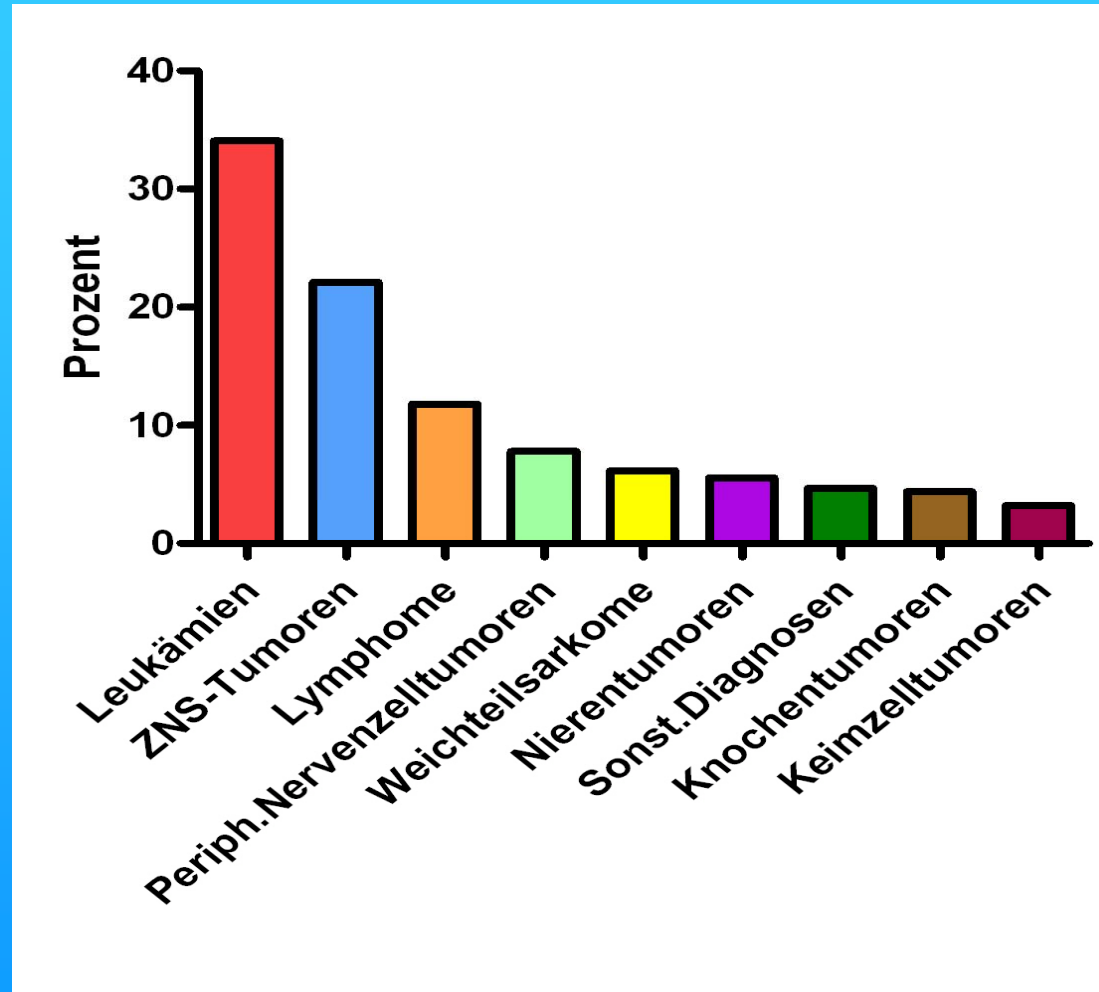


Strahlenbiologische Grundlagen

Wolfgang-Ulrich Müller



Häufigkeit von Tumoren im Kindesalter (auf der Basis der Jahre 1997-2006)



(Quelle: Robert-Koch-Institut basierend auf den Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters, Mainz)



Häufigkeit von Leukämien im Kindesalter

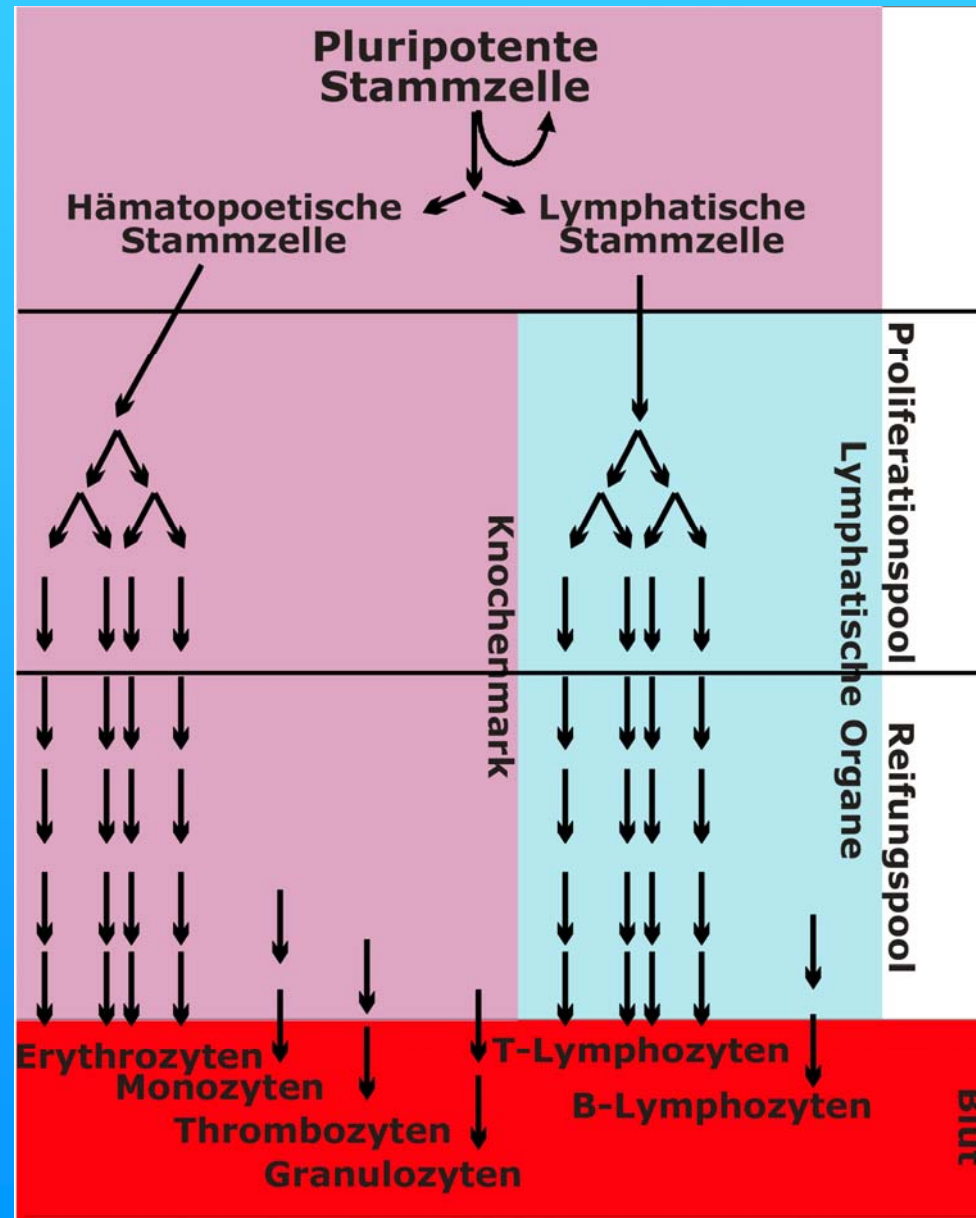
- Leukämien im Kindesalter sind ausgesprochen selten!

