

Aus dem  
Institut für Humangenetik  
der Universität Würzburg  
Vorstand : Professor Dr. med. H. Höhn

**Fanconi–Anämie**  
**eine unverstandene Krankheit auf dem Weg zur**  
**Gentherapie – am Beispiel einer jungen Patientin**

**Inaugural – Dissertation**  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
**Jeanette Annabelle Hildebrandt–Kunz**  
aus Marbach am Neckar

Würzburg, im Dezember 2000

**Referent : Professor Dr. med. H. Höhn**

**Koreferent : Professor Dr. med. H. M. Straßburg**

**Dekan : Professor Dr. med. V. ter Meulen**

**Tag der mündlichen Prüfung : 20. 11. 2001**

Die Promovendin ist Ärztin.

meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

# **Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b><u>1. Einleitung</u></b>	1
<b>1.1 historischer Abriß</b>	1
<b>1.2 allgemeine klinische Daten</b>	1
<b>1.3 Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Lebensalter</b>	3
<b>1.4 Körperliche Merkmale</b>	3
<b>1.5 Das Wachstumshormon</b>	6
<b>1.6 Vererbung</b>	7
<b>1.7 heterozygote Träger</b>	8
<b>1.8 Laborbefunde</b>	9
<b>1.9 Chromosomenbruchanalyse</b>	10
<b>1.10 Therapeutische Ansätze</b>	12
<b>1.10.1 klinische Klassifikation</b>	12
<b>1.10.2 Ältere Patienten</b>	13
<b>1.10.3 Prognose</b>	14
<b>1.10.4 Androgentherapie</b>	15
<b>1.10.5 Knochenmarkstransplantation</b>	16
<b>1.11 Andere Behandlungsmethoden</b>	18
<b>1.11.1 Unterstützende Therapie</b>	18
<b>1.11.2 Splenektomie</b>	19
<b>1.11.3 Immuntherapie</b>	19
<b>1.11.4 Lithium</b>	19
<b>1.11.5 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren und GM-CSF</b>	19

<b>1.12 Risiken und Komplikationen</b>	<b>19</b>
1.12.1 Leukämie	20
1.12.2 Präleukämie	22
1.12.3 Karzinome	23
1.12.4 Lebererkrankungen	25
1.12.5 Zusammenfassung der malignen Tumoren bei FA	26
<b>1.13 Fragestellung</b>	<b>26</b>
<b><u>2. Die Patientin und die verwendeten Methoden</u></b>	<b>27</b>
<b>2.1 Patienten</b>	<b>27</b>
<b>2.2 Interviews</b>	<b>27</b>
<b>2.3 Datenerfassung</b>	<b>29</b>
<b>2.4 Statistik</b>	<b>29</b>
<b><u>3. Ergebnisse</u></b>	<b>30</b>
<b>3.1 Interviews mit den Eltern</b>	<b>30</b>
3.1.1 Der Bericht des Vaters	30
3.1.2 Der Bericht der Mutter	35
<b>3.2 Blutwerte</b>	<b>38</b>
<b>3.3 Das Transfusionsmanagement</b>	<b>40</b>

