

WANN ENTSTEHT DIE LEUKÄMIE DES KINDESALTERS? Vierter wissenschaftlicher Nachmittag mit Herrn Prof. Suttorp in der Villa Sonnenstrahl

Von bösartig entarteten Vorläuferzellen der weißen Blutkörperchen gehen die akuten Leukämien aus, die häufigsten Krebserkrankungen bei Kindern. Die transformierten Zellen vermehren sich unkontrolliert und ungebremst und verdrängen die normale Blutbildung im Knochenmark - mit gravierenden Folgen: Blutarmut (Anämie), Blutgerinnungsstörungen und eine generelle Immunschwäche mit schwer verlaufenden Infektionen.

Woher kommt das und wann hat das angefangen? Das sind meist die ersten Fragen, die Eltern betroffener Kinder den Ärzten stellen. Eine spezifische Ursache kann man bei den allermeisten Patienten trotz sorgfältiger Suche nicht finden, aber was den Zeitpunkt der Entstehung einer Leukämie betrifft, gibt es interessante Erkenntnisse, über die Herr Prof. Suttorp vom Bereich Pädiatrische Hämatologie und Onkologie in der Villa Sonnenstrahl berichtete.

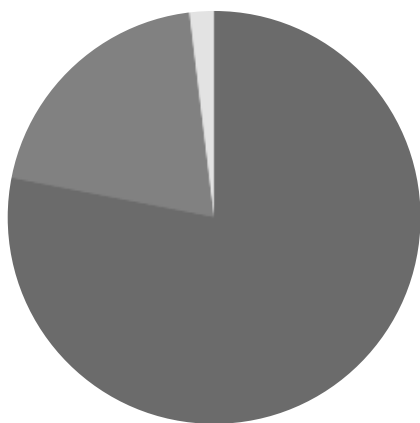
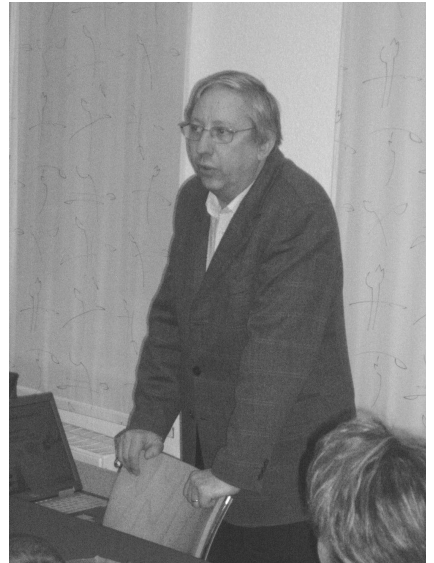
Mit ca. 80 Prozent aller Leukämieerkrankungen im Kindesalter ist die akute lymphatische Leukämie (ALL) die häufigste. Sie weist eine charakteristische Altersverteilung mit einem Gipfel um das zweite Lebensjahr herum auf. Auffällig ist weiterhin, dass Säuglinge mit ALL eine relativ schlechte Prognose haben: Während gemittelt über alle Altersgruppen vier von fünf Patienten geheilt werden können (fünf Jahre „Ereignis-freies“ Überleben), ist es bei Säuglingen nur

jeder zweite. Aber in dieser Altersgruppe (unter einem Jahr) lassen sich schon nach kurzer Zeit zwei Gruppen unterscheiden: Säuglinge, die in den ersten acht Tagen gut auf die Cortison-Therapie ansprechen, haben bessere Heilungschancen als diejenigen, bei denen dies nicht der Fall ist.

Leukämie bei Zwillingen

In welchem Maße genetische Ursachen und Umweltfaktoren bei der Entstehung von Leukämie zu-

sammenwirken - dieser Frage versucht man mit Zwillingstudien auf die Spur zu kommen. Wie kommt es überhaupt zu Zwillingsschwangerschaften? Dizygote (zweieiige) Zwillinge wachsen gemeinsam in der Gebärmutter heran, weil „zufällig“ zwei Eizellen gleichzeitig befruchtet wurden, ihre Gene sind unterschiedlich, und sie ähneln sich nicht stärker als Geschwister sonst auch. Anders dagegen eineiige (monozygote) Zwillinge: sie entstehen durch



