

Gadner · Gaedicke
Niemeyer · Ritter



Pädiatrische Hämatologie und Onkologie



Springer

Helmut Gadner

Gerhard Gaedicke

Charlotte Niemeyer

Jörg Ritter (Hrsg.)

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Helmut Gadner
Gerhard Gaedicke
Charlotte Niemeyer
Jörg Ritter (Hrsg.)

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Mit 392 Abbildungen, davon 192 in Farbe, und 281 Tabellen

Professor Dr. Helmut Gadner

St. Anna Kinderspital
Forschungsinstitut für krebskranke Kinder
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Professor Dr. Charlotte Niemeyer

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Klinik IV: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg

Professor Dr. Gerhard Gaedicke

Charité Campus Virchow-Klinikum
Otto-Heubner-Centrum für Kinder-
und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
und Knochenmarktransplantation
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Professor Dr. Jörg Ritter

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster

ISBN 10 3-540-03702-0 **Springer Medizin Verlag Heidelberg**

ISBN 13 978-3-540-03702-6 **Springer Medizin Verlag Heidelberg**

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag.

Ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Renate Scheddin

Projektmanagement: Sylvia Kröning/Gisela Zech-Willenbacher

Lektorat: Ursula Illig, Stockdorf

SPIN 10818049

Satz: Fotosatz-Service Köhler GmbH, Würzburg

Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem Papier 2126SM – 5 4 3 2 1 0

Geleitwort

»Pädiatrische Hämatologie und Onkologie«, das umfassendste deutschsprachige Werk zu Blut- und Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, erscheint an einem wichtigen Wendepunkt der immer noch jungen Geschichte der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie. Noch sind es nicht einmal drei Jahrzehnte, seit Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, die malignen Systemerkrankungen ebenso wie die soliden Tumoren, heilbar geworden sind. »State of the Art« im Jahre 2005 ist, dass drei von vier an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen gesund werden. Dies ist die Pionierleistung der Gründergeneration pädiatrischer Hämatologen und Onkologen, in Deutschland Namen wie Bernhard Kornhuber, Günther Landbeck, Hansjörg Riehm und Günther Schellong, die erkannt haben, dass der Seltenheit der Erkrankung nur durch Zusammenarbeit zu begegnen ist. Nach Gründung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämie-Forschung und -Behandlung im Kindesalter (DAL) im Jahre 1965 und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie im Jahre 1973 wurden beide 1991 als Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zusammengeschlossen. 1977 folgte die Gründung eines Kindertumorregisters an der Universität Kiel mit dem Ziel der Verbesserung der histopathologischen Klassifikation der Kinderkrebserkrankungen. 1980 wurde das epidemiologische bevölkerungsbezogene deutsche Kinderkrebsregister an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz gegründet, heute mit über 33.000 erfassten Erkrankungen das größte Register dieser Art weltweit. Dank einer hervorragenden Kultur von Therapiestudien werden heute über 90% aller Kinder und Jugendlichen mit malignen Systemerkrankungen und soliden Tumoren nach einheitlichen Standards behandelt. Als deren Ergebnis hat sich die Prognose der Betroffenen kontinuierlich verbessert.

Nun hat die molekulare Medizin eine neue Ära der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie eingeleitet. Mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms und den beeindruckenden Fortschritten der Molekulargenetik werden die hämatologischen und onkologischen Erkrankungen auch im Kindes- und Jugendalter besser diagnostizierbar und klassifizierbar. Damit verbunden ist die Erwartung eines besseren Verständnisses der zellbiologischen Zusammenhänge und darauf aufbauend einer gezielteren Therapie oder gar Prävention.

»Pädiatrische Hämatologie und Onkologie« ist eine umfassende Beschreibung der hämatologischen und onkologischen Erkrankungen und ihrer Behandlung im Kindes- und Jugendalter, von den molekularen Grundlagen zu multimodalen Therapiekonzepten unter Einschluss aller mitbeteiligten Disziplinen. Diese reichen von den diagnostischen Fächern wie Radiologie, Nuklearmedizin und Pathologie bis hin zu den therapeutischen Disziplinen wie der Chirurgie und Strahlentherapie. Von der Grundlagenversorgung wird ein Bogen geschlagen bis zur psychosozialen Versorgung und der Lebensqualität, von akuten Problemen bis hin zu Spätfolgen der Therapie.

Den Herausgebern ist es gelungen, eine große Zahl von exzellenten Autorinnen und Autoren für dieses Werk zu gewinnen. »Pädiatrische Hämatologie und Onkologie« hat damit gute Voraussetzungen, zu **dem** deutschsprachigen Standardwerk zu werden. Nun bleibt es zu wünschen, dass wichtige neue Erkenntnisse und Entwicklungen zu weiteren Verbesserungen der Behandlungsmöglichkeiten zum Wohle der Betroffenen führen und so kurzfristig neue Auflagen erfordern, um mit der Fortentwicklung von Wissen und Erkenntnissen Schritt zu halten.

Sommer 2005
Heribert Jürgens

Vorwort

Die pädiatrische Hämatologie und Onkologie ist heute mit Recht ein eigenständiges Teilgebiet der Kinder- und Jugendmedizin, wobei insbesondere die Hämatologie als Querschnittsfach der Pädiatrie gelten muss. Die Besonderheiten hämatologischer und onkologischer Krankheitsbilder sind in den verschiedenen Altersstufen sehr vielfältig, so dass eine enge Verzahnung mit anderen Teilgebieten der Pädiatrie im Interesse der jungen Patienten ist. Auch für unsere Nachbardisziplin, die Kinderchirurgie, stellt die pädiatrische Onkologie einen besonderen Schwerpunkt dar; ähnliches gilt für die Strahlentherapie.

Die Ausbildung in der Pädiatrie beinhaltet eine profunde Kenntnis der Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Krankheitsbilder. Das vorliegende Fachbuch ist jedoch primär nicht für die studentische Ausbildung gedacht. Es sollte vielmehr als eine umfassende und standardisierte Wissensvermittlung für die Aus- und Weiterbildung dienen und als Ergänzung für die Vorgaben der Studienprotokolle ein nützliches Instrument für den Praxisalltag eines pädiatrischen Hämato-Onkologen darstellen.

Das Fachgebiet der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie ist in einigen englischsprachigen Werken umfassend dargestellt. Ein ausführliches deutschsprachiges Fachbuch, das beide Gebiete umfasst, fehlt – das vorliegende Werk soll diese Lücke schließen. Die Herausgeber konnten namhafte Autoren des deutschen Sprachraums aus Deutschland, Österreich und der Schweiz gewinnen und somit einen hohen wissenschaftlichen Standard gewährleisten. Hier deckte sich das Interesse des Verlages, eine Serie von deutschsprachigen Fachbüchern herauszugeben, mit den Zielen der Herausgeber. Leider ist es den Herausgebern im ersten Anlauf nicht gelungen, die historische Entwicklung der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie im deutschen Sprachraum gebührend zu würdigen. Obwohl Bücher im Allgemeinen nicht so rasch veralten, wie ihnen nachgesagt wird, werden wir bemüht sein, der rasanten Entwicklung unseres Fachgebietes durch aktuelle Neuauflagen Rechnung zu tragen.

Die pädiatrische Hämatologie und Onkologie ist Ganzheitsmedizin im besten Sinne. Die Chronizität des Krankheitsverlaufes, aber auch der Aspekt der Lebensbedrohlichkeit, erfordern von Anfang an eine Mitbetreuung der Familie des Patienten. Psychosoziale Begleitprogramme geraten in Zeiten des knappen Geldes jedoch leicht in Gefahr. So genannte alternative Methoden können allenfalls als Ergänzung der Therapie eingesetzt werden. Gerade im Zeitalter der unbegrenzten Kommunikation gibt es hier Fehlentwicklungen, die deutlich angesprochen werden müssen.

Die pädiatrische Hämatologie und Onkologie konnte in den zurückliegenden 30 Jahren bedeutende Erfolge erringen. Die meisten Krebserkrankungen des Kindesalters sind mit Zytostatika, Operation und ggf. Strahlentherapie prinzipiell überwindbar geworden. Die Herausforderungen der Zukunft werden es sein, einerseits alle Kinder mit Krebserkrankungen zu heilen, andererseits die etablierte Therapie weniger nebenwirkungsreich zu gestalten, ohne einen Verlust von bereits erzielten Heilungsraten zu riskieren. Die Entwicklung so genannter »small molecules«, die in intrazelluläre Signalwege spezifisch eingreifen, neue Zytostatika, verschiedene immuntherapeutische Ansätze, Verfahren der Antiangiogenese, Ausweitung des Einsatzes hämatopoetischer Stammzellen und zellulärer Therapien – alle diese Strategien bieten innovative Möglichkeiten für zukünftige Therapiemodalitäten.

Wir danken an dieser Stelle allen Autoren für ihren Einsatz und ihre Mitwirkung. Besonders erwähnen möchten wir zwei verstorbene Mitarbeiter. Prof. Dr. Joachim Kühl, Würzburg, hatte das Kapitel der ZNS-Tumoren bereits konzipiert und mehrere Co-Autoren für dieses umfangreiche Gebiet gewonnen. Dankenswerterweise stellte sich Prof. Dr. Rudolf Korinthenberg, Freiburg, zur Verfügung, das Kapitel im Sinne von J. Kühl zu vollenden. Prof. Dr. Anton H. Sutor, Freiburg, hat mit dem ihm eigenen Engagement an dem Kapitel »Thrombozytosen und Thrombozythämien« zusammen mit Prof. Dame, Berlin, gearbeitet. Prof. Sutor verstarb kurz nach Vollendung des Kapitels an seiner schweren Krankheit.

Besonderer Dank gebührt unseren Sekretärinnen, Frau Elisabeth Elsholz, Wien, Frau Carola Kruse, Berlin, Frau Beate Batz, Freiburg, und Frau Ellen Koch, Münster, für ihre unverzichtbare Hilfe. Frau Renate Scheddin, Frau Sylvia Kröning und Frau Gisela Zech-Willenbacher vom Springer-Verlag sei für die vertrauensvolle und angenehme Zusammenarbeit gedankt. Das überaus sachkundige Lektorat von Frau Ursula Illig hat die Fertigstellung des Buches erleichtert. Jetzt muss der Text sich bewähren.

Sommer 2005

Helmut Gadner, Wien

Gerhard Gaedicke, Berlin

Charlotte Niemeyer, Freiburg

Jörg Ritter, Münster

Inhaltsverzeichnis

Sektion I: Pädiatrische Hämatologie

Grundlagen

- 1 Physiologie der Hämatopoese 5
K.-W. Sykora, K. Welte
- 2 Morphologische hämatologische Diagnostik 16
C. Niemeyer, C. Ortman, I. Baumann

Knochenmark

- 3 Aplastische Anämien 40
C. Niemeyer, I. Baumann, M. Führer
- 4 Hämatopoetische Stammzelltransplantation 66
W. Ebell

Anämien und Hämoglobinopathien

- 5 Klassifikation der Anämien 86
G. Gaedicke
- 6 Hypoplastische Anämien 92
C. Niemeyer, J. Meerpohl
- 7 Physiologie und Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels 101
P. Nielsen, G. Gaedicke
- 8 Megaloblastäre und kongenitale dyserythropoetische Anämien 111
C. Niemeyer, J. Rössler
- 9 Angeborene Erythrozytenmembrandefekte 123
S. Eber
- 10 Angeborene Erythrozytenenzymdefekte 139
A. Pekrun, D. Reinhardt, O. Witt
- 11 Autoimmunhämolytische Anämien 147
A. Salama, G. Gaedicke
- 12 Erworbene angiopathische und mechanische hämolytische Anämien 155
M. Brandis, U. Kontry
- 13 Hämoglobinvarianten und seltene Hämoglobin-krankheiten 161
A.E. Kulozik
- 14 Thalassämien 169
A.E. Kulozik
- 15 Sichelzellerkrankheit 179
R. Dickerhoff, A.E. Kulozik
- 16 Anämien chronischer Erkrankungen 186
M.U. Muckenthaler, A.E. Kulozik

Granulozyten/Monozyten/Makrophagen

- 17 Granulozytopenien 192
C. Zeidler, K. Welte
- 18 Granulozytenfunktionsstörungen 203
R. Seger
- 19 Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen 214
J. Roth, J. Ritter
- 20 Histiozytosen 221
H. Gadner, N. Grois

