Art von Karzinomen tritt am häufigsten bei Menschen auf, die rauchen, Tabak kauen oder Alkohol trinken.

Stark erhöhte Anfälligkeit bei FA-Patienten

Patienten mit Fanconi-Anämie sind jedoch unabhängig davon, ob sie rauchen oder trinken, für diese Krebsarten außerordentlich anfällig. Wurde bei einem Patienten ein Tumor im Mundhöhlen- oder Halsbereich festgestellt, besteht bei ihm die Gefahr, dass es zu weiteren Tumoren in den oberen Atem- und Verdauungsorganen (Kehlkopf, Lunge, Speiseröhre) kommt.

Die Veränderungen wachsen zunächst langsam

Die sogenannten „squamosen Zellkarzinome“ mögen als kleine Wunden, Entzündungsstellen oder als weißliche oder rötliche

Veränderungen beginnen, die sich für die Zunge „rau wie Sandpapier“ anfühlen. Diese Veränderungen wachsen langsam. Viele Betroffene bemerken diese Tumoren überhaupt nicht, bevor sie schmerzhaft sind oder beim Essen und Trinken stören. Solche Läsionen können z. B. durch HNO-Ärzte im Frühstadium erkannt, und soweit sie eine bestimmte Größe noch nicht überschritten haben, ambulant behandelt werden.

Leider gehen manche Patienten mit solchen Läsionen aufgrund von Hemmungen oft erst dann zum Arzt, wenn sie wegen ihrer Größe schließlich die Sprache, die Atmung oder das Schlucken beeinträchtigen.

[Der Autor bezieht sich in diesem Teil seines Beitrags offensichtlich ganz allgemein auf Patienten mit squamösen Schleimhautkarzinomen. Fanconi-Anämie-Patienten, die über das erhöhte Risiko solcher Tumoren informiert sind, sollten sich auf jeden Fall bereits bei den allerersten Anzeichen auf eine Veränderung an einen Facharzt wenden.]

Bedrohliche Entwicklungen im weiteren Verlauf

Solche Tumoren können erheblich wachsen und sich auf die Lymphknoten im Hals- und Lungenbereich ausdehnen. Große Tumoren, die in den Halsbereich wachsen, benötigen umfassende Maßnahmen, wie Operationen, Bestrahlungen und gegebenenfalls Chemotherapie [wobei bei FA-Patienten wegen der besonderen Chemo- und Strahlensensitivität individuelle Anpassungen nötig sind].

Trotz großer Fortschritte bei der Behandlung dieser Tumoren liegt die 5-Jahres-Überlebensrate, wenn sie bereits fortgeschritten sind, unter 50%. Diese niedrige Erfolgsrate [es ist zu befürchten, dass sie bei FA-Patienten besonders bei zu später Diagnose noch niedriger liegt] hat sich seit 25 Jahren nicht wesentlich verändert. Auch nach der erfolgreichen Entfernung dieser Tumoren bleibt für die Patienten noch ein erhebliches

Maß an Einschränkungen bestehen. Weil diese Tumoren die Organe der Nahrungsaufnahme und der Kommunikation betreffen, ergibt sich häufig auch die Notwendigkeit zu anschließenden Rehabilitationsmaßnahmen. Es ist sogar möglich, dass im Rahmen dieser Tumorbehandlung der Stimmapparat bzw. Teile der Mundhöhle oder der Zunge entfernt werden müssen.

Dringende Notwendigkeit zu Nachkontrollen

Auch nach erfolgreicher Behandlung dieser Tumoren ist eine engmaschige Überwachung mit besonderer Beobachtung der Hals- und Atmungsorgane erforderlich. Symptome wie Heiserkeit, chronischer Husten, Auswurf mit Blutbeimengungen können auf die Bildung zusätzlicher Tumoren hinweisen.

Defekte des Immunsystems

Obwohl eine Vielzahl von Faktoren Wachstum und Ausbreitung dieser Tumoren begünstigen können, spielen Defekte des Immunsystems eine besondere Rolle und sind für die unbefriedigenden Behandlungsergebnisse bei dieser Art von Tumoren mitverantwortlich.

Es ist nicht bekannt, ob die Einschränkungen des Immunsystems bei Patienten mit Tumoren im Mundhöhlen- und Halsbereich durch die Tumoren selbst bedingt sind oder auf Mangelernährung oder andere Faktoren zurückgehen. Man weiß jedoch, dass bestimmte in ihrem Immunsystem eingeschränkte Patienten häufiger solche Tumoren entwickeln, unabhängig davon, ob sie Raucher oder Nichtraucher sind.

Zum Beispiel bekommen Patienten, die sich einer Transplantation wie z. B. einer Nierentransplantation unterziehen, häufiger solche squamösen Zellkarzinome. Die bei Transplantationspatienten

auftretenden squamösen Zellkarzinome scheinen besonders bösartig zu sein und sind häufig Ursache ihrer verminderten Lebenserwartung.

Erhöhte Aufmerksamkeit und regelmäßige Untersuchungen

Es ist seit langem bekannt, dass Patienten mit Fanconi-Anämie [vor allem mit zunehmendem Alter] besonders häufig squamöse Zellkarzinome bekommen, insbesondere in der Mundhöhle, an den oberen Atmungs- und Verdauungsorganen, der Haut und im Genitalbereich. Diese Tumoren sind die häufigsten Krebserkrankungen bei FA-Patienten.

Obwohl in absehbarer Zeit mit den ersten Studien zu rechnen ist, gibt es momentan noch keine verlässlichen Kriterien zur Vorhersage dieser Tumoren, welche bei FA-Patienten zur Früherkennung eingesetzt werden können. Folgende Empfehlungen sollten auf jeden Fall dringend eingehalten werden:

- Verminderung oder Verzicht auf Rauchen und Alkohol;
- Durchführung regelmäßiger Untersuchungen durch einen Hals-Nasen-Ohrenarzt, Hausarzt oder Zahnarzt;
- sofortige Überprüfung jeder neu aufgetretenen Veränderung der Sprache, des Schluckens oder von Auffälligkeiten im Mundschleimhautbereich.

Kapitel 29

Entstehung, Behandlung und Prävention von Mundhöhlenkrebs

Prof. Dr. rer. nat. Ruud H. Brakenhoff

Dr. rer. nat. Boudewijn J. M. Braakhuis

Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Chirurgie,
Medizinisches Zentrum, Freie Universität Amsterdam

(nach einem Lehrfilm von R. Brakenhoff und B. Braakhuis für

© avc Vrije Universiteit, Vrije Universiteit Medical Center,

Amsterdam the Netherlands und FA Research Fund, USA, 2004)

Mundhöhlenkrebs ist weltweit die fünfthäufigste Krebsart. Diese lebensbedrohlichen Tumoren entstehen in der Mundhöhle, im Rachenraum und am Kehlkopf. 95% der Tumoren gehören zum sogenannten „squamösen“ Typ, d. h. sie entstehen aus den oberflächlichen Schleimhautzellen. Als Behandlungsoptionen stehen Operation und Bestrahlung zur Verfügung, die häufig kombiniert angewandt werden. Neben kosmetischen Problemen kann die chirurgische Entfernung größerer Tumoren auch Sprach- und Schluckbeschwerden nach sich ziehen.

Das während der Operation entfernte Gewebe, welches aus Tumor und angrenzendem gesunden Gewebe besteht, wird durch den Pathologen genauer untersucht. Hierzu wird das Gewebe in Paraffin-Wachs eingeschlossen und in hauchdünne Scheibchen geschnitten, damit man die Art und die Ausbreitung des Tumors im Mikroskop beurteilen kann. Wenn der Pathologe in dem angrenzenden gesunden Gewebe noch einzelne Tumorzellen oder Tumorzellnester sieht, so muss auf jeden Fall zusätzlich bestrahlt werden, damit es möglichst nicht zu erneutem Tumorwachstum kommt.

Erst in den letzten Jahren hat man verstanden, warum es leider auch zum erneuten Tumorwachstum kommen kann, wenn im angrenzenden Gewebe überhaupt keine Tumorzellen festgestellt

wurden. Ursache hierfür ist die Art und Weise, in der sich die Schleimhautzellen erneuern. Haut (äußere Körperoberfläche) und Schleimhäute (innere Körperoberfläche) schützen unseren Körper vor dem Eindringen von toxischen Substanzen und Mikroorganismen. Unsere Schleimhäute sind wie ein Mosaik oder ein Patchwork aus Zellblöcken zusammengesetzt, die jeweils von einer einzigen Schleimhautstammzelle gebildet werden. Die Stammzellen sitzen unmittelbar über der Basalmembran, d. h. einer Trennschicht zwischen den oberflächlichen („Epithel“) und den bindegeweblichen Anteilen der Haut. Die Stammzellen bilden Tochterzellen, die sich während ihrer Wanderung zur Hautoberfläche weiter teilen und sich dabei immer mehr abflachen (daher spricht man auch von „Platten“-Epithel). Letztendlich werden die Zellen an der Oberfläche abgeschilfert. Der ganze Prozess der Haut- oder Schleimhautrenewerung dauert 2 bis 3 Tage.

Exposition gegenüber krebserregenden Substanzen wie Zigarettenrauch oder Alkohol kann die DNA der Schleimhautzellen schädigen. Den gleichen Effekt können auch bestimmte Viren haben, vor allem Papillomaviren, die man schon lange als auslösende Faktoren für die Entstehung von Muttermundkrebs erkannt hat. Darüber hinaus sind einzelne Menschen besonders empfindlich gegen DNA-schädigende Substanzen. Zu diesen besonders empfindlichen Menschen gehören auch Patienten mit Fanconi-Anämie, bei denen man daher besonders engmaschige Vorsorgeuntersuchungen durchführen sollte.

Wenn die DNA einer Haut- oder Schleimhautstammzelle von einer krebserregenden Substanz oder einem krebserregenden Virus geschädigt wird, reagiert die Zelle normalerweise mit dem Versuch einer Reparatur des Schadens („DNA-Reparatur“). Leider kann es aber auch vorkommen, dass keine Reparatur erfolgt oder die Reparatur nicht erfolgreich ist. Dann werden alle Tochterzellen der geschädigten Stammzelle den gleichen Schaden aufweisen, also der gesamte aus der geschädigten Stammzelle abgeleitete Zellblock („patch“) wird genetisch verändert sein.

Bei längerfristigen oder wiederholten Expositionen gegenüber DNA-schädigenden Substanzen oder Viren kommt es zu einer

Anhäufung von DNA-Schäden in den Stammzellen, die letztlich zu einer irreversiblen Veränderung des genetischen Programms dieser Zellen in Richtung von unkontrolliertem Zellwachstum führen.

Dabei werden die benachbarten noch intakten Zellfelder von den genetisch veränderten Zellblöcken zur Seite gedrängt. Es entsteht ein relativ ausgedehnter Schleimhautbezirk, der aus potentiellen Tumorzellen besteht. Man nennt solche Bezirke auch „Präkanzerose“, also eine Vorstufe des eigentlichen Tumors.

Trotz ihrer seitlichen Ausbreitung sind die Felder mit genetisch veränderten Zellen noch keine definitiv bösartigen Tumoren, weil sie noch nicht in der Lage sind, in das tiefer liegende Bindegewebe einzudringen. Solche präkanzerösen Zellfelder können über Jahre hin bestehen bleiben. Erst in jüngster Zeit ist es mit Hilfe von Spezialtechniken gelungen, genetisch veränderte Zellen im Lichtmikroskop zu erkennen. Diese Methoden haben auch dazu geführt, dass man die bis zu 10 cm großen präkanzerösen Zellfelder diagnostizieren kann.

Die meisten Präkanzerosen können leider nicht durch einfache Inspektion der Schleimhäute erkannt werden. Verdächtig sind jedoch veränderte Schleimhautareale, die entweder als rötlich verfärbte Stellen („Erythroplakie“) oder als weißlich verfärbte Stellen („Leukoplakie“) bei der Mundhöhlenuntersuchung auffallen.

Aufgrund ihres Aussehens allein kann man jedoch nicht entscheiden, ob und wann solche verdächtigen Schleimhautstellen echte Tumoren werden. Man muss daher an solchen verdächtigen Stellen in jedem Fall eine Gewebeprobe (Biopsie) zur mikroskopischen Beurteilung entnehmen.

Unter dem Mikroskop untersucht der Pathologe die Gewebeprobe auf typische Veränderungen („Dysplasie“), die auf eine Umwandlung der normalen Schleimhaut in Tumorgewebe hinweisen. Die lichtmikroskopische Analyse allein kann jedoch keine definitive Antwort auf die Frage des Chirurgen geben, ob und inwieweit sich das untersuchte Gewebe bereits in Richtung auf einen bösartigen Tumor entwickelt hat. Hier besteht die

Hoffnung, dass das effektive Krebsrisiko zukünftig mit Hilfe molekulargenetischer Untersuchungen genauer abgeschätzt werden kann.

Werden die vorgeschädigten Hautstammzellen weiterer Schädigung ausgesetzt, so kann es letztlich zur Umwandlung in echte Tumorzellen kommen. Diese teilen sich sehr schnell, durchbrechen die Basalmembran und dringen in das Bindegewebe ein. Das wachsende Tumorgewebe bedroht die lebenswichtigen Organe im Hals- und Rachenraum sowie die Speiseröhre. Tumorzellen brechen in Lymph- und Blutgefäße ein und können so zu Metastasen im ganzen Körper führen.

Bei der chirurgischen Entfernung des Tumors werden oft nicht alle präkanzerösen Randbezirke mitentfernt, da diese Bezirke häufig viel ausgedehnter sind als der Tumor selbst und mit bloßem Auge nicht erkannt werden können. In den nicht entfernten präkanzerösen Bezirken können sich jederzeit wieder echte Tumoren bilden. Wenn so etwas innerhalb von 2 cm Entfernung vom eigentlichen Tumor und innerhalb von drei Jahren nach der Operation geschieht, spricht man von einem „lokalen“ Tumor-Rezidiv. Wenn ein Tumor außerhalb dieses Bereichs auftritt, so spricht man von einem erneuten „primären“ Tumor.

Die große klinische Bedeutung der präkanzerösen Felder, die den eigentlichen Tumor umgeben, wurde erst in den letzten Jahren erkannt. Die Entstehung von Tumor-Rezidiven in diesen Feldern wird wahrscheinlich durch weitere Expositionen gegenüber Schadstoffen beschleunigt. Deshalb sollten einmal operierte Patienten nicht rauchen und keinen Alkohol trinken.

Da man jetzt weiß, dass Mundhöhlentumoren auf der Grundlage von genetisch veränderten Schleimhautbezirken entstehen, ist die Entwicklung von Screening-Methoden zur Früherkennung mit Hilfe molekulargenetischer Methoden absehbar. Damit könnte auch das effektive Risiko einer Umwandlung der präkanzerösen Bezirke in echte Tumoren besser abgeschätzt werden.

An der Freien Universität Amsterdam werden umfangreiche Forschungsarbeiten zur Entdeckung solcher Präkanzerosen mit Hilfe von molekulargenetischen Methoden durchgeführt. Entsprechende klinische Studien haben zum Ziel, Hochrisiko-Patienten zu identifizieren. Die Abklärung von verdächtigen Schleimhautveränderungen, die rein visuell nicht eindeutig zu klassifizieren sind, erfordern multiple, leider auch schmerzhaftes Gewebsentnahmen (Schleimhautbiopsien). Um dieses Problem zu umgehen, wurden sogenannte Schleimhautbürsten entwickelt, mit deren Hilfe genügend Schleimhautzellen auf nahezu schmerzfreie Weise so häufig wie nötig für die Kontrolluntersuchungen gewonnen werden können.

Diese neuen Screening-Methoden können präkanzeröse Zellfelder entdecken und deren Lage innerhalb des Mund- und Rachenraumes genau feststellen. Derzeit wird intensiv an Möglichkeiten geforscht, solche potentiell gefährlichen Schleimhautareale auf gentechnischem Wege zu behandeln und zu entfernen. Entsprechende virale Vektoren werden bereits im Tierexperiment getestet. Es wird jedoch noch einige Jahre dauern, bevor diese Methoden auch am Menschen zum Einsatz kommen.

Die Früherkennung, engmaschige Überwachung und rechtzeitige Behandlung von präkanzerösen Schleimhautveränderungen wird hoffentlich zu einer Verringerung der Häufigkeit von fatalen Schleimhauttumoren führen und damit die Überlebensrate und die Lebensqualität von gefährdeten Menschen verbessern.

Kapitel 30

Fehlerhafte DNA-Reparatur bei Fanconi-Anämie

Ija Demuth und Martin Digweed

Institut für Humangenetik, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Man geht heute davon aus, dass die Erbanlage des Menschen aus etwa 40.000 Genen besteht. Träger der Erbanlage ist die DNA (engl. Bezeichnung für DNS). Bis auf die roten Blutkörperchen ist die komplette DNA in jeder Zelle des Körpers enthalten. Nahezu jedes dieser Gene enthält den Bauplan für ein einzelnes Protein (Eiweiß). Diese Proteine haben die verschiedensten Funktionen. Sie sind zum Beispiel am Aufbau von Muskelzellen genauso wie an der Bildung von Haut oder Haaren beteiligt – kurz, sie bilden den Großteil des menschlichen Körpers (vgl. Kapitel 9 „Zellen, Chromosomen und Gene“).

Ein nicht unerheblicher Teil der Proteine steuert biochemische Reaktionen im Körper. In Form von Enzymen zerlegen sie z. B. die mit der Nahrung zugeführten Nährstoffe („Verdauung“) und machen sie damit für den Körper verfügbar.

Die DNA aller Zellen ist permanent Schädigungen ausgesetzt. Diese Schädigungen können z. B. durch reaktive Produkte, die während des normalen Stoffwechsels (endogen) entstehen, oder durch Umweltfaktoren wie UV-Strahlung, Röntgenstrahlung oder verschiedene Chemikalien verursacht werden (exogen). Eine Gruppe von Proteinen/Enzymen sorgt dafür, dass solche Schäden an der DNA – also in den Protein-Bauanleitungen selbst – repariert werden.

Untersucht man Zellen, die von FA-Patienten entnommen wurden (z. B. Haut- oder Blutzellen) unter dem Mikroskop, so findet man charakteristische Veränderungen der Chromosomen: An einigen Chromosomen sind Stücke „abgebrochen“, andere Chro-

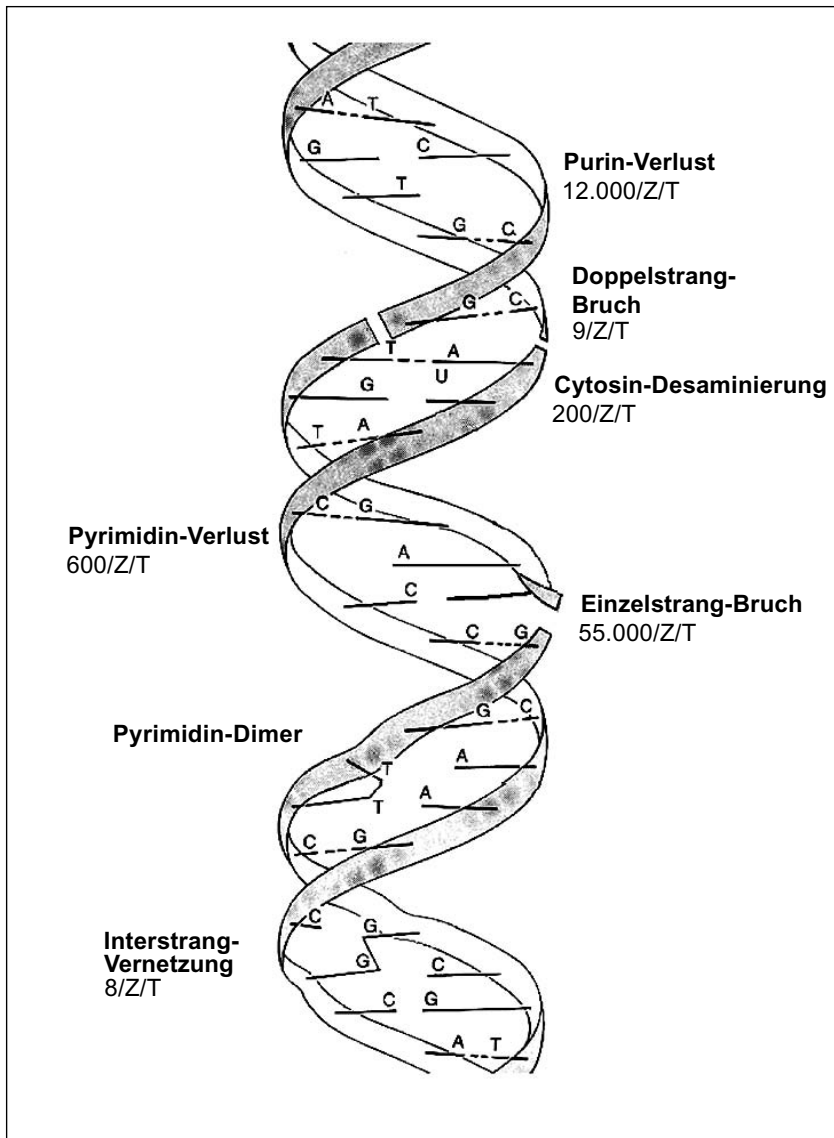
mosomen sind mit einem weiteren Chromosom „verschmolzen“. Diese Beobachtung führte Mitte der 60er Jahre erstmals zu der Vermutung, dass es sich bei der Fanconi-Anämie um einen Defekt in der Reparatur von DNA-Schäden handeln könnte.

Es dauerte weitere zehn Jahre, bis Wissenschaftler die Überempfindlichkeit von FA-Zellen gegenüber Mitomycin C entdeckten, indem sie dieses Zellgift dem Kulturmedium zusetzten. Zellen von nicht betroffenen Kontrollpersonen tolerierten deutlich höhere Mitomycin-C-Konzentrationen als die Zellen von FA-Patienten. Darüber hinaus stieg die Anzahl der oben beschriebenen Chromosomenveränderungen dramatisch an. Diese Erkenntnisse spielten fortan für eine eindeutige FA-Diagnostik eine bedeutende Rolle. Noch heute wird der klinische Verdacht „Fanconi-Anämie“ durch die Überprüfung der Mitomycin-C-Empfindlichkeit von Blut- oder Hautzellen durch Chromosomenbruch- oder Zellzyklusanalyse abgesichert.

Mitomycin C gehört zu einer Gruppe von Chemikalien, die an der DNA Schäden vom Typ der „DNA-Interstrang-Vernetzung“ (kurz „DIV“ oder auch „crosslink“) verursachen. Die DNA besteht aus zwei DNA-Einzelsträngen, die über Wasserstoff-Brückenbindungen („leichte“ Bindungen) miteinander verbunden sind. Das Mitomycin C bindet an beide DNA-Stränge kovalent, d. h. in Form einer „festen“ Bindung. Grundlegende zelluläre Vorgänge (wie das Ablesen der Gene und die Verdoppelung der DNA in Vorbereitung auf eine Zellteilung) sind durch solche „crosslinks“ beeinträchtigt, da die beiden DNA-Stränge aufgrund der MMC-vermittelten „festen“ Bindung nicht mehr getrennt werden können.

In den letzten Jahren mehrten sich die experimentellen Hinweise, die einen Defekt der FA-Zellen bei der Reparatur speziell dieser Art von Schaden nahe legen. Die Reparatur anderer DNA-Schäden (s. Abb. nächste Seite), für die in der Zelle andere Reparaturwege verantwortlich sind, verläuft dagegen weitgehend normal. Die meisten FA-Proteine liegen im Zellkern als Proteinkomplex vor, d. h. sie binden aneinander.

Als Reaktion auf DNA-Schädigung vermitteln die Proteine des Komplexes das Anheften eines Signalmoleküls (Ubiquitin) an das



Die Abbildung zeigt einen DNA-Doppelstrang mit verschiedenen DNA-Schäden. Die Häufigkeit, mit der sich solche Schäden ereignen, ist pro Zelle (Z) und pro Tag (T) angegeben. Der Reparatur-Defekt von FA-Zellen ist spezifisch für DNA-Interstrang-Vernetzungen – alle anderen DNA-Schäden werden weitgehend normal repariert.

nicht im Komplex befindliche FANCD2-Protein. Das FANCD2-Protein häuft sich daraufhin in punktförmigen Strukturen – sehr wahrscheinlich den Orten aktiver DNA-Reparatur – zusammen mit anderen Proteinen an. In diesen nach immunologischer Anfärbung unter dem Mikroskop sichtbaren Strukturen findet sich u. a. das BRCA2-Protein.

Es ist seit längerem bekannt, dass *BRCA2* eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen spielt. Die Entdeckung, dass Mutationen im *BRCA2*-Gen zum Krankheitsbild der FA führen können (Komplementationsgruppe FA-D1 - das Gen wird daher auch *FANCD1* genannt), stellt einen eindeutigen Beleg für die Beteiligung der FA-Gene an der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen dar.

Für die Reparatur solcher Schäden stehen der Zelle grundsätzlich zwei Wege zur Verfügung. Die beiden durch den Bruch entstandenen Enden können entweder direkt wieder miteinander verbunden werden (nicht homologes Verknüpfen der DNA-Enden, engl. NHEJ), wobei häufig etwas DNA im Bereich der Bruchstelle verloren geht. Oder die Reparatur kann fehlerfrei erfolgen. Bei letzterem Reparaturweg (bezeichnet als homologe Rekombinations-Reparatur) wird verlorengegangene DNA im Bereich des Bruchs unter Zuhilfenahme einer intakten Kopie wieder hergestellt. (Nach vorangegangener DNA-Verdoppelung kann hierfür die Information des Schwesterchromatids genutzt werden.)

Die Rolle der FA-Gene bei dieser „genauen“ Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen ist zurzeit Gegenstand intensiver Forschung. Tatsächlich zeigen die bislang untersuchten Fanconi-Anämie-Zellen eine Beeinträchtigung dieses Reparaturweges, während die ungenaue Reparatur durch NHEJ nicht beeinträchtigt zu sein scheint.

Wie aber passt das mit dem erwähnten Defekt in der Reparatur von DNA-Interstrangvernetzungen zusammen? Die Reparatur von DNA-Schäden erfolgt in mehreren Teilschritten unter Beteiligung verschiedener Reparatur-Proteine/Enzyme. Im Verlauf der Reparatur von „crosslinks“ entstehen als Zwischenprodukt DNA-

Doppelstrangbrüche, die dann über den erwähnten „genauen“ Weg repariert werden. Ob die FA-Proteine direkt an einzelnen Reparatorschritten beteiligt sind oder eher eine indirekte Reparaturfunktion haben, z. B. durch Aktivierung anderer Reparatur-Proteine, ist Gegenstand gegenwärtiger Untersuchungen.

Weiterführende Literatur

1. XiaoZhe Wang, Alan D. D'Andrea, The interplay of Fanconi anemia proteins in the DNA damage response, *DNA Repair* 3 (2004) 1063-1069
2. Martin Digweed, Response to environmental carcinogens in DNA-repair-deficient disorders, *Toxicology* 193 (2003) 111-124
3. *medizinischegenetik edition 2* (2003), Fanconi Anämie, Hrsg. Detlev Schindler, Holger Höhn

Kapitel 31

Die somatische Gentherapie von Stammzellen bei Fanconi-Anämie

Helmut Hanenberg

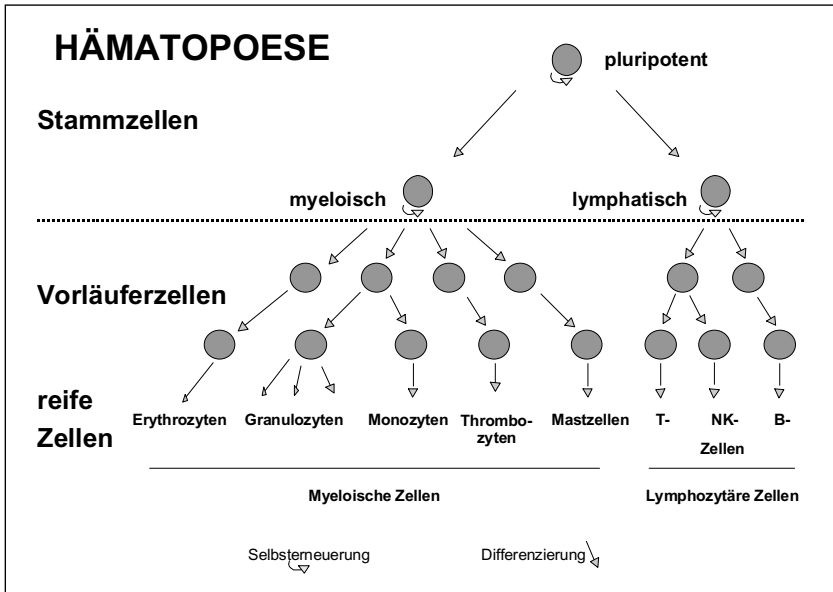
Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Aufbau des blutbildenden Systems und Stammzelltransplantation

Die Zielzellen der Gentherapie bei erblichen Erkrankungen des Blut- und Immunsystems sind die sogenannten blutbildenden (= hämatopoetischen) *Stammzellen*. Diese Stammzellen kommen nur im Knochenmark vor und sind durch zwei besondere Eigenschaften charakterisiert.

Zum einen vermehren/teilen sie sich, ohne sich dabei zu verändern oder zu altern. Bei jeder Zellteilung sind die beiden Tochterzellen identisch mit der Ausgangszelle (= Selbsterneuerung), d. h. die Stammzellen sind praktisch gesehen unsterblich. Alle anderen Zellen der Hämatopoese haben dagegen eine begrenzte Lebensdauer von Tagen bis Jahren und sterben danach ab.

Zum anderen kann aus den pluripotenten Stammzellen jede Zelle des Blut- und Immunsystems durch eine geordnete Abfolge von Veränderungen (= Differenzierungen) entstehen. Diese Veränderungen sind nicht umkehrbar, so dass selbst aus den myeloischen und lymphatischen Stammzellen (vermutlich auch noch mit Selbstvermehrungspotential) nur Zellen der myeloischen bzw. lymphatischen Reihe entstehen können. Auf jeder Differenzierungsstufe findet eine zigfache Vermehrung statt, so dass aus wenigen Stammzellen - in Mausexperimenten minimal drei bis fünf Zellen - die gesamte Hämatopoese wieder gebildet werden kann.



Die Hierarchie in der Hämatopoese. Selbsterneuerung und Differenzierung sind durch entsprechende Pfeile kenntlich gemacht.

Bei einer *Stammzelltransplantation* werden die körpereigenen (= autologen) Stammzellen durch die Konditionierung (= Chemotherapie ± Bestrahlung) abgetötet, wodurch das gesamte hämatopoetische System dauerhaft vernichtet wird. Nach Elimination der Chemotherapie aus dem Körper wird dann eine geringe Anzahl an Stammzellen eines gesunden Spenders transplantiert (vermutlich bis zu 20 Zellen pro kg Körpergewicht des Empfängers). Das Anwachsen dieser Stammzellen führt zu einem Wiederauffüllen des Stammzellpools sowie einer kontinuierlichen Produktion aller Blut- und Immunzellen und ersetzt somit dauerhaft die gesamte Hämatopoese des Empfängers. Dieser hierarchische Aufbau des hämatopoetischen Systems ist der Grund dafür, dass angeborene Erkrankungen des Blut- und Immunsystems durch die einmalige Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen eines gesunden Spenders langfristig geheilt werden können.