| <u>Alter</u> | <u>Fälle pro Jahr</u> |
|----------------|-----------------------|
| unter 1 Jahr | 4 pro 100.000 |
| 1 bis 4 Jahre | 9 pro 100.000 |
| 0 bis 15 Jahre | 5 pro 100.000 |

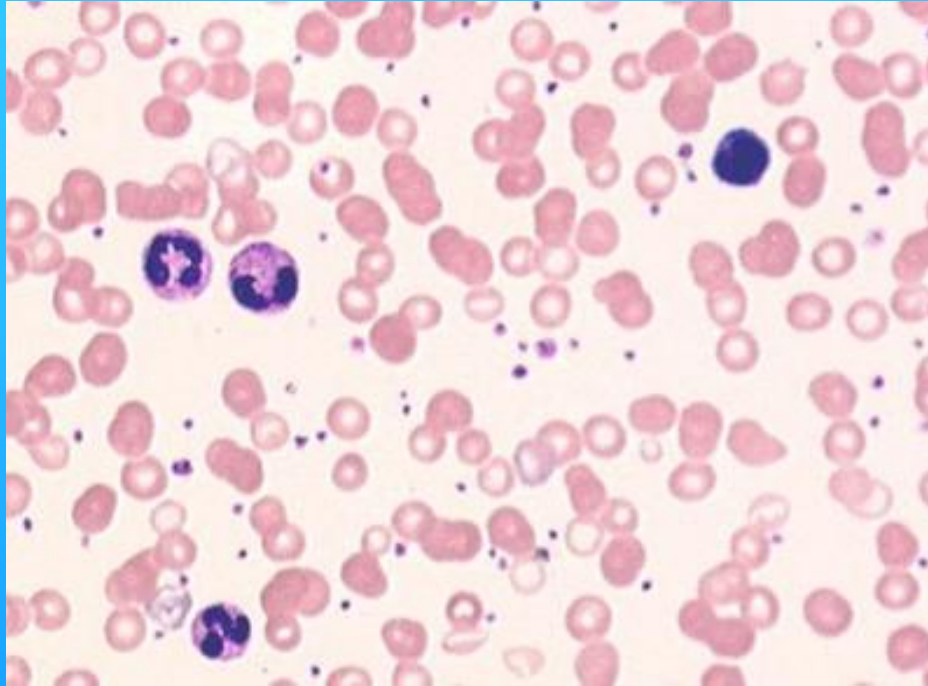
Unterschiede zwischen Leukämien bei Kindern und Erwachsenen

- Bei Kindern treten fast ausschließlich die akuten Formen (insbesondere ALL und in geringerem Ausmaß AML) auf, während beim Erwachsenen chronische Formen (CML und CLL) häufig sind.
- Die Latenzzeiten sind bei Kindern deutlich kürzer als beim Erwachsenen; selbst Säuglinge können eine Leukämie entwickeln.