- 21 Hämophagozytische Lymphohistiozytosen 231
G. Janka-Schaub, M. Schneider

Lymphozyten

- 22 Morphologie und Funktion des spezifischen Immunsystems 237
W. Holter, N. Neu
- 23 Die Milz und ihre Erkrankungen 246
G. Gaedicke, W. Barthlen
- 24 Angeborene Immundefekte 253
C. Klein
- 25 Erworbene Immundefekte 268
I. Grosch-Wörner, V. Wahn

Hämatologie im Neugeborenenalter

- 26 Anämien des Früh- und Neugeborenen 278
R.F. Maier
- 27 Morbus haemolyticus neonatorum 285
C.P. Speer
- 28 Thrombozytopenien des Neugeborenen 290
C. Dame
- 29 Hämostase beim Neugeborenen 303
W. Muntean, B. Roschitz

Hämatologische Veränderungen bei nicht-hämatologischen Erkrankungen

- 30 Reaktive Veränderungen des Blutbildes und des Knochenmarks 309
D. Reinhardt, J. Ritter
- 31 Stoffwechselerkrankungen 319
T. Marquardt, E. Harms, J. Ritter

Sektion II: Pädiatrische Hämostaseologie

Thrombozyten

- 32 Physiologie des Thrombozyten 333
F. Bergmann
- 33 Thrombozytenfunktionsstörungen 340
F. Bergmann
- 34 Kongenitale Thrombozytopenien 352
C. Zeidler, K. Welte
- 35 Idiopathische thrombozytopenische Purpura 357
P. Imbach, T. Kühne, G. Gaedicke
- 36 Thrombozytosen und Thrombozythämien 368
A.H. Sutor †, C. Dame

Koagulopathien

- 37 Physiologie und Pathophysiologie von plasmatischer Gerinnung und Fibrinolyse 373
R. Schneppenheim, B. Zieger

38	Hämophilie A und B	386
	<i>W. Muntean, M. Köstenberger</i>	
39	Von-Willebrand-Syndrom	393
	<i>R. Schneppenheim</i>	
40	Angeborene und erworbene Thrombophilien	402
	<i>R. Schneppenheim, K. Helmke, F. Bergmann</i>	

Sektion III: Allgemeine pädiatrische Onkologie

Grundlagen

41	Epidemiologie, Ätiologie, Prävention	421
	<i>P. Kaatsch, C. Spix, J. Schüz</i>	
42	Genetik und genetische Prädisposition	436
	<i>O.A. Haas</i>	
43	Zellbiologie	454
	<i>K.-M. Debatin, S. Fulda</i>	
44	Tumorimmunologie	471
	<i>H.N. Lode</i>	

Diagnostik

45	Klinische Tumordiagnose und Differenzial- diagnose	485
	<i>B. Selle</i>	
46	Pathologie	495
	<i>D. Schmidt, I. Leuschner, C. Poremba</i>	
47	Minimale Resterkrankung	521
	<i>T. Lion, M. Dworzak</i>	
48	Bildgebende Diagnostik	531
	<i>B. Stöver</i>	
49	Funktionelle Genomik und Proteomik	553
	<i>S. Burdach, M.S. Staeger</i>	

Therapie

50	Chemotherapie	560
	<i>L. Kager, C. Langebrake, U. Kastner</i>	
51	Strahlentherapie	578
	<i>R. Pötter, K. Dieckmann</i>	
52	Chirurgische Therapie	595
	<i>H. Mau</i>	
53	Hyperthermie	604
	<i>R. Wessalowski, U. Göbel</i>	
54	Differenzierungs- und antiangiogene Therapie	613
	<i>L. Schweigerer</i>	
55	Gentherapie	620
	<i>S. Burdach</i>	
56	Klinische Studien: Planung, Durchführung und Interpretation	634
	<i>U. Creutzig, M. Zimmermann</i>	

Sektion IV: Spezielle pädiatrische Onkologie

Leukämien und Lymphome

57	Klassifikation der Leukämien und malignen Lymphome	647
	<i>D. Reinhardt, J. Ritter</i>	
58	Akute lymphoblastische Leukämien	656
	<i>M. Schrappe, J. Harbott, H. Riehm</i>	
59	Rezidive der akuten lymphoblastischen Leukämie	680
	<i>A. von Stackelberg, G. Henze</i>	
60	Akute myeloische Leukämien	690
	<i>U. Creutzig, D. Reinhardt</i>	
61	Myelodysplastische Syndrome und juvenile myelomonozytäre Leukämie	715
	<i>C. Niemeyer, C. Kratz</i>	
62	Chronische myeloproliferative Erkrankungen	724
	<i>M. Suttrop</i>	
63	Non-Hodgkin-Lymphome	732
	<i>A. Reiter, G. Mann, R. Parwaresch</i>	
64	Morbus Hodgkin	752
	<i>W. Dörffel, G. Schellong</i>	
65	Erworbene lymphoproliferative Syndrome	770
	<i>W. Holter, A. Heitger</i>	

Solide Tumoren

66	ZNS-Tumoren	777
	<i>J. Kühl †, R. Korinthenberg</i>	
67	Retinoblastome	823
	<i>R. Wieland, W. Havers</i>	
68	Neuroblastome	829
	<i>R. Ladenstein, F. Berthold, I. Ambros, P. Ambros</i>	
69	Nierentumoren	847
	<i>N. Graf, C. Rübe, M. Gessler</i>	
70	Weichteilsarkome	865
	<i>J. Treuner, I. Brecht</i>	
71	Osteosarkome	882
	<i>A. Zoubek, R. Windhager, S. Bielack</i>	
72	Ewing-Tumoren	894
	<i>H. Jürgens, M. Paulussen, A. Zoubek</i>	
73	Lebertumoren	911
	<i>D. von Schweinitz</i>	
74	Keimzelltumoren	922
	<i>G. Calaminus, D.T. Schneider, P. Schmidt, R. Wessalowski</i>	
75	Endokrine Tumoren	939
	<i>P. Bucskey, M. Brauckhoff, C. Reiners</i>	
76	Seltene Tumoren	950
	<i>R. Mertens, L. Lassay</i>	

Sektion V: Supportivtherapie in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie

77	Notfälle	963
	<i>C. Urban, J. Ritter</i>	
78	Intensivtherapie	972
	<i>A. Borkhardt</i>	
79	Infektionen	978
	<i>A.H. Groll, A. Simon, T. Lehrnbecher</i>	
80	Blutungen und Thromboembolien	1010
	<i>V. Witt</i>	
81	Therapie mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren	1021
	<i>T. Lehrnbecher</i>	
82	Transfusionsmedizin	1032
	<i>W. Ebell, A. Salama</i>	
83	Ernährung	1043
	<i>S. Buderus, M.J. Lentze</i>	
84	Behandlung von Übelkeit und Erbrechen	1053
	<i>L. Kager, C. Langebrake</i>	
85	Schmerztherapie	1059
	<i>B. Zernikow</i>	
86	Psychosoziale Unterstützung von Patienten und ihren Angehörigen	1070
	<i>H. Labouvie, G. Bode</i>	
87	Komplementäre und alternative Therapieverfahren	1077
	<i>B. Krammer, A. Längler</i>	

Sektion VI: Spezielle Aspekte, Palliation und Nachsorge

88	Spätfolgen der Erkrankung und Therapie	1085
	<i>T. Langer, H.-G. Dörr, J.-D. Beck</i>	
89	Zweitneoplasien	1094
	<i>C. Niemeyer, R. Ammann</i>	
90	Palliative Betreuung und Behandlung	1112
	<i>R. Topf, E. Bergsträßer</i>	
91	Ethische und juristische Aspekte	1123
	<i>D. Niethammer</i>	
92	Nachsorge und Zusammenarbeit mit niedergelassenen Ärzten	1127
	<i>E. Frey</i>	
93	Rehabilitation und Lebensqualität	1132
	<i>R. Dopfer, R. Felder-Puig</i>	
	Anhang	1141
	Glossar	1177
	Sachverzeichnis	1205

Autorenverzeichnis

Ammann, Roland, Dr.

Inselspital – Universitätsspital Bern
Klinik und Poliklinik
für Kinderheilkunde
3010 Bern, Schweiz

Ambros, Inge, Dr.

Forschungsinstitut
für krebskranke Kinder
St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Ambros, Peter, Univ.-Doz. Dr.

Forschungsinstitut
für krebskranke Kinder
St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Barthlen, Winfried, Priv.-Doz. Dr.

Charité Campus Virchow-Klinikum
Otto-Heubner-Centrum für Kinder-
und Jugendmedizin
Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Baumann, Irith, Priv.-Doz. Dr.

Universität Erlangen
Pathologisch-Anatomisches Institut
Krankenhausstr. 8–10, 91054 Erlangen

Beck, Jörn-D., Prof. Dr.

Universitäts-Kinderklinik
Immunologie/Onkologie
Loschgestr. 15, 91054 Erlangen

Bergmann, Frauke, Dr.

Labor Wagner, Stippe & Partner
Georgstr. 50, 30159 Hannover

Bergsträßer, Eva, Dr.

Universitäts-Kinderspital
Hämatologie/Onkologie
Steinwiesstr. 75, 8032 Zürich, Schweiz

Berthold, Frank, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Köln
Zentrum für Kinderonkologie
und -hämatologie
Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50934 Köln

Bielack, Stefan, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Bode, Gerlind, Dr.

Deutsche Kinderkrebsstiftung
Joachimstr. 20, 53113 Bonn

Borkhardt, Arndt, Prof. Dr.

Dr. von Haunersches Kinderspital
der Universität München
Kinderklinik und Poliklinik
Abt. Hämatologie und Onkologie
Lindwurmstr. 4, 80337 München

Brandis, Mathias, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Klinik I: Allgemeine Pädiatrie
und Poliklinik
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg

Brauckhoff, Michael, Dr.

Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Klinik für Allgemein-, Visceral-
und Gefäßchirurgie
Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle

Brecht, Ines, Dr.

Olgahospital
Kinderklinik Pädiatrie 5
Bismarckstr. 8, 70176 Stuttgart

Bucsky, Peter, Prof. Dr.

Medizinische Universität zu Lübeck
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

Buderus, Stephan, Priv.-Doz. Dr.

Zentrum für Kinderheilkunde
der Universität Bonn
Abteilung für Allgemeine Pädiatrie
und Poliklinik
Adenauerallee 119, 53113 Bonn

Burdach, Stefan, Prof. Dr.

Kinderklinik und Poliklinik
der TU München
Kinderklinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Calaminus, Gabriele, Dr.

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Kinder-Onkologie,
-Hämatologie und -Immunologie
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Creutzig, Ursula, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48219 Münster

Dame, Christof, Prof. Dr.

Charité Campus Virchow-Klinikum
Otto-Heubner-Centrum für
Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Neonatologie
Augustenburgerplatz 1
13353 Berlin

Debatin, Klaus-M., Prof. Dr.

Universitätsklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Kinderonkologisches Zentrum
Prittwitzstr. 43, 89070 Ulm

Dickerhoff, Roswita, Dr.

Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin
Allgemeine Kinder- und Jugend-
heilkunde
Hämatologie und Onkologie
Arnold-Hansen-Str. 29
53757 Sankt Augustin

Dieckmann, Karin, Prof. Dr.

Allgemeines Krankenhaus
der Stadt Wien
Universitätsklinik für Strahlentherapie
und -biologie
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Österreich

Dopfer, Roland, Dr.

Nachsorgeklinik Tannheim GmbH
Gemeindewaldstr. 75
78052 VS-Tannheim

Dörffel, Wolfgang, Dr.

HELIOS-Klinikum Berlin
Klinikum Buch
II. Klinik für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Wiltbergstr. 50, 13122 Berlin

Dörr, Helmuth-G., Prof. Dr.

Universitätsklinikum Erlangen
Kinder- und Jugendklinik
Loschgestr. 15, 91054 Erlangen

Dworzak, Michael, Univ.Do. Dr.

St. Anna Kinderspital
Abt. Hämatologie/Onkologie
Forschungsinstitut für krebskranke
Kinder
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Ebell, Wolfram, Dr.

