

Aus der Abteilung für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. J. F. Beck)
im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. S. Wiersbitzky)
der Medizinischen Fakultät
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Immunologische Rekonstitution nach Chemotherapie
bei Kindern mit malignen Erkrankungen

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2002

vorgelegt von:

Simone Happke

geb. am: 09. 06. 1966

in: Stralsund

Dekan:	Prof. Dr. rer. Heyo K. Kroemer
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. J. Beck, Greifswald
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. F. Zintl, Jena
Ort, Raum:	Kinderklinik Greifswald, Bibliothek
Tag der Disputation:	07.04.2003

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
2.	ZIELSTELLUNG	3
3.	THEORETISCHE GRUDLAGEN	4
3.1	Bildung, Reifung und Funktion der Lymphozyten	4
3.2	Immunglobulinklassen und Funktionen	8
3.3	Immunsystem und maligne Erkrankungen	9
3.4	Chemotherapie - Wirkweise und Erfolgsrate bei malignen Erkrankungen	10
3.5	Früh - und Spätkomplikationen einer Chemotherapie	14
3.6	Impfung immunsupprimierter Patienten	16
4.	MATERIAL UND METHODEN	18
4.1	Charakteristik der Patientengruppe	18
4.2	Therapieprotokolle	20
4.3	Labortechnische Untersuchungsmethoden	22
4.4	Statistische Tests	23
5.	ERGEBNISSE	24
5.1	Verhalten des zellulären und humoralen Immun-Systems vor, während und nach Chemotherapie in Abhängigkeit vom Alter	24
5.1.1	Zelluläres Immunsystem	24
5.1.2	Humorales Immunsystem	33
5.2	Verhalten des zellulären und humoralen Immun-Systems vor, während und nach Chemotherapie in Abhängigkeit von Tumorart und Therapieprotokoll	39
5.2.1	Zelluläres Immunsystem	39
5.2.2	Humorales Immunsystem	48
5.3	Infektionen und Immunisierung nach Chemotherapie	53

5.4	Ausgesuchte Kasuistiken	55
6.	DISKUSSION	57
6.1	Altersabhängiges Verhalten des zellulären Immunsystems vor, während und nach Chemotherapie	57
6.2	Altersabhängiges Verhalten des humoralen Immunsystems vor, während und nach Chemotherapie	61
6.3	Verhalten des zellulären Immunsystems vor, während und nach Chemotherapie in Abhängigkeit von der Therapiedauer	62
6.4	Verhalten des humoralen Immunsystems vor, während und nach Chemotherapie in Abhängigkeit von der Therapiedauer	68
6.5	Infektionen und Immunisierung nach Chemotherapie	71
7.	ZUSAMMENFASSUNG	77
8.	LITERATURVERZEICHNIS	81
ANHANG:	Tabellen	92
	Abkürzungsverzeichnis	102
	Eidesstattliche Erklärung	104
	Lebenslauf	105
	Danksagung	107

1. EINLEITUNG

Am Deutschen Kinderkrebsregister werden seit 1980 systematisch alle malignen Neuerkrankungen bei Kindern erfasst. Für diese Kinder erfolgt ein zeitlich unbefristetes Langzeit-Follow-up mit Dokumentation des Therapieerfolges sowie der Spätkomplikationen nach Therapie wie dauerhaften Organschäden, sekundären Neubildungen oder gehäuften Infektionen [51].

Krebserkrankungen im Kindesalter stehen nach tödlichen Unfällen an zweiter Stelle der Todesursachen-Statistik für Kinder und Jugendliche in der Bundesrepublik Deutschland, obwohl sehr konstant nur 11-12 Neuerkrankungen pro 100000 Kinder pro Jahr registriert werden [5].

Anders als bei Erwachsenen überwiegen bei Kindern maligne Erkrankungen der Hämatopoese, verschiedene embryonale Tumoren, Tumoren des Zentralnervensystems sowie mesenchymale Tumoren.

In den letzten 25 Jahren wurden von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und deren Vorläufergesellschaften interdisziplinäre Therapiestudien zur Behandlung von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen entwickelt und multizentrisch eingesetzt. Mit diesem erfolgreichen Konzept können heute etwa zwei Drittel der betroffenen Kinder geheilt werden, so dass in der BRD bereits über 20000 von einer Krebserkrankung betroffene Kinder und Jugendliche überlebt haben. [8, 31, 67].

Saito [81] berichtet über einen Anstieg der 5-Jahresüberlebensrate bei Kindern in Japan von 21,8% im Zeitraum 1965-69 auf 73,3% 1985-89. Erfolge konnten besonders eindrucksvoll bei Leukämien, Lymphomen und Wilmstumoren erzielt werden.

Die entscheidenden Verbesserungen wurden durch konsequente Optimierung multimodaler Therapiekonzepte, bestehend aus Polychemotherapie, modernen Operationstechniken und intensivierter Strahlentherapie, erzielt. Mit der Intensivierung der Behandlung werden aber auch die Nebenwirkungen und Spätfolgen verstärkt, da diese Therapien nicht spezifisch einen Tumor sondern auch „normale“ gesunde Zellen schädigen. Dabei zeigen sich die Nebenwirkungen nach typischen Zeitintervallen [8, 17, 48].

Waren Chemotherapie-dauer und -dosis früher durch Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie limitiert, konnten durch den routinemäßigen Einsatz von Blut und Blutprodukten, Wachstumsfaktoren sowie durch eine verbesserte Antibiotikatherapie die Chemo-therapieintensität erhöht und der Zeitraum zwischen zwei Zyklen verkürzt werden, ohne dass die Mortalität als Folge der Behandlung zu stark anstieg. Andere Beispiele sind die modernen Verfahren autologer und allogener Stammzelltransplantation.

Die Regeneration der Hämatopoese weist große Unterschiede auf. Nach einem Chemotherapiezyklus erholen sich zuerst die Granulo-, Thrombo- und Erythropoese, die Lymphozyten jedoch bleiben über längere Zeit supprimiert. Dies ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für opportunistische Infektionen verbunden [60, 68, 86].

Wegen der genannten Gefahren und der steigenden Zahl der Überlebenden sind weitere engmaschige Langzeitkontrollen erforderlich, um immunologisch bedingte Späteffekte zu erkennen, konsequent zu behandeln und die Langzeitergebnisse weiter zu verbessern [31, 43, 58, 62, 64].

2. ZIELSTELLUNG

Die Chemotherapie bei Tumorpatienten ist häufig von unerwünschten Nebenwirkungen begleitet. Eine bedeutsame Komponente ist dabei die Immunsuppression während und nach der Behandlung, die schwerwiegenden Infektionen begünstigt.

Gut untersucht ist die Erholung der Hämatopoese und des Immunsystems für Patienten nach autologer oder allogener Knochenmarkstransplantation. Eine Chemotherapie bei Erwachsenen führt zu vergleichbaren Veränderungen [74, 76].

Für Kinder mit malignen Erkrankungen, die chemotherapeutisch behandelt wurden, liegen noch vergleichsweise wenig Studien über die Erholung des Immunsystems nach Abschluss der Behandlung vor. Existierende Untersuchungen beziehen sich auf eine geringe Patientenzahl und erstrecken sich häufig nur über 1 Jahr nach Therapieende [1, 66].

Wesentliches Ziel der Arbeit ist es Zeiträume nach erfolgter Chemotherapie zu definieren, in denen auf eine Infektionsprophylaxe verzichtet und Impfungen empfohlen werden können. Hierzu sollen bei Kindern mit malignen Erkrankungen vor, während und nach erfolgter Chemotherapie bis 5 Jahre nach Erstdiagnose ausgewählte Parameter zum zellulären und humoralen Immunsystem in regelmäßigen Abständen bestimmt werden. Wesentliche Fragestellungen sind die Regeneration des zellulären und humoralen Immunsystems nach Therapieende in Abhängigkeit von der Tumorart, des Chemotherapieregimes sowie des Alters der Patienten. Ermittelt werden sollen die Zeiträume der Erholung des Immunsystems, um die gewünschten Schlussfolgerungen ziehen zu können.

3. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

3.1 Bildung, Reifung und Funktion der Lymphozyten

Eine erfolgreiche Abwehr von Krankheiten wie z.B. Infektionen oder Tumoren setzt ein intaktes Zusammenspiel eines komplizierten Netzwerkes zahlreicher Faktoren voraus. Ein Teil dieser Abwehrmechanismen ist immunologisch unspezifisch, und damit unabhängig von vorausgegangenen Kontakten mit bestimmten Antigenen. Dazu gehören die mechanischen und chemischen Barrieren der Haut und Schleimhaut, phagozytierende Zellelemente wie die neutrophilen Granulozyten und Makrophagen sowie verschiedene humorale Faktoren.

Die spezifische oder erworbene Immunität umfasst zelluläre und humorale Faktoren, die durch Kontakt mit Antigenen induziert worden sind. Die erworbene Immunität wird vor allem von B- und T-Lymphozyten sowie weiterer Faktoren realisiert. B-Lymphozyten produzieren Antikörper (humorale Immunabwehr), T-Lymphozyten sind für die zelluläre Immunabwehr verantwortlich [80]. Jeder Lymphozyt kann nur auf ein spezifisches Antigen antworten und ist dafür mit einem antigenspezifischen Rezeptor (TcR) oder Immunglobulin ausgestattet. Man geht davon aus, dass jeder immunkompetente Mensch etwa 10^7 verschiedene T-Zellen und 10^7 verschiedene B-Zellen besitzt [9, 37].

Die funktionell unterschiedlichen Zelltypen des Immunsystems werden durch spezifische Antigene charakterisiert und mit der CD-(cluster of differentiation) Nomenklatur zusammengefasst, wodurch eine Quantifizierung der Zellen ermöglicht wird. Bisher wurden mehr als 100 verschiedene Zellantigene klassifiziert. So tragen z.B. T-Lymphozyten das CD3-Antigen, B-Lymphozyten das CD19-

Antigen, T- Helferzellen das CD4-, T- Suppressorzellen das CD8- und NK- Zellen das CD16- und CD56-Antigen. Diese Zellen nehmen bestimmte Anteile der Lymphozytenpopulation ein und schwanken innerhalb ihrer Absolutzahl in bestimmten Grenzen. Dabei besteht eine charakteristische Altersabhängigkeit für die Subpopulationen. Prozentuale und absolute Anteile dieser Zellen werden unter anderem im sogenannten Immunstatus erfasst [80].

Reife T-Lymphozyten machen etwa 45-80% der peripheren Lymphozyten aus. Nach den heutigen Modellvorstellungen zu ihrer Entstehung und Prägung gelangen unreife Vorläuferzellen in den Thymus, wo eine Selektion bzw. Toleranzinduktion gegen körperfremde und - eigene Antigene erfolgt. Die Vorläuferzellen im Thymuscortex präsentieren zunächst das CD7- und später das CD2-Antigen. Sie sind noch CD3, CD4 und CD8 negativ. CD3 negative Zellen können dann entweder das CD4- oder das CD8- Antigen ausbilden. CD3 positive Vorläuferzellen exprimieren entweder CD4, CD8 oder keines von beiden. Letztendlich entwickeln sich in der Medulla des Thymus T-Lymphozyten mit einem TcR- CD3-Komplex und CD4- oder CD8- Antigen, verlassen den Thymus und besiedeln die peripheren lymphatischen Organe (Abb.1) [9, 12, 41, 50, 63, 72, 91].

Menschliche T- Zellen exprimieren sehr früh im Thymus den CD4-Rezeptor, erst später CD8. Reife T- Zellen können auch peripher, d.h. außerhalb des Thymus, produziert werden. Die spontane Thymusrückbildung in der Pubertät ist ein Hinweis dafür. Mackall et al [59] berichten über eine thymus- und damit altersunabhängige CD8-Regeneration nach Chemotherapie. Andere Untersuchungen zeigen einen altersabhängigen Thymusrebound korrelierend mit einem Anstieg der CD4-Lymphozyten nach medikamentöser Tumorbehandlung [37, 61].

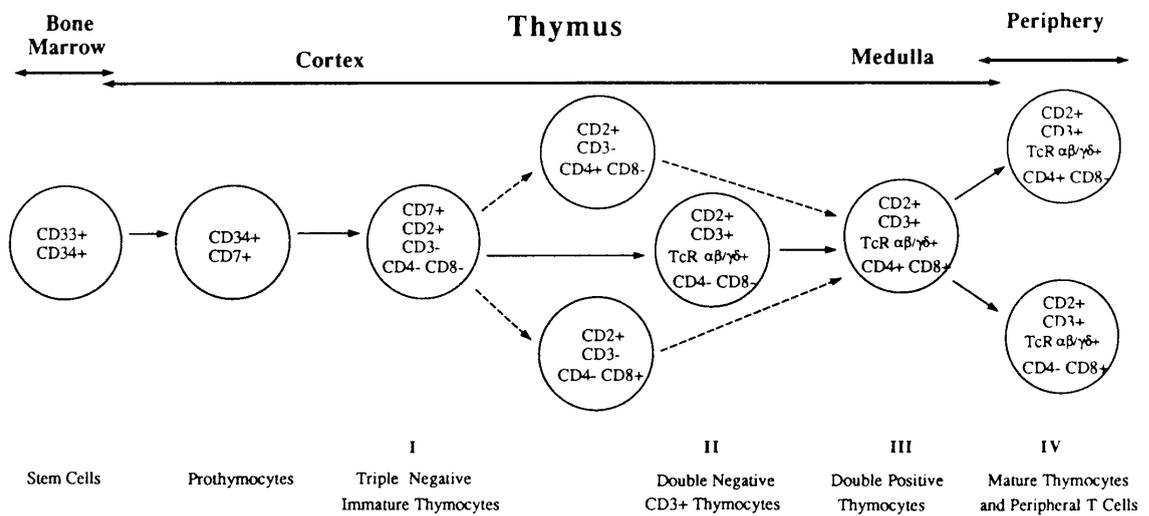


Abbildung 1: T- Zellreifung im Thymus nach BIERER (1993) [9]

Ruhende und aktivierte Lymphozyten machen etwa je die Hälfte des T-Zellrepertoires aus. Jeder Pool wird durch unabhängige Mechanismen reguliert, wodurch die Immunantwort optimiert wird [88]. Durch Antigenkontakt wird die ruhende T-Zelle aktiviert. Die T-Zellen proliferieren und differenzieren zu immunkompetenten Effektor- und langlebigen Gedächtniszellen. Sie haben viele verschiedene Funktionen. Zytotoxische T- Lymphozyten (CD8) richten sich gegen intrazelluläre Parasiten wie z.B. Viren und verursachen eine Lyse des Wirts. T-Lymphozyten, die gegen virusinfizierte Zellen gerichtet sind, tragen neben dem CD8- das CD57- Antigen. CD8 positive Suppressor-T- Zellen inhibieren die Produktion von T- zellvermittelten Zytokinen oder die

Immunglobulinproduktion der B- Zellen und supprimieren bzw. modellieren dadurch die Immunantwort. Die CD4 positiven Helferzellen präsentieren den B- Lymphozyten das Antigen zur Auslösung humoraler Abwehrmechanismen, aktivieren aber auch selbst die B- und T- Zellen durch die Produktion von Zytokinen und wirken zytolytisch bei intrazellulär liegenden Partikeln wie bei der Tuberkulose und Toxoplasmose. Durch die zentrale Rolle der Helferzellen treten bei T4- Zelldefekten häufig auch Störungen der Immunglobulinproduktion bei sonst normaler B- Zellzahl auf [45, 72, 76, 80, 91].

B- Zellen machen 5-15% der Lymphozyten aus. Die Reifung erfolgt im Knochenmark. Frühe B- Zellen zeigen noch kein Immunglobulin an der Oberfläche. Mit der Reifung, ausgelöst durch Antigenkontakt, exprimieren sie IgM und IgD. Später erfolgt ein Wechsel von IgM auf IgG, IgA oder IgE, und es entwickelt sich die reife Plasmazelle in den peripheren lymphatischen Organen. B- Zellen bzw. ihre Antikörper erfassen extrazelluläre Antigene wie z.B. Bakterien und können diese inaktivieren [9, 79, 80].

Im Blut zirkulieren weitere Lymphozyten, die antigenunabhängig Zellen zerstören können und kein immunologisches Gedächtnis haben - die natürlichen Killerzellen (NK- Zellen). Sie machen 6-18% der Lymphozyten aus, werden im Knochenmark gebildet und erfahren keine thymische Reifung. Da auf diesen Zellen einige Differenzierungsmarker von T- Lymphozyten gefunden werden, ist es möglich, dass sie in die Differenzierungsreihe der T- Lymphozyten gehören. Alle NK- Zellen tragen an ihrer Oberfläche Rezeptoren für den Fc-Anteil von IgG. Dies befähigt sie zur antikörperabhängigen Zytotoxizität. Eine besondere Rolle kommt ihnen in der Abwehr von virusinfizierten und Tumorzellen zu [9, 37, 78].

3.2 Immunglobulinklassen und ihre Funktionen

Die Immunglobuline sind eine Gruppe von Glykoproteinen, die im Serum und Körperflüssigkeiten aller Säugetiere vorhanden sind. Erzeugt werden sie von Plasmazellen, die sich nach Kontakt von B-Lymphozyten mit antigenen Strukturen aus diesen differenzieren. Beim Menschen sind fünf verschiedene Immunglobulinklassen, das IgA, IgE, IgD, IgM und IgG, und mehrere Subklassen wie z.B. IgG 1-4 bekannt.

Die Grundstruktur der Immunglobuline ist ein vierkettiges Protein, dessen einzelne Polypeptidketten durch nicht kovalente Bindungen und durch kovalente Disulfidbrücken verbunden werden. Man unterscheidet schwere und leichte Ketten, wobei die schwere Kette charakteristisch für jede Klasse ist. Jedes Immunglobulin hat prinzipiell zwei Funktionen, zum einen eine nicht kovalente Bindung des Antigens über die variablen Regionen beider Ketten, was zur Neutralisation einiger Noxen ausreichen kann (z.B. bei bakteriellen Toxinen), zum anderen die Vermittlung einer ebenfalls nicht kovalenten Bindung über die konstanten Anteile an verschiedene Zellen des Immunsystems und die erste Komponente C1q des Komplementsystems. Den einzelnen Immunglobulinklassen kommen unterschiedliche Aufgaben zu.

IgG, das Hauptimmunglobulin im menschlichen Serum, ist der Träger der sekundären humoralen Immunantwort. Es ist das einzige plazentagängige Immunglobulin.

IgM ist auf den Intravasalraum beschränkt, gilt als der frühe Antikörper im Rahmen einer Erstreaktion auf Antigene und hat den stärksten Einfluss auf das Komplementsystem.

IgD befindet sich in großer Menge auf den Membranen zirkulierender B- Lymphozyten. Eine Funktion bei der antigeninduzierten Differenzierung von Lymphozyten wird diskutiert.

IgE ist auf Oberflächenmembranen von Mastzellen und basophilen Granulozyten nachweisbar und vermittelt die Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp. Darüberhinaus ist IgE auch bei der Abwehr parasitärer Infektionen wirksam [48].

IgA stellt in seromukösen Sekreten den Hauptvertreter dar. Es hat weder opsonierende Eigenschaften noch ist es in der Lage effizient Komplement zu aktivieren. Im Hinblick auf den Wirkort scheint dies sinnvoll, da ausgelöste Entzündungsreaktionen, z.B. im Gastrointestinaltrakt, zu einer Schädigung der Integrität der Mukosa und damit zu einer Penetration von Antigenen oder Mikroorganismen durch die Schleimhaut führen würden. Seine Funktion ist nicht völlig geklärt; es scheint vor allem für die Beseitigung von Antigenen, die über den Respirations- oder Gastrointestinaltrakt in den Blutstrom gelangt sind, von Bedeutung zu sein [25].

3.3 Immunsystem und maligne Erkrankungen

Das Immunsystem ist ein komplexes Netzwerk von Zellen, die zwischen „selbst“ und „nicht selbst“ unterscheiden können. Eine körpereigene und eine körperfremde Zelle wird als solche erkannt. Dadurch wird der Organismus vor Infektionen und malignen Erkrankungen geschützt. Störungen dieses Systems können schwerste Krankheitsbilder auslösen [9, 82].

Durch Virusinfektionen wie z.B. mit dem Epstein-Barr-Virus, durch chemische oder radiogene Noxen wird auf der Grundlage genetischer Faktoren eine maligne Entartung einzelner Zellen begünstigt oder sogar direkt ausgelöst [82].

Immunologische Angriffe auf körpereigenes Gewebe z.B. durch die NK- Zellen können aber auch sehr nützlich sein: wenn sie sich gegen Krebszellen richten.

Es gibt eine Vielzahl von Mechanismen, mit denen das Immunsystem Tumorzellen zerstören kann. Spezifische Abwehrmechanismen basieren auf der Erkennung tumorassoziierter Antigene durch Antikörper oder T- Zellrezeptoren. Unspezifische Abwehrmechanismen erfolgen ohne Antigenerkennung. Aber selbst wenn eine Tumorzelle eine bestimmte neue antigene Determinante exprimiert, bedeutet dies noch keineswegs, dass sie in der Lage ist, eine spezifische Immunantwort auszulösen und damit immunogen zu wirken. Dazu werden kostimulatorische Signale benötigt, z.B. Lymphokine. Beim Fehlen dieser kann der Antigenkontakt einer T-Zelle die Induktion einer Anergie (Nichtreaktion) zur Folge haben. „Immune-escape-Mechanismen“, d.h. das Entkommen von Tumoren vor Abwehrmechanismen, stellen ein zentrales Paradox der Tumorummunologie dar [37].

Die Kenntnis immunregulatorischer Zusammenhänge erlaubt durch immunmodulatorische Maßnahmen, stimulierend wie inhibierend, einen wichtigen präventiven und therapeutischen Beitrag [82].

3.4 Chemotherapie - Wirkweise und Erfolgsrate bei malignen Erkrankungen

Neben Operation und Bestrahlung stellt die medikamentöse Therapie die dritte und wichtigste Säule im Behandlungskonzept

maligner Erkrankungen im Kindesalter dar. Sie erreicht als Einzige sämtliche Bereiche des Körpers, was einerseits ihren Wert, andererseits die Vielzahl möglicher Nebenwirkungen erklärt.

Unter einer zytostatischen Chemotherapie versteht man die Behandlung von Tumoren mit Zellgiften, die die Teilung und damit die Vermehrung von Tumorzellen verhindert und zum Absterben dieser Zellen führt [83]. Da sich stets nur ein Teil der Tumorzellen in der Proliferations- also Teilungsphase befindet, entgeht mit den ruhenden Zellen immer ein Teil der Zytostatikabehandlung. So ist eine wiederholte zytostatische Therapie erforderlich (Reinduktionsbehandlung).

Durch besondere zellbiologische Eigenschaften wie Unreife und hoher Proliferationsrate der Tumorzellen haben Tumoren bei Kindern eine hohe Ansprechrate auf eine zytostatische Therapie, was den hohen Anteil dauerhaft geheilter Kinder erklären kann [80].

Nach vielen wegweisenden Therapiestudien wird eine antileukämische Chemotherapie heutzutage in mehreren Phasen durchgeführt:

Die Induktionstherapie umfasst eine intensive zytostatische Therapie bis zum Erreichen einer kompletten Remission (CR). Eine komplette Remission bei einer akuten lymphatischen Leukämie ist gekennzeichnet durch Symptombfreiheit, das Fehlen von Leukämiezellen im peripheren Blut und weniger als 5% Blasten im Knochenmark [80, 83].

Die Konsolidierungstherapie erfolgt zur Stabilisierung einer Remission.

Mit einer anschließenden Dauertherapie kann die Rate geheilter Kinder nochmals erhöht werden.

Neben einer kompletten Remission ist unter zytostatischer Behandlung auch eine partielle Remission (PR) möglich, ebenso wie

eine Therapieresistenz. Unter einem Rezidiv versteht man eine erneute Tumormanifestation nach Erreichen einer kompletten Remission [80, 83].

Die Chemotherapie erfolgt meist systemisch, wobei auch eine lokalisierte Behandlung möglich ist. Die kombinierte Anwendung unterschiedlich wirksamer Zytostatika (Polychemotherapie) steht bei den malignen Systemerkrankungen und bei primär disseminierten Tumorerkrankungen mit Metastasen im Vordergrund. Die Polychemotherapie reduziert die Ausbildung von Zytostatikaresistenzen und die Entstehung medikamentenspezifischer Nebenwirkungen und hat wesentlich zu den heute erreichbaren Heilungsraten der Kinderonkologie beigetragen [83]. Der Endpunkt der Therapie kann sehr unterschiedlich sein. Das Hauptziel in der Kinderonkologie ist die kurative Behandlung mit potentieller Heilung, wie sie sehr oft bei der akuten lymphatischen Leukämie und beim Morbus Hodgkin erreicht werden kann.

Entsprechend der Wirkungsweise werden die einzelnen Substanzen in folgende Gruppen unterteilt:

1. Alkylierende Substanzen

Durch Alkylierung der DNS im Zellkern und damit Störung der Replikation kommt es zur Inhibition der Zellteilung. Sie wirken in allen Phasen des Zellzyklus. Vertreter sind z.B. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Cisplatin und Carboplatin.

2. DNA -Interkalatoren und Topoisomerase II-Hemmstoffe

Sie verursachen Veränderungen der DNA-Strangbrücke und lösen Apoptosewege aus. Auch sie können in allen Zellzyklusphasen wirken. In diese Gruppe gehören u.a. Adriamycin, Daunorubicin, Idarubicin, Bleomycin, Mitoxantron, Etoposid und Teniposid.

3. Mitosehemmer

Mitosehemmer wie z.B. Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Taxol greifen durch Tubulinhemmung in die Zellteilung (Mitose) ein und wirken sehr zellzyklusphasenspezifisch in G2M.

4. Antimetabolite

Diese Zytostatika wirken zellzyklusspezifisch durch Hemmung von Enzymen, die zum Aufbau der DNS- und RNS- Synthese nötig sind. Vertreter sind Cytosin-Arabinosid, Methotrexat sowie Purinanaloga wie 6- Thioguanin und 6- Mercaptopurin.

5. Nitrosoureaabgeleitete Wirkstoffe

Ihr Wirkprofil ähnelt den Alkylantien.

6. Andere Zytostatika

Sie lassen sich nicht in die o.g. Gruppen einordnen und haben verschiedene Wirkmechanismen. Genannt werden können hier die Asparaginase und das Procarbacin.

Kortikosteroide werden der Gruppe der Hormontherapeutika zugeordnet und wirken besonders effizient bei lymphatischen Leukämien und Lymphomen [70, 83].