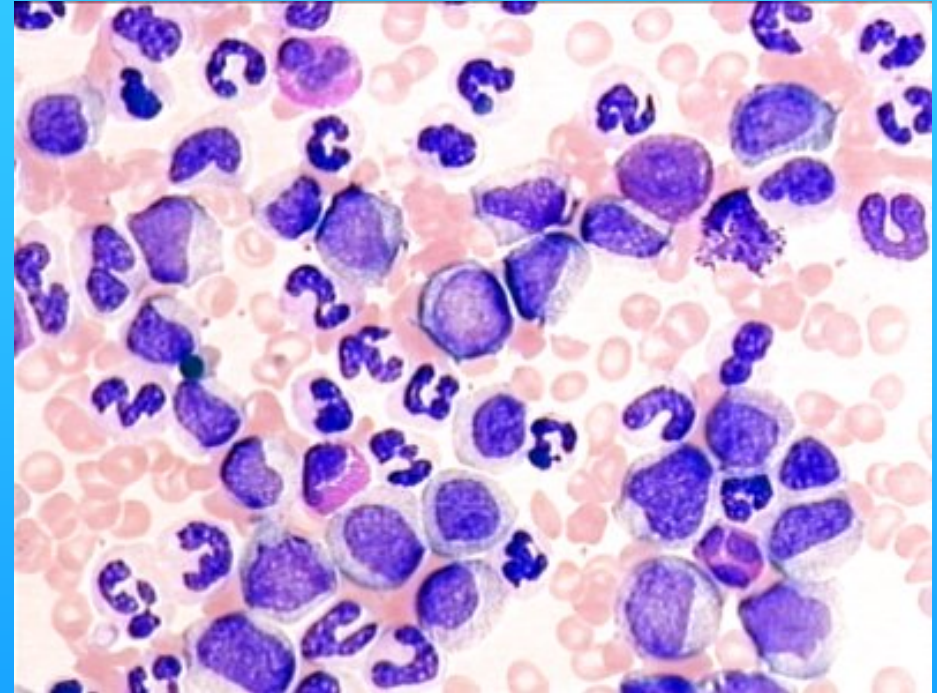
Haemato- und Lymphopoese



Leukämie



Normales Blutbild



**Blutbild eines
Leukämiepatienten**

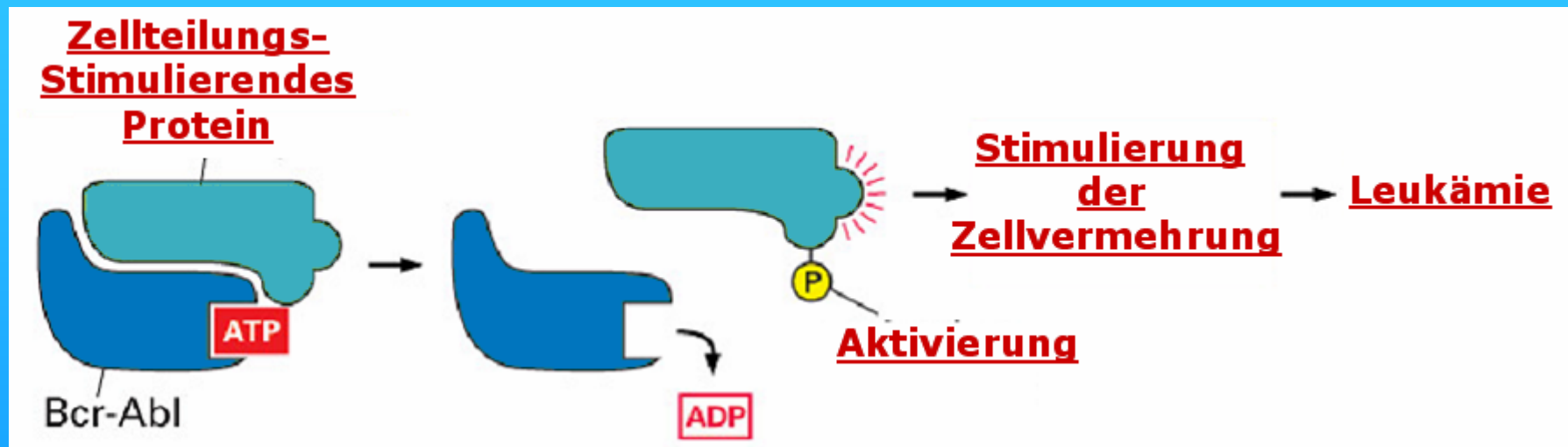
(Quelle: www.deutsches-museum.de)



Häufig zu beobachtende chromosomale Veränderungen in Zellen von an Leukämie erkrankten Kindern

- Deletionen in Genen, die den Zellzyklus kontrollieren
- Mutationen in Genen, die mit Zellvermehrung zu tun haben (*FLT3, RAS*)
- Hyperdiploidie (=mehr als 46 Chromosomen)
- Reziproke Translokationen