Bei einer *Stammzelltransplantation* werden durch die Konditionierung viele Organe wie z. B. Lungen, Nieren, Herz, Knochen

oder auch Drüsen dauerhaft geschädigt, so dass in Abhängigkeit vom Ausmaß der Schädigung besondere Maßnahmen nach einer erfolgreichen Transplantation getroffen werden müssen. Je nach zugrunde liegender Erkrankung und Vorbehandlung sterben bis zu 30% der Patienten unmittelbar an Therapie-assoziierten Komplikationen wie der akuten Schädigung des Körpers durch die Konditionierung (= Toxizität), dem Nichtanwachsen der transplantierten Stammzellen (Transplantatversagen = *graft failure*), immunologischen Unverträglichkeitsreaktionen (Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung = *Graft-versus-Host Disease*) sowie durch Infektionen oder Blutungen. Langfristig kommt es durch die Konditionierung bei einem Teil der Patienten zur Entstehung von Tumoren, die dann aufgrund der Vorschädigung des Körpers durch die Konditionierung nur unzureichend chemo- und/oder radiotherapeutisch behandelt werden können.

Vor diesem Hintergrund erscheint die *somatische Gentherapie* (= an Körperzellen, nicht an Samen- oder Eizellen) von autologen hämatopoetischen Stammzellen als besonders sinnvolle Alternative. Hierbei wird eine gesunde Kopie des defekten Gens stabil in die Stammzellen eingebracht und die korrigierten Zellen werden *ohne Konditionierung* infundiert. Nach erfolgreicher Gentherapie bildet sich dann ein Blut- und Immunsystem mit normalen (= korrigierten) Zellen aus, so dass die mannigfaltigen Probleme einer klassischen Stammzelltransplantation vermieden werden können.

Grundlagen und Ablauf der Gentherapie

Um ein gesundes Gen dauerhaft in hämatopoetische Stammzellen einzubringen, muss es in deren genetischer Information verankert werden. Nur dann wird diese gesunde Kopie des Gens bei allen Teilungen der Zelle als Teil der genetischen Information an die Tochterzellen und deren Nachkommenschaft weitergereicht und ist somit dauerhaft in jeder Zelle des Blut- und Immunsystems vorhanden.

Im Laufe der Evolution sind zahlreiche Schutzmechanismen in den Zellen höherer Organismen entstanden, um die eigene Erb-

information vor äußeren Einflüssen zu schützen und somit das Überleben als Spezie zu sichern. Deshalb ist es auch heutzutage noch außerordentlich schwierig, mit chemischen oder physikalischen Methoden genetische Informationen wie z. B. eine gesunde Kopie eines Gens dauerhaft in menschliche Stammzellen einzubringen.

Bei der Gentherapie von Stammzellen werden Retroviren als Transportsystem benutzt, weil diese im Rahmen der Evolution besondere Mechanismen entwickelt haben, um ihre eigene Erbinformation dauerhaft in fremde Zellen einzubringen.

Da alle natürlich vorkommenden Retroviren - bis auf eine Ausnahme (= Foamyviren) - mit spezifischen Erkrankungen einhergehen, werden sie für den Einsatz beim Menschen mit molekular-genetischen Methoden so verändert, dass sie als sogenannte retrovirale Vektoren keine eigenen Gene mehr tragen und praktisch kein Gefahrenpotential mehr haben.

Die bei Menschen bisher eingesetzten *retroviralen Vektoren* stammen fast alle von einfachen Maus-Leukämie-Retroviren und nur in zwei Studien vom humanen Immundefizienz-Virus (HIV) ab. Die Erbinformation dieser Viren wird weitgehend durch die normale Kopie eines menschlichen Gens ersetzt und das Konstrukt Baustein für Baustein analysiert (= sequenziert). Für eine klinische Anwendung erfolgt dann die Herstellung von künstlichen Retroviren, die zum einen die menschlichen Zellen nur einmal befallen und sich somit nicht ausbreiten können (= replikationsdefekte Viren) und die zum anderen die genetische Information für das gewünschte Gen tragen. Die Produktion findet unter den Herstellungsbedingungen für Arzneimittel in speziellen Labors (*Good Manufacturing Practise = GMP*) statt.

Die künstlichen Retroviren werden abschließend hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Effizienz, das gewünschte Gen zu übertragen, überprüft und zahlreichen Sicherheitstests unterzogen. Bis zur klinischen Anwendung werden sie bei -80°C gelagert.

Hämatopoetische *Stammzellen als Zielzellen* für die Gentherapie findet man unter normalen Bedingungen nur im Knochen-

mark. Nur bei Anwendung von Wachstumsfaktoren wie dem „Granulozyten-Kolonien stimulierenden Faktor“ (G-CSF) oder nach Chemotherapie werden hämatopoetische Stammzellen vorübergehend ins periphere Blut ausgeschwemmt.

Stammzellen können somit durch eine Knochenmarkentnahme oder auch nach Gabe von G-CSF im Rahmen einer Filterung (= Apherese) aus dem *peripheren Blut* gewonnen werden. Anhand eines speziellen Rezeptors auf der Oberfläche der Stammzellen, CD34 genannt, lassen sie sich von den übrigen gefilterten Zellen abtrennen.

Für die *Gentherapie* werden diese Zellen für ein bis zwei Tage mit rekombinanten (= künstlich hergestellten) menschlichen Wachstumsfaktoren (z. B. mit Stammzellfaktor, Thrombopoetin, G-CSF) zur Teilung angeregt und dann auf einem künstlichen Eiweißmolekül (Fibronektin) mit den retroviralen Vektoren bei 37° C für zwei bis drei Tage in Kultur gehalten (= transduziert). Auf Fibronektin binden die künstlichen Retroviren effektiv an die Stammzellen und werden in die Zellen aufgenommen. Schließlich erfolgt der weitgehend zufällige Einbau (= Integration) ihrer genetischen Information in das menschliche Genom der Zelle. Am fünften Tag werden die Gen-korrigierten Stammzellen aus der Kultur geerntet, gewaschen und als Infusion über eine Vene dem Patienten zurückgegeben.

Da es sich hierbei um körpereigene Zellen handelt, die vom Immunsystem des Patienten nicht als fremd erkannt werden, kann die Infusion ohne eine Vorbehandlung des Patienten, d. h. ohne Unterdrückung (= Immunsuppression) oder Vernichtung (= Konditionierung) des Immunsystems des Empfängers erfolgen. Die Stammzellen finden von allein ihren Weg ins Knochenmark, wachsen dort an und nehmen ihre normalen Funktionen auf.

Die korrigierten Stammzellen und alle aus ihnen entstehenden Zellen geben dann bei jeder Zellteilung die gesunde Kopie des defekten Gens an ihre Nachkommenschaft weiter. Sollte diese Nachkommenschaft aufgrund der gesunden Kopie ein besseres Wachstum und somit eine bessere Überlebenschancen-

keit haben, so ist zu erwarten, dass allmählich das gesamte defekte Blut- und Immunsystem durch normale (= korrigierte) Zellen ersetzt und der Patient im hämatopoetischen System von seiner erblichen Erkrankung geheilt wird.

Klinische Anwendungen von retroviralen Vektoren beim Menschen

Bis 2002 wurden weltweit 217 klinische *Gentherapieprotokolle* veröffentlicht, in denen insgesamt 1757 Patienten mit retroviralen Vektoren transduzierte Zellen erhielten. Bis zum Frühjahr 2003 erhielten mindestens 232 Patienten in 40 klinischen Studien durch retrovirale Vektoren genetisch veränderte Stammzellen. Achtzehn klinische Studien wurden bei Patienten mit monogenetischen Erkrankungen (= Erkrankungen, die durch Mutationen in einem einzigen Gen bedingt sind) durchgeführt, zwei davon bei Patienten mit Fanconi-Anämie mit Defekten im *FANCA*- und *FANCC*-Gen.

Aufgrund zahlreicher technischer Probleme beim Einsatz von künstlichen Retroviren sowie ungenügenden Kenntnissen über die Kultivierung menschlicher Stammzellen *in vitro* führte die Gentherapie von Stammzellen in den ersten 10 Jahren bei keinem der Patienten zu einer Besserung der klinischen Symptome oder gar zur Heilung der Erkrankungen. Trotz sehr erfolgreicher Studien in verschiedenen Tiermodellen für menschliche Erkrankungen war der Einsatz beim Menschen daher kritisch zu sehen.

Der eigentliche Beweis dafür, dass eine Stammzell-Gentherapie Erkrankungen beim Menschen heilen kann, gelang erst im Jahr 2000 - mehr als ein Jahrzehnt nach der ersten klinischen Gentherapiestudie im Jahr 1989 - bei Patienten mit einem normalerweise im ersten Lebensjahr tödlich verlaufenden schweren kombinierten Immundefekt (SCID). Dieser Immundefekt ist eine X-chromosomal vererbte Erkrankung (X-SCID), bei der aufgrund eines defekten Interleukin-2 (IL2)-Rezeptor-Gens die T- und NK-Zellen bei den betroffenen Jungen fehlen und das lymphati-

sche System nicht funktionell ist. Die einzige Heilung dieser Patienten lag bis dahin in einer Transplantation von fremden (= allogenen) Stammzellen eines gesunden Spenders.

Aus Paris berichteten Marina Cavazzano-Calvo und Alain Fischer vom „Hôpital Necker Infants Malade“ im Jahr 2000 von der Heilung zweier betroffener Kinder, die durch den Transfer einer gesunden Kopie des IL2-Rezeptor-Gens in autologe Stammzellen mittels eines retroviralen Vektors erreicht wurde. Dazu wurden die aus dem Knochenmark der Kinder isolierten CD34+ Stammzellen für einen Tag mit Wachstumsfaktoren in Kultur vorstimuliert. Darauf folgte eine dreitägige Inkubation der Zellen auf Fibronectin mit den entsprechenden künstlichen Retroviren.

Am fünften Tag wurden die autologen Stammzellen ohne jegliche Vorbehandlung des Patienten in eine Vene als Infusion zurückgegeben. Trotz einer niedrigen Gentransfer-Effizienz ließen sich bereits nach 15 Tagen korrigierte T-Zellen im peripheren Blut nachweisen. Drei Monate nach der Gentherapie konnten die Patienten nach Hause entlassen werden, da sich aus den Gen-korrigierten Zellen ein gesundes Immunsystem entwickelt hatte. Bis 2003 sind zehn X-SCID-Patienten in Paris mit dieser Stammzell-Gentherapie behandelt worden. Nur ein Patient wurde durch die Gentherapie nicht geheilt und erhielt eine klassische allogene Stammzelltransplantation.

Zwei Jahre nach dieser Veröffentlichung aus Paris berichtete die Arbeitsgruppe um Claudio Bordignon aus Italien von der Heilung zweier Patienten mit einem anderen (unbehandelt tödlich verlaufenden) Immundefekt, dem Adenosindeaminase-Mangel („ADA-SCID“). Sie erhielten eine Stammzell-Gentherapie mit praktisch gleichem Transduktionsprotokoll, aber zusätzlicher milder Chemotherapie vor Transfusion der Gen-korrigierten Zellen.

Bei beiden SCID-Erkrankungen handelt es sich um Immundefekte, die unbehandelt im ersten Lebensjahr tödlich verlaufen. Von dem genetischen Defekt sind funktionell nur Zellen des lymphatischen Systems betroffen (T- und NK-Zellen fehlen, bei ADA-SCID auch B-Zellen), während die Zellen der anderen häma-

topoetischen Reihen (Erythrozyten, Granulozyten, Monozyten, Thrombozyten) in normaler Zahl vorhanden und funktionsfähig sind.

Bei beiden Erkrankungen wurde erstmals Mitte der 90er Jahre jeweils ein Patient beschrieben, bei dem eine spontane Rückmutation der von der Mutter geerbten Mutation in lymphatischen Stammzellen aufgetreten war. Bei beiden Patienten ersetzen diese im Sinne einer *natürlichen Gentherapie* (= *Mosaik-Bildung*) entstandenen normalen (= korrigierten) Zellen die fehlenden T- und NK-Zellen, wodurch die Patienten klinisch geheilt wurden. In Zellen der myeloischen Reihe war dagegen die Korrektur der vererbten Mutation nicht nachweisbar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das IL-2-Rezeptor-Gen in Stammzellen und myeloischen Zellen nicht abgelesen wird. Somit brachte die spontane Korrektur den genetisch *normalen* Stamm- und myeloischen Zellen keinen Selektionsvorteil, so dass die wenigen Zellen unter der Nachweisgrenze bei den Analysen blieben.

Tumorentstehung durch die Integration von Retroviren ins Genom

Normale (= Wildtyp-) Retroviren integrieren größtenteils zufällig in die genomische DNA der Wirtszelle. Dabei können sie durch ihren Integrationsort zu Störungen in der Kontrolle von einzelnen Genen führen.

Durch die in der Gentherapie angewandten Wildtyp-Maus-Leukämie-Retroviren können in Mäusen Leukämien induziert werden. Aus Affenversuchen ist bekannt, dass nach intravenöser Gabe dieser Wildtyp-Retroviren bei ca. der Hälfte der Tiere Lymphome auftreten. Die Häufigkeit, mit der durch die Integration von Wildtyp-Retroviren ins Genom messbare Veränderungen des Verhaltens in einer Zelle induziert werden, wurde im Labor in menschlichen Tumor-Zelllinien mit einer Wahrscheinlichkeit von kleiner als $1:10^7$ bestimmt. Da für die Entstehung von Tumoren aber mehrere bestimmte Ereignisse in einer Zelle nötig sind, wird die Wahrscheinlichkeit einer Entartung von Zellen durch die Integration von Wildtyp-Retroviren als noch viel geringer angenommen.

Bis September 2002 wurde davon ausgegangen, dass die retroviralen Vektoren sicher in der Anwendung beim Menschen sind. Auch in tierexperimentellen Studien war im Frühjahr 2002 nur ein Tier - eine Maus - publiziert worden, bei der es durch die Integration eines retroviralen Vektors im Rahmen einer Stammzell-Gentherapie zu einer akuten myeloischen Leukämie (= AML) gekommen ist.

Im September und im Dezember 2002 wurde von der Pariser Arbeitsgruppe berichtet, dass bei zwei ihrer durch die Genkorrigierten Zellen geheilten X-SCID-Patienten ca. 30 Monate nach der Gentherapie T-Zell-Leukämien aufgetreten waren. Molekulargenetische Untersuchungen zeigten, dass überraschenderweise bei beiden Patienten eine einzelne Kopie des retroviralen Vektors in den Leukämieblasten in das gleiche Gen (LMO2 genannt) an fast der gleichen Stelle integriert hatte.

LMO2 ist ein Gen, welches normalerweise nur in Stammzellen und in Vorläufern roter Blutzellen aktiv ist. Allerdings ist das LMO2-Gen auch bei spontan auftretenden T-Zell-Leukämien unkontrolliert angeschaltet, so dass es als ein Onkogen (= Tumorförderndes Gen) gilt.

In den Leukämiezellen beider Patienten ließen sich noch weitere genetische Veränderungen feststellen, von denen nicht klar ist, ob sie erst nach Integration des Vektors in eine Stammzelle entstanden sind oder ob der Vektor erst als zweites Ereignis eine bereits teilweise veränderte Zelle endgültig hat entarten lassen.

Bei den Ursachenanalysen zur Leukämieentstehung kristallisierte sich immer mehr heraus, dass es bei beiden Patienten zu einer unglücklichen Kombination von mindestens *vier Faktoren* gekommen zu sein scheint, von denen jeder für sich allein (oder auch zwei in Kombination) keine hinreichende Bedingung für die Entstehung einer Leukämie darstellt/en. Dies sind a) der starke retrovirale Vektor MFG mit dem IL-2-Rezeptor-Gen, b) die Integration in das LMO2-Gen, c) das Alter der Kinder (beide Jungen waren zum Zeitpunkt der Gentherapie noch jünger als 6 Monate) und d) die hohe Zahl transduzierter CD34+ Stammzellen pro kg Körpergewicht.

Nach diesen beiden Zwischenfällen wurden weltweit alle Gentherapiestudien mit Retroviren gestoppt. Nach weitgehender Klärung der Ursachen der Leukämieentstehung und angesichts der Tatsache, dass diese zwei Kinder weltweit - auch in vergleichbaren Gentherapie-Protokollen für X-SCID in London und Sydney - die beiden einzigen Fälle geblieben sind, wurden inzwischen alle klinischen Studien wieder geöffnet. Für die X-SCID Patienten wurden neue Richtlinien zur Durchführung der Gentherapie erarbeitet; die Pariser Gruppe testet zurzeit „sicherere“ Vektoren mit einem veränderten Aufbau.

Insgesamt wird die somatische Gentherapie von Stammzellen bei Einhaltung bestimmter Sicherheitsregeln als relativ sicher angesehen, auch wenn das Risiko einer Leukämieinduktion deutlich höher ist, als es nach 12 Jahren Gentherapie (vor den Erfahrungen in Paris) angenommen wurde.

Bisherige Studien zur Gentherapie bei Fanconi-Anämie (FA)

Bisher wurden zwei *Studien zur Gentherapie* bei Patienten mit FA durchgeführt. Die erste Studie fand Anfang der 90er Jahre am National Institute of Health (NIH), Washington, an vier Patienten statt, die Mutationen im *FANCC*-Gen aufwiesen. Die vier Patienten erhielten mehrfach autologe CD34+ Stammzellen aus dem peripheren Blut, die mittels Vektor mit einer gesunden Kopie des *FANCC*-Gens ausgestattet worden waren. Bei allen Patienten waren nach jedem Zyklus korrigierte Zellen im Blut für Wochen bis wenige Monate nachweisbar, und die Blutwerte stiegen teilweise geringgradig an. Insgesamt waren diese Effekte aber nur vorübergehend nachweisbar und beeinflussten den natürlichen Verlauf der Erkrankung nicht.

Die Ergebnisse einer zweiten Studie von Christopher Walsh, durchgeführt in Chappel Hill, North Carolina, an FA-Patienten mit Mutationen im *FANCA*-Gen, wurden bisher nicht veröffentlicht. Aus persönlichen Mitteilungen ist allerdings erkennbar, dass die vier Patienten bisher klinisch ebenfalls

nicht von der Transfusion der korrigierten autologen Zellen profitiert haben.

Rückblickend muss man zu beiden Studien sagen, dass zum Zeitpunkt der Durchführung die technischen Voraussetzungen für einen effektiven retroviralen Gentransfer in Stammzellen noch nicht gegeben waren, so dass in beiden Studien wahrscheinlich keine Stammzellen, sondern CD34+ Vorläuferzellen die gesunde Kopie des FA-Gens bekommen hatten. Aufgrund ihrer begrenzten Lebensdauer starben die korrigierten Vorläuferzellen und deren Nachkommenschaft aber Wochen bis Monate nach der Gentherapie ab, so dass keine langfristigen Effekte zu erreichen waren und die Patienten keinen klinischen Nutzen von der Gentherapie hatten. Endgültige Aussagen zur Wirksamkeit einer Stammzell-Gentherapie bei Patienten mit FA lassen sich deshalb aus diesen beiden Studien nicht ableiten.

Prinzipielle Überlegungen zur Gentherapie bei Fanconi-Anämie

Im Gegensatz zu den beiden Immundefekt-Erkrankungen X-SCID und ADA-SCID sind bei Patienten mit Fanconi-Anämie alle Reihen des Blut- und Immunsystems von dem genetischen Defekt betroffen. Aufgrund der unterschiedlichen Lebensdauer der einzelnen Zellen im Blut manifestiert sich die FA besonders in den Zellreihen mit hohem Umsatz bzw. einer kurzen Lebensdauer, also bei den Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten. Klinisch imponiert dieser Ausfall als Anämie mit Leistungsschwäche, Thrombozytopenie mit Blutungsneigung und Neutropenie mit besonderer Anfälligkeit für bakterielle Infektionen. Ausfälle im lymphozytären System bei T-, B- oder NK-Zellen spielen dagegen klinisch keine Rolle, da die Lebensdauer dieser Zellen Jahre bis Jahrzehnte beträgt.

Bei mehreren FA-Patienten konnten wir eine klinische Besserung bis dauerhafte Heilung der Verminderung aller hämatopoetischen Zellreihen (= Panzytopenie) beobachten. Molekulargenetische Untersuchungen zeigten, dass diese Blutbildveränderungen durch

spontan entstandene Korrekturen einer der beiden vererbten Mutationen in dem jeweiligen FA-Gen zu erklären waren (= Mosaik-Bildung). Da diese Rückmutationen sowohl in myeloiden als auch in lymphatischen Zellen vorhanden waren und das Blutbild über Jahre hinweg stabil blieb, gehen wir davon aus, dass die Rückmutation initial in einer einzelnen Stammzelle stattgefunden hat. Deshalb sind wir sicher, dass die Fanconi-Anämie *prinzipiell* eine besonders gut für *gentherapeutische Anwendungen* geeignete Erkrankung ist, bei der aufgrund des Überlebensvorteils der korrigierten Stammzellen und ihrer Nachkommenschaft alle Defekte in der Hämatopoese dauerhaft und vollständig geheilt werden können.

Idealerweise muss die Gentherapie möglichst früh nach Manifestation der Erkrankung durchgeführt werden, da der kontinuierliche Verlust an Stammzellen als Zielzellen sowie die Anhäufung von strukturellen Veränderungen im Erbgut die Wahrscheinlichkeit, dass die Gentherapie dem Patienten klinischen Nutzen bringt, zunehmend verringert. Auch brauchen die wenigen korrigierten Stammzellen nach der Gentherapie ausreichend Zeit, um den Stammzellpool und gleichzeitig alle Zellreihen der Hämatopoese mit korrigierten Zellen aufzufüllen.

In den letzten Jahren ist allerdings auch klar geworden, dass die Durchführung der Gentherapie an CD34+ Stammzellen von FA-Patienten wesentlich schwieriger als bei Patienten mit anderen genetischen Erkrankungen ist. Dies ist zum einen auf die großen Schwierigkeiten zurückzuführen, Stammzellen von FA-Patienten aus dem häufig bereits zellarmen (= aplastischen) Knochenmark zu gewinnen, sie mehrere Tage in Kultur zu halten und dabei mit retroviralen Vektoren mit dem jeweiligen FA-Gen zu transduzieren. Zum anderen scheinen - zumindest in Mausmodellen mit defekten FA-Genen - notwendige Kulturbedingungen selbst Veränderungen (= Transformationen) hervorzurufen, die als Vorstufen von Leukämien gelten. In diesen tierexperimentellen Studien konnte aber auch herausgearbeitet werden, dass solche Veränderungen durch die Zugabe des fehlenden FA-Proteins vermieden werden können.

Seit Oktober 2004 wird von Patrick Kelly und David Williams in Cincinnati, Ohio, eine *Gentherapiestudie* durchgeführt, bei der

ein in Düsseldorf hergestellter retroviraler Vektor in einem modernen Protokoll für Patienten mit Mutationen im *FANCA*-Gen eingesetzt wird. Das primäre Ziel dieses Protokolls ist es, Aspekte der Verträglichkeit und Sicherheit (insbesondere auch der Induktion bzw. der Vermeidung von Leukämien durch die Gentherapie) und erst in zweiter Linie Aspekte der Wirksamkeit der Stammzell-Gentherapie als Alternative zur Stammzell-Transplantation zu berücksichtigen. Im gleichen Protokoll wird demnächst auch für Patienten mit Mutationen im *FANCG*-Gen ein ebenfalls in Düsseldorf konstruierter Vektor eingesetzt werden können. Sollten die initialen Ergebnisse vielversprechend sein, werden sicherlich andere Komplementationsgruppen folgen. Allerdings wird dies noch Jahre dauern.

Die Ergebnisse dieser Studie werden entscheidende Hinweise geben, ob *eine moderne Stammzell-Gentherapie bei Patienten mit FA* zurzeit durchführbar und sicher ist und ob auch ein klinischer Nutzen für die Patienten dabei entsteht. Wichtig ist, dass die Teilnahme an einer derartigen Gentherapiestudie ohne erkennbare Nachteile für die Patienten sein muss. Wenn, was als wahrscheinlich angenommen werden kann/muss, die Gentherapie nicht zu einer klinischen Heilung des Ausfalls im hämatopoetischen System führt, kann trotzdem ohne Nachteile für den einzelnen Patienten eine Stammzelltransplantation als etablierte Therapie durchgeführt werden.

Die Gefahr, dass durch die Gentherapie der Stammzellen eine Leukämie induziert wird, ist zwar als gering einzustufen, aber aufgrund der Ergebnisse in Mausmodellen mit defekten *FA*-Genen durchaus vorhanden. Allerdings muss dieses unbekanntes Risiko der Leukämieinduktion angesichts der Tatsache, dass bei knapp 20% der *FA*-Patienten im Alter von 20 Jahren *eine AML spontan entsteht*, mit den Patienten und Angehörigen diskutiert und gegenüber den möglichen Vorteilen durch die Teilnahme an einer derartigen Studie sorgfältig abgewogen werden.

Wie immer die Entscheidung zur Teilnahme an einer derartigen Studie von Seiten der Patienten und Familien oder der Ärzte und Wissenschaftler auch ausfällt, ist sie zu respektieren und zu unterstützen. Gerade bei sehr seltenen Erkrankungen wie bei

der FA ist ein Erkenntnisgewinn ganz wesentlich vom Engagement der einzelnen Beteiligten abhängig.

Alternative Ansätze zur Genterapie bei FA wie z. B. der Einsatz von Vektorsystemen, die nur eine Transduktion der Stammzellen für weniger als 24 Stunden erfordern, wurden von uns und anderen in Mausmodellen mit Defekten in FA-Genen erfolgreich getestet. Ob aber eine Umsetzung derartiger Ergebnisse in klinische Anwendungen in einigen Jahren sinnvoll und nötig ist, kann nur durch die Durchführung und Teilnahme an aktuellen klinischen Studien geklärt werden.

Danksagung

Danken möchte ich allen Patienten und deren Familien für das Vertrauen und die Bereitschaft, an wissenschaftlichen Fragestellungen und Untersuchungen teilzunehmen. Detlev Schindler, David Williams, Arleen Auerbach, Wade Clapp, Juan Bueren und Axel Rethwilm danke ich für die intensiven wissenschaftlichen Kontakte und Kooperationen und Ulrich Göbel für die außerordentliche Unterstützung in den letzten Jahren. Eunike Velleuer, Yvonne Linka, Sonja Gudowius und Kirsten Huck danke ich für das kritische Lesen des Manuskriptes und der Elterninitiative Kinderkrebsklinik e.V. sowie dem Fanconi Anemia Research Fund (FARF) für die finanzielle Unterstützung.

Literatur zur weiteren Vertiefung

1. Leurs C, Hanenberg H (2002) Gentransfer in hämatopoetische Stammzellen. **Med Genetik** 344, suppl 2:1-11
2. Hanenberg H, Xiao XL, Dilloo D, Hashino K, Kato I, Williams DA (1996) Colocalization of retrovirus and target cells on specific fibronectin fragments increases genetic transduction of mammalian cells. **Nat Med** 2:876-82
3. Liu JM, Kim S, Read EJ, Futaki M, Dokal I, Carter CS, Leitman SF, Pensiero, M, Young NS, Walsh CE. Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (*FANCC*). **Hum Gene Ther** 1999; 10:2337-46.

4. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nussbaum P, Selz F, Hue C, Certain S, Casanova JL, Bousso P, Deist FL, Fischer A (2000) Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. **Science** 288:669-72
5. Aiuti A, Slavin S, Aker M, Ficara F, Deola S, Mortellaro A, Morecki S, Andolfi G, Tabucchi A, Carlucci F, Marinello E, Cattaneo F, Vai S, Servida P, Miniero R, Roncarolo MG, Bordignon C (2002) Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. **Science** 296:2410-3
6. Gross M, Hanenberg H, Lobitz S, Friedl R, Herterich S, Dietrich R, Gruhn B, Schindler D, Hoehn H. (2002) Reverse mosaicism in Fanconi anemia: natural gene therapy via molecular self-correction. **Cytogenet Genome Res** 98:126-35.
7. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, Hanenberg H, Auerbach AD (2003) A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). **Blood** 101:1249-56
8. Leurs C, Jansen M, Pollok KE, Heinkelein M, Schmidt M, Wissler M, Lindemann D, Von Kalle C, Rethwilm A, Williams DA, Hanenberg H (2003) Comparison of three retroviral vector systems for transduction of nonobese diabetic/severe combined immunodeficiency mice repopulating human CD34(+) cord blood cells. **Hum Gene Ther** 14:509-19
9. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, McCormack MP, Wulffraat N, Leboulch P, Lim A, Osborne CS, Pawliuk R, Morillon E, Sorensen R, Forster A, Fraser P, Cohen JI, de Saint Basile G, Alexander I, Wintergerst U, Frebourg T, Aurias A, Stoppa-Lyonnet D, Romana S, Radford-Weiss I, Gross F, Valensi F, Delabesse E, Macintyre E, Sigaux F, Soulier J, Leiva LE, Wissler M, Prinz C, Rabbitts TH, Le Deist F, Fischer A, Cavazzana-Calvo M (2003) LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. **Science** 302:415-9

Anhang A

Ergänzende Literaturhinweise

Prof. Dr. med. Holger Höhn

Institut für Humangenetik, Universität Würzburg

Außer klassischen Arbeiten berücksichtigt die folgende Auswahl vor allem neuere Publikationen. Ältere Literaturstellen finden sich in den Buchartikeln. Bei mehr als drei Autoren wird aus Platzgründen nur der Erstautor und der Arbeitsgruppenleiter (in Klammern) angegeben, sofern dieser nicht Erstautor ist.