<b>3.4 Therapeutische Maßnahmen</b>	41
<b>3.4.1 Entwicklung der Blutwerte unter laufender Therapie und Komplikation</b>	43
<b>3.4.2 Aktuelle therapeutische Maßnahmen</b>	48
<b>3.5 Komplikationen und deren Auswirkungen</b>	49
<b>3.5.1 Abstoßungsreaktionen auf Thrombozytenkonzentrate</b>	49
<b>3.6 Krankheitsperzeption aus der Sicht der Betroffenen</b>	49
<b>3.7 Krankheitsperzeption aus der Sicht der Eltern</b>	50
<b><u>4. Diskussion</u></b>	56
<b>4.1 Krankheitsverlauf</b>	56
<b>4.1.1 Manifestation der Krankheit</b>	56
<b>4.1.2 Diagnosestellung</b>	56
<b>4.1.3 Krankheitsverlauf und Therapie</b>	57
<b>4.2 Lebensbedrohliche Situationen</b>	58
<b>4.2.1 Blutungen und Infektionen</b>	58
<b>4.2.2 Transfusionszwischenfälle</b>	60
<b>4.3 Perzeption und Lebensqualität aus der Sicht der Patientin</b>	61
<b>4.4 Perzeption und Lebensqualität aus der Sicht der Mutter</b>	62
<b>4.5 Perzeption und Lebensqualität aus der Sicht des Vaters</b>	63
<b>4.6 Beteiligung der Eltern an der medizinischen Versorgung</b>	64
<b>4.7 Problematik der Eltern–Arzt–Beziehung</b>	65

5. Zusammenfassung 68

---

6. Literaturverzeichnis 69

Danksagung

Lebenslauf

# 1. Einleitung

## 1.1 historischer Abriss

Die Erstbeschreibung der Fanconi–Anämie durch Fanconi selbst und damals noch unter anderer Beschreibung führt auf das Jahr 1927 zurück. Professor Guido Fanconi, ein Züricher Kinderarzt und späterer Direktor des Kinderspitals, berichtete über drei Brüder mit Panzytopenie sowie bestimmten körperlichen Merkmalen.<sup>89</sup> Er bezeichnete die vorhandene Anämieform als "perniziösiform" wegen ihrer Makrozytie.

Uehlinger beschrieb wenige Zeit später einen ähnlich anämischen Patienten mit gleichzeitig vorhandenen Abnormalitäten des Daumens und der Nieren.<sup>272</sup>

1931 empfahl Naegeli den Diagnosebegriff "Fanconi–Anämie" für Patienten zu verwenden, die die Kombination von familiärer aplastischer Anämie und angeborenen körperlichen Anomalitäten aufweisen.<sup>90</sup> Eine solche Zuordnung erfolgt heutzutage nach einer chromosomalen Analyse mit charakteristischen Brüchen in den Chromosomen von peripheren Blutleukozyten nach Anlegen eines speziellen Kulturmediums.<sup>45, 58, 222</sup>

Soweit sind weder bestimmte körperliche Merkmale noch eine vorhandene aplastische Anämie zur Zeit für eine Diagnosestellung erforderlich.<sup>29</sup>

Ein neues Buch von Schroeder–Kurth et al. beinhaltet einen aktuellen Überblick zur Fanconi–Anämie.<sup>238</sup> Mehr als 800 Fälle dieser Erkrankung werden hierin mit verschiedenen Details dargestellt und viele ältere Fallbeschreibungen sind neu durchgesehen und überarbeitet worden.<sup>10, 11, 16</sup>

## 1.2 allgemeine klinische Daten

Tabelle 1 faßt alle Fälle entsprechend der Jahresdekade ihrer Beschreibung und des Patientenalters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zusammen.

**Tabelle 1:** Datenmaterial aus der Literatur der letzten Dekaden zur Fanconi–Anämie

	<b>1927–1960</b>	<b>1961–1970</b>	<b>1971–1980</b>	<b>1981–1991</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	118	119	261	340	<b>838</b>
<b>männlich : weiblich</b>	1.4	1.7	1.4	1.1	<b>1,3</b>
<b>mittleres Alter bei Diagnosestellung (in Jahren )</b>					
<b>Jungen</b>	7.5	7.8	7.6	8.2	<b>7,9</b>
<b>Mädchen</b>	7.6	9.4	8.9	9	<b>9</b>

Das Jungen : Mädchen–Verhältnis in der Gesamtgruppe beträgt 1,3 : 1, obwohl es sich für die Fälle der letzten Dekade näher zur 1 hinbewegt. Die Diagnosen vor der letzten Dekade wurden gestellt, wenn Patienten mit charakteristischen körperlichen Merkmalen eine aplastische Anämie (oder Leukämie) entwickelten. In letzter Zeit wurden die Diagnosen mittels Chromosomenbruchanalyse in Proben von betroffenen Patienten sowie solchen mit "charakteristischen" körperlichen Anomalitäten ohne gleichzeitig vorhandene aplastische Anämie ermittelt.