Charité Campus Virchow-Klinikum
Otto-Heubner-Centrum für Kinder-
und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie und
Knochenmarktransplantation
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Eber, Stefan, Prof. Dr.

Kinderklinik und Poliklinik
der TU München
Kinderklinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Felder-Puig, Rosemarie, Mag.

St. Anna Kinderspital
Psychosoziales Team
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Frey, Eva, Dr.

St. Anna Kinderspital
Abt. Hämatologie/Onkologie
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Frühwald, Michael C., Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik
für Kinderheilkunde
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Führer, Monika, Dr.

Dr. von Haunersches Kinderspital
der Universität München
Kinderklinik und Poliklinik
Lindwurmstr. 4, 80337 München

Fulda, Simone, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Kinderonkologisches Zentrum
Prittitzstr. 43, 89070 Ulm

Gadner, Helmut, Prof. Dr.

St. Anna Kinderspital
Forschungsinstitut für krebskranke
Kinder
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Gaedicke, Gerhard, Prof. Dr.

Charité Campus Virchow-Klinikum
Otto-Heubner-Centrum für Kinder-
und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
und Knochenmarktransplantation
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Gessler, Manfred, Prof. Dr.

Universität Würzburg
Theodor-Boveri-Institut
für Biowissenschaften
Am Hubland, 97074 Würzburg

Gnekow, Astrid, Dr.

Klinikum Augsburg
Klinik für Kinder und Jugendliche
Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg

Göbel, Ulrich, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Kinder-Onkologie,
-Hämatologie und -Immunologie
Moorenstr. 5, 40001 Düsseldorf

Graf, Norbert, Prof. Dr.

Universitätsklinikum des Saarlandes
Universitätsklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Abt. für Pädiatrische Hämatologie/
Onkologie
66421 Homburg

Grois, Nicole, Dr.

Forschungsinstitut für krebskranke
Kinder
St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Groll, Andreas H., Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Grosch-Wörner, Ilse, Prof. Dr.

Charité Campus Virchow-Klinikum
Otto-Heubner-Centrum für Kinder-
und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
und Knochenmarktransplantation
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Haas, Oskar A., Prof. Dr.

St. Anna Kinderspital
Forschungsinstitut für krebskranke
Kinder
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Harbott, Jochen, Prof. Dr.

Justus-Liebig-Universität Gießen
Zentrum für Kinderheilkunde
Abt. Hämatologie und Onkologie
Feulgenstr. 12, 35385 Gießen

Harms, Erik, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Allgemeine Pädiatrie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Havers, Werner, Prof. Dr.

Universitäts-Kinderklinik Essen
Abt. für Pädiatrische Hämatologie,
Endokrinologie und Onkologie
Hufelandstr. 55, 45122 Essen

Heitger, Andreas, Univ.-Doz. Dr.

St. Anna-Kinderspital
Abt. Hämatologie/Onkologie
Forschungsinstitut für krebskranke
Kinder
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Helmke, Knut, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Hamburg-Eppen-
dorf
Klinik für Diagnostische
und Interventionelle Radiologie
Abteilung Kinderradiologie
Martinistr. 52, 20246 Hamburg

Henze, Günter, Prof. Dr.

Charité Campus Virchow-Klinikum
Otto-Heubner-Centrum für Kinder-
und Jugendmedizin
Klinik für Pädiatrie m. S. Hämatologie/
Onkologie
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Holter, Wolfgang, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Erlangen
Kinder- und Jugendklinik
Abt. Zelltherapie
Loschgestr. 25, 91054 Erlangen

Imbach, Paul, Prof. Dr.

Universitäts-Kinderspital
bei der Basel UKBB
Römergasse 8, 4005 Basel, Schweiz

Janka-Schaub, Gritta, Prof. Dr.

Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Pädiatrische
Hämatol./Onkologie
Martinistr. 54, 20246 Hamburg

Jürgens, Heribert, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Kaatsch, Peter, Dr.

Deutsches Kinderkrebsregister
Institut für Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und Informatik
Johannes-Gutenberg-Universität
Obere Zahlbacher Str. 69, 55131 Mainz

Kager, Leo, Dr.

St. Anna Kinderspital
Abt. Hämatologie/Onkologie
Forschungsinstitut für krebskranke
Kinder
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Kastner, Ulrike, Univ.-Doz. Dr.

St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Klein, C., Prof. Dr. Dr.

Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum für Kinderheilkunde
und Humangenetik
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Kontny, Udo, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Klinik IV Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg

Korinthenberg, Rudolf, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Klinik II: Neuropädiatrie
und Muskelerkrankungen
Mathildenstr. 1
79106 Freiburg

Kortmann, Rolf-Dieter, Prof. Dr.

Klinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie
Universitätsklinikum Leipzig
Stephanstr. 9a
04103 Leipzig

Köstenberger, Martin, Dr.

Ludwig Boltzmann Institut
für pädiatrische Hämostaseologie
Univ. Klinik für Kinder- und
Jugendheilkunde, Graz
Abt. Allgemeine Pädiatrie
Auenbruggerplatz 30
8036 Graz, Österreich

Krammer, Barbara, Dr.

St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Kratz, Christian, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Klinik IV: Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg

Kühl, Joachim, Prof. Dr. †

Universitätsklinikum Würzburg
Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Kühne, Thomas, PD. Dr.

Universitäts-Kinderspital bei der Basel
UKBB
Abt. Pädiatrische Onkologie/
Hämatologie
Römergasse 8, 4005 Basel

Kulozik, Andreas E., Prof. Dr. Dr.

Universitätsklinikum Heidelberg
Kinderheilkunde III
Abteilung für Pädiatrische
Hämatologie, Onkologie
und Immunologie
Im Neuenheimer Feld 150
69120 Heidelberg

Labouvie, Hildegard, Dipl.-Psych.

Universitätsklinikum Bonn
Zentrum für Kinderheilkunde
Abteilung für Hämatologie/Onkologie
Adenauerallee 119
53113 Bonn

Ladenstein, Ruth, Univ.-Doz. Dr.

St. Anna Kinderspital
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Forschungsinstitut für krebskranke
Kinder
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Langebrake, Claudia, Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Langer, Thorsten, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Erlangen
Kinder- und Jugendklinik
Abt. Onkologie und Hämatologie
Loschgestr. 15
91054 Erlangen

Längler, Alfred, Dr.

Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke
Pädiatrie
Gerhard-Kienle-Weg 4
58315 Herdecke

Lassay, Lisa, Dr.

Universitätsklinikum Aachen
Kinderklinik
Pauwelstr. 30, 52074 Aachen

Lehrnbecher, Thomas, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Frankfurt a.M.
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Kinderheilkunde III
Pädiatrische Onkologie, Hämatologie
und Hämostaseologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Lentze, Michael J., Prof. Dr.

Universitätsklinikum Bonn
Zentrum für Kinderheilkunde
Abteilung für allgemeine Pädiatrie
und Poliklinik
Adenauerallee 119, 53113 Bonn

Leuschner, Ivo, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Kiel
Institut für Allgemeine Pathologie
Michaelisstr. 11, 24105 Kiel

Lion, Thomas, Prof. Dr. Dr.

Forschungsinstitut für krebskranke
Kinder
St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Lode, Holger N., Priv.-Doz. Dr.

Charité Campus Virchow-Klinikum
Otto-Heubner-Centrum für Kinder-
und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie und
Knochenmarktransplantation
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Maier, Rolf F., Prof. Dr.

Universitätsklinikum Marburg
Klinik für Neonatologie
und Neuropädiatrie
Deutschhausstr. 12, 35037 Marburg

Mann, Georg, Dr.

St. Anna Kinderspital
Abt. Hämatologie/Onkologie
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Marquardt, Thorsten, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Allgemeine Pädiatrie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Mau, Harald, Prof. Dr.

Charité Campus Virchow-Klinikum
Otto-Heubner-Centrum für Kinder-
und Jugendmedizin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Meerpohl, Jörg, Dr.

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Klinik IV: Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg

Mertens, Rolf, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Aachen
Kinderklinik
Hämatologie/Onkologie
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen

Muckenthaler, Martina U., Prof. Dr.

Universitätsklinikum Heidelberg
Kinderheilkunde III: Abteilung
für Pädiatrische Onkologie,
Hämatologie und Immunologie
Im Neuenheimer Feld 153
69120 Heidelberg

Muntean, Wolfgang, Prof. Dr.

Universitätsklinik für Kinder-
und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für Allgemeine
Pädiatrie, Auenbruggerplatz 30
8036 Graz, Österreich

Neu, Nikolaus, Prof. Dr.

Universitätsklinik für Kinder-
und Jugendheilkunde
Anichstr. 35
6020 Innsbruck, Österreich

Nielsen, Peter, Priv.-Doz. Dr. Dr.

Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Institut für Biochemie
und Molekularbiologie II
Eisenstoffwechsel Haus N-41
Martinistr. 52, 20246 Hamburg

Niemeyer, Charlotte, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Klinik IV: Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg

Niethammer, Dietrich, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Tübingen
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen

Ortmann, Christina, Dr.

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Klinik IV: Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg

Parwaresch, Reza, Prof. Dr. Dr. h.c.

Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein
Institut für Hämatopathologie
Niemannsweg 11, 24105 Kiel

Paulussen, Michael, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und
Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Pekrun, Arnulf, Prof. Dr.

Klinikum Bremen
Professor-Hess-Kinderklinik
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
St.-Jürgen-Str. 1, 28205 Bremen

Pietsch, Torsten, Prof. Dr.

Universität Bonn
Institut für Neuropathologie
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

Poremba, Christopher, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Düsseldorf
Institut für Pathologie
Moorenstr. 5, 40425 Düsseldorf

Pötter, Richard, Prof. Dr.

Allgemeines Krankenhaus
der Stadt Wien
Universitätsklinik für Strahlentherapie
und -biologie
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien,
Österreich

Reiners, Christoph, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Würzburg
Klinik und Poliklinik
für Nuklearmedizin
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Reinhardt, Dirk, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Reiter, Alfred, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Gießen
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Feulgenstr. 12, 35385 Gießen

Riehm, Hansjörg, Prof. Dr. Dr. h.c.

Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum Kinderheilkunde IV
Abt. Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Ritter, Jörg, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Roschitz, Birgit, Dr.

Universitätsklinik für Kinder-
und Jugendheilkunde
Auenbruggerplatz 30
8036 Graz, Österreich

Rössler, Jochen, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Klinik IV: Pädiatrische Hämatologie/
Onkologie
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg

Roth, Johannes, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Allgemeine Pädiatrie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Rübe, Christian, Prof. Dr.

Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Strahlentherapie
66421 Homburg

Rutkowski, Stefan, Dr.

Universitätsklinikum Würzburg
Kinderklinik und Poliklinik
Pädiatrische Neuroonkologie
Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg

Salama, Abdulgabar, Prof. Dr.

Charité Campus Virchow-Klinikum
Institut für Transfusionsmedizin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Schellong, Günther, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Schmidt, Dietmar, Prof. Dr.

Institut für Pathologie
Allgemeine Histologie und Zytologie
A2, 2, 68159 Mannheim

Schmidt, Piroshka, Dr.

Dr. von Haunersches Kinderspital
der Universität München
Kinderklinik und Poliklinik
Lindwurmstr. 4, 80337 München

Schneider, Marion, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Anästhesiologie
Sektion Experimentelle
Anästhesiologie
Steinhövelstr. 9, 89075 Ulm

Schneider, Dominik T., Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Kinder-Onkologie,
-Hämatologie und -Immunologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Schneppenheim, Reinhard, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Pädiatrische
Hämatologie und Onkologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Schrappé, Martin, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Schwanenweg 20, 24105 Kiel

Schüz, Joachim, Priv.-Doz. Dr.

Deutsches Kinderkrebsregister
Institut für Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und Informatik
Johannes-Gutenberg-Universität
Obere Zahlbacher Str. 69
55131 Mainz

Schweigerer, Lothar, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Göttingen
Pädiatrie I mit Schwerpunkt
Hämatologie und Onkologie
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Schweinitz, Dietrich von, Prof. Dr.

Dr. von Haunersches Kinderspital
der Universität München
Kinderchirurgische Klinik
Lindwurmstr. 2a
80337 München

Seeger, Reinhard, Prof. Dr.