Buchkapitel und Monografien

- Schroeder-Kurth TM, Auerbach AD, Obe G (1989) *Fanconi Anemia. Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects*. Berlin, Germany, Springer Verlag
- Alter BP (1994) Clinical features of Fanconi anaemia. In: Young NS, Alter BP (eds) *Aplastic Anaemia: Acquired and Inherited*. W.B. Saunders, Philadelphia, pp 275-308
- Auerbach AD, Buchwald M, Joenje H (2003) Fanconi anaemia. In: Vogelstein B, Kinzler KW (eds) *The Genetic Basis of Human Cancer*. McGraw-Hill, New York, pp 289-306
- Hoehn H, Thiel-Gross M, Schindler D, et al (2003) Genetic Instability and Fanconi Anemia. In: Hisama FM, Weissman SM, Martin GM (eds) *Chromosomal Instability and Aging*. Marcel Dekker, New York and Basel, pp 375-408
- Schindler D, Höhn H (2003) *Fanconi Anämie*. medizinischegenetik edition 2, Verlag Medizinische Genetik, München, pp 1-117

Neuere Übersichtsartikel

- Joenje H, Patel KJ (2001) The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anemia. *Nat Rev Genet* 2:446-57
- Ahmad SI, Hanaoka F, Kirk SH (2002) Molecular biology of Fanconi anaemia – an old problem, a new insight. *Bioessays* 24:439-48
- Bagby CG Jr (2003) Genetic basis of Fanconi anemia. *Curr Opin Hematol* 10:68-76
- D'Andrea AD, Grompe M (2003) The Fanconi anaemia/BRCA pathway. *Nat Rev Cancer* 3:23-34
- Tischkowitz MD, Hodgson SV (2003) Fanconi anaemia. *J Med Genet* 40:1-10
- Digweed M (2003) Response to environmental carcinogens in DNA-repair-deficient disorders. *Toxicology* 193:111-24

- Venkitaraman AR (2004) Tracing the network connecting BRCA and Fanconi anemia proteins. *Nat Rev Cancer* 4:266-76
- Tischkowitz MD, Dokal I (2004) Fanconi anaemia and leukaemia – clinical and molecular aspects. *Br J Haematol* 126:176-91
- Wang X, D'Andrea AD (2004) The interplay of Fanconi anemia proteins in the DNA damage response. *DNA repair (Amst)* 3:1063-9

Formale Genetik der Fanconi-Anämie (Art der Vererbung)

- Schroeder TM et al (1976) Formal genetics of Fanconi's anemia. *Hum Genet* 32:257-88
- Rahman N, Ashworth A (2004) A new gene on the X involved in Fanconi anemia. *Nat Genet* 36:1142-3

Krankheitsbild, Krankheitsverlauf (historische Arbeiten)

- Fanconi G (1927) Familiäre infantile perniziosaähnliche Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution) *Jahrb Kinderh* 117:257
 - Uehlinger E (1929) Konstitutionelle (perniziosaartige) Anämie. *Klin Wochenschr* 32: 1501
 - Gmyrek D, Syllm-Rapoport I (1964) Zur Fanconi Anämie (FA). Analyse von 129 beschriebenen Fällen. *Z Kinderheilk* 91:297
 - Fanconi G (1967) Familial constitutional panmyelocytopeny, Fanconi's anemia (F.A.) I. Clinical aspects. *Semin Hematol* 4:233
 - Barmann GJ et al (Opitz JM) (1977) Studies of malformation syndromes of man XLVII: disappearance of spermatogonia in the Fanconi anemia syndrome. *Eur J Pediatr* 125:163-8
 - Aynsley-Green A et al (Prader A) (1978) Endocrine studies in Fanconi's anaemia. Report of 4 cases. *Arch Dis Child* 53:126-31
 - Zaizov R, Matoth Y, Mamon Z (1978) Longterm observations in children with Fanconi's anaemia. In: *Aplastic anemia*, pp 243-51
 - Chu JY (1979) Granulopoiesis in Fanconi's aplastic anemia. *Proc Soc Exp Biol Med* 161:609-12
 - Glanz A, Fraser FC (1982) Spectrum of anomalies in Fanconi anemia. *J Med Genet* 19:412-420
 - Berkovitz GD, Zinkham WH, Migeon CJ (1984) Gonadal function in two siblings with Fanconi's anaemia. *Horm Research* 19:137-41
 - Gastrena J et al (1986) Fanconi's anemia. Clinical study of six cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 8:173-7
 - Shahidi NT (1987) Fanconi anemia, dyskeratosis congenetika, and WT syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 3:263-78
 - Rogers PC et al (1989) Presentation and outcome of 25 cases of Fanconi's anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 11:141-5
 - Alter BP et al (Auerbach AD) (1991) Fanconi's anaemia and pregnancy. *Br J Haematol* 77:410-8
 - Alter BP et al (1991) Erythropoiesis in Fanconi's anemia. *Blood* 78:602-8
- Krankheitsbild, Krankheitsverlauf

Krankheitsbild, Krankheitsverlauf (neuere Beschreibungen und Fallberichte)

- De Kerviler E et al (Gluckman E) (2000) The clinical and radiological features of Fanconi's anaemia. *Clin Radiol* **55**:340-5
- Nowzari H et al (2001) Aggressive periodontitis associated with Fanconi's anemia. A case report. *J Periodontol* **72**:1601-6
- Roxo P Jr et al (2001) Allergic and immunologic parameters in patients with Fanconi's anemia. *Int Arch Allergy Immunol* **125**:349-55
- Olgilvie P, Hofmann UB, Brocker EB, Hamm H (2002) Hautveränderungen bei Fanconi Anämie. *Hautarzt* **53**:253-7
- Merriman M, Mora J, McGaughran J (2002) Fanconi anemia and primary cataracts: first case. *Ophthalmic Genet* **23**:253-5
- Santos F, Selesnick SH, Glasgold RA (2002) Otologic manifestations of Fanconi anemia. *Otol Neurotol* **23**:873-5
- McGaughran J (2003) Klippel-Feil anomaly in Fanconi anemia. *Clin Dysmorphol* **12**:197
- Otan F, Acikgoz G, Sakallioğlu U, Ozkan B (2004) Recurrent aphthous ulcers in Fanconi's anaemia: a case report. *Int J Pediatr Dent* **14**:214-7
- Landmann E, Bluetters-Sawatzki R, Schindler D, Gortner L (2004) Fanconi anemia in a neonate with pancytopenia. *J Pediatr* **145**:125-7
- Unal S et al (2004) Five Fanconi anemia patients with unusual organ pathologies. *Am J Hematol* **77**:50-4
- Aslan D et al (2005) An unusual ocular manifestation in Fanconi anemia: Congenital glaucoma. *Am J Hematol* **78**:64-6

Zusammenfassende Arbeiten aus dem Internationalen Fanconi-Anämie-Register (IFAR)

- Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM (1989) International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood* **73**:391-6
- Auerbach AD, Allen RG (1991) Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genet Cytogenet* **51**:1-12
- Giampietro PF et al (Auerbach AD) (1993) The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* **91**:1116-20
- Butturini A et al (Auerbach AD) (1994) Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* **84**:1650-5
- Wajnrajch MP et al (Auerbach AD) (2001) Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* **107**:744-54
- Kutler DI et al (Auerbach AD) (2003) A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* **101**:1249-56

Fallberichte über erwachsene Patienten mit Fanconi-Anämie

- Liu JM, Auerbach AD, Young NS (1991) Fanconi anemia presenting unexpectedly in an adult kindred with no dysmorphic features. *Am J Med* **91**:555-7
- Zatterale A et al (1995) Identification and treatment of late onset Fanconi's anemia. *Haematologica* **80**:535-8
- Rubinstein WS et al (Mulvihill JJ) (1997) Interstitial lung disease in an adult with Fanconi anemia. *Am J Med Genet* **69**:315-9
- Kwee ML et al (Joenje H) (1997) An atypical case of Fanconi anemia in elderly sibs. *Am J Med Genet* **68**:3:362-6

Differentialdiagnostik der Fanconi-Anämie (FA-ähnliche Syndrome)

- Cox H et al (1999) Radial ray defects and associated anomalies. *Clin Genet* **35**:322-30
- Narchi H (1999) Oesophageal atresia, VACTERL association: Fanconi's anaemia related spectrum of anomalies. *Arch Dis Child* **80**:207
- Temtany SA et al (2003) Expanding the phenotypic spectrum of the Baller-Gerold syndrome. *Genet Couns* **14**:299-312
- Bobabilla-Morales L et al (2003) Chromosome instability induced in vitro with mitomycin C in five Seckel syndrome patients. *Am J Med Genet* **123**:148-52
- Gennery AR et al (2004) The clinical and biological overlap between Nijmegen Breakage Syndrome and Fanconi anemia. *Clin Immunol* **113**:214-9
- New HV et al (2005) Nijmegen breakage syndrome diagnosed as Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* **44**:5:494-9

Leukämie- und Tumor-Risiko (neuere Übersichtsarbeiten)

- Alter BP (2003) Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* **97**:425-40
- Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003) Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* **101**:822-6
- Kutler DI et al (2003) High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Achr Otolaryngol Head Neck Surg* **129**:106-12
- Offit K et al (Auerbach AD) (2003) Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Canc Inst* **95**:1548-51
- Kutler DI et al (Auerbach AD) (2003) Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst* **95**:1718-21
- Rosenberg PS, Huang Y, Alter BP (2004) Individualized risks of first adverse events in patients with Fanconi anemia. *Blood* **104**:350-5

Leukämie- und Tumor-Risiko (Fallberichte)

- Swift M et al (1971) Squamous cell carcinomas in Fanconi's anemia. *JAMA* **216**:325-6
- Snow DG et al (Smallman LA) (1991) Fanconi's anemia and post-cricoid carcinoma. *J Laryngol Otol* **105**:125-7
- Lebbe C et al (Morel P) (1993) Fanconi's anaemia associated with multicentric Bowen's disease and decreased NK cytotoxicity. *Br J Dermatol* **129**:615
- Alter BP, Tenner MS (1994) Brain tumors in patients with Fanconi's anemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* **148**:661-3
- Butturini A et al (Gale RP) (1994) Short stature, Fanconi anaemia, and risk of leukemia after growth hormone therapy. *Lancet* **343**:1576
- Lustig JP et al (Sigler E) (1995) Head and neck carcinoma in Fanconi's anaemia - report of a case and review of the literature. *Eur J Cancer B Oral Oncol* **31B**:68-72
- Levinson S, Vincent KA (1997) Multifocal osteosarcoma in a patient with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* **19**:251-3
- Doerr TD et al (1998) Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx in patients with Fanconi's anemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* **118**:523-5
- Goldsby RE et al (Burggers CS) (1999) Lymphoblastic lymphoma and excessive toxicity from chemotherapy: an unusual presentation for Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* **21**:240-3
- Ariffin H et al (2000) Wilms tumor and Fanconi anaemia: an unusual association. *J Paediatr Child Health* **36**:196-7
- Ruud E, Wesenberg F (2001) Microcephalus, medulloblastoma and excessive toxicity from chemotherapy: an unusual presentation of Fanconi anaemia. *Acta Paediatr* **90**:580-3
- Oksuzoglu B, Yalcin S (2002) Squamous cell carcinoma of the tongue in a patient with Fanconi's anemia: a case report and review of the literature. *Ann Haematol* **81**:294-8
- Bissig H et al (2002) Co-occurrence of neuroblastoma and nephroblastoma in an infant with Fanconi's anemia. *Hum Pathol* **33**:1047-51
- Pavithran K et al (2002) Adenocarcinoma of the stomach in Fanconi's anemia. *Ann Hematol* **81**:666-7
- Tischkowitz MD et al (2004) Medulloblastoma as a first presentation of Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* **26**:52-5
- Harper JL et al (2004) Vulvar cancer in a patient with Fanconi's anemia, treated with 3D conformal radiotherapy. *Am J Hematol* **76**:148-51
- Roginsky R et al (2004) Vulvar cancer with Fanconi's anemia and neutropenic fever: a case report. *J Reprod Med* **49**:218-21

Auffällige Laborbefunde (ohne Chromosomen)

- Fromm P et al (Lahat N) (1987) Reduced natural killer activity in patients with Fanconi's anemia and in family members. *Leuk Res* **11**:197-9
- Rosselli F et al (Moustacchi E) (1992) Abnormal lymphokine production: a novel feature of the genetic disease Fanconi anemia. I. Involvement of Interleukin-6. *Hum Genet* **89**:42-8

- Schultz JC, Shahidi NT (1993) Tumor necrosis factor-alpha overproduction in Fanconi's anemia. *Am J Hematol* **43**:196-201
- Wunder E et al (Henon PR) (1993) Anomalous plasma concentrations and impaired secretion of growth factors in Fanconi's anemia. *Stem Cells (Dayt)* **11**: Suppl 2:144-9
- Bagnara GP et al (1993) Production of interleukin 6, leukemia inhibitory factor and GM-CSF by peripheral blood mononuclear cells in Fanconi's anemia. *Stem Cells (Dayt)* **11**: Suppl 2:137-43
- Roselli et al (Moustacchi E) (1994) Abnormal lymphokine production: a novel feature of the genetic disease Fanconi anemia. II. In vitro and in vivo spontaneous overproduction of tumor necrosis factor alpha. *Blood* **83**:1216-25
- Lyman SD et al (Shahidi NT) (1995) Plasma/serum levels of flt3 ligand are low in normal individuals and highly elevated in patients with Fanconi anemia and acquired aplastic anemia. *Blood* **86**:4091-6
- Straface E et al (Pagano G) (2000) Spectrin changes occur in erythrocytes from patients with Fanconi's anemia and their parents. *Biochem Biophys Res Commun* **273**:899-01
- Cassinat B et al (Gluckman E) (2000) Constitutive elevation of serum alpha-fetoprotein in Fanconi anemia. *Blood* **96**:859-63
- Dupuis-Girod S et al (2001) Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia. *J Pediatr* **138**:129-33
- Dufour C et al (Pistoia V) (2003) TNF-alpha and IFN-gamma are overexpressed in the bone marrow of Fanconi anemia patients and TNF-alpha suppresses erythropoiesis in vitro. *Blood* **102**:2053-9

Spontane Chromosomenbrüchigkeit und Veränderungen der Chromosomenenden (Telomere)

- Schroeder TM, Anschutz F, Knopp A (1964) Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie. *Humangenetik* **1**:194-6
- Schroeder TM, Kurth R (1971) Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukemia in inherited disease. *Blood* **37**:96-112
- Leteurtre F et al (Gluckman E) (1999) Accelerated telomere shortening and telomerase activation in Fanconi's anaemia. *Br J Haematol* **105**:883-93
- Adelfalk C et al (Schweiger M) (2001) Accelerated telomere shortening in Fanconi anemia fibroblasts – a longitudinal study. *FEBS Lett* **506**:22-6
- Maluf SW, Erdtmann B (2001) Genomic instability in Down syndrome and Fanconi anemia assessed by micronucleus analysis and single-cell gel electrophoresis. *Cancer Genet Cytogenet* **124**:71-5
- Callen E et al (Surralles J) (2002) Relationship between chromosome fragility, aneuploidy and severity of the haematological disease in Fanconi anaemia. *Mutat Res* **504**:75-83
- Li X et al (Gluckman E) (2003) Abnormal telomere metabolism in Fanconi's anaemia correlates with genomic instability and the probability of developing severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* **120**:836-45

Zelluläre Überempfindlichkeit (Chemikalien)

- Sasaki MS, Tonomura A (1973) A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross-linking agents. *Cancer Res* **33**:1829
- Auerbach AD, Woman SR (1976) Susceptibility of Fanconi's anaemia fibroblasts to chromosome damage by carcinogens. *Nature* **261**:494-6
- Weksberg R, Buchwald M et al (1979) Specific cellular defects in patients with Fanconi anemia. *J Cell Physiol* **101**:311-23
- Kaiser TN et al (1982) Flow cytometric characterization of the response of Fanconi's anemia cells to mitomycin C treatment. *Cytometry* **2**:291-7
- Digweed M, Zakrzewski-Ludcke S, Sperling K (1988) Fanconi's anaemia: correlation of genetic complementation group with psoralen/UVA response. *Hum Genet* **78**:51-4
- Carreau M et al (Buchwald M) (1999) Drug sensitivity spectra in Fanconi anemia lymphoblastoid cell lines of defined complementation groups. *Mutat Res* **435**:103-9
- Pagano G, Manini P, Bagchi D (2003) Oxidative stress-related mechanisms are associated with xenobiotics exerting excess toxicity to Fanconi anemia cells. *Environ Health Perspect* **111**:1699-703

Zelluläre Überempfindlichkeit (Strahlen)

- Bigelow SB, Rary JM, Bender MA (1979) G2 chromosomal radiosensitivity in Fanconi's anemia. *Mutat Res* **63**:189-99
- Arlett CF, Harcourt SA (1980) Survey of radiosensitivity in a variety of human cell strains. *Cancer Res* **40,3**:926-32
- Knox SJ et al (Misra H) (1981) Increased radiosensitivity of a subpopulation of T-lymphocyte progenitors from patients with Fanconi's anemia. *Blood* **57**:1043-8
- Duckworth-Rysiecki G, Taylor AM (1985) Effects of ionizing radiation on cells from Fanconi's anemia patients. *Cancer Res* **45**:416-20
- Gluckman E (1990) Radiosensitivity in Fanconi anemia: application to the conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother Oncol* **18** S1:88
- Burnet NG et al (Peacock JH) (1994) Cellular sensitivity and low dose-rate recovery in Fanconi anaemia fibroblasts. *Br J Radiol* **67**:579-83
- Djuzenova CS et al (2001) Response to X-irradiation of Fanconi anemia homozygous and heterozygous cells assessed by the single-cell gel electrophoresis (comet) assay. *Lab Invest* **81**:185-92
- Bremer M et al (2003) Fanconi's anemia and clinical radiosensitivity: report on two adult patients with locally advanced solid tumors treated by radiotherapy. *Strahlenther Onkol* **179**:748-53
- Kalb R et al (Schindler D) (2004) Lack of sensitivity of primary Fanconi's anemia fibroblasts to UV and ionizing radiation. *Radiat Res* **161**:318-25
- Djuzenova C, Flentje M, Plowman PN (2004) Radiation response in vitro of fibroblasts from a Fanconi anemia patients with marked clinical radiosensitivity. *Strahlenther Onkol* **180**:789-97

Zelluläre Überempfindlichkeit (Sauerstoff)

- Joenje H, Arwert F et al (1981) Oxygen-dependence of chromosomal aberrations in Fanconi's anaemia. *Nature* **290**:142-3
- Dallapiccola B et al (1985) Effects of oxidants and antioxidants on chromosomal breakage in Fanconi anemia lymphocytes. *Hum Genet* **69**:62-5
- Gille JJ, Wortelboer HM, Joenje H (1987) Antioxidant status of Fanconi anaemia fibroblasts. *Hum Genet* **77**:28-31
- Schindler D, Hoehn H (1988) Fanconi anemia mutation causes cellular susceptibility to ambient oxygen. *Am J Hum Genet* **43**:429-35
- Saito H, Hammond AT, Moses RE (1993) Hypersensitivity to oxygen is a uniform and secondary defect in Fanconi anemia cells. *Mutat Res* **294**:255
- Pagano G et al (1997) In vitro hypersensitivity to oxygen of Fanconi anemia (FA) cells is linked to ex vivo evidence for oxidative stress in FA homozygotes and heterozygotes. *Blood* **89**:1111-2
- Liebetrau W et al (Hoehn H) (1997) Mutagenic activity of ambient oxygen and mitomycin C in Fanconi's anaemia cells. *Mutagenesis* **12**:69-77
- Ruppitsch W et al (Schweiger M) (1997) The role of oxygen metabolism for the pathological pheno-type of Fanconi anemia. *Hum Genet* **99**:710-19
- Will O, Schindler D, Boiteux S, Epe B (1998) Fanconi's anaemia cells have normal steady-state levels and repair of oxidative DNA base modifications sensitive to Fpg protein. *Mutat Res* **409**:65-72
- Pagano G (2000) Mitomycin C and diepoxybutane action mechanisms and FANCC protein functions: further insights into the role of oxidative stress in Fanconi's anaemia phenotype. *Carcinogenesis* **21**:1067-8
- Pagano G, Youssoufian H (2003) Fanconi anemia proteins: majors roles in cell protection against oxidative damage. *Bioessays* **25**:589-95
- Park SJ et al (Clapp DW) (2004) Oxidative stress/damage induced multimerization and interaction of Fanconi anemia proteins. *J Biol Chem* **279**:30053-9
- Pagano G et al (2004) Gender- and age-related distinctions for the in vivo prooxidant state in Fanconi anaemia patients. *Carcinogenesis* **25**:1899-909

Zellwachstum und Zellzyklus

- Elmore E, Swift M (1975) Growth of cultured cells from patients with Fanconi anemia. *J Cell Physiol* **87**:229-33
- Dutrillaux B et al (1981) The cell cycle of lymphocytes in Fanconi anemia. *Hum Genet* **62**:327-32
- Kubbies M et al (Hoehn H) (1985) Endogenous blockage and delay of the chromosome cycle in spite normal recruitment and growth phase explain poor proliferation and frequent endomitosis in Fanconi anemia cells. *Am J Hum Genet* **37**:1022-29
- Seyschab H et al (Hoehn H) (1993) G2 phase cell cycle disturbance as a manifestation of genetic cell damage. *Hum Genet* **92**:61-68
- Poot M et al (Hoehn H) (1996) Cell cycle defect in connection with oxygen and iron sensitivity in Fanconi anemia lymphoblastoid cells. *Exp Cell Res* **222**:262-8

- Heinrich MC et al (Bagby GC) (1998) DNA cross-linker induced G2/M arrest in group C Fanconi anemia lymphoblasts reflects normal checkpoint function. *Blood* **91**:275-87
- Sala-Trepat M et al (Papadopoulo D) (2000) Arrest of S-phase progression is impaired in Fanconi anemia cells. *Exp Cell Res* **260**:208-15
- Akkari YM et al (Grompe M) (2001) The 4N cell cycle delay in Fanconi anemia reflects growth arrest in late S phase. *Mol Genet Metab* **74**:403-12
- Li X, et al (Haneline LS) (2003) Fanconi anemia type C-deficient hematopoietic stem/progenitor cells exhibit aberrant cell cycle control. *Blood* **102**:2081-4
- Freie BW et al (Clapp DW) (2004) A role for the Fanconi anemia C protein in maintaining the DNA damage-induced G2 checkpoint. *J Biol Chem* **279**:50986-93

Hinweise auf DNA-Reparaturdefekte

- Lambert MW et al (Parrish DD) (1992) Defective DNA endonuclease activities in Fanconi's anemia cells, complementation groups A and B. *Mutat Res* **273**:57-71
- Guillof C et al (Papadopoulo D) (1993) Mutagenic processing of psoralen monoadducts differ in normal and Fanconi anemia cells. *Mutagenesis* **8**:355-61
- Zhen W et al (Bohr VA) (1993) Deficient gene specific repair of cisplatin-induced lesions in Xeroderma pigmentosum and Fanconi's anemia cell lines. *Carcinogenesis* **14**:919-24
- Laguerbe A et al (Papadopoulo D) (1995) The molecular mechanism underlying formation of deletions in Fanconi anemia cells may involve site-specific recombination. *Proc Natl Acad Sci (USA)* **92**:831-5
- Thyagarajan B, Campell C (1997) Elevated homologous recombination activity in fanconi anemia fibroblasts. *J Biol Chem* **272**:23328-33
- Smith J et al (Papadopoulo D) (1998) Abnormal rearrangements associated with V(D)J recombination in Fanconi anemia. *J Mol Biol* **281**:815-25
- Buchwald M, Moustacchi E (1998) Is Fanconi anemia caused by a defect in the processing of DNA damage? *Mutat Res* **408**:75-90
- Lambert MW, Lambert WC (1999) DNA repair and chromatin structure in genetic diseases. *Prog Nucl Acid Res Mol Biol* **63**:257-310
- Digweed M et al (2002) Attenuation of the formation of DNA-repair foci containing RAD51 in Fanconi anaemia. *Carcinogenesis* **23**:1121-6
- Ramirez MH et al (Schweiger M) (2003) The cellular control enzyme polyADP ribosyl transferase is eliminated in cultured Fanconi anemia fibroblasts at confluency. *Biol Chem* **384**:169-74
- Donahue SL et al (2003) Deficient regulation of DNA double-strand break repair in Fanconi anemia fibroblasts. *J Biol Chem* **278**:29487-95
- Donahue SL, Campbell C (2004) A Rad50-dependent pathway of DNA repair is deficient in Fanconi anemia fibroblasts. *Nucleic Acids Res* **32**:3248-57

Labordiagnostik, prä- und postnatal (Zytogenetik, Zellzyklus)

- Auerbach AD, Adler B, Chaganti RSK (1981) Prenatal and postnatal diagnosis and carrier detection of Fanconi anemia by a cytogenetic method. *Pediatrics* **67**:128-35
- Schindler D et al (1985) Presymptomatic diagnosis of Fanconi's anemia. *Lancet* **1**:937
- Migliarina R, Le Coniat M, Berger R (1991) A simple diagnostic test for Fanconi anemia by flow-cytometry. *Anal Cell Pathol* **3**:111-114
- Auerbach AD (1993) Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test. *Exp Hematol* **21**:731
- Seyschab H et al (Hoehn H) (1995) Comparative Evaluation of Diepoxybutane Sensitivity and Cell Cycle Blockage in the Diagnosis of Fanconi Anemia. *Blood* **85**:2233-7
- Joenje H et al (1999) Confounding factors in the diagnosis of Fanconi anaemia. *Am J Med Genet* **79**:403-5
- Fabio T, Crescenzo N, Saracco P (2000) Cell cycle analysis in the diagnosis of Fanconi's anemia. *Haematologica* **85**:431-2
- Terclani S et al (Holzgreve W) (2001) Fanconi anemia associated with increased nuchal translucency detected by first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* **17**:160-2
- Pearson T et al (Joubert G) (2001) Fanconi anemia. A statistical evaluation of cytogenetic results obtained from South African families. *Cancer Genet Cytogenet* **126**:52-5
- Esmer C et al (Carnevale A) (2004) DEB test for Fanconi anemia detection in patients with atypical phenotypes. *Am J Med Genet* **124**:35-9

Labordiagnostik (FANCD2-Westernblot)

- Shimamura A et al (d'Andrea AD) (2002) A novel diagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. *Blood* **100**:4649-54
- Shimamura A, d'Andrea AD (2003) Subtyping of Fanconi anemia patients: implications for clinical management. *Blood* **102**:4359

Präimplantationsdiagnostik

- Josefson D (2000) Couple select healthy embryo to provide stem cells for sister. *BMJ* **321**:917
- Verlinsky Y et al (Kuliev A) (2001) Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA* **285**:3130-3
- Damewood MD (2001) Ethical implications of a new application of preimplantation diagnosis. *JAMA* **285**:3143-4
- Wolf SM, Kahn JP, Wagner JE (2003) Using preimplantation genetic diagnosis to create a stem cell donor: issues, guidelines and limits. *J Law Med Ethics* **31**:327-39

- Bielorai B et al (2004) Successful umbilical cord transplantation for Fanconi anemia using preimplantation genetic diagnosis for HLA-matched donor. *Am J Hematol* **77**:397-9

Klonale Chromosomenaberrationen in Blut und Knochenmark

- Alter BP et al (1993) Clonal chromosomal abnormalities in Fanconi's anaemia: what do they really mean? *Br J Haematol* **85**:627-30
- Berger R et al (1993) Chromosome abnormalities in bone marrow of Fanconi anemia patients. *Cancer Genet Cytogenet* **65**:47-50
- Berger R, Jonveaux P (1996) Clonal chromosome abnormalities in Fanconi anemia. *Hematol Cell Ther* **38**:291-6
- Ferro MT et al (2001) Triplication of 1q in Fanconi anemia. *Cancer Genet Cytogenet* **127**:38-41
- Oliviera NI et al (2001) Two different karyotypes with 1q abnormalities in a patient with Fanconi anemia. *Leuk Res* **26**:1047-9
- Tönnies H et al (Neitzel H) (2003) Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* **101**:3872-4

Mosaik-Bildung bei Fanconi-Anämie (somatische Reversion)

- Schroeder TM et al (1977) Clinical and cytogenetic observations during a six-year period in an adult with Fanconi's anemia. *Blut* **34**:119-32
- Schroeder TM et al (1979) Fanconi's anemia: terminal leukemia and „Forme fruste“ in one family. *Clin Genet* **16**:260-8
- Kwee ML et al (Joenje H) (1983) Unusual response to bifunctional alkylating agents in a case of Fanconi anaemia. *Hum Genet* **64**:384-7
- Dokal I et al (1996) Positive diepoxybutane test in only one of two brothers found to be compound heterozygotes for Fanconi's anaemia complementation group C mutations. *Br J Haematol* **93**:813-6
- Lo Ten Foe JR et al (Joenje H) (1997) Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. *Eur J Hum Genet* **5**:137-48
- Waisfisz Q et al (Joenje H) (1999) Spontaneous functional correction of homozygous Fanconi anaemia alleles reveals novel mechanistic basis for reverse mosaicism. *Nature Genet* **22**:379-83
- Gregory JJ Jr et al (Auerbach AD) (2001) Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**:2532-7
- Gross M et al (Hoehn H) (2002) Reverse mosaicism in Fanconi anemia: natural gene therapy via molecular self-correction. *Cytogenet Genome Res* **98**:126-35
- Hirschhorn R (2003) In vivo reversion to normal of inherited mutations in humans. *J Med Genet* **40**:721-8
- Ikeda H et al (Joenje H) (2003) Genetic reversion in an acute myelogenous leukemia cell line from a Fanconi anemia patient with biallelic mutations in BRCA2. *Cancer Res* **63**:2688-94

- Soulier J et al (Gluckman E) (2005) Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood* **105**;3:1329-36

Komplementationsgruppen

- Zakrzewski S, Sperling K (1980) Genetic heterogeneity of Fanconi's anemia demonstrated by somatic cell hybrids. *Hum Genet* **56**:81-4
- Zakrzewski S, Koch M, Sperling K (1983) Complementation studies between Fanconi's anemia cells with different DNA repair characteristics. *Hum Genet* **64**:55-7
- Strathdee CA, Duncan AMW, Buchwald M (1992) Evidence for at least four Fanconi anemia genes including FACC on chromosome 9. *Nature Genet* **1**:196-200
- Joenje H et al (1995) Fanconi anemia complementation groups in Germany and the Netherlands. *Hum Genet* **97**:280-82
- Joenje H et al (1995) Classification of Fanconi anemia patients by complementation analysis: evidence for a fifth genetic subtype. *Blood* **86**:2156
- Joenje H et al (1997) Evidence for at least eight Fanconi anemia genes. *Am J Hum Genet* **61**:940-4
- Joenje H et al (2000) Complementation analysis in Fanconi anemia: assignment of the reference FA-H patient to group A. *Am J Hum Genet* **67**:759-62
- Hanenberg H et al (2002) Phenotypic correction of primary Fanconi anemia T cells with retroviral vectors as a diagnostic tool. *Exp Hematol* **30**:410-20
- Levitus M et al (Joenje H) (2004) Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for 2 new genetic subtypes. *Blood* **103**:2498-503

Fanconi-Anämie-Gene: A-Gen (FA-A; FANCA)

- Pronk JC et al (Joenje H) (1995) Localisation of the Fanconi anaemia complementation group A gene to chromosome 16q24.3. *Nature Genet* **11**:338-40
- Lo Ten Foe JR (Joenje H) (1996) Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA. *Nature Genet* **14**:320-3
- Lanzano L et al (Savoia A) (1997) The genomic organisation of the Fanconi anemia group A gene. *Genomics* **41**:309-14
- Levran O et al (Auerbach AD) (1997) Sequence variation in the Fanconi anemia gene FAA. *Proc Natl Acad Sci (USA)* **94**:13051-6
- Centra M et al (Savoia A) (1998) Fine exon-intron structure of the Fanconi anemia group A gene and characterization of two genomic deletions. *Genomics* **51**:463-7
- Levran O, Doggett NA, Auerbach AD (1998) Identification of Alu-mediated deletions in the Fanconi anemia gene FAA. *Hum Mutat* **12**:145-53