Tabelle 2 trennt solche Patienten mit vorhandenen Abnormalitäten von denen, deren Erscheinungsbild entweder vollständig oder relativ normal ist.

**Tabelle 2:** Datenmaterial aus der Literatur zur Fanconi–Anämie bezogen auf körperliche Veränderungen

	<i>Anomalien</i>	<i>keine Anomalien</i>	<i>Gesamt</i>
<b>Anzahl der Patienten</b>	640	116	<b>838</b>
<b>männlich : weiblich</b>	1,4	0,9	<b>1,3</b>
<b>Mittleres Alter bei Diagnosestellung (in Jahren )</b>			
<b>Jungen</b>	7,6	9,6	<b>7,9</b>
<b>Mädchen</b>	8,9	9,4	<b>9</b>

Obwohl das mittlere Alter bei Diagnosestellung ähnlich ist, wurde bei einer Anzahl dieser Patienten ohne körperliche Merkmale diese erst in einem höheren Alter gestellt. Diese Variationen im Phänotyp decken sich mit der Möglichkeit von mehr als einer Genmutation im Verlaufe einer Fanconierkrankung.

Das mittlere Alter der Gesamtgruppe bei Diagnosestellung beträgt 7,9 Jahre bei den männlichen und 9 Jahre bei den weiblichen Patienten mit jeweiligen Mittelwerten von 6,5 und 8 Jahren.

Die Spannweite betrug bei Männern von der Geburt bis 32 Lebensjahre, bei Frauen bis 48 Jahre, 75% der Patienten waren zwischen 3 und 14 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Trotz unterschiedlicher diagnostischer Kriterien in den letzten Jahren (u.a. Chromosomenbruchanalyse) haben sich die Mittelwerte nicht wesentlich verändert, aber eine größere Anzahl von Fällen sind in der neuesten Zeit in der Kindheit diagnostiziert worden, vielleicht aufgrund der Einbeziehung der hochspezifischen Chromosomenbruchanalyse in die Bewertung von Kindern mit charakteristischen körperlichen Merkmalen.

Gleichzeitig wird eine größere Anzahl von älteren Patienten bestimmt, auch hier aufgrund der Anwendung spezifischer Laborverfahren bei Individuen, die sich mit einer aplastischen Anämie ohne angeborene Anomalitäten präsentieren.

### **1.3 Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Lebensalter**

Es gibt zwei Extreme in den unterschiedlichen Gruppen der Fanconi–Anämie–Patienten.

Eine kleine Anzahl von Fällen (3 Prozent) werden zwischen Geburt und dem 1. Lebensjahr diagnostiziert, von denen mindestens 10 Fälle hämatologische Zeichen bei Diagnosestellung aufwiesen.<sup>23, 24, 35, 37, 67, 73, 91, 103, 108, 160, 166, 169, 176, 195, 202, 221, 226, 237, 275, 276</sup>

Die Fanconi–Anämie kann somit als Differentialdiagnose bei aplastischer Anämie im 1. Lebensjahr nicht ausgeschlossen werden und kann sich sogar schon zum Geburtszeitpunkt mit hämatologischen Veränderungen präsentieren.