In Abhängigkeit vom Alter, von der Tumorlokalisation, Tumorgroße und -histologie sowie Ausbreitung im Körper ist für jedes Kind ein individuelles Therapiemanagement erforderlich. Dies setzt ein exaktes Staging voraus [26]. Sehr junge Kinder tolerieren die Therapie anfangs oft schlecht; dann muss mit einer reduzierten Dosis begonnen und diese allmählich gesteigert werden. Eine Unterdosierung von Zytostatika ist aber ineffektiv, da hierdurch frühe Rezidive und Resistenzentwicklungen begünstigt werden [70].

Ziel der onkologischen Therapie sollte auch eine möglichst hohe Lebensqualität der geheilten Patienten sein. Dies verlangt bei hoher Heilungsrate und langer Lebenserwartung ehemaliger jugendlicher Krebspatienten bereits bei Therapiebeginn mögliche Erkrankungs-

oder therapiebedingte Spätfolgen zu bedenken und so gering wie möglich zu halten [8].

3.5 Früh- und Spätkomplikationen einer Chemotherapie

Alle Zytostatika schädigen neben den Tumorzellen immer auch die normalen gesunden Zellen. Dabei beeinflussen sie als Proliferationsgifte am stärksten Gewebe mit raschem Zellumsatz wie das blutbildende Knochenmark, das lymphatische Gewebe, das Darmepithel, die Mundschleimhaut und die Gonaden. Fast alle Zytostatika bewirken dosisabhängig im Knochenmark eine Myelosuppression mit Anämie, Granulo- und Thrombozytopenie. Bei einer Überlebenszeit von 100-120 Tagen für Erythrozyten, 8-12 Tage für Thrombozyten und 12 Stunden für Granulozyten tritt die Granulopenie am häufigsten und schnellsten auf.

Häufige Folgen der Granulopenie sind Infektionen. Durch die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und neue Breitbandantibiotika in optimierten Regimen lassen sich bakterielle Infektionen sehr zuverlässig beherrschen. Problematisch sind nach wie vor opportunistische Infektionen mit Viren oder Pilzen [8, 30, 60, 70].

Bast et al [7] berichten über einen Abfall der B- Lymphozyten unter kleinen Dosen Cyclophosphamid (100 mg/m^2) und einen zusätzlichen Abfall von T8- Lymphozyten in höherer Dosierung (über 200 mg/m^2). Durch Prednisolon werden T- Lymphozyten stärker beeinflusst als B- Lymphozyten. Cyclophosphamid wirkt auch auf die Funktion der Lymphozyten und senkt z.B. ihre Aktivität. Einige Substanzen, die nicht zu den Zytostatika gehören, wie Cyclosporin A und FK- 506 wirken sehr spezifisch auf das zelluläre Immunsystem

durch eine starke Hemmung der T-Zellaktivierung [10, 11]. Boldt et al [13] beschreiben den immunsuppressiven Effekt von Purinantimetaboliten mit stärkerer Supprimierung der T-Lymphozyten.

Bedeutsam ist die Organtoxizität einzelner Zytostatika. So besitzen Anthrazykline eine besondere Kardiotoxizität, Cisplatin eine Nephro- und Ototoxizität, Bleomycin eine Lungentoxizität, Vincristin eine Neurotoxizität und Cyclophosphamid eine Blasenschleimhauttoxizität. Diese Organtoxizität kann durch Organschädigung zu erheblichen Komplikationen auch nach Beendigung der Behandlung führen.

Eine wesentliche Spätfolge der zytostatischen Chemotherapie stellen Zweitmalignome dar. In der Literatur wird über eine 3%ige Inzidenz für die Entwicklung eines Zweittumors innerhalb der ersten 10 Jahre nach Auftreten der Ersterkrankung berichtet [8, 51, 65]. Als Zweitmalignome sind ZNS- Tumoren (20,1%), akute myeloische Leukämie (13,1%), Osteosarkome (10,9%) und Schilddrüsenkarzinome (6,1%) bekannt. Häufigste Kombinationen sind ZNS-Tumoren nach akuter lymphatischer Leukämie sowie nach primären, anderen ZNS- Tumoren und Osteosarkome nach Retinoblastom [51].

Um diese Spätfolgen zu verhindern bzw. zu verringern und den Patienten eine rasche soziale Wiedereingliederung und hohe Lebensqualität zu gewährleisten, sollte jede Therapie exakt geplant und langfristig überwacht werden [23, 24]. Erste Langzeitstudien, die die Lebensqualität von Kindern nach erfolgter Chemotherapie beurteilen, zeigen zufriedenstellende Ergebnisse. So wiesen 49 Langzeitüberlebende nur geringe Einschränkungen im täglichen Leben auf, wobei Leukämiepatienten etwas stärker beeinträchtigt

waren als Kinder mit soliden Tumoren, möglich auch durch das junge Alter bei Diagnose der Erkrankung [18, 19].

3.6 Impfungen bei immunsupprimierten Patienten

Infektionen stellen neben Rezidiven die häufigste Todesursache von Kindern mit malignen Erkrankungen dar. Sie verursachen schwere Komplikationen während und nach der Antitumorthherapie und werden durch Granulozytopenie, Störungen der zellvermittelten Immunität und mechanische Läsionen begünstigt. Daraus folgt, dass für Patienten mit einer Suppression der immunologischen Abwehrmechanismen die Verhütung von Infektionen, z.B. durch Vaccination, noch wichtiger ist als bei einem gesunden Kind. Aufgrund der bestehenden Beeinträchtigung des Immunsystems muss aber mit einer verminderten postvaccinalen Immunantwort gerechnet werden [22].

Eine Immunisierung kann aktiv oder passiv erfolgen. Im Rahmen einer aktiven Immunisierung werden am häufigsten Totimpfstoffe appliziert. Impfungen mit abgeschwächten lebenden Erregern sind ebenfalls nach bestimmten Zeitintervallen möglich. Ein Beispiel ist die Masern-Mumps-Röteln-Impfung. Im Körper lösen die verschiedenen Impfungen unterschiedliche Reaktionen aus. Totimpfstoffe erkennt das Immunsystem als extrazelluläre Antigene, und es werden CD4- Helferzellen und B- Zellen aktiviert. Lebendimpfstoffe präsentieren sich zusätzlich als intrazelluläres Antigen, so dass hier zusätzlich CD8-T- Zellen reagieren [87]. Durch die Impfung kommt es zur Ausbildung spezifischer Antikörper, die serologisch nachweisbar sind. Außerdem entwickeln sich

Gedächtniszellen - die Memory- Zellen. Auch wenn keine Antikörper mehr nachweisbar sind, sind Memory- Zellen meistens noch im Körper vorhanden -wichtig für das immunologische Gedächtnis und die Immunität [87].

Immunsupprimierte Patienten dürfen Totimpfstoffe erhalten. Postvaccinal sind Titerbestimmungen erforderlich (z.B. Tetanus, Hepatitis B). Lebendimpfstoffe sind aufgrund einer möglichen unkontrollierten Ausbreitung von Impfantigenen bei dieser Patientengruppe kontraindiziert [22,47,87]. Eine Ausnahme bildet die Varizellen-Impfung bei Kindern mit einer Leukämie oder soliden Tumoren. Als Voraussetzungen für diese Impfung werden eine bestehende komplette Remission seit 12 Monaten und eine Lymphozytenzahl über 1200/ μ l Blut angesehen. Die zytostatische Erhaltungstherapie sollte mindestens eine Woche vor und eine Woche nach erfolgter Impfung unterbrochen werden [47,87]. In Abhängigkeit von der Intensität einer Chemotherapie ist die Fähigkeit einer adäquaten Immunantwort auf eine Impfung meist 6 Monate nach Therapieende gegeben [87].

Neben Routineimpfungen des Impfkalenders sollen abwehrgeschwächte Personen auch Indikationsimpfungen wie z.B. Influenza und Pneumokokken erhalten [87].

Durch diese Maßnahmen kann die Infektions- und damit Komplikationsrate einer Chemotherapie deutlich gesenkt werden.

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1 Charakteristik der Patientengruppe

Untersucht wurden Blutproben von Patienten der Abteilung Onkologie / Hämatologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, deren stationäre Aufnahme im Zeitraum vom 01.01.1992 - 31.12.1997 wegen einer histologisch gesicherten malignen Erkrankung erfolgte und die eine zytostatische Chemotherapie erforderlich machte. Die Blutproben wurden vor Beginn der Therapie, unmittelbar vor den Chemotherapiezyklen und während der routinemäßigen Nachuntersuchungsintervalle entnommen. Das Einverständnis zur Teilnahme am wissenschaftlichen Begleitprogramm lag vor. Die Untersuchungen erstreckten sich bis zum März 2000, so dass ein Beobachtungszeitraum von mindestens 2 bis maximal 5 Jahre nach Diagnosesicherung und Therapiebeginn möglich war (Tabelle 1).

Tabelle 1: Beobachtungszeitraum der Patienten

Anzahl der Patienten	Beobachtungsdauer
21	2 Jahre
4	2,5 Jahre
8	3 Jahre
8	4 Jahre
23	5 Jahre

Die Datenerfassung erfolgte von Januar 1992 bis Dezember 1999 retrospektiv mit der Auswertung von Krankenblättern sowie Ambulanzkarten und von Januar bis März 2000 prospektiv.

Insgesamt konnten 64 Kinder erfasst werden. 27 der Patienten erhielten zusätzlich entsprechend des vorgegebenen

Therapieprotokolls eine Radiatio, 29 wurden operiert mit vollständiger oder partieller Tumorresektion. 3 Kinder mit einem Non-Hodgkin-Lymphom wiesen einen initialen Knochenmarksbefall auf. Endpunkte der Untersuchung waren die komplette Remission (52 Patienten), ein Rezidiv (11 Patienten) bzw. Tod (1 Patient).

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme betrug das durchschnittliche Alter der Kinder 9,0 Jahre. Das älteste Kind war 16,7 Jahre alt, das jüngste 0,2.

38 Patienten sind männlichen, 26 sind weiblichen Geschlechts.

Unter den diagnostizierten Malignomen befanden sich 18 akute lymphatische Leukämien, 3 akute myeloische Leukämien, 7 Non-Hodgkin-Lymphome, 9 Morbus Hodgkin, 4 Langerhanszell-histiozytosen, 2 primär neuroektodermale Tumoren, 1 biphasisches Synovialsarkom, 1 Chordosarkom, 2 Wilmstumoren, 2 Retinoblastome, 1 Rhabdomyosarkom, 1 Hepatoblastom, 3 Osteosarkome, 2 Ewingsarkome und 8 Hirntumoren (Tabelle 6: Patientenstamm im Anhang).

Bei jedem Patienten wurden vor Therapiebeginn, d.h. bei Diagnosesicherung, und unter bzw. nach der Chemotherapie zu den Zeitpunkten 1, 5, 8, 24, 30, 36, 48 und 60 Monaten die Leukozyten, die Gesamtlymphozyten, T-, T4-, T8- und B-Lymphozyten, NK-Zellen sowie der Quotient T4/T8 sowie die Immunglobuline IgA, IgM und IgG erfasst. Dazu wurde im Rahmen von Routineblutentnahmen peripheres EDTA-Blut entnommen. Während des Therapiezeitraumes lag der Zeitpunkt der Datenerfassung jeweils vor einem erneuten Therapiezyklus, d.h. nach weitestgehender Regeneration der Zellpopulationen.

Onkologische Patientenkollektive im Kindesalter sind bedingt durch die Altersstruktur und die Vielfalt der Erkrankungen und die Intensität der Therapie sehr heterogen. Deshalb wurden zunächst alle Kinder

gemeinsam erfasst. Die Analyse der Parameter konzentrierte sich auf das Geschlecht der Kinder, das Alter und die Therapiedauer (Tabelle 2 und 3).

Tabelle 2: Einteilung der Patienten nach dem Alter

	Patientenalter	Anzahl der Patienten
Gruppe 1	0 - < 6 Jahre	17
Gruppe 2	≥ 6 - <12 Jahre	26
Gruppe 3	≥12 Jahre	21

Tabelle 3: Einteilung der Patienten nach der Therapiedauer

	Therapiedauer	Anzahl der Patienten
Gruppe 1	2 Jahre	24
Gruppe 2	< 2 Jahre	40

Da für die Lymphozytensubpopulationen bei Kindern keine exakten Normwerte existieren, wurde ein Vergleichskollektiv herangezogen. Dieses umfasste 40 Kinder mit einem Durchschnittsalter von 10,6 Jahren, die frei von einer hämatologischen Grunderkrankung waren und keine Chemotherapie erhielten. Die Durchschnittswerte aller Parameter lagen hier in den angegebenen Referenzbereichen für Erwachsene, so dass diese als geltende Normbereiche für die weiteren Analysen definiert wurden.

4.2 Therapieprotokolle

Entsprechend den histologisch gesicherten Diagnosen wurden die Patienten nach den jeweils gültigen Studienprotokollen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) u.a. Empfehlungen behandelt (Tab.4). In Abhängigkeit vom

Therapieprotokoll wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt: Die Gruppe 1 umfasst 24 Kinder, die eine Chemotherapie mit Erhaltungstherapie über eine Dauer von 2 Jahren erhielten. In diese Gruppe fielen 18 Kinder mit einer akuten lymphatischen Leukämie, 3 Kinder mit einer akuten myeloischen Leukämie und 3 mit einem Non-Hodgkin-Lymphom. Die Gruppe 2 beinhaltet die anderen 40 Kinder, die eine zytostatische Therapie ohne Erhaltungstherapie erhielten. Tabelle 4 zeigt die angewendeten Zytostatikakombinationen entsprechend des Therapieprotokolls. Abhängig vom Therapiezweig unterscheiden sich die verabreichten Medikamentendosierungen, die Dauer einzelner Therapiezyklen sowie die Therapieart mit eventuell erforderlicher Radiatio und Operation.

Tabelle 4: Übersicht über die verwendeten Therapieprotokolle

Studie	Zweige	Zytostatika	Besonderheit	n
COALL-05/92(97)	High risk, low risk	ADR,ARA-C,ASP, CYC,Dexa,DNR, 6-MP,MTX,Pred, 6-TG,VCR,VM-26	Radiatio bei T-/NULL-ALL und Leuko über 25/nl, Dauertherapie 2 Jahre	17
ALL-BFM 95	SR,MR, HR	ADR,ARA-C,ASP CPM,Dexa,DNR, IFO,6-MP,MTX Pred,6-TG,VCR	Dauertherapie 2 Jahre	1
AML-BFM 93		ADR,ARA-C,CYC, DNR,Idarubicin, Mitoxantron,Pred, 6-TG,VCR,VP-16	Dauertherapie 2 Jahre, Schädelradiatio, ARA-C hochdosiert	3
NHL-BFM 90/95	SR,MR, HR	ADR,ARA-C,ASP, CYC,DNR,6-MP, MTX,Pred,VCR	Dauertherapie 2 Jahre bei HR, MTX hochdosiert, OP u./od.Radiatio nach Zweig und Stadium	7
LCH-II	A, B, C	6-MP,Pred,VCR, VP-16	OP mgl.	2

Studie	Zweige	Zytostatika	Besonderheit	n
DAL-HX-90	A, B, C	6-MP, Pred, VBL, VP-16	OP mgl.	2
HD-90/95	I, II, III	ADR, CIS, CYC, IFO, Pred, Procarbacin, VCR, VP-16	OP u./oder Radiatio nach Zweig und Stadium	4
DAL-HD-90	I, II, III	ADR, CIS, CYC, IFO, Pred, Procarbacin, VCR, VP-16	OP u./oder Radiatio nach Zweig und Stadium	5
NB-90	SR, MR, HR	ADR, AMD, Carbo, IFO, VCR, VP-16	OP u./oder Radiatio nach Zweig und Stadium	4
HB-89/94	High risk Low risk	ADR, Carbo, CIS, IFO, VP-16	OP nach Zweig und Stadium	1
COSS-91/96	SR, MR, HR	ADR, Carbo, CIS, IFO, MTX, VP-16	OP hochdosiert MTX	3
CWS-91/96	A, B, C	ADR, AMD, ARA-C, CYC od. IFO, MTX, Pred, VCR, VP-16	OP Radiatio	6
CESS-86/EICISS 92	A, B, C	ADR, Carbo, CIS, IFO, MTX, VP-16	OP hochdosiert MTX	1
HIT-91		ARA-C, CIS, IFO, MTX, VP-16	OP Radiatio	8

4.3 Labortechnische Untersuchungsmethoden

Die Lymphozytentypisierung erfolgte am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald (Direktor: Frau Prof. Dr. C. Schütt) durch die direkte Immunfluoreszenz im Vollblut unter Verwendung direkter fluoreszierender monoklonaler Antikörper.

Das Reagenzkit Simultest IMK Plus (Becton Dickinson) ist ein direktes Zweifarben-Immunfluoreszenzreagenz zur Bestimmung des

Prozentanteils folgender reifer Lymphozytensubpopulationen im Vollblut nach Erythrozytenlyse: T-Lymphozyten (CD3+) und aktivierte T- Lymphozyten (CD3+HLA-DR+), B-Lymphozyten (CD19+), T-Helferzellen (CD4+), Suppressor-/zytotoxische Lymphozyten (CD8+) sowie NK- Zellen (CD16+CD56+). Auch das Verhältnis T4/T8 (CD4+/CD8+) kann bestimmt werden. Das Kit enthält sechs Paar monoklonale Simultest-Antikörper-Reagenzien der Maus. Die Untersuchung wurde mittels des Durchflußzytometers „fluoreszenz activated cell scan“ (FACS) durchgeführt.

Die Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgM und IgA erfolgte am Institut für Klinische Chemie (Direktor: Frau Prof. Dr. U. Frick). Als Verfahren zur Bestimmung der Immunglobuline wurde die Nephelometrie verwendet. Benutzt wurden ein Nephelometer und Antisera der Firma Behring.

4.4 Statistische Tests

Für alle ermittelten Parameter wurden die Mittelwerte mit Standardabweichungen und Varianz, die Mediane sowie Minimum und Maximum berechnet. Die Testung der Unterschiede zwischen den erhobenen Parametern auf Signifikanz erfolgte mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben und mit dem Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben. Zur Beurteilung der Signifikanz der Aussage wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu Grunde gelegt [16, 71, 90]. Zur Erstellung der Statistik kam das Programm SPSS für Windows Version 10 zur Anwendung.

5. ERGEBNISSE

64 Patienten, bei denen wegen einer malignen Erkrankung eine zytostatische Chemotherapie erfolgte, wurden zuerst geschlechtsbezogen analysiert. 26 Kinder waren weiblich, 38 männlichen Geschlechts. In Abhängigkeit der Parameter Leukozyten, Lymphozyten, T- Lymphozyten, T4- und T8- Lymphozyten, T4 / T8, B- Lymphozyten, NK- Zellen und der Immunglobuline IgA, IgM und IgG bezogen auf das Geschlecht sowie den zeitlichen Verlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, so dass in weiteren Analysen beide Gruppen gemeinsam betrachtet wurden.

5. 1 Verhalten des zellulären und humoralen Immunsystems vor, während und nach Chemotherapie in Abhängigkeit vom Alter

5. 1. 1 Zelluläres Immunsystem

Untersucht wurde das Verhalten der Leukozyten, Lymphozyten, T- Lymphozyten, T4- Lymphozyten, T8- Lymphozyten, B- Lymphozyten, NK- Zellen sowie der Quotient T4 / T8 vor und 1, 5, 8, 24, 30, 36, 48 und 60 Monate nach Beginn der Chemotherapie. Die maximale Therapiedauer betrug 2 Jahre. Die Analyse erfolgte in Abhängigkeit vom Alter der Kinder. Dazu wurden die Patienten in 3 Gruppen unterteilt (Tab. 2).

Der zeitliche Verlauf der Leukozyten unter und nach der Chemotherapie ist in der Abbildung 2 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Diagnostik, d.h. vor Therapiebeginn, zeigte die Gruppe 3 eine Leukozytose. Unter der in Intervallen applizierten Chemotherapie kam es zu einem deutlichen Abfall, die niedrigsten Werte waren 8 Monate nach Therapiebeginn nachweisbar. Danach stiegen die Leukozyten kontinuierlich an. Nach 60 Monaten lagen die durchschnittlichen Leukozytenzahlen im Normbereich, wobei die Gruppe 2 niedrigere Werte als die Vergleichsgruppen aufwies. Statistisch signifikante Unterschiede im Verhalten der Leukozyten in Abhängigkeit vom Alter ergaben sich nicht.

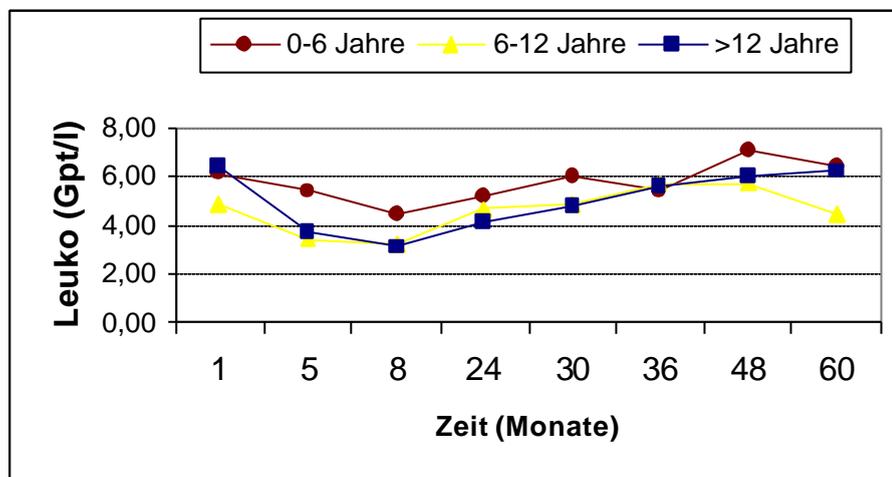


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Leukozyten in Abhängigkeit vom Alter unter und nach Chemotherapie

Die Lymphozyten regenerierten ähnlich schnell wie die Leukozyten. Initial bestand eine Lymphozytose in Gruppe 3. Unter laufender medikamentöser Antitumorthherapie kam es zu einem deutlichen Abfall, dabei lagen die Durchschnittswerte in den ersten beiden Gruppen stets im Normbereich, Gruppe 3 zeigte mit 0,51 Gpt/l 5 Monate nach Therapiebeginn eine Lymphopenie. Bereits bei Therapieende lagen alle Durchschnittswerte im Normbereich und stiegen danach kontinuierlich an (Abb.3). Ebenso wie die Leukozyten wies der Verlauf der Lymphozyten in Abhängigkeit vom Alter keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

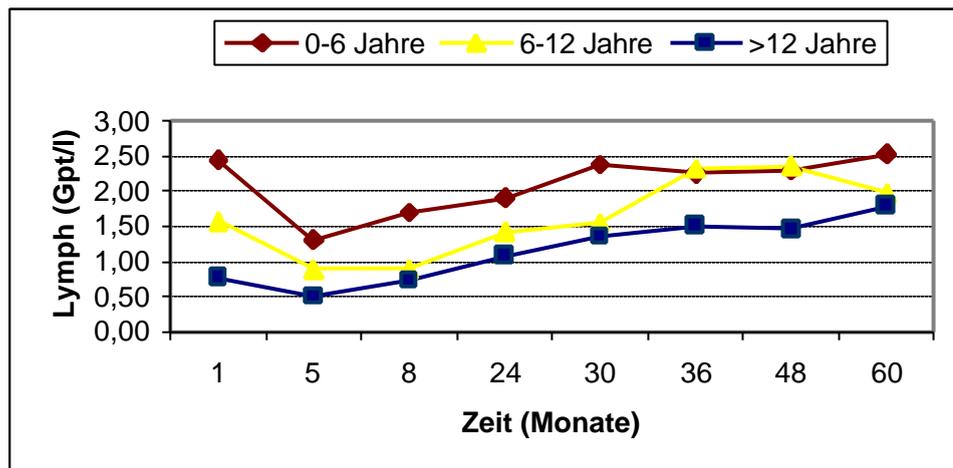


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Lymphozyten in Abhängigkeit vom Alter unter und nach Chemotherapie

Die T- Lymphozyten zeigten altersabhängig folgendes Verhalten (Abb. 4).

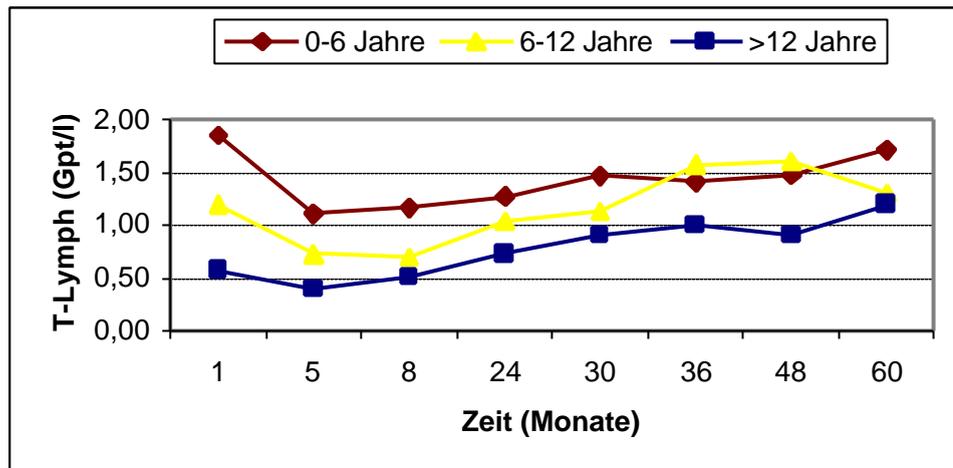


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der T- Lymphozyten in Abhängigkeit vom Alter unter und nach Chemotherapie

Unter der laufenden Chemotherapie entwickelten alle 3 Gruppen einen absoluten T- Lymphozytenmangel. Der Nadir in Gruppe 1 betrug 1,11 Gpt/l 5 Monate nach Therapiebeginn , nach 24 Monaten lagen die T- Lymphozyten mit 1,27 Gpt/l im Normbereich. In Gruppe 2 fielen die Werte bis auf 0,7 Gpt/l ab und zeigten erst nach 36 Monaten eine Normalisierung. Die ältesten Kinder wiesen einen Abfall der T- Lymphozyten bis auf 0,39 Gpt/l auf, erst nach 60 Monaten betrug der Durchschnittswert 1,2 Gpt/l. Die beschriebenen Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Der prozentuale Anteil der jeweils noch beobachteten Kinder mit pathologischen absoluten Lymphozytensubpopulationen zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Beendigung der Chemotherapie ist altersabhängig in den Abbildungen 5, 6 und 7 graphisch dargestellt. Eine große Anzahl von Kindern zeigte nach Beendigung der Chemotherapie verminderte absolute Werte der Lymphozytensubpopulationen.