Möglicher Effekt einer reziproken Translokation



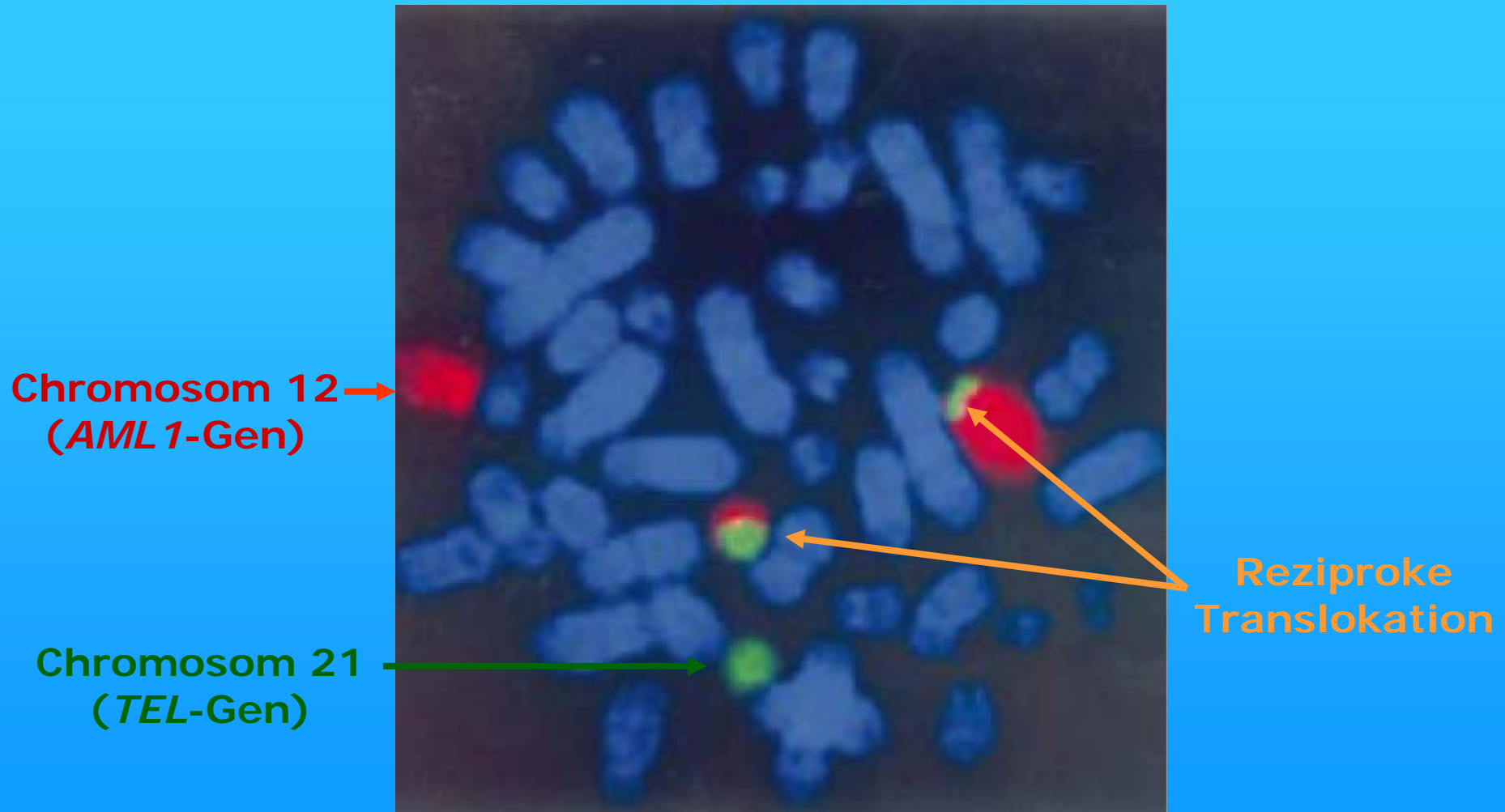
Guthrie Card Test

(Test auf Phenylketonurie bei Neugeborenen)

Früher (in einigen Ländern auch heute noch) wird die Phenylketonurie über das Auftropfen von Fersenblut eines Neugeborenen auf eine Karte diagnostiziert. Diese Karten wurden/werden archiviert, so dass DNA-Untersuchungen Jahre später möglich sind.



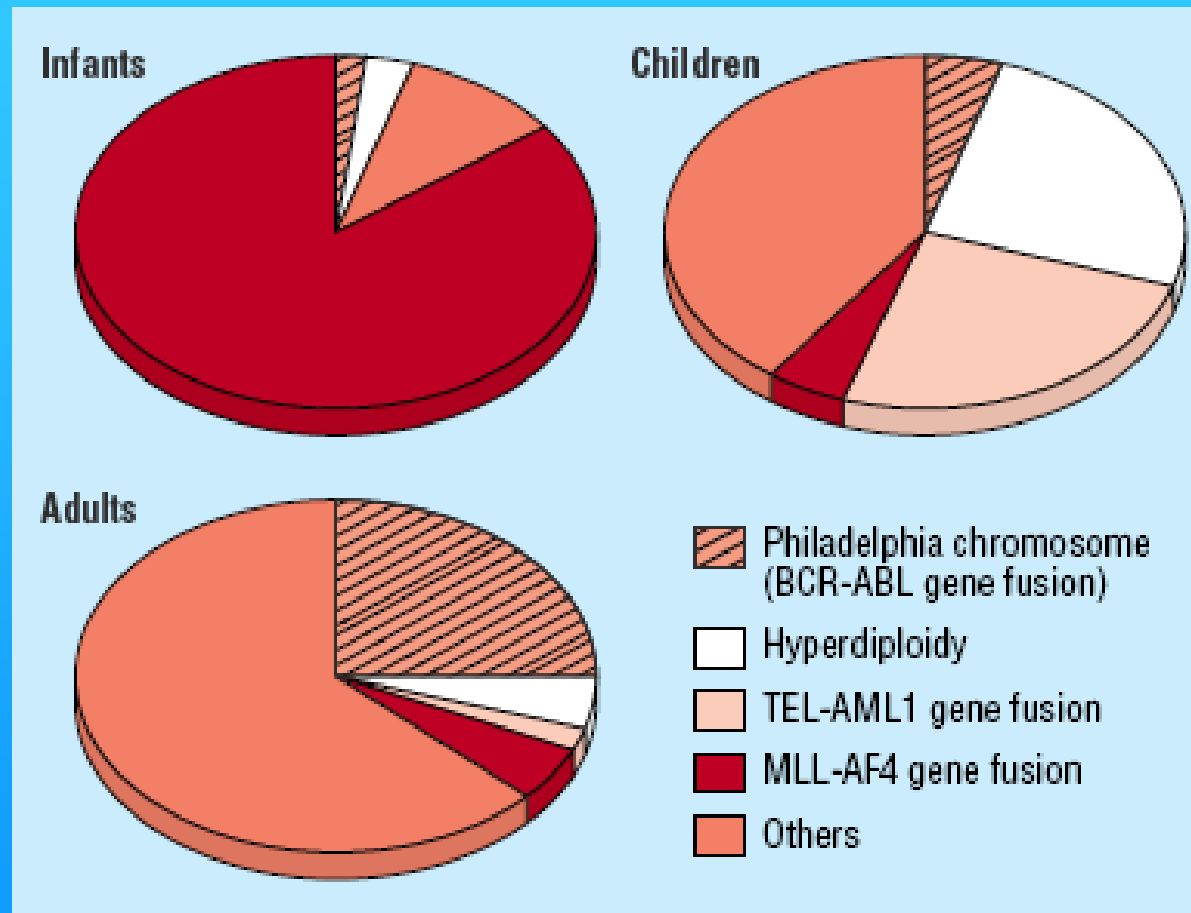
TEL/AML1-Translokation



(Quelle: M. Greaves, *BMJ* 2002;324;283-287)