Dagegen wurden zehn Prozent der Fanconi–Anämie–Fälle beziehungsweise 84 Patienten in den angegebenen Studien im Alter von 16 Jahren oder später diagnostiziert.<sup>6, 13, 14, 40, 55, 59, 68, 78, 83, 86, 92, 96, 122, 127, 150, 154, 156, 159, 168, 177, 179, 184, 192, 200, 208, 210, 214, 217, 233, 236, 237, 240, 241, 259, 265, 266</sup>

Dies ist unzweifelhaft nur eine Minderheit der aktuellen Fanconi–Anämie–Fälle, seit die spezifische Diagnosestellung der Fanconi–Anämie auch auf Patienten im Erwachsenenalter mit unauffälligen oder nur subtilen körperlichen Merkmalen ausgedehnt werden muß. Mindestens 5 Prozent der Patienten, die auf eine "aplastische Anämie" hin behandelt wurden, waren durch eine Chromosomenbruchanalyse positiv auf eine Fanconi–Anämie. Ein Beispiel hierfür ist eine Familie mit drei Geschwistern, von denen einer aufgrund einer aplastischen Anämie verstorben war.<sup>156</sup> Dieser Patient entwickelte diese Erkrankung im Alter von 30 Jahren und starb im Alter von 34 Jahren;

er und seine zwei Schwestern mit normalen Blutzellzahlen hatten keinerlei körperliche Auffälligkeiten, aber alle drei waren nach der durchgeführten Chromosomenbruchanalyse positiv für eine Fanconierkrankung.

Die Fanconi–Anämie ist somit sicherlich häufiger als bisher vor Entwicklung der spezifischen Chromosomentests angenommen.

### **1.4 Körperliche Merkmale**

Bis vor kurzem wurden Fanconi–Patienten nur aufgrund der Anwesenheit von bestimmten charakteristischen Merkmalen erkannt. Eine Zusammenfassung dieser Charakterisierungsmerkmale gibt Tabelle 3 (siehe Seite 4).

Die relativen Häufigkeiten dieser Merkmale waren ähnlich bei den Patienten, die vor der Ära der Chromosomenanalyse diagnostiziert wurden, und denen, die durch spontane Chromosomenbrüche oder Brüche, erzeugt durch Zugabe von klastogenen Reagenzien auffällig geworden sind. In der letztgenannten Gruppe ist jedoch der Anteil derjenigen mit völlig unauffälligem körperlichen Befund oder lediglich kleiner Statur verbunden mit eventuellen Hautveränderungen höher als in der mit weniger spezifischen Methoden diagnostizierten Gruppe (ca. 20 Prozent).

Ein "klassischer" Fall eines Fanconi–Anämie–Patienten hat eine kleine Statur, Daumenanomalien, eine Mikrozephalie, Café–au–lait Flecken sowie hypopigmentierte Areale und eine charakteristische Physiognomie mit breitbasigem Nasenbein, Epikanthus und Mikrognathie.

**Tabelle 3 : Körperliche Merkmale bei Fanconi–Anämie**

<b>Merkmal</b>	<i>alle Patienten</i>	<i>keine Zytogenetik</i>	<i>Chromosomenbrüche (spontan)</i>	<i>Chromosomenbrüche (induziert)</i>
<b>Anzahl der Patienten</b>	838	354	342	141
<b>pigmentierte Haut</b>	51	53	53	40
<b>Café-au-lait Flecken</b>	23	12	26	44
<b>Minderwuchs</b>	62	53	65	77
<b>obere Extremitäten</b>	50	43	56	53
<b>Hypogonadismus (Jungen)</b>	40	39	38	51
<b>Hypogonadismus (Mädchen)</b>	3	5	1	1
<b>Anomalie der Kopfform</b>	28	30	26	28
<b>Augen</b>	27	25	28	30
<b>Nieren</b>	24	23	25	23
<b>Geburtsgewicht &lt; 2500g</b>	13	16	18	13
<b>Retardierung</b>	13	14	13	13
<b>untere Extremitäten</b>	9	8	10	8
<b>Innenohr und Ohrmuschel</b>	11	10	11	14
<b>erhöhter Reflexstatus</b>	8	8	8	7
<b>Skelettanomalien</b>	7	4	10	5
<b>kardiopulmonal</b>	7	5	8	19
<b>gastrointestinal</b>	4	3	4	7
<b>Andere</b>	6	7	6	9
<b>Keine Anomalien</b>	6	7	5	7
<b>Kleinwüchsigkeit u./o. nur Hauterscheinungen</b>	8	5	10	11