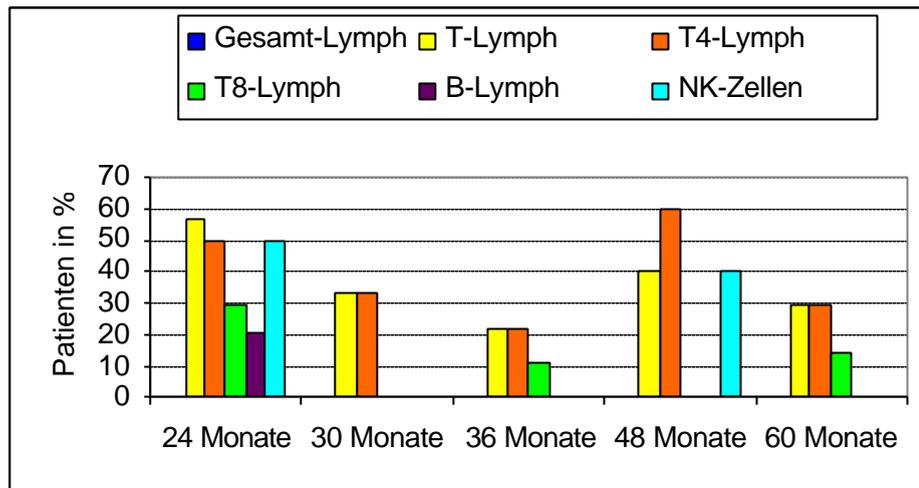


Abbildung 5: Prozentualer Anteil an Patienten der Altersgruppe 1 (0-6 Jahre), die nach Therapieende signifikant verminderte Absolutzahlen von Lymphozytensubpopulationen aufwiesen. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

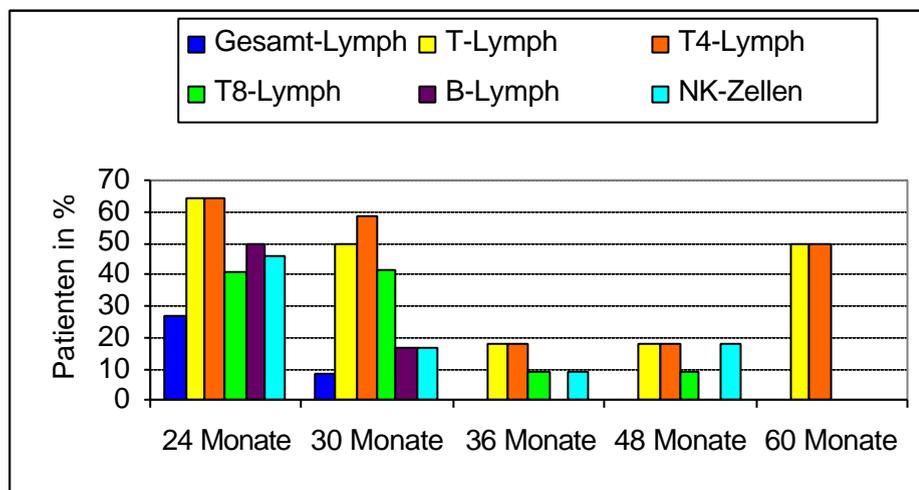


Abbildung 6: Prozentualer Anteil an Patienten der Altersgruppe 2 (6-12 Jahre), die nach Therapieende signifikant verminderte Absolutzahlen von Lymphozytensubpopulationen aufwiesen. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

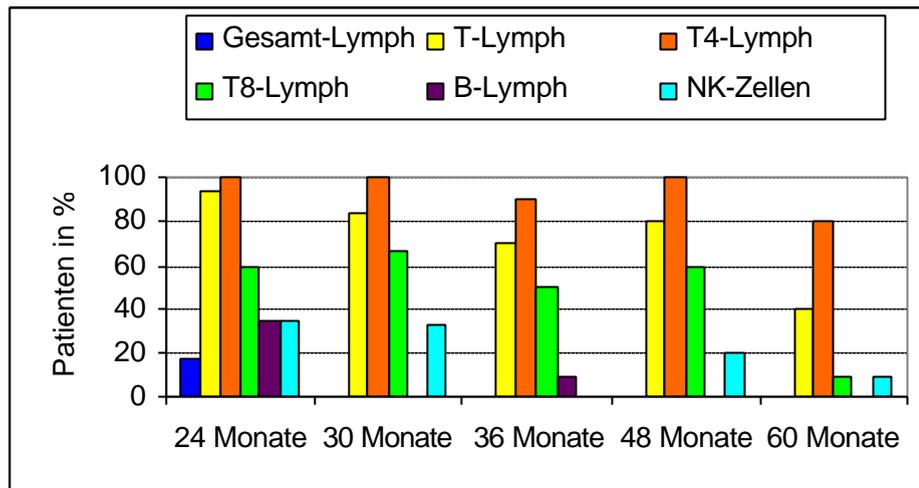


Abbildung 7: Prozentualer Anteil an Patienten der Altersgruppe 3 (>12 Jahre), die nach Therapieende signifikant verminderte Absolutzahlen von Lymphozytensubpopulationen aufwiesen. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

In der Gruppe 1 wiesen 8 Kinder (57 %) nach 24 Monaten, 2 Kinder nach 48 Monaten und 2 Kinder (29 %) nach 60 Monaten verminderte T- Lymphozyten auf, in der Gruppe 2 waren es 14 (64 %) nach 24 Monaten, 2 (18 %) nach 48 Monaten und 3 Kinder (50 %) nach 60 Monaten. Bei den ältesten Kindern zeigten 16 Kinder (94 %) nach 24 Monaten, 4 nach 48 Monaten und 4 Kinder (40 %) nach 60 Monaten Abweichungen der T- Lymphozyten von der Norm.

In der Abb.8 ist der zeitliche Verlauf der T4- Lymphozyten in Abhängigkeit vom Alter dargestellt. Während der laufenden Behandlung kam es zu einem deutlichen Abfall von T4, am deutlichsten in der Altersgruppe 3 bis auf 0,23 Gpt/l 8 Monate nach Therapiebeginn. Während die jüngsten Kinder bereits nach 8 Monaten durchschnittlich normale T4- Zellen aufwiesen, zeigten die

Kinder zwischen 6 und 12 Jahren (Gruppe 2) nach 36 Monaten eine Normalisierung, in der höchsten Altersgruppe blieb ein T4- Defekt bis 60 Monate nach Therapiebeginn bestehen.

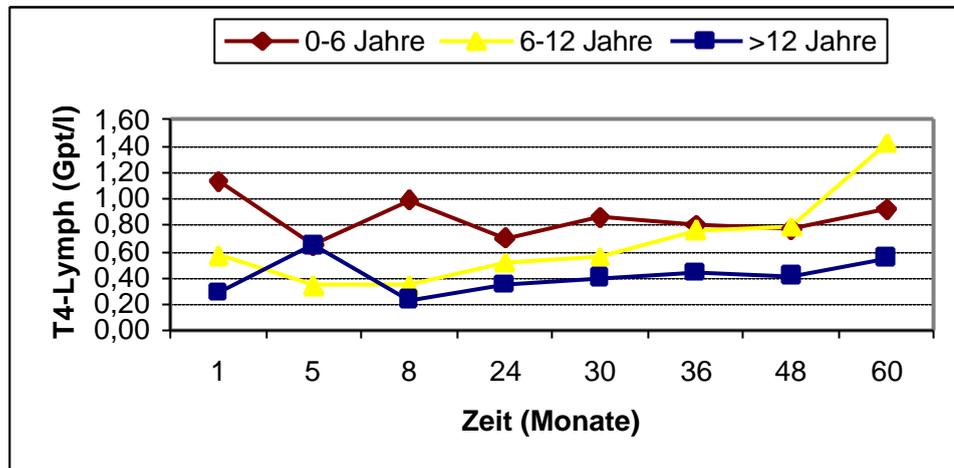


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der T4- Lymphozyten In Abhängigkeit vom Alter unter und nach Chemotherapie

Der Anteil an Kindern mit einem signifikanten T4-Lymphozytenmangel betrug in der Altersgruppe 1 nach 24 Monaten 50 % (7 Kinder), nach 48 Monaten 60 % (3 Kinder) und nach 60 Monaten 29 % (2 Kinder). In der 2. Altersgruppe wiesen nach 24 Monaten 64 % (14 Kinder), nach 48 Monaten 18 % (2 Kinder) und nach 60 Monaten 33 % (2 Kinder) einen T4- Defekt auf. Alle Patienten der Gruppe 3 hatten 24 und 48 Monate nach Therapiebeginn einen T4- Mangel; am Endpunkt der Beobachtung waren noch bei 80 % der Beobachtungspatienten (8 Kinder) eine verminderte T4- Zellzahl nachweisbar (Abb. 5, 6, 7). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 3 Altersgruppen konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei der Analyse der T8- Lymphozyten ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die Durchschnittswerte zeigten zu

Therapiebeginn eine Lymphozytose in Gruppe 1 und 3. Der größte Abfall der T8- Lymphozyten unter laufender Chemotherapie war in Gruppe 3 zu beobachten (Abb.9).

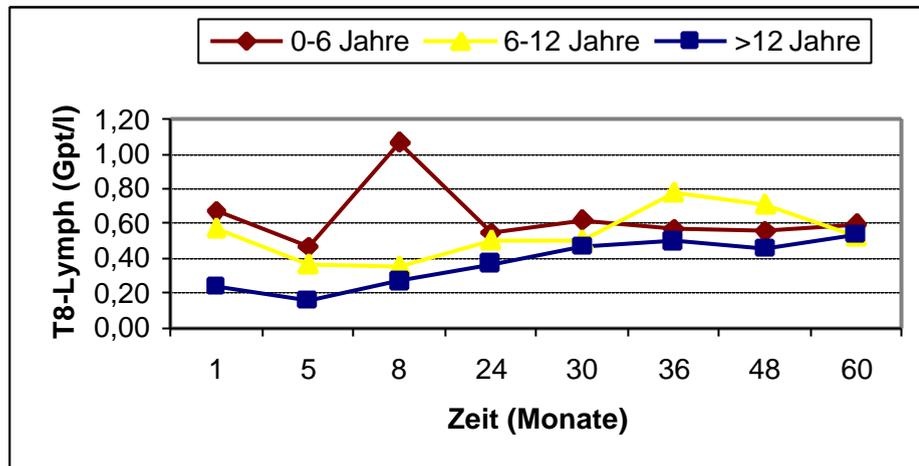


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der T8- Lymphozyten in Abhängigkeit vom Alter unter und nach Chemotherapie

Nach 24 Monaten hatten sich die T8- Lymphozytenzahlen in den ersten beiden Altersgruppen und nach 30 Monaten in der Gruppe 3 normalisiert. Wiesen nach 24 Monaten in der ersten Gruppe 29 % der Kinder (n=4), in der zweiten Gruppe 41 % (n= 9) und in der dritten Gruppe 59 % (n= 10) eine Verminderung der T8- Lymphozyten auf, waren es nach 60 Monaten 14 % der noch beobachteten Kinder (n= 1) in Gruppe 1, kein Patient in der Gruppe 2 und 10 % (n= 1) in der Gruppe 3 (Abb.5-7).

Die B- Lymphozyten verhielten sich in den 3 Altersgruppen sehr ähnlich. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nicht (Abb.10). Vor Therapie erhöht, abfallend unter der Behandlung, waren bei Therapieende unauffällige B- Lymphozytenzahlen nachweisbar. In der Altersgruppe 1 wies nach 30 Monaten kein

Patient eine Verminderung der B- Lymphozyten auf, in der Gruppe 2 war dies nach 36 Monaten zu beobachten, in Gruppe 3 erstmals nach 30, dann nach 48 Monaten.

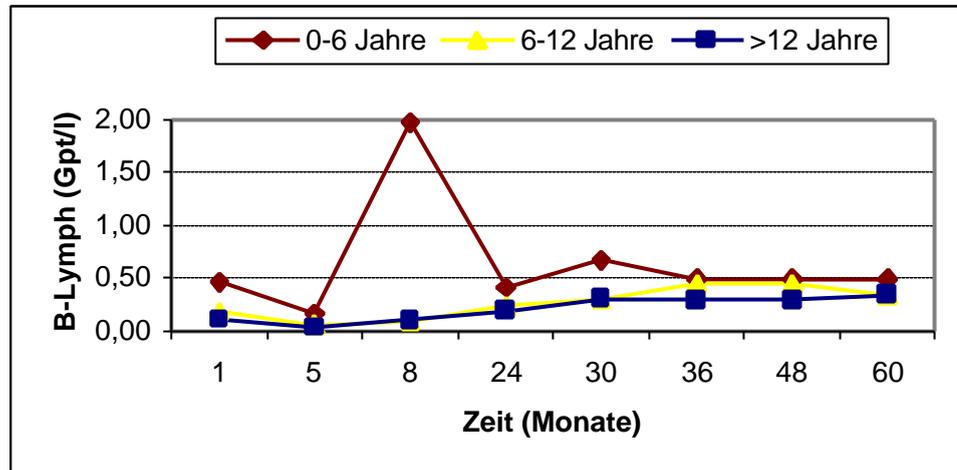


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der B- Lymphozyten in Abhängigkeit vom Alter unter und nach Chemotherapie

Einen weiteren Bestandteil des zellulären Immunsystems stellen die NK- Zellen dar.

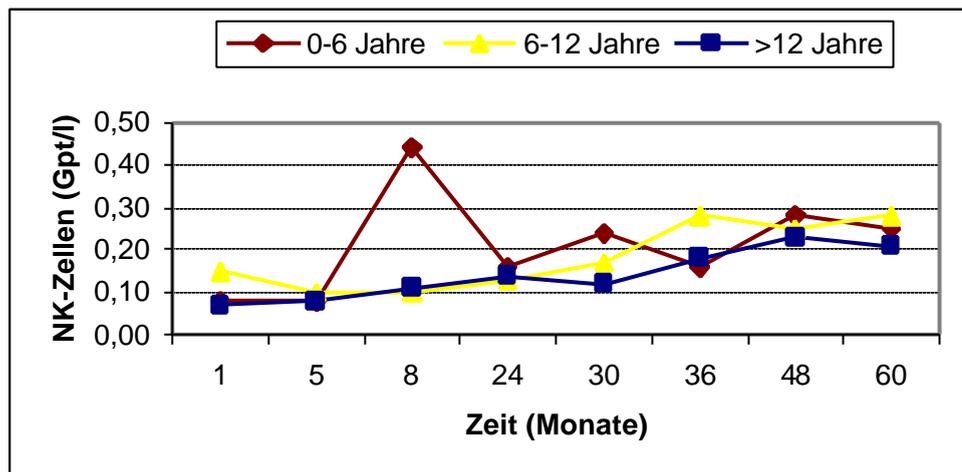


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der NK- Zellen in Abhängigkeit vom Alter unter und nach Chemotherapie

Die NK- Zellen zeigten in ihrem Regenerationsverhalten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter. Initial normal, kam es unter der medikamentösen Antitumorthherapie zu einem Abfall bis auf 0,07 Gpt/l in der Gruppe 3. Nach 24 Monaten lagen die Durchschnittswerte aller 3 Gruppen im Normbereich (Abb. 11). Prozentual waren bei 50 % der Gruppe 1 (7 Kinder), bei 46 % der Gruppe 2 (10 Kinder) und bei 35 % der Gruppe 3 (6 Kinder) erniedrigte Werte 24 Monate nach Therapiebeginn nachweisbar. Nach 48 Monaten wiesen 40 % der Gruppe 1, 18 % der Gruppe 2 und 20 % der Gruppe 3 und nach 60 Monaten nur noch 10 % in Gruppe 3 (1 Kind) eine Verminderung der NK-Zellen auf (Abb.5-7).

Hinsichtlich des Verhaltens des Quotienten T4/T8 ergab die Analyse keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.

5. 1. 2 Humorales Immunsystem

Die B- Lymphozyten sind in ihrer Funktion der Produktion von Antikörpern ein wesentlicher Bestandteil des humoralen Immunsystems. Aussagen zum Verhalten der B- Lymphozyten in den Altersgruppen 0 bis 6 Jahre, 6 bis 12 Jahre und über 12 Jahre vor, unter und nach Chemotherapie wurden bereits im Abschnitt 5. 1. 1. getroffen. In der Gruppe 1 (0 - 6 Jahre) zeigten nach 24 Monaten noch 21 % der Patienten verminderte B- Lymphozyten, ab 30 Monate nach Therapiebeginn lagen sämtliche Werte im Normbereich. In der Gruppe 2 (6 – 12 Jahre) wiesen 50 % der

Kinder bei Therapieende verminderte B- Lymphozyten auf, nach 36 Monaten kein Kind mehr. Die 3. Gruppe (>12 Jahre) zeigte in 35 % der Fälle nach 24 Monaten Veränderungen, ab dem 48. Monat hatten sich hier die B- Lymphozyten normalisiert (Abb.5-7).

Analysiert wurden der zeitliche Verlauf der Immunglobuline IgA, IgM und IgG in den bereits beschriebenen Altersgruppen.

Das IgA lag vor Therapiebeginn in allen 3 Gruppen mit Durchschnittswerten von 1,74 g/l; 1,69 g/l und 2,3 g/l im Normbereich. Unter der Therapie kam es zu einem kontinuierlichen Abfall, nach 30 Monaten waren wieder normale Durchschnittswerte nachweisbar. Ab Therapieende wurde ein kontinuierlicher Anstieg des IgA in den 3 Altersgruppen verzeichnet, am Ende der Beobachtung glichen sich die Werte an und lagen dabei durchweg über dem Ausgangswert (Abb.12).

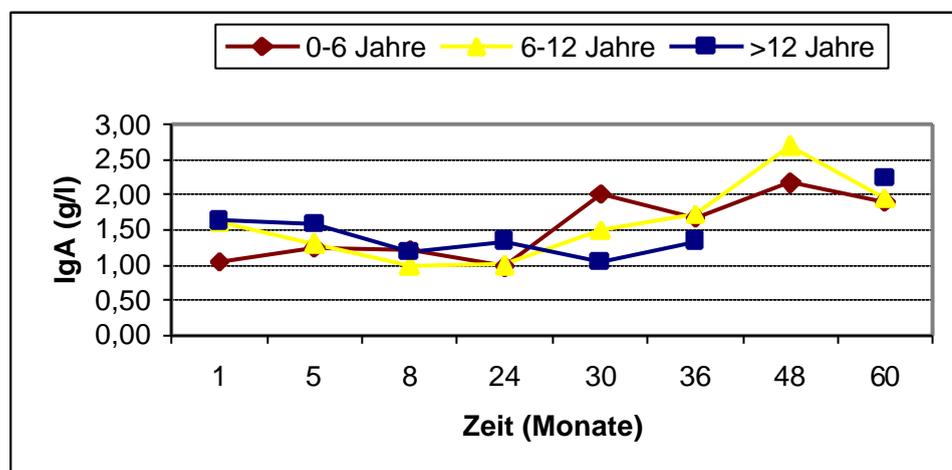


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf des IgA in Abhängigkeit vom Alter unter und nach Chemotherapie

Bestimmt man den prozentualen Anteil pathologischer IgA- Werte, wie in den Abbildungen 13, 14 und 15 aufgezeigt, wiesen in der Gruppe 1 nach 24 Monaten 80 % der zu diesem Zeitpunkt noch beobachteten Kinder, nach 36 Monaten 30 %, nach 48 Monaten 25 % und nach 60 Monaten 20 % Veränderungen auf. In der Gruppe 2 waren es nach 24 Monaten 61 %, nach 36 Monaten 23 %, nach 48 Monaten 0 und nach 60 Monaten 17 %. Die 3. Gruppe zeigte nach 24 Monaten in 54 % der Fälle Abnormitäten, nach 36 und 48 Monaten keine und nach 60 Monaten in 13 %.

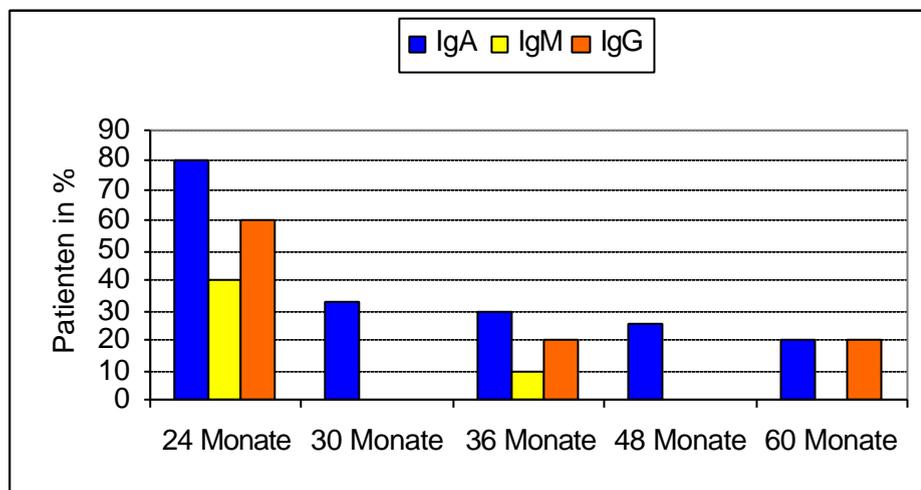


Abbildung 13: Prozentualer Anteil an Patienten der Altersgruppe 1 (0-6 Jahre), die nach Therapieende signifikant verminderte Immunglobulinfraktionen aufwiesen. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

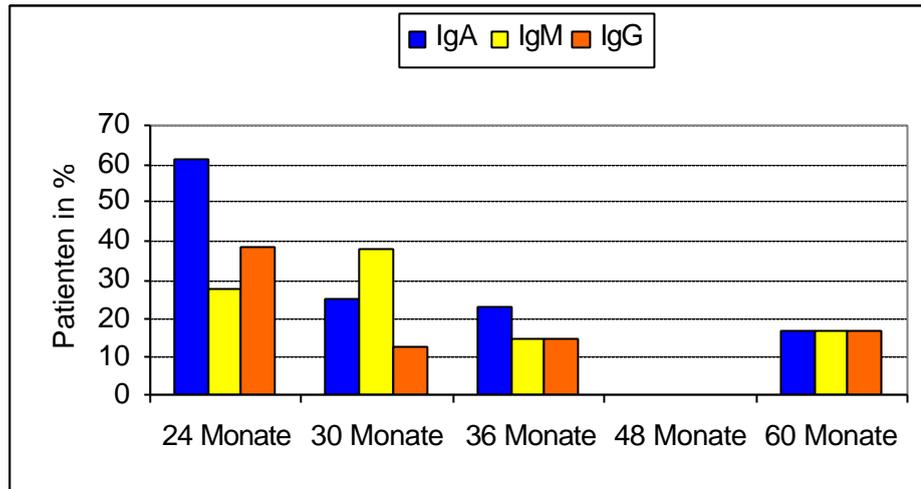


Abbildung 14: Prozentualer Anteil an Patienten der Altersgruppe 2 (6-12 Jahre), die nach Therapieende signifikant verminderte Immunglobulinfraktionen aufwiesen. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

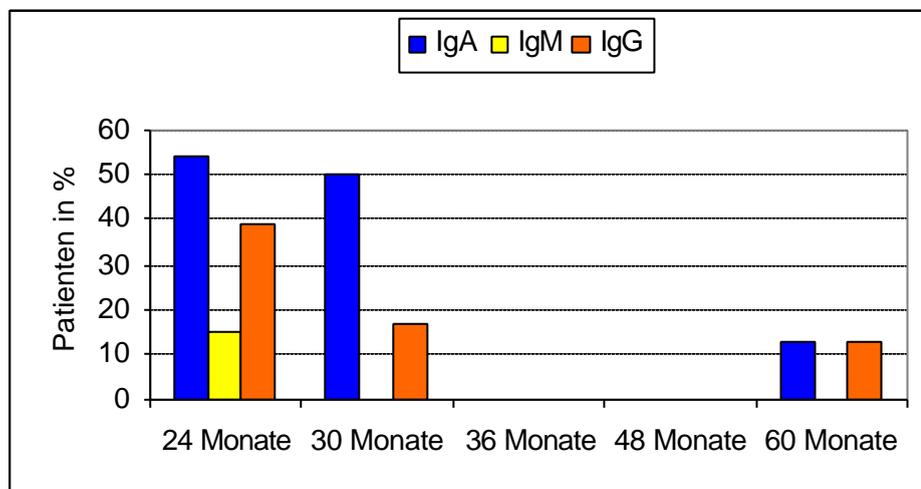


Abbildung 15: Prozentualer Anteil an Patienten der Altersgruppe 3 (>12 Jahre), die nach Therapieende signifikant verminderte Immunglobulinfraktionen aufwiesen. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

Der zeitliche Verlauf des IgM ist in Abb.16 dargestellt. Initial wiesen die Gruppen 1 und 2 Normwerte auf, in der Gruppe 3 war das IgM mit 3,46 g/l erhöht. Unter der Behandlung fielen die Durchschnittswerte in allen 3 Gruppen kontinuierlich innerhalb des Normbereiches ab. Gruppe 1 und 3 zeigten bei 30 Monaten einen Gipfel mit 3,9 bzw. 3,48 g/l auf, gefolgt von einem erneuten Abfall. 60 Monate nach Therapiebeginn lag der IgM- Spiegel in allen 3 Gruppen unter dem Ausgangswert.

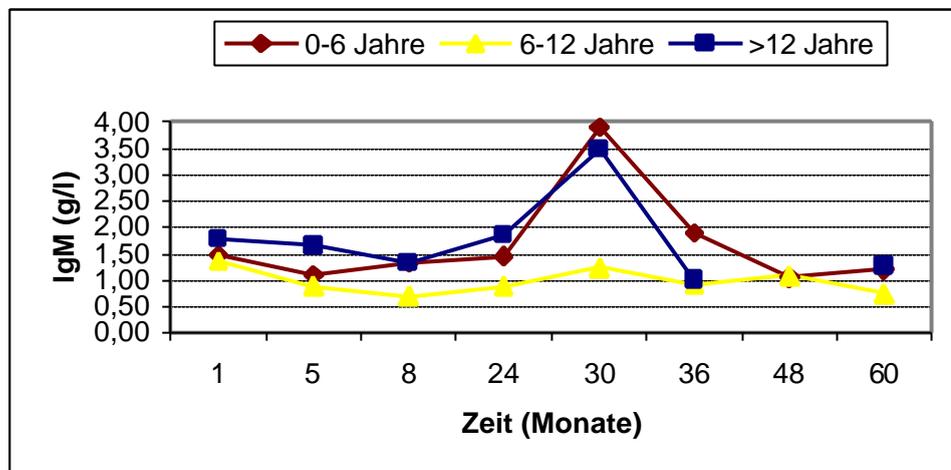


Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf des IgM in Abhängigkeit vom Alter unter und nach Chemotherapie

In der 1. Gruppe wiesen nach 24 Monaten 40 % der noch beobachteten Kinder pathologische IgM- Spiegel auf, nach 36 Monaten 10 %, nach 48 und 60 Monaten kein Kind. In der Gruppe 2 waren es nach 24 Monaten 28 %, nach 36 Monaten 15 %, nach 48 keiner und nach 60 Monaten 17 %. Die 3. Gruppe zeigte ab 30 Monate nach Therapiebeginn keine auffälligen IgM- Parameter (Abb.13-15). Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

In Abbildung 17 ist der zeitliche Verlauf des IgG dargestellt.