Kinderspital Zürich
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstr. 75
8032 Zürich, Schweiz

Selle, Barbara, Dr.

Kinderklinik St. Anna-Stift
Abt. Pädiatrische Hämatologie,
Onkologie und Immunologie
Karolina-Burger-Str. 51
67065 Ludwigshafen

Simon, Arne, Dr.

Universitätsklinikum Bonn
Zentrum für Kinderheilkunde
Abt. f. Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Adenauerallee 119, 53113 Bonn

Slavc, Irene, Prof. Dr.

Allgemeines Krankenhaus
der Stadt Wien
Universitätsklinik für Kinder-
und Jugendheilkunde
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Österreich

Sörensen, Nils, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Würzburg
Neurochirurgische Klinik
und Poliklinik
Abt. f. Pädiatrische Neurochirurgie
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg

Speer, Christian P., Prof. Dr.

Universitätsklinikum Würzburg
Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Spix, Claudia, Dr.

Deutsches Kinderkrebsregister
Institut für Medizinische Biometrie
Epidemiologie und Informatik
Johannes-Gutenberg-Universität
Obere Zahlbacher Str. 69
55131 Mainz

Stackelberg, Arend von, Dr.

Charité Campus Virchow-Klinikum
Otto-Heubner-Centrum für Kinder-
und Jugendmedizin
Klinik für Pädiatrie m. S. Hämatologie/
Onkologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Staege, Martin S., Dr.

Zentrum für Kinderheilkunde
Universitätsklinik und Poliklinik
für Kinder- und Jugendmedizin
Hämatologie/Onkologie
Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle

Stöver, Brigitte, Prof. Dr.

Charité Campus Virchow-Klinikum
Kliniken und Institute für Strahlen-
heilkunde und Radiologie
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Sutor, Anton H., Prof. Dr. †

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Klinik I: Allgemeine Pädiatrie
und Poliklinik
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg

Suttorp, Meinolf, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Dresden
Klinik und Poliklinik für Kinderheil-
kunde und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Sykora, Karl-Walter, Priv.-Doz. Dr.

Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum für Kinderheilkunde,
Humangenetik und Dermatologie
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Topf, Reinhard, Dr.

St. Anna Kinderspital
Psychosoziales Team
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Treuner, Jörn, Prof. Dr.

Olgahospital – Pädiatrisches Zentrum
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrie 5: Onkologie, Hämatologie
und Immunologie
Bismarckstr. 8, 70176 Stuttgart

Urban, Christian, Prof. Dr.

Universitätsklinik für Kinder-
und Jugendheilkunde Graz
Klinische Abt. f. Hämatologie/
Onkologie
Auenbruggerplatz 30
8036 Graz, Österreich

van Velthoven-Wurster, Vera, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Freiburg
Neurochirurgische Klinik
Pädiatrische Neurochirurgie
Breisacherstr. 64, 79106 Freiburg

Wahn, Volker, Prof. Dr.

Klinikum Uckermark
Klinik für Kinder und Jugendliche
16924 Schwedt

Warmuth-Metz, Monika, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Würzburg
Abt. für Neuroradiologie
Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg

Welte, Karl, Prof. Dr.

Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum für Kinderheilkunde,
Humangenetik und Dermatologie
Abt. f. Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Wessalowski, Rüdiger, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Kinder-Onkologie,
-Hämatologie und -Immunologie
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Wieland, Regina, Dr.

Universitäts-Kinderklinik Essen
Zentrum für Kinderheilkunde
Abt. für Pädiatrische Hämatologie,
Onkologie und Endokrinologie
Hufelandstr. 55, 45122 Essen

Windhager, Reinhard, Prof. Dr.

Orthopädische Universitätsklinik
Auenbruggerplatz 15
8036 Graz, Österreich

Witt, Olaf, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Göttingen
Abt. Pädiatrie I m. S. Hämatologie
und Onkologie
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Witt, Volker, Dr.

St. Anna Kinderspital
Abt. Hämatologie/Onkologie
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Wolff, Johannes E.A., Priv.-Doz. Dr.

Klinik St. Hedwig
Pädiatrisch Onkologie
Steinmetzstr. 1–3, 93049 Regensburg

Zeidler, Cornelia, Dr.

Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum für Kinderheilkunde,
Humangenetik und Dermatologie
Abt. f. Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Zernikow, Boris, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Zieger, Barbara, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Klinik I: Allgemeine Pädiatrie
und Poliklinik
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg

Zimmermann, Martin, Dr.

Medizinische Hochschule Hannover
Kinderklinik
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Zoubek, Andreas, Univ.-Doz. Dr.

St. Anna Kinderspital
Abt. Hämatologie/Onkologie
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien, Österreich

Abkürzungsverzeichnis

AA	aplastische Anämie	AVN	avaskuläre Knochennekrose
AAV	Adeno-assoziiertes Virus	AWTS	alveoläres Weichteilsarkom
ACC	adrenokortikales Karzinom		
ACD	»anemia of chronic disease«	BAL	Bronchiallavage
ACINE	antizipatorische Chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis	BCG	Bacille-Calmette-Guérin
ACP	»acid phosphatase«; saure Phosphatase	BDNF	»brain derived neurotrophic factor«
ACTH	adrenokortikotropes Hormon	BER	»base excision repair«
ADA	Adenosindeaminase	bFGF	»basic fibroblast growth factor«
ADCC	»antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity«, antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität	BFU	»burst forming unit«
		BFU-E	»burst forming unit erythroid«
		bHLH	basisches Helix-Loop-Helix-Protein
ADEPT	»antibody-dependent enzyme prodrug therapy«	BIA	bioelektrische Impedanzbestimmung
ADR	Adriamycin	BLS	Bare-Lymphocyte-Syndrom
AF	aggressive Fibromatose	BMI	»body mass index«
AFH	angiomatöses fibröses Hystiozytom	BMP	»bone morphogenetic protein«
AFP	alpha-Fetoprotein	BMT	»bone marrow transplantation«, Knochenmarktransplantation
AIDS	»acquired immune deficiency syndrome«	BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
AIF	»apoptosis inducing factor«	BSS	Bernard-Soulier-Syndrom
AIHA	autoimmunhämolytische Anämie	BTK	Bruton's Tyrosinkinase
AIN	Autoimmunneutropenie	BU	Busulfan
AITP	Autoimmunthrombozytopenie	BWS	Beckwith-Wiedemann-Syndrom
ALCL	großzellig-anaplastisches Lymphom		
ALG	Antilymphozytenglobulin	CAD	»caspase activated DNase«
ALI	»acute lung injury«	CAFC	»cobblestone area forming cell«
ALL	akute lymphoblastische Leukämie	CAM	»complementary and alternative medicine«, komplementäre und alternative Medizin
ALP	alkalische Leukozytenphosphatase	CAMT	kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (kurz: Arzneimittelgesetz)		
AML	akute myeloische Leukämie	CBF	»core binding factor«
ANC	»absolute neutrophil count«, absolute Neutrophilenzahl	CBL	Cobalamin
APA	Antiphospholipidantikörper	CBT	»cord blood transplantation«, Nabelschnurbluttransplantation
APC	»antigen presenting cell«, Antigen-präsentierende Zelle		
APC	aktiviertes Protein C	CCI	(Plazentarestbluttransplantation)
APC	adenomatöse Polyposis coli	CCR	»corrected counted increment«
APCR	APC-Resistenz		
APS	Antiphospholipidsyndrom		
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit		
APUD	»amine precursor uptake and decarboxylation«		
ARDS	»acute respiratory distress syndrome«	CCS	kontinuierliche komplette Remission, anhaltende Vollremission
aRMS	alveoläres Rhabdomyosarkom	CCS	Klarzellsarkom
AS	Angiosarkom	CCT	kraniale Computertomographie
AST	Askin-Tumor	CDA	»congenital dyserythropoietic anemia«, kongenitale dyserythropoetische Anämie
ASZT	autologe Stammzelltransplantation	CDC	chronisch-disseminierte Candida-Infektion
AT	Antithrombin (ehemals AT III)	CDC	»complement-dependent cytotoxicity«
AT	Ataxia teleangiectatica	CDDP	Cisplatin
AT/RT	atypischer teratoider/rhabdoider Tumor	CDK	zyklinabhängige Kinase
ATG	Antithymozytenglobulin	CDR	»complementarity determining region«
ATLD	»ataxia teleangiectasia like disorder«	CE	Carboxylesterase
ATLS	akutes Tumorlysesyndrom	CEA	karzinoembryonales Antigen
ATM	»ataxia telangiectasia mutated«	CEL	chronische Eosinophilen-Leukämie
ATRA	All-trans-Retinolsäure	CF	zystische Fibrose
AUC	»area under the curve«	cFS	kongenitales Fibrosarkom
		CFU	»colony forming unit«, kolonieformende Einheit
		CFU-E	»colony forming unit erythroid«
		CFU-F	»fibroblast colony forming unit«, Fibroblastenkolonie-bildende Einheit

CFU-GM	kolonieformende Einheit für Granulozyten und Makrophagen	DM	»double minutes«
CFU-Meg	»megakaryocyte colony forming unit«	DMSO	Dimethylsulfoxid
CGD	»chronic granulomatous disease«, chronische septische Granulomatose	DNES	diffuses neuroendokrines System
CGH	»comparative genomic hybridization«, komparative genomische Hybridisierung	DNR	Daunorubicin
CHL	klassisches Hodgkin-Lymphom	DOX	Doxorubicin
CHS	Chediak-Higashi-Syndrom	DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
CID	kombinierter Immundefekt	DPG	Diphosphoglycerat
CINE	Chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis	DRT	desmoplastischer, klein- und rundzelliger Tumor
cis-RA	13-cis-Retinolsäure	dRVVT	»Russel-viper venom«-Zeit
CLL	chronische lymphatische Leukämie	DTC	differenziertes thyreoidales Karzinom, differenziertes Schilddrüsenkarzinom
CML	chronische myeloische Leukämie	DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
CMMML	chronische myelomonozytäre Leukämie	EA	»early antigen«
CMPE	chronische myeloproliferative Erkrankungen	EBNA	»Epstein-Barr nuclear antigen«
CMT	»combined modality therapy«	EBV	Epstein-Barr-Virus
CMV	Zytomegalievirus	ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
COX	Cyclooxygenase	ECS	extraskelletales Chondrosarkom
CPAP	»continous positive airway pressur«	ECT	»ecarin clotting time«
CPL	»compartment für peptide loading«	ED	Einzeldosis
cPNET	zerebraler primitiver neuroektodermaler Tumor	EDC	»electronic data capture«
CR	»complete remission«, komplette Remission, Vollremission	EES	extraossäres Ewing-Sarkom
CRC	kolorektales Karzinom	EF-RT	»Extended-field«-Radiotherapie
CRF	»case record form«	EFS	»event-free survival«, ereignisfreies Überleben
CRP	C-reaktives Protein	EGF	»epidermal growth factor«, epidermaler Wachstumsfaktor
CRT	»cranial irradiation«, Schädelbestrahlung	EGFR	»epidermal growth factor receptor«, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
CSA	Ciclosporin A	EHEC	enterohämorrhagische Escherichia coli
CSF-1	»colony stimulating factor 1«, Kolonie-stimulierender Faktor 1	EK	Erythrozytenkonzentrat
CTA	CT-Angiographie	EM	Elektronenmikroskopie
CTL	»cytotoxic T-lymphocytes«, zytotoxische T-Lymphozyten	EMA	epitheliales Membranantigen
CTRUS	amegakaryozytäre Thrombozytopenie mit radioulnarer Synostose	EPO	Erythropoetin
CTV	»clinical target volume«, klinisches Zielvolumen	ER	endoplasmatisches Retikulum
CVAD	»central venous access device«	eRMS	embryonales Rhabdomyosarkom
CVID	common variable immunodeficiency	ES	epitheloides Sarkom
CYC	Cyclophosphamid	ES	Ewing-Sarkom
DBA	Diamond-Blackfan-Anämie	ET	essenzielle Thrombozythämie, essenzielle Thrombozytose
DC	dendritische Zelle	ETO/VP16	Etoposid
DDAVP	1-Deamino-8-Arginin-Vasopressin	EWS	Ewing-Sarkom
DDS	Denys-Drash-Syndrom	FACS	Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung
DEB	Diepoxybutan	FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
DEXA	»dual energy X-ray absorptiometry«	FDG	Fluorodesoxyglukose
DFO	Deferoxamin	FEL	familiäre erythrophagozytische Lymphohistiozytose
DFS	»disease-free survival«	FFP	»fresh frozen plasma«
DHF	Dihydrofolat	FFTF	»freedom from treatment failure«
DHFR	Dihydrofolatreduktase	FGF	»fibroblast growth factor«, Fibroblasten-Wachstumsfaktor
DHPLC	»denaturing high pressure liquid chromatography«	FHL	familiäre hämophagozytäre Lymphohistiozytose
DI	Dauerinfusion	FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
DIC	»disseminated intravasal coagulation«, disseminierte intravasale Gerinnung	FLC	fibrolamelläres Leberkarzinom
DISC	»death-inducing signaling complex«	fMLP	Formyl-Methionylleucylphenylalanin
DLI	Donorlymphozyteninfusion	FMTC	familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
		FNH	fetale noduläre Hyperplasie der Leber
		FNHTR	febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion

