

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
und dem Institut für Medizinische Genetik
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Chromosomale Aberrationen in Hautfibroblasten nach
Konditionierung mit Hochdosis-Chemotherapie und
Ganzkörperbestrahlung bei allogener Stammzelltransplantation**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Pross

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Arnold
2. Prof. Dr. med. E. Schröck
3. Prof. Dr. med. G. Thiel

Datum der Promotion: 22.06.2007

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	<i>Die Knochenmarktransplantation im Rahmen der Leukämiebehandlung</i>	6
1.2	<i>Wirkung von ionisierender Strahlung auf den menschlichen Organismus</i>	8
1.3	<i>Strukturelle Chromosomenaberrationen</i>	10
1.3.1	Theorien zur Entstehung von strukturellen Chromosomenaberrationen.....	10
1.3.2	Klassifizierung von strukturellen Chromosomenaberrationen.....	10
1.3.3	Bruchpunktlokalisierung und „fragile sites“	12
1.3.4	Chromosomenaberrationen im Zusammenhang mit malignen Tumoren.....	13
1.4	<i>Das Hautorgan</i>	15
1.5	<i>Bisherige Untersuchungen zu Chromosomenaberrationen nach Bestrahlung</i>	16
1.5.1	In Zellen des hämatopoetischen Systems.....	16
1.5.2	In Fibroblasten.....	17
2	AUFGABENSTELLUNG	20
3	MATERIAL UND METHODEN	21
3.1	<i>Ganzkörperbestrahlung</i>	21
3.2	<i>Immunsuppression</i>	21
3.3	<i>Beschreibung des Patientenkollektivs</i>	22
3.3.1	Prospektivkollektiv.....	22
3.3.2	Retrospektivkollektiv	24
3.4	<i>Material</i>	26
3.4.1	Verwendete Geräte	27
3.4.2	Verwendete Chemikalien	27
3.4.3	Verwendetes Enzym.....	27
3.4.4	Verwendete Lösungen.....	27
3.4.5	Verwendete Nährmedien.....	28
3.4.6	Verwendetes Karyotypisierungssystem	28
3.5	<i>Methoden</i>	28
3.5.1	Gewinnung der Hautproben	28
3.5.2	Zellkultur.....	29
3.5.3	Chromosomenaufarbeitung	30
3.5.4	Giemsa-Färbung der Metaphasenpräparate.....	31

3.5.5	Auswahl der Metaphasen	31
3.5.6	Statistik.....	31
4	ERGEBNISSE	33
4.1	<i>Ergebnisse der zytogenetischen Auswertung</i>	33
4.1.1	Prospektivkollektiv.....	34
4.1.1.1	Untersuchungszeitpunkt vor Ganzkörperbestrahlung	36
4.1.1.2	Untersuchungszeitpunkt drei bis sechs Monate nach Ganzkörperbestrahlung.....	37
4.1.1.3	Untersuchungszeitpunkt zwölf Monate nach Ganzkörperbestrahlung.....	38
4.1.2	Retrospektivkollektiv	40
4.2	<i>Zeitverlauf der Ergebnisse</i>	43
4.2.1	Vergleich des Prozentsatzes aberranter Zellen.....	43
4.2.1.1	Innerhalb des Prospektivkollektivs	43
4.2.1.2	Zwischen Prospektiv- und Retrospektivkollektiv	44
4.2.2	Vergleich der durchschnittlichen Anzahl der Bruchpunkte	45
4.2.2.1	Innerhalb des Prospektivkollektivs	45
4.2.2.2	Zwischen Prospektiv- und Retrospektivkollektiv	45
4.3	<i>Einfluss klinischer Parameter</i>	46
4.3.1	Prospektivkollektiv.....	47
4.3.2	Retrospektivkollektiv	49
4.4	<i>Typen chromosomaler Aberrationen und ihre Häufigkeit</i>	50
4.5	<i>Bruchpunktanalyse</i>	51
4.5.1	Lokalisation und Anzahl der Bruchereignisse	51
4.5.2	Ideogramme.....	53
4.5.2.1	Intraindividuelle Häufung von Bruchpunkten.....	54
4.5.2.2	Interindividuelle Häufung von Bruchpunkten.....	55
5	DISKUSSION	68
5.1	<i>Methodische Aspekte</i>	68
5.1.1	Problem der Übertragbarkeit der <i>in vitro</i> gewonnenen Ergebnisse auf die Situation <i>in vivo</i>	68
5.1.2	Untersuchte Zellart	69
5.1.3	Unterschiedliche Entnahmestellen der Hautbiopsien.....	69
5.1.4	Grenzen der G-Bandentechnik	69

5.2	<i>Nachweis zytogenetischer Aberrationen in Hautfibroblasten bei Patienten vor und nach Ganzkörperbestrahlung.....</i>	70
5.2.1	Zytogenetische Aberrationen in Hautfibroblasten bei unbestrahlten Patienten	70
5.2.2	Zytogenetische Aberrationen in Hautfibroblasten nach Bestrahlung	71
5.3	<i>Art der nachgewiesenen zytogenetischen Aberrationen.....</i>	73
5.3.1	Stabile versus instabile Chromosomenaberrationen	73
5.3.2	Typen stabiler struktureller Chromosomenaberrationen.....	76
5.3.3	Klonale Veränderungen.....	77
5.4	<i>Verteilung der Bruchpunkte</i>	78
5.5	<i>Entwicklung der zytogenetischen Aberrationen im zeitlichen Verlauf.....</i>	80
5.6	<i>Einfluss klinischer Faktoren auf das Ausmaß der zytogenetischen Aberrationen</i>	83
6	ZUSAMMENFASSUNG	85
7	LITERATURVERZEICHNIS	87
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	100
	DANKSAGUNG	
	LEBENS LAUF	
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	