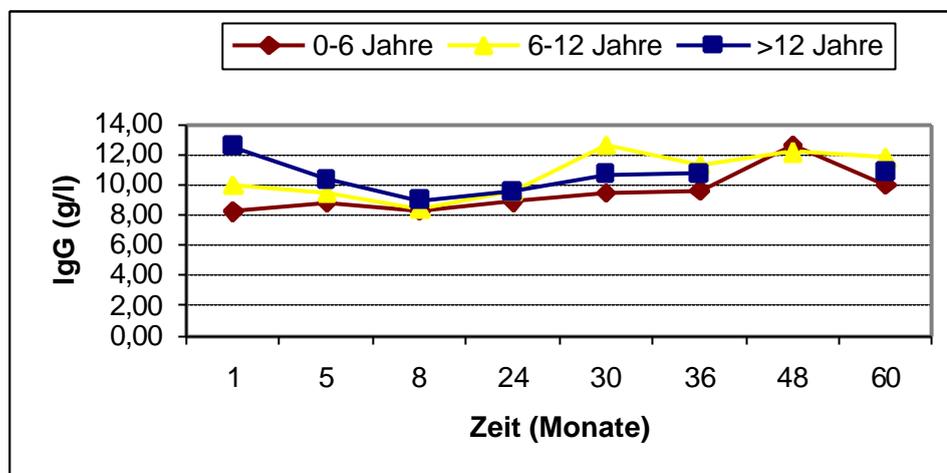


Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf des IgG in Abhängigkeit vom Alter unter und nach Chemotherapie

Die Ausgangswerte aller 3 Gruppen lagen im Referenzbereich. Unter laufender Behandlung sanken die Werte regelmäßig ab. Im weiteren Verlauf war ein Anstieg des IgG zu verzeichnen. Nach 60 Monaten lag das IgG in allen 3 Gruppen unter dem Ausgangswert. Pathologische IgG- Werte waren nicht nachweisbar. Den Abbildungen 13-15 kann entnommen werden, dass nach 2 Jahren in der Gruppe 1 60 % (6) der zu diesem Zeitpunkt noch beobachteten Kinder einen verminderten IgG- Spiegel aufwiesen, 39 % (7) in der Gruppe 2 und 39 % (5) in der 3. Gruppe. Nach 36 Monaten waren es in der 1. Gruppe 20 % (2 Kinder), in der 2. Gruppe 15 % (2 Kinder), in der Gruppe 3 keiner. Am Ende der Beobachtung wiesen 20 % der Patienten der Gruppe 1 (1 Kind), 17 % der Gruppe 2 (1 Kind) und 13 % der Gruppe 3 (1 Kind) ein supprimiertes IgG auf. Statistisch signifikante Unterschiede des IgG in Abhängigkeit vom Alter konnten zu keinem der untersuchten Zeitpunkte nachgewiesen werden.

5. 2 Verhalten des zellulären und humoralen Immunsystems vor während und nach Chemotherapie in Abhängigkeit von der Tumorart, dem Therapieprotokoll und der Therapiedauer

5. 2. 1 Zelluläres Immunsystem

Bei 64 Kindern, die wegen einer malignen Erkrankung eine Chemotherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und 1, 5, 8, 24, 30, 36, 48 sowie 60 Monate nach Therapiebeginn die Leukozyten, Lymphozyten, T- Lymphozyten, T4- und T8- Lymphozyten, B- Lymphozyten, NK- Zellen und der Quotient T4 / T8 bestimmt. Entsprechend der Tumorart erfolgte die Therapie nach den jeweils aktuellen Therapieoptimierungsprotokollen der GPOH. Neben medikamentösen Besonderheiten unterscheiden sich die Therapieprotokolle u.a. in der Therapiedauer. Sie betrug bei diesen Untersuchungen maximal zwei Jahre. Hinsichtlich der Therapiedauer unterteilten wir das Patientenkollektiv in zwei Gruppen (Tabelle 3).

Die Kinder der Gruppe 1 erhielten eine zytostatische Chemotherapie mit Erhaltungstherapie über insgesamt zwei Jahre. Davon waren 18 an einer ALL, 3 an einer AML und 3 an einem NHL erkrankt. Das Durchschnittsalter betrug 8,5 Jahre, 12 Kinder waren weiblichen und 12 männlichen Geschlechts.

In der Gruppe 2 betrug die Therapiedauer weniger als zwei Jahre. Sie umfasste die restlichen 40 Kinder, 14 Mädchen und 26 Jungen, mit vorwiegend soliden Tumoren. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei 9,5 Jahren.

Der zeitliche Verlauf der Leukozyten während und nach der Therapie ist in Abbildung 19 dargestellt. Zu Therapiebeginn zeigte sich in der Gruppe 1 eine Leukozytose von 19,27 Gpt/l, bedingt durch die Leukämiepatienten. Der Ausgangswert in der Gruppe 2 war unauffällig. Unter der Chemotherapie kam es bei allen Kindern zu einem deutlichen Abfall der Leukozyten bis hin zu einer Leukopenie. Bei Therapieende zeigten beide Gruppen normalisierte Leukozytenzahlen. In Abbildung 19 ist ein paralleler zeitlicher Leukozytenverlauf in den beiden Behandlungsgruppen dargestellt, statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

Der zeitliche Verlauf der Lymphozyten gestaltete sich ähnlich der Leukozyten. Die Gruppe der Leukämiepatienten wies initial mit 15,25 Gpt/l eine Lymphozytose auf. Während der laufenden Behandlung war ein starker Abfall bei allen Patienten zu verzeichnen, bei Therapieende betrug die durchschnittliche Lymphozytenzahl in der Gruppe 1 0,87 Gpt/l, in der zweiten Gruppe 1,19 Gpt/l. Im Anschluss kam es zu einem raschen kontinuierlichen und parallel verlaufenden Lymphozytenanstieg (Abb.19).

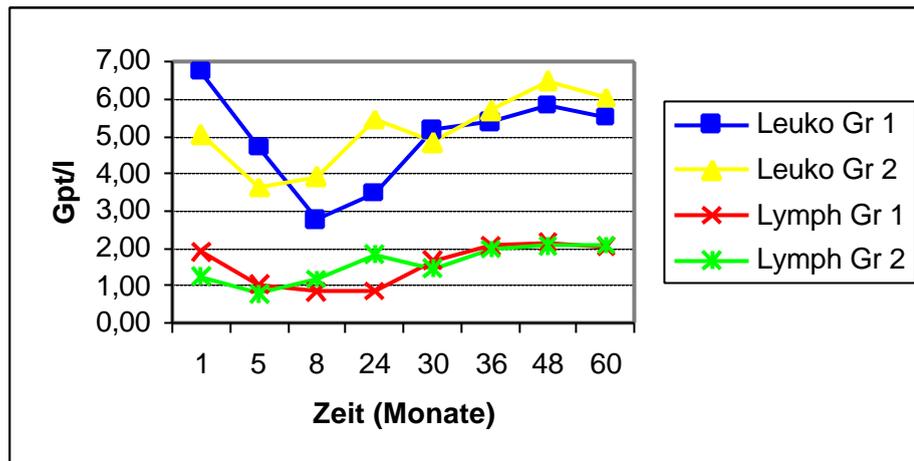


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der Leuko- und Lymphozyten in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Die T- Lymphozyten in der Gruppe der Leukämiepatienten lagen zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung mit 3,54 Gpt/l hoch und sanken unter der Antitumorthherapie rasch und deutlich ab. Das Minimum mit 0,69 Gpt/l war 24 Monate nach Therapiebeginn nachweisbar. Auch 6 Monate nach Therapieende (30 Monate nach Therapiebeginn) zeigte sich ein Mangel an T- Lymphozyten. Erst nach 36 Monaten lagen die Durchschnittswerte im niedrig normalen Bereich. Die Ausgangswerte der zweiten Gruppe waren unauffällig. Unter der Behandlung kam es zu einem deutlichen Abfall, und auch hier bestand bei Therapieende mit 0,77 Gpt/l eine T- Lymphozytenverminderung. Nach 24 Monaten lagen die Durchschnittswerte im Referenzbereich, fielen dann nochmals ab und normalisierten sich 36 Monate nach Behandlungsbeginn wieder mit Anstiegstendenz im weiteren zeitlichen Verlauf. Im Vergleich der

beiden Behandlungsgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. (Abb.20).

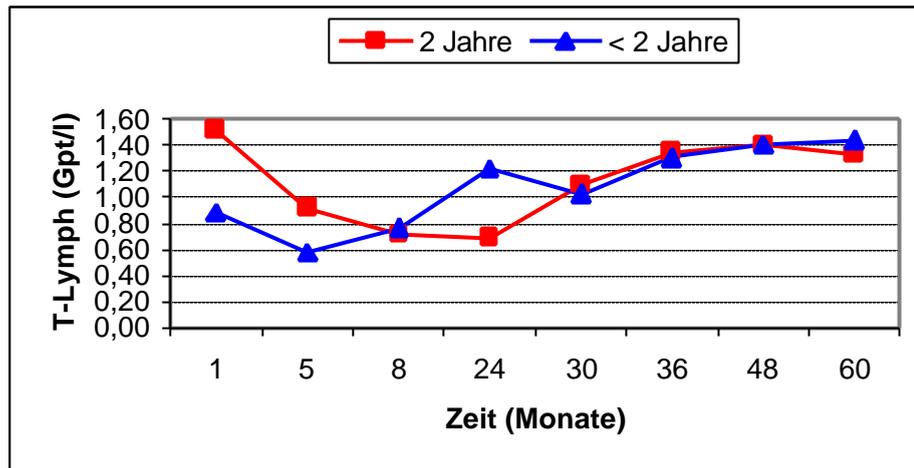


Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der T- Lymphozyten in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Der prozentuale Anteil der jeweils noch beobachteten Kinder mit pathologischen absoluten Lymphozytensubpopulationen zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Beendigung der Chemotherapie ist in den Abbildungen 21 und 22 graphisch dargestellt. Lagen die Durchschnittswerte der T- Lymphozyten in beiden Gruppen 36 Monate nach Therapiebeginn im Normbereich, wiesen zu diesem Zeitpunkt noch 47 % der Kinder der Gruppe 1 und 31 % der Gruppe 2 pathologische Werte auf. Nach 48 Monaten zeigten 29% der ersten und 50 % der zweiten Gruppe Auffälligkeiten, nach 60 Monaten noch 39 bzw. 40 % der Kinder .

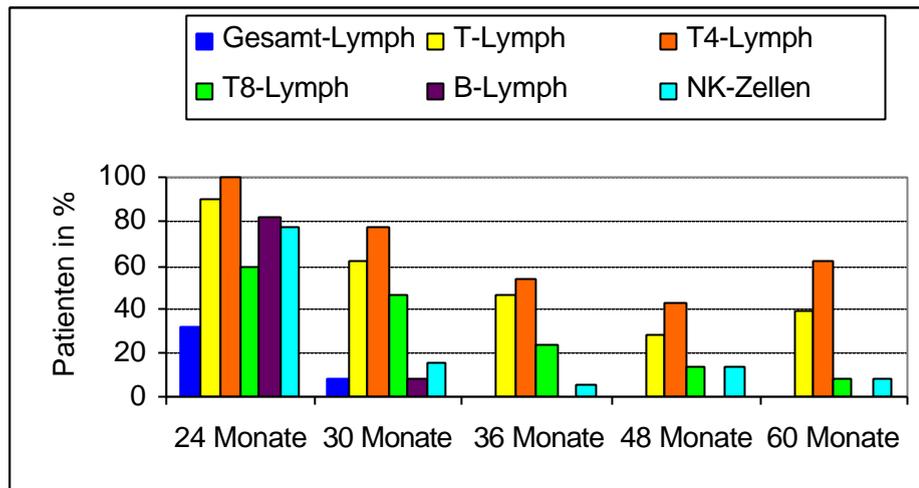


Abbildung 21: Prozentualer Anteil an Patienten der Therapiegruppe 1 (Therapiedauer 2 Jahre), die nach Therapieende signifikant verminderte Absolutzahlen von Lymphozytensubpopulationen aufwiesen. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

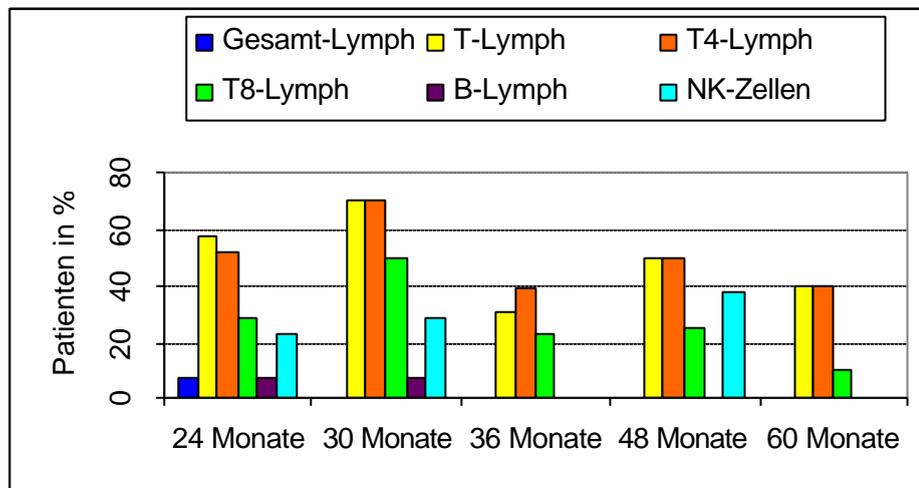


Abbildung 22: Prozentualer Anteil an Patienten in der Therapiegruppe 2 (Therapiedauer < 2 Jahre) nach Therapieende, die signifikant verminderte Absolutzahlen von Lymphozytensubpopulationen aufwiesen. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

In der Abbildung 23 ist der zeitliche Verlauf der T4- Lymphozyten dargestellt. Gruppe 1 zeigte zu Therapiebeginn eine T4-Lymphozytenerhöhung. Durch die Chemotherapie kam es zu einem sehr deutlichen Abfall mit T4- Lymphopenie. Am Ende der Therapie lagen die Mittelwerte mit 0,32 Gpt/l im kritischen Bereich von <0,4 Gpt/l. 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit 0,51 Gpt/l noch erniedrigt, waren nach einem Jahr normalisierte T4-Lymphozytenzahlen nachweisbar. In der Gruppe 2 kam es ebenfalls zu einem Abfall der zu Beginn normalen T4- Lymphozytenzahl. Am Ende der Behandlung bestand ein T4- Helferzellmangel, der 36 Monate nach Therapiebeginn nicht mehr nachweisbar war.

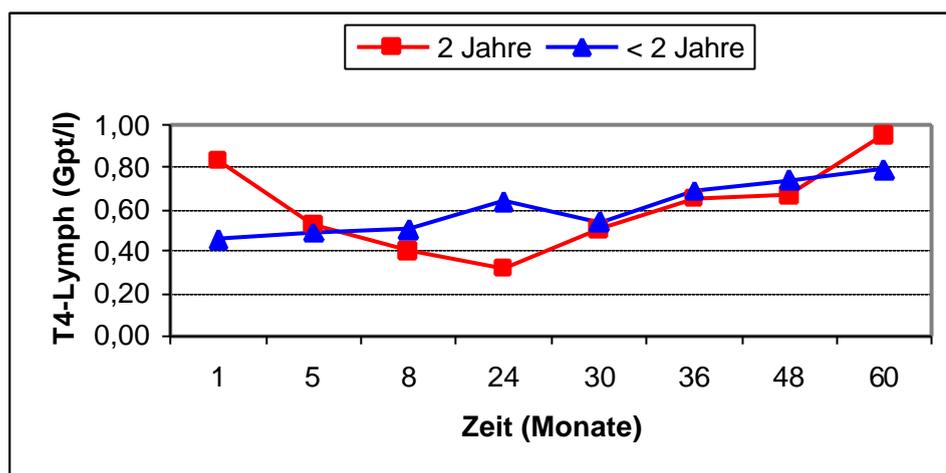


Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf der T4- Lymphozyten in Abhängigkeit von der Therapiedauer

36 Monate nach Therapiebeginn zeigten die durchschnittlichen T4-Lymphozytenzahlen in den beiden Behandlungsgruppen eine Normalisierung, aber 53 % der zu diesem Zeitpunkt noch beobachteten Kinder in der Gruppe 1 und 39 % der Gruppe 2, wie

aus den Abb.21 und 22 hervorgeht, wiesen noch eine Verminderung der Helferzellen auf. Nach 48 Monaten zeigten 43 % der Gruppe 1 und 50 % der Gruppe 2 und nach 60 Monaten 62 % der Gruppe 1 bzw. 40 % der Gruppe 2 einen T4-Zellmangel. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die T4- Lymphozyten ergab sich nicht.

Die T8- Lymphozyten waren zum Zeitpunkt der Diagnose in der Gruppe der Leukämiepatienten mit 5,41 Gpt/l im Bereich einer Lymphozytose, bei den Kindern in der Gruppe der soliden Tumoren unauffällig. Die Chemotherapie bewirkte einen Abfall der T8- Lymphozyten bis auf minimal 0,32 Gpt/l. Bei Therapieende zeigte sich in der ersten Gruppe noch eine leichte Verminderung, wogegen in der Gruppe 2 normalisierte Durchschnittswerte existierten, die im weiteren zeitlichen Verlauf bestehen blieben. 30 Monate nach Therapiebeginn lagen die T8- Lymphozytenzahlen in beiden Gruppen im Referenzbereich (Abb.24).

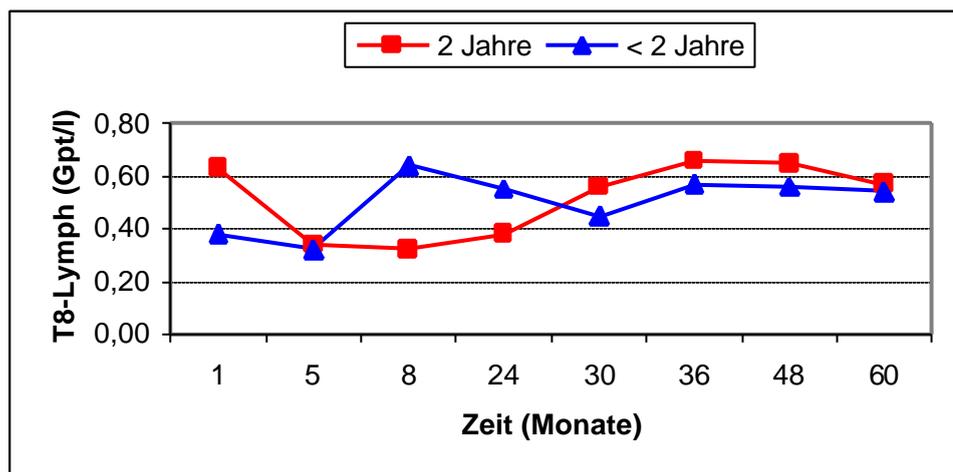


Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf der T8- Lymphozyten in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Prozentual betrachtet, wiesen 24 Monate nach Therapiebeginn 59 % der zu diesem Zeitpunkt noch beobachteten Patienten der ersten Gruppe und 29 % der zweiten Gruppe, nach 36 Monaten 24 bzw. 23 % und nach 60 Monaten 8 % der ersten und 10 % der zweiten Gruppe einen T8- Zellmangel auf (Abb.21, 22). Signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf der T8-Zellen ergaben sich nicht.

Der T4/T8- Quotient ist abhängig vom Verlauf der T4- und T8-Lymphozyten. Da sich der Verlauf dieser beiden Parameter in beiden Gruppen vor, während und nach der Behandlung sehr ähnlich gestaltete, d.h. beide Parameter unter der Therapie abfielen und auch beide nach Behandlungsende wieder ansteigen, lag der Quotient T4/T8 stets im Normbereich.

Der zeitliche Verlauf der B- Lymphozyten in Abhängigkeit von der Therapiedauer ist in Abb.25 dargestellt. Zu Therapiebeginn zeigte die Leukämiegruppe im Vergleich zu den soliden Tumoren deutlich erhöhte Parameter. In beiden Gruppen kam es unter der Behandlung zu einem Abfall, der in der Gruppe 1 wesentlich stärker ausgeprägt war. Bei Therapieende lagen die durchschnittlichen B-Lymphozytenzahlen der ersten Gruppe im pathologischen, in der zweiten im Referenzbereich. 30 Monate nach Therapiebeginn wiesen die durchschnittlichen B- Lymphozytenzahlen beider Behandlungsgruppen Normwerte auf. Zu diesem Zeitpunkt zeigten nur noch 8 % der beobachteten Kinder der Gruppe 1 und 7 % der Gruppe 2 eine B- Lymphozytenverminderung. Nach 36 Monaten war bei keinem der Kinder ein B- Zelldefekt nachweisbar. Die beschriebenen Unterschiede zeigten keine statistische Signifikanz.

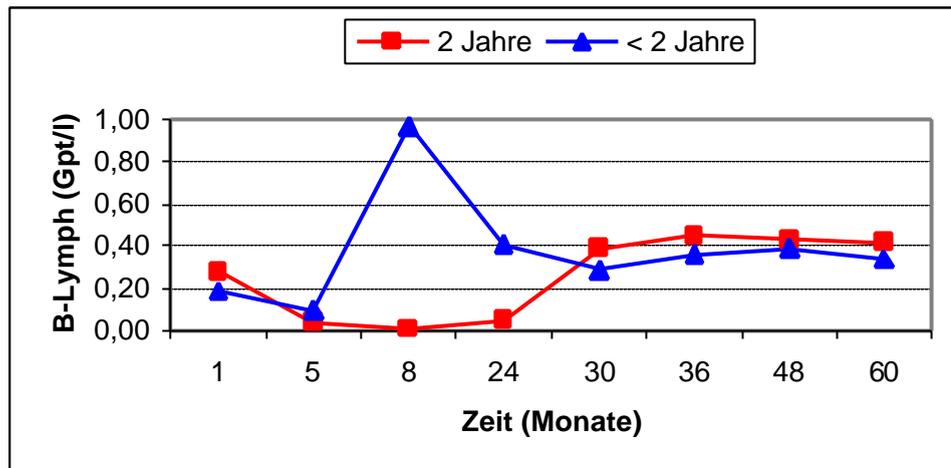


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der B- Lymphozyten in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Im zeitlichen Verlauf der NK- Zellen in Abhängigkeit vom Therapieprotokoll zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Initialwerte beider Gruppen lagen im Normbereich. Die Chemotherapie führte in der ersten Gruppe zu einem Abfall bis auf 0,05 Gpt/l. Nach 24 Monaten waren hier die NK- Zellen noch reduziert, stiegen dann an und lagen 6 Monate nach Therapieende, d.h. 30 Monate nach Therapiebeginn, im Normbereich. Die zweite Gruppe zeigte zum Abschluss der Behandlung bereits Parameter im Referenzbereich. Dann war ein erneuter Abfall zu verzeichnen. 36 Monate nach Therapiebeginn stieg die Zellzahl wieder an, nach fünf Jahren wiesen die Gruppen identische Durchschnittswerte auf (Abb. 26). Aus den Abb.21 und 22 geht hervor, dass nach 30 Monaten 15 % der noch beobachteten Kinder der Gruppe 1 und 29 % der Gruppe 2 verminderte NK-Zellen aufwiesen, nach 48 Monaten 14 %

in der Gruppe 1 und 38 % in der Gruppe 2; nach 60 Monaten zeigten nur noch 8 % der Kinder der ersten Gruppe pathologische Werte.

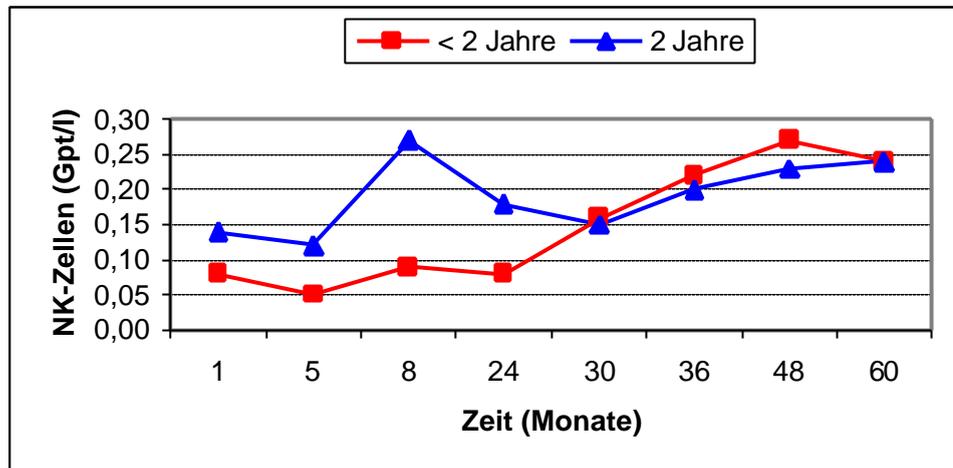


Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf der NK- Zellen in Abhängigkeit von der Therapiedauer

5. 2. 2 Humorales Immunsystem

Die Produktion der Immunglobuline erfolgt durch die B-Lymphozyten. Das Verhalten der B-Lymphozyten vor, unter und nach Chemotherapie bei 64 Kindern in Abhängigkeit von der Tumorart, des Therapieprotokolls und der Therapiedauer wurde bereits erläutert. Erhöhte B- Lymphozytenzahlen waren vor Therapiebeginn in der Gruppe der Leukämiekinder (Gruppe 1) nachweisbar. Während der laufenden Behandlung kam es in beiden Gruppen zu einem Abfall . Bei Therapieende bestand in der Gruppe 1 eine B-Lymphozytenverminderung, in der Gruppe der soliden Tumoren

(Gruppe 2) waren bereits normalisierte Durchschnittswerte nachweisbar. 30 Monate nach Therapiebeginn lagen die Durchschnittswerte in beiden Gruppen im Normbereich.

Von den Immunglobulinen wurden das IgA, das IgM und das IgG vor und 1, 5, 8, 24, 30, 36, 48 sowie 60 Monate nach Therapiebeginn in den beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Dabei betrug die Therapiedauer in der ersten Gruppe zwei Jahre, in der zweiten Gruppe durchschnittlich 8 Monate.