FPD	»familial platelet disorder«	HIAA	Hydroxyindolessigsäure
FS	Fibrosarkom	HIF	Hypoxie-induzierbarer Faktors
FSH	Follikel stimulierendes Hormon	HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
ftBI	fraktionierte Ganzkörperbestrahlung	HIV	humanes Immundefizienz-Virus
FTI	Farnesyltransferase-Inhibitoren	HK	Hämatokrit
5-FU	5-Fluorouracil	HLA	humanes Leukozytenantigen
FUO	Fieber unbekannter Ursache	HLH	hämophagozytische Lymphohistiozytose
		HMW	»high molecular weight«
		HNPCC	»hereditary non polyposis colorectal cancer«, hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom
GALV	Gibbon-Ape-Leukemia-Virus		
GBM	Glioblastoma multiforme	HP	Hämangioperizytom
GC	Glukokortikoide	HP	hereditäre Poikilozytose
G-CSF	»granulocyte colony stimulating factor«, Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor	HPA	»human platelet antigen«
GEF	»Guanine-nukleotide-exchange«-Faktor	HPF	»high power field«
GFAP	»glial fibrillary acid protein«; saures Glia-faserprotein	HPFH	fetale Hämoglobinsynthese
GFP	gefrorenes Frischplasma	HPP	hereditäre Pyropoikilozytose
GFT	Glutamat-Formiminotransferase	HPS	Hermansky-Pudlak-Syndrom
GIFT	Granulozyten-Immunfluoreszenztest	HPV	humanes Papillomavirus
GK	Granulozytenkonzentrat	HR	Hochrisiko
GLD	Globoidzelleukodystrophie	HRS-Zellen	Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen
GM-CSF	»granulocyte-monocyte colony stimulating factor«; Granulozyten-Makrophagenkolonie-stimulierender Faktor	HS	hereditäre Sphärozytose
		HSC	»hematopoietic stem cell«, hämatopoetische Stammzelle
GP	Glykoprotein	HSCT	»hematopoietic stem cell transplantation«, hämatopoetische Stammzelltransplantation
G6PD	Glukose-6-Phosphatdehydrogenase	HSP	Hitzeschockprotein
GPI	Glykosylphosphatidylinositol	HSR	»homogeneous staining regions«
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	HST	hereditäre Stomatozytose
GRE	»glucocorticoid response elements«	HSV	Herpes-Simplex-Virus
GRE	Gradientenechosequenz	HTLV	humanes T-Zell-Leukämie-Virus
GSA	»guanidinosuccinic acid«	HTR	hämolytische Transfusionsreaktion
GSD	»glycogen storage disease«	HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
GST	Gluthation-S-Transferase	HVA	Homovanillinsäure
GTV	»gross tumour volume«	HVOD	»hepatic veno-occlusive-disease«, hepatische venookklusive Erkrankung
GVHD	»graft versus host disease«, Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung	HWZ	Halbwertszeit
GVL	»graft versus leukemia«, Spender-gegen-Leukämie-Reaktion	HX	hereditäre Xerozytose
Gy	Gray	HZV	Herzeitvolumen
Hb	Hämoglobin	IAHS	infektassoziertes hämophagozytisches Syndrom
HB	Hepatoblastom	ICH	»intracranial hemorrhage«, intrakranielle Hämorrhagie
HbF	fetales Hämoglobin	ICP	»intracranial pressure«, intrakranieller Druck
HBV	Hepatitis-B-Virus		
4-HC	4-Hydroxycyclophosphamid	ICVIP	»implanted central venous infusion port«
HCC	hepatozelluläres Karzinom	IDR	Idarubicin
HCG	humanes Choriongonadotropin	IF	»intrinsic factor«, Intrinsic-Faktor
HCV	Hepatitis-C-Virus	IFO	Ifosamid
HD	»Hodgkin disease«, Morbus Hodgkin	IF-RT	»Involved-field«-Radiotherapie
HD	Hochdosis	IGF	»insulin like growth factor«
HD-CT	Hochdosischemotherapie	IHP	isolierte hypertherme Extremitäten-perfusion
HDR	»high dose rate«		
HE	Hämangioendotheliom	IL	Interleukin
HE	hereditäre Elliptozytose	IM	idiopathische Myelofibrose
HEMPAS	»hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acid serum test«	IM	infektiöse Mononukleose
hENT1	»human equilibrative nucleosid-transport-facilitating protein 1«	IMFT	inflammatorischer myofibroblastischer Tumor; inflammatorisches myofibroblastisches Sarkom
HES	Hypereosinophilen-Syndrom		
HHV	humanes Herpesvirus	IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie

INR	International Normalized Ratio	MALT	»mucosa associated lymphatic tissue«; Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe
IORT	intraoperative Radiotherapie	MAPK	»mitogen activated protein kinase«, Mitogen- aktivierte Proteinkinase
IRDS	»infant respiratory distress syndrome«, Atemnotsyndrom des Früh- und Neugeborenen	MAS	Makrophagenaktivierungssyndrom
IRE	»iron responsive element«	MBP	»major basic protein«
IRP	»iron regulatory protein«	MCH	»mean corpuscular hemoglobin«; mittleres korpuskuläres Hämoglobin
ISC	intensive sequenzielle Chemotherapie	MCHC	»mean corpuscular hemoglobin concentra- tion«, mittlere korpuskuläre Hämoglobin- konzentration
IST	immunsuppressive Therapie	M-CSF	»monozyte colony stimulating factor«, Monozytenkolonie-stimulierender Faktor
ITI	Immuntoleranzinduktion	MCV	»mean corpuscular volume«; mittleres korpuskuläres Volumen, mittleres Erythro- zytenvolumen
ITP	idiopathische thrombozytopenische Purpura, Immunthrombozytopenie	MDF	»macrophage deactivating factor«
IVH	»intraventricular hemorrhage«, intra- ventrikuläre Blutung	MDP	Methylenldiphosphat
IVIG	intravenöses Immunglobulin	MDR	»medium dose rate«
JHF	juvenile hyaline Fibromatose	MDR	»multi-drug resistance«
JMML	juvenile myelomonozytäre Leukämie	MDS	myelodysplastisches Syndrom
JNA	juveniles Nasopharynxangiofibrom	MEN	multiple endokrine Neoplasie
JPA	juveniles pilozytisches Astrozytom	MESNA	Natrium-2-mercaptoethansulfonsäure
JXG	juveniles Xanthogranulom	MFD	»matched family donor«
KG	Körpergewicht	MFH	malignes fibröses Histiozytom
KIR	»killing inhibitory receptor«	MGT	Megatherapie
KM	Kontrastmittel	MHC	»major histocompatibility complex«, Major-Histokompatibilitäts-Komplex
KMT	Knochenmarktransplantation	MHN	Morbus haemolyticus neonatorum
KOF	Körperoberfläche	MIBG	Metajodbenzylguanidin
LACI	»lipoprotein-associated coagulation inhibitor«	MKI	Mitose-Karyorrhexis-Index
LAD	Leukozytenadhäsionsdefekt	MLC	»mixed lymphocyte culture«, gemischte Lymphozytenkultur
LBL	lymphoblastisches Lymphom	MLD	metachromatische Leukodystrophie
LCH	Langerhans-Zell-Histiozytose	MLL	»mixed-lineage leukemia«
LCR	Lokuskontrollregion	MLV	Moloney-Leukemia-Virus
LDH	Laktatdehydrogenase	MM	malignes Mesenchymom
LDR	»low dose rate«	MMC	Mitomycin C
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom	MMF	Mycophenolatmofetil
LFU	»lost to follow-up«	MMP	Matrix-Metalloprotease
LGG	»low grade glioma«; niedrig-malignes Gliom	MMRD	»mismatched related donor«
LH	luteinisierendes Hormon	6-MP	6-Mercaptopurin
LIF	»leukemia inhibitory factor«	MPNST	maligner peripherer Nervenscheidentumor
LMS	Leiomyosarkom	MPNT	maligner peripherer neuroektodermaler Tumor
LOH	»loss of heterozygosity«	MPS	Mukopolysaccharidose
LOI	»loss of imprinting«	MPS	myeloproliferatives Syndrom
LPHD	lymphozytenprädominanter Morbus Hodgkin	MPV	»mean platelet volume«, mittleres Plättchen- volumen
LPS	Lipopolysaccharid	MR	mittleres Risiko
LPS	Liposarkom	MRD	»matched related donor«
LPS	lymphoproliferatives Syndrom	MRD	»minimal residual disease«, minimale Rest- erkrankung
LRCHD	lymphozytenreiches klassisches Hodgkin- Lymphom	MRP	»Multi-resistant«-Protein
LSG	Längensollgewicht	MRS	Magnetresonanztomographie
LT-CIC	»longterm culture initiating cell«, Langzeit- kultur-initiierende Zelle	MRT	Magnetresonanztomographie
LTR	»long terminal repeat«	MRT	maligner rhabdoider Tumor (Rhabdoidtumor)
MAD	arterieller Mitteldruck	MSD	»matched sibling donor«
MAIGA	»monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigens assay«, monoklonale antikörperspezifische Immobilisation von Granulozytenantigenen	MTC	medulläres thyreoidales Karzinom, medulläres Schilddrüsenkarzinom
MAIPA	»monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens«, monoklonale antikörper- spezifische Immobilisation von Plättchenantigenen		