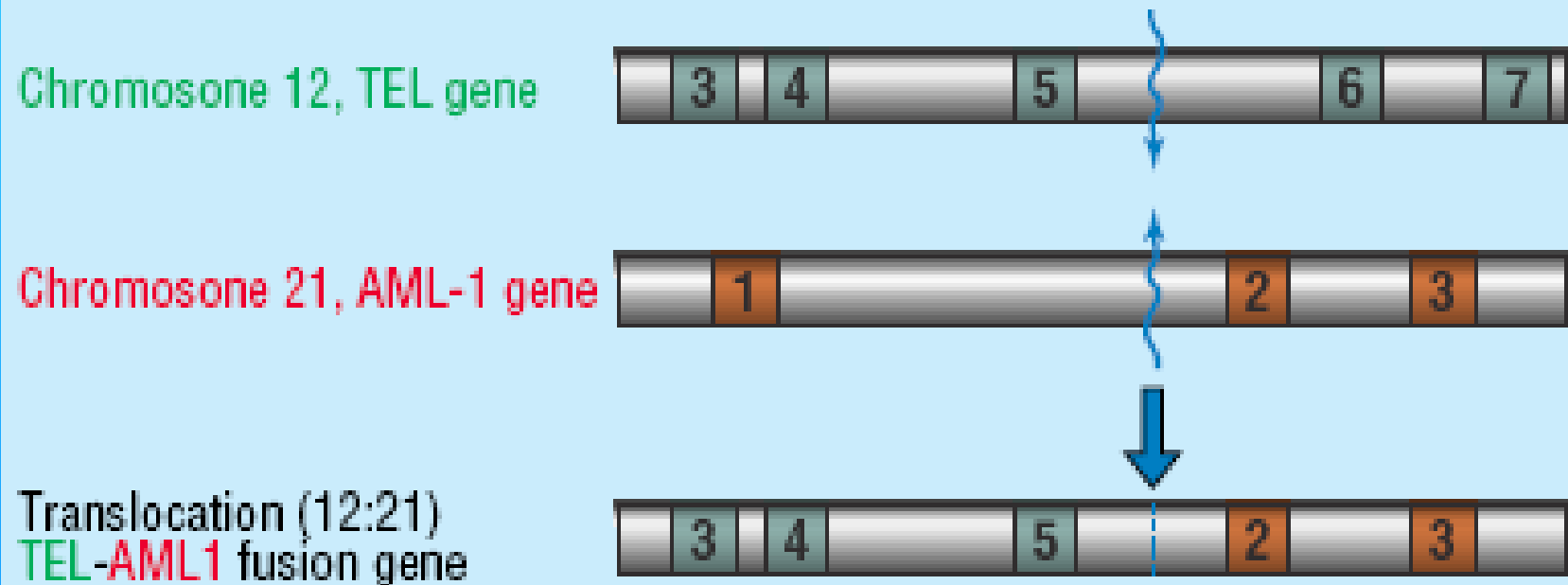


Häufigkeit von Translokationen bei Leukämie-Fällen in Abhängigkeit vom Lebensalter



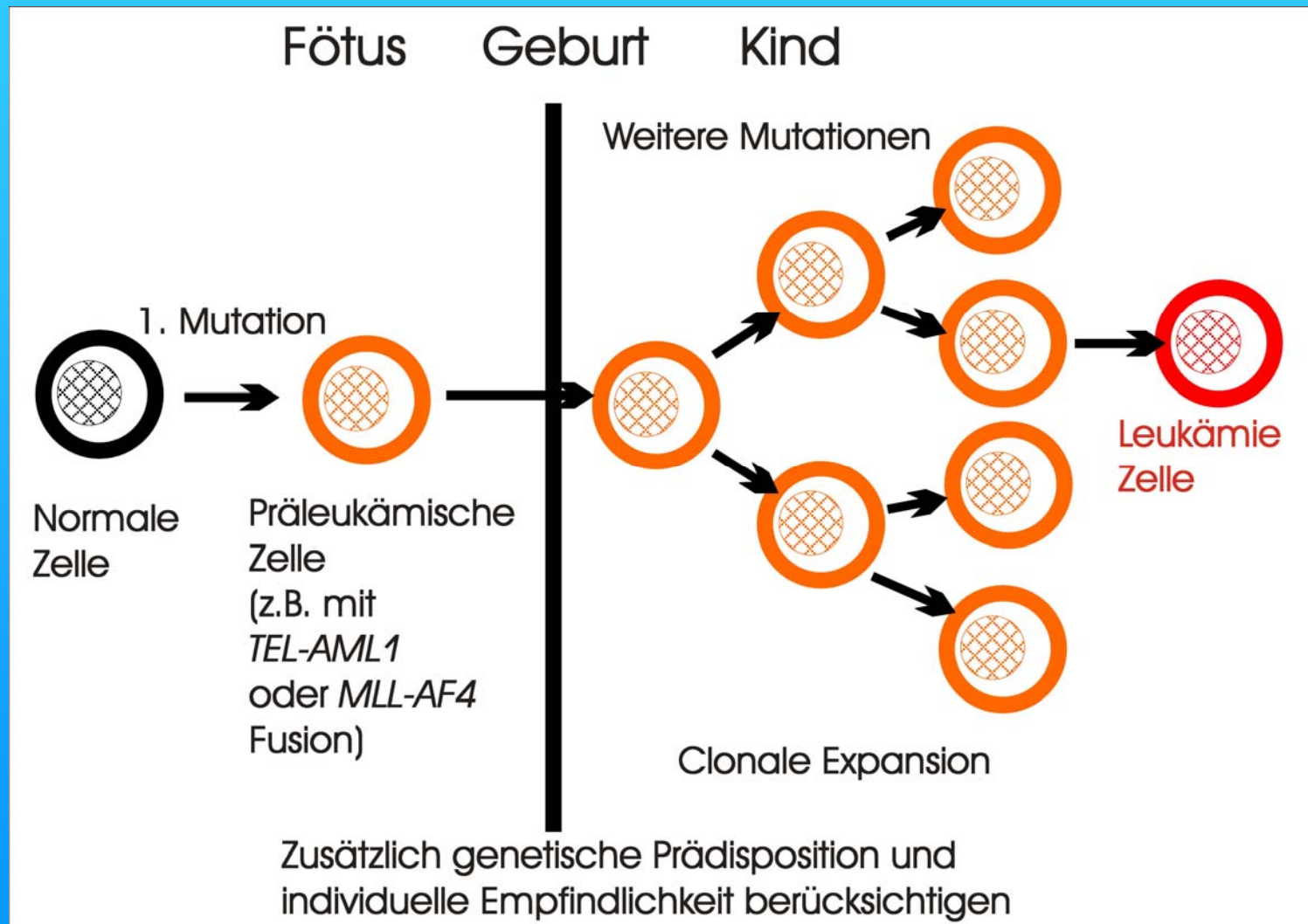
(Quelle: M. Greaves, *BMJ* 2002;324;283-287)