IgA war zum Diagnosezeitpunkt unauffällig. Unter der Chemotherapie fielen die Werte kontinuierlich und parallel in beiden Gruppen ab. Die niedrigsten Werte bestanden jeweils bei Therapieende, dabei in Gruppe 1 im pathologischen Bereich. Im weiteren Verlauf kam es zu einem regelmäßigen Anstieg mit einem Peak bei 48 Monaten (Abb.27).

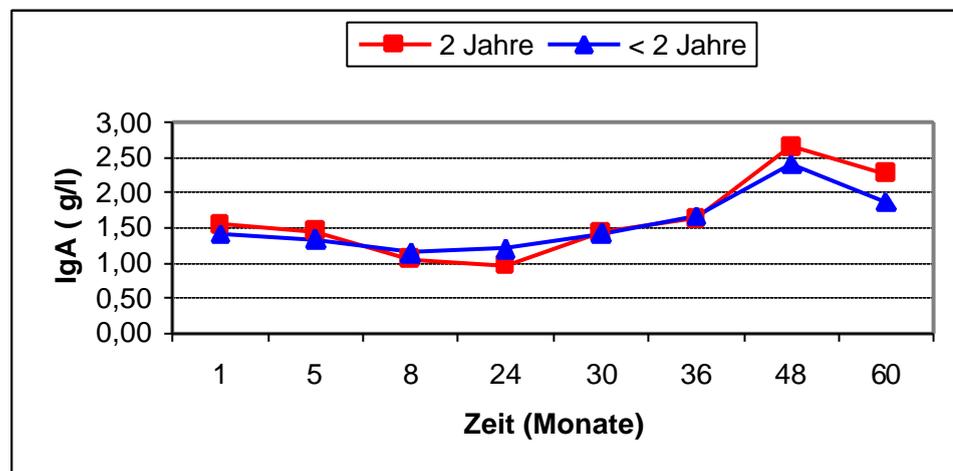


Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf des IgA in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Der zeitliche Verlauf des IgM in Abhängigkeit von der Dauer der Therapie ist in Abb.28 dargestellt.

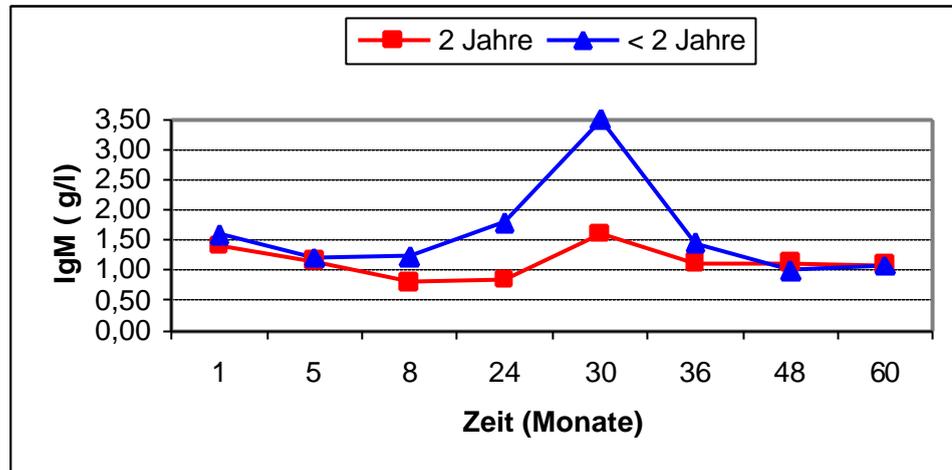


Abbildung 28: Zeitlicher Verlauf des IgM in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Initial unauffällige Parameter fielen unter den medikamentösen Maßnahmen ab, erreichten aber nicht den pathologischen Bereich. Zum Ende der Therapie zeigten beide Gruppen eine Anstiegstendenz des IgM. Ein Gipfel bestand 30 Monate nach Therapiebeginn. Am Ende der Beobachtung lagen die Durchschnittswerte im Normbereich, aber unter den Ausgangswerten. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

Ähnlich dem IgA und IgM verhielt sich das IgG. Zu Therapiebeginn waren normale Durchschnittswerte nachweisbar. Dann kam es zu einem kontinuierlichen Abfall parallel in beiden Gruppen ohne aber den pathologischen Bereich zu unterschreiten. Zum Therapieende lagen die IgG- Werte unter dem Ausgangswert (Abb. 29).

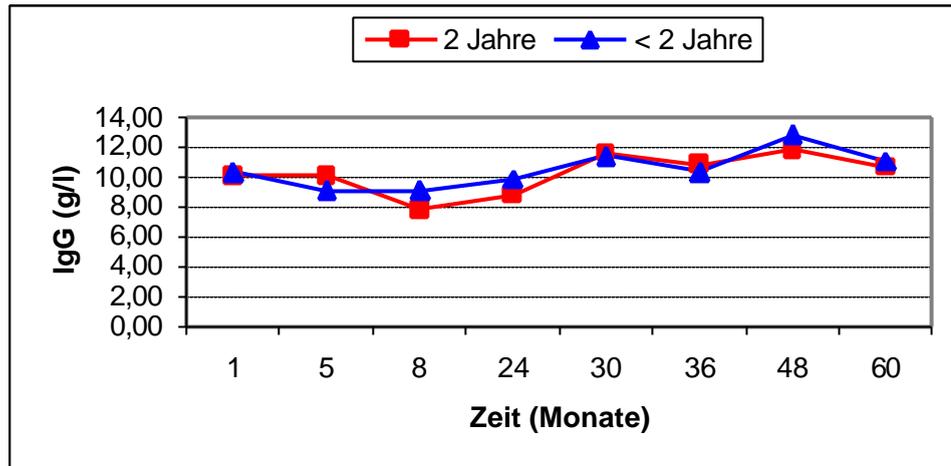


Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf des IgG in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Aus den Abb.30 und 31 ist der prozentuale Anteil der Kinder mit pathologischen Immunglobulinwerten nach Therapieende in den beiden Behandlungsgruppen ersichtlich. Lagen die durchschnittlichen Werte der 3 Immunglobuline im Normbereich, wiesen 30 Monate nach Therapiebeginn in der Gruppe 1 noch 44 % der Kinder einen IgA-, 11 % einen IgM- Mangel und 11 % ein vermindertes IgG auf. In der Gruppe 2 zeigten nach 30 Monaten 25 % eine IgA-, 25 % eine IgM- und 13 % eine IgG- Verminderung. Zum Ende der Beobachtung, d.h. 60 Monate nach Therapiebeginn bzw. mindestens 36 Monate nach Therapieende, bestand bei 11 % der zu diesem Zeitpunkt noch beobachteten Kinder der Gruppe 1 ein IgA-, bei keinem Kind ein IgM- und bei 22 % ein IgG- Mangel. In der zweiten Gruppe waren es zu diesem Zeitpunkt 20 % der noch beobachteten Kinder mit erniedrigtem IgA, 10 % mit vermindertem IgM und 10 % mit verringertem IgG.

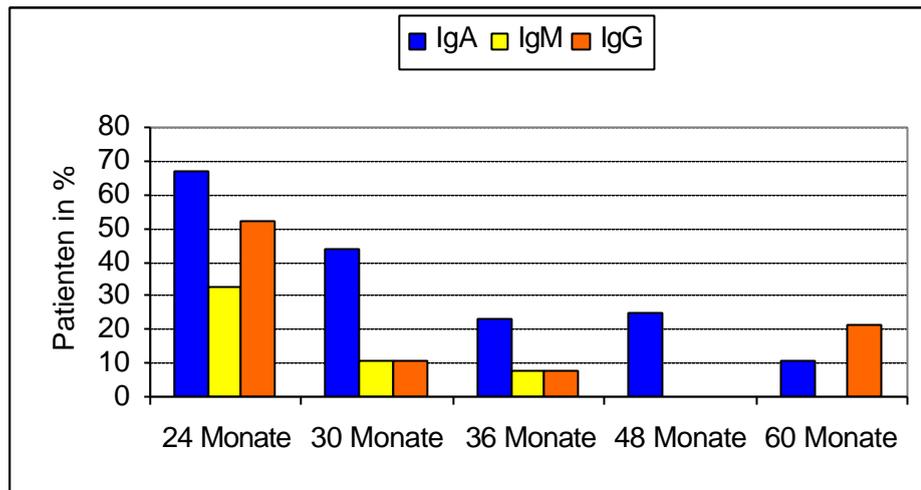


Abbildung 30: Prozentualer Anteil an Patienten der Therapiegruppe 1 (Therapiedauer 2 Jahre), die nach Therapieende signifikant verminderte Immunglobulinfraktionen aufwiesen. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

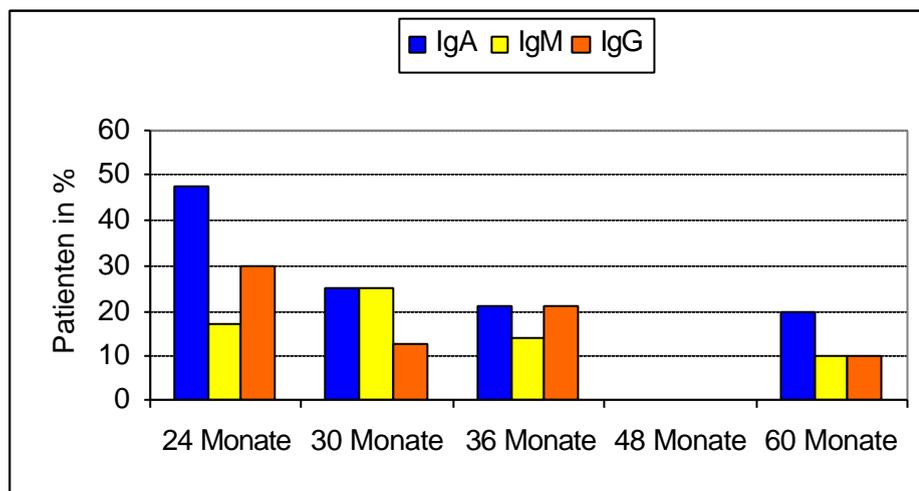


Abbildung 31: Prozentualer Anteil an Patienten der Therapiegruppe 2 (Therapiedauer < 2 Jahre), die nach Therapieende signifikant verminderte Immunglobulinfraktionen aufwiesen. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

5.3 Infektionen und Immunisierung nach Chemotherapie

Nach abgeschlossener zytostatischer Chemotherapie wurden neben den Parametern des Immunstatus auch schwerwiegende Infektionen erfasst. Weniger schwere Erkrankungen, z.B. des oberen Respirationstraktes, konnten nicht vollständig ermittelt werden, da bei Kindern in der Remissionsphase auch außerhalb der Universitätskinderklinik Greifswald eine ärztliche Betreuung erfolgte. Nach Abschluss der medikamentösen Antitumorthherapie aufgetretene schwerwiegende Infektionen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Erkrankungen nach Beendigung der zytostatischen Chemotherapie

Erkrankungen	Häufigkeit
Herpes zoster	1
Mykoplasmenpneumonie	2
Chronische Candidose	2
Sinusitis	3
Harnwegsinfektion	1

Der Herpes zoster trat bei einem dreizehnjährigen Mädchen, das wegen einer ALL zwei Jahre chemotherapeutisch behandelt wurde, ein Jahr nach Therapieende auf. An einer Mykoplasmenpneumonie erkrankten ein Mädchen von 1,8 Jahren, das wegen einer AML behandelt wurde, zwei Jahre nach Abschluss der Behandlung und ein 15,6 jähriges Mädchen mit einem Morbus Hodgkin sechzehn Monate nach Therapieende. Die systemischen chronischen Candidosen entwickelten sich bereits unter der laufenden Chemotherapie und blieben bis zwei Jahre nach Behandlungsende bestehen. Diese Kinder waren neun und sechs Jahre alt. Ein vierzehnjähriger Patient erkrankte 1 Jahr nach Therapieende an einer Sinusitis, eine weitere entwickelte sich bei einem Siebenjährigen unter der Chemotherapie und blieb bis zwei Jahre danach bestehen. Ein dreijähriges, wegen eines Retinoblastoms behandeltes, Mädchen erkrankte nach drei Jahren an einer Sinusitis sowie an einer Harnwegsinfektion. Zu diesem Zeitpunkt zeigten die Lymphozytentypisierung und die Immunglobuline einen unauffälligen Befund. Bei den anderen Kindern mit Infektionen wurde ein Defekt vor allem des zellulären Immunsystems beobachtet. So zeigten alle Kinder einen T4- Zellmangel, bei einem Kind bestand zusätzlich ein vermindertes IgA. Vier und fünf Jahre nach Therapiebeginn waren keine schweren Infektionen mehr nachweisbar.

Die Immunisierung der Patienten wurde in der Regel ein Jahr nach Beendigung der Chemotherapie (drei Jahre nach Behandlungsbeginn) fortgesetzt, Impfantikörperbestimmungen erfolgten jedoch nur sporadisch. 2 Kinder zeigten drei Jahre nach

Therapiebeginn ausreichend Antikörper gegen Tetanus aber keine Antikörper gegen Diphtherie und Pertussis. 1 Patient wies fünf Jahre nach Therapiebeginn keinen Impfschutz gegenüber Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Hepatitis B aber Antikörper gegenüber Röteln auf. Bei einem weiteren Kind bestand noch fünf Jahre nach Therapiebeginn kein Impfschutz hinsichtlich Tetanus und Pertussis. Drei dieser erwähnten Kinder zeigten bis zum Ende der Beobachtung einen T4- Zellmangel, das vierte Kind bis 48 Monate nach Therapiebeginn.

5. 4 Ausgesuchte Kasuistiken

Ein dreizehnjähriges Mädchen wurde aufgrund einer diagnostizierten ALL über zwei Jahre chemotherapeutisch behandelt. Zu Therapiebeginn zeigten die Lymphozytentypisierung sowie die Immunglobuline unauffällige Befunde. Unter der Behandlung zeichnete sich ein Abfall aller Parameter ab, so dass bei Therapieende die Leukozyten, Lymphozyten, T-Lymphozyten, T4-, B- und NK- Zellen sowie das IgG vermindert, die T8- Lymphozyten unauffällig waren. Ein Jahr später erkrankte die Patientin an einer Herpes zoster- Infektion. Zu diesem Zeitpunkt bestand ein T4-Mangel mit 0,26 Gpt/l, alle anderen Parameter hatten sich normalisiert. Am Ende der Beobachtung war weiterhin ein T4-Mangel nachweisbar, die Infektion heilte aus.

Ebenfalls wegen einer ALL erhielt ein vierzehnjähriges Mädchen eine Chemotherapie mit Erhaltungstherapie über zwei Jahre. Bereits

zum Zeitpunkt der Initialdiagnostik bestand ein Defekt des zellulären Immunsystems mit verminderten T-, T4-, T8- Lymphozyten und NK-Zellen. Die Immunglobuline lagen im Normbereich. Während der Behandlung fielen die Parameter weiter ab, zum Therapieende bestanden ein Mangel an T-, T4- und B- Lymphozyten, 5 Jahre nach Therapiebeginn noch eine T4- Zellzahlverminderung. Schwerwiegende Infektionen traten bei dieser Patientin trotz Immundefekt nicht auf.

Eine dreijährige Patientin wurde aufgrund eines Retinoblastoms vier Monate medikamentös, zuvor operativ und radiologisch, therapiert. Bei normalen Ausgangswerten bestanden nach abgeschlossener Therapie eine T-, T4- und B- Zellzahlverminderung. Im dritten Jahr erkrankte das Kind an einer Sinusitis sowie einer Harnwegsinfektion. Zu diesem Zeitpunkt hatten sich die T- und B- Lymphozyten normalisiert, aber die NK- Zellen zeigten eine verminderte Absolutzahl. Zum Beobachtungsende war das Kind genesen, die Lymphozytendifferenzierung zeigte einen Normalbefund.

Unter der Fragestellung eines stärkeren B-Zelldefektes nach Chemotherapie bei Kindern mit einem Morbus Hodgkin, wurden neun Kinder mit dieser Diagnose und entsprechenden Therapie gesondert analysiert. Zum Zeitpunkt der Diagnostik waren bei fünf Kindern ein T- Lymphozytenmangel, bei sechs ein T4-, bei drei ein T8-, bei drei ein B- und bei ebenfalls drei Kindern ein NK-Zellmangel nachweisbar. Nur 2 Kinder zeigten einen initial normalen Befund. Zum Abschluss der Behandlung wiesen acht Kinder einen T4-, vier Kinder einen B- Zelldefekt auf. Zwei Jahre nach Behandlungsbeginn bestand bei keinem Patienten ein B- Lymphozyten-, dagegen bei sechs Kindern ein T4- Lymphozytenmangel. Schwere Infektionen traten nicht auf.

6. DISKUSSION

6.1 Altersabhängiges Verhalten des zellulären Immunsystems vor, während und nach Chemotherapie

Die zeitlichen Änderungen der Leukozyten- und Lymphozytenzahlen entwickelten sich parallel und zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Altersgruppen. Bereits bei Therapieende lagen die Durchschnittswerte im Normbereich. Dabei wies die Gruppe 3, d.h. die Gruppe der ältesten Kinder, die niedrigsten aber noch normalen Parameter auf. Alanko et al [2, 3] untersuchten den Verlauf der Leukozyten, Lymphozyten und deren Subpopulationen bei 14 Kindern mit einer ALL und 11 Kindern mit einem soliden Tumor bis zu einem Jahr nach Beendigung der Chemotherapie u.a. in Abhängigkeit vom Alter der Patienten. ALL- Kinder unter 6 Jahren zeigten zum Therapieende eine Leuko- und Lymphozytopenie, welche sich aber schon 1 Monat nach Therapieende normalisierte. Bei den ALL- Kindern über 6 Jahre lagen die Leukozyten 1 Monat, die Lymphozyten 3 Monate nach Therapieende im Normbereich. Die jüngeren Kinder mit einem soliden Tumor zeigten durchweg am Behandlungsende unauffällige Parameter, die Älteren wiesen zunächst eine Leuko- und Lymphozytopenie auf, die sich 3 bis 6 Monate später normalisierte.

Die größten jedoch statistisch nicht signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Patientenalter zeigten sich im Verlauf der T-Lymphozyten und deren Subpopulationen. Unter der Chemotherapie kam es zu einem Abfall aller Parameter, wobei der stärkste Abfall in der Gruppe 3, d.h. bei den Kindern über 12 Jahre, bestand. Waren die

Durchschnittswerte der T- Lymphozyten in der Gruppe 1 zwei Jahre nach Therapiebeginn und in der Gruppe 2 nach 3 Jahren normalisiert, wurde dies in der Gruppe 3 erst nach 5 Jahren beobachtet. Die T4- Lymphozyten verhielten sich ähnlich, lagen aber in der Gruppe 3 auch noch nach 5 Jahren im pathologischen Bereich. Die T8- Lymphozyten wiesen ebenfalls eine Altersabhängigkeit auf. Die Kinder unter 12 zeigten 2 Jahre nach Therapiebeginn unauffällige Parameter, Kinder über 12 erst nach 2,5 Jahren. Alanko et al [2, 3] stellten bei ALL-Kindern unter 6 Jahren eine Normalisierung der T- Lymphozyten nach einem Monat, bei ALL- Kindern über 6 Jahre nach 3 (T8- Lymphozyten) bzw. 6 Monaten (T-, T4- Lymphozyten) nach Therapieende fest. Kinder mit soliden Tumoren zeigten einen noch deutlicheren Altersunterschied. Waren in der Gruppe der jüngeren Kinder bereits nach Abschluss der Behandlung die T- Lymphozyten unauffällig, zeigten die älteren Kinder erst nach 12 Monaten Werte im Referenzbereich. Lehrnbecher et al [57] beschreiben eine Altersabhängigkeit in der T- Lymphozytenregeneration nach Chemotherapie im Zusammenhang mit der Thymusfunktion. Es wird über ein geringeres Absinken der T8- Lymphozyten unter der Behandlung berichtet, sowie über ein rascheres Ansteigen nach Beendigung der Chemotherapie im Vergleich zu den T4- Lymphozyten. Der Verlauf der T4- Lymphozyten gestaltet sich indirekt proportional zum Alter, d.h. je älter der Patient, je später und langsamer tritt eine Normalisierung ein. So zeigen Patienten über 15 Jahre noch 6 Monate nach Therapieende eine Verminderung der T4- Lymphozytenzahl. Im Zusammenhang mit der Erholung der T- Lymphozyten wurden die Thymusgröße und - aktivität bestimmt. Im Rahmen eines raschen Anstiegs der T4- Lymphozyten wurde eine Vergrößerung des Thymus vor allem bei den jüngeren Kindern nachgewiesen. Die T8- Lymphozytenregeneration erfolgt thymusunabhängig, wodurch die Altersunabhängigkeit erklärt werden

könnte. Mackall et al [59, 61] untersuchten den Verlauf von T4- und T8-Lymphozyten unter und nach Beendigung der Chemotherapie in Abhängigkeit von der Zeit und dem Alter der Patienten. Sie konnten unter der laufenden Behandlung einen signifikanten Abfall der T4- und T8- Lymphozyten unabhängig vom Alter beobachten. Nach Therapieende kam es zu einem altersabhängigen Anstieg der T4-Lymphozyten. Der Verlauf der T8- Lymphozyten gestaltet sich altersunabhängig. Haben sich die T8- Lymphozyten 3 Monate nach der Therapie normalisiert, sind die T4- Lymphozyten noch nach 12 Monaten erniedrigt. Die älteren Kinder zeigten dabei einen deutlich ausgeprägteren T4- Lymphozytenmangel. Mackall et al [61] bestimmten ebenfalls die Thymusgröße im Zusammenhang mit der T- Lymphozytenregeneration. Jüngere Kinder zeigten eine stärkere Vergrößerung des Thymus, und diese Kinder hatten 6 Monate nach Therapieende signifikant höhere T4- Lymphozytenzahlen. Bei den T8- Lymphozyten konnte keine Korrelation zur Thymusgröße nachgewiesen werden, es besteht hier vermutlich eine thymusunabhängige Regeneration.

Im Verhalten der B- Lymphozyten und NK- Zellen vor, unter und nach Chemotherapie bestand keine Altersabhängigkeit. Sie stellten die zuerst sich normalisierenden Bestandteile des Immunsystems dar. Die Gruppe der ältesten Kinder zeigte unter der Medikamentengabe den stärksten Abfall, aber bereits bei Therapieende liegen die B- und NK-Zellen in allen drei Behandlungsgruppen im Normbereich. Alanko et al [2, 3] beobachteten ebenfalls eine rasche Erholung der B-Lymphozytenzahlen nach abgeschlossener Antitumorbehandlung, eine Korrelation zum Alter ergab sich nicht. So wiesen wegen einer ALL behandelte Kinder unter 6 Jahren eine Normalisierung der B-Lymphozyten 1 Monat nach Beendigung der Therapie auf, ebenso die Kinder mit einem Alter von über 6 Jahren. Mackall et al [59] berichten

über einen Abfall der B- und NK- Zellen unter der Therapie und über einen sehr raschen Anstieg danach unabhängig vom Alter der Patienten. Spätestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung liegen diese Zellpopulationen im Normbereich. Abweichend von diesen Aussagen beobachteten Mustafa et al [66] bei Untersuchungen von 43 Kindern bis zu einem Jahr nach Beendigung einer Chemotherapie eine stärkere und längere Verminderung der Lymphozytensubpopulationen bei jüngeren Kindern. 35 der 43 untersuchten Kinder (81%) wiesen noch 1 Jahr nach Therapieende eine oder mehrere signifikante Abweichungen des Immunsystems auf. Korrelierend mit den anderen Studien trat aber auch hier die Normalisierung der T4- Lymphozyten zuletzt ein.

Bei den Beobachtungen musste berücksichtigt werden, dass auch gesunde Kinder und Jugendliche Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen in Abhängigkeit vom Alter aufweisen. So kommt es mit ansteigendem Alter zu einer Verminderung der Gesamtlymphozyten mit T-, B- und NK- Zellen, wobei der prozentuale Anteil der T- Lymphozyten bedingt durch einen stärkeren Abfall der B- und NK- Zellen ansteigt [32]. Der in der Arbeit beschriebene Abfall der Parameter unter der Therapie war aber viel stärker ausgeprägt als die normalen Veränderungen es sind.

Die stärksten altersabhängigen Unterschiede während und nach einer Chemotherapie zeigen sich im Verhalten der T- Lymphozyten und hier insbesondere der T4- Lymphozyten. Ursächlich wird hier die thymusabhängige Regeneration vor allem der T4- Zellen beschrieben. Die Möglichkeit eines kompensatorischen Thymusrebound nach Behandlungsende sinkt mit zunehmendem Alter. Die Regeneration der T8- Lymphozyten dagegen kann hauptsächlich extrathymal erfolgen [59]. Unklar ist aber noch, in welchem Alter die Thymopoese komplett

eingestellt wird und eine extrathymale Reifung erfolgen kann, denn so weisen auch Erwachsene nach einer Chemotherapie, wenn auch verzögert, eine Normalisierung der T4- Lymphozyten auf [46, 57, 61]. Bedeutsam erscheint hier auch der Vergleich mit anderen Erkrankungen, z. B. mit HIV- infizierten Patienten. Diese zeigen eine raschere T4- Verdopplungszeit als Patienten nach einer Chemotherapie, d.h. der T4- Zellmangel bei HIV entsteht nicht durch eine gestörte Regeneration sondern durch eine gesteigerte Zerstörung der T4- Zellen [59]. Eine weitere mögliche Erklärung einer schnelleren Rekompensation des zellulären Immunsystems bei jüngeren Kindern führen Alanko et al [3] auf ein größeres Depot von Vorläuferzellen im Knochenmark zurück.

6.2 Altersabhängiges Verhalten des humoralen Immunsystems vor, während und nach Chemotherapie

Trotz normaler Lymphozytenzahlen können Störungen des Immunsystems bedingt durch Funktionsstörungen dieser Zellen bestehen. Dazu wurden zahlreiche Untersuchungen wie z. B. der Verlauf der Immunglobulinspiegel durchgeführt.