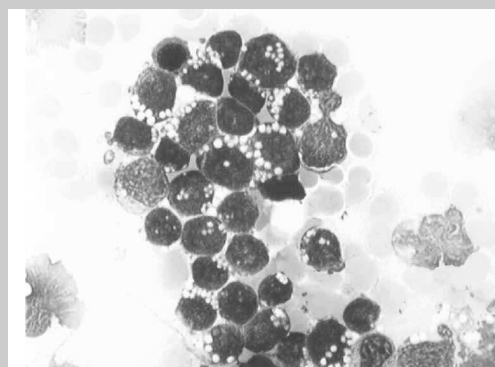
Anteil der verschiedenen Leukämieformen an der Gesamtzahl der Leukämieerkrankungen bei Kindern (bis 15 Jahre). Laut Kinderkrebsregister erkranken pro Jahr in Deutschland ca. 500 Kinder an akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Leukämieformen

Bei **lymphatischen Leukämien** werden stark vermehrt funktionsuntüchtige Vorstufen der Lymphozyten gebildet, d. h. derjenigen weißen Blutkörperchen, die im **Lymphsystem** auf ihre Aufgabe der spezifischen Immunabwehr vorbereitet werden (Lymphopoese).

Sind dagegen die Vorläuferzellen der Blutzellen betroffen, deren Reifung im **Knochenmark** erfolgt (Myelopoese), so spricht man von **myeloidischen Leukämien**.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Knochenmarkausstrichs (Bild unten) findet man in großer Zahl Leukämiezellen, d. h. entartete Leuko-



zyten (weiße Blutkörperchen), die charakteristische morphologische Veränderungen aufweisen.

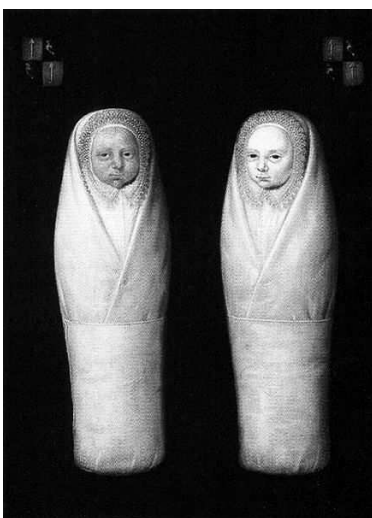
Entsprechend dem Krankheitsverlauf unterscheidet man akute (ALL, AML) und chronische Leukämieformen (CLL, CML); letztere spielen im Kindesalter jedoch nur eine sehr untergeordnete Rolle.

Teilung einer einzigen befruchteten Eizelle und haben identisches Erbmateriale. Unterschiede zwischen ihnen sollten daher auf Umwelteinflüsse (im weitesten Sinne) zurückzuführen sein. Was nun das Leukämierisiko betrifft, so ist es für ein Geschwister eines leukämiekranken Kindes geringfügig (um den Faktor 1,1) erhöht, für einen zweieiigen Zwilling ungefähr verdoppelt, für einen eineiigen Zwilling eines erkrankten Kindes jedoch 150mal so hoch! Damit beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass er ebenfalls an Leukämie erkrankt, ca. 25 Prozent.

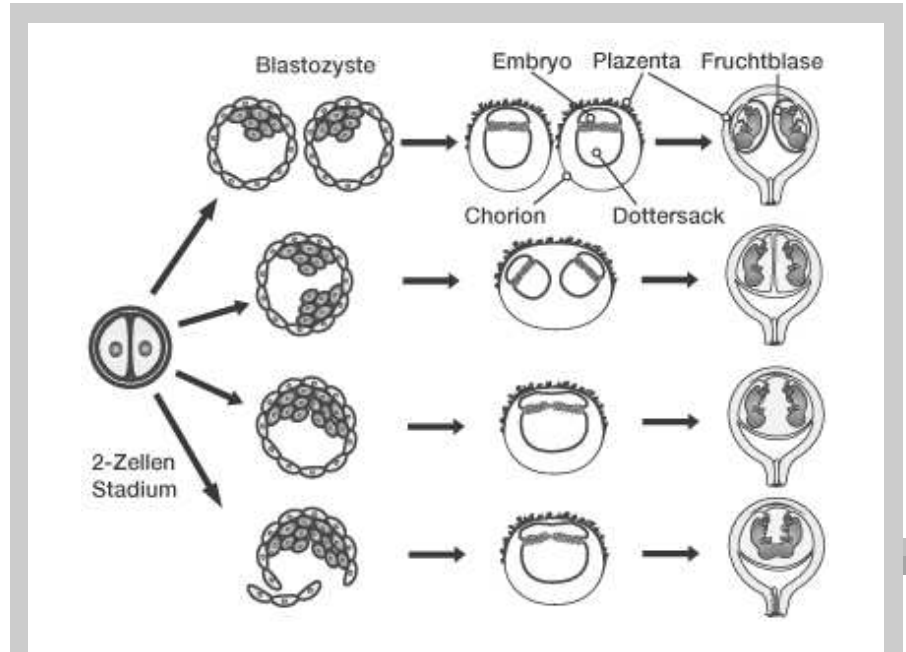
Säuglingsleukämien treten fast immer zeitgleich (mit einem Abstand von wenigen Monaten) bei beiden Zwillingen auf, im Kleinkindalter beträgt die Verzögerung meistens ein bis zwei, seltener bis zu zehn Jahre.