Entstehung des *TEL/AML1*-Fusionsgens

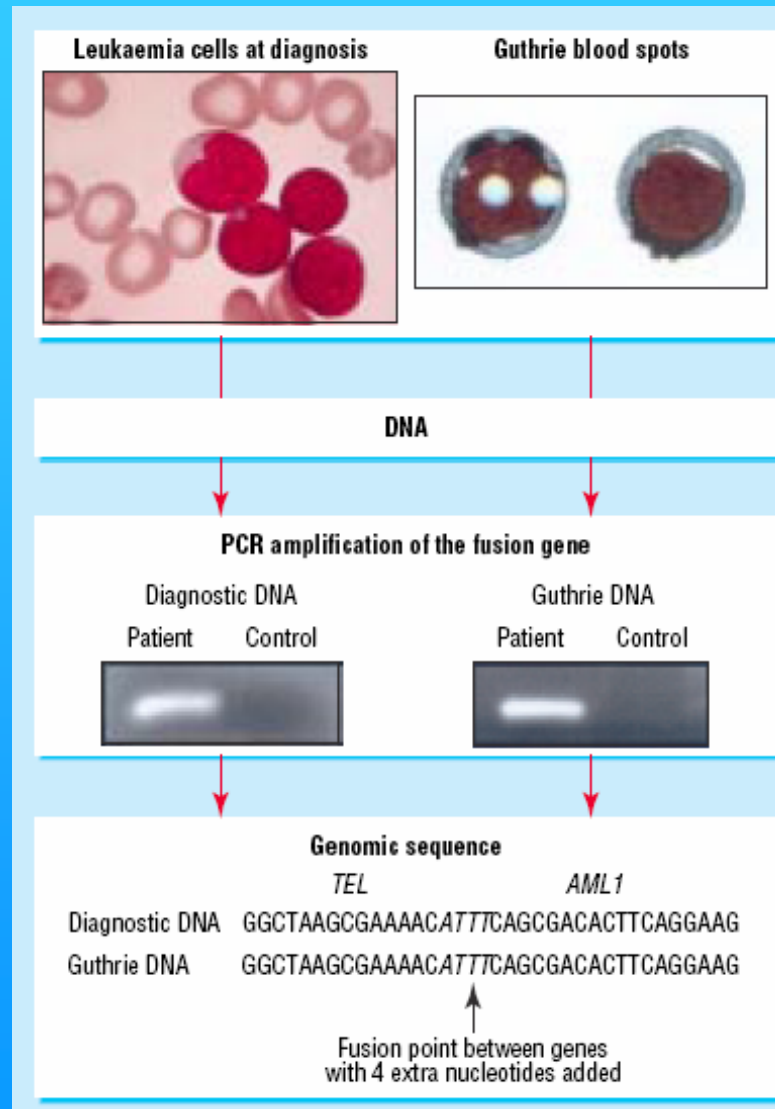


(Quelle: M. Greaves, *BMJ* 2002;324;283-287)

Entstehung einer Leukämie im frühen Kindesalter



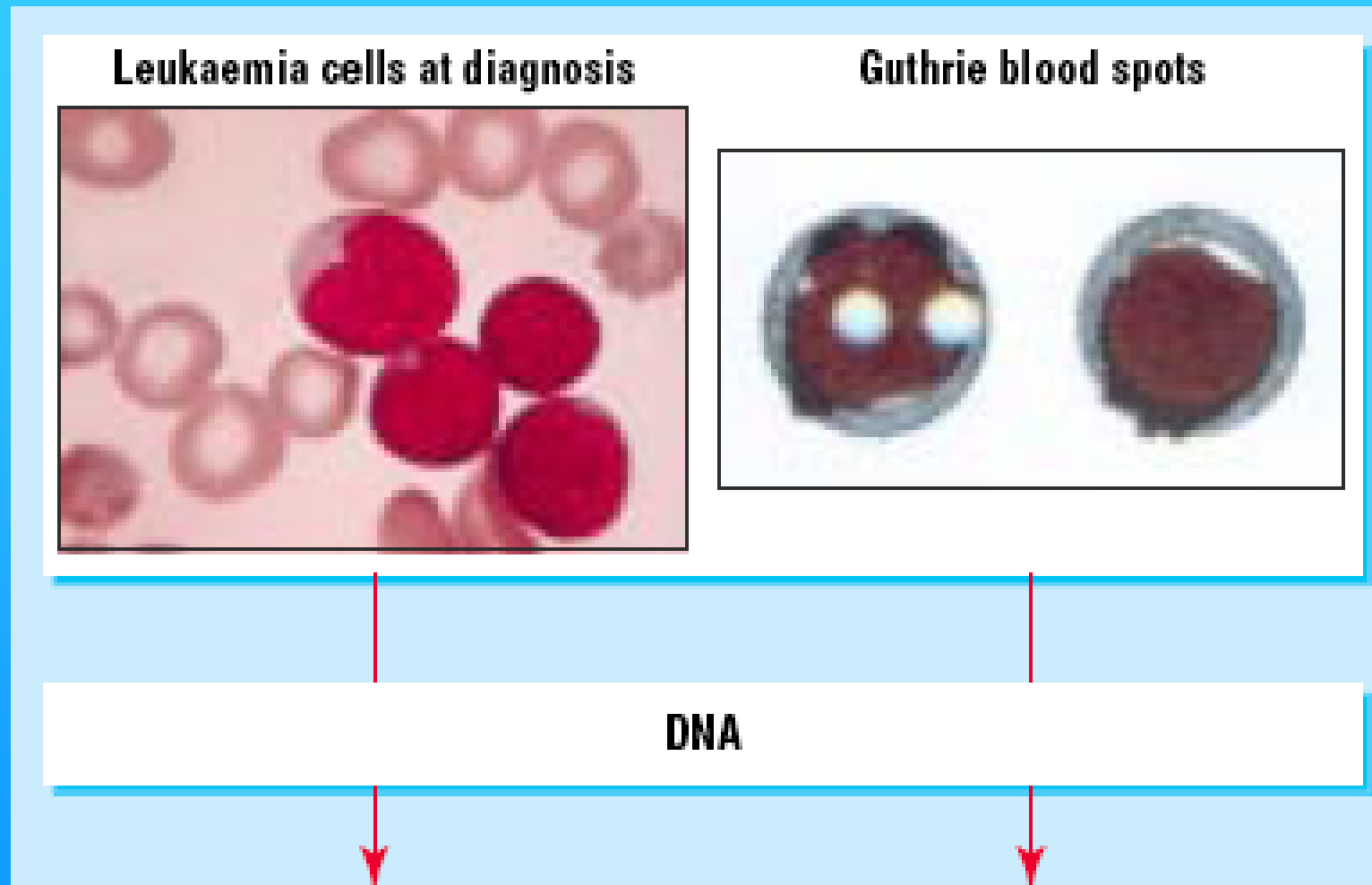
Nachweis der *TEL/AML1*-Fusion (1)