Bei den 64 untersuchten Kindern korrelierte die Regeneration der Immunglobuline A, M und G gut mit der Normalisierung der B-Lymphozyten. Nach Beendigung der Therapie lagen die Spiegel von IgA, IgM und IgG im Normbereich. Altersabhängige Unterschiede ergaben sich nicht. Alanko et al [1, 2] untersuchten ebenfalls den Verlauf der Immunglobuline bei Kindern mit soliden Tumoren oder einer ALL in Abhängigkeit vom Alter. Am Ende der Behandlung von soliden Tumoren lagen die Durchschnittswerte von IgA, IgM und IgG im

Normbereich, altersabhängige Unterschiede ergaben sich nicht. In der Gruppe der ALL- Kinder zeigten die älteren Patienten einen IgG-Defekt, der sich 12 Monate nach Beendigung der Therapie normalisierte, bei den jüngeren Kindern waren keine Auffälligkeiten nachweisbar. Layward et al [56] berichten über eine Suppression der Immunglobulinbildung noch 5 Jahre nach Beendigung der Therapie bei ALL- Patienten, eine Altersabhängigkeit bestand nicht. Eine Normalisierung des Gesamt- IgG 6 Monate nach Abschluss der Behandlung mit unterschiedlichem Verhalten der IgG- Subklassen beschreiben Mustafa et al [66]. Sie beobachteten jedoch verstärkt Störungen des Immunsystems bei jüngeren Kindern.

6.3 Verhalten des zellulären Immunsystems vor, während und nach Chemotherapie in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Die mittlerweile sehr erfolgreiche Behandlung von Tumoren im Kindesalter ist untrennbar mit einer Störung des Immunsystems verknüpft. Diese wird vor allem durch die Polychemotherapie verursacht [44, 52].

Im Verlauf der Parameter des zellulären Immunsystems vor, während und nach Chemotherapie bei den 64 beobachteten Kindern fanden sich in Abhängigkeit von der Therapiedauer keine signifikanten Unterschiede. Drei Jahre nach Therapiebeginn, das bedeutet spätestens ein Jahr nach Therapieende hatten sich alle erfassten Zellpopulationen im Durchschnittswert normalisiert.

Die Leuko- und Lymphozyten zeigten vor Beginn der Chemotherapie in der Gruppe 1, bedingt durch die pathologischen Zellen bei den Leukämiepatienten, eine deutliche Erhöhung. Unter der Behandlung fielen die Parameter ab, lagen aber bereits kurz nach Beendigung in beiden Behandlungsgruppen im Normbereich. Berücksichtigung finden muss hierbei die Gabe von Wachstumsfaktoren unter der laufenden Chemotherapie bei kritisch niedrigen Leukozytenzahlen. Mackall et al [60] untersuchten den Verlauf der Leuko- und Lymphozyten unter und nach laufender Chemotherapie und konnten feststellen, dass sich die Absolutzahlen der Granulozyten und Monozyten stets zwischen den einzelnen Therapiezyklen sowie nach Beendigung der Chemotherapie rasch wieder normalisierten, wogegen die Lymphozytenzahl erniedrigt blieb. Je aggressiver die Therapie durchgeführt wurde (z. B. eine höhere Medikamentendosis), je größer war der Lymphozytendefekt. Alanko et al [2, 3] berichten über eine Normalisierung der Leukozyten bei Kindern, die wegen einer ALL therapiert wurden, ein Monat nach Abschluss der Chemotherapie; Kinder mit soliden Tumoren zeigten bereits bei Therapieende unauffällige Leukozyten. Die Lymphozyten waren bei den Kindern mit einer ALL nach einem Monat, bei den Kindern mit soliden Tumoren nach drei Monaten unauffällig.

T- Lymphozyten und hierbei insbesondere die T4- Lymphozyten erlitten durch die Chemotherapie die stärkste Schädigung und benötigten nach Beendigung der Behandlung die längste Erholungszeit. Trotz initial erhöhter Parameter in der Gruppe 1, bedingt durch die pathologischen Zellen bei den Leukämiepatienten, fielen die T4- Lymphozyten unter der Behandlung stärker ab. Bei Therapieende wiesen beide Gruppen eine verminderte Anzahl von T- und T4- Lymphozyten auf, erst ein Jahr später trat eine Normalisierung ein. Beachtenswert erscheint dabei, dass trotz normaler Durchschnittswerte

noch 5 Jahre nach Therapiebeginn, d.h. mindestens 3 Jahre nach Behandlungsende, 8 von 13 zu diesem Zeitpunkt beobachtete Kinder der Gruppe 1 (62%) und 4 von 10 Kindern der zweiten Gruppe (40%) eine verminderte T4- Zellzahl aufwiesen. Die T8- Lymphozyten erholten sich rascher und waren in der zweiten Behandlungsgruppe bei Therapieende, in der ersten Gruppe ein halbes Jahr später normalisiert. In der Literatur wird der Verlauf der T-, T4- und T8- Lymphozyten in Abhängigkeit von der Art des Tumors, des Therapieprotokolls und der Therapiedauer unterschiedlich beschrieben. Alle Autoren berichten über einen verzögerten Anstieg der T4- Lymphozyten nach Beendigung der Therapie und über noch nach Jahren bestehende T4- Zelldefekte [2, 3, 6, 7, 34, 52, 53, 57, 60, 66, 73, 74]. Keine Unterschiede im Verhalten der T- Lymphozyten in Abhängigkeit von der Tumorart und Therapiedauer fanden Mustafa et al [66] und Layward et al [56]. Layward beobachtete jedoch eine verstärkte Suppression der T- und B- Lymphozyten unter Gabe von Cyclo-phosphamid. Bast et al [7] und Azuma et al [6] untersuchten den Einfluss von Cyclophosphamid und Prednisolon auf den Verlauf der T4-, T8- und B- Lymphozyten und fanden heraus, dass Cyclo-phosphamid in kleinen Dosierungen vor allem einen Abfall der B-, in mittleren Dosierungen einen Abfall der T8- Lymphozyten und erst in hohen Dosierungen eine Suppression der T4- Zellen verursacht. Prednisolon dagegen schädigt am stärksten die T4-, gefolgt von den T8- Lymphozyten. Purinantagonisten bewirken eine verstärkte Schädigung der T- Lymphozyten, die B- Zellen werden nur gering oder gar nicht beeinflusst (12, 66). Andere Untersucher beschreiben eine deutliche Abhängigkeit des Verlaufes der T- Lymphozyten in Abhängigkeit von der Tumorart und Therapiedauer [2, 3, 6, 44, 57, 60]. In ihrer Studie berichten Alanko et al [2, 3] über die schnellste Erholung des

Immunsystems bei Patienten mit einem Nephroblastom. An Hodgkin-Lymphom erkrankte Kinder benötigen ebenso wie Kinder mit einer ALL die längste Rekonvaleszenz, möglicherweise bedingt durch eine zusätzliche Radiatio. Die ALL- Kinder wiesen in ihren Untersuchungen eine Normalisierung der T- Lymphozyten 3 Monate nach Therapieende auf, in der Gruppe der soliden Tumoren waren nach 12 Monaten alle Werte unauffällig. Auch hier erholten sich die T8- Lymphozyten schneller als die T4- Zellen. Lehrnbecher et al [57] stellten ebenfalls eine stärker schädigende Wirkung einer Hochdosischemotherapie sowie einer längeren Therapiedauer auf das Immunsystem fest, so dass z. B. die zellulären Bestandteile des Immunsystems bei ALL- und AML- erkrankten Patienten durch die Grunderkrankung an sich aber auch durch die stärkere Therapie gestört waren. Eine weitere wichtige Komponente für den Lymphozytenverlauf stellt eine zusätzliche Radiatio innerhalb des Therapieprotokolls dar, da hierdurch eine zusätzliche Schädigung des Immunsystems hervorgerufen wird [2, 20, 35, 57, 92].

Zusammenfassend kommt es in Abhängigkeit vom Alter und der Individualität des Patienten, der Tumorart und des Therapieprotokolls zu einer Schädigung der T- Lymphozyten, die sich aber in den meisten Fällen als reversibel erweist [34, 73].

Verglichen mit den T- Lymphozyten wiesen die B- Lymphozyten und NK- Zellen eine raschere Normalisierung nach erfolgter Chemotherapie auf. Statistisch signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf dieser Lymphozytensubpopulationen ergaben sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht. Initial war in der Gruppe 1 eine B- Lymphozytose bedingt durch die pathologischen Zellen bei den Leukämiepatienten nachweisbar. Unter der Therapie kam es in dieser Gruppe zu einem ausgeprägteren Abfall der B- Zellen als in der Gruppe der soliden Tumoren. Die NK- Zellen, initial im Normbereich, fielen

ebenfalls in der ersten Behandlungsgruppe stärker ab. Beide Parameter hatten sich bei den Kindern mit soliden Tumoren bereits zum Behandlungsende, in der Gruppe der Leukämiepatienten ein halbes Jahr später normalisiert. Besonderheiten im Verlauf der B-Lymphozyten bei den 9 Kindern mit einem Morbus Hodgkin ergaben sich nicht, im Gegenteil waren hier bei Therapieende mehr T- als B-Zelldefekte nachweisbar. Verschiedene Untersucher fanden ebenfalls eine frühere Normalisierung der B- und NK- Zellen im Vergleich zu den T- Lymphozyten [1, 2, 3, 84]. So untersuchten Fisher et al [34] das Verhalten der T- und B- Lymphozyten 12 Jahre nach Beendigung der Behandlung eines Morbus Hodgkin und stellten eine gestörte T- Zellzahl aber unauffällige B- Zellen fest. Dagegen wiesen Weitzman et al [92] eine verstärkte Schädigung der humoralen Immunität einschließlich der B- Lymphozyten bei therapierten Hodgkinpatienten nach. In einer Analyse von Mustafa et al [66] zeigte ein halbes Jahr nach Therapieende kein Patient eine Störung der B- Lymphozyten, ein hoher Prozentsatz dagegen noch eine Verminderung der T- Lymphozyten. Unterschiede zwischen Patienten mit einer ALL, eines Morbus Hodgkin bzw. eines soliden Tumors ergaben sich nicht. Die NK- Zellzahl normalisierte sich in der Gruppe der soliden Tumoren bereits nach einem halben Jahr. Einen unabhängigen Abfall der B- Lymphozyten von der Therapiedauer, dafür aber von der Art des Therapeutikums wie z. B. Cyclo-phosphamid, fanden Layward et al [56]. Sie wiesen einen bestehenden Defekt bis zu 5 Jahre nach Therapieende nach. Alanko [1] konnte keinen Unterschied im Verhalten der B- Lymphozyten in Abhängigkeit der Tumorart und Therapiedauer feststellen. Die untersuchten, an einer ALL erkrankten Kinder zeigten einen Monat nach und Kinder mit soliden Tumoren bei Abschluss der Chemotherapie eine Normalisierung der B- Zellen. Ein sehr unterschiedliches Verhalten

der NK- Zellen unter laufender und nach Chemotherapie beschreiben Mackall [60] und Katz [52]. Patienten mit verschiedenen Tumoren wiesen initial sehr variable NK- Zellzahlen auf, unter der Therapie zeigten einige Patienten einen Abfall, andere einen Anstieg dieser Population. Nach Behandlungsende waren z. T. sehr verzögerte bzw. fehlende Anstiege zu verzeichnen. Dickinson und Komada et al [27, 53] berichten über eine verminderte bzw. normale NK- Zellzahl unter laufender Erhaltungstherapie bei Kindern mit einer ALL, beide Autoren wiesen jedoch eine verminderte NK- Zellfunktion nach. Nach Therapieende bestand neben einer normalen Zellzahl eine regelrechte Funktion. Alanko und Lehrnbecher et al [4, 57] bestimmten die NK- Zellzahl und -funktion in Abhängigkeit von der Tumorart und fanden bei Kindern mit soliden Tumoren mit Beendigung der Therapie normalisierte Parameter; Kinder mit einer ALL wiesen einen Monat nach Chemotherapieende eine normale Zellzahl aber erst ein halbes Jahr später eine normale Zellfunktion auf. Ursächlich wird ein milderes Therapieregime der soliden Tumoren benannt.

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass bei den 64 beobachteten Kindern unabhängig von der Therapiedauer und des Therapieprotokolls eine Normalisierung der Parameter des zellulären Immunsystems 3 Jahre nach Therapiebeginn, d. h. spätestens 1 Jahr nach Therapieende eintraten, die Therapieart jedoch trotzdem berücksichtigt werden muss. Einzelne Parameter wie z.B. die T4- Lymphozyten wiesen bei einigen Patienten einen länger bestehenden Defekt auch bis zum Beobachtungsende auf. Diese Schädigung kann jedoch bei Leukämiepatienten genauso wie bei Kindern mit soliden Tumoren auftreten. Hier sind weitere Analysen erforderlich, um den Mechanismus der Schädigung sowie mögliche Störungen der

Rekompensation noch genauer zu erfassen. Andererseits muss die klinische Relevanz der bestehenden Defekte geklärt werden. Bei einer Weiterentwicklung des Chemotherapieregimes sollte die Lymphozytenregeneration und auch die Zusammensetzung des gesamten Spektrums rearrangierter T- Zell- Rezeptoren in den Vordergrund der Beobachtungen gestellt werden.

6.4 Verhalten des humoralen Immunsystems vor, während und nach Chemotherapie in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Trotz normaler Absolutzahlen der Lymphozytensubpopulationen sind Defekte des Immunsystems mit der Folge einer Infektion bedingt durch eine gestörte Zellfunktion möglich. Die Immunglobuline werden von Plasmazellen, die sich nach Kontakt der B- Lymphozyten mit antigenen Strukturen aus diesen differenzieren, gebildet und üben verschiedene Funktionen aus. Wichtig ist die Frage, ob nach Normalisierung der B- Lymphozytenzahl nach erfolgter Chemotherapie ein länger bestehender Defekt der Immunglobuline zu verzeichnen ist. Bei den 64 Patienten korrelierte der Verlauf von IgA, IgM und IgG mit den B- Lymphozyten. Vor Therapie konnten normale Immunglobulinspiegel in beiden Therapiegruppen trotz erhöhter B- Lymphozyten in der Gruppe der Leukämiepatienten bestimmt werden. Unter der Behandlung kam es zu einem Abfall der Parameter, der pathologische Bereich wurde nur in der IgA- Fraktion bei Therapieende in der Gruppe 1 gering überschritten. 2,5 Jahre nach Therapiebeginn lagen die durchschnittlichen Immunglobulinspiegel im Normbereich. Zum

Beobachtungsende zeigten lediglich eins der zu diesem Zeitpunkt noch beobachteten Kinder der Gruppe 1 eine IgA- und zwei Kinder einen IgG- Mangel. In der Gruppe der soliden Tumoren waren es zwei mit einem IgA-, eins mit einem IgM- und ein Kind mit einem IgG- Defekt. 1 Kind erhielt unter der Behandlung wegen eines persistierenden Immunglobulinmangels Gammaglobuline, gehäufte Infektionen wurden hierbei aber nicht beobachtet. Auffällig im Verlauf nach Therapieende waren ein Gipfel des IgA 4 Jahre nach Therapiebeginn in beiden Behandlungsgruppen sowie ein Gipfel des IgM nach 2,5 Jahren ebenfalls in beiden Gruppen. Die Ursache dieses Anstiegs ist unklar.

Alanko et al [1, 2] fanden in einer Untersuchung von ALL- Patienten bei rascher Rekompensation der B- Lymphozyten einen deutlich langsameren Anstieg der Immunglobuline, die die B- Zellfunktion reflektieren. So normalisierte sich das IgG drei bis sechs Monate nach Abschluss der Chemotherapie, IgM und IgA waren nach abgeschlossener Behandlung niedrig normal mit Anstiegstendenz. Bei Kindern, die wegen eines soliden Tumors therapiert wurden, bestanden bereits bei Therapieende eine Normalisierung des IgG und IgA, IgM lag im niedrig normalen Bereich. Mustafa et al (74) fanden die stärkste Schädigung im Verlauf des IgM und dies am ausgeprägtesten bei den Hodgkinpatienten; 6 Monate nach der Behandlung lagen alle Immunglobuline im Normbereich. IgA und IgG zeigten keine Abhängigkeit von der Tumorart. Hildebrandt [48] bestimmte die Immunglobuline vor, während und nach Chemotherapie bei Kindern mit unterschiedlichen Tumoren. Initial waren unauffällige Parameter nachweisbar, die unter der Behandlung abfielen, und auch während der Erhaltungstherapie zeigten IgA und IgM eine Verminderung. Unabhängig von der Tumorart blieb auch nach vollständigem Absetzen

der Chemotherapie eine Störung des humoralen Schenkels des Immunsystems bestehen. Mackall et al (66) bestimmten neben dem Verlauf der zellulären Bestandteile die Immunglobuline unter einer laufenden Chemotherapie und konnten trotz eines Abfalls der B-Lymphozyten keinen Abfall in den pathologischen Bereich feststellen. Zielinski et al [93] berichten über einen Abfall von IgM unter laufender Chemotherapie bei Kindern mit einem Morbus Hodgkin. IgA und IgG bleiben unverändert. Layward [56] wies eine verminderte B-Zellzahl und -funktion unabhängig von der Therapiedauer aber z. T. noch 5 Jahre nach Therapieende nach. Andere Autoren bestimmten den Verlauf der Immunglobuline bei Kindern mit einer ALL und stellten einen Mangel nach Beendigung der Behandlung fest [15, 57, 89]. Allerdings beobachtete Borella [14] eine adäquate Immunantwort nach Stimulation. De Vaan [89] diagnostizierte eine Normalisierung des IgG nach einem Monat, des IgA nach 1,5 bis 2 Jahren; IgM war stärker supprimiert und noch nach 3 Jahren erniedrigt. Andere Autoren konnten diesen Effekt, d.h. eine verstärkte Suppression des IgM, auch bei Kindern mit einem Morbus Hodgkin beobachten und stellten gleichzeitig eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Haemophilus influenzae und Pneumokokken fest [92].

Im Verlauf der Immunglobulinregeneration müssen Tumorart und Therapieprotokoll einschließlich einer Radiatio berücksichtigt werden. Dabei ist unklar mit welcher Immunglobulin-konzentrationsgrenze eine signifikant erhöhte Infektionsgefahr verbunden ist [57]. Insgesamt muss von einer Suppression der humoralen Immunität nach Ende der onkologischen Behandlung ausgegangen werden, die sich rasch normalisiert und für die gesamte Immunitätslage der Kinder nur von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint.

6.5 Infektionen und Immunisierung nach Chemotherapie

Infektionen sind die häufigste Ursache für die Morbidität und Mortalität bei Kindern, die einer Chemotherapie unterzogen werden müssen, so dass das Infektionsrisiko einen limitierenden Faktor bei der Entwicklung neuer Therapieprotokolle darstellt. Andererseits kam es in den letzten 30 Jahren zu einer enormen Verbesserung in der Infektionsprophylaxe und -therapie, die eine Abnahme der Infektionen zur Folge hat. Durch multiple Studien kann heute schon vorausgesagt werden, wann, wie lange und in welchem Ausmaß Schäden des Immunsystems eintreten, so dass eine rechtzeitige und gezielte Prophylaxe möglich ist [57].

Bei den beobachteten 64 Patienten traten nach beendeter Chemotherapie wenig schwere Infektionen auf. Ein Kind erkrankte ein Jahr nach beendeter Therapie einer ALL an einem Herpes zoster, zwei Kinder erlitten 12 bzw. 16 Monate nach Behandlungsende einer AML bzw. eines Morbus Hodgkin eine Mykoplasmenpneumonie, bei zwei weiteren Kindern wurde noch unter der Therapie eine chronische Candidose diagnostiziert. An einer Sinusitis erkrankten drei Kinder, eins erlitt zusätzlich einen Harnwegsinfekt. Bis auf ein Kind zeigten die Patienten mit schweren Infektionen einen T4- Zelldefekt.

Mackall et al [60] berichten über gehäufte parasitäre und Pilzinfektionen bei bestehender Lymphopenie unter laufender Chemotherapie. Nach Therapieende erkrankten 3 von 10 beobachteten Kindern an einer schweren Infektion und zeigten dabei einen T4- Mangel. Die meisten Autoren berichten über eine fehlende Korrelation zwischen Immundefizienz (vor allem T4- Zelldefekt) nach einer Chemotherapie

und dem Auftreten schwerer Infektionen [6, 21, 48, 66, 85]. Alanko [2] und Hildebrandt [48] verglichen die Infektionshäufigkeit bei Kindern nach einer Chemotherapie mit einem gesunden Vergleichskollektiv und stellten keine höhere Anzahl an Erkrankungen viraler und bakterieller Genese fest. Möglich erscheint, dass viele Kinder durch zahlreiche Infektionen während der Intensiv- und Erhaltungstherapie eine gewisse Immunität gegenüber einigen Erregern entwickelt haben. Andererseits sind sich die Patienten sowie deren Angehörigen des erhöhten Infektionsrisikos bewusst und tragen verstärkt dafür Sorge, Kontaminationsmöglichkeiten soweit wie möglich auszuschließen sowie hygienische Maßnahmen so gut wie möglich durchzuführen. Auch durch ein steigendes Alter der Kinder unter der z.T. langwierigen Behandlung kann die Zahl der Erkrankungen sinken, da die meisten Infektionen im früheren Lebensalter auftreten. Tauchot und Rocha [88] führen als mögliche Erklärung einer geringen Infektionsrate bei erniedrigten T- Lymphozyten eine Nichterfassung von ruhenden Lymphozyten in der Peripherie an und konnten erhöhte Aktivitätsparameter nachweisen, wodurch die Immunantwort optimiert werden kann. Azuma und Nagai [6] berichten ebenfalls über fehlende Infektionen trotz T4- Lymphozytenmangel nach einer Chemotherapie und beobachteten dafür erhöhte Spiegel der T8- Lymphozyten und NK-Zellen. Weitere Untersuchungen sind hier erforderlich, um den hier noch nicht vollständig geklärten aber vorhandenen Kompensationsmechanismus bei anderen Erkrankungen wie z.B. AIDS nutzen zu können. So ist die Frage, warum AIDS- Patienten bei erniedrigten T4- Lymphozyten erkranken und Chemotherapierte nicht, z.Zt. noch nicht geklärt. Auch ist das Keimspektrum der AIDS- Patienten weiter gefächert, was eine umfangreiche Antibiotikatherapie erforderlich macht [21].

Um das Infektionsrisiko nach einer durchgeführten aggressiven Chemotherapie zu vermindern, wird eine Antibiotikaphylaxe z.B. für Kinder mit einer ALL bis zu einem halben Jahr nach Therapieende empfohlen, danach kann mit der Immunisierung begonnen werden [1, 3].

Andererseits müssen Resistenzentwicklungen verhindert werden, so dass nicht generell eine Antibiotikaphylaxe über ein halbes Jahr nach Therapieende durchgeführt werden sollte. Noch ist der genaue Einfluss einzelner Antibiotika auf die Funktion der Lymphozyten nicht vollständig geklärt. So wird über eine T- Zellinhibierung bei leukopenischen Patienten durch Hemmung der Interleukin 2-abhängigen Proliferation aktivierter Lymphozyten, ausgelöst durch Imipenem, berichtet [28]. In einer gestörten Funktion der Lymphozytensubpopulationen könnte wiederum eine Ursache für Infektionen bei normaler Zellzahl zu finden sein.

Eine weitere Möglichkeit der Infektionsprophylaxe während und nach einer Chemotherapie stellt die Immunisierung dar. Die Reaktion auf die Vaccine kann aber unter und nach der Behandlung bei Erstimpfung und auch bei einer Boosterung vermindert sein. Das Ausmaß der Antikörperantwort nach einer Impfung ist von der Art des Tumors und der Therapie sowie von der Vaccine abhängig. So wurde eine verbesserte Impfreaktion bei Kindern mit niedrigdosiert behandelten soliden Tumoren im Gegensatz zu hochdosiert therapierten Kindern mit Leukämien und soliden Tumoren beobachtet [57, 77). Smith et al [85] beobachteten bei normaler Lymphozytenzahl nach therapierter ALL eine gestörte Antikörperproduktion; einige Kinder entwickelten trotz Reimmunisierung oder schwerer Infektion keine Antikörper und erhielten daraufhin Immunglobuline. Nach Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Poliomyelitis wurden während und nach der

Chemotherapie regelrechte Titeranstiege ähnlich den gesunden Kindern beobachtet, dagegen kam es nach Impfungen gegen Hepatitis B, Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Influenza zu einer deutlich geringeren oder zum Teil auch fehlenden Antikörperproduktion [29, 49, 77, 85]. Kontrovers wird der Zeitpunkt der Immunisierung nach einer Chemotherapie diskutiert. Einige Untersucher führten bereits unter laufender Behandlung eine aktive Immunisierung u.a. gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis durch und beobachteten ein regelrechtes Ansteigen der Antikörper [42, 54, 55, 69, 75]. Andere impften Kinder mit einer ALL unter laufender Therapie gegen Hepatitis B, wobei nur 10,5 % der Kinder Antikörper entwickelten, so dass diese Autoren keine aktive Immunisierung unter der Behandlung empfahlen [39]. Geiger et al [36] berichten in einer Fallbeschreibung über eine versehentliche aktive Rötelnimmunisierung eines wegen einer ALL behandelten Kindes in der Phase der Erhaltungstherapie mit nur vorübergehendem Antikörperanstieg und auftretender Arthropathie, so dass auch hier von einer aktiven Immunisierung während der Behandlung abgeraten wurde. Bei Antigenkontakt sollte eine passive Immunisierung erfolgen [36, 39]. Andere Autoren empfehlen den Beginn der Immunisierung grundsätzlich drei bis sechs Monate nach Beendigung der Chemotherapie mit Normalisierung des Immunsystems, da zu diesem Zeitpunkt mit einer normalen Impfreaktion und -antwort gerechnet werden kann; mit Ausnahme der Varizellenimpfung. Sie gehen von einer Suppression bereits vorhandener Antikörper durch eine Chemotherapie aus und stellen den Impferfolg unter laufender Behandlung in Frage. Drei bis sechs Monate nach Therapieende sollte entsprechend des Alters der Patienten mit den Impfungen fortgefahren werden bzw. in Abhängigkeit vom noch vorhandenen Impfschutz wiedergeimpft werden [33, 40, 77, 87].

Hinsichtlich der Varizellenimpfung wird eine aktive Immunisierung in der Erhaltungsphase empfohlen, um schwere Varizellen- bzw. Zosterinfektionen zu verhindern. Dabei sind geringe Hauterscheinungen möglich, die jedoch gut mit Aciclovir behandelt werden können [38, 55]. Voraussetzung für diese Impfung ist aber eine klinische Remission von 12 Monaten, eine Lymphozytenzahl $> 1200/\text{mm}^3$ sowie eine Unterbrechung der Therapie für eine Woche vor und nach der Impfung [40].

Sehr bedeutsam ist die Erfassung des Impfstatus vor Therapiebeginn, nach abgeschlossener Behandlung, d.h. vor der geplanten Impfung, sowie im zeitlichen Abstand danach in Kombination mit der Bestimmung der immunologischen Parameter. So können Ausgangssituation und Therapieerfolg genau ermittelt werden. Therapieversager, d.h. Patienten mit fehlendem Antikörperanstieg nach aktiver Immunisierung, müssen genau erfasst werden und sollten nach Antigenkontakt eine passive Immunglobulingabe erhalten [85].