MTD	maximal tolerable Dosis	PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
MTHFR	Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase	PEL	primäres Ergusslymphom
MTX	Methotrexat	PEM	polymorphes epitheliales Mucin
MUD	»matched unrelated donor«	PET	Positronenemissionstomographie
MV	Masernvirus	PFCP	»primary familial congenital polycythemia«, primäre familiäre und angeborene Polyzythämie
NAT	Nukleinsäure-Amplifikationstechnik	PFS	progressionsfreies Überleben
NBS	Nijmegen-Breakage-Syndrom	PI	Phosphatidylinositol
NE	Nausea/Erbrechen	PI	Protease-Inhibitor
NEC	nekrotisierende Enterokolitis	PID	Präimplantationsdiagnostik
NER	»nucleotid excision repair«	PSIFT	»platelet suspension immunofluorescence test«
NF	Neurofibromatose	PK	Pharmakokinetik
NFP	Neurofilamentprotein	PLAP	plazentäre alkalische Phosphatase
NFS	Neurofibrosarkom	PML	Promyelozytenleukämie
NGF	»nerve growth factor«	PNET	primitiver neuroektodermes Tumor
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom	PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
NIV	nichtinvasive Beatmung	PNP	Purinnukleosidphosphorylase
NKZ	natürliche Killerzellen	pPNET	peripherer primitiver neuroektodermes Tumor
NLPHD	noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom	PR	»partial remission«, Teilremission, partielles Ansprechen
NNRTI	Non-Nukleosid-Inhibitor der reversen Transkriptase	pRB	Retinoblastomprotein
NOS	»not otherwise specified«, nicht klassifizierbar	PRR	»pattern recognition receptor«
NPC	Nasopharynxkarzinom	PSAPOH	Psychosozialen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
NRTI	Nukleosid-Inhibitor der reversen Transkriptase	PSD	primärer Sekretionsdefekt
NS	noduläre Sklerose	PT(Z)	Prothrombinzeit
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika	PTC	papilläres thyreoidales Karzinom, papilläres Schilddrüsenkarzinom
NSE	neuronenspezifische Enolase	PTV	»planning target volume«, Planungszielvolumen
nsSNP	»non-synonymous single nucleotid polymorphism«	PV	Polycythaemia vera
NTCP	»normal tissue complication probability«	RA	refraktäre Anämie
OPSI	»overwhelming postsplenectomy infection«	RAEB	refraktäre Anämie mit Blastenexzess
ORF	»open reading frames«	RAEB-T	refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation
OS	Osteosarkom	RAR	»retinoic acid receptor«, Retinolsäure-rezeptor
OS	»overall survival«	RARS	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
OT	Organtransplantation	RAT	Retina-Anlage-Tumor
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor	RB	Retinoblastom
PAI	Plasminogenaktivator-Inhibitor	RC	refraktäre Zytopenie
PAIgG	Plättchen-assoziiertes Immunglobulin G	RDE	»remote data entry«
PAMP	»pathogen-associated molecular pattern«	RDW	»red cell distribution width«, Verteilungsbreite des Erythrozytenvolumens
PAS-Reaktion	»Periodic-acid-Schiff«-Reaktion	RES	retikuloendotheliales System
PB	peripheres Blut	RET	»rearranged during transfection«
PBSC	»peripheral blood stem cells«, periphere Blutstammzellen	Rh	Rhesus
PBSCT	»peripheral blood stem cell transplantation«, periphere Blutstammzelltransplantation	rhG-CSF	rekombinanter humaner Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor
PCM	Paracetamol	rhGM-CSF	rekombinanter humaner Granulozyten-Makrophagenkolonie-stimulierender Faktor
PCR	»polymerase chain reaction«, Polymerase-Kettenreaktion	RHS	retikulohistiozytäres System
PD	Pharmakodynamik	RHT	regionale Tiefenhyperthermie
PD	»progressive disease«	RIPA	Ristocetin-induzierte Plättchenagglutination
PDGF	»platelet-derived growth factor«	RIT	Radiojodtherapie
PDR	»pulsed dose rate«	RMA	alveoläres Rhabdomyosarkom
PE	parenterale Ernährung	RME	embryonales Rhabdomyosarkom
PEEP	»positive endexpiratoric pressure«, positiver endexpiratorischer Druck		

RMS	Rhabdomyosarkom	TAR	»Thrombocytopenia-absent-radius«-Syndrom, Thrombozytopenie mit Radiusaplasie
RSV	»respiratory syncytial virus«	TBI	»total body irradiation«, Ganzkörperbestrahlung
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion	TC	Transcobalamin
SAA	»severe aplastic anemia«, schwere aplastische Anämie	TCP	»tumour control probability«
SAGE	»serial analysis of gene expression«	TCPT	Thrombozytopenie Paris-Trousseau
SAPK	Stress-aktivierte Proteinkinase	TCR	»T-cell receptor«, T-Zellrezeptor
SBDS	Shwachman-Bodian-Diamond-Gen	TCRBCL	T-zellreiches B-Zell-Lymphom
SCF	»stem cell factor«, Stammzellfaktor	TCVAD	»tunneled central venous access devices«
SCID	»severe combined immunodeficiency«, schwerer kombinierter Immundefekt	TDM	therapeutisches Drug monitoring
SCN	schwere chronische (kongenitale) Neutropenie	TE	thromboembolisches Ereignis
SD	Standardabweichung	TEC	»transient erythrocytopenia of childhood«, transitorische Erythroblastopenie des Kindesalters
SDS	Shwachman-Diamond-Syndrom	TER	»thermal enhancement ratio«
SE	Spinechosequenz	TF	»tissue factor«
SE	Standardfehler	TFG	Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (kurz: Transfusionsgesetz)
SEC	sinusoidalen Endothelzellen	TFPI	»tissue factor pathway inhibitor«
SGA	»small for gestation age«	TFR	Transferinrezeptor
SHML	Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie	TG	Thyreoglobulin
SI	Signalintensität	TGF	»transforming growth factor«
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion	TGN	Thioguanin-Nukleotid
SIOP	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique	TGN	Trans-Golgi-Network
siRNA	»small interfering RNA«	THF	Tetrahydrofolsäure
SIR	»standardized incidence ratio«	TID	thermale Isoeffektivdosis
SIRS	»systemic inflammatory response syndrome«	TIMP	»tissue inhibitor of metalloprotease«
SLE	systemischer Lupus erythematodes	TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
SMN	sekundäre maligne Neoplasie	TK	Thrombozytenkonzentrat
SNP	»single nucleotid polymorphism«	TLI	totale Lymphknotenbestrahlung
SOD	Superoxiddismutase	TMD	»transient myeloproliferative disorder«, transitorisches myeloproliferatives Syndrom
SPD	»storage pool disease«	TNM	Tumor-Noduli-Metastasen
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie	TMP/SMX	Trimethoprim-Sulfamethoxazol
SPOG	Schweizerisch Pädiatrischen Onkologie Gruppe	TNC	»total nucleated cell«
SQUID	»superconducting quantum interference device«	TNF	Tumornekrosefaktor
SR	Standardrisiko	TNI	totale nodale Bestrahlung
SRI	»somatostatin receptor imaging«	TOS	Therapieoptimierungsstudie
SSC	Skelettszintigraphie	tPA	»tissue plasminogen activator«, Gewebsplasminogenaktivator
SSOP	sequenzspezifisches Oligonukleotid	TPE	totalparenterale Ernährung
SSP	sequenzspezifischer Primer	TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
sTfR	Serumtransferrinrezeptor	TPO	Thrombopoetin
STH	Wachstumshormon	TRAIL	»TNF-related apoptosis inducing ligand«
STNI	subtotale nodale Bestrahlung	TRALI	Transfusions-assoziierte akute Lungeninsuffizienz
stPNET	supratentorieller primitiver neuroektodermmer Tumor	TRMA	»thiamin-responsive megaloblastic anemia«, thiaminabhängige megaloblastäre Anämie
STX	Shigatoxin	TS	Thymidylatsynthetase
SyS	Synovial-Sarkom	TS	tubulöse Sklerose
SZT	Stammzelltransplantation	TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TAA	tumorassoziiertes Antigen	TT	Thiotepa
TAI	»thoraco-abdominal irradiation«, thorakoabdominelle Bestrahlung	TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
TAM	transiente abnormale Myelopoese	TZ	Thrombinzeit
TAM	tumorassoziiierter Makrophage	UD	»unrelated donor«, Fremdspender
t-AML	therapieinduzierte akute myeloische Leukämie	UDS	undifferenziertes Sarkom
		UKS	unklassifiziertes Sarkom

uPA	Urokinase-Plasminogenaktivator
UPD	uniparentale Disomie
US	Ultraschall
VBL	Vinblastin
VCA	»vascular cell adhesion«
VCA	»virus capsid antigen«
VCFS	velokardiofaziales Syndrom
VCR	Vincristin
VDS	Vindesin
VEGF	»vascular endothelial growth factor«, vasoendothelialer Wachstumsfaktor
VHL	Von-Hippel-Lindau-Syndrom
VIP	vasointestinales Peptid
VMA	Vanillinmandelsäure
VNR	»vitronectin receptor«
VOD	»veno-occlusive disease«, venookklusive Erkrankung, venöse Verschlusskrankheit
VP16	Etoposid
VS	vaskuläres Sarkom
VSAA	»very severe aplastic anemia«, sehr schwere aplastische Anämie
vWF	Von-Willebrand-Faktor
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WAS	Wiskott-Aldrich-Syndrom
WASP	Wiskott-Aldrich-Syndrom-Protein
WBC	»white blood count«
WBH	»whole body hyperthermia«, Ganzkörperhyperthermie
WJS	Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
WS	Weichteilsarkom
WT	Wilms-Tumor
XLA	»X-linked agammaglobulinemia«, X-chromosomale Agammaglobulinämie
XLP	»X-linked lymphoproliferation«, X-chromosomale Lymphoproliferation
XLT	»X-linked thrombocytopenia«, X-chromosomale Thrombozytopenie
XO	Xanthinoxidase
ZVK	zentralvenöser Verweilkatheter

Pädiatrische Hämatologie

Grundlagen

- 1 **Physiologie der Hämatopoese** – 5
K.-W. Sykora, K. Welte
- 2 **Morphologische hämatologische Diagnostik** – 16
C. Niemeyer, C. Ortmann, I. Baumann

Knochenmark

- 3 **Aplastische Anämien** – 40
C. Niemeyer, I. Baumann, M. Führer
- 4 **Hämatopoetische Stammzelltransplantation** – 66
W. Ebell

Anämien und Hämoglobinopathien

- 5 **Klassifikation der Anämien** – 86
G. Gaedicke
- 6 **Hypoplastische Anämien** – 92
C. Niemeyer, J. Meerpohl
- 7 **Physiologie und Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels** – 101
P. Nielsen, G. Gaedicke
- 8 **Megaloblastäre und kongenitale dyserythropoetische Anämien** – 111
C. Niemeyer, J. Rössler
- 9 **Angeborene Erythrozytenmembrandefekte** – 123
S. Eber
- 10 **Angeborene Erythrozytenenzymdefekte** – 139
A. Pekrun, D. Reinhardt, O. Witt
- 11 **Autoimmunhämolytische Anämien** – 147
A. Salama, G. Gaedicke
- 12 **Erworbene angiopathische und mechanische hämolytische Anämien** – 155
M. Brandis, U. Kontny
- 13 **Hämoglobinvarianten und seltene Hämoglobinkrankheiten** – 161
A.E. Kulozik

- 14 Thalassämien – 169**
A.E. Kulozik
- 15 Sichelzellkrankheit – 179**
R. Dickerhoff, A.E. Kulozik
- 16 Anämien chronischer Erkrankungen – 186**
M.U. Muckenthaler, A.E. Kulozik

Granulozyten/Monozyten/Makrophagen

- 17 Granulozytopenien – 192**
C. Zeidler, K. Welte
- 18 Granulozytenfunktionsstörungen – 203**
R. Seger
- 19 Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen – 214**
J. Roth, J. Ritter
- 20 Histiozytosen – 221**
H. Gadner, N. Grois
- 21 Hämophagozytische Lymphohistiozytosen – 231**
G. Janka-Schaub, M. Schneider

Lymphozyten

- 22 Morphologie und Funktion des spezifischen Immunsystems – 237**
W. Holter, N. Neu
- 23 Die Milz und ihre Erkrankungen – 246**
G. Gaedicke, W. Barthlen
- 24 Angeborene Immundefekte – 253**
C. Klein
- 25 Erworbene Immundefekte – 268**
I. Grosch-Wörner, V. Wahn

Hämatologie im Neugeborenenalter

- 26 Anämien des Früh- und Neugeborenen – 278**
R.F. Maier
- 27 Morbus haemolyticus neonatorum – 285**
C.P. Speer
- 28 Thrombozytopenien des Neugeborenen – 290**
C. Dame
- 29 Hämostase beim Neugeborenen – 303**
W. Muntean, B. Roschitz

Hämatologische Veränderungen bei nicht-hämatologischen Erkrankungen

30 Reaktive Veränderungen des Blutbildes und des Knochenmarks – 309

D. Reinhardt, J. Ritter

31 Stoffwechselerkrankungen – 319

T. Marquardt, E. Harms, J. Ritter

Physiologie der Hämatopoese

K.-W. Sykora, K. Welte

- 1.1 Anatomie des Knochenmarks – 5
- 1.2 Hämatopoetische Stammzellen – 6
- 1.3 Regulation der Hämatopoese durch mesenchymale Zellen (»microenvironment«) – 7
- 1.4 Stochastisches und induktives Modell der Hämatopoese – 8
- 1.5 Entwicklung der hämatopoetischen Zellreihen – 8
 - 1.5.1 Die reiferen Zellen der Hämatopoese: Progenitorzellen, Vorläuferzellen, reife Zellen – 9
 - 1.5.2 Erythropoese – 10
 - 1.5.3 Granulopoese und Monopoese – 10
 - 1.5.4 Thrombopoese – 11
- 1.6 Regulation der Hämatopoese durch intra- und extrazelluläre Signalmoleküle – 11
 - 1.6.1 Früh wirksame Zytokine: SCF und Flt3-Ligand – 12
 - 1.6.2 Spät wirksame Zytokine: G-CSF, GM-CSF, TPO, EPO – 12
- 1.7 Transkriptionsfaktoren in der Hämatopoese – 13
- Literatur – 14



Dass »Blut Leben ist«, wurde bereits in der Antike erkannt. Menschen, die viel Blut verloren hatten sah man sterben. Polibius (500 v. Chr.), einem Schwiegersohn von Hippokrates, wird die Beobachtung zugeschrieben, dass sich Blut in 2 Bestandteile trennte, wenn man es abnahm und in einem hohen Gefäß stehen ließ. Er schloss daraus, dass es die Blutgefäße sein mussten, die die Körpersäfte Blut, Schleim, gelbe Galle und schwarze Galle enthielten. Blut war der Sitz der Lebenskraft und der Seele, körperliche und geistige Schwäche waren auf einen Mangel dieser Flüssigkeit zurückzuführen. Blut aus den Wunden von gefallenen Gladiatoren wurde getrunken in der Hoffnung, dass seine Kraft damit übertragen würde.