- Wijker M et al (Mathew C) (1999) Heterogeneous spectrum of mutations in the Fanconi anaemia group A gene. *Eur J Hum Genet* 7:52-9
- Morgan NV et al (Mathew CG) (1999) High frequency of large intragenic deletions in the Fanconi group A gene. *Am J Hum Genet* 65:1330
- Tipping AJ et al (Mathew CG) (2001) Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:5734-9
- Savino M et al (Savoia A) (2003) Spectrum of FANCA mutations in Italian Fanconi anemia patients. *Hum Mutat* 22:338-9
- Callen E et al (Surrallés J) (2003) Quantitative PCR analysis reveals a high incidence of large intragenic deletions in the FANCA gene in Spanish Fanconi anemia patients. *Cytogenet Genome Res* 104:341-5
- Callen E et al (Surrallés J) (2005) A common founder mutations in FANCA underlies the world highest prevalence of Fanconi anemia in gypsy families from Spain. *Blood* 105;5:1946-9

Fanconi-Anämie-Gene: B-Gen (FA-B; FANCB)

- Meetei AR, Levitus M, Xue Y et al (Joenje H) (2004) X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B. *Nat Genet* 36:1219-24
- Fei P, Yin J, Wang W (2005) New advances in the DNA damage response network of Fanconi anemia and BRCA proteins: FAAP95 replaces BRCA2 as the true FANCB protein. *Cell Cycle* 4;1:80-6

Fanconi-Anämie-Gene: C-Gen (FA-C; FACC; FANCC)

- Strathdee CA et al (Buchwald M) (1992) Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. *Nature* 356:763-7
- Gibson RA et al (Mathew CG) (1993) Characterization of the exon structure of the Fanconi anaemia group C gene by vectorette PCR. *Hum Mol Genet* 2:35-8
- Verlander PC et al (Auerbach AD) (1995) Mutation analysis of the Fanconi anemia gene FACC. *Am J Hum Genet* 54:595-601
- Gibson RA et al (Mathew CG) (1996) Novel mutations and polymorphisms in the Fanconi anemia group C gene. *Hum Mutat* 8:140-8
- Krasnoshtein F, Buchwald M (1996) Developmental expression of the Fac gene correlates with congenital defects in Fanconi anemia patients. *Hum Mol Genet* 5:85-93
- Escarceller M et al (Papadopoulou D) (1998) Fanconi anemia C gene product plays a role in the fidelity of blunt end DNA-joining. *J Mol Biol* 279;2:375-85
- Lackinger D et al (Schweiger M) (1998) Involvement of the Fanconi proteine FA-C in repair processes of oxidative DNA damages. *FEBS letters* 440:103-6
- Haneline LS et al (Buchwald M) (1999) Loss of FancC function results in decreased hematopoietic stem cell repopulating ability. *Blood* 94:1-8

- Cumming RC et al (Buchwald M) (2001) Fanconi anemia group C protein prevents apoptosis in hematopoietic cells through redox regulation of GSTP1. *Nat Med* 7:814-20
- Pang Q et al (Bagby GC) (2001) The Fanconi anemia complementation group C gene product: structural evidence of multifunctionality. *Blood* 98:1392-401
- Freie B et al (Clapp DW) (2003) Fanconi anemia type C and p53 cooperate in apoptosis and tumorigenesis. *Blood* 102:4146-52
- Zanier R et al (Rosselli F) (2004) Fanconi anemia C gene product regulates expression of genes involved in differentiation and inflammation. *Oncogene* 23:50004-13
- Niedzwiedz W et al (Patel KJ) (2004) The Fanconi anemia gene FANCC promotes homologous recombination and error-prone DNA repair. *Mol Cell* 15:607-20

Fanconi-Anämie-Gene: D1-Gen (FA-D1; FANCD1/BRCA2)

- Howlett NG et al (d'Andrea AD) (2002) Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science* 297:606-9
- Popp H et al (Schindler D) (2003) Screening Fanconi anemia lymphoid cell lines of non-A, C, D2, E, F, G subtypes for defects in BRCA2/FANCD1. *Cytogenet Genome Res* 103:54-7
- Wagner JE et al (2004) Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 103:3226-9
- Hirsch B et al (d'Andrea AD) (2004) Association of biallelic BRCA2/FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood* 103;7:2554-9

Fanconi-Anämie-Gene: D2-Gen (FA-D2; FANCD2)

- Whitney M et al (Grompe M) (1995) Microcell mediated chromosome transfer maps the Fanconi anaemia group D gene to chromosome 3p. *Nature Genet* 11:341-3
- Hejna JA et al (Grompe M) (2000) Localization of the Fanconi anemia complementation group D gene to a 200-kb region on chromosome 3p25.3. *Am J Hum Genet* 66:1540-51
- Timmers C, Taniguchi T, Hejna J et al (Grompe M) (2001) Positional cloning of a novel Fanconi anemia gene, FANCD2. *Mol Cell* 7:241-8
- Taniguchi T et al (d'Andrea AD) (2002) Convergence of the Fanconi anemia and ataxia telangiectasia signaling pathways. *Cell* 109:459-72
- Nakanishi K et al (d'Andrea AD) (2002) Interaction of FANCD2 and NBS1 in the DNA damage response. *Nat Cell Biol* 4:913-20
- Holzel M et al (de Winter JP) (2003) FANCD2 protein is expressed in proliferating cells of human tissues that are cancer-prone in Fanconi anaemia. *J Pathol* 201:198-203

- Hussain S et al (Mathew CG) (2004) Direct interaction of FANCD2 with BRCA2 in DNA damage response pathways. *Hum Mol Genet* **13**:1241-8
- Montes de Oca R, Grompe M et al (d'Andrea AD) (2005) Regulated interaction of the Fanconi Anemia protein, FANCD2, with chromatin. *Blood* **105**;3:1003-9

Fanconi-Anämie-Gen: E-Gen (FA-E; *FANCE*)

- Wegner RD, Henrichs I, Joenje H, Schroeder-Kurth TM (1996) Fanconi anemia complementation group E: clinical and cytogenetic data of the first patient. *Clin Genet* **50**:479-82
- Waisfisz Q et al (Digweed M) (1999) The Fanconi anemia group E gene, *FANCE*, maps to chromosome 6p. *Am J Hum Genet* **64**:1400-5
- de Winter JP et al (Joenje H) (2000) Isolation of a cDNA representing the Fanconi anemia complementation group E gene. *Am J Hum Genet* **67**:1306-8
- Pace P et al (Patel KJ) (2002) *FANCE*: the link between Fanconi anaemia complex assembly and activity. *EMBO J* **21**:3414-23
- Taniguchi T, D'Andrea AD (2002) The Fanconi anemia protein *FANCE* promotes nuclear accumulation of *FANCC*. *Blood* **100**:2457-62

Fanconi-Anämie-Gen: F-Gen (FA-F; *FANCF*)

- de Winter JP et al (Joenje H) (2000) The Fanconi anemia gene *FANCF* encodes a novel protein with homology to ROM. *Nat Genet* **24**:15-6
- Leveille F et al (Joenje H) (2004) The Fanconi anemia gene product *FANCF* is a flexible adaptor protein. *J Biol Chem* **279**:39421-30

Fanconi-Anämie-Gen: G-Gen (FA-G, *FANCG/XRCC9*)

- Saar K et al (Digweed M) (1998) Localisation of a Fanconi anaemia gene to chromosome 9p. *Eur J Hum Genet* **6**:501-8
- de Winter JP et al (Joenje H) (1998) The Fanconi anaemia group G gene *FANCG* is identical with *XRCC9*. *Nature Genet* **20**:281-3
- Demuth I et al (Digweed M) (2000) Spectrum of mutations in the Fanconi anaemia group G gene, *FANCG/XRCC9*. *Eur J Hum Genet* **8**:861-8
- Auerbach AD et al (2003) Spectrum of sequence variation in the *FANCG* gene: an International Fanconi Anemia Registry (IFAR) study. *Hum Mutat* **22**:158-68
- Hussain S et al (Mathew CG) (2003) Direct interaction of the Fanconi anaemia protein *FANCG* with *BRCA2/FANCD1*. *Hum Mol Genet* **12**:2503-10
- Blom E et al (Joenje H) (2004) Multiple TPR motifs characterize the Fanconi anemia *FANCG* protein. *DNA Repair (Amst)* **3**:77-84

Fanconi-Anämie-Gene: L-Gen (FA-L; FANCL)

- Meetei AR et al (Wang W) (2003) A novel ubiquitin ligase is deficient in Fanconi anemia. *Nat Genet* **35**:165-70
- Meetei AR, Yan Z, Wang W (2004) FANCL replaces BRCA1 as the likely ubiquitin ligase responsible for FANCD2 monoubiquitination. *Cell Cycle* **3**:179-81

Genotyp-Phänotyp-Korrelationen

- Yamashita T et al (D'Andrea AD) (1996) Clinical variability of Fanconi anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated Fanconi anemia complementation group C polypeptide with partial activity. *Blood* **87**:4424-32
- Gillio AP et al (Auerbach AD) (1997) Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* **90**:105-10.
- Koc A et al (Altay C) (1999) Variable pathogenicity of exon 43del (FAA) in four Fanconi anaemia patients within a consanguineous family. *Br J Haematol* **104**:127-30.
- Faivre L et al (Mathew CG) (2000) Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood* **96**:4064-70

Tiermodelle für die Fanconi-Anämie

- Chen M et al (Buchwald M) (1996) Inactivation of Fac in mice produces inducible chromosomal instability and reduced fertility reminiscent of Fanconi anaemia. *Nature Genet* **12**:448-51
- Whitney MA et al (Grompe M) (1996) Germ cell defects and hematopoietic hypersensitivity to gamma-interferon in mice with targeted disruption of the Fanconi anemia C gene. *Blood* **88**:49-58
- Carreau M et al (Buchwald M) (1998) Bone marrow failure in the Fanconi anemia group C mouse model after DNA damage. *Blood* **91**:2737
- Battaile KP et al (Grompe M) (1999) In vivo selection of wild-type hematopoietic stem cells in a murine model of Fanconi anemia. *Blood* **94**:2151-8
- Otsuki T et al (Liu JM) (1999) Tumor necrosis factor-alpha and CD95 ligation suppress erythropoiesis in Fanconi anemia C gene knockout mice. *J Cell Physiol* **189**:79-86
- Cheng NC et al (Arwert F) (2000) Mice with targeted disruption of the Fanconi anemia homolog Fanca. *Hum Mol Genet* **9**:1805-11
- Hadjur S et al (Buchwald M) (2001) Defective hematopoiesis and hepatic steatosis in mice with combined deficiencies of the genes encoding Fancg and Cu/Zn superoxide dismutase. *Blood* **98**:1003-11
- Yang Y et al (d'Andrea AD) (2001) Targeted disruption of the murine Fanconi anemia gene Fancg/Xrcc9. *Blood* **98**:3435-40

- Koomen M et al (Arwert F) (2002) Reduced fertility and hypersensitivity to mitomycin C characterize Fancg/Xrcc9 null mice. *Hum Molec Genet* 11:273-81
- Noll M et al (Grompe M) (2002) Fanconi anemia group A and C double-mutant mice: functional evidence for a multi-protein Fanconi anemia complex. *Exp Hematol* 30:679-88
- Wong JC et al (Buchwald M) (2003) Targeted disruption of exons 1 and 6 of the Fanconi anemia group A gene leads to growth retardation, strain-specific microphthalmia, meiotic defects and primordial germ cell hypoplasia. *Hum Mol Genet* 12:2063-76
- Houghtaling S et al (Grompe M) (2003) Epithelial cancer in Fanconi anemia complementation group D2 (Fancd2) knockout mice. *Genes Dev* 17:2021-35
- Liu TX et al (Look AT) (2003) Knockdown of zebrafish Fancd2 causes developmental abnormalities via p53-dependent apoptosis. *Dev Cell* 5:903-14

Fanconi-Anämie Multi-Protein-Komplex („Core-Komplex“)

- Kupfer GM et al (D'Andrea AD) (1997) The Fanconi anaemia proteins, FAA and FAC, interact to form a nuclear complex. *Nature Genet* 17:487-90
- Yamashita T et al (D'Andrea AD) (1998) The fanconi anemia pathway requires FAA phosphorylation and FAA/FAC nuclear accumulation. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 95:13085-90
- Waisfisz Q et al (Joenje H) (1999) A physical complex of the Fanconi anemia proteins FANCG/XRCC9 and FANCA. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 96:10320-5
- Garcia-Higuera I et al (D'Andrea AD) (1999) Fanconi anemia proteins FANCA, FANCC and FANCG/XRCC9 interact in a functional nuclear complex. *Mol Cell Biol* 19:4866-71
- Reuter T et al (Hoehn H) (2000) Strong FANCA-FANCG but weak FANCA-FANCC interaction in the yeast two hybrid system. *Blood* 95;2:719-20
- Medhurst AL et al (Mathew CG) (2001) Direct interactions of the five known Fanconi anaemia proteins suggest a common functional pathway. *Hum Mol Genet* 10:423-9
- Garcia-Higuera I et al (d'Andrea AD) (2001) Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Mol Cell* 7:249-62
- Gordon SM, Buchwald M (2003) Fanconi anemia protein complex: mapping protein interactions in the yeast 2- and 3-hybrid systems. *Blood* 102:136-41
- Thomashevski A et al (Kupfer GM) (2004) The Fanconi anemia core complex forms four complexes of different sizes in different subcellular compartments. *J Biol Chem* 279:26201-9
- Mi J, Kupfer GM (2005) The Fanconi anemia core complex associates with chromatin during S-phase. *Blood* 105;2:759-66

Zusätzliche Hinweise auf die Funktionen der FA-Gene

- Segal GM et al (Bagby GC) (1994) Repression of Fanconi anemia gene (FACC) expression inhibits growth of hematopoietic progenitor cells. *J Clin Invest* **94**:846-52
- Rathbun RK et al (Bagby GC) (1997) Inactivation of the Fanconi anemia group C gene augments interferon-gamma-induced apoptotic responses in hematopoietic cells. *Blood* **90**:974-85
- Wang J et al (Liu JM) (1998) Overexpression of the fanconi anemia group C gene (FAC) protects hematopoietic progenitors from death induced by Fas-mediated apoptosis. *Cancer Res* **58**:3538-41
- Guillof C et al (Rosselli F) (1999) Fanconi anemia C protein acts at a switch between apoptosis and necrosis in mitomycin C-induced cell death. *Exp Cell Res* **246**:384-94
- Qiao F, Moss A, Kupfer GM (2001) Fanconi anemia proteins localize to chromatin and the nuclear matrix in a DNA damage- and cell cycle-regulated manner. *J Biol Chem* **276**:23391-6
- Blom E et al (Joenje H) (2002) Evolutionary clues to the molecular function of Fanconi anemia genes. *Acta Haematol* **108**:231-6
- Reuter TY et al (2003) Yeast two-hybrid screens imply involvement of Fanconi anemia proteins in transcription regulation, cell signaling, oxidative metabolism, and cellular transport. *Exp Cell Res* **289**:211-21

Gentransfer und Genterapie

- Walsh CE et al (Liu JM) (1994) A functionally active retrovirus vector for gene therapy in Fanconi anemia group C. *Blood* **84**:453-9
- Walsh CE et al (Liu JM) (1995) Transduction of CD-34 enriched human peripheral and umbilical cord blood progenitors using a retroviral vector with the Fanconi anemia group C gene. *J Invest Med* **43**:379-85
- Fu KL et al (Walsh CE) (1997) Functional correction of Fanconi anemia group A hematopoietic cells by retroviral gene transfer. *Blood* **90**:3296-303
- Pulsipher M et al (D'Andrea AD) (1998) Subtyping analysis of Fanconi anemia by immunoblotting and retroviral gene transfer. *Mol Med* **4**:468-79
- Liu JM (1998) Gene transfer for the eventual treatment of Fanconi's anemia. *Semin Hematol* **35**:168-79
- Youssoufian H et al (1998) Protein replacement by receptor-mediated endocytosis corrects the sensitivity of Fanconi anemia group C cells to mitomycin C. *Blood* **93**:363-9
- Liu JM et al (Walsh CE) (1999) Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene. *Hum Gene Ther* **10**:2337-46
- Dirksen U et al (Hananberg H) (1999) Fanconi anemia and beta c deficiency-associated pulmonary alveolar proteinosis as two hereditary diseases of childhood which are potentially curable by stem cell gene therapy but require different therapeutic approaches. *Klin Pediatr* **211**:329-35

- Noll M et al (Grompe M) (2001) Preclinical protocol for in vivo selection of hematopoietic stem cells corrected by gene therapy in Fanconi anemia group C. *Mol Ther* 3:14-23
- Yamada K et al (Walsh CE) (2001) Functional correction of Fanconi anemia group C hematopoietic cells by the use of a novel lentiviral vector. *Mol Ther* 3:485-90
- Galimi F et al (Grompe M) (2002) Gene therapy in Fanconi anemia: preclinical efficacy using lentiviral vectors. *Blood* 100:2732-6
- Croop JM (2003) Gene therapy for Fanconi anemia. *Curr Hematol rep* 2:335-40
- Yamada K et al (Walsh CE) (2003) Phenotype correction of Fanconi anemia group A hematopoietic stem cells using lentiviral vector. *Mol Ther* 8: 600-10
- Ferrer M et al (Kruyt FA) (2004) Chemosensitizing tumor cells by targeting the Fanconi anemia pathway with an adenovirus overexpressing dominant-negative FANCA. *Cancer Gene Ther* 11:539-46

Konventionelle Therapie: Androgene

- Shahidi NT (1973) Androgens and erythropoiesis. *N Engl J Med* 289:72-80
- Shahidi NT (1978) Androgen therapy in children with aplastic anemia. In: *Aplastic anemia*, pp 409-413
- Molinari PF (1982) Erythropoietic mechanism of androgens: a critical review and clinical implications. *Haematologica* 67:442-60
- Hinterberger W, Vierhapper H (1993) Anabolic steroids and blood cell production. *Wien Med Wochenschr* 143:380-2

Lebertumoren bei Androgen-Behandlung

- Mulvihill JJ et al (1971) Hepatic adenoma in Fanconi anemia treated with oxymetholone. *J Pediatr* 87:122-4
- LeBrun DP et al (Phillips MJ) (1991) Fibrolamellar carcinoma of the liver in a patient with Fanconi anemia. *Hum Pathol* 22:396-8
- Touraine RL et al (Phillippe N) (1993) Hepatic tumors during androgen therapy in Fanconi anaemia. *Eur J Pediatr* 152:691-3
- Resnick MB et al (1995) Hepatic adenoma in pediatric age group. *Am J Surg Path* 19:1181-90
- Kulmar AR, Wagner JE, Auerbach AD et al (2004) Fatal hemorrhage from androgen-related hepatic adenoma after hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 26:16-8
- Velazquez I, Alter BP (2004) Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J Hematol* 77:257-67

Konventionelle Therapie: Zytokine

- Kemahli S et al (Arcasoy A) (1994) GM-CSF in the treatment of Fanconi's anaemia. *Br J Haematol* 87:871-2

- Guinan EC et al (Nathan DG) (1994) Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of pancytopenia in children with fanconi anemia. *J Pediatr* **124**:144-50
- Rackoff WR et al (Willisams DA) (1996) Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with Fanconi anemia: a pilot study. *Blood* **88**:15888-93
- Scagni P et al (Ramenghi U) (1998) Use of recombinant granulocyte colony-stimulating factor in Fanconi's anemia. *Haematologica* **83**:432-7
- Kumar M, Alter BP (1998) Hematopoietic growth factors for the treatment of aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* **5**:226-34

Konventionelle Therapie: Knochenmarktransplantation mit Geschwister- und Verwandtenspendern

- Friedrich W, Ebell W et al (Kleihauer E) (1987) Therapie der Fanconi-Anämie durch Knochenmarktransplantation. *Monatsschr Kinderh* **135**:253
- Flowers ME et al (Thomas ED) (1992) Marrow transplantation for Fanconi anemia with or without leukemic transformation: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* **9**:167-73
- Kohli-Kumar M et al (Harris RE) (1994) Bone marrow transplantation in Fanconi anemia using matched sibling donors. *Blood* **84**:2050-4
- Gluckman E et al (1995) Bone marrow transplantation in Fanconi anemia. *Blood* **86**:2856-62
- Flowers ME et al (Storb R) (1996) Marrow transplantation for Fanconi anaemia: conditioning with reduced doses of cyclophosphamide without radiation. *Br J Haematol* **92**:699-706
- Solh H et al (Clink H) (1997) Bone marrow transplantation in patients with Fanconi anemia: experience with cyclophosphamide and total body irradiation conditioning regimen. *Pediatr Hematol Oncol* **14**:67-72
- Kapelushnik J et al (Nagler A) (1997) A fludarabine-based protocol for bone marrow transplantation in Fanconi's anemia. *Bone Marrow Transplant* **20**:1109-10
- Guardiola P et al (Gluckman E) (1998) Allogeneic stem cell transplantation for Fanconi Anaemia. *Bone Marrow Transplant* **21**: Suppl 2:S24-7
- Socie G et al (Gluckman E) (1998) Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *Br J Haematol* **103**:249-55
- McCloy M et al (Dokal I) (2001) Fludarabine-based stem cell transplantation protocol for Fanconi's anaemia in myelodysplastic transformation. *Br J Haematol* **112**:427-9
- Dufour C et al (2001) Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of the AIEOP-GITMO. *Br J Haematol* **112**:796-805

- Ayas M et al (2001) Bone marrow transplantation from matched siblings in patients with Fanconi anemia utilizing low-dose cyclophosphamide, thoracoabdominal radiation and antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 27:139-43
- Maschan AA et al (2004) Fludarabine, low-dose busulfan and antithymocyte globulin as conditioning for Fanconi anemia patients receiving bone marrow transplantation from HLA-compatible related donors. *Bone Marrow Transplant* 34:305-7
- Dalle JH et al (2004) Successful pregnancies after bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* 34:1099-100

Konventionelle Therapie: Knochenmarktransplantation mit Fremdspendern

- Davies SM et al (Weisdorf DJ) (1996) Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* 17:43-7
- Zwaan CM et al (Vossen JM) (1998) Unrelated donor bone marrow transplantation in Fanconi anemia: the Leiden experience. *Bone Marrow Transplant* 21:447-53

Konventionelle Therapie: Knochenmarktransplantation bei FA-Patienten mit AML bzw. MDS

- Guardiola P et al (Gluckman E) (2003) Effective graft-versus-leukemia effect after allogeneic stem cell transplantation using reduced-intensity preparative regimens in Fanconi anaemia patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 122:806-9
- Ayas M et al (2004) Allogeneic stem cell transplantation in patients with Fanconi's anemia and myelodysplasia or leukemia utilizing low-dose cyclophosphamide and total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 33:15-7

Konventionelle Therapie: Transplantation mit CD34-positiven Blutstammzellen

- Boulad F et al (2000) Stem cell transplantation for the treatment of Fanconi anaemia using a fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted related HLA-mismatched peripheral blood stem cell grafts. *Br J Haematol* 111:1153-7
- Croop JM et al (Williams DA) (2001) Mobilization and collection of peripheral blood CD34+ cells from patients with Fanconi anemia. *Blood* 98:2917-21
- Boyer MW et al (Harris RE) (2003) Low risk of graft-versus-host disease with transplantation of CD34 selected peripheral blood progenitor cells from alternative donors for Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:890-5

Komplikationen nach Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation

- Yakoub-Agha I et al (Gluckman E) (2000) Severe oesophagitis after allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi's anemia. *Bone Marrow Transplant* **26**:215-8
- Yalman N et al (2001) The effect of bone marrow transplantation on systemic and oral health in Fanconi's aplastic anemia. *J Clin Pediatr Dent* **25**:329-32
- Trigg ME, Bond R (2003) Preparative therapies for those with Fanconi's anemia undergoing stem cell transplants and subsequent engraftment rates. *Hematology* **8**:397-402
- Guardiola P et al (Gluckman E) (2004) Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* **103**:73-7
- Barker J, Wagner JE (2004) Infectious disease complications after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children: Impact of stem cell source. *Biol Blood Marrow Transplant* **10**:737-8

Konventionelle Therapie: Nabelschnurblut-Transplantation

- Gluckman E et al (1989) Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-matched sibling. *N Engl J Med* **321**:1174-8
- Auerbach AD (1994) Umbilical cord transplants for genetic disease: diagnostic and ethical issues in fetal studies. *Blood Cells* **20**:303-9
- Aker M et al (Nagler A) (1999) Fludarabine-based protocol for human umbilical cord blood transplantation in children with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* **21**:237-9
- Yoshimasu T et al (2001) Prompt and durable hematopoietic reconstitution by unrelated cord blood transplantation in a child with Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* **27**:767-9
- Barker JN, Wagner JE (2003) Umbilical cord blood transplantation: current practice and future innovations. *Crit Rev Oncol Hematol* **48**:35-43
- Grewal SS et al (Wagner JE) (2004) Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood* **103**:1147-51

Tumoren nach Knochenmarktransplantation

- Deeg HJ et al (Storb R) (1996) Malignancies after bone marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* **87**:386-92

- Millen FJ et al (Swirsky D) (1997) Oral squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anaemia. *Br J Haematol* **99**:410-4
- Jansisyanont P, Pazoki A, Ord RA (2000) Squamous cell carcinoma of the tongue after bone marrow transplantation in a patient with Fanconi's anemia. *J Oral Maxillofac Surg* **58**:1454-7
- Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E (2005) Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* **105**:67-73

Auffälligkeiten bei Heterozygoten

- Auerbach AD, Wolman SR (1978) Carcinogen-induced chromosome breakage in Fanconi's anaemia heterozygous cells. *Nature* **271**:69-71
- Swift M, Caldwell RJ, Chase C (1980) Reassessment of cancer predisposition of Fanconi anemia heterozygotes. *J Natl Cancer Inst* **65**:863-7
- Wunder E, Fleischer-Reischmann B (1983) Response of lymphocytes from Fanconi's anemia patients and their heterozygous relatives to 8-methoxy-psoralene in a cloning survival test system. *Hum Genet* **64**:167-72
- Petridou M, Barret AJ (1990) Physical and laboratory characteristics of heterozygote carriers of the Fanconi aplasia gene. *Acta Paediatr Scand* **79**:1069-74
- Heim RA, Lench NJ, Swift M (1992) Heterozygous manifestations in four autosomal recessive human cancer-prone syndromes. *Mutat Res* **284**:25-36
- Mohan S et al (2000) Body proportions in Fanconi anemia heterozygotes. *Indian J Pediatr* **67**:797-801
- Rischewski JR et al (2000) A heterozygous frameshift mutation in the Fanconi anemia C gene in familial T-ALL and secondary malignancy. *Klin Padiatr* **212**:174-6
- Barquinero JF et al (2001) Cytogenetic sensitivity of three Fanconi anemia heterozygotes to bleomycin and ionizing radiation. *Cancer Genet Cytogenet* **124**:80-3

Untersuchungen der FA-Gene bei menschlichen Leukämien und Tumorerkrankungen

- Awan A et al (Eden T) (1998) Increased frequency of Fanconi anemia group C genetic variants in children with sporadic acute myeloid leukemia. *Blood* **91**:4813-4
- Cleton-Jansen AM et al (Cornelisse CJ) (1999) Mutation analysis of the Fanconi anemia A gene in breast tumors with loss of heterozygosity at 16q24.3. *Br J Cancer* **79**:1049-52
- Xie Y et al (Joenje H) (2000) Aberrant Fanconi anemia protein profiles in acute myeloid leukaemia cells. *Br J Haematol* **111**:1057-64
- Condie A et al (2002) Analysis of the Fanconi anaemia complementation group A gene in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* **43**:1849-53

- van der Heijden MS et al (2003) Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. *Cancer Res* **63**:2585-8
- Olopade OI, Wei M (2003) FANCF methylation contributes to chemoselectivity in ovarian cancer. *Cancer Cell* **3**:417-20
- D'Andrea AD (2003) The Fanconi anemia/BRCA signaling pathway: disruption in cisplatin-sensitive ovarian cancers. *Cell Cycle* **2**:290-2
- Lensch MW et al (Bagby GC Jr) (2003) Acquired FANCA dysfunction and cytogenetic instability in adult acute myelogenous leukemia. *Blood* **102**:7-16
- Erdmann J (2003) Fanconi anemia research opens new doors in understanding of cancer. *J Natl Cancer Inst* **95**:1190-2
- Tischkowitz M et al (Joenje H) (2003) Bi-allelic silencing of the Fanconi anaemia gene FANCF in acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* **123**:469-71
- Marsit CJ et al (2004) Inactivation of the Fanconi anemia/BRCA pathway in lung and oral cancers: implications for treatment and survival. *Oncogene* **23**:1000-4
- Rogers CD et al (2004) The genetics of FANCC and FANCG in familial pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* **3**:167-9
- Tischkowitz MD et al (Mathew CG) (2004) Deletion and reduced expression of the Fanconi anemia FANCA gene in sporadic acute myeloid leukemia. *Leukemia* **18**:420-5
- van der Heijden MS, Brody JR, Kern SE (2004) Functional screen of the Fanconi anemia pathway in cancer cells by fancd2 immunoblot. *Cancer Biol Ther* **3**:534-7
- Narayan G et al (2004) Promoter hypermethylation of FANCF: disruption of Fanconi anemia-BRCA pathway in cervical cancer. *Cancer Res* **64**:2994-7
- van der Heijden MS et al (2004) Functional defects in the Fanconi anemia pathway in pancreatic cancer cells. *Am J Pathol* **165**:651-7

Anhang B

Wissenswertes zu Nasenbluten und niedrigen Thrombozytenwerten

Ralf Dietrich

Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.

Viele Eltern mit Fanconi-Anämie-Kindern kennen das Problem. Oft fangen Nasenbluten ohne erkennbaren Grund an. Meistens blutet es aus einem Nasenloch, manchmal aus beiden. Erleichterung, wenn es nach 10 oder 15 Minuten wieder aufhört. Wir alle kennen es noch von früher. Auch als gesunde Kinder kannten wir Nasenbluten, wenn in den empfindlichen Schleimhäuten ein Äderchen platzte. Nasser Waschlappen in den Nacken, Nasenloch zuhalten, kalten Messerrücken an die Nasenwurzel drücken – alles Tipps, die bei gesunden Thrombozytenwerten ausreichen mögen.

Bei unseren Kindern mit Fanconi-Anämie treffen leider zwei Probleme aufeinander. Trockene Heizungsluft im Winter, Erkältung mit Schnupfen oder auch mal ein unbeabsichtigter Stoß auf die Nase. Die Schleimhäute werden rissig, Äderchen platzen. Ein gesundes Gerinnungssystem bekommt das schnell in den Griff. Zunächst bildet sich ein Netz aus Fibrinfäden. An diesem Netz haften Thrombozyten an. So werden die „Maschen“ enger. Den Rest erledigen Gerinnungsfaktoren. Fehlen aber ausreichend Thrombozyten, bleiben die Maschen zu groß. Das Blut strömt zu schnell hindurch, bevor es gerinnen kann. Die Blutung kommt nur zum Stillstand, wenn es direkt in der Wunde gerinnt.

Gerinnt es erst später, können sich in der Nase dicke Klumpen (Koagel) bilden. Verstopfen Koagel den Abfluss nach unten, entsteht der Eindruck, das Nasenbluten wäre gestoppt. Oft leider ein Trugschluss, da sich Koagel wie in einer „Tropfsteinhöhle“ erst dort in der Nase bilden, wo das Blut hintropft. Die eigentliche Austrittspforte blutet weiter. Ist der Weg nach unten

versperrt, sucht sich das Blut den Weg in den Rachen. Zusammen mit dem Speichel wird es verschluckt. Aber der Magen kann kein Blut verdauen. Bei größeren Mengen wird den Kindern unweigerlich schlecht. Früher oder später wird das verschluckte Blut erbrochen. Heftige Nasenblutungen in den Hals können mitunter sehr dicke Koagel im Rachen bilden. Sobald sie die Atmung einschränken, werden auch sie vom Körper reflexartig erbrochen.