In der vorliegenden Arbeit wurden die Impfantikörper nur sporadisch erfasst. Auffällig erschienen dabei sehr unterschiedliche Titer für bestimmte Antikörper, insgesamt waren erniedrigte Werte nach Therapieende nachweisbar. Die Kinder mit niedrigen Impfantikörpern wiesen auch verminderte T4- Lymphozytenzahlen auf. Dieser Fakt stellt die Bedeutsamkeit der Bestimmung der Lymphozyten vor einer geplanten Immunisierung heraus, denn nur eine adäquate Impfreaktion macht eine Impfung sinnvoll und verhindert Impfversager. 2,5 bis 3 Jahre nach Therapiebeginn, d.h. spätestens ein Jahr nach Therapieende, haben sich die Parameter des Immunstatus normalisiert, so dass zu diesem Zeitpunkt die Immunisierung nach Plan durchgeführt werden kann und sollte. Groves et al [42] beschrieben nicht nur einen Infektionsschutz durch eine erfolgte Impfung, sie

erhielten auch Hinweise auf eine verminderte Rate an ALL-Erkrankungen nach Immunisierung mit *Haemophilus influenzae*. Dies weist auf den interessanten Zusammenhang hin, dass eine Immunisierung nach Chemotherapie zusätzlich einen Beitrag zur Verhinderung eines Zweitmalignoms leisten könnte.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Nebenwirkungen bei der Therapie maligner Erkrankungen können sich früh und intensiv, aber auch spät und chronisch manifestieren. Sie sind abhängig von der Behandlungsart (Chemotherapie, Radiatio, Operation und deren Kombinationen) sowie der Medikamentenwahl und -dosierung. Mit zunehmendem Anteil Langzeitüberlebender zeigen sich zunehmend Spätfolgen, die sorgfältig erfasst werden müssen, um Rückschlüsse auf die Planung der Therapie ziehen zu können.

Kinder mit Malignomen nach Chemotherapie haben ein generell erhöhtes Infektionsrisiko bedingt durch eine gestörte zelluläre und humorale Abwehr. Ziel ist es, diese Störungen in Intensität und Dauer zu erfassen, um entsprechende Maßnahmen zum Schutz der Kinder rechtzeitig einleiten zu können, da Infektionen neben Rezidiven die häufigste Ursache für die Morbidität und Mortalität unter und nach Chemotherapie darstellen.

Für Kinder mit malignen Erkrankungen liegen bisher nur wenige Studien vor. Diese Studien haben die Einschränkung geringer Fallzahlen oder eines kurzen Beobachtungszeitraumes.

Bei 64 Kindern der Abteilung Pädiatrische Onkologie/Hämatologie der Klinik für Kindermedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, die wegen einer malignen Erkrankung im Zeitraum von 1992 bis 1999 eine zytostatisch Chemotherapie erhielten, wurden der zeitliche Verlauf der Lymphozyten, T-, T4-, T8-, B- Lymphozyten, NK- Zellen, des Quotienten T4 / T8 und der Immunglobuline IgA, IgM und IgG vor, während und schwerpunktmäßig nach der Chemotherapie bis zu 5 Jahren nach Therapiebeginn sowie klinische Besonderheiten wie z.B. schwere Infektionen erfasst.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem Geschlecht der Kinder, dem Patientenalter sowie dem Behandlungsprotokoll, wobei insbesondere die Therapiedauer Berücksichtigung fand. 27 Kinder erhielten eine zusätzliche Radiatio, 29 Patienten wurden operiert. Die maximale Therapiedauer betrug bei den Patienten mit Leukämien und Lymphomen bedingt durch eine Dauertherapie 2 Jahre.

Das Alter der 26 Mädchen und 38 Knaben lag zwischen 0,2 und 16,7 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 9,0 Jahren.

Zu den histologisch und immunologisch gesicherten Diagnosen zählten 18 akute lymphatische Leukämien, 3 akute myeloische Leukämien, 7 Non-Hodgkin-Lymphome, 9 Morbus Hodgkin, 4 Langerhanszellhistiozytosen, 2 primär neuroektodermale Tumoren, 1 biphasisches Synovialsarkom, 1 Chordosarkom, 2 Wilmstumoren, 2 Retinoblastome, 1 Rhabdomyosarkom, 1 Hepatoblastom, 3 Osteosarkome, 2 Ewingsarkome und 8 Hirntumoren.

Bei 52 Kindern wurde eine komplette und anhaltende, in einem Fall eine partielle Remission erzielt. Es traten 11 Rezidive auf, 1 Kind verstarb nach 2 Jahren.

Geschlechtsbezogen ergaben sich im beschriebenen Patientenkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede, so dass im weiteren beide Gruppen gemeinsam analysiert wurden.

Unter der medikamentösen Tumorbehandlung kam es zu einem deutlichen Abfall aller zellulären Parameter des Immunsystems sowie der Immunglobuline unabhängig vom Patientenalter und unabhängig von der Therapiedauer.

Mit Therapieende normalisierten sich die Leukozyten- und Gesamtlymphozytenzahlen, die T- Lymphozyten waren noch supprimiert.

Die Lymphozytensubpopulationen zeigten in Abhängigkeit von der Therapiedauer und dem Patientenalter unterschiedliche nicht statistisch signifikante Veränderungen. So lagen in der Gruppe der soliden Tumoren mit Beendigung der Chemotherapie normale T8-, B- und NK- Zellzahlen vor, während in der Gruppe der Leukämiepatienten erst ein halbes Jahr später eine Normalisierung zu beobachten war. Die T4- Lymphozyten wiesen in beiden Therapiegruppen die stärkste Suppression auf und erholten sich erst ein Jahr nach Therapieende. Beachtenswert erscheint hierbei, dass bei normalen Durchschnittswerten noch 62 % der beobachteten Kinder in der Gruppe der Leukämiepatienten und 40 % in der Gruppe der soliden Tumoren 5 Jahre nach Therapiebeginn einen T4- Defekt aufwiesen.

Altersabhängig konnte ein verzögerter Anstieg der Parameter des zellulären Immunsystems insbesondere der T- Lymphozyten in der Gruppe der älteren Kinder (≥ 12 Jahre) nachgewiesen werden. Hatten sich die T- Lymphozyten bei den jüngsten Kindern (Alter < 6 Jahre) 2 Jahre nach Therapiebeginn und bei den Kindern zwischen 6 und 12 Jahren nach 3 Jahren erholt, trat dies bei den ältesten Kindern (Alter ≥ 12 Jahre) erst nach 5 Jahren ein. Die T4- Lymphozyten normalisierten sich 8 Monate bzw. 3 Jahre nach Therapiebeginn, aber in der Gruppe der Kinder mit einem Alter von ≥ 12 Jahre erst zum Beobachtungsende, d.h. nach 5 Jahren. T8-, B- und NK-Zellen waren bei den älteren Kindern ein halbes Jahr länger supprimiert im Vergleich zu den Patienten unter 12 Jahren.

Die Immunglobuline lagen bei Therapieende bis auf ein gering erniedrigtes IgA im Normbereich. Signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom Patientenalter und Therapieprotokoll zeigten sich nicht.

Trotz Immunsuppression traten im Anschluss an die zytostatische Chemotherapie nur wenig schwerwiegende Infektionen auf. Es erkrankten ein Kind an einem Herpes zoster, zwei Kinder an einer Mykoplasmenpneumonie und zwei an einer systemischen chronischen Candidose. Drei Kinder entwickelten eine Sinusitis, eins davon zusätzlich eine Harnwegsinfektion.

Impfantikörper konnten nur sporadisch erfasst werden. In den untersuchten Fällen wurden unmittelbar nach Beendigung der Behandlung erniedrigte Titer nachgewiesen.

6 bis 12 Monate nach Therapieende haben sich alle untersuchten immunologischen Parameter normalisiert. Zu diesem Zeitpunkt sollte neben den Parametern des Immunstatus der Impfstatus überprüft werden und basierend auf diesen Daten die Fortsetzung der Immunisierung zur Infektionsprophylaxe erfolgen. Dieser Zeitraum wird als idealer Kompromiss angesehen, da bereits mit einer ausreichenden Impfreaktion und -antwort gerechnet werden kann und das impfschutzlose Intervall nicht zu lange belassen wird.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT: Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 69, 1992, 1481-1486.
2. Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT: Recovery of blood lymphocytes and serum immunoglobulins after treatment of solid tumors in children. *Pediatr Hematol Oncol* 11, 1994, 33-45.
3. Alanko S, Salmi TT, Pelliniemi TT: Recovery of blood T- cell subsets after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 11, 1994, 281-292.
4. Alanko S, Salmi TT, Pelliniemi TT: Recovery of natural killer cells after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia and solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 24, 1995, 373-378.
5. Archie W, Bleyer MD: What can be learned about childhood cancer from „Cancer statistics review 1973- 1988“. *Cancer* 17, 1993, 3229- 3236.
6. Azuma E, Nagai M, Qi J, Umemoto M, Hirayama M, Kumamoto T, Hiratake S, Komada Y, Sakurai M: CD4+ -T- lymphopenia in long term survivors following intensive chemotherapy in childhood cancers. *Med Pediatr Oncol* 30, 1998, 40-45.
7. Bast RC Jr, Reinherz EL, Maver C, Lavin P: Contrasting effects of cyclophosphamid and prednisolone on the phenotype of human peripheral blood leucocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 28, 1983, 101-114.
8. Beck J, Winkler K, Niethammer D, Brandis M, Hertzberg H, Hardt K, Greil J, Überall MA, Rossi R, Lamprecht-Dinnessen A,

- Brämwig J, Kaatsch P, Michaelis J, Meier W, Hausdorf M, Billack SA, Dörr HG: Die Nachsorge der von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und jungen Erwachsenen. Erste Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen. *Klin Päd* 207, 1995, 186-192.
9. Bierer BE: T cell control of the immune response. In: Nathan DG, Oski FA [Hrsg]: *Hematology of infancy and childhood*. WB Saunders Company 1993, 980-1004.
 10. Bierer BE, Schreiber SL, Burakoff SJ: The effect of the immunosuppressant FK- 506 on alternative pathways of T cell activation. *Eur J Immunol* 21, 1991, 439-444.
 11. Bloemena E, van Oers RHJ, Weinrich S, Stilma-Meinesz AP, Schellekens PTA, van Lier RAW: The influence of cyclosporin A on the alternative pathways of human T cell activation in vitro. *Eur J Immunol* 19, 1989, 943-946.
 12. von Boehmer H: The developmental biology of T lymphocytes. *Ann Rev Immunol* 6, 1988, 309-312.
 13. Boldt DH, von Hoff DD, Kuhn JG, Hersh M: Effects on human peripheral lymphocytes of in vivo administration of 9-b-D-Arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-5-monophosphate (NSC 312887), a new purine antimetabolite. *Cancer Res* 44, 1984, 4661-4666.
 14. Borella L, Green AA, Webster RG: Immunologic rebound after cessation of long-term chemotherapy in acute leukemia. *Blood* 40, 1972, 42-51.
 15. Borella L, Webster RG: The immunosuppressive effects of long-term combination chemotherapy in children with acute leukemia in remission. *Cancer Res* 31, 1971, 420-426.
 16. Bühl A, Zöfel P: *Professionelle Datenanalyse mit SPSS für Windows*. Addison-Wesley 1996, 418-422.

17. Byrd R: Late effects of treatment of cancer in children. *Pediatric clinics of North America* 32, 1985, 835-857.
18. Calaminus G, Kiebert G: Studies on health- related quality of life in childhood cancer European setting: an overview. *Int J Cancer* 12, 1999, 83-86.
19. Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U: Quality of life in children and adolescents with cancer: First results of an evaluation of 49 patients with the PEDQOL questionnaire. *Klin Pädiatr* 212, 2000, 211-215.
20. Campbell AC, Hersey P, McLennan ICM, Kay HEM, Pike MC and the Medical Research Council's Working Party on leukemia in childhood: Immunosuppressiv consequences of radiotherapy and chemotherapy in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Brit Med J* 2, 1973, 385-388.
21. Chanock SJ, Pizzo PA: Infection prevention strategies for children with cancer and AIDS: contrasting dilemmas. *J Hosp Infect* 30, 1995, 197-208.
22. Chiron Behring: Impfcodex 4. Chiron Behring GmbH und Co, Liederbach 1999, 70-450.
23. Clemm C: Langzeitnebenwirkungen nach erfolgreicher Antitumorthherapie, Teil 1. *Fortschr Med* 107, 1989, 615-620.
24. Clemm C: Langzeitnebenwirkungen nach erfolgreicher Antitumorthherapie, Teil 2. *Fortschr Med* 107, 1989, 636-640.
25. Conley ME, Delacroix DL: Intravascular and mucosomal immunglobulin A: two separate but related systems of immune defence?. *Ann Intern Med* 106, 1987, 892-899.
26. Crist WM, Kun LE: Common solid tumors of childhood. *N Engl J Med* 324, 1998, 461-488.
27. Dickinson AM, Proctor SJ, Jacobs E, Reid MM, Walker W, Craft AW, Kernahan J: Natural killer cell activity in childhood

- acute lymphoblastic leukemia in remission. *Br J Haematol* 59, 1985, 45-53.
28. Division for Hematology, Department of Medicine, Haukeland University Hospital and the University of Bergen, Bergen, Norway: Effects of imipenem and cilastatin on human T-lymphocytes derived from acute leukemia patients with chemotherapy-induced leucopenia: studies of T-lymphocyte responses in the presence of acute myelogenous leukemia (AML) blast accessory cells. *Int J Immunopharmacol* 22, 2000, 69-81.
 29. van der Does- van den Berg A, Hermans J, Nagel J, van Steenis G: Immunity to diphtheria, pertussis, tetanus and poliomyelitis in children with acute lymphocytic leukemia after cessation of chemotherapy. *Pediatrics* 67, 1981, 222-229.
 30. Dreizen S, Menkin DJ, Keating MJ, McCredie KB, O'Neill PA: Effect of antileukemia chemotherapy on marrow, blood and oral granulocyte counts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71, 1991, 45-49.
 31. Duffner E, Sauter S, Bergsträßer E: Onkologische Nachsorge - ein patientenorientiertes Konzept. *Klin Päd* 207, 1995, 193-203.
 32. Erkeller- Yuksel FM, Deneys V, Yuksel B, Hannel I, Hulstaert F, Hamilton C, Mackinnon H, Turner Stokes L, Munhyeshuli V, Vanlangendonck F De Bruyere M, Bach AB, Lydyard MP: Age related changes in human blood lymphocyte subpopulations. *J Ped* 120, 1992, 216-221.
 33. Feldman S, Andrew M, Norris M, McIntyre B, Iyer R: Decline in rates of seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunized children treated for leukemia. *Clin Infect Dis* 27, 1998, 388-390.

34. Fisher RJ, De Vita VT, Bostick F, Vanhaelen C, Howser DM, Hubbard SM, Young RC: Persistent immunologic abnormalities in long-term survivors of advanced Hodgkin`s disease. *Ann Intern Med* 92, 1980, 595-599.
35. Fuks Z, Strober S, Bobrove AM, Sasazuki T, McMichael A, Kaplan HS: Long term effects of radiation of T and B lymphocytes in peripheral blood of patients with Hodgkin`s disease. *J Clin Invest* 58, 1976, 803-814.
36. Geiger R, Fink FM, Solder B, Sailer M, Enders G: Persistent rubella infection after erroneous vaccination in an immunocompromised patient with acute lymphoblastic leukemia in complete remission. *J Med Virol* 47, 1995, 442-444.
37. Gemsa D, Resch K, Röllinghoff M, Wagner H: Immunsystem, zelluläre Immunreaktionen. In: Gemsa D [Hrsg]: *Immunologie: Grundlagen, Klinik, Praxis*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1997, 2-44.
38. Gershon AA, Steinberg SP: Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 320, 1989, 892-897.
39. Goyal S, Pai SK, Kelkar R, Advani SH: Hepatitis B vaccination in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 22, 1998, 193-195.
40. Graubner UB, Boos J, Creutzig U, Dörffel W, Lakomek M, Niemeyer C, Schrappe M, Spaar HJ, Belohradsky BH: Die antiinfektiöse Prophylaxe in der pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 211, 1999, 347-352.
41. Green DR, Flood PM, Gershon RK: Immunoregulatory T-cell pathways. *Ann Rev Immunol* 1, 1983, 439-441.
42. Groves FD, Gridley G, Wacholder S, Shu XO, Robison LL, Neglia JMS: Infant vaccinations and risk of childhood acute

- lymphoblastic leukemia in the USA. *Br J Cancer* 81, 1999, 175-178.
43. Häcker W, Klemm M, Böppele E: Heimatschulbesuche bei krebskranken Schülerinnen und Schülern während und nach der Therapie. *Klin Päd* 207, 1995, 181-185.
 44. Haghbin M, Murphy ML, Tan CC, Clarkson BD, Thaler HT, Passer S, Burchenal J: A long-term clinical follow-up of children with acute lymphoblastic leukemia treated with intensive chemotherapy regimens. *Cancer* 46, 1980, 241-252.
 45. Hahn S, Erb P: The immunomodulatory role of CD4-positive cytotoxic T-lymphocytes in health and disease. *Int Rev Immunol* 18, 1999, 449-464.
 46. Hakim FT, Cepeda R, Kaimei S, Mackall CL, McAtee N, Zujewski J, Cowan K, Gress RE: Constraints on CD4 recovery postchemotherapy in adults: thymic insufficient and apoptotic decline of expanded peripheral CD4 cells. *Blood* 90, 1997, 3789-3798.
 47. Heininger U: *Impfratgeber Pädiatrie*. UNI-MED Bremen 1999, 12-100.
 48. Hildebrandt T: *Immunglobuline im Verlauf pädiatrisch-onkologischer Erkrankungen- Auswirkungen auf die Klinik*. Inaug. Diss. Nürnberg 1991, 1-68.
 49. Jackowska T, Brydak L, Rokicka-Milewska R, Lukowska K, Rudnicka H, Regnery H, Cox N: Vaccination against influenza in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Pol* 71, 1996, 301-306.
 50. Janossy G, Tidman N: Distribution of T lymphocyte subsets in the human bone marrow and thymus. *J Immunol* 126, 1981, 1608-1611.

51. Kaatsch P, Michaelis J: Zweitmalignome nach malignen Erkrankungen im Kindesalter. *Klin Päd* 207, 1995, 158-163.
52. Katz J, Walter BN, Bennets GA, Cairo MS: Abnormal cellular and humoral immunity in childhood acute lymphoblastic leukemia in long term remission. *West J Med* 146, 1987, 179-187.
53. Komada Y, Zhang XL, Zhou YW, Hanada M, Shibata T, Azuma E, Sakurai M: Cellular immunosuppression in children with acute lymphoblastic leukemia: effect of consolidation chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 35, 1992, 271-276.
54. Kung FH, Orgel HA, Wallace WW, Hamburger RN: Antibody production following immunization with diphtheria and tetanus toxoids in children receiving chemotherapy during remission of malignant disease. *Pediatrics* 74, 1984, 86-89.
55. La Russa P, Steinberg S, Gershon AA: Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 174, 1996, 320-323.
56. Layward L, Levinsky RJ, Butler M: Long-term abnormalities in T and B lymphocyte function in children following treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 49, 1981, 251-258.
57. Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N, Mackall CL, Chanock SJ: Therapy-induced alterations in host defenses in children receiving therapy for cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 19, 1997, 399-417.
58. Leslie L, Robison PD: Issues in the consideration of intervention strategies in long term survivors of childhood cancer. *Cancer* 17, 1993, 3406-3410.

59. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR: Distinctions between CD8+ and CD4+ T-cell regenerative pathways result in prolonged T-cell subset imbalance after intensive chemotherapy. *Blood* 89, 1997, 3700-3707.
60. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Adde MA, Magrath IT, Shad AT, Horowitz ME, Wexler LH, McClure LL, Gress RE: Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. *Blood* 84, 1994, 2221-2228.
61. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Andrich MP, Chen CC, Feuerstein IM, Horowitz ME, Magrath IT, Shad AT, Steinberg SM: Age, thymopoiesis, and CD4+T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *N Engl J Med* 332, 1995, 143-149.
62. Mark A, Chesler PD: Principles of psychosocial programming for children and cancer. *Cancer* 71, 1993, 3210-3212.
63. Matis LA: The molecular basis of T-cell specificity. *Ann Rev Immunol* 8, 1990, 65.
64. Meadow AT: Long-term survival. *Cancer* 71, 1993, 3213-3215.
65. Meadow AT, Robison LL, Neglia JP, Suther H, Hammond D: Potential long-term toxic effects in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 321, 1989, 1830-1838.
66. Mustafa MM, Buchanan GR, Winick MJ, Mc Cracken GH, Tkaczewski I, Lipscomb M, Ansari Q, Agopian MS: Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 20, 1998, 451-457.
67. Neglia JP, Nesbit ME jr: Care and treatment of long-term survivors of childhood cancer. *Cancer* 71, 1993, 3384-3391.
68. Ochs J, Mullherrn RK: Late effects of antileukemic treatment. *Ped Clinics North Amerika* 35, 1989, 815-833.

69. Orgel HA, Hamburger RN, Mendelson LM, Miller JR, Kung FH: Antibody response in normal infants and in infants receiving chemotherapy for congenital neuroblastoma. *Cancer* 40, 1977, 994-997.
70. Papenthin S: Chemotherapie bei malignen Erkrankungen im Kindesalter- Wechselwirkung zwischen Therapieintensität und Schädigungsgrad. Inaug. Diss. Greifswald 1996, 5-60.
71. Parker L: Statistics in medical research. *Pediatr Hematol Oncol* 11, 1994, 233 -236.
72. Parnes JR: Molecular biology and function of CD4 and CD8. *Adv Immunol* 44, 1989, 265-269.
73. Pasino M, Vadala CR, De Benardi B, Comelli A, Mori PG, Dini G, Bisogni MC, Tonini GP, Massimo L: Immunological evaluation of 22 patients with acute lymphoblastic leukemia off-therapy. A longitudinal follow- up. *Acta Paediatr* 36, 1981, 69-80.
74. Petrini B, Wasserman J, Blomgren H, Glas U: T helper/ suppressor ratios in chemotherapy and radiotherapy. *Clin Exp Immunol* 53, 1983, 255-256.
75. Rautonen J, Siimes MA, Lundstrom U, Pettay O, Lanning M, Penttinen K, Kaythy H, Leionen M, Makela PH: Vaccination of children during treatment for leukemia. *Acta Paediatr Scand* 75, 1986, 579-585.
76. Reinherz EL, Schlossman SF: The differentiation and funktion of human T lymphocytes. *Cell* 19, 1980, 821-823.
77. Ridgway D, Wolff LJ: Active immunization of children with leukemia and other malignancies. *Leuk Lymphoma* 9, 1993, 177-192.
78. Robertson MJ, Ritz J: Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* 76, 1996, 2421-2424.

79. Roitt JM: Leitfaden der Immunologie. Blackwell Wissenschaft Berlin 1993, 1-65.
80. Rossi E, Morell A: Normale und pathologische Immunreaktionen. In Rossi E [Hrsg]: Pädiatrie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1997.
81. Saito T: Trends in survival of childhood malignancy for the past three decades. *Acta Paediatr Japonica* 37, 1995, 479-486.
82. Schmidt K, Bayer W, Dumrese J, Neumeyer G: Immunologie in der Praxis. Hippokrates Verlag Stuttgart 1993, III19-III24.
83. Schmitt S: Chemotherapie - Grundlagen Probleme Interventionen. Ullstein Medical Wiesbaden 1998, 12-24.
84. Sen L, Borella L: Immunological rebound after cessation of long-term chemotherapy in acute lymphocytic leukaemia: changes in distribution of T and B cell populations in bone marrow and peripheral blood. *Br J Haematol* 27, 1974, 477-487.
85. Smith S, Schiffman G, Karayalcin G, Bonagura V: Immunodeficiency in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin- Frankfurt- Munster therapy. *J Pediatr* 127, 1995, 68-75.
86. Sondel PM: Biologic and immunologic approaches to comprehensive therapy for pediatric malignant conditions. *Cancer* 71, 1993, 3429-3433.
87. Spiess H, Kreth HW: Impfungen bei Immundefizienzen und Aids. In: Spiess H [Hrsg]: Impfkompodium. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1999, 8-55.
88. Tanchot C, Rocha B: The peripheral T-cell repertoire: Independent homeostatic regulation of virgin and activated CD8+ T-cell pools. *Eur J Immunol* 25, 1995, 2127-2136.

89. de Vaan GAM, van Munster PJJ, Bakkeren JAJM: Recovery of immune function after cessation of maintenance therapy in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Eur J Pediatr* 139, 1982, 113-117.
90. Walter E, Bammert JW: *Biomathematik für Mediziner*. Teubner Studienbücherei Stuttgart 1988, 110-138.
91. Weiss A, Imboden JB: T-cell surface molecules and early events involved in human T-lymphocyte activation. *Adv Immunol* 41, 1987, 1-9.
92. Weitzman SA, Aisenberg AC, Siber GR, Smith DH: Impaired humoral immunity in treated Hodgkins disease. *New Engl J Med* 297, 1977, 245-248.
93. Zielinski CC, Preis P, Aiginger P, Eibl MM: Acute-phase-proteins and parameters of humoral immunity in patients with advanced Hodgkin`s disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 110, 1985, 65-70.