Alle Krankheiten und Beschwerden waren auf eine Dysbalance dieser Säfte zurückzuführen. Gesundheit musste durch Zufuhr oder Entfernung dieser Säfte wiederhergestellt werden. Deshalb waren Blutentnahmen – und später auch Bluttransfusionen – von der Zeit der Ägypter bis in das 19. Jahrhundert eine beliebte Maßnahme zur Behandlung der verschiedensten Beschwerden. Erst die Entdeckung des Blutkreislaufes 1616 durch den englischen Arzt William Harvey, und der kapillären Zirkulation im Omentum durch Malpighi eröffnete den Weg zum Verständnis des Blutes als flüssiges Organ und zur Transfusion im heutigen Sinne. Die Entdeckung der ABO-Blutgruppen durch Landsteiner im Jahr 1901 machte Bluttransfusion zu einem Standardverfahren.

In der Mitte des 17. Jahrhunderts entdeckte Swammerdam im Mikroskop rote Körperchen im Blut; doch erst im 19. Jahr-

hundert wurden die weiteren Blutzellen erforscht. Die Entstehung der Erythrozyten aus Leukozyten, Thrombozyten, der Nebenniere oder der fetalen Leber wurde zeitweise vermutet. 1886 zeigte Neumann, dass Erythrozyten aus Vorläufern im Knochenmark entstehen. Erst hiermit begann das moderne Verständnis der Hämatopoese.

1.1 Anatomie des Knochenmarks

Anatomisch gesehen besteht das normale Knochenmark aus einem weit verzweigten Netz von Blutgefäßen. Dieses Netz wird auf der arteriellen Seite von der Zentralarterie und den Ernährungsarterien der entsprechenden Knochen gespeist. Die aus diesen Arterien hervorgehenden Kapillaren befinden sich in der Kortikalis des Knochens und bilden von dort aus Anastomosen mit den venösen Sinus im Knochenmark und den extensiven Sinusoiden, in denen die Blutbildung stattfindet. Auf der venösen Seite erfolgt der Abfluss über den Zentralsinus des Knochens und weitere venöse Abflüsse. Das Besondere an der Durchblutung des Knochenmarks ist also, dass die arterielle Versorgung immer zunächst über die kortikalen Kapillaren funktioniert.

Die Marksinusoide sind spezialisierte Gefäßstrukturen, die auf der dem Blutfluss zugewandten Seite mit Endothelzellen ausgekleidet sind. Auf der anderen, der Adventitiaseite der Sinusoide, finden sich fibroblastoide Zellen, die so genannten Knochenmarkstromazellen. Diese haben eine wichtige Funktion in der Adhäsion und der Versorgung mit Wachstumsfaktoren der dort angesiedelten hämatopoetischen Zellen. Die Auswanderung dieser Zellen in die Blutbahn wird durch Lücken zwischen den Endothelzellen ermöglicht. Eine spezielle Situation liegt bei den reifen Megakaryozyten vor; diese sind in spezifischer Weise direkt an den Sinusoiden lokalisiert. Sie durchwandern nicht das Endothel, sondern stülpen Zytoplasmafortsätze in den Sinusraum, die abgeschnürt werden und als Thrombozyten in die Zirkulation abgegeben werden.

Die fibroblastoiden Stromazellen ermöglichen sowohl die Adhäsion der hämatopoetischen Zellen durch Integrine an das Fibronektin des Stromas oder an das Adhäsionsmolekül VCAM-1. Zusätzlich produzieren Stromazellen membran-gebundene und sezernierte Zytokine, die für Wachstum und Überleben von Stamm- und Progenitorzellen notwendig sind. Auch kann die extrazelluläre Matrix als Bindungs- und Speicherort für hämatopoetische Zytokine dienen. Ein Beispiel ist der Stammzellfaktor, das Zytokin SCF, das in membran-gebundener und sezernierter Form von Stromazellen produziert wird und an den Rezeptor c-kit auf Progenitorzellen bindet, sowie das Chemokin SDF-1 (Länger u. Kreipe 2003; Sieff et al. 1998).

Das Knochenmark bei Kindern. Während der Neonatalperiode und im Säuglings- und Kleinkindesalter wird der gesamte Knochenmarksraum einschließlich der langen Röhrenknochen zur Blutbildung benötigt. Mit steigendem Alter nimmt der Zellproduktionsbedarf im Vergleich zur Körpergröße ab, so dass im Erwachsenenalter ein Großteil des Knochenmarks, insbesondere in den langen Röhrenknochen, durch Fett ersetzt wird und die Hämatopoese hauptsächlich im Axialskelett stattfindet (Sieff et al. 1998).

! Bei Erkrankungen mit ineffektiver Erythropoese, z. B. bei Thalassämien und bei Erkrankungen wie den myelodysplastischen Syndromen, kann die Hämatopoese auch im Erwachsenenalter wieder an Stellen stattfinden, an denen während der Embryogenese und im frühen Kindesalter Blut gebildet wurde. Dazu gehören insbesondere Leber, Milz, Lymphknoten, das thorakale Paravertebralgewebe und andere Organe (»extramedulläre Hämatopoese«).

1.2 Hämatopoetische Stammzellen

Alle Zellen der Hämatopoese entstehen durch einen fortlaufenden Prozess der Differenzierung und Proliferation aus mehr oder weniger differenzierten Progenitorzellen, die wiederum aus hämatopoetischen Stammzellen (HSC) entstehen. Im Rahmen der Embryogenese findet die erste Welle der Hämatopoese im extraembryonalen Dottersack statt und führt zur Produktion von primitiven nukleären erythrozytären Zellen. Die embryonale Hämatopoese, die in der Maus zwischen Tag 7 und 11 stattfindet, ist transient, außerordentlich aktiv und wahrscheinlich notwendig, um den wachsenden Embryo maximal mit Sauerstoff zu versorgen.

Während die embryonale Hämatopoese noch aktiv ist, aber nachzulassen beginnt, entwickelt sich eine zweite, davon unabhängige Form der Hämatopoese, die so genannte definitive Hämatopoese. Diese findet im Embryo selbst statt.

Definition

Die definitive Hämatopoese unterhält die Produktion aller Stammzelllinien für den Fetus und den Erwachsenen (Abb. 1.1).

Mit Beginn der definitiven Hämatopoese können echte HSC nachgewiesen werden (Dzierzak 1999; Orkin 1996). Diese sind durch ihre Eigenschaften der Selbsterneuerung, sowie ihre Fähigkeit zur hämatopoetischen Differenzierung definiert. Sie können als Einzelklone isoliert und auf einen Empfänger transplantiert werden. Im Mesoderm des Embryos entwickelt sich im anterolateralen Bereich eine Region mit dem Namen Para-Aorta-Splanchnopleura, die später zur Entwicklung von Aorta, Gonaden und Mesonephros beiträgt (AGM-Region). Bereits 1916 wurden an der ventralen Wand der dorsalen Aorta Zellansammlungen beobachtet, von denen man heute glaubt, dass es sich um entstehende hämatopoetische Stammzellen handelt. Diese Einschätzung gründet sich auf ihre Morphologie, aber auch auf die Expression von CD34 und CD45 sowie die Expression der hämatopoetischen Transkriptionsfaktoren RUNX-1, c-MYB, PU.1, SCL und LMO-2 (► Abschn. 1.7). Transkriptionsfaktoren sind intrazelluläre

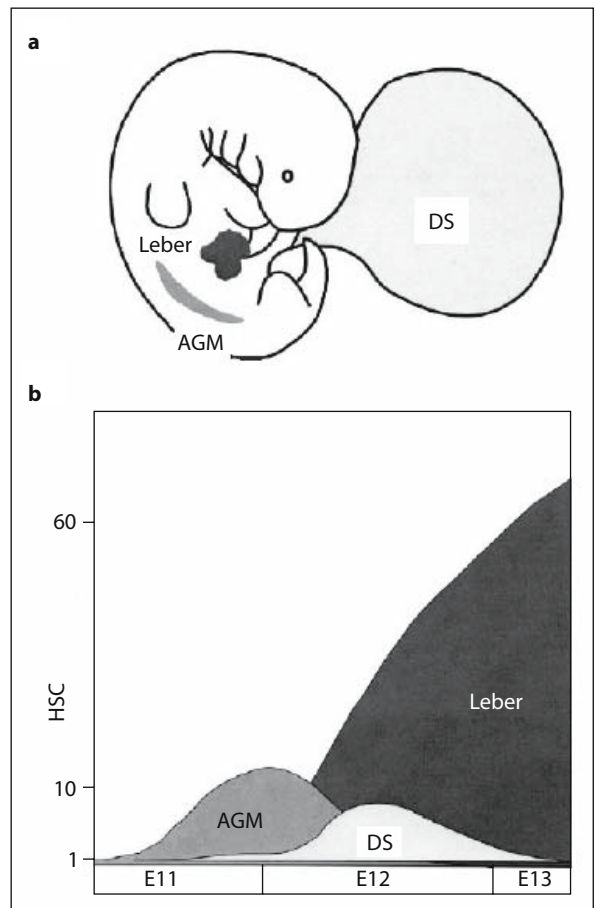


Abb. 1.1a, b. a Lokalisation der einzelnen Phasen der embryonalen Hämatopoese in der Maus. Die AGM-Region (Aorta-Gonaden-Mesonephros), die Leber und der Dottersack haben hämatopoetische Aktivität. b Zeitlicher Ablauf der hämatopoetischen Aktivität von Embryonaltag 11 bis 13. Die Hämatopoese beginnt in der AGM-Region, dann im Dottersack (DS) und danach in der Leber, gemessen als quantitative Zahl von repopulierenden Zellen (nach Dzierzak 1999)

Proteine, die die Transkription von Genen regulieren (Übersicht: Müller 1999 u. Tora 2004).

Innerhalb der AGM-Region entwickeln sich die Zellen zu frühen Stammzellen, die sich jedoch noch nicht in Erythrozyten differenzieren können und auch noch keine anderen Blutzellmarker exprimieren, wie etwa den Transkriptionsfaktor GATA-1. Es wird vermutet, dass diese Zellen aus der AGM-Region in die Zirkulation eintreten und die fetale Leber, das Knochenmark und andere Organe besiedeln. Ob zuvor die AGM-Region von Zellen aus dem Dottersack besiedelt wurde, ist bisher noch nicht geklärt (Dzierzak 1999; Orkin 2000; Orkin u. Zon 2002).

Heterogenität und Plastizität von hämatopoetischen Stammzellen. HSC können durch einen relativ einfachen Immunphänotyp charakterisiert werden, etwa $CD34^+$ oder $CD133^+$. Dennoch ist es klar, dass die so charakterisierten und isolierbaren Zellpopulationen heterogen sind und dass aus diesen Zellpopulationen nicht nur hämatopoetisches Gewebe, sondern auch andere Gewebe entstehen können. In bemerkenswerten Experimenten wurden in den letzten Jahren Stamm-

zellpopulationen aus einem Gewebe (etwa Blut, Muskel oder Gehirn) von einem Tier isoliert und auf ein anderes transplantiert. Im Empfängertier wurde dann die Rekonstitution eines anderen Gewebes beobachtet (Goodell 2003; Horwitz 2003; Joshi u. Enver 2002; Orkin u. Zon 2002; Tisdale u. Dunbar 2002).

