

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|-------|
| 1. | Einleitung | 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 |
| | | |
| 2. | Material und Methoden | 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 |
| 3. | Ergebnisse | S. 33 |
| 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 |
| 4. | Diskussion | 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 γ -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 |
| 5. | Zusammenfassung | S.125 |
| 6. | Anhang | |
| 6.1. | Dokumentationsbogen „Chromosomenanalyse bei MDS“ | |
| 6.2. | Danksagungen | |
| 7. | Literaturverzeichnis | |