Tabellen

Tabelle 6: Patientenstamm

Nr	Sex	Diagnose	Diagn.-datum	Alter (J)	Protokoll	Zweig	Outcome
1	w	c-ALL	04.10.1995	13,20	COALL 05/92	high risk	CR
2	m	c-ALL	13.10.1993	8,90	COALL 05/92	low risk	CR
3	m	T-ALL	29.10.1993	13,80	COALL 05/92	high risk	CR
4	m	c-ALL	11.11.1992	4,40	COALL 05/92	low risk	CR
5	w	c-ALL	23.03.1992	3,30	COALL 05/92	low risk	CR
6	m	c-ALL	18.06.1992	14,00	COALL 05/92	high risk	CR
7	m	c-ALL	07.08.1995	6,40	COALL 05/92	high risk	CR
8	m	c-ALL	14.09.1995	8,30	COALL 05/92	high risk	CR
9	w	c-ALL	13.01.1994	3,50	COALL 05/92	high risk	CR
10	w	c-ALL	30.06.1994	5,10	COALL 05/92	high risk	CR
11	w	c-ALL	17.08.1995	7,20	ALL-BFM-95	MR	CR
12	w	c-ALL	09.11.1995	2,20	COALL 05/92	low risk	CR
13	w	c-ALL	01.03.1993	12,30	COALL 05/92	high risk	CR
14	m	c-ALL	05.07.1993	6,60	COALL 05/92	high risk	Rezidiv
15	w	c-ALL	17.10.1994	8,30	COALL 05/92	low risk	Rezidiv
16	m	c-ALL	10.04.1997	4,90	COALL 05/92	high risk	Rezidiv
17	w	prä-B-ALL	17.02.1997	13,90	COALL 05/92	high risk	CR
18	m	c-ALL	04.09.1997	16,00	COALL 06/97	high risk	CR
19	w	AML FABM2	13.03.1996	10,40	AML-BFM-93		CR
20	w	AML FABM5A	14.11.1994	1,80	AML-BFM-93		CR
21	m	AML FABM2	05.09.1997	11,80	AML-BFM-93		Rezidiv
22	m	T-NHL Stad.III	31.05.1996	6,20	NHL-BFM-95	MR	CR
23	m	non-B-NHL Stad.IV	08.01.1992	11,00	NHL-BFM-90	SR	CR
24	w	T-NHL-Stad.IV	19.02.1993	7,60	NHL-BFM-90	HR	CR
25	m	T-NHL-Stad.III	24.09.1997	14,10	NHL-BFM-95	MR	CR
26	m	B-NHL-Stad.IV	25.08.1993	9,00	NHL-BFM-90	SR	CR
27	m	B-NHL-Stad.IV	11.07.1996	12,70	NHL-BFM-95	HR	CR
28	w	B-NHL-Stad.III	17.12.1993	14,30	NHL-BFM-90	MR	CR
29	m	Langerhanszellhistiozytose	30.04.1997	8,80	LCH-II	B	CR
30	w	Langerhanszellhistiozytose	18.03.1996	4,90	DAL-HX-90	A	CR
31	m	Langerhanszellhistiozytose	09.10.1996	9,90	LCH-II	A	Rezidiv
32	m	Langerhanszellhistiozytose	03.08.1994	5,00	DAL-HX-90	A	Rezidiv
33	w	Morbus Hodgkin Stad.IIA	12.09.1996	15,50	HD-95	III	PR
34	m	Morbus Hodgkin Stad.IIA	23.01.1996	16,70	HD-95	I	CR
35	m	Morbus Hodgkin Stad.IIA	03.01.1996	9,40	HD-95	I	CR
36	m	Morbus Hodgkin Stad.IIB	08.06.1995	5,10	DAL-HD-90	II	CR
37	w	Morbus Hodgkin Stad.IIB	09.11.1994	12,30	DAL-HD-90	III	Rezidiv
38	w	Morbus Hodgkin Stad.IIA	18.08.1993	16,20	HD-90	I	CR
39	m	Morbus Hodgkin Stad.IIB	18.12.1992	8,30	DAL-HD-90	II	CR
40	m	Morbus Hodgkin IIA	09.03.1993	14,20	DAL-HD 90	I	CR
41	m	Morbus Hodgkin IIA	05.07.1993	9,10	DAL-HD 90	I	CR
42	m	Wilmstumor links Stad.II	12.05.1993	3,70	NB-90	MR	CR
43	m	Wilmstumor links Stad.I	26.02.1992	3,20	NB-90	SR	CR
44	m	Retinoblastom rechts	25.09.1997	1,10	NB-90		CR
45	w	Retinoblastom bilateral	20.06.1995	3,20	NB-90		CR
46	m	Rhabdomyosarkom	27.04.1993	12,90	CWS-91	high risk	Rezidiv
47	m	Hepatoblastom Stad.IV	07.12.1993	10,20	HB-89/94	high risk	Tod
48	w	Osteosarkom Stad.III	23.10.1997	15,30	COSS-96	SR	CR
49	w	Osteosarkom Stad.III	06.04.1992	12,10	COSS-91	SR	CR
50	m	Osteosarkom	15.07.1993	15,60	COSS-91	MR	CR
51	w	Ewingsarkom	06.10.1994	8,30	CESS-86/EICISS-92	B	CR
52	w	Ewingsarkom	14.02.1996	14,70	CWS-96	A	CR
53	m	PNET	20.10.1995	6,10	CWS-91	C	Tod
54	w	PNET Stad.II	24.04.1995	11,60	CWS-91	B	CR
55	w	Synovialsarkom	16.08.1994	4,40	CWS-91	C	CR
56	w	Chordosarkom	27.10.1997	15,30	CWS-96	C	CR
57	m	Medulloblastom	11.04.1996	8,60	HIT-91		CR
58	m	Medulloblastom	24.04.1996	6,70	HIT-91		CR
59	m	Glioblastom	17.06.1997	2,80	HIT-91		CR
60	m	Medulloblastom	16.07.1993	7,50	HIT-91		Rezidiv
61	w	Medulloblastom	30.08.1993	13,90	HIT-91		CR
62	m	Ependymom	07.06.1993	10,40	HIT-91		Rezidiv/Tod
63	m	Ependymom	12.12.1994	6,40	HIT-91		CR
64	m	Astrozytom	03.11.1995	0,20	HIT-SKK-92		CR

Tabelle 7: Leukozyten in 3 Altersgruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	±s Gr 3 Gpt/l	p
0	11,12	8,04	14,25	15,47	7,41	26,39	>0,05
1	6,09	4,89	6,41	4,75	2,73	6,26	>0,05
5	5,37	3,40	3,78	4,54	2,66	4,30	>0,05
8	4,42	3,22	3,13	2,05	2,00	1,76	>0,05
24	5,18	4,71	4,17	2,41	1,90	1,42	>0,05
30	6,04	4,87	4,79	1,48	1,52	1,86	>0,05
36	5,39	5,67	5,65	1,37	1,63	1,66	>0,05
48	7,04	5,75	6,06	2,98	1,68	1,43	>0,05
60	6,49	4,51	6,21	1,75	0,80	2,01	>0,05

Tabelle 8: Lymphozyten in 3 Altersgruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	x Gr 3 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	±s Gr 3 Gpt/l	p
0	9,46	3,40	9,41	17,33	5,99	24,55	>0,05
1	2,45	1,57	0,77	1,57	0,98	0,43	>0,05
5	1,31	0,90	0,51	1,70	0,73	0,41	>0,05
8	1,70	0,90	0,74	0,99	0,74	0,36	>0,05
24	1,91	1,43	1,08	1,15	0,84	0,48	>0,05
30	2,38	1,56	1,36	0,61	0,60	0,63	>0,05
36	2,26	2,32	1,51	0,70	0,56	0,35	>0,05
48	2,30	2,36	1,46	0,81	0,57	0,52	>0,05
60	2,53	1,98	1,79	0,90	0,50	0,45	>0,05

Tabelle 9: T-Lymphozyten in 3 Altersgruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	x Gr 3 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	±s Gr 3 Gpt/l	p
0	4,01	1,36	1,70	7,42	0,65	1,85	>0,05
1	1,85	1,20	0,57	1,08	0,81	0,36	>0,05
5	1,11	0,73	0,39	1,55	0,60	0,35	>0,05
8	1,16	0,70	0,51	0,73	0,63	0,25	>0,05
24	1,27	1,04	0,73	0,72	0,58	0,34	>0,05
30	1,47	1,13	0,91	0,36	0,52	0,51	>0,05
36	1,41	1,57	1,00	0,37	0,43	0,33	>0,05
48	1,48	1,61	0,91	0,62	0,37	0,36	>0,05
60	1,71	1,30	1,20	0,66	0,42	0,31	>0,05

Tabelle 10: Prozentualer Anteil an Patienten in den 3 Altersgruppen mit pathologischen Lymphozytensubpopulationen nach Therapieende (Prozentangabe). Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

Monate	Gruppe 1 n=17					Gruppe 2 n=26					Gruppe 3 n=21				
	24	30	36	48	60	24	30	36	48	60	24	30	36	48	60
Lymph	0	0	0	0	0	27	8	0	0	0	18	0	0	0	0
T-Lymph	57	33	22	40	29	64	50	18	18	50	94	83	70	80	40
T4	50	33	22	60	29	64	58	18	18	50	100	100	90	100	80
T8	29	0	11	0	14	41	42	9	9	0	59	67	50	60	10
B-Lymph	21	0	0	0	0	50	17	0	0	0	35	0	10	0	0
NK	50	0	0	40	0	46	17	9	18	0	35	33	0	20	10

Tabelle 11: T4-Lymphozyten in 3 Altersgruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	x Gr 3 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	±s Gr 3 Gpt/l	p
0	2,45	0,72	0,82	4,73	0,33	0,68	>0,05
1	1,13	0,57	0,29	0,82	0,43	0,19	>0,05
5	0,64	0,34	0,64	0,97	0,26	1,58	>0,05
8	0,99	0,34	0,23	1,27	0,34	0,12	>0,05
24	0,70	0,51	0,35	0,43	0,32	0,14	>0,05
30	0,86	0,56	0,40	0,28	0,27	0,15	>0,05
36	0,80	0,76	0,44	0,28	0,22	0,16	>0,05
48	0,77	0,79	0,41	0,39	0,19	0,10	>0,05
60	0,92	1,42	0,55	0,50	1,77	0,14	>0,05

Tabelle 12: T8-Lymphozyten in 3 Altersgruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	x Gr 3 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	±s Gr 3 Gpt/l	p
0	1,46	0,65	5,13	2,13	0,40	20,26	>0,05
1	0,67	0,58	0,24	0,32	0,35	0,15	>0,05
5	0,47	0,37	0,16	0,50	0,36	0,13	>0,05
8	1,07	0,36	0,27	2,09	0,32	0,18	>0,05
24	0,55	0,51	0,37	0,27	0,31	0,21	>0,05
30	0,62	0,51	0,47	0,17	0,25	0,34	>0,05
36	0,57	0,78	0,50	0,13	0,33	0,21	>0,05
48	0,56	0,71	0,46	0,12	0,23	0,28	>0,05
60	0,60	0,53	0,54	0,16	0,16	0,19	>0,05

Tabelle 13: B-Lymphozyten in 3 Altersgruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	x Gr 3 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	±s Gr 3 Gpt/l	p
0	5,32	1,76	2,70	11,71	5,54	8,92	>0,05
1	0,46	0,18	0,11	0,63	0,27	0,11	>0,05
5	0,16	0,06	0,03	0,26	0,08	0,05	>0,05
8	1,97	0,09	0,10	6,87	0,12	0,10	>0,05
24	0,41	0,23	0,19	0,35	0,26	0,15	>0,05
30	0,66	0,30	0,30	0,35	0,18	0,14	>0,05
36	0,49	0,44	0,29	0,24	0,17	0,10	>0,05
48	0,49	0,44	0,29	0,16	0,17	0,14	>0,05
60	0,49	0,34	0,34	0,20	0,13	0,15	>0,05

Tabelle 14: NK-Zellen in 3 Altersgruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	x Gr 3 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	±s Gr 3 Gpt/l	p
0	0,30	0,22	0,53	0,47	0,16	1,14	>0,05
1	0,08	0,15	0,07	0,07	0,15	0,07	>0,05
5	0,08	0,10	0,08	0,05	0,17	0,10	>0,05
8	0,44	0,10	0,11	1,05	0,10	0,10	>0,05
24	0,16	0,13	0,14	0,13	0,12	0,09	>0,05
30	0,24	0,17	0,12	0,12	0,07	0,06	>0,05
36	0,16	0,28	0,18	0,06	0,18	0,08	>0,05
48	0,28	0,25	0,23	0,26	0,21	0,12	>0,05
60	0,25	0,28	0,21	0,19	0,14	0,10	>0,05

Tabelle 15: Quotient T4/T8 in 3 Altersgruppen

Zeit (Mon)	x Gr 1	x Gr 2	x Gr 3	±s Gr 1	±s Gr 2	±s Gr 3	p
0	1,65	1,20	1,30	0,88	0,40	0,57	>0,05
1	1,61	1,03	1,31	0,75	0,31	1,31	>0,05
5	1,72	1,27	1,40	1,09	0,98	1,40	>0,05
8	5,31	1,00	0,99	15,63	0,45	0,99	>0,05
24	1,34	1,12	1,15	0,54	0,46	1,15	>0,05
30	1,53	1,24	0,99	0,87	0,47	0,99	>0,05
36	1,47	1,12	3,04	0,57	0,49	3,04	>0,05
48	1,34	1,21	1,09	0,43	0,51	1,09	>0,05
60	1,45	1,25	1,14	0,50	0,18	1,14	>0,05

Tabelle 16: IgA in 3 Altersgruppen

Zeit Monate	x Gr 1 g/l	x Gr 2 g/l	x Gr 3 g/l	±s Gr 1 g/l	±s Gr 2 g/l	±s Gr 3 g/l	p
0	1,74	1,69	2,30	1,58	0,84	1,29	>0,05
1	1,04	1,62	1,64	1,06	0,93	1,28	>0,05
5	1,25	1,32	1,59	1,20	0,82	1,15	>0,05
8	1,21	0,99	1,19	1,30	0,50	1,05	>0,05
24	0,98	1,01	1,34	0,77	0,70	1,17	>0,05
30	2,02	1,50	1,05	1,09	0,64	0,39	>0,05
36	1,68	1,73	1,34	0,90	0,67	0,46	>0,05
48	2,18	2,70		0,95	2,44		
60	1,90	1,95	2,24	0,72	0,90	1,16	>0,05

Tabelle 17: Prozentualer Anteil an Patienten in den 3 Altersgruppen mit pathologischen Immunglobulinfraktionen nach Therapieende. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

Monate	Gruppe 1 n=17					Gruppe 2 n=26					Gruppe 3 n=21				
	24	30	36	48	60	24	30	36	48	60	24	30	36	48	60
IgA	80	33	30	25	20	61	25	23	0	17	54	50	0	0	13
IgM	40	0	10	0	0	28	38	15	0	17	15	0	0	0	0
IgG	60	0	20	0	20	39	13	15	0	17	39	17	0	0	13

Tabelle 18: IgM in 3 Altersgruppen

Zeit Monate	x Gr 1 g/l	x Gr 2 g/l	x Gr 3 g/l	±s Gr 1 g/l	±s Gr 2 g/l	±s Gr 3 g/l	p
0	2,19	1,90	3,46	1,08	1,34	4,91	>0,05
1	1,48	1,36	1,77	1,62	0,89	1,05	>0,05
5	1,10	0,88	1,65	1,02	0,49	1,48	>0,05
8	1,32	0,69	1,33	1,83	0,44	1,14	>0,05
24	1,45	0,89	1,85	2,16	0,88	1,47	>0,05
30	3,90	1,23	3,48	3,24	1,78	5,71	>0,05
36	1,89	0,91	1,00	2,00	0,61	0,28	>0,05
48	1,05	1,08		0,18	0,52		
60	1,20	0,73	1,26	0,41	0,33	0,79	>0,05

Tabelle 19: IgG in 3 Altersgruppen

Zeit Monate	x Gr 1 g/l	x Gr 2 g/l	x Gr 3 g/l	±s Gr 1 g/l	±s Gr 2 g/l	±s Gr 3 g/l	p
0	12,84	11,87	15,30	9,92	5,60	6,15	>0,05
1	8,22	10,00	12,50	3,74	4,67	8,78	>0,05
5	8,84	9,47	10,31	4,93	4,52	4,77	>0,05
8	8,31	8,35	8,96	2,65	2,86	3,26	>0,05
24	8,87	9,59	9,50	3,70	4,63	3,44	>0,05
30	9,45	12,65	10,68	0,78	3,26	2,81	>0,05
36	9,62	11,30	10,73	2,26	3,47	2,18	>0,05
48	12,58	12,18		3,69	2,69		
60	9,98	11,78	10,83	2,43	3,12	2,88	>0,05

Tabelle 20: Leukozyten in 2 Therapiegruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	p
0	19,27	6,16	27,65	2,16	<0,05
1	6,75	5,06	5,45	3,98	>0,05
5	4,72	3,65	5,11	2,73	>0,05
8	2,77	3,92	1,72	2,01	>0,05
24	3,47	5,47	1,69	1,69	>0,05
30	5,17	4,85	1,72	1,64	>0,05
36	5,40	5,72	1,54	1,56	>0,05
48	5,84	6,49	2,14	1,85	>0,05
60	5,50	6,05	1,96	1,67	>0,05

Tabelle 21: Lymphozyten in 2 Therapiegruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	p
0	15,25	1,72	25,92	0,82	<0,05
1	1,92	1,25	1,15	1,22	>0,05
5	1,04	0,80	1,41	0,71	>0,05
8	0,85	1,19	0,60	0,90	>0,05
24	0,87	1,85	0,43	0,90	>0,05
30	1,67	1,46	0,79	0,54	>0,05
36	2,07	1,98	0,72	0,57	>0,05
48	2,17	2,07	0,50	0,99	>0,05
60	2,05	2,09	0,63	0,78	>0,05

Tabelle 22: T4-Lymphozyten in 2 Therapiegruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	p
0	3,54	1,23	6,07	0,60	<0,05
1	1,52	0,88	0,98	0,74	>0,05
5	0,92	0,58	1,26	0,53	>0,05
8	0,72	0,77	0,53	0,66	>0,05
24	0,69	1,22	0,37	0,62	>0,05
30	1,10	1,03	0,56	0,49	>0,05
36	1,35	1,31	0,49	0,39	>0,05
48	1,41	1,41	0,37	0,70	>0,05
60	1,33	1,44	0,42	0,60	>0,05

Tabelle 23: Prozentualer Anteil an Patienten in den 2 Therapiegruppen mit pathologischen Lymphozytensubpopulationen nach Therapieende. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

Monate	Gruppe1 n=24					Gruppe 2 n=40				
	24	30	36	48	60	24	30	36	48	60
Lymph	32	8	0	0	0	7	0	0	0	0
T-Lymph	91	62	47	29	39	58	71	31	50	40
T4	100	77	53	43	62	52	71	39	50	40
T8	59	46	24	14	8	29	50	23	25	10
B-Lymph	82	8	0	0	0	7	7	0	0	0
NK	77	15	6	14	8	23	29	0	38	0

Tabelle 24: T4-Lymphozyten in 2 Therapiegruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	p
0	1,90	0,68	3,68	0,38	>0,05
1	0,83	0,46	0,66	0,48	>0,05
5	0,53	0,49	0,79	1,13	>0,05
8	0,40	0,51	0,34	0,92	>0,05
24	0,32	0,64	0,15	0,36	>0,05
30	0,51	0,54	0,22	0,29	>0,05
36	0,65	0,69	0,29	0,25	>0,05
48	0,67	0,74	0,18	0,40	>0,05
60	0,95	0,79	1,24	0,41	>0,05

Tabelle 25: T8-Lymphozyten in 2 Therapiegruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	p
0	5,41	0,51	19,23	0,28	>0,05
1	0,63	0,38	0,35	0,29	>0,05
5	0,34	0,32	0,40	0,35	>0,05
8	0,32	0,64	0,23	1,43	>0,05
24	0,38	0,55	0,28	0,26	>0,05
30	0,56	0,45	0,35	0,20	>0,05
36	0,66	0,57	0,31	0,20	>0,05
48	0,65	0,56	0,23	0,25	>0,05
60	0,57	0,54	0,17	0,18	>0,05

Tabelle 26: Quotient T4/T8 in 2 Therapiegruppen

Zeit (Monate)	x Gr 1	x Gr 2	±s Gr 1	±s Gr 2	p
0	1,27	1,41	0,75	0,53	>0,05
1	1,23	1,30	0,47	0,70	>0,05
5	1,73	1,20	0,99	0,83	>0,05
8	1,28	2,70	0,54	10,45	>0,05
24	1,06	1,28	0,52	0,55	>0,05
30	1,07	1,24	0,40	0,55	>0,05
36	1,09	2,87	0,47	5,71	>0,05
48	1,14	1,36	0,48	0,40	>0,05
60	1,10	1,48	0,32	0,38	>0,05

Tabelle 27: B-Lymphozyten in 2 Therapiegruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	p
0	6,88	0,27	12,55	0,21	<0,05
1	0,28	0,19	0,28	0,49	>0,05
5	0,04	0,10	0,08	0,18	>0,05
8	0,01	0,97	0,01	4,57	>0,05
24	0,05	0,41	0,09	0,26	>0,05
30	0,39	0,29	0,26	0,15	>0,05
36	0,45	0,36	0,23	0,12	>0,05
48	0,43	0,39	0,11	0,24	>0,05
60	0,42	0,34	0,18	0,16	>0,05

Tabelle 28: NK-Zellen in 2 Therapiegruppen

Zeit Monate	x Gr 1 Gpt/l	x Gr 2 Gpt/l	±s Gr 1 Gpt/l	±s Gr 2 Gpt/l	p
0	0,58	0,22	1,15	1,15	<0,05
1	0,08	0,14	0,08	0,08	>0,05
5	0,05	0,12	0,04	0,04	>0,05
8	0,09	0,27	0,12	0,12	>0,05
24	0,08	0,18	0,08	0,08	>0,05
30	0,16	0,15	0,08	0,08	>0,05
36	0,22	0,20	0,14	0,14	>0,05
48	0,27	0,23	0,18	0,18	>0,05
60	0,24	0,24	0,16	0,16	>0,05

Tabelle 29: IgA in 2 Therapiegruppen

Zeit Monate	x Gr 1 g/l	x Gr 2 g/l	±s Gr 1 g/l	±s Gr 2 g/l	p
0	2,04	1,83	1,38	1,16	>0,05
1	1,55	1,42	1,24	1,03	>0,05
5	1,45	1,34	1,15	0,97	>0,05
8	1,06	1,15	1,05	0,80	>0,05
24	0,97	1,21	0,92	0,84	>0,05
30	1,44	1,43	0,79	0,65	>0,05
36	1,63	1,67	0,70	0,78	>0,05
48	2,65	2,41	2,81	0,56	>0,05
60	2,27	1,87	0,98	0,92	>0,05

Tabelle 30: IgM in 2 Therapiegruppen

Zeit Monate	x Gr 1 g/l	x Gr 2 g/l	±s Gr 1 g/l	±s Gr 2 g/l	p
0	2,39	2,56	1,02	1,02	>0,05
1	1,41	1,59	0,96	0,96	>0,05
5	1,15	1,20	0,88	0,88	>0,05
8	0,80	1,23	0,92	0,92	>0,05
24	0,85	1,79	0,66	0,66	>0,05
30	1,60	3,50	1,62	1,62	>0,05
36	1,12	1,45	0,54	0,54	>0,05
48	1,12	1,01	0,46	0,46	>0,05
60	1,09	1,07	0,76	0,76	>0,05

Tabelle 31: IgG in 2 Therapiegruppen

Zeit Monate	x Gr 1 g/l	x Gr 2 g/l	±s Gr 1 g/l	±s Gr 2 g/l	p
0	16,16	11,50	8,21	5,30	>0,05
1	10,10	10,41	5,15	6,86	>0,05
5	10,13	9,12	5,67	3,90	>0,05
8	7,87	9,10	2,88	2,82	>0,05
24	8,83	9,89	4,29	3,67	>0,05
30	11,63	11,47	3,41	2,68	>0,05
36	10,87	10,39	2,90	3,05	>0,05
48	11,85	12,88	2,65	3,27	>0,05
60	10,67	11,12	3,25	2,44	>0,05

Tabelle 32: Prozentualer Anteil an Patienten in den 2 Therapiegruppen mit pathologischen Immunglobulinfraktionen nach Therapieende. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Spanne nach Therapiebeginn.

Monate	Gruppe 1 n=24					Gruppe 2 n=40				
	24	30	36	48	60	24	30	36	48	60
IgA	67	44	23	25	11	48	25	21	0	20
IgM	33	11	8	0	0	17	25	14	0	10
IgG	52	11	8	0	22	30	13	21	0	10

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb	Abbildung
ADR	Adriamycin
ALL	akute lymphatische Leukämie
AMD	Actinomycin D
AML	akute myeloische Leukämie
ARA-C	Cytosinarabinosid
ASP	Asparaginase
Carbo	Carboplatin
CIS	Cisplatin
CPM	Mesna
CR	komplette Remission
Dexa	Dexamethason
DNR	Daunorubicin
DNS	Desoxyribonucleinsäure
FACS	fluoreszenz activated all scan
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gr	Gruppe
HD- MTX	Hochdosis- Methotrexat
HR	high risk
IFO	Ifosfamid
J	Jahre
LCH	Langerhanszellhistiozytose
Leuko	Leukozyten
Lymph	Lymphozyten
Mon	Monate
6- MP	6- Mercaptopurin

MR	median risk
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
NHL	non Hodgkin Lymphom
p	Signifikanz
PNET	primärer neuroektodermaler Tumor
PR	partielle Remission
Pred	Prednisolon
±s	Standardabweichung
SR	standard risk
Tab	Tabelle
6- TG	6- Thioguanin
VCR	Vincristin
VM- 26	Teniposid
VP- 16	Etoposid
X	Mittelwert
ZNS	Zentralnervensystem

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

LEBENS LAUF

Familienname : Happke
Geburtsname : Spädtke
Vorname : Simone
Geburtsdatum : 09. 06. 1966
Geburtsort : Stralsund
Wohnort : 18442 Langendorf, Mittelweg 15
Staatsangehörigkeit : deutsch
Familienstand : verheiratet, 1 Kind
Schulbildung : 1972 - 1984 in Stralsund mit
Abiturabschluss
Vorpraktikum zum
Medizinstudium : 1984 - 1985 im Klinikum Stralsund
Berufsausbildung : 1985 - 1991 Studium in der
Fachrichtung Humanmedizin an der
Ernst- Moritz- Arndt- Universität
Greifswald, Approbation und
Diplom
1991- 1993 Tätigkeit als Ärztin im
Praktikum im Klinikum Stralsund
1993-1999 Assistenzärztin in der
Abteilung für Innere Medizin im
DRK- Krankenhaus Bartmanns-
hagen ,
Fachärztin für Innere Medizin

Tätigkeit : 2000 Assistenzärztin in der Praxis
für Allgemeinmedizin von Frau
Dipl.Med.Erdmann in Stralsund
: Niederlassung als Praktische Ärztin
in Negast seit Dezember 2000

Langendorf, im Juni 2002

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Beck für die freundliche Überlassung des Themas und die Hilfe bei dessen Bearbeitung.

Für die hilfreiche Unterstützung und Kritik bezüglich der Schwerpunkte der vorliegenden Arbeit gilt ein ganz besonderes Dankeschön Herrn Oberarzt Dr. med. Weigel.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Grunwald aus dem Institut für Immunologie für die Bestimmung der Laborwerte und die Unterstützung und Beratung bei der entsprechenden Datenaufnahme bedanken.

Hinsichtlich der computertechnischen Aufarbeitung und Analyse der Daten stand mir Herr Dr. Kolyschkow sehr hilfreich und aufgeschlossen zur Seite.

Bei Frau Knoll bedanke ich mich für die Hilfe bei der Datenerhebung und deren Aufbereitung.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mir stets sehr hilfreich zur Seite standen.