Leukämieentstehung schon im Mutterleib

Erste Hinweise zur Klärung der Frage „Wann entsteht die Leukämie?“ gab es schon in den 40er Jahren aus der Veterinärmedizin: Bei verschiedengeschlechtlichen Zwillingsschwangerschaften bei Rindern ist oft die hormonelle Entwicklung des weiblichen Kalbs



„De Wikkels“, Schloss Muiderslot (nahe Amsterdam), unbekannter holl. Künstler, 1617
Neugeborene Zwillinge, wahrscheinlich mit feto-fetalem Transfusionssyndrom (aus Wikipedia)



Entstehung von eineiigen Zwillingen: Je nachdem, in welchem Stadium der Entwicklung sich die Blastozyste teilt, haben die beiden Feten jeder eine eigene Plazenta (dichorial, diamnial), eine gemeinsame Plazenta, aber getrennte Eihäute (monochorial, diamnial) oder eine gemeinsame Plazenta und eine gemeinsame Eihaut (monochorial, monoamnial).

gestört, verursacht durch Blut-austausch zwischen den Feten über Gefäßverbindungen (Anastomosen) zwischen den Plazenten. Aus der Neonatologie (Neugeborenenmedizin) kennt man außerdem das so genannte feto-fetale Transfusionssyndrom („Schneeweißchen und Rosenrot“), bei dem durch atypische Gefäßverbindungen eine dauerhaft unausgewogene, einseitige Bluttransfusion von einem zum anderen Zwilling stattfindet. Beide Erscheinungen zeigen, dass Zwillinge während des gemeinsamen Heranwachsens in der Gebärmutter Blut austauschen.

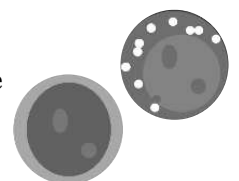
Sind aber die Leukämiezellen der konkordant auftretenden Leukämie bei Zwillingen wirklich identisch? Ersten Aufschluss darüber geben mikroskopische Untersuchungen von Knochenmarkausstrichen, die eine Charakterisierung bezüglich der **Morphologie** (Lehre von Form und Struktur) der Leukämiezellen erlauben.

Wichtig für die Diagnostik ist des weiteren die Frage nach dem **Immunphänotyp**: Je nachdem, ob z. B. die T-, B-Lymphozyten,

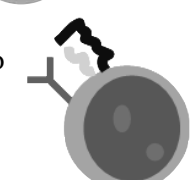
oder myeloische Zellen betroffen sind, unterscheidet man T-Linien-ALL, B-Linien-ALL und ebenso verschiedene Typen der AML. Man macht sich dabei zunutze, dass die Zellen, entsprechend ihrer jeweiligen Aufgabe im Immunsystem, auf der Zelloberfläche charakteristi-

Diagnostik

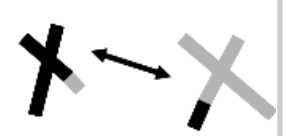
Morphologie



Immunphänotyp



Zyto-genetik



Molekular-genetik

.....gcatggtcagccagt....
.....gcatggtcaggta....

sche Proteine tragen, an denen man sie erkennen kann.