Das Hautorgan ist am häufigsten betroffen, gefolgt von Kleinwüchsigkeit, Anomalien der oberen Extremitäten, Hypogonadismus bei Männern, Mikrozephalie, abnormale Augenveränderungen und strukturelle Nierenanomalien. Tabelle 3 listet die meisten körperlichen Veränderungen auf, die bei der Fanconi–Anämie bislang festgestellt wurden, in der Häufigkeit ihres Auftretens.

Hautpigmentveränderungen, Café–au–lait Flecken oder hypopigmentierte Areale können übersehen werden falls die körperliche Untersuchung nicht vollständig ist.

Die Hyperpigmentation äußert sich in einer generalisierten braunen, melaninähnlichen Verdunkelung der Haut, die mit zunehmendem Alter offensichtlicher wird und am auffälligsten am Rumpf, dem Nacken und den intertriginösen Arealen ist.

Die betroffenen Kinder scheinen hierbei wie eine "permanente Sonnenbräune" zu haben. Die Anzahl und Größe der pigmentösen Veränderungen steigt mit dem Alter an.<sup>22</sup> Café–au–lait Flecken sind hierbei aktuell häufiger als andere Hautveränderungen<sup>5</sup> – obwohl viele Fallbeschreibungen nicht zwischen ihnen unterscheiden.

Kleinwüchsigkeit, manifestiert durch eine kurze Statur und oftmals sehr diskreten Merkmalen, ist häufig das sich präsentierende Leiden vor Auftreten von hämatologischen Problemen, welche zu Abklärungen führen, die Mißerfolge erzielen, eingeschlossen endokrine und genetische Testungen bei denen die Diagnose einer Fanconi–Anämie nicht gestellt wird.

Viele Patienten essen und gedeihen schlecht in den ersten Lebensjahren. Hierfür wurde ein Wachstumshormonmangel (s.u.) verantwortlich gemacht, der manchmal sogar behandelt wurde.

Die nächsthäufigste körperliche Erscheinung manifestiert sich an den oberen Extremitäten. Diese Merkmale sind charakteristisch, aber sie können ebenso subtil sein wie eine Abflachung des Daumenballens oder ein schwacher Radialis puls. Daumen sind am häufigsten betroffen mit völligem Fehlen, Hypoplasie oder anderen Anomalien. Fehlen oder Hypoplasie des Radius ist immer assoziiert mit Fehlen oder Hypoplasie des Daumens. Es sollte hierbei betont werden, daß Patienten mit Fanconi–Anämie (FA) und solche mit Thrombozytopenie und fehlendem Radius (sog. TAR–Syndrom) unterschieden werden können; bei der FA sind, wenn die Radii betroffen sind, auch die Daumen mißgebildet, beim TAR fehlen zwar die Radii, aber die Daumen sind immer vorhanden, auch wenn sie in ihrer Erscheinung manchmal etwas mißgebildet aussehen mögen.

Hand– und Armmißbildungen werden oftmals nach der Geburt diagnostiziert, und so haben viele FA–Patienten oft schon eine ganze Reihe plastisch–chirurgischer und orthopädischer Eingriffe hinter sich, ehe hämatologische Veränderungen auftreten. Schlüssel für den behandelnden Arzt zur Erkennung einer FA umfassen neben den sichtbaren charakteristischen Merkmalen, die Kenntnis über das Auftreten makrozytischer Erythrozyten, eine Erhöhung des fetalen Hämoglobins (HbF) und vielleicht fallende Thrombozytenzahlen.<sup>12</sup> Der Handchirurg hat oftmals als Erster die Gelegenheit FA zu diagnostizieren, eine genetische Beratung für junge Familien einzuleiten und eine entsprechende pränatale Diagnostik bei nachfolgenden Schwangerschaften zu empfehlen. Eine frühe Diagnosestellung sollte auch Auswirkungen auf eventuell geplante chirurgische Eingriffe haben, wie komplette funktionelle oder kosmetische Rekonstruktion, bevor eine aufgetretene Zytopenie ein weiteres Eingreifen verhindert.