(Quelle: M. Greaves, *BMJ* 2002;324;283-287)

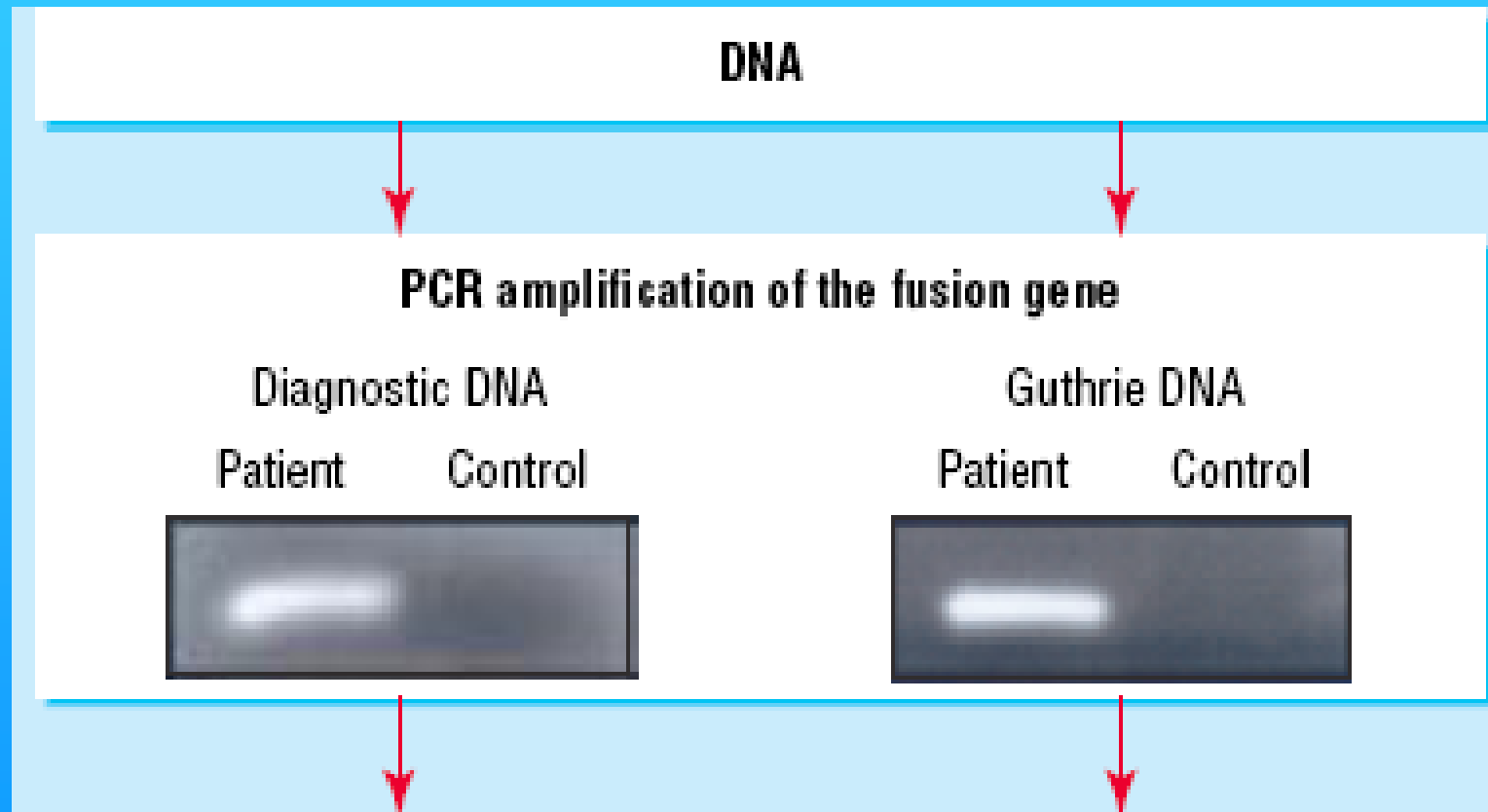


Nachweis der *TEL/AML1*-Fusion (2)



(Quelle: M. Greaves, *BMJ* 2002;324;283-287)

