

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	S. 6
1.1.	Epidemiologie myelodysplastischer Syndrome	S. 6
1.2.	Pathogenese	S. 7
1.2.1.	Maligne Transformation hämatopoetischer Stammzellen	S. 8
1.2.2.	Wachstums- und Differenzierungsstörungen	S. 8
1.2.3.	Chromosomenanomalien	S. 10
1.2.4.	Molekulare Anomalien	S. 11
1.2.5.	Genetische Instabilität	S. 11
1.3.	Diagnostische Kriterien und Klassifikation	S. 13
1.4.	Klinische Verlaufsformen und Prognose	S. 13
1.5.	Therapeutische Optionen	S. 15
1.6.	Fragestellungen und Ziele	S. 17
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	S. 18
2.1.	Verwendete Substanzen	S. 18
2.1.1.	Chemische Reagenzien	S. 18
2.1.2.	Wachstumsfaktoren	S. 18
2.1.3.	Monoklonale Antikörper und konjugierte Farbstoffe	S. 19
2.1.4.	Sonden für die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung	S. 19
2.1.5.	Geräte	S. 19
2.2.	Chromosomenanalyse	S. 20
2.2.1.	Zellkulturen	S. 20
2.2.1.1.	Standard-Zellkulturen für die zytogenetische Diagnostik	S. 20
2.2.1.2.	Stammzellkulturen	S. 20
2.2.2.	Aufarbeitung der kultivierten Zellen	S. 21
2.2.3.	Chromosomenbänderungstechnik	S. 21
2.2.4.	Auswertung der gebänderten Chromosomenpräparate	S. 21
2.2.5.	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)	S. 22
2.3.	Stammzellaufarbeitung	S. 23
2.3.1.	Immunphänotypisierung	S. 23
2.3.2.	Zellsortierung	S. 23
2.4.	Untersuchungen zur Strahlensensibilität von MDS-Lymphozyten	S. 24
2.4.1.	Zellkulturen	S. 24
2.4.2.	Bestrahlungsversuche	S. 25
2.4.3.	Analyse der Chromosomenschädigung	S. 26
2.4.3.1.	Fotodokumentation	S. 26
2.4.3.2.	Auswertung der Metaphasen	S. 26
2.4.4.	Zellzyklusanalyse	S. 28

2.4.4.1.	Aufarbeitung der Zellkulturen für die ICP	S. 28
2.4.4.2.	ICP-Messungen	S. 29
2.4.4.3.	Auswertung der ICP-Analysen	S. 30
2.4.5.	Reparatur-Index	S. 30
2.5.	Statistische Berechnungen	S. 31
2.5.1.	Spontane genetische Instabilität und Strahlensensibilität bei MDS	S. 31
2.5.2.	Bruchpunktverteilung	S. 31
2.5.3.	Überlebenszeiten zytogenetischer Subgruppen bei MDS	S. 31
2.6.	Patienten	S. 32
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>S. 33</b>
3.1.	Zytogenetische Anomalien in Stammzellsubpopulationen bei MDS und sekundärer AML nach MDS im Vergleich zu de novo AML	S. 33
3.1.1.	Stammzellgenetik bei AML	S. 34
3.1.1.1.	Stammzellen mit dem Immunphänotyp CD34+/CD38-	S. 34
3.1.1.2.	Stammzellen mit dem Immunphänotyp CD34+/CD38+	S. 36
3.1.1.3.	Stammzellen mit dem Immunphänotyp CD34+/CD117-/+	S. 37
3.1.1.4.	Stammzellen mit aberranter Antigenexpression	S. 37
3.1.2.	Stammzellgenetik bei MDS	S. 38
3.1.2.1.	Stammzellen mit dem Immunphänotyp CD34+/CD38-/+	S. 38
3.1.2.2.	Stammzellen mit dem Immunphänotyp CD34+/CD117-/+	S. 41
3.1.3.	Mitotische Aktivität der kultivierten Stammzellen	S. 42
3.2.	Genetische Instabilität bei MDS	S. 43
3.2.1.	Spontane Karyotypinstabilität bei MDS	S. 43
3.2.1.1.	Patienten und Kontrollpersonen	S. 43
3.2.1.2.	Sporadische und klonale Chromosomenanomalien	S. 45
3.2.2.	Strahlensensibilität bei MDS	S. 49
3.2.2.1.	Patienten und Kontrollpersonen	S. 49
3.2.2.2.	Zytogenetische Analysen	S. 50
3.2.2.2.1.	Spontane Chromosomenbrüchigkeit	S. 50
3.2.2.2.2.	Vergleich der spontanen Chromosomenbrüchigkeit zwischen MDS-Patienten und Kontrollgruppe	S. 52
3.2.2.2.3.	Chromosomenbruchereignisse nach Bestrahlung mit 0,5 Gy	S. 53
3.2.2.2.4.	Vergleich der Chromosomenbruchereignisse nach Bestrahlung mit 0,5 Gy zwischen MDS-Patienten und Kontrollgruppe	S. 54
3.2.2.2.5.	Lokalisation chromosomaler Bruchpunkte vor und nach Bestrahlung	S. 55
3.2.2.2.6.	Statistische Auswertung der Bruchpunktverteilung nach Bestrahlung	S. 56
3.2.2.3.	Zellzyklusanalysen	S. 57
3.2.2.3.1.	Zellzyklusanalysen bei Patienten mit MDS	S. 57
3.2.2.3.2.	Zellzyklusanalysen bei Kontrollpersonen	S. 59
3.2.2.3.3.	Statistische Auswertung der Zellzyklusanalysen	S. 62
3.2.2.4.	Reparatur-Index	S. 64

3.2.2.4.1.	Statistische Auswertung des Reparatur-Index	S. 65
3.2.2.5.	Einfluss von Alter, Geschlecht und Blastenanteil auf die Untersuchungsergebnisse	S. 65
3.3.	Bedeutung des Karyotyps für den Erkrankungsverlauf bei MDS	S. 66
3.3.1.	Klinische und zytogenetische Charakterisierung der Patienten	S. 66
3.3.2.	Verteilung von Karyotyp-Kategorien in Patientensubgruppen	S. 71
3.3.3.	Korrelation von Überlebenszeiten mit Karyotyp-Kategorien	S. 73
3.3.3.1.	Überlebenszeiten nach allgemeinen Karyotyp-Kategorien	S. 74
3.3.3.2.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von distinkten Chromosomenanomalien	S. 80
3.3.3.3.	Überlebenszeiten entsprechend zytogenetischen Prognosegruppen	S. 92
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	S. 94
4.1.	Das Stammzellkompartiment als Ausgangspunkt der malignen Transformation bei MDS und AML	S. 94
4.2.	Genetische Instabilität bei MDS	S.102
4.2.1.	Spontane genetische Instabilität	S.103
4.2.2.	Durch $\gamma$ -Bestrahlung induzierte genetische Instabilität bei MDS	S.104
4.2.3.	Genetische Instabilität und Pathogenese	S.107
4.3.	Bedeutung von Chromosomenanomalien für den Erkrankungsverlauf von myelodysplastischen Syndromen	S.112
4.3.1.	Klinische Konsequenzen von Chromosomenanalysen	S.123
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	S.125
<b>6.</b>	<b>Anhang</b>	
6.1.	Dokumentationsbogen „Chromosomenanalyse bei MDS“	
6.2.	Danksagungen	
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	