Manche Fanconi-Anämie-Kinder haben Probleme mit Nasenbluten schon bei Thrombozytenwerten von 40.000/mm³. Andere bluten selbst bei Werten unter 10.000 fast nie aus der Nase. Was nüchtern betrachtet leider kein Vorteil ist. Bei unseren eigenen Fanconi-Kindern haben wir die blutende Nase als eine Art „Sollbruchstelle“ zu akzeptieren gelernt. Sie zeigt nach außen klar erkennbar an, dass etwas nicht stimmt. Nach längerem Nasenbluten fahren wir deshalb stets zu einer Blutbildkontrolle ins Krankenhaus.

Leider schätzen selbst erfahrene Unikliniken die Gefahren mitunter falsch ein. Trotz intensiver Aufklärungsversuche kommt es noch immer vor, dass Fanconi-Eltern mit ihren Kindern selbst bei Thrombozyten unter 10.000 wieder nach Hause geschickt werden. Die Begründung: „Wir transfundieren erst bei erkennbaren Blutungsanzeichen.“ Für bislang vier unserer FA-Kinder in Deutschland ein tödliches Verhängnis. Sie starben an inneren Blutungen, da Thrombozytenwerte um etwa 5.000 „leider nicht“ zu länger anhaltenden Nasen- oder Zahnfleischblutungen geführt hatten. Rechtzeitige Thrombozytentransfusionen hätten bei allen vier Patienten das Schlimmste verhindern können.

Bei den meisten FA-Kindern kommen häufigere Nasenbluten vor, wenn die Thrombozyten etwa unter 25.000 gesunken sind. Auslöser kann dann bereits ein Ansteigen des Blutdrucks beim heftigen Träumen im Schlaf oder morgens beim Aufwachen sein, wenn die Kinder noch im Bett liegen. Auch höhere Temperaturen in überheizten Räumen, Autofahrten in der prallen Sonne, Niesen oder Schnäuzen bei Erkältungen, schnelles Hinauflaufen die Treppe oder einfach nur Freude oder Ärger können Auslöser sein, die, wie man sagt, „das Blut ins Wallen bringen“.

Nasenbluten an sich müssen nicht wirklich gefährlich sein. Seit Gründung der Deutschen Fanconi-Anämie-Hilfe vor 15 Jahren ist uns von keinem FA-Kind auf der Welt berichtet worden, dass es allein an den Folgen schwerer Nasenbluten gestorben wäre. Selbst Blutungen über mehr als 2 oder gar 3 Stunden scheinen vom Körper verkraftbar zu sein. Bislang immer ausreichend Zeit, dass rechtzeitig Gegenmaßnahmen eingeleitet werden konnten.

Kommt es dagegen zu inneren Blutungen, ist dies weitaus gefährlicher. Fatalerweise können sie von außen nicht gleich bemerkt werden. Auch für die Heftigkeit und die verlorene Menge fehlen zunächst Anhaltspunkte. Je nach Bereich des Körpers, in den es hineinblutet, kann das Blut wichtige Funktionen blockieren. Da geronnenes Blut eine willkommene Brutstätte für Keime darstellt, kann es besonders bei immungeschwächten Patienten zu schwersten Entzündungen oder gar zur Zerstörung des befallenen Gewebes kommen.

Fanconi-Anämie-Eltern, die Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder verstärkte blaue Flecken als wichtige Warnhinweise begreifen, werden nicht lange zögern und lieber 10-mal zu früh als einmal zu spät mit ihrem Arzt Rücksprache nehmen. Zum Glück zeigen die Erfahrungen, dass es selbst bei Werten unter 10.000 Thrombozyten nicht zwangsläufig zu folgenschweren inneren Blutungen kommen muss, wenn FA-Patienten nicht umgehend eine Thrombozytentransfusion erhalten. Andererseits bieten solche Erfahrungen leider absolut keine Sicherheit, dass auch beim nächsten FA-Kind ohne Thrombozytentransfusion wieder alles ohne schwere Zwischenfälle gut gehen wird. Für jeden FA-Patienten und jede neue Situation können andere Schwellenwerte gelten.

12.000 gut funktionierende Thrombozyten können bei dem einen Kind einen größeren Schutz darstellen, als 20.000 nur sehr eingeschränkt funktionstüchtige bei einem anderen. Die Laborgeräte zur Blutwertbestimmung messen in diesem niedrigen Bereich nicht immer einheitlich. Außerdem können sie funktionelle Feinheiten nicht unterscheiden. Die Hauptrisikoausschätzung bleibt Ermessenssache des behandelnden Arztes.

Immer mehr Ärzte von chronisch kranken Kindern beziehen in ihre Entscheidungen auch die Erfahrungen und Eindrücke der Eltern dieser Kinder ein. Sie wissen, dass Eltern, die ihre Kinder tagtäglich erleben, oft sehr viel sensibler für Veränderungen sind, bei denen manchmal in wenigen Stunden aus einer stabilen eine bedrohliche Situation werden kann. Und jedes FA-Kind braucht, egal wie zuverlässig seine wenigen Thrombozyten noch funktionieren mögen, eine bestimmte Mindestreserve, die aus Gründen der Sicherheit nicht unterschritten werden darf.

Oft hören Eltern das Argument: „Jede nicht gegebene Thrombozytentransfusion reduziert das Risiko von Transfusionszwischenfällen“. Oder: „Jede bewusst zurückgehaltene Transfusion fordert das kranke Knochenmark dazu auf, noch möglichst viel aus eigener Kraft zu tun“. Leider greifen solche Argumente nur so lange, wie ein FA-Kind auch bei fehleingeschätztem Unterschreiten seiner augenblicklich benötigten Thrombozytenreserve nicht an Hirn- oder anderen inneren Blutungen stirbt.

Langfristig kann es nur darum gehen, FA-Kinder mit bedrohlich abgesunkenen Thrombozytenwerten so zu behandeln, dass sich diese Entscheidungsnöte erst gar nicht ergeben. Obwohl heutzutage immer besser auch sehr regelmäßige Thrombozytentransfusionen vertragen werden, ist es kaum erstrebenswert, einem FA-Patienten auf Dauer alle 5 bis 9 Tage ein Thrombozytenkonzentrat zu verabreichen. Länger halten übertragene Thrombozyten leider nicht an. Die in Kapitel 10 und 16 beschriebene Gabe von Epsilon-Aminocapronsäure (Amicar® in Tablettenform) kann bei extrem niedrigen Thrombozytenwerten hilfreich sein, da sie die körpereigene Auflösung von Blutgerinnseln blockiert. Allerdings kann dieses Mittel eine ausreichende Mindest-Anzahl funktionstüchtiger Thrombozyten nicht ersetzen.

Unbestreitbares Ziel bleibt eine wieder in Gang gesetzte ausreichende Eigenproduktion. Entweder durch eine medikamentöse Therapie mit Androgenpräparaten oder nach gründlicher Risikoabschätzung durch eine möglichst erfolgreiche Knochenmarktransplantation. Eltern von FA-Kindern sollten solche wichtigen Fragen mit ihrem Arzt besprechen, am besten noch bevor es auf Dauer zu extrem abgesunkenen Thrombozytenwerten gekommen ist.

Anhang C

Verhalten bei Nasenbluten

Valeska Dietrich, Fanconi-Anämie-Patientin

Cornelia Sowa-Dietrich, Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.

Die folgenden Maßnahmen und Grundsätze haben sich in unserer eigenen Familie mit zwei betroffenen Fanconi-Anämie-Kindern bei Nasenbluten bewährt:

1. Hektik vermeiden, Ruhe bewahren - es gibt Schlimmeres.
2. mit Daumen oder Zeigefinger vorsichtig den/die Nasenflügel zudrücken.
3. sehr wichtig: Kopf leicht nach vorne beugen, nicht in den Nacken legen, da sonst das Blut in den Hals laufen kann und so in den Magen gelangt, wodurch es zu Erbrechen kommt. Der Druck durchs Erbrechen könnte zu weiteren Blutungen führen.
4. ausreichend große Tücher zum Abdrücken und Abtupfen bereitlegen (am besten Mullwindeln oder Ähnliches). Durch den seitlichen Druck auf den Nasenflügel lässt sich der Blutverlust verringern. Bei stärkeren Blutungen kann das Blut allerdings in den Rachen gelangen, wenn es durch die Nase nicht mehr herauslaufen kann.
5. Hausmittel: kalten Waschlappen in den Nacken legen, Füße abwechselnd in kaltes Wasser halten, Eis oder Eiswürfel lutschen (zieht die Gefäße zusammen). Zusätzlicher Tipp: die Nase von innen kühlen, indem man aus einem Becher immer wieder etwas kaltes Wasser in die Nase zieht (nicht zu hoch, da man sich leicht daran verschlucken kann). Heizung herunterdrehen – Fenster auf.
6. zusätzlich Weihrauchessenz (gibt es im Reformhaus) von außen auf die gesamte Nase reiben bzw. tupfen, sowie 4 Tropfen Phosphorus D8 (Apotheke) unter die Zunge träufeln (eventuell öfter wiederholen). Beides wirkt ebenfalls gefäßzusammenziehend.

7. Je nach Stärke der Blutung können Tamponaden nötig sein (z. B. Gelaspon® Strip, Urgosorb® oder Raucoceol®). Kommt die Blutung nicht spätestens innerhalb einer Stunde zum Stillstand, sollten die Eltern mit ihrem Kind zum Arzt oder in die Klinik fahren.

Nach stärkeren Blutverlusten sollten in jedem Fall die Blutwerte kontrolliert werden. Unterhalb bestimmter Grenzwerte oder bei andauernden Blutungen wird der Arzt Transfusionen mit Thrombozyten und/oder roten Blutkörperchen anordnen. Bei gesunkenen Elektrolyten (klinische Chemie) können akut und vorbeugend z. B. Calcium, Magnesium und Kalium in Tablettenform unterstützen. Flüssiges Calcium aus Trinkampullen kann auch direkt während der Nasenbluten hilfreich sein, da es bei der Gerinnung unterstützt und sehr schnell durch die Mundschleimhäute aufgenommen wird (vgl. in diesem Zusammenhang auch Kapitel 16 zur unterstützenden Gabe von Amicar®).

Gute Erfahrungen haben wir persönlich mit Rutinion FT 100 Tabletten gemacht, die eine gefäßabdichtende Wirkung auf die feinsten Blutgefäße haben und außerdem als Fänger freier Sauerstoffradikalen bekannt geworden sind. Sie helfen leider nur, wenn sie in einer hohen Dosierung langfristig gegeben werden. Mit Nasensalbe (z. B. Bepanthen®) sollte man mehrmals täglich die Nasenschleimhäute feucht und geschmeidig halten, um sie vorm Austrocknen und Rissigwerden zu bewahren.

Ein Notfalltäschchen mit sämtlichen Mitteln (Tamponaden, Nasensalbe, Weihrauchessenz, Phosphorus D8, Tücher usw.) sollte immer und überall ein ständiger Begleiter für Kinder mit häufigeren Nasenbluten sein.

Wichtiger Hinweis:

Bitte sprechen Sie zunächst mit Ihrem Arzt, bevor Sie die in diesem Kapitel geschilderten Erfahrungen auf Ihr Kind (bzw. sich selbst) übertragen. Nur der erfahrene Arzt kann entscheiden, welche Maßnahmen für ein einzelnes betroffenes Kind angemessen bzw. notwendig sind. Für Rückfragen bei den Autoren sehen Sie bitte die Kontaktadresse im Anhang I nach.

Anhang D

Adressen für weitere Unterstützung in Deutschland

Wie in verschiedenen Kapiteln und Anhängen dieses Handbuchs beschrieben, kann es bei Patienten mit Fanconi-Anämie außer zu Problemen der Blutbildung auch noch zu anderen gesundheitlichen Beeinträchtigungen kommen. Diese können entweder angeboren sein oder sich erst im weiteren Verlauf der Erkrankung bzw. der Behandlung ergeben.

Eine sichere Diagnosestellung zu einem frühest möglichen Zeitpunkt ist auch bei diesen Begleit- oder Folgebefunden notwendig, damit rechtzeitig mit einer zielgerichteten Behandlung gegengesteuert werden kann.

Die nachfolgende Adressenliste stellt nur eine kleine Auswahl aus dem großen Angebot bundesdeutscher Patientenorganisationen, Selbsthilfegruppen und Dachverbände dar, die zu den unterschiedlichsten Fragestellungen kompetente Ansprechpartner sind. Sollten Sie nähere Informationen zu den aufgeführten Organisationen wünschen oder weitere Adressen benötigen, wenden Sie sich bitte an die zuständige Stelle für Familienbetreuung, Ärzte- und Wissenschaftlerkontakte der Deutschen Fanconi-Anämie-Hilfe e.V. (vgl. Seite 28).

- **NAKOS**
Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur
Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen
Wilmsdorfer Str. 39, D-10627 Berlin
Tel.: 030 / 31 01 89 60
(Kontakte: Di., Mi. + Fr. 9-13 Uhr, Do. 13-17 Uhr)
Fax: 030 / 31 01 89 70
eMail: selbsthilfe@nakos.de
Internet: <http://www.nakos.de>

- **Deutsches Fanconi-Anämie-Protokoll (GEFA-Protokoll) und Deutsches Fanconi-Anämie-Register**
Dr. med. Wolfram Ebell
Leiter der Pädiatrischen Knochenmarktransplantation
Charité - Campus Virchow-Klinikum, Univ.-Medizin Berlin
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin
Tel.: 0 30 / 4 50 56 60 14, Fax: 0 30 / 4 50 56 69 19
eMail: wolfram.ebell@charite.de

- **Bundesverband Kleinwüchsige Menschen und ihre Familien e.V.**
Hillmannplatz 6, D-28195 Bremen
Tel.: 04 21 / 50 21 22, Fax: 04 21 / 50 57 52
eMail: info@bkmf.de
Internet: <http://www.bkmf.de>

- **Bundesgemeinschaft der Eltern und Freunde hörgeschädigter Kinder e. V.**
Pirolkamp 18, D-22397 Hamburg
Tel.: 0 40 / 6 07 03 44, Fax: 0 40 / 6 07 23 61
eMail: post@bundesgemeinschaft.de
Internet: <http://www.bundesgemeinschaft.de>

- **KEKS e.V.**
Kreis für Eltern von Kindern
mit Speiseröhrenmissbildungen e. V.
Bundesgeschäftsstelle
Sommerrainstraße 61, D-70374 Stuttgart
Tel.: 07 11/ 9 53 78 86 oder 07 11 / 9 53 78 17
Fax: 07 11 / 9 53 78 18
eMail: info@keks.org
Internet: <http://www.keks.org>

- **Deutscher Diabetiker Bund e. V.**
Bundesgeschäftsstelle
Goethestr. 27, D-34119 Kassel
Tel.: 05 61 / 7 03 47 70,
Fax: 05 61 / 7 03 47 71
eMail: info@diabetikerbund.de
Internet: <http://www.diabetikerbund.de>

- **Dialysepatienten Deutschlands e. V.**
Bundesverband
Weberstraße 2, D-55130 Mainz
Tel.: 0 61 31 / 8 51 52
Fax: 0 61 31 / 83 51 98
eMail: geschaeftsstelle@ddev.de
Internet: <http://www.dialysepatienten-deutschlands.de>

- **Deutsche Leberhilfe e.V.**
Luxemburger Strasse 150
D-50937 Köln
Tel.: 02 21 / 2 82 99 - 80
Fax: 02 21 / 2 82 99 - 81
eMail: info@leberhilfe.org
Internet: <http://www.leberhilfe.org>

- **DGVS**
Deutsche Gesellschaft für
Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
Olivaer Platz 7, D-10707 Berlin
Tel.: 030 / 88 77 47 84
Fax: 030 / 88 77 47 86
eMail: info@dgvs.de
Internet: <http://www.dgvs.de>

- **Deutsche Herzstiftung e. V.**
Kinderherzstiftung
Vogtstraße 50, D-60322 Frankfurt am Main
Tel.: 0 69 / 95 51 28 - 1 45
Fax: 0 69 / 95 51 28 - 3 13
eMail: info@herzstiftung.de
Internet: <http://www.herzstiftung.de>

- **dsai**
Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte e.V.
Vorsitzende: Gabriele Gründl
Tel.: 0 80 74 / 81 64
Fax: 0 80 74 / 97 34
eMail: gabriele.gruendl@dsai.de
Internet: <http://www.dsai.de>

- **AKIK-Bundesverband e.V.**
Aktionskomitee Kind im Krankenhaus Bundesverband e. V.
Nordendstrasse 32a, D-60318 Frankfurt
Tel.: 01 80 / 5 25 45 28, Fax: 01 80 / 5 25 45 39
Bürozeiten: Mo. - Fr. 9-12 Uhr
eMail: info@akik-bundesverband.de
Internet: <http://www.akik-bundesverband.de>
- **Nummer gegen Kummer e.V.**
Bundesweite Dachorganisation der
Kinder- und Jugendtelefone in Deutschland
Kleiner Werth 34, D-42275 Wuppertal
Tel.: (Zentrale): 02 02 / 25 90 59 - 0
Fax: 02 02 / 25 90 59 - 19
Kinder- und Jugendtelefon (Mo. bis Fr. 15-19 Uhr):
08 00 - 1 11 03 33 (bundesweit kostenlos)
Elterntelefon (Mo. + Mi. 9-11 Uhr, Di. + Do. 17-19 Uhr):
08 00 - 1 11 05 50 (bundesweit kostenlos)
eMail: info@nummergegenkummer.de
Internet: <http://www.kinderundjugendtelefon.de>
- **DKMS**
Deutsche Knochenmarkspenderdatei
gemeinnützige Gesellschaft mbH
Kressbach 1, D-72072 Tübingen
Tel.: 0 70 71 / 9 43 - 0
Fax: 0 70 71 / 9 43 - 1 17
eMail: post@dkms.de
Internet: <http://www.dkms.de>
Informationen für freiwillige Knochenmarkspender:
<http://www.dkms.de/asp/donor>
- **Katharinenhöhe**
Rehabilitationsklinik für Kinder mit ihren Familien
und für junge Menschen
D-78141 Schönwald
Tel.: 0 77 23 / 65 03 - 0
Fax: 0 77 23 / 65 03 - 1 00
eMail: verwaltung@katharinenhoehe.de
Internet: <http://www.katharinenhoehe.de>

- **wünschdirwas e.V.**
Verein für schwerkranke Kinder erfüllt Herzenswünsche
Fürst-Pückler-Str. 20, D-50935 Köln-Lindenthal
Tel.: 02 21 / 48 40 25
Fax: 02 21 / 48 35 91
eMail: wdwev@t-online.de
Internet: <http://wuenschdirwas.de>

- **BAGH**
Bundesarbeitsgemeinschaft Hilfe für Behinderte
Kirchfeldstr. 149, D-40215 Düsseldorf
Tel.: 02 11 / 3 10 06 - 0, Fax: 02 11 / 3 10 06 - 48
eMail: info@bagh.de
Internet: <http://www.bagh.de>

- **Deutsche Behindertenhilfe - Aktion Mensch e. V.**
Bereich Förderung (Leitung: Friedhelm Peiffer)
Heinemannstr. 36, D-53175 Bonn
Tel.: 02 28 / 20 92 - 52 72 (Ute Schmidt)
Tel.: 02 28 / 20 92 - 55 55 (Monika Quantius)
Fax: 02 28 / 20 92 - 51 30
eMail: foerderung@aktion-mensch.de
Internet: <http://www.aktion-mensch.de>

- **DLFH**
Deutsche Leukämie-Forschungshilfe
Dachverband und Deutsche Kinderkrebsstiftung
Joachimstr. 20, D-53113 Bonn
Tel.: 02 28 / 9 13 94 30, Fax: 02 28 / 9 13 94 33
eMail: info@kinderkrebsstiftung.de
Internet: <http://www.kinderkrebsstiftung.de>

- **DLH**
Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe
Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen e.V.
Thomas-Mann-Straße 40, D-53111 Bonn
Tel.: 02 28 / 3 90 44 - 0, Fax: 02 28 / 3 90 44 - 22
eMail: info@leukaemie-hilfe.de
Internet: <http://www.leukaemie-hilfe.de>

- **Deutsche Krebshilfe e.V.**
und Dr. Mildred-Scheel-Stiftung
Thomas-Mann-Str. 40, D-53111 Bonn
Tel.: 02 28 / 7 29 90 - 0
Fax: 02 28 / 7 29 90 - 11
eMail: deutsche@krebshilfe.de
Internet: <http://www.krebshilfe.de>

- **Deutsche Krebsgesellschaft e.V.**
Steinlestraße 6, D-60596 Frankfurt am Main
Tel.: 0 69 / 63 00 96 - 0
Fax: 0 69 / 63 00 96 - 66
eMail: präventions-anfragen@krebsgesellschaft.de
Internet: <http://www.krebsgesellschaft.de>

- **Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.**
- Bundesverband -
B 6, Nr. 10/11, D-68159 Mannheim,
Tel.: 06 21 / 2 44 34
Fax: 06 21 / 15 48 77
eMail: kontakt@frauenselbsthilfe.de
Internet: <http://www.frauenselbsthilfe.de>

- **IFA - Internationale-Flug-Ambulanz e.V.**
Weltweite Hilfe - rund um die Uhr (nur für Mitglieder)
Lohmühlweg 4a, D-91341 Röttenbach
Tel.: 0 91 95 / 89 62, Fax: 0 91 95 / 76 79
IFA-Luftrettungszentrum Flughafen Leipzig-Halle:
Tel.: 03 41 / 2 24 21 21
Fax: 03 41 / 2 24 21 22
eMail: info@IFA-Flugambulanz.de
Internet: <http://www.ifa-flugambulanz.de>

- **Björn Schulz STIFTUNG**
Hilfe für Krebs- und chronisch Kranke
Sonnenhof - Kinderhospiz
Wilhelm-Wolff-Strasse 38, D-13156 Berlin
Telefon: 030 / 398 998 50, Telefax: 030 / 398 998 99
E-Mail: sonnenhof@bjoern-schulz-stiftung.de
Internet: www.bjoern-schulz-stiftung.de

- **OMEGA e.V.** - mit dem Sterben leben -
Dickampstr. 12, D-45879 Gelsenkirchen
Tel.: 02 09 / 9 13 28 - 13 (werktags 9.00 bis 14.30 Uhr)
Fax: 02 09 / 9 13 28 - 33
eMail: info@omega-ev.de
Internet: <http://www.omega-ev.de>
- **Bundesverband Verwaiste Eltern in Deutschland e.V.**
Seelhorststraße 11, D-30175 Hannover
Tel.: 05 11 / 3 37 27 26
Fax: 05 11 / 3 37 27 24
eMail: kontakt@veid.de
Website: <http://www.veid.de>
- **Kindernetzwerk e. V.**
für kranke und behinderte Kinder und Jugendliche in der
Gesellschaft
Hanauer Str. 15, D-63739 Aschaffenburg
Tel.: 0 60 21 / 1 20 30 oder 01 80 / 5 21 37 39
Fax: 0 60 21 / 1 24 46
eMail: info@kindernetzwerk.de
Internet: <http://www.kindernetzwerk.de>
- **BfR - Bundesinstitut für Risikobewertung**
(Biologische Sicherheit / Lebensmittelsicherheit /
Sicherheit von Stoffen / Produktsicherheit)
Thielallee 88-92, D-14195 Berlin
Tel.: 0 18 88 / 4 12 - 43 00
Fax: 01 88 / 84 12 - 49 70
eMail: Pressestelle@bfr.bund.de
Internet: <http://www.bfr.bund.de>
- **BZgA - Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung**
(u. a. Kinder- und Jugendgesundheit / Gesunde Ernährung /
Organspende / Blutspende / Gesundheit und Schule)
Ostmerheimer Straße 220, D-51109 Köln
Tel.: 02 21 / 89 92 - 0
Fax: 02 21 / 89 92 - 3 00
eMail: poststelle@bzga.de
Internet: <http://www.bzga.de>

- **Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung**
(u. a. Gesundheit / Soziale Sicherung / Behinderung / Pflegeversicherung / Krankenversicherung / Rente)
D-53108 Bonn
Tel.: 0 18 05 / 90 66 01 (... bis 05)
Fax: 0 18 05 / 15 15 11
eMail: poststelle@bmgs.bund.de
Internet: <http://www.bmgs.bund.de>

- **Die Beauftragte der Bundesregierung**
für die Belange der Patientinnen und Patienten
in Deutschland
Frau Helga Kühn-Mengel
Wilhelmstraße 49, D-10117 Berlin
Tel.: 0 18 88 / 4 41 - 34 21, Fax: 0 18 88 / 4 41 - 34 22
eMail: patientenbeauftragte@bmgs.bund.de
Internet: <http://die-patientenbeauftragte.de>

- **Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland GmbH (ZKRD)**
Helmholtzstraße 10
D-89081 Ulm
Tel.: 07 31 / 15 07 - 00
Fax: 07 31 / 15 07 - 50
eMail: secretary@zkrd.de
Internet: <http://zkrd.de>

Stand: März 2005

Hinweis: Weitere Unterstützungsadressen können jederzeit in der Online-Version des Fanconi-Anämie-Handbuchs (www.fanconi.de/handbuch.htm) aufgenommen werden, sehr gerne auch Adressen aus Österreich und der Schweiz. Vorschläge nimmt die Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V. entgegen (Anschrift Seite 28).

Anhang E

Hinweis auf Fernsehfilm über Präimplantationsdiagnostik

zero film GmbH Berlin

Dokumentarfilm D 2003, 52 & 44 min. ARTE G.E.I.E., SWR

Regie: **Katja Esson**

Co-Autorin und Recherche: **Mareike Leuchte**

(unter Mitwirkung der Deutschen Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.)

Text: zero film GmbH

Am 29. August 2000 kommt Adam Nash auf die Welt. Er ist der erste Mensch, der im Labor gezeugt, getestet und ausgewählt wurde, um das Leben seiner Schwester zu retten. Weltweit sorgt die Geschichte für spektakuläre Schlagzeilen und heftige, ethische Debatten, von „Designerbaby“ und „Baby als Ersatzteillager“ ist die Rede. Bis heute erregt der Fall die Gemüter. Für die einen ist es eine wahrgewordene Horrorvision, für die anderen der Beginn einer wunderbaren wissenschaftlichen Zukunft.

Wenn Kritiker den Nashs vorwerfen „Wie konntet ihr nur?“, antworten sie: „Wie könnten wir nicht?“ Der Film schildert den dramatischen Leidensweg der Familie Nash mit scheinbarem Happy-End. Er folgt den Spuren, die ihre Geschichte hinterlassen hat.

Die Geschichte von der Rettung eines todkranken Kindes, der sich auch deutsche Betroffene wie Familie Dietrich nicht entziehen können. Zwei ihrer drei Töchter leiden an der gleichen tödlichen Erbkrankheit wie Molly Nash. Adam Nash wurde mit Hilfe eines medizinischen Verfahrens gezeugt, bei dem Embryos nach Genmerkmalen aussortiert werden. Die Methode heißt Präimplantationsdiagnostik, kurz PID, und ist in Deutschland – noch – verboten. Aber der Druck, das Gesetz zu ändern, wächst stetig. Legitimation und Anwendung der PID sind inzwischen zu den umstrittensten Themen der gesamten Medizin geworden.

Die neue Entwicklung stellt nicht nur Familien mit todkranken Kindern und Ärzte vor ethisch brisante Fragen, sondern die Gesellschaft insgesamt: Wo sind die Grenzen moderner Medizin? Darf man ein Kind züchten, um ein anderes zu heilen? Ist ein Gen-Check am Embryo legitim? Und werden Eltern Embryos in Zukunft nach beliebigen Kriterien auswählen?

Die Regisseurin Katja Esson interviewt Eltern und Ärzte, die eine rasante Entwicklung vorantreiben, auf deren schwerwiegende Folgen sie nicht vorbereitet sind. Der Film erzählt entlang verschiedener Familienschicksale von einem Grenzbereich der modernen Medizin, an den große Hoffnungen und tiefsitzende Ängste gleichermaßen geknüpft werden.



Adam – Retortenbaby als Lebensretter?
Ein Film von Katja Esson

© zero film GmbH

- *Hinweis:* Bei Interesse können für private Zwecke Kopien dieses Films auf VHS oder Video-CD über die Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V. angefordert werden. (Anschrift Seite 28)

Anhang F

Fanconi-Anämie-Ansprechpartner und FA-Betroffenenorganisationen in aller Welt

Die meisten der aufgeführten Ansprechpartner stehen untereinander in Kontakt. FA-Familien ohne eigene Vertretung in ihrem Land werden häufig von anderen Gruppen mitbetreut.

Argentinien

- **Asociación Argentina de Anemia de Fanconi**
Irma und Cesar de León Lucero
Gral. Enrique Martinez 735, Depto. 1
C.P. 1426 Ciudad de Buenos Aires, ARGENTINA
Tel.: 00 54 / 1 - 1 45 54 - 19 64
eMail: anemiafanconi@interar.com.ar
(privat: cdeleonlucero@hotmail.com)

Deutschland

- **Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.**
Ralf Dietrich und Cornelia Sowa-Dietrich
- Zentrale Kontakt- und Informationsstelle -
(Familienbetreuung, Ärzte- und Wissenschaftlerkontakte)
Böckenweg 4 , 59427 Unna-Siddinghausen, GERMANY
Tel.: (00 49) 0 23 08 / 23 24 o. / 21 11
Fax: (00 49) 0 23 08 / 21 43
eMail: ralf.dietrich@fanconi.de
Internet: www.fanconi.de
- **Aktionskreis Fanconi-Anämie e.V. - AFA -**
Siechenangerstr. 12
96317 Kronach, GERMANY
Tel.: (00 49) 0 92 61 / 5 17 87
Fax: (00 49) 0 92 61 / 96 63 67
eMail: cornelia.thron@t-online.de
Internet: www.fanconi.info

Frankreich

- **Association Francaise de la maladie de Fanconi - AFMF -**
Sylvette Silverston-Quentin
10, rue Émile Zola, 94400 Vitry sur Seine, FRANCE
Tel.: 00 33 / 1 - 43 91 37 51
eMail: afmf@wanadoo.fr
Internet: www.fanconi.com
- Gilbert Bodier
Tel.: 00 33 / 1 - 39 13 13 50

Großbritannien

- **Fanconis Anaemia Breakthrough United Kingdom**
David und Christine Westmoreland
4 Pateley Rd., Woodthorpe
Nottingham NC3 5YF, GREAT BRITAIN
Tel.: 00 44 / 1 15 - 9 26 - 96 34
- **Fanconi-Anaemia.co.uk - FA.co.uk -**
Roberto Enrieu
eMail: roberto@fanconi-anaemia.co.uk
Internet: www.fanconi-anaemia.co.uk
- Gail Richardson
eMail: gail.richardson@fanconi-anaemia.co.uk

Indien

- **Marzan und Daisy Ardeshir**
Ratanbai Tata Bldg., Flat No. 24, 38th Road,
Bandra, Bombay 400 050, INDIA
Tel.: 00 91 / 2 26 40 49 89
eMail: fandibmf@yahoo.com

Italien

- **AIRFA**
Associazione Italiana per la Ricerca sull' Anemia di Fanconi
Piazza G. Bovio, 14, I-80133 Naples, ITALY
Tel.: 00 39 / 08 15 52 37 73, Fax: 00 39 / 08 14 20 25 99
eMail: airfa@italsoft.it, Internet: www.airfa.it

Italien (Forts.)