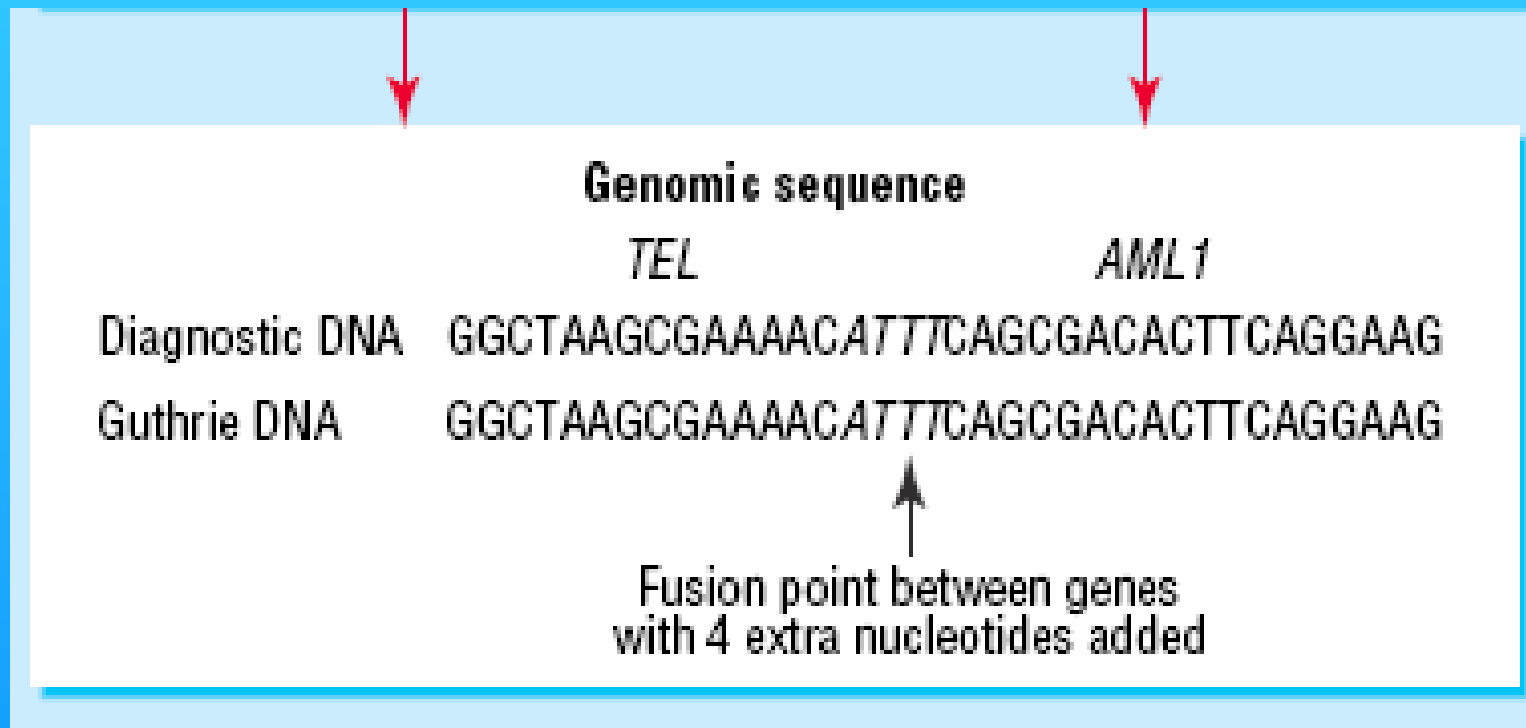
Nachweis der *TEL/AML1*-Fusion (3)



(Quelle: M. Greaves, *BMJ* 2002;324;283-287)



Nachweis der *TEL/AML1*-Fusion (4)



(Quelle: M. Greaves, *BMJ* 2002;324;283-287)



Hinweise auf einen multifaktoriellen Hintergrund der Leukämie

- Zum Zeitpunkt der Geburt findet man etwa 100x mehr Kinder mit einer *TEL/AML1*-Translokation als im späteren Leben Leukämie-Fälle beobachtet werden.
- Enorm viele Faktoren stehen im Verdacht eine Leukämie im Kindesalter auslösen zu können. Aber bei keinem sind die Ergebnisse so eindeutig, dass man sagen könnte, er allein sei verantwortlich für die Auslösung einer Leukämie.

Hinweise auf den Einfluss einer genetischen Prädisposition

- Zahlreiche Erbkrankheiten gehen einher mit einem deutlichen Risiko, eine Leukämie im Kindesalter zu entwickeln (z.B. Down-Syndrom, Bloom-Syndrom, Neurofibromatose 1).
- Wenn bei eineiigen Zwillingen im ersten Lebensjahr eine Leukämie auftritt, sind immer beide Kinder betroffen; tritt sie im 2. bis 6. Lebensjahr bei einem Zwilling auf, so ist zu 5 bis 20 % auch das zweite Kind betroffen.
- Geschwisterkinder von Kindern mit Leukämie haben ein etwas erhöhtes Risiko, selbst eine Leukämie zu entwickeln.

Die Rolle des Immunsystems

Warum wird vermutet, dass das Immunsystem eine Rolle spielt?

- Infektionen in den ersten Lebensjahren beeinflussen das Leukämie-Risiko deutlich. Überwiegend wird gefunden: Je mehr Infektionen, desto geringer das Leukämie-Risiko.
- Kinder mit Allergien zeigen ein vermindertes Leukämie-Risiko.
- Es gibt Hinweise, dass Stillen über längere Zeiträume das Leukämie-Risiko vermindert.

Unser Wissen zur Rolle des Immunsystems



Schlussfolgerung

- Wegen der außerordentlich lückenhaften Kenntnisse zur Entstehung von Leukämien im Kindesalter ist eine intensive Erforschung der zugrunde liegenden Ursachen und Mechanismen unbedingt erforderlich.
- Dies kann sinnvollerweise nur durch einen interdisziplinären Forschungsansatz erfolgen.
- Beteiligt sein müssen neben weiteren Disziplinen: Epidemiologie, Genetik, Hämatologie, **Immunologie**, Molekularbiologie, Strahlenbiologie.