Bei diesen Experimenten wurden die Spenderzellen genetisch markiert, etwa mit einem Y-Chromosom oder mit unterschiedlichen Reportergenen. Meistens wurden diese Experimente mit nicht oder minimal aufgereinigten Spenderzellpopulationen durchgeführt, was die Interpretation erschwert. Als Beispiel verwendete eine Gruppe hochaufgecleanigte HSC und zeigte eine hepatische Rekonstitution der Tyrosinasedefizienz in transplantierten Mäusen. Hepatozyten stammen vom Endoderm ab, und es erschien, als ob vom Mesoderm abstammende HSC sich in vivo in das Endodermderivat »Leberzelle« umwandelten. Dieser Vorgang der Umwandlung von Mesoderm in Endoderm ist eigentlich nur aus der Gastrulation in der frühen Embryonalphase bekannt. Bei allen Experimenten dieser Art erfolgte die Konditionierung des Empfängers entweder durch Bestrahlung, Chloroformbehandlung der Leber oder Verletzung des Muskels. Möglicherweise konnte der regenerative Stress, den die Konditionierung des Empfängers darstellt, eine solche Umwandlung ermöglichen.

! Die nach Konditionierung vom zerstörten Gewebe ausgehenden »Regenerationssignale« sind möglicherweise erforderlich für eine Umprogrammierung von hämatopoetischen Stammzellen.

Eine Vielzahl von Untersuchungen belegt die Plastizität der Differenzierungslinien innerhalb des hämatopoetischen Systems. Plastizität von HSC, die sich auf nicht-hämatopoetische Zelllinien erstreckt, wurde erst vor kurzem nachgewiesen. Die Plastizität von adulten HSC wurde durch Experimente nahegelegt, bei denen angereicherte Knochenmarkspopulationen in einem Myokardinfarktmodell lokal injiziert wurden, um die Myokardfunktion zu verbessern. In diesem Modell wurden vom Spender stammende myokardiale und Gefäßzellen nach lokaler Injektion in das Infarktgebiet nachgewiesen.

Dieser Ansatz wird bereits in klinischen Studien erforscht. Auch wurde postuliert, dass bestimmte Zellen aus dem Muskel in der Lage sind, ein hämatopoetisches System nach Transplantation zu rekonstituieren. Diese Beobachtung könnte interpretiert werden als die Fähigkeit von Muskelstammzellen, sich in hämatopoetische Stammzellen umzuwandeln. Allerdings wäre es auch möglich, dass HSC sich in einem ruhenden Zustand in diesen Organen aufhalten, nur um nach Transplantation im konditionierten Tier reaktiviert zu werden. Die Wanderung von HSC durch die Zirkulation könnte viele Organe zu HSC-Reservoirs machen. Auch könnte der Oberflächenphänotyp der residenten HSC durch lokale Faktoren verändert werden, was ihre immunologische Detektion erschweren würde. Es ist anzunehmen, dass sowohl Plastizität von Stamm- und Progenitorzellen als auch eine Heterogenität für die beobachteten Ergebnisse verantwortlich sind (Orkin u. Zon 2002).

1.3 Regulation der Hämatopoese durch mesenchymale Zellen (»microenvironment«)

Die hämatopoetischen Zellen werden auf der Seite des Endothels der Marksinus von Stromazellen umgeben. Durch Adhäsion bilden die hämatopoetischen Progenitorzellen mit den Stromazellen eine feste funktionelle und strukturelle Einheit im Knochenmark. Hier können lokal wirksame sezernierte und zellgebundene Zytokine auf die Hämatopoese einwirken. Aus Experimenten mit aus dem Knochenmark gewonnenen fibroblastischen Zellen und Zelllinien wurde klar, dass den Stromazellen zwar eine adhäsive fibroblastische Morphologie gemeinsam ist, dass sie aber in ihrer Funktion außerordentlich heterogen sind.

Stromazelllinien aus Dottersack, AGM-Region, Knochenmark und fetaler Leber zeigen sehr unterschiedliche Eigenschaften. Die fibroblastische Zelllinie AFT024, die das Wachstum von HSC unterstützt, wurde z. B. verwendet, um das Gen für einen Präadipozytenfaktor-1 zu isolieren, der die HSC-Produktion in Kultur unterstützt. Auch die aus dem Erwachsenenknorpel isolierten Stromazellen sind offenbar sehr heterogen. Es ist möglich, dass eine Fibroblastenkolonie-bildende Einheit (CFU-F), also eine fibroblastenähnliche Zelle, sich in unterschiedliche Stromakomponenten entwickeln kann, die alle unterschiedliche Rollen in vivo haben. Hier besteht möglicherweise eine Analogie zu den unterschiedlichen Linien der hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen. Mesenchymale Stammzellen könnten die Vorläufer dieser Stromapopulationen sein.

Die hämatopoetische Stammzellzahl und Differenzierung beim Erwachsenen ist wahrscheinlich unter der Kontrolle von lokalen Faktoren, z. B. Morphogenen, die auch die frühe Embryogenese regulieren. »Bone morphogenetic protein 4« (BMP-4) unterhält HSC in Kultur, wobei Hedgehog-Signalmoleküle HSC in ihrer Zahl vermehren und ihre Differenzierung durch Modulation des BMP-Signalweges beeinflussen. NOTCH und Wnt-Signalwege sind hier ebenfalls involviert. Stromafaktoren wie etwa c-Kit und Flt-Liganden, die an entsprechende Tyrosinkinase-Rezeptoren binden, wirken hauptsächlich auf der Progenitorebene. Andere lösliche und zellgebundene Faktoren des Markorgans (»microenvironment«) können ebenfalls Produktion, Erhaltung und Differenzierung von HSC beeinflussen. Dieses schließt die Signale zur Selbstreplikation oder Differenzierung der Stamm- und Progenitorzellen ein (Orkin u. Zon 2002).

! Hämatopoese und endotheliale Vorläufer sind im Bezug auf ihre Entwicklung nahe verwandt.

Beide exprimieren gemeinsame Marker, wie CD34, FLK-1, SCL, LMO-2 und GATA-2. Es gibt einige Hinweise auf das Bestehen eines so genannten Hämangioblasten, also eines Vorläufers von sowohl hämatopoetischen als auch endothelialen Zellen. Insgesamt deuten im Augenblick jedoch die meisten Hinweise darauf, dass im Embryo spezialisierte Endothelzellen vorhanden sind, aus denen hämatopoetische Zellen entstehen können (hämogenes Endothel). Dieses befindet sich in der Nähe der dorsalen Aorta und an anderen Stellen, wie in den Nabel- und Dottersackarterien, die Quellen von HSC sind. An diesen Stellen werden auch hämato-

poetisch aussehende Haufen von Zellen innerhalb der Gefäße beobachtet (Orkin u. Zon 2002).

! **Das Knochenmarks-»Microenvironment« ist auch die Stelle, zu der HSC wandern (»homing«).**

Ob das »homing« ein aktiver oder passiver Prozess ist, ist nicht klar; auf jeden Fall wird das »homing« zum größten Teil durch Interaktion von Integrinen mit der extrazellulären Matrix und durch Chemotaxis über Chemokine reguliert (Orkin u. Zon 2002; Sieff et al. 1998).

1.4 Stochastisches und induktives Modell der Hämatopoese

Das stochastische Modell der Hämatopoese postuliert, dass Selbsterneuerung und Differenzierung zufallsmäßig in einer stochastischen Weise je nach bestimmten Wahrscheinlichkeiten auftreten. Die Hypothese beruht auf der Beobachtung, dass es sowohl Phasen der Ruhe (»quiescence«) als auch Selbsterneuerung und asymmetrischen Teilung gibt. Auch in semisoliden Zellkulturen kann eine einzige Stammzelle in reife Zellen ausdifferenzieren, ohne dass Stromazellen als so genannter »feeder layer« vorhanden sind. Lediglich hämatopoetische Wachstumsfaktoren sind – wie in jeder semisoliden Kultur – erforderlich. Im stochastischen Modell müssen entweder die Wahrscheinlichkeiten der Differenzierung oder das Ausmaß der Proliferation einer differenzierten Zellreihe änderbar sein. Ansonsten könnte die Hämatopoese sich nicht an Änderungen des Bedarfs wie etwa Blutungen oder Infektionen anpassen.

Im Gegensatz hierzu postuliert das Induktionsmodell, dass das »microenvironment« die Wahrscheinlichkeiten beeinflusst, mit welcher einzelne adhärente Stammzellen und Progenitoren einen der möglichen Differenzierungswege einschlagen. Die genaue Natur dieser Einflüsse ist nicht bekannt, aber Beobachtungen in Kultursystemen unterstützen die Hypothese. Hämatopoetische Stammzellen und hämatopoetische Zellinseln sind auf Stromazellen adhärent wachsend zu finden. Auch die Tatsache, dass Stromazellen essenziell für das Stammzellüberleben sind unterstützt die Hypothese.

! **Sehr wahrscheinlich spielt in der Hämatopoese sowohl das genetische Programm einer spontanen stochastischen Differenzierung als auch die Beeinflussung der Wahrscheinlichkeiten der Differenzierung durch adhärente Stromazellen und lösliche Zytokine eine Rolle (Sieff et al. 1998).**

1.5 Entwicklung der hämatopoetischen Zellreihen

Man unterscheidet pluripotente Stammzellen (»stem cells«), Progenitorzellen (»progenitors«), Vorläuferzellen (»precursor cells«) und reife Zellen (»mature cells«). Stammzellen und Progenitoren sind im Mikroskop keiner Zellreihe zuzuordnen und gehören zu den morphologisch unreifen Zellen des Knochenmarks (■ Tabelle 1.1). Sie werden funktionell dadurch definiert, welche Zellen in Kultursystemen aus ihnen entstehen und werden deshalb »koloniebildende Einheiten« (»colony forming units«, CFU) oder wegen der spezifischen Morphologie bestimmter erythropoetischer Kolonien auch »burst forming units« (BFU) genannt (■ Abb. 1.2). Vorläuferzellen sind im Mikroskop bereits als zu einer Zellreihe zugehörig zu erkennen, wie etwa die Myeloblasten oder die Proerythroblasten.

Die Stammzellen des Knochenmarks haben die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und differenzieren sich von Zeit zu Zeit in Zellen mit lymphatischer oder myeloischer Entwicklungsrichtung (»commitment«). Die determinierten Vorläuferzellen einer einzelnen Zellreihe entstehen durch Differenzierung von bipotenten und multipotenten Progenitoren, die wiederum aus einer winzigen Population von totipotenten Stammzellen entsteht. Die frühen Vorläufer stehen unter dem regulatorischen Einfluss von frühwirksamen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (■ Abb. 1.2). Dazu gehören SCF, Flt3-Ligand, IL-3, IL-12, IL-1 und GM-SCF (Länger u. Kreipe 2003; Sieff et al. 1998).

■ **Tabelle 1.1.** Nachweisbarkeit hämatopoetischer Differenzierungsstufen

	Nachweisbar	Erythropoese	Myelopoese	Megakaryopoese
Stammzellen (»stem cells«)	In Flüssigkulturen	LT-CIC, HPP-CFC, Blast-CFC		
Progenitorzellen (»progenitors«)	In semisoliden Kulturen	CFU-GEMM BFU-E	CFU-GEMM CFU-GM CFU-G	CFU-GEMM
Vorläuferzellen (»precursor cells«)	Im Mikroskop	Normoblasten	Promyelozyten, Metamyelozyten, Stabkernige	Promegakaryozyt
Reife Zellen (»mature cells«)	Im Mikroskop	Erythrozyten	Segmentkernige	Megakaryozyt

LT-CIC »longterm culture initiating cell«; HPP-CFC »high proliferative potential colony forming cell«; Blast-CFC »blast colony forming cell«; CFU-G »colony forming unit« für Granulozyten; CFU-GEMM »colony forming unit« für Granulozyten, Erythrozyten, Monozyten, Megakaryozyten; CFU-GM »colony forming unit« für Granulozyten und Monozyten; BFU-E »burst-forming-unit« für Erythrozyten (► Abb. 1.3).