- **Dr. rer. nat. Giovanni Pagano**
(FA-Vater und Wissenschaftlicher Beirat des AIRFA)
via A. Solimena, 19, I-83013 S. Lucia di Serino (AV), ITALY
Tel. und Fax: 00 39 / 08 25 51 11 46
eMail: gbpagano@tin.it

Kanada

- **FANCONI CANADA**
Lorne Shelson, Annette Waxberg
P.O. Box 38157, Castlewood Postal Outlet
Toronto, Ontario M5N 3A9, CANADA
Tel. und Fax: 0 01 / 4 16 - 4 89 - 63 93
eMail: admin@fanconicanada.org
Internet: www.fanconicanada.org

Niederlande

- **Werkgroep Fanconi Anemie - VOKK -**
Vereniging 'Ouders, Kinderen en Kanker'
Schouwstede 2d, 3431 JB Nieuwegein, NEDERLANDE
Tel.: 00 31 / 3 02 42 29 44, Fax: 00 31 / 3 02 42 29 45
eMail: bureau@vokk.nl, Internet: www.vokk.nl

Russland

- **Olga und Alexander Ryabovs**
Mginskoy pravdy 9, App. 105,
187300 Mga, RUSSIA
(Distrikt Leningrad - Nähe St. Petersburg)
Tel.: 00 7 / 8 13 62 - 5 69 48
eMail: ryabov_a_b@mail.ru

Spanien

- **Asociación Española de Anemia de Fanconi - AF -**
C/ Morando 8 2º-A, 28029 Madrid, ESPANA
Tel.: 00 34 / 9 21 50 86 81, Fax: 00 34 / 9 21 50 98 87
eMail: info@asoc-anemiafanconi.es
Internet: www.asoc-anemiafanconi.es

Spanien (Forts.)

- **Red Nacional de Investigación Cooperativa sobre la anemia de Fanconi - RED -**
Avda Complutense N°22 Edificio 7 Planta 1a,
Madrid 28040, ESPAÑA
Tel.: 00 34 / 9 13 46 62 40, Fax: 00 34 / 9 13 46 64 84
eMail: aurora.delacal@ciemat.es
Internet: www.redfanconi.net

Südafrika

- **Charles und Dawn Church**
No. 5 DeHoop Street
Edgemead, Capetown 7441, SOUTH AFRICA
Tel.: 00 27 / 2 15 58 86 28
eMail: chardawn@absamail.co.za

Tschechische Republik

- **Ilja Mracek und Liana Mrackova**
Na Hrebekach 4,
Prague 5, 150 00 CZECH REPUBLIC
Tel.: 00 42 / 02 57 32 42 81
eMail: fanconi@centrum.cz

Vereinigte Staaten von Amerika

- **Lynn und Dave Frohnmayr**
Fanconi Anemia Research Fund, Inc. - FARF -
2315 McMorrان Street, Eugene, OR 97403, USA
Tel.: 0 01 / 54 16 86 - 04 34, Fax: 0 01 / 54 16 83 - 84 42
eMail: lfrohn@uoregon.edu / dfrohn@uoregon.edu
- **Fanconi Anemia Research Fund, Inc. - FARF -**
1801 Willamette Street, Suite 200
Eugene, OR 97401, USA
Tel.: 0 01 / 54 16 87 - 46 58, Fax: 0 01 / 54 16 87 - 05 48
eMail: maryellen@fanconi.org (Mary Ellen Eiler)
eMail: suzanne@fanconi.org (Suzanne Lauck)
Internet: www.fanconi.org

Anhang G

Guido Fanconi - eine Kurzbiographie

Eunike Velleuer

Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Einleitung

Guido Fanconi war Kinderarzt und bereits mit 37 Jahren Ordinarius für Kinderheilkunde an der Universität Zürich. Doch er war mehr als nur ein sehr erfolgreicher Arzt, Forscher und Namensgeber für eine Vielzahl von Erkrankungen im Kindesalter. Anliegen dieser Kurzbiographie ist es, das Erbe eines weitdenkenden und reflektierenden Mannes weiterzugeben.

Eckdaten

Guido Fanconi wurde am 1. Januar 1892 als sechstes und letztes Kind in dem kleinen und abgelegenen Ort Poschiavo des Kantons Graubünden in der südöstlichen Schweiz geboren. Als 13-Jähriger verließ er seine Heimatstadt und besuchte die Schule in Schiers. 1909 wechselte er an das Gymnasium in Zürich. Nachdem Fanconi dort im Herbst 1911 seine Matura ablegte, begann er in Lausanne sein Medizinstudium. Unterbrochen von einigen Militärdiensten setzte er es in München, Bern und Zürich fort.

Nach seiner Zeit als Unterassistent legte er 1918 in Bern das Staatsexamen ab. Praktische Fähigkeiten erlernte Fanconi als Assistent in Zürich und Bern. Auf eigenen Wunsch ging er 1922 für ein halbes Jahr zu dem Physiologen und Biochemiker Emil Abderhalden nach Halle an der Saar, um dort biochemische Methoden zu lernen. An diesen Gastaufenthalt schlossen sich im Laufe seiner ärztlichen Tätigkeit viele weitere an. Wurde eine

neue Methode oder ein neue Technik proklamiert, so war Fanconi einer der Ersten, der diese Methoden an Ort und Stelle erlernte und zurück in Zürich auf seine Arbeit anzuwenden versuchte.

1926 habilitierte er sich für die Kinderheilkunde und wurde 1929 zum Ordinarius der Kinderheilkunde an der Universität Zürich gewählt. 1962 wurde er als 70-Jähriger pensioniert. Doch auch nach Beendigung der klinischen Tätigkeit war Fanconi weiterhin als Kinderarzt tätig und betreute vor allem psychisch instabile Kinder. Auch sein weltweites Engagement für die Kinderheilkunde führte er bis zu seinem Tod am 10. Oktober 1979 als 87-Jähriger fort.

Guido Fanconi war verheiratet und hatte einen Sohn, Andreas Fanconi, der den Fußstapfen seines Vaters folgte und ebenfalls Kinderarzt in Zürich wurde.

Kindheit und Jugend

Es wäre nahe liegend, anzunehmen, dass Guido Fanconi eine glückliche und behütete Kindheit hatte, ansonsten wäre er kaum so effektiv gewesen, sowohl auf der nationalen aber auch internationalen Bühne der Forschung.

Die ersten Jahre seiner Kindheit fasst Fanconi mit folgenden Worten zusammen:

„In den Schulleistungen lag ich jedenfalls unter dem Durchschnitt, vor allem, weil ich so verwöhnt wurde, dass ich mir auch in der Schule nie viel Mühe gegeben habe.“¹

Aus dieser Ruhe wurde er jedoch jäh herausgerissen, als seine Mutter zwei Wochen nach seinem 11. Geburtstag 1903 an einer Hirnblutung starb. Für die gesamte Familie Fanconi brach eine Welt zusammen. Die älteren Geschwister waren alle schon aus dem Haus, und der Vater war mit der Situation überfordert. Das Familienglück der einst wohlhabenden Familie war zerstört. Für Guido Fanconi war die Zeit der liebevollen Verwöhnung vorbei.

Aber anstelle zu resignieren, fasste er im Sommer desselben Jahres bei einer Wanderung auf die Alp Cavaglia den Entschluss, seinem Schicksal genauso zu trotzen wie den Steinen und Felsen, über die er gerade wanderte. Italienischsprachig aufgewachsen setzte er sich das Ziel, Deutsch zu lernen:

„Immer wieder sagte ich die paar Worte vor mir her, die ich vom Hörensagen schon aus der deutschen Sprache kannte: >> Ja. Nein. Zimmer. Du bist ein Esel << ...“²

Diese Vorsätze wurden Realität, als er im Herbst desselben Jahres einen neuen Lehrer bekam, der das Potential in Guido Fanconi erkannte und förderte. Vollkommen auf sich allein gestellt, reiste er als 13-Jähriger nach Schiers in die deutschsprachige Schweiz, um dort auf das Gymnasium zu gehen. Jedoch kamen seine zwölf Mitschüler ausnahmslos aus der französischsprachigen Schweiz, so dass er zwei Sprachen gleichzeitig erlernte: Deutsch im Unterricht und Französisch im Umgang mit seinen Kameraden.

Fanconis weiterer Lebensweg war geprägt von harter Arbeit und dem starken Willen, trotz Vereinsamung und Verarmung zu studieren und nicht dem Entschluss seines Vaters zu folgen, der ihm eine Lehre zum Kellner bei einem Verwandten in Bilbao anstelle des Studiums vorschlug.

Studium

Es gäbe viel über Fanconis Laufbahn an den verschiedenen Universitäten zu berichten. Da diese jedoch eingehend in seiner Autobiographie „Puschlaver und Weltbürger – Erinnerungen eines Kinderarztes“ beschrieben ist, sei der interessierte Leser darauf verwiesen. Vielmehr wirft die Art und Weise, wie er studierte, ein Licht auf seine zukünftige Tätigkeit als Professor. Erwin H. Ackerknecht fasst zusammen:

„Bei Fanconi war Enthusiasmus – »Feu sacré« war eines seiner Lieblingsworte – sehr reizvoll und glücklich mit einem gesunden Realismus gepaart, Selbstbewusstsein mit Selbstkritik verbunden, Einfallsreichtum mit Zielstrebigkeit, Beharrlichkeit und Fleiß.“³

So interessierte sich Fanconi nicht nur für die Medizin, wie sie gelehrt wurde. Wenn sein Enthusiasmus geweckt wurde, verfolgte er eine Idee oder ein Interesse mit erstaunlichem Eifer, ohne darauf zu achten, ob dies von ihm verlangt oder erwartet wurde. Von der Chemie begeistert, freundete er sich in den ersten Semestern mit einigen Chemiestudenten an und richtete sogar in seiner Pension ein kleines chemisches Labor ein.

Von nicht obligatorischen Veranstaltungen berichtet er mit besonderer Begeisterung und es scheint so, als wenn Fanconi besonders in diesen zusätzlich besuchten Kursen und Vorlesungen das lernte, was er später als Professor umsetzte.

Jedoch beschränkte sich Fanconis Interesse nicht allein auf die Naturwissenschaft. Während seiner Zeit in München hörte er Vorlesungen über Philosophie, Literatur und Kunstgeschichte. In Bern folgte er u. a. den juristischen Vorlesungen von Eugen Huber. Während seiner Zeit in Bern war er Mitglied des Bundes für Ethik und Natur, gegründet von dem berühmten Psychiater August Forel (1848 – 1931).

Neben seinem Studium widmete Fanconi viel Zeit der Lektüre zeitgenössischer Autoren und alter Philosophen. Ruhe und Ausgeglichenheit, jedoch auch Impulse für seine späteren Forschungen, zog er aus weitausgedehnten Wanderungen in den Schweizer Alpen.

In seiner medizinischen Ausbildung wurde er von einer ganzen Reihe hervorragender Ärzte unterrichtet und ausgebildet. So hörte er Psychiatrie bei dem genialen Eugen Bleuler (1857-1939), der besonders durch seine Beschreibung der Schizophrenie bekannt wurde, Pädiatrie bei Emil Feer (1864-1955) und lernte chirurgische Techniken von Ernst Ferdinand Sauerbruch (1875 – 1951).

Vom Assistenten zum Chef

1920 trat Fanconi seine erste Stelle als Assistent im Kinderspital in Zürich an. Einige Wochen später verstarb sein Vater und

Fanconi erfuhr, dass er seinen Geschwistern aufgrund seines Studiums noch 30.000 Franken schuldete. Anstatt zu resignieren, stürzte er sich jedoch in die Arbeit.

Nachdem er 1922 in Halle sämtliche biochemischen Methoden erlernt hatte, richtete er im Kinderspital Zürich das erste chemische Laboratorium ein. Er arbeitete ganz auf sich allein gestellt und musste alles selbst machen, sogar die Reagenzgläser spülen. Erst nach zwei Jahren bekam er einen Feinmechaniker als Laboranten, den er jedoch in Chemie selbst ausbilden musste.

Auch als junger Assistent reiste Fanconi viel umher, um neue Methoden zu erlernen, Kongresse zu besuchen oder als Gastassistent bei anderen Professoren zu arbeiten. So schloss er zahlreiche Kontakte mit Kinderärzten auf der ganzen Welt.

1925 wurde Fanconi in Zürich Oberarzt und ein Jahr später Privatdozent. Drei Jahre nach seiner Habilitation wurde er als letzter von sechs Kandidaten zum Nachfolger seines Chefs Emil Feer vorgeschlagen. In seiner Probevorlesung sprach Fanconi über die Bestimmung des Phosphat- und Calciumspiegels im Serum von rachitischen und tetanischen Säuglingen. Eine große Diskussion entbrannte unter den Ärzten aufgrund der Tatsache, dass er zu diesen Bestimmungen Kindern und sogar zarten Säuglingen Blut abzapfen würde.

Im Licht der heutigen Medizin wirkt diese Entrüstung ein wenig sonderbar, zeigt aber deutlich, wie weit Fanconi seiner Zeit voraus war. Aufgrund des energischen Eintretens durch seinen Lehrer Feer wurde Fanconi dennoch zu dessen Nachfolger berufen.

Forschung

Über Fanconis Forschung ließe sich viel berichten. Er war einer der Ersten, der die biochemische Forschung in die klinische Praxis einführte. So ist es nicht verwunderlich, dass er eine Reihe erworbener aber vor allem auch angeborener Erkrankungen

entdeckte. Aus seinen vielfältigen Kooperationen erwachsen unzählige Krankheitsbeschreibungen, ganz zu schweigen von den 11 Syndromen, die er entdeckte. Fanconi war unter anderem Erstbeschreiber der Vitamin D abhängigen Rachitis, der Mukoviszidose, der komplexen Insuffizienz des proximalen Nierentubulus und vermutete als Erster, dass dem Down-Syndrom eine Chromosomenaberration zugrunde liegt.

Fanconi-Anämie

1927 publizierte Fanconi in dem Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung (Wien) einen Artikel mit dem Titel „Familiäre infantile perniziösaartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution)“.

„Als junger Assistent im Kinderspital Zürich kannte ich nur die im Feer’schen Lehrbuch angeführten acht Formen der Blutarmut. 1924 wurde ein fünfjähriger Knabe ins Spital aufgenommen, mit einer eigenartigen schweren Anämie, die 1926 zum Tode führte. Früher war ein älterer Bruder dieses Patienten ebenfalls im Alter von sechs Jahren an einer ähnlichen Blutarmut gestorben. Ferner litt der zwei Jahre jüngere Bruder ebenfalls an der gleichen Krankheit.

Mit allen mir damals zur Verfügung stehenden Methoden ging ich an das Studium dieser seltsamen Krankheit. Da die Eltern die Kinder nicht mehr alleine ins Spital geben wollten, gelang es mir, Prof. Feer zu bewegen, die Mutter mit den zwei Brüdern in eines seiner Privatzimmer aufzunehmen.“⁴

Otto Nägeli (1871 – 1938), der damalige „Papst“ der Blutkrankheiten, schlug 1931 für dieses Krankheitsbild den Namen „Fanconi-Anämie“ vor. Wie weitreichend Fanconis Überlegungen zu einer Zeit waren, in der über chromosomale Veränderungen noch sehr wenig bekannt war, zeigt der letzte Satz aus der Originalpublikation:

*„Die Knochenmarkdysfunktion, die zum perniziösen Blutbild führt, ist wahrscheinlich auch nur **ein** Zeichen einer ererbten Minderwertigkeit [Anm.: gemeint ist eine ererbte Fehlfunktion].“⁵*

Ohne die Kombination von Fanconis biochemischem Interesse und seiner ausgesprochen klaren klinischen Beobachtungsgabe wäre dieses Krankheitsbild sicherlich noch lange unerkannt geblieben.



Diese Aufnahme von Prof. Dr. med. Guido Fanconi stammt aus dem Jahre 1959. Sie zeigt Prof. Fanconi mit der kleinen Patientin Andrea Lee Kuritzky. Das Foto entstand im Children's Hospital in Los Angeles (aus Fanconi Anemia, A Handbook for Families and Their Physicians, Third Edition, 2000).

Fanconi – Reflexionen, kritische Gedanken

Fanconi war ein genialer Forscher, ein ausgesprochen fähiger Arzt und ein hervorragender Lehrer, der mehrere Tausende von Studenten begeistert hat und eine ganze Hand voll großer

Schüler um sich scharte. Er war jedoch nicht nur ein sehr guter und erfolgreich somatisch tätiger Arzt sondern eine seiner Stärken lag darin, besonders die psychische Verfassung seiner kleinen Patienten mit zu berücksichtigen.

„Ich muss zugeben, dass angesichts der Fortschritte der naturwissenschaftlichen Therapie die genaue objektive Diagnose der Krankheit zunächst wichtiger ist, als die Berücksichtigung der subjektiven Aspekte des Patienten. (...) Der Student, der angehende Arzt, sollte (jedoch) unbedingt lernen, den »Kranken in seiner Gesamtheit zu betrachten« und nicht nur die »Krankheit« zu berücksichtigen. Jedes Leiden hat eine psychische Komponente. Deshalb sollte der Patient nicht nur als naturwissenschaftliches Objekt, sondern auch psychisch, ja gelegentlich - das gilt besonders für den jugendlichen Patienten - auch weltanschaulich als Subjekt behandelt werden.“⁶

Gerade dem letzten Aspekt widmete er während seiner ärztlichen Tätigkeit im Spital, aber besonders nach seiner Pensionierung, viel Zeit. Vielleicht erkannte er schon früh, was Alfons Labisch feststellte:

„Zwar gilt Wissen anzuhäufen, zwar gelten Wissenschaft und Technik, zwar gilt Handeln nach wissenschaftlicher und technischer Erkenntnis in rationalen Gesellschaften als Wert an sich. Aber Wissenschaften sind grundsätzlich außerstande, Werte zu setzen, Leben zu orientieren, dem Handeln in der Welt letzten Sinn zu geben.“⁷

Fanconi lebte, forschte und arbeitete zu einer Zeit, die sich sehr im Umbruch befand. Viele neue technische, diagnostische aber auch therapeutische Möglichkeiten wurden entwickelt. Trotz seines offenen Herzens gegenüber diesem schnellen Fortschritt war er selbstkritisch genug, um sagen zu können, dass die Wahrheit von heute der Irrtum von morgen sein kann. So blieb ihm mancher Fehlschlag erspart und bewahrte manche Eltern vor unbedachten - aber auf den ersten Blick vielleicht verheißungsvollen - Therapieoptionen. So reflektiert er am Ende seiner Laufbahn:

„Mit Bedauern und Sorge stelle ich als alter Arzt fest, dass sich die Fortschritte von Technik und Medizin auch auf das moderne Arzt-sein negativ ausgewirkt haben. Die Spezialisierung hat zwar

viele neue Möglichkeiten der Diagnose und der Therapie erschlossen. Der damit verbundene Siegeszug gegen die körperlichen Krankheiten hat jedoch dazu geführt, dass der Arzt den sozialen und seelischen Problemen seiner Patienten oft nicht genügend Zeit widmen kann - jenen Problemen, die trotz den » Wohltaten der Zivilisation« heute keineswegs kleiner geworden sind als früher.“⁸

Fanconi betreute seine Patienten nicht nur somatisch gut, sondern er versuchte, wo es möglich war, ihnen mehr als nur eine wiederhergestellte Gesundheit mit auf den Weg zu geben. Gerade entwurzelten Patienten und Familien versuchte er neue Hoffnung, Mut, aber vor allem Richtlinien und Maßstäbe zu vermitteln.

Oft stand Fanconi am Bett eines sterbenden Kindes. Obwohl er selber einige Zweifel am christlichen Glauben hegte, musste er gerade in solchen Stunden immer wieder feststellen, was für einen Segen der christliche Glaube besonders in diesen letzten Stunden des Lebens bedeuten kann.

Guido Fanconi brachte die Medizin ein gutes Stück vorwärts. Trotz seines großen internationalen Erfolges, seinen vielfältigen Verpflichtungen u. a. als Klinikchef, Herausgeber wissenschaftlicher Zeitschriften und Mitarbeiter in zahlreichen Gremien, stand bei ihm jedoch etwas anderes im Mittelpunkt: für die Kinder und in besonderer Weise auch für die Eltern und Angehörigen da zu sein. Mögen noch viele Ärzte diesem leuchtenden Vorbild folgen.

Danksagung

Diese Kurzbiographie widme ich meinem Doktorvater und Betreuer Helmut Hanenberg, der mir mehr vermittelte, als nur den faszinierenden Einblick in die Fanconi-Anämie und das wissenschaftliche Arbeiten. Bernd Degenhardt, als lebendiges Beispiel eines Kinderarztes mit Visionen, danke ich für die ständige Unterstützung während meines Studiums. Meinen schweizerischen Lehrern der Psychiatrie, Samuel Pfeifer und Christian Schäfer, danke ich für die große Horizonterweiterung.

Literatur und Zitate

1. *Fanconi, Guido*: Erinnerungen eines Kinderarztes. Rothenhäusler Verlag, Stäfa-Zürich, 1986, S.5
2. ebd. S. 6
3. *Ackerknecht, Erwin H.* in *Fanconi, Guido*: Erinnerungen eines Kinderarztes. Rothenhäusler Verlag, Stäfa-Zürich, 1986, Zum Geleit
4. *Fanconi, Guido*: Erinnerungen eines Kinderarztes. Rothenhäusler Verlag, Stäfa-Zürich, 1986, S. 64, 65
5. *Fanconi, Guido*: Familiäre infantile perniziösaartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution), Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung, Wien,1927, 117: 257-280,
6. *Fanconi, Guido*: Erinnerungen eines Kinderarztes. Rothenhäusler Verlag, Stäfa-Zürich, 1986, S. 76
7. *Labisch, Alfons*: Homo hygienicus, Frankfurt/Main, 1992, S. 319
8. *Fanconi, Guido*: Erinnerungen eines Kinderarztes. Rothenhäusler Verlag, Stäfa-Zürich, 1986, S. 185

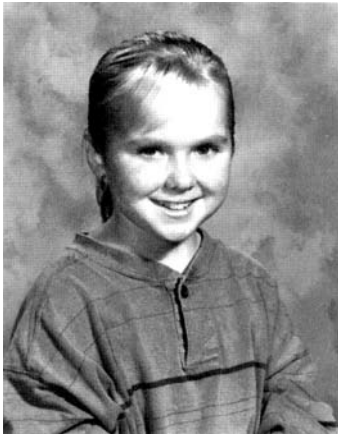
darüber hinaus empfehlenswert:

Fanconi, Guido: Der Wandel der Medizin, wie ich ihn erlebte. Verlag Hans Huber, Bern, 1970 (eine ausgesprochen detailreiche Darstellung über die Forschung zur Zeit Fanconis sowie vielfältige Reflexionen zur Entwicklung der Medizin).

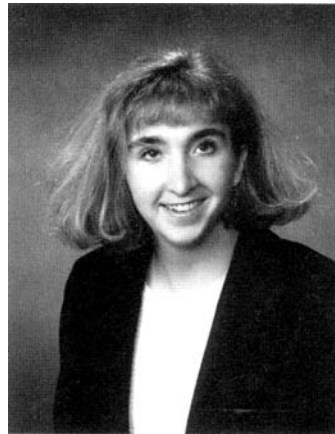
Anhang H

Über die Autoren Dave und Lynn Frohnmayer

Dave und Lynn Frohnmayer sind Eltern von drei Kindern, die mit Fanconi-Anämie geboren wurden. Zwei Töchter haben sie durch die Krankheit verloren. Ihre Tochter Katie starb 1991 im Alter von 12 Jahren an Komplikationen der FA. Ihre Tochter Kirsten verstarb 1997 im Alter von 24 Jahren, 2 1/2 Jahre nach einer Knochenmarktransplantation. Die Transplantation musste durchgeführt werden, nachdem bei Kirsten Leukämie festgestellt wurde.



Katie: 1978-1991



Kirsten: 1973-1997

Kirsten absolvierte erfolgreich die Stanford Universität und erhielt einen akademischen Grad im Fach Biologie von der „Phi Beta Kappa Society“. Ihre Pläne waren, im öffentlichen Gesundheitswesen tätig zu sein.

Die jüngste von FA betroffene Tochter Amy ist 18 Jahre alt, ihr geht es augenblicklich stabil. Außerdem haben die Frohnmayers

zwei Söhne, Mark (30) und Jonathan (20), die beide nicht von FA betroffen sind.

1985 gründeten die Frohnmayers die US-amerikanische FA-Betroffenengruppe und geben seitdem den halbjährlich erscheinenden „FA Family Newsletter“ heraus. 1989 trugen sie dazu bei, den „Fanconi Anemia-Research Fund, Inc.“ (eine als gemeinnützige anerkannte Organisation) zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung zu gründen.

Während der zurückliegenden 15 Jahre haben sie unermüdlich Spenden für die FA-Forschung und die Unterstützung von Fanconi-Anämie-Familien gesammelt. Ihre und die Anstrengungen anderer FA-Familien wurden belohnt durch die Entdeckung von inzwischen 9 FA-Genen, die Durchführung der ersten staatlich genehmigten FA-Gentherapieversuche weltweit [für die Untergruppen FA-C und FA-A], erstmalig initiierte Behandlungsstudien für neue Therapieansätze und die Entwicklung erfolgreicher Strategien zur Verbesserung der Überlebensraten bei Knochenmarktransplantationen von unverwandten oder nicht optimal passenden Spendern.



Dave, Jonathan, Amy, Lynn und Mark Frohnmayer (Foto: Jack Lui)

Dave Frohnmayer ist als Professor für Rechtswissenschaften Präsident der Universität von Oregon. Von 1981 bis 1991 war er Generalstaatsanwalt von Oregon und von 1992 bis Juli 1994 Dekan der juristischen Fakultät der Universität von Oregon. Seine Ausbildung absolvierte er in Harvard und erwarb den Titel des Master of Arts (M.A.) an der Universität Oxford, wo er als „Rhodes Scholar“ studierte. Er erhielt den Titel des „Dr. jur.“ von der Universität Kalifornien, Berkeley.

Dave war der Gründungsdirektor des Nationalen Knochenmarkspenderprogramms und ist derzeit Mitglied im Treuhänderausschuss des Fred-Hutchinson-Krebsforschungsinstituts sowie im Vorstand des Fanconi Anemia Research Fund.

Wie ihre Tochter Kirsten ist Lynn Frohnmayer Hochschulabsolventin der Stanford Universität. Lynn erhielt den Grad eines „Master of Social Work“ vom Smith College. Sie arbeitete als Sozialarbeiterin in leitender Stellung für die „Oregon Children’s Services Division“ sowie als staatliche Beraterin und Ausbilderin für Fragen des Pflegekinderwesens. Sie ist Mitbegründerin eines Programms zur Vorbeugung von Kindesmissbrauch in ihrer Heimatstadt Eugene.

Bis zum Ausbruch der Leukämie ihrer Tochter Kirsten Ende 1994 arbeitete Lynn beim Fanconi Anemia Research Fund als Koordinatorin für die Unterstützung von FA-Familien. Nach wie vor verbringt Lynn ehrenamtlich viele Stunden ihrer Zeit, um den „FA Family Newsletter“ zu schreiben, regelmäßig mit anderen FA-Eltern am Telefon zu sprechen oder eMails zu verfassen sowie Spenden für den FA-Forschungs-Fond [FARF] zu sammeln. Darüber hinaus übt Lynn eine beratende Funktion für den Vorstand des FARF aus.

Im Jahr 1999 erhielten Dave und Lynn Frohnmayer die einmal jährlich vergebene Auszeichnung „Eugene’s First Citizens“, womit ihnen für ihre ehrenamtlichen und beruflichen Verdienste für ihre Heimatstadt Eugene gedankt wurde. Ebenfalls 1999 wurde den Frohnmayers die besondere Ehre zuteil, von den Vereinigten Staaten von Amerika mit dem „Advocacy Award“ für ihren „beispielhaften Beitrag zur Unterstützung medizinischer For-

schung“ ausgezeichnet zu werden. Im Jahr 2000 erhielten sie zwei nationale Auszeichnungen für die Unterstützung betroffener Fanconi-Anämie-Familien und die Förderung medizinischer Forschung. Schließlich ehrte sie eine US-amerikanische Stiftung zur Unterstützung des medizinischen Fortschritts mit dem „Albert B. Sabin Heroes of Science Award“ für ihren „außergewöhnlichen Einsatz zur Intensivierung wissenschaftlicher Forschung und medizinischer Weiterentwicklung“.