Weitere Untersuchungen betreffen die **Zytogenetik** der Leukämie, bei denen typische Chromosomenanomalien, die mit Leukämien assoziiert sind, festgestellt werden. So ist z. B. das so genannte Philadelphia-Chromosom ein verkürztes Chromosom 22, das durch Austausch (Translokation) mit einem Abschnitt des Chromosoms 9 entsteht. Diese Chromosomenveränderung war die erste, die mit der Entstehung von Blutkrebs in Verbindung gebracht werden konnte (1960); inzwischen hat man eine Vielzahl von solchen Veränderungen, darunter auch Vermehrung und Verminderung von Chromosomen, gefunden. Die eigentlichen Funktionen der beteiligten Gene gehen dabei verloren oder werden so stark verändert, dass sie krankheitsauslösend oder -fördernd wirken.

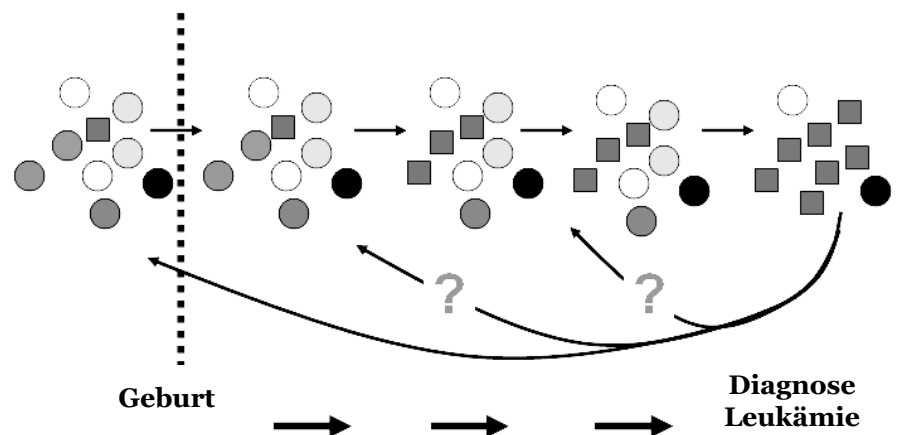
Die unterste Ebene der Diagnostik ist mit dem Nachweis **molekular-genetischer Anomalien** (spezifische und unspezifische, klonale Genmarker) erreicht.

Alle diese diagnostischen Verfahren zeigen, dass **Leukämien bei eineiigen Zwillingen identisch** sind und somit bereits intrauterin (im Mutterleib) entstehen!

Leukämie-Genese bei Einlingen

Unter der plausiblen Annahme, dass auch bei Einlingen die Leukämie intrauterinen Ursprungs ist, muss man sich fragen, warum eine relativ lange zeitliche Latenz auftritt. Lässt sich der maligne (böartige) Zellklon möglicherweise bis zur Geburt zurück verfolgen?

Eine Möglichkeit zur Beantwortung dieser Frage bieten den Forschern die so genannten Guthrie-Kärt-



chen: Die allen Neugeborenen ursprünglich für Reihenuntersuchungen entnommenen und auf den Kärtchen „archivierten“ Blutproben können nachträglich auf Leukämiezellen untersucht werden. Natürlich ist zu erwarten, dass bei der Geburt, wenn überhaupt, nur sehr wenige Leukämiezellen vorhanden sind, die in der geringen Menge Blut, die aus den Guthrie-Kärtchen gewonnen werden kann, nur schwer nachweisbar sind.

Beispielhaft sei hier eine Untersuchung angeführt, in der bei 12 von 17 Leukämiepatienten im Alter von 18 Monaten bis 13 Jahren in den Guthrie-Kärtchen Leukämiespezifische Klone (Ig-Rearrangements) entdeckt wurden. Und je höher die (geschätzte) Zahl der Leukämiezellen bezogen auf die Gesamtzahl der Leukozyten bei der Geburt war, desto eher kam die Leukämie zum Ausbruch.

Fazit der Untersuchungen ist, dass die **Leukämie des Kindesalters** in den meisten (in allen?) Fällen bereits **im Mutterleib** entsteht. Andererseits zeigen Kontrollgruppenuntersuchungen, dass man relativ häufig (bei 1 von 100 Neugeborenen) Leukämiezellen in den

Guthrie-Blutproben findet, aber zum Glück nur selten (bei 1 von 20 000 Kindern) geht diese nicht erkennbare Präleukämie später in ALL oder AML über. In Modellen zur Entwicklung von Kinderleukämie geht man daher von zwei Ereignissen aus - es gibt pränatal eine Weichenstellung für Leukämie (1. hit) und ein späteres Ereignis, das den Krebs zum Ausbruch bringt (2. hit). Nur in ca. 3 Prozent aller Fälle sind das Initialereignis und der Übergang in ALL/AML gekoppelt.