Anhang I

Autorenverzeichnis

(in alphabetischer Reihenfolge)

Dr. med. **Blanche Alter** - Kapitel 16, 25, 27

Expertin für Erbkrankheiten mit erhöhtem Krebsrisiko
Fachbereich Klinische Genetik, National Cancer Institute
National Institute of Health (NIH)
6120 Executive Boulevard, Room 7020
Rockville, MD 20852-7231 - USA
Tel.: 0 01 - 3 01 / 4 02 - 97 31
Fax: 0 01 - 3 01 / 4 96 - 18 54
eMail: alterb@mail.nih.gov

Dr. dent. **Elise Bolski** - Kapitel 15

- Niedergelassene Zahnärztin -
1605 Town Center Circle, Suite B
Weston, FL 33326 - USA
Tel.: 0 01 - 9 54 / 3 89 - 05 11
eMail: contactus@westondds.com

Dr. rer. nat. **Boudewijn J. M. Braakhuis** - Kapitel 29

Abt. f. Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, HNO-Chirurgie
Vrije Universiteit Amsterdam, Medisch Centrum
De Boelelaan 1117, Room 1D116
NL-1081 HV Amsterdam, NIEDERLANDE
Tel.: 00 31 - 20 / 4 44 - 09 05
Fax: 00 31 - 20 / 4 44 - 36 88
eMail: bjm.braakhuis@vumc.nl

Prof. Dr. rer. nat. **Ruud Brakenhoff** - Kapitel 29

Abt. f. Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, HNO-Chirurgie
Vrije Universiteit Amsterdam, Medisch Centrum
De Boelelaan 1117, Room AB114
NL-1081 HV Amsterdam, NIEDERLANDE
Tel.: 00 31 - 20 / 4 44 - 09 53
Fax: 00 31 - 20 / 4 44 - 36 88
eMail: rh.brakenhoff@vumc.nl

Dr. rer. nat. **Ilja Demuth** - Kapitel 30
Institut für Humangenetik
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin
Tel.: 0 30 / 4 50 56 61 23
Fax: 0 30 / 4 50 56 69 04
eMail: ilja.demuth@charite.de

Ralf Dietrich (Sozialpädagoge grad.) - Anhang B
Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.
Familienbetreuung, Ärzte- und Wissenschaftlerkontakte
Böckenweg 4, D-59427 Unna
Tel.: 0 23 08 / 23 24 o. / 21 11
Fax: 0 23 08 / 21 43
eMail: ralf.dietrich@fanconi.de

Valeska Dietrich - Anhang C
Fanconi-Anämie-Patientin, *1985
Böckenweg 4, D-59427 Unna
Tel.: 0 23 08 / 23 24
eMail: lilli_at_home@t-online.de

Prof. Dr. rer. nat. **Martin Digweed** - Kapitel 30
Institut für Humangenetik
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin
Tel.: 0 30 / 4 50 56 60 16
Fax: 0 30 / 4 50 56 69 04
eMail: martin.digweed@charite.de

Dr. med. **Wolfram Ebell** - Kapitel 10, 11, 12, 21, 22
Leiter des Deutschen Fanconi-Anämie-Registers und des
Deutschen Fanconi-Anämie-Protokolls (GEFA-Protokoll)
Leiter der Pädiatrischen Knochenmarktransplantation
Charité - Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin
Tel.: 0 30 / 4 50 56 60 14
Fax: 0 30 / 4 50 56 69 19
eMail: wolfram.ebell@charite.de

Prof. Dr. jur. **David Frohmayer** - Kapitel 1, 2, 3, 4
Präsident der Universität Oregon
Vizepräsident und Vorstandsmitglied des
Fanconi Anemia Research Fund, Inc. (FARF)
- Vater von 5 Kindern (3 Töchter davon mit Fanconi-Anämie) -
2315 McMorran Street
Eugene, OR 97403 - USA
Tel.: 0 01 - 5 41 / 6 86 - 04 34
Fax: 0 01 - 5 41 / 6 86 - 04 34
eMail: dfrohn@uoregon.edu

Lynn Frohmayer (Dipl. Sozialarbeiterin) - Kapitel 1, 2, 3, 4, 5
Beratende Funktion für den Vorstand des FARF
Herausgeberin des FARF Newsletter
- Mutter von 5 Kindern (3 Töchter davon mit Fanconi-Anämie) -
2315 McMorran Street
Eugene, OR 97403 - USA
Tel.: 0 01 - 5 41 / 6 86 - 04 34
Fax: 0 01 - 5 41 / 6 86 - 04 34
eMail: lfrohn@uoregon.edu

Dr. rer. nat. **Michaela Gross** - Kapitel 18
Landeskriminalamt Rheinland-Pfalz
Dezernat 32 (DNA Analytik)
Valenciaplatz 1-7
D-55118 Mainz
Tel.: 0 61 95 / 65 - 23 03
Tel.: 0 61 95 / 65 - 26 09
eMail: michaela.s.gross@gmx.de

Priv. Doz. Dr. med. **Helmut Hanenberg** - Kapitel 17, 31
Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Kinderklinik)
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
D-40225 Düsseldorf
Tel.: 02 11 / 8 11 61 03
Fax: 02 11 / 8 11 64 36
eMail: helmut.hanenberg@uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. **John A. Hansen** - Kapitel 21
Abt. f. Klinische Forschung
Fred Hutchinson Krebs-Forschungs-Zentrum
University of Washington
School of Medicine
1100 Fairview Avenue N., D2-100
Seattle, Washington 98109-1024 - USA
Tel.: 0 01 - 2 06 / 6 67 - 51 11
Fax: 0 01 - 2 06 / 6 67 - 52 55
eMail: jhansen@fhcrc.org

Prof. Dr. med. **Richard E. Harris** - Kapitel 16, 23
Abt. f. Stammzell- und Knochenmarktransplantation
Allg. Behandlungszentrum für Fanconi-Anämie
Cincinnati Children's Hospital
Medical Center, A5.432
3333 Burnet Avenue, ML 11013
Cincinnati, OH 45229-3039 - USA
Tel.: 0 01 - 5 13 / 6 36 - 86 10
Mobil: 0 01 - 5 13 / 2 60 - 11 84
Fax: 0 01 - 5 13 / 6 36 - 79 51
eMail: richard.harris@cchmc.org

Prof. Dr. med. **Holger Höhn** - Kapitel 20, Anhang A
Institut für Humangenetik der Universität Würzburg
Biozentrum, Am Hubland
D-97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 8 88 40 70
Fax: 09 31 / 8 88 40 69
eMail: hoehn@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. **Hans Joenje** - Kapitel 26
Afdeling Klinische Genetica en Antropogenetica
Vrije Universiteit
Medisch Centrum
Van der Boechorststraat 7
NL-1081 BT Amsterdam, NIEDERLANDE
Tel.: +31 20 / 4 44 82 73
Fax: +31 20 / 4 44 82 85
eMail: joenje@vumc.nl

Dipl.-Biol. **Reinhard Kalb** - Kapitel 18
Institut für Humangenetik der Universität Würzburg
Biozentrum, Am Hubland, D-97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 8 88 40 89
Fax: 09 31 / 8 88 40 69
eMail: r.kalb@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. **Jeffrey M. Lipton** - Kapitel 16
Abt. f. Hämatologie/Onkologie/Stammzelltransplantation
Kinderklinik des „Albert Einstein College of Medicine“
269-01 76th Avenue
New Hyde Park, New York 11040 - USA
Tel.: 0 01 - 7 18 / 4 70 - 34 70
Fax: 0 01 - 7 18 / 3 43 - 46 42
eMail: jlipton@lij.edu

Priv. Doz. Dr. med. **Margret L. MacMillan** - Kapitel 24
Pädiatr. Abt. f. Stammzell- und Knochenmarktransplantation
University of Minnesota - Twin Cities, MMC 484
420 Delaware, Minneapolis, MN 55455 - USA
Tel.: 0 01 - 6 12 / 6 26 - 27 78
Tel.: 0 01 - 6 12 / 6 26 - 28 15
eMail: macmi002@umn.edu

Prof. Dr. rer. nat. **Heidemarie Neitzel** - Kapitel 13
Institut für Humangenetik, Chromosomendiagnostik
Labor für Molekulare Zytogenetik
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin
Tel.: 0 30 / 4 50 56 64 11
Fax: 0 30 / 4 50 56 69 33
eMail: heidemarie.neitzel@charite.de

Priv. Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. **Ellis J. Neufeld** - Kapitel 6
Abt. f. Hämatologie/Onkologie, Children's Hospital Boston
300 Longwood Avenue, Room RB 08210
Boston, MA 02115 - USA
Tel.: 0 01 - 6 17 / 9 19 - 21 39
Fax: 0 01 - 6 17 / 7 30 - 09 34
eMail: ellis.neufeld@childrens.harvard.edu

Dipl.-Biol. **Kornelia Neveling** - Kapitel 18
Institut für Humangenetik der Universität Würzburg
Biozentrum, Am Hubland, D-97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 8 88 40 89
Fax: 09 31 / 8 88 40 69
eMail: Kornelia.Neveling@stud-mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. **Susan Olson** - Kapitel 19
Abt. f. Molekulare und Medizinische Genetik
Oregon Health Science University
3181 SW Sam Jackson Park Road, MP350
Portland, OR 97239 - USA
Tel.: 0 01 - 5 03 / 4 94 - 59 64
Tel.: 0 01 - 5 03 / 4 94 - 61 04
eMail: olsonsu@ohsu.edu

Priv. Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. **Frank Ondrey** - Kapitel 28
Abt. f. Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
University of Minnesota, Cancer Center
425 East River Road, Room 270 LRB - MMC 396
Minneapolis, MN 55455 - USA
Tel.: 0 01 - 6 12 / 6 25 - 32 00
Tel.: 0 01 - 6 12 / 6 26 - 30 69
eMail: ondre002@umn.edu

Dr. rer. nat. **Joyce Owen** - Kapitel 7
- ehemalige Direktorin des FARF -
2830 Emerald Street,
Eugene, OR 97403 - USA
Tel.: 0 01 - 5 41 / 3 45 - 18 90
Fax: 0 01 - 5 09 / 4 61 - 36 08
eMail: jowen@uoregon.edu

Dr. med. **Wayne Rackoff** - Kapitel 16
Johnson & Johnson
Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Room 2623
920 Route 202 South, P.O. Box 300
Raritan, New Jersey 08869 - USA
Tel.: 0 01 - 9 08 / 9 27 - 21 62, Fax: 0 01 - 9 08 / 5 75 - 06 26
eMail: wrackoff@prdus.jnj.com

Prof. Dr. med. **Detlev Schindler** - Kapitel 17
Institut für Humangenetik der Universität Würzburg
Biozentrum, Am Hubland, D-97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 8 88 40 88
Fax: 09 31 / 8 88 40 69
eMail: schindler@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Priv. Doz. Dr. med. **Sarah Jane Schwarzenberg** - Kapitel 14
Abt. f. Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung
University of Minnesota Medical School
420 Delaware St SE, MMC 185
Minneapolis, MN 55455 - USA
Tel.: 0 01 - 6 12 / 6 24 - 11 33, Fax: 0 01 - 6 12 / 6 26 - 06 39
eMail: schwa005@umn.edu

Dr. med. Dr. rer. nat. **Akiko Shimamura** - Kapitel 10
Abteilung für Pädiatrische Onkologie
Dana-Farber Cancer Institute - Harvard Medical School
Karp Family Research Building, Room 08214
300 Longwood Avenue, Boston, MA 02115 - USA
Tel.: 0 01 - 6 17 / 6 32 - 52 84
Fax: 0 01 - 6 17 / 6 32 - 44 10
eMail: akiko.shimamura@childrens.harvard.edu

Cornelia Sowa-Dietrich (Altenpflegerin) - Anhang C
Vorstandsmitglied Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.
- Mutter von 3 Töchtern, 2 davon mit Fanconi-Anämie -
Böckenweg 4, D-59427 Unna
Tel.: 0 23 08 / 23 24 o. / 21 11, Fax.: 0 23 08 / 21 43
eMail: cornelia.sowa-dietrich@fanconi.de

Dr. rer. nat. **Holger Tönnies** - Kapitel 13
Institut für Humangenetik, Chromosomendiagnostik
Labor für Molekulare Zytogenetik
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin
Tel.: 0 30 / 4 50 56 68 07 oder ... / 64 12
Fax: 0 30 / 4 50 56 69 33
eMail: holger.toennies@charite.de

Eunike Velleuer, Medizinstudentin - Anhang G
Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Kinderklinik)
Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf
Tel.: 02 11 / 8 11 61 03
Fax: 02 11 / 8 11 64 36
eMail: velleuer@uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. **John E. Wagner** - Kapitel 24
Pädiatr. Abt. f. Stammzell- und Knochenmarktransplantation
University of Minnesota - Twin Cities
420 Delaware, MMC 366
Minneapolis, MN 55455 - USA
Tel.: 0 01 - 6 12 / 6 26 - 29 61
Tel.: 0 01 - 6 12 / 6 26 - 40 74
eMail: wagne002@umn.edu

Hinweis: Von folgenden Autoren, deren Beiträge aus dem amerikanischen Fanconi-Anämie-Handbuch übernommen wurden, lagen zu Redaktionsschluss keine aktuellen Kontaktadressen vor:

Sandra Grilliot - Kapitel 8
Prof. Dr. med. **Nasrollah Shahidi** - Kapitel 11, 12

Stand: März 2005

Glossar

Erklärungen zu Fachausdrücken

absolute Neutrophilenzahl: Diese Zahl ist wichtig, um festzustellen, inwieweit der Körper in der Lage ist, eine bakterielle Infektion abzuwenden. Um diesen Wert zu berechnen, multipliziert man den Prozentsatz aller Neutrophilen aus dem Differentialblutbild mit der Gesamtzahl der weißen Blutzellen und teilt das Ergebnis durch 100. Es muss sowohl der prozentuale Anteil der unreifen Neutrophilen (stabkernige Granulozyten) und der der reifen Formen (segmentkernige Granulozyten) in die Berechnung mit aufgenommen werden. [Beispiel: 5% stabkernige Granulozyten plus 45% segmentkernige Granulozyten = 50% Neutrophile; 50% von 4.200 Leukozyten = 2.100 Neutrophile.]

AML (akute myeloische Leukämie): eine maligne [krebsartige] Erkrankung der blutbildenden Zellen des Knochenmarks, zu der es gehäuft bei Fanconi-Anämie-Patienten kommt. Niedrige Erythrozyten- und Thrombozytenwerte sowie schwankende Werte der weißen Zellreihe kennzeichnen die AML. Allgemeine Anzeichen sind körperliche Schwäche und Müdigkeit, blaue Flecken und Petechien - und in manchen Fällen häufige Infekte. Für die Diagnose wird eine Knochenmarkprobe entnommen und unter dem Mikroskop analysiert. Die Zellen, die im Knochenmark von Patienten mit AML überhand nehmen, werden als „Blasten“ bezeichnet.

Amniozentese: ein vorgeburtlicher Test, der normalerweise in der 15. bis 17. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird. Eine Nadel wird durch die Bauchdecke oder durch den Gebärmutterhals in die Gebärmutter eingeführt, und es wird Fruchtwasser für unterschiedliche Analysen entnommen. Für eine pränatale FA-Diagnose kann die Chromosomenbrüchigkeit der in dem Fruchtwasser befindlichen fetalen Zellen bestimmt werden. Für molekulare Analysen kann anderenfalls aus diesen Zellen die DNS (DNA) isoliert werden.

Anämie: sogenannte Blutarmut; Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen; Rückgang der Werte für Hämoglobin und/oder Hämatokrit. Dadurch nimmt die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff zu transportieren, ab.

Androgene: Sammelbegriff für männliche Sexualhormone. In medikamentöser Form können sie häufig die Blutproduktion von FA-Patienten verbessern.

Antigene: Substanz, die von einem lebenden Organismus als fremd erkannt wird und dadurch eine spezifische Immunantwort auslöst (Bildung von Antikörpern), um den Fremdstoff unschädlich zu machen. Im Normalfall ist der Körper an seine eigenen Antigene gewöhnt und greift sie nicht an. Vor einer Knochenmarktransplantation werden die HLA-Antigene der weißen Blutkörperchen von möglichen Spendern und Empfängern miteinander verglichen, um Aufschlüsse über den Grad an Übereinstimmung zu erhalten und dadurch den am besten geeigneten Spender auswählen zu können.

Antikörper: ein komplexes Molekül, das von bestimmten Blutzellen als Antwort auf die Antigene gebildet wird (siehe „Lymphozyten“). Antikörper werden an die Antigene angebunden, wodurch sich die Zellen, die das Antigen auf der Oberfläche tragen, verklumpen und dann von anderen Blutzellen zerstört werden.

Aplasie: angeborenes Fehlen eines Organs oder Nichtausbildung einer Organanlage. Bei der Fanconi-Anämie bezieht sich dieser Ausdruck auf das Fehlen einer adäquaten Produktion von Blutzellen durch das Knochenmark oder auch darauf, dass bei einigen FA-Patienten Daumen und/oder Speichen fehlen können (Daumen- bzw. Radialaplasie).

aplastische Anämie: Versagen der Bildung von Knochenmarkszellen und peripheren Blutzellen. Knochenmarkbiopsien zeigen häufig, dass der Markraum zunehmend mit Fettmark gefüllt ist und nur wenige funktionierende Knochenmarkszellen vorhanden sind.

Autosom: jedes Chromosom, das nicht das Geschlecht bestimmt. Beim Menschen gibt es 22 Paare von Autosomen.

autosomal: Adjektiv zu Autosom.

Baseline-Test (Basis-Test): Untersuchung, bei der Ausgangswerte einer Organfunktion gemessen werden; wird durchgeführt, um später feststellen zu können, inwieweit bestimmte Behandlungen zu Veränderungen in der Organfunktion geführt haben.

Basophile: Unterform der weißen Blutkörperchen, die zu den Granulozyten gehören.

Blasten: allgemein unausgereifte Vorstufen von Blutzellen; speziell bei Leukämien massives Auftreten von unreifen weißen Blutzellen.

Blutbild: komplettes Blutbild, bei dem aus einer Blutprobe des Patienten unter anderem die Zahl der weißen und roten Blutkörperchen, des Hämoglobingehaltes sowie der Blutplättchen gemessen und die Anteile der Untergruppen der weißen Blutkörperchen prozentual angegeben werden (siehe Differentialblutbild).

Blutplättchen: Thrombozyten; Blutbestandteile, deren sogenannte Plättchenfaktoren die Blutgerinnung einleiten. Sie verhindern Blutungen und Hämatome.

Blutstammzelle: Ursprungszelle, aus der sich im Knochenmark Megakaryozyten (thrombozytenbildende Riesenzellen), rote Blutkörperchen und weiße Blutkörperchen entwickeln.

B-Zellen (B-Lymphozyten): Träger der spezifischen humoralen (die Körperflüssigkeiten betreffenden) Immunität und der Antikörperproduktion.

Chorionzottenbiopsie (Chorionbiopsie): ein früher vorgeburtlicher Diagnosetest (Pränataldiagnostik). In der 12. bis 13. Schwangerschaftswoche wird ein Instrument vaginal oder über die Bauchdecke in die Gebärmutter eingeführt, um Chorionzottenzellen zu entnehmen (die Zotten bilden später einen Teil der Plazenta). Im Anschluss werden diese Zellen untersucht, um frühzeitig chromosomale Veränderungen festzustellen, oder es wird daraus DNS (DNA) für die molekulare Diagnostik isoliert.

Chromosomen: Strukturen im Zellkern, auf denen die Gene (Erbanlagen) angeordnet sind und die damit die Träger der genetischen Information darstellen. Normalerweise enthalten menschliche Zellen 23 Chromosomenpaare. Je ein Chromosom eines Chromosomenpaares stammt von jeweils einem Elternteil (siehe Kapitel 8 und 9).

Diepoxybutan (DEB): ein chemisches Mittel, das die DNS (DNA) in Zellkulturen zerstört und für Diagnosezwecke zur Feststellung von Fanconi-Anämie - sowohl vorgeburtlich als auch nachgeburtlich - verwendet wird. [DEB ist hochgiftig und wird deshalb in zunehmend mehr FA-Diagnoselabors durch das deutlich weniger giftige Mitomycin C ersetzt.]

Differentialblutbild: aus dem Blutaussstrich ermittelte Prozentsätze der Anteile verschiedener Leukozytenarten (u. a. Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten).

DNS (DNA): Die Abkürzungen stehen für „Desoxyribonukleinsäure“ (bzw. im Englischen „deoxyribonucleic acid“). Die DNS (oder auch DNA) ist der Bestandteil in den Chromosomen, welcher den genetischen Code trägt (siehe Kapitel 8 und 9).

Endokrinologie: Lehre von den hormonbildenden Drüsen.

Eosinophile: Eosinophile Granulozyten sind eine Unterform der weißen Blutkörperchen (siehe Abbildung „Hämatopoese“ auf Seite 236).

Erythroblasten: kernhaltige Vorstufen der Erythrozyten.

Erythropoetin (EPO): ein stimulierender Faktor, der die Produktion roter Blutkörperchen beeinflusst.

Erythrozyten (rote Blutkörperchen): Sie durchlaufen verschiedene Stadien, indem sie als Erythroblasten beginnen, sich zu Retikulozyten verändern und schließlich zu Erythrozyten werden.

febril: fieberhaft, fiebrig.

Gene: Erbinheiten, die jeweils den genetischen Code (sozusagen den Plan) für ein bestimmtes Protein in sich tragen. Jede Zelle des Menschen enthält die Gesamtheit seiner Gene [ca. 40.000], aber die meisten davon sind im jeweiligen Zelltyp inaktiv (siehe Kapitel 8 und 9).

Graft-versus-Host-Reaktion (abgekürzt GVH-Reaktion oder GVHD): Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; eine Komplikation bei Knochenmarktransplantationen, welche als Ergebnis einer Reaktion der T-Zellen des Spenders gegen Zellen des Empfängers bzw. des Patienten auftritt. Das Auftreten einer GVH-Reaktion ist wahrscheinlicher, wenn der HLA-Typ nicht optimal übereinstimmt.

Granulozyten: Form der weißen Blutkörperchen, die Basophile, Eosinophile und Neutrophile (Stab- und Segmentkernige) beinhalten und Infektionen bekämpfen.

Hämatokrit: Verhältnis von roten Blutkörperchen zum Plasma im Blut; Anteil der roten Blutkörperchen am Gesamtvolumen des Blutes.

Hämatopoese: die Bildung und Entwicklung von Blutzellen (siehe die Abbildungen „Hämatopoese“ auf den Seiten 236 und 288).

hämatopoetische Wachstumsfaktoren: Substanzen, welche die Blutbildung stimulieren (siehe auch „koloniestimulierende Faktoren“).

Hämoglobin: der sauerstofftransportierende Farbstoff der roten Blutkörperchen. Er bindet Sauerstoff aus den Lungen und gibt ihn an die Körpergewebe ab.

Hämorrhagie: Blutung.

HLA (-Muster): HLA ist die Abkürzung für „human leukocyte antigen“ (humanes Leukozyten Antigen). Die HLA-Gene werden je zur Hälfte von Vater und Mutter ererbt. Diese Hälften werden als Haplotyp bezeichnet und können bei der Vererbung verschiedene Kombinationen bilden (siehe Kapitel 21, Abb. 2, „Vererbung des HLA-Musters“). Vor jeder Transplantation erfolgt eine Gewebe-

typisierung, um festzustellen, wie gut die Gewebemerkmale von Spender und Empfänger übereinstimmen (HLA- Kompatibilität).

HLA-angepasste Thrombozytentransfusion: Transfusion von einem Spender, dessen HLA-Muster dem des Empfängers in den für Thrombozytentransfusionen maßgeblichen Antigengruppen angepasst wurde.

Immunreaktion: die Abwehr des Körpers gegen Krankheiten und Fremdstoffe (transplantiertes Knochenmark eingeschlossen). Substanzen können als „fremd“ erkannt und dann durch andere Zellen vernichtet werden.

Immunsuppression: Unterdrückung oder Abschwächung der normalen Immunreaktion des Körpers. Sie ist erforderlich, um eine Transplantatabstoßung oder eine GVH-Reaktion zu verhindern.

intravenös (i.v.): in eine(r) Vene, z. B. intravenöse Injektion.

Knochenmark: blutbildendes Gewebe in schwammartigen Strukturen der Knocheninnenräume.

Knochenmarkaspiration: Untersuchung, bei der mit einer Punktionsnadel eine Probe des Knochenmarks entnommen und unter dem Mikroskop untersucht wird [die Entnahme wird in zunehmend mehr Kliniken nur noch unter ausreichend örtlicher Betäubung bzw. kurzzeitiger Maskennarkose durchgeführt]. Die Aspirate von Fanconi-Anämie-Patienten werden verwendet, um die Zellen im Knochenmark spezifisch zu untersuchen und u. a. mögliche Veränderungen an den Chromosomen festzustellen.

Knochenmarkbiopsie: Verfahren, bei dem eine spezielle Nadel in den Knochen eingeführt und ein Stück des Knochens (Stanze) mit Knochenmark entnommen wird. Dieser Test ist sehr zweckmäßig, um die Zelldichte im Knochenmark zu beurteilen.

koloniestimulierende Faktoren: (vgl. auch „hämatopoetische Wachstumsfaktoren“ und „Zytokine“); Substanzen, die auf natürliche Weise vom Körper und seit kurzem auch synthetisch erzeugt werden und die Produktion bestimmter Blutzellen stimulieren

(Beispiele hierfür sind G-CSF, GM-CSF, Stammzellfaktor, verschiedene „Interleukine“ etc.).

Komplementationsanalyse: Um herauszufinden, ob zwei Patienten zur gleichen FA-Untergruppe oder zu verschiedenen gehören, werden im Labor einzelne Zellen aus dem Blut des einen Patienten mit Zellen aus dem Blut des anderen zu gemeinsamen Zellen verschmolzen. Zeigen die neu entstandenen Zellen nach der Verschmelzung nicht mehr die für Fanconi-Anämie typischen Chromosomenbrüche (das heißt, waren die Zellen in der Lage, sich gegenseitig zu „komplementieren“), ist offensichtlich, dass beide Patienten nur zu unterschiedlichen Komplementationsgruppen (= Untergruppen) der Fanconi-Anämie gehören können. Bleibt auch nach der Komplementationsanalyse die Chromosomenbrüchigkeit bestehen, steht fest, dass beide Patienten genau im gleichen Gen den FA auslösenden Defekt in sich tragen müssen, was bedeutet, dass sie zur gleichen Komplementationsgruppe gehören.

Komplementationsanalyse (retroviral): Seit 1998 können Zuordnungen für FA-Untergruppen, für die die auslösenden Gene bereits entschlüsselt wurden, auch mit Hilfe von eigens zu diesem Zweck angepassten Retroviren durchgeführt werden (vgl. Kapitel 17).

Komplementationsgruppe (Untergruppe): siehe Erklärungen zur Komplementationsanalyse.

Kortikoide: in der Nebennierenrinde gebildete Steroidhormone (natürliche Kortikoide: z. B. Cortisol; synthetische Kortikoide: z. B. Prednison).

Kreuzprobe: Labortest, bei dem vor einer Bluttransfusion untersucht wird, ob das Blut (rote Blutkörperchen und Serum) des Spenders mit dem des Empfängers verträglich ist.

Kultur: eine Probe von Blut, Urin, Sputum oder Stuhl, die entnommen und im Labor bebrütet wird. Diese „Kultur“ wird dann untersucht, um festzustellen, ob ein Infektionserreger vorliegt und ob bzw. welche Antibiotika angewendet werden sollen.

Leukopenie: niedriger Wert weißer Blutkörperchen.

Leukozyten: siehe weiße Blutkörperchen.

Lymphozyten: Form der weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, indem sie Antikörper und andere schützende Substanzen produzieren. Sie treten in zwei Formen auf: B-Zellen, die bestimmte Antigene erkennen und Antikörper gegen sie bilden, sowie T-Zellen, die ebenfalls Antigene erkennen und direkt als „Killer“-Zellen agieren, aber auch andere Immunzellen regulieren können. Überwiegend befinden sich die Lymphozyten in den Organen des lymphatischen Systems.

Makrophagen: eine Unterform weißer Blutkörperchen, die dem Körper helfen, gegen Bakterien und Infektionen anzukämpfen, indem sie die eindringenden Organismen verschlingen, zur Bekämpfung aufarbeiten und immunregulierende Botenstoffe bilden.

Makrozyten: besonders große Erythrozyten (gemessen als MCV = mittleres korpuskuläres Volumen).

makrozytär: Adjektiv zu Makrozyten.

Megakaryozyten: Vorläufer der Thrombozyten. Diese Riesenzellen schnüren die Plättchen von ihrer Oberfläche ab.

Mitomycin C (MMC): eine Chemikalie, die in ausreichender Dosierung Brüche und Neuzusammensetzungen der Chromosomen in den Zellen verursacht. Weil Fanconi-Anämie-Zellen ungewöhnlich empfindlich auf MMC reagieren, wird dieses Mittel zur Diagnose von FA eingesetzt.

Mutationen: Veränderungen des genetischen Materials. Wenn Keimzellen von Mutationen betroffen sind, werden diese Veränderungen vererbt.

Myelodysplasie (auch Myelodysplastisches Syndrom = MDS): fehlerhafte Produktion und Ausreifung von Blutzellen. Dies führt oft zu einem Mangel an roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen und Blutplättchen. Manchmal kommt es zu Knochenmarkversagen oder zu Leukämie.

Neutropenie: Verminderung der neutrophilen Granulozyten.

Neutrophile: eine Form der weißen Blutkörperchen. Zu ihnen gehören segmentkernige (polymorphkernige) und stabkernige neutrophile Granulozyten. Sie nehmen eine zentrale Stellung im Immunsystem bei der Abwehr von Mikroorganismen ein.

Panzytopenie: starke Verminderung der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen.

peripheres Blut: das im Kreislauf zirkulierende Blut.

Petechien: kleine rote Punkte auf der Hautoberfläche, die durch Blutungen unter der Haut zustande kommen. Diese werden durch niedrige Thrombozytenwerte verursacht.

Phagozytose: „Auffressen von Zellen“, das Verschlucken und Vernichten gefährlicher Mikroorganismen oder Zellen durch bestimmte weiße Blutkörperchen, vor allem durch die Neutrophilen (siehe unter „absolute Neutrophilenzahl“).

Plasma: eine relativ farblose Flüssigkeit, die Wasser, Eiweiße und Salze enthält. Das Plasma bildet zusammen mit den roten Blutkörperchen, den weißen Blutkörperchen und den Blutplättchen das Blut.

Retikulozyten: unreife Erythrozyten.

rezessiv: Eine Gen-Mutation wird rezessiv genannt, wenn zwei Kopien davon notwendig sind, um eine bestimmte Eigenschaft (oder auch Krankheit) zu bedingen. Personen mit einem mutierten und einem normalen Gen erscheinen normal; sie werden „Träger“ genannt.

rote Blutkörperchen (Erythrozyten): Sauerstoff transportierende Zellen im Blut, welche den Farbstoff Hämoglobin enthalten. Sie werden im Knochenmark produziert.

Stroma: stützendes Bindegewebe des Knochenmarks.

stromal: Adjektiv zu Stroma.

Thrombozyten (Blutplättchen): Thrombozyten sind kernlose Blutbestandteile, die durch Freisetzung der Plättchenfaktoren die Blutgerinnung einleiten und Gerinnsel bilden.

Thrombozytopenie: verminderte Blutplättchenzahl.

Thymozyten: Vorstufe der T-Zellen.

T-Zellen: T-Zellen sind Lymphozyten, die für die „zellvermittelten“ Immunreaktionen verantwortlich sind. Sie sind maßgeblich für die Immunabwehr von Viren, Pilzen, Parasiten und bestimmten Bakterien. Wichtige Zellen bei Transplantationsreaktionen (Abstoßung und GVH-Reaktion).

weiße Blutkörperchen (Leukozyten): Blutzellen, die Infektionen bekämpfen; Einteilung in Granulozyten (60-70%), Lymphozyten (20-30%) und Monozyten (2-6%).

Zytokine: (vgl. „hämatopoetische Wachstumsfaktoren“ und „koloniestimulierende Faktoren“); Substanzen, die zu Wachstum und Teilung von Zellen beitragen.