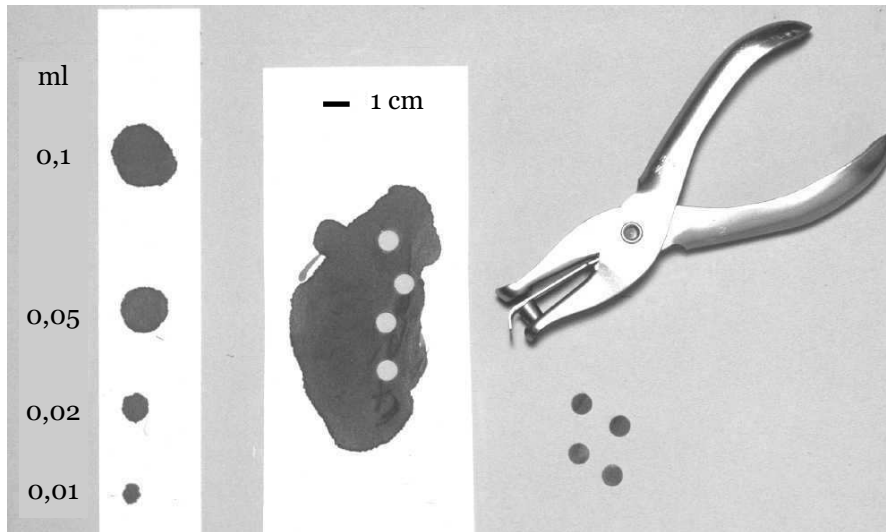
Ursachen der Leukämie im Kindesalter

In Zusammenhang mit der Genese der Leukämie des Kindesalters wird eine Vielzahl von Einflussgrößen und Umweltfaktoren diskutiert. Epidemiologische Studien zeigen, dass es Risikofaktoren (z. B. Downsyndrom, hohes Geburtsgewicht, Magnetfelder, Pestizide, berufliche Exposition der Mutter mit Farben, Lacken, Färbemitteln ...) wie auch protektive Faktoren (Stillen, Schutzimpfungen ...) gibt, wobei teilweise methodische Artefakte zur Überschätzung des Einflusses geführt haben könnten.

Eher unerwartet ist wohl auch, dass bei bestimmten Umwelteinflüssen kein Zusammenhang zu Kinderleukämie beobachtet werden konnte, wie z. B. Zigarettenrauchen der Eltern, Alkoholkonsum der Mutter, Infektionskrankheiten und Rönt-



Fersenblutentnahme auf ein Guthrie-Kärtchen für das seit den 60er Jahren in vielen Ländern durchgeführte Neugeborenen-screening auf angeborene Stoffwechsel- und Hormonerkrankungen
(aus Wikipedia)



Probenentnahme aus den Guthrie-Kärtchen zur Untersuchung auf Leukämiezellen zum Zeitpunkt der Geburt

genuntersuchungen des Kindes oder der Mutter.

Hochdosierte radioaktive Strahlung ist als Ursache für Erwachsenenleukämie (CML) hinlänglich untersucht und bewiesen, berühmte Leukämieopfer waren z. B. Marie

Curie und ihre Tochter Irène Joliot-Curie. Andererseits hat radioaktive Strahlung als natürliche Hintergrundstrahlung die Entwicklung der Menschheit seit je begleitet. Im Vergleich dazu hatten zivilisatorische Expositionen wie

die Atombombenversuche in den 50er und 60er Jahren oder der Reaktorunfall von Tschernobyl 1986 in Europa kein erhöhtes Risiko für Leukämie im Kindesalter zur Folge.

Leukämie im Kindesalter - keine Schuld der Eltern

Das Wissen um die Entstehung von Leukämie, so schloss Herr Prof. Suttorp seinen informativen Vortrag, solle für Eltern leukämiekranker Kinder auch entlastend sein. Der erfahrene Arzt weiß, dass sie sich nicht selten mit Schuldvorwürfen quälen. Sie sollen wissen: Warum gerade ihr Kind erkrankt ist, lässt sich nicht feststellen, in den allermeisten Fällen liegt der Beginn schon in der Schwangerschaft, als Folge eines unglücklichen Zusammenwirkens von Gen-Ausstattung und Umwelt. Schutz oder Vorbeugung ist nicht möglich, Verantwortung für dieses Geschehen tragen die Eltern nicht.