Register

- Aberration** 107, 109f., 116, 123, 133, 235, 308, 310f., 313, 325, 352
absolute Granulozytenzahl 122
absolute Neutrophilenzahl 50, G369, G377
Abstoßung 58f., 61, 120, 201, 208f, 216, 218f., 222f., 233f., 237f., 249f., 255, 257, G374, G378
Abstoßungsrate 234, 237
Abstoßungsreaktion 237f.
Abstoßungsrisiko 120, 218f.
Adenokarzinom 115, 307
Adenom 113, 115, 240, 245, 270, 307, 321
adhärente Zellen 167
adulte Stammzellen 212
Agranulozytose 105
akute GVHD 222f., 234, 250f., 253f.
akute lymphoblastische Leukämie (ALL) 106
akute myeloische Leukämie (AML) 2, 45, 53, 105ff., 110f., 113, 119, 132f., 140, 223, 225, 227, 245, 295, 299, 323, G369,
alkylierende Substanzen 250
ALL (akute lymphoblastische Leukämie) 106
Allele 180, 192, 199, 202, 204, 206, 208f., 313
allogene Stammzellen 293
allogene Transplantation 215f., 258., 293, 322ff.
Alloimmunisierung 120f.
Alpha-Fetoprotein 270, 308
Alpha-Gen 203
Alpha-Kette 202, 204
Aminocapronsäure (Amicar) 122, 157f., 330, 332
Aminosäuren, -austausch 177f.
AML (akute myeloische Leukämie) 2, 45, 53, 105ff., 110f., 113, 119, 132f., 140, 223, 225, 227, 245, 295, 299, 323, G369,
Amnionflüssigkeit (Fruchtwasser) 100, 165, 185, G369
Amnionzellen 188
Amniozentese (Fruchtwaspunktion) 41, 165, 183, 185f., G369
Analgosedierung 123
Anämie 37ff., 45ff., 51, 57, 59, 99, 105f., 108, 119, 121, 123, 208, 221, 235, 240f., 249, 268, 297, 303f., 308, 321f., 324f., 352, G370
Anämie, -aplastische (AA) 37ff., 45f., 48f., 51, 105f., 108, 123, 208, 221, 225, 235, 240, 249, 268, 303f., 308, 321f., 324f., G370
Anämie, Mittelmeer- (Thalassämie) 106, 121
Anämie, -perniziosaartige 304, 352, 356
Anapolon® (androgener Wirkstoff Oxymetholon) 62

HINWEIS: Leser, die zu bestimmten Sachwörtern Kapitel und Seiten suchen, die sich schwerpunktmäßig mit diesen Begriffen befassen, sollten sich auf Seitenangaben mit einem oder zwei „f“ konzentrieren. Hier wird der gleiche Begriff auf einer bzw. mehreren nachfolgenden Seiten häufiger verwendet. Seitenzahlen mit einem vorangestellten „G“ beziehen sich auf das Glossar (ab Seite 369), in dem die Bedeutung der jeweiligen Begriffe für Nicht-mediziner erklärt wird.

- Androgen (z. B. Oxymetholon, Danazol) 28, 57, 60, 62ff., 93, 112ff., 116, 118ff., 125f., 218, 222, 227, 229, 238, 240, 242, 256, 259, 262, 269f., 321, 330, G370
- Androgentherapie, -behandlung 28, 60, 63, 93, 112f., 118, 120, 125f., 218, 229, 256, 269f., 321
- Anomalie 37f., 42, 53, 128, 244, 304ff., 308
- Anomalie, klonal 53
- Antigen 120, 202, 204, G370, G374, G376
- Antikörper 151, 171, 180, 205, 217, G370f., G376
- Antithymozytenglobulin (ATG) 223, 252, 258, 323
- Apherese (Blutwäsche) 121, 213, 231, 291
- Aplasie 106, 109, 111, 113, 121, 325, G370
- aplastisch (zellarm) 227, 298
- Asservierung 255
- aplastische Anämie (AA) 37ff., 45f., 48f., 51, 105f., 108, 123, 208, 221, 225, 235, 240, 249, 268, 303f., 308, 321f., 324f., G370
- Aspergillose 233, 253
- ATG (Antithymozytenglobulin) 223, 225, 233, 252
- autologe (Blut-)Stammzelle 255, 288f., 293, 296f.
- autologe Transplantation 215
- autosomal 37, 97, 99ff., 192, 239, 325, G371
- Azathioprin 254
- Bande** 136f., 141, 181
- Baseline-Test (Basis-Test) G371
- Basen 104, 138, 177f., 192, 196
- Basenaustausch 177f.
- Basisuntersuchung 89f., 93f.
- Basophile G371, G373
- Bestrahlung (Radio- / Chemotherapie) 39, 61, 111, 119f., 127f., 201, 213, 217, 222, 224f., 228, 242, 249f., 252ff., 257, 272, 275, 288f., 291, 307, 309
- Biopsie 41, 48f., 100, 115, 155f., 165, 183, 185ff., 233, 245, 278f., G370, G372, G375
- Biopsie, Chorionzotten- 41, 185ff., G372
- Biopsie, Haut- 165
- Biopsie, Knochenmark- 48f., 245, G370, G375
- Biopsie, Leber- 115, 233
- Biopsie, Schleimhaut- 278f.
- Biopsie, Zahnfleisch- 156
- Blasten 58, 107, 295, G369, G371f.
- Blutbild 49ff., 62, 85, 105f., 108, 110f., 114, 125, 134, 233, 268, 297f., 304, 328, 356, G369, G371ff.
- blutbildend (hämatopoetisch) 37, 63, 111, 162, 166, 173, 194, 212ff., 234, 249f., 256, 287, G369
- Blut-Ferritin-Wert 233
- Blutplättchen (Thrombozyten) 37, 45ff., 50, 52, 62f., 77, 105, 108, 112ff., 116, 121f., 128, 156f., 195, 222, 230, 239, 261, 288, 294, 297, 327ff., G369, G371, G374, G376ff.
- Blutstammzelle 46f., 60f., 67, 111, 114, 194, 198, 212ff., 231, 234, 237, 248ff., 252, 255f., 287ff., 323, G371
- Bluttransfusion 28, 51, 55, 57, 59f., 120f., 129, 156f., 218, 222, 226f., 239f., 242, 246, 253, 261, 297, 328ff., 332, G374, G376
- Blutwäsche (Apherese) 121, 213, 231, 291

- Brustkrebsgen-2 (BRCA2) 160, 181
- Busulfan 217, 228, 323
- B-Zell-deriviert 191
- B-Zellen (B-Lymphozyten) 162, 165, 170, 191, 197, 288, 293, 297, G371, G376
- Café-au-Lait-Flecken (Milchkaffee-Flecken, Pigmentveränderungen)** 43, 92, 225, 243
- CD34 (+ Zellen, positive Zellen) 165, 223, 231, 291, 293, 295ff., 301, 320, 323
- CGH (Comparative genomische Hybridisierung) 108f., 138, 141f., 144ff., 232, 312
- Chemo- / Radiotherapie (Bestrahlung) 39, 61, 111, 119f., 127f., 201, 213, 217, 222, 224f., 228, 242, 249f., 252ff., 257, 272, 275, 288f., 291, 293, 307, 309
- Chemotherapie, chemotherapeutisch 111, 119, 127, 201, 213, 217, 225, 228, 242, 253, 272, 238, 288f., 291, 307, 321
- Chorionzottenbiopsie (Chorionbiopsie) 41, 100, 183, 185ff., G372
- Chromosomen 103f., G372
- Chromosomenaberration (-Veränderung) 107, 111, 116, 123, 133, 235, 308, 310, 313, 352
- chronische GVHD 222f., 234, 248ff., 253f., 257
- CMV (Zytomegalievirus) 120, 222, 233, 253
- Comparative genomische Hybridisierung (CGH) 108f., 138, 141f., 144ff., 232, 312
- compound heterozygot 180, 189, 192ff., 197, 241, 313
- Computer-Tomographie 85, 233, 246
- Coombs-Test 245
- Cortikosteroide 115
- CY (Cyclophosphamid, Zyklophosphamid) 198, 221ff., 235, 249f., 258, 322f.
- Danazol (Androgen)** 114, 125
- Deletion 177, 192, 311, 314f., 326
- Depletion 59, 61, 120
- Desferal 233
- Diepoxybutan (DEB) 40, 89, 188, 190f., 225, 232, 242, 245, 305, 310, 312f., G372
- Differentialblutbild 50, 245, G369, G371f.
- DNA-Interstrangvernetzung 282ff.
- DNS (DNA, Erbsubstanz) 103f., G369, G372
- Durchflusszytometrie 90, 165, 175, 225, 232, 268
- durchflusszytometrisch 41, 171, 232
- Dysplasien 227, 278
- dysplastisch 106, 227, 230, 244
- Ebstein-Barr-Virus (EBV)** 162, 170f.
- EBV-Transformierung 162, 170
- Eiweiß (Proteine) 65ff., 103f., 141, 151, 160, 170f., 175, 177f., 180f., 202, 204, 225, 242, 263ff., 270, 281f., 284f., 291, 298, 304, 310f., 315ff., 319f., 325, G373, G377
- Elektrolyte 245, 252, 332
- embryonale Stammzellen 212
- Endokrinologie (Endokrinologie) 93, 151, G372
- Enzyme 100, 228, 245, 281, 311
- Eosinophile 251, G372f.
- Epiphysen-Schluss 113, 115
- Erythroblasten G372f.

- Erythropoese 121, 304, 308, 318
 Erythropoetin (EPO) 64, 121, 229, G372
 Erythrozyten (rote Blutkörperchen) 45ff., 52, 105f., 110, 112, 119f., 194, 242, 288, 294, 297, G369, G371ff., G376, G378
 Erythrozytentransfusion 120
 etablierte Zelllinien 162, 171, 175
 Exon 108, 174, 176, 196, 239, 314f., 318f.
- febril G372
 fetales Hämoglobin 48
 Fibrinfäden 327
 Fibroblasten (Hautzellen) 40, 165f., 172f., 176, 190f., 219, 226, 231, 282, 308ff.
 Fibronektin 291, 293, 300
 FISH (Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung) 2, 107f., 138ff., 143, 145ff., 232
 Fludarabin (FLU) 59, 61, 217, 223, 235, 238, 249, 259, 322ff.
 Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung (FISH) 2, 107f., 138ff., 143, 145ff., 232
 Fruchtwasser (Amnionflüssigkeit) 100, 165, 185, G369
 Fruchtwasserpunktion (Amniozentese) 41, 165, 183, 185f., G369
- G2-Phase 41, 90, 190f., 225, 309ff.
 Ganzkörperbestrahlung (TBI) 217, 228, 249, 254
 G-CSF 63ff., 115f., 122, 165, 213, 229f., 291, 308, G375
 Gene 37ff., 103ff., G373
 Genkonversion 196f.
 Genomhybridisierung, vergleichende (CGH) 108f., 138, 141f., 144ff., 232, 312
 Genterapie 57, 65, 67f., 91, 168f., 189, 194, 216, 255f., 287ff., 320
 Glukose-Intoleranz 224
 GM-CSF 63ff., 115f., 165, 213, 229f., 291, 308, 321, G375
 Graft-Versus-Host-Reaktion / -Disease (GVH, GVHD) 58, 61, 112, 201, 208f., 214, 216, 222ff., 230f., 233ff., 238, 248ff., 257, 289, 323f., G373f., G378
 Granulozyten 47, 50, 65, 105, 108, 110, 112, 115f., 122, 132, 194, 222, 226, 288, 291, 294, 297, G369, G371ff., G377f.
 GVH, GVHD - siehe Graft-Versus-Host-Reaktion / -Disease
- Hämatokrit G370, G373
 Hämatologe 81, 92f., 107, 109, 117ff., 155ff., 262
 Hämatopoese 46, 287f., 298, G373
 hämatopoetische Stammzellen 287ff., 300
 hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) 57, 111, 119, 165, 201f., 209, 211ff., 221ff., 237ff., 287ff., 293, 299, 324
 hämatopoetische Wachstumsfaktoren 63, 65, G373
 hämatopoetische Zellen 173
 Hämochromatose 233
 Hämoglobin 48, 63, 108, 110, 112ff. 116, 118ff., 226, 239, G370f., G373, G378
 Hämorrhagie 48, G374
 Haplotyp, haploidentisch 202ff., 248, G374

- Hautbiopsat 175
Hautzellen (Fibroblasten) 40,
165ff., 172f., 176, 192f., 219,
226, 231, 282, 308ff.
Heparin-Blutprobe 170, 175
heterozygot, Heterozygotie 174,
180, 189f., 192ff., 197, 232, 241,
309f., 313, 325
HLA (-Muster, -System) 58ff., 90,
118, 188, 202ff., 216, 229ff., 237,
246ff., 313, 322ff., G370, G373f.
HLA-Allel 204, 206, 209
HLA-angepasste Thrombozyten-
transfusion G374
hochpolymorph 179
homozygot, Homozygotie 180, 189,
192f., 197, 241, 309f., 313
HPV (Humanes Papilloma-Virus)
262, 268, 276, 306
HSCT (Stammzelltransplantation)
57, 111, 119, 165, 170, 201ff.,
209, 211ff., 221ff., 237ff., 287ff.,
293, 299, 324
hybridisiert, Hybridisierung 107f.,
138f., 141ff., 232
Hyperpigmentierung 43
Hypogonadismus 44, 128
Hypopigmentierung 43
hypoplastisch 42, 319
Immunreaktion / -abwehr 50, 132,
201, G374, G378
Immunsuppression 201, 209, 217,
253, 291, G374
Immunsystem 58, 249f., 252, 273,
287ff., 291ff., 297, G377
Immunzellen 201, 250, 288, G376
Induktions-Chemotherapie 119
Insertion 177
Insulin 224
Interleukin 64, 230, 292, 307f., G375
Interphase FISH 138, 140, 145
interstitielle Pneumonie 223
intestinale Blutung 251
intragenes Crossover 193f., 197
intravenös (i.v.) 121, 123, G374
Intronbereich 176
In-Vitro-Fertilisation / -Befruchtung
(IVF) 186, 215, 234
Isolex 223
IVF - siehe In-Vitro-Fertilisation / -
Befruchtung
karzinogen, Karzinogene 95f.
Karzinom (Krebs), Genitalbereich
45, 68, 224, 262, 268, 274
Karzinom (Krebs), Mund-
höhle / Mundbereich 45, 68,
112, 155, 224, 241f. 246, 254,
271ff, 274ff.
Karzinom (Krebs), Schleimhaut
155, 224, 231, 242f., 245, 254,
271ff., 275ff.
Kernspintomographie 85, 233
Klon 53, 116, 227, 246, 267
klonale Anomalie 53
klonale chromosomale
Veränderung 49, 53f., 111, 116,
131f., 134, 141, 267, 268, 313
KMT (Knochenmarktransplantation)
28, 41, 53f., 57ff., 68, 78, 83, 85,
90, 111, 118, 132f., 140, 148,
166, 198, 211, 213, 221ff., 268,
322ff., 330, 357f., G370, G373
Knochenmark 28, 37ff., 45ff., 51ff.,
54, 57ff., 68, 78, 83, 85, 90,
105ff., 116ff., 123, 128, 131ff.,
140ff., 165f., 179, 187, 189,
197f., 211ff., 219, 221, 223,
225ff., 230ff., 237ff., 245ff., 255f.,
262, 264, 267, 287, 290ff., 298,
313, 322ff., 330, 357ff., G369ff.

- Knochenmarkabstoßung 233
 Knochenmarkanalyse 110, 123, 137f.
 Knochenmarkaspirat, -aspiration (Knochenmarkpunktion) 48f., 53, 85, 123, 147, 245, 268, G374
 Knochenmarkbiopsie (Knochenmarkstanze) 48f., 109, 268, G375
 Knochenmarkentnahme 134f., 291
 Knochenmarkpunktion - siehe Knochenmarkaspiration
 Knochenmarkspender 52f., 58, 61, 116ff., 187, 219, 228, 246ff., 336
 Knochenmarkstanze - siehe Knochenmarkbiopsie
 knochenmarktoxisch 106
 Knochenmarktransplantation - siehe KMT
 Knochenmarkuntersuchung 45, 49, 90, 109ff., 116, 118, 134, 232, 245, 267f.
 Knochenmarkversagen 37ff., 47, 51, 57, 68, 105, 108ff., 117ff., 128, 138, 145, 179, 213, 221, 226, 232, 237ff., 246, 377
 Knochenmarkzellen 45, 49, 53, 57, 106f., 132, 134f., 141ff., 198, 212f., 227, 232, 262, G370
 Knochenmarkzytogenetik 268
 koloniestimulierende Faktoren (z. B. G-CSF, GM-CSF) 63ff., 115f., 122, 165, 213, 229f., 291, 308, 321, G373, G375, G378
 Komplementationsanalyse 91, 160, 163, 165ff., 172, 175, G375
 Komplementationsgruppe (Untergruppe) 65ff., 91, 106, 118, 132f., 148, 159ff., 173ff., 188, 192ff., 197, 242, 256, 265, 284, 299, 314, 358, G375
 Konditionierung (Vorbehandlung) 58ff., 111, 119, 198, 209, 217, 221ff., 228, 238, 249f., 254, 257, 288f., 291, 293
 Kortikoide 57, 63, G376
 Kortison (Steroide) 115, 125f., 223, 233, 242, 252, 254, 321, G376
 krebserregend, krebserzeugend 95, 127, 276
 Krebs (Karzinom), Genitalbereich 45, 68, 224, 262, 268, 274
 Krebs (Karzinom), Mundhöhle / Mundbereich 45, 68, 112, 155, 224, 241ff., 246, 254, 271ff., 274ff.
 Krebs (Karzinom), Schleimhaut 155, 224, 231, 242f., 245, 254, 271ff., 275ff.
 Krebserkennung 28
 Krebserkrankung 45, 54, 57, 68, 127, 155, 240ff., 257, 262ff., 267ff., 271, 274
 Krebsrisiko 38, 61, 68, 95, 127, 198, 254, 278
 Kreuzprobe G376
 Kultur (z. B. Blutkultur) 122, 151, 162, 165ff., 171, 175, 185f., 206, 282, 291, 293, 298, G372, G376
 Leber 63, 91, 113, 115, 228f., 233f., 236, 241f., 245, 251, 263, 269f., 317, 321, 335
 Leberadenom, -tumor 113, 115, 240, 245, 269f., 321
 Leberbiopsie 115, 233
 Leberwerte, -enzyme 113, 115, 228, 233, 245, 270

- Leukämie 38, 45, 49, 53, 57ff., 65, 67, 75, 90, 105ff., 109f., 116, 119, 132, 134, 140, 182, 197f., 208, 216, 218, 221, 223, 227f., 232, 239ff., 245f., 249, 267f., 294ff., 298f., 306f., 325, 338, 357, 359, G369, G371, G377
- Leukopenie 47, 239, G375
- Leukoplakie 242, 277
- Leukozyten (weiße Blutkörperchen) 45f., 50, 52, 110, 120, 122, 156, 230, 239, 251, G369, G371f., G376ff.
- Leukozyten-Depletion 120, 122, 323
- lokales Tumor-Rezidiv 278
- lymphatische Zellreihen, Systeme 194, 287f., 293f., 298, 376
- lymphoblastoid 162, 165ff., 171f., 191, 197, 307, 309ff.
- Lymphome 294, 307, 325, 338
- lymphozytär 288, 297
- Lymphozyten 40, 50, 58f., 110, 165, 194, 201f., 206, 209, 214, 219, 223, 225, 288, 297, 309f., 325, G370ff., G376, G378
- Makrophagen** 115, G376
- makrozytär 48, G376
- Makrozyten G376
- Makrozytose 105f.
- maligne Zelle 209, G369
- MCH 110
- MCHC 110
- MCV (mittleres korpuskuläres Volumen) 105, 110, 232, G376
- MDS (Myelodysplasie, myelodysplastisches Syndrom) 45, 53, 58f., 105ff., 109ff., 113, 119, 123, 132ff., 208, 218, 221, 227f. 232, 238f., 241, 246, 249, 267f., 270, 322f., G377
- Megakaryozyten G371, G376
- Melanome 243
- Metaphase 138, 142, 144f., 190
- Metastasen 278
- Methode / Typisierung, serologisch 202, 204ff., 233, 246f.
- Methylprednisolon (Kortison) 223, 252
- Milchkaffee-Flecken (Café-au-Lait-Flecken, Pigmentveränderungen) 43, 92, 225, 243
- Mitomycin C (MMC) 40, 89, 137, 161f., 171f., 188, 190f., 197, 225, 232, 242, 245, 282, 306, 309f., 319f., G372, G377
- Mittelmeeranämie (Thalassämie) 106, 121
- MMC (Mitomycin C) 40, 89, 137, 161f., 171f., 188, 190f., 197, 225, 232, 242, 245, 282, 306, 309f., 319f., G372, G377
- molekulare Selbstkorrektur 192, 194, 196f.
- molekulargenetische Methoden 167, 278f., 290, 295, 297, 366
- molekularzytogenetisch 136, 138f., 141, 147f., 365, 368
- mononukleäre Zellen 171, 308
- Monosomie 7 2, 107, 133, 136, 140f., 146, 227
- Monozyten 110, 288, 294, G372, G378
- Morbidität 118, 254
- morphologisch 64, 108ff.
- Mortalität 118, 254
- Mosaik 40, 137f. 146, 162, 166f., 173, 175, 189ff., 194ff., 219, 225f., 231f., 240, 257, 276, 294, 298, 313
- Mosaikbildung 40, 189, 191f., 196, 198, 219, 294, 298, 313

- Mutationen 104, 159, 166, 169,
 171f., 173ff., 186, 188f., 191ff.,
 196f., 231ff., 239, 241f., 245f.,
 256, 259, 284, 292, 294, 298f.,
 310, 313, 315ff., 325f., G377f.
- Mutationsanalysen 66, 168, 173ff.,
 188, 231f., 241f., 245
- Myeloablation 217
- myelodysplastisches Syndrom
 (MDS, Myelodysplasie) 45, 53,
 58f., 105ff., 109ff., 113, 119, 123,
 132ff., 208, 218, 221, 227f. 232,
 238f., 241, 246, 249, 267f., 270,
 322f., G377
- Neumega** 230
- Neutropenie 47, 57, 105, 116, 122,
 253, 297, 307, G377
- Neutrophile 47, 50, 52, 63f., 239,
 G369, G373, G377
- NHEJ 284
- Nukleinsäuren 177, 205, G372
- Nukleotide 176
- omnipotent** 212
- Onkogen 295
- opportunistische Infektionen 252,
 255
- Organtoxizität 221, 223f., 237f., 252
- Oxymetholon (Androgen) 62, 114,
 125, 321
- Panzytopenie** 48, 251, 297, G377
- PAP-Ausstriche 262, 268
- Papilloma-Virus (HPV) 262, 268,
 276, 306
- partielle Monosomie 133
- partielle Trisomie 107
- partiell-identisch, HLA 208
- PCR-Verfahren (Polymerase
 Kettenreaktion) 146f., 206, 233,
 258, 315
- peripheres Blut 61, 107, 111,
 134f., 162, 165f., 170f. 189ff.,
 194, 213f., 219, 231, 248ff. 256,
 291, 296, 308, 320, 323, G370,
 G377
- Petechien 48, G369, G377
- Phagozytose 47, G377
- Phase I/II Studien 119
- Phythämagglutinin 170f.
- PID (Präimplantationsdiagnostik)
 117, 186f., 214f., 234, 256, 312,
 341
- Pigment, -störung, -veränderung
 43, 92, 225, 243, 311
- Pilzinfektion 50, 122, 218, 233,
 253, G378
- Plasma G373, G377
- pluripotente Stammzellen 212,
 287f.
- Polymerase Kettenreaktion (PCR-
 Verfahren) 146f., 206, 233, 258,
 315
- polymorph 178, G377
- Polymorphismen 177ff., 204, 206,
 306, 315
- präemptiv 118
- Präimplantationsdiagnostik
 - siehe PID
- pränatal (vorgeburtlich) 100f., 117,
 169, 174, 183ff., G369, G372
- Pränataldiagnose 92, 100f., 169,
 174, 183ff., G369, G372
- Prednison 63, 115, G376
- primärer Tumor 278
- Proteine (Eiweiße) 38, 65ff., 103f.,
 141, 151, 160, 170f., 175, 177f.,
 180f., 202, 204, 225, 242, 263ff.,
 270, 281f., 284f., 291, 298, 304,
 308, 310f., 315ff., 319f., 325,
 G373, G377
- Pseudotumor cerebri 230

- Radio- / Chemotherapie**
(Bestrahlung) 39, 61, 111, 119f.,
127f., 201, 213, 217, 222, 224f.,
228, 242, 249f., 252ff., 257, 272,
275, 288f., 291, 293, 307, 309
Referenzlinien 162f.
Referenzsequenz 177
Remission 123, 130, 228
Retikulozyten 110, G373, G378
Retinoide 128
retrovirale Komplementations-
analyse 163, 165f.
retrovirale Vektoren 163, 167f., 172,
290, 292f., 298f., 301, 314, 320
retroviraler Gentransfer 297, 320
Retroviren 163f., 167, 170ff., 175,
180, 290ff., 296, G375
rezessiv 37, 97f., 192, 239, G378
rote Blutkörperchen (Erythrozyten)
45f., 52, 105f., 110, 112, 119f.,
194, 242, 288, 294, 297, G369,
G371ff., G376, G378
Rückmutation 173, 196, 294, 298
- Schleimhautentzündung** 222, 234,
251, 271, 274
Schleimhautkarzinom, -krebs,
-tumore 155, 224, 231, 242f.,
245, 254, 271ff., 275f.
Schleimhautstammzelle 276f.
Schwesterchromatid 284
Screening 117, 182, 183, 279, 316
Sedierung 123
serologische Methode / Typisierung
202, 204ff., 233, 246f.
Serumkrankheit 234
Skoliose 42
SKY (Spektral-Karyotypisierung)
108
somatische Gentherapie 287, 289,
296
somatisches Mosaik 162, 166,
173, 190, 313
Spektral-Karyotypisierung (SKY) 108
Spleißmutation 174, 177, 181
squamöses Zellkarzinom 68, 112,
271ff.
Stammzellen 46f., 60f., 111, 189,
194, 198, 209, 211ff., 231, 248ff.,
252, 255f., 276ff., 287ff., 323, G371
Stammzellen, totipotent 212
Stammzellen, adult 212
Stammzellen, allogene 293
Stammzellen, autolog 255, 288f.,
293, 296f.
Stammzellen, embryonal 212
Stammzelltransplantation (HSCT)
57, 111, 119, 165, 201ff., 211ff.,
221ff., 237ff., 287ff., 293, 299, 324
Steroide (Kortison) 115, 125, 233,
242, 254, 321, G376
Stromazellen 47, 212f., G377
stromal G377
- TBI (Ganzkörperbestrahlung)** 217,
228, 249, 254
Thalassämie (Mittelmeeranämie)
106, 120
Thrombopoese 121
Thrombozyten (Blutplättchen) 37,
45f., 50, 52, 62f., 77, 105, 108,
112f., 121f., 128, 156f., 194, 222,
230, 239, 261, 288, 294, 327f.,
332, G369, G371, G374, G376ff.
Thrombozytengabe 122
Thrombozytenkonzentrat 121f., 330
Thrombozytentransfusion 156f.,
261, 328ff., G374
Thrombozytopenie 48, 57, 105,
121, 125, 297, G378
Thymozyten G378
totipotente Stammzelle 212

- toxisch 95, 106, 111, 128, 168,
209, 222, 230, 276
- Toxizität 218, 221, 223f., 237f., 252,
289
- Transaminasen 113, 115
- Transfusion 28, 51, 55, 59f.,
120f., 129, 156f., 218, 222, 226f.,
239f., 242, 246, 253, 261, 293,
297, 328ff, 332, G374, G376
- Transplantatabstoßung 59, 61,
208f., 222f., 250, 255, 257, G374
- Transplantation, allogene 215f.,
257ff., 293, 322f.
- Transplantation, autolog 215
- Trisomie 2, 107, 136
- Typisierung, serologisch
202, 205f., 233, 246f.
- T-Zell-Depletion 59, 61, 323
- T-Zellen (T-Lymphozyten) 58f.,
165ff., 201ff., 217, 223ff., 231ff.,
250, 253, 293, 309, G378
- überpigmentiert 243
- Ubiquitin 284, 318
- Untergruppe (Komple-
mentationsgruppe) 65ff., 91,
106, 118, 132f., 148, 159ff., 173ff.,
188, 193ff., 197, 242, 256, 265,
284, 299, 314, 358, G375
- unterpigmentiert 243
- Vorbehandlung (Konditionierung)**
58ff., 111, 119, 198, 209, 217,
221ff., 228, 238, 249f., 254,
257, 288f., 291, 293
- Wachstumsvorteil** 131, 189, 194,
198
- weiße Blutkörperchen (Leukozyten)
45f., 50, 52, 110, 120, 122, 156, 230,
239, 251, G369, G371f., G376ff
- Western-Blots 170f., 180ff., 225,
312
- Wild-Typ 192, 196, 294, 318
- zellarm (aplastisch)** 227, 298
- Zelldichte 49, 268, G375
- Zellen, adhärenz 167
- Zellhybride 162, 168
- Zellkarzinome, squamös 68, 112,
271ff.
- Zellklon 227, 246
- Zelllinien, etabliert 162, 165f., 171,
175, 180, 182, 191, 227, 294
- Zellmorphologie 134
- Zellreihen / Systeme, lymphatisch
194, 287, 293f., 298, G376
- Zellzyklus, -defekt, -störung 41,
171, 190ff., 197, 282, 310, 312
- Zyklophosphamid (CY,
Cyclophosphamid) 198, 221ff.,
235, 249f., 258, 322f.
- Zyklosporin 223, 233, 252
- zytogenetisch, Zytogenetik 64,
107ff., 116, 134ff., 148, 218, 227,
230, 232, 245f., 267f., 312, 365,
368
- zytogenetische Aberrationen 107,
110, 116
- Zytokine 57, 64f., 115f., 118, 214,
229f., 238, 321, G375, G378
- zytologisch, Zytologie 109, 134,
147, 232
- Zytomegalie-Virus (CMV) 120, 222,
233, 253
- Zytopenie 45, 48, 57, 105f., 108f.,
112, 121, 125, 226f., 239, 251,
297, G377f.

Fanconi-Anämie Defekte Gene

Nicht selten bewirken schon winzig kleine Veränderungen (Mutationen) in den Fanconi-Anämie-Genen, dass ein Kind von der Krankheit betroffen ist. Allerdings nur, wenn es von beiden Elternteilen im gleichen Gen Abweichungen vererbt bekommen hat. Aufgabe der Mutationsanalyse ist es, diese krankheitsauslösenden Veränderungen aufzuspüren.

(vgl. Kapitel 18)

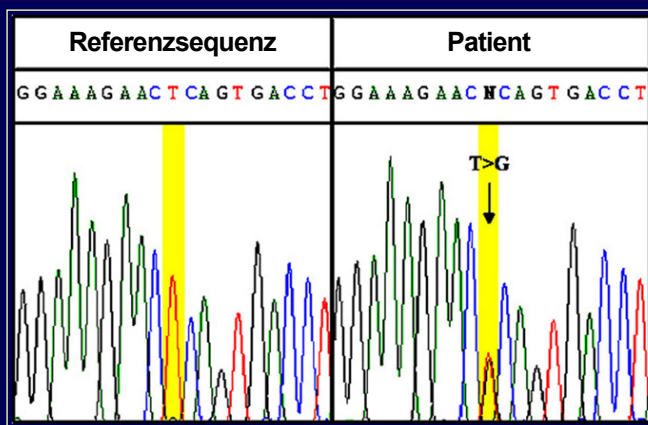


Abb. 1c (zu Kapitel 18): Jeder einzelne Abschnitt wird sequenziert und mit der Referenzsequenz verglichen. Der dargestellte Sequenzabschnitt zeigt eine heterozygote (auf einem Allel liegende) Basenänderung in der Patienten-Sequenz im Vergleich zur Referenzsequenz. Das „G“ auf dem einen Allel ist überlagert von dem „T“ des anderen Allels.



Christian hat allen Grund zum Lachen. Nach jahrelangen Bluttransfusionen und vielen schweren Infekten konnte für ihn über die weltweit vernetzten Spenderregister ein gewebeverträglicher Fremdspender gefunden und eine erfolgreiche Knochenmarktransplantation durchgeführt werden.