Ein weiteres häufiges körperliches Problem betrifft die Genitalien bei ungefähr der Hälfte der männlichen Patienten mit auftretender Unterentwicklung, gefolgt vom Maldescensus testis.

Die Entwicklung der Gonaden bei Frauen ist nur in wenigen Fällen dokumentiert, weil sie weniger offensichtlich als bei Männern ist, obwohl Abnormalitäten im Menstruationszyklus häufig sind.

Eine häufige Anomalie der Kopfform ist eine auftretende Mikrozephalie. Anomalien des Halses und des Rückens sind seltener und erfordern oftmals radiologische Dokumentation. Häufige Augenfehlbildungen umfassen Mikrophthalmie und Strabismus. Ohrprobleme beinhalten Taubheit sowie strukturelle Veränderungen des äußeren, mittleren und inneren Ohres. Manche Abnormalitäten des Mittelohres, wie beispielsweise die Fixation der Stapes, können durch chirurgische Intervention nicht korrigierbar sein.<sup>125</sup> Testungen des Hörvermögens werden für alle Patienten empfohlen, weil bei allen Kindern eine nichtentdeckte Hörminderung zu Lernschwierigkeiten führen kann.

Bei renalen Defekten treten insbesondere ektopische, Becken– und Hufeisennieren auf.

Die meisten renalen Probleme sind struktureller Art, obwohl funktionelle Defekte aus einem Reflux verbunden mit Infektionen resultieren können. Die Inzidenz renaler struktureller Veränderungen könnte insgesamt noch höher liegen, weil viele Patienten nicht der Untersuchung mittels i.v.–Pyelographie oder Ultraschall zugeführt werden.

Die Prävalenz mancher offensichtlicherer Anomalien der oberen Extremitäten, Nieren und des gastrointestinalen Traktes sowie ein niedriges Geburtsgewicht ist bei den Kindern höher, die einen chirurgischen Eingriff benötigen. Manche Abnormalitäten treten in weniger als 20 Prozent aller Patienten auf. Ein niedriges Geburtsgewicht gehört dabei zu den am häufigsten in der Kindheit diagnostizierten Auffälligkeiten, ebenso Wachstums- und Entwicklungsstörungen. Körperliche Defekte betreffen auch häufiger die oberen als unteren Extremitäten; zu ihnen zählen unter anderem Syndaktylie und angeborene Hüftluxationen. Andere weniger häufige, aber umso gefährlichere sind beispielsweise angeborene Herzfehler, gastrointestinale Anomalien (wie Stenosen und Atresien vom Ösophagus bis hin zum Anus) und eine ganze Reihe anderer Anomalien. Viele der körperlichen Befunde sind nur festzustellen nach gründlicher klinischer und radiologischer Untersuchung.

Ein Organsystem, welches bisher ungenügend untersucht wurde, ist das zentrale Nervensystem (ZNS). Nach Durchsicht der Daten der International Fanconi Anemia Registry (IFAR) wurden ZNS-Malformationen wie Hydrozephalus und andere strukturelle Anomalien in 7% der Patienten gefunden.<sup>59</sup> Vaskuläre Abnormalitäten des ZNS wie die Moya-Moya-Krankheit sind ebenfalls berichtet worden.<sup>63</sup>

Noninvasive Untersuchungen mit CT und NMR sollten in Zukunft sehr hilfreich sein, dieses noch ungenügend erforschte Gebiet weiter zu untersuchen.

Die IFAR benutzte eine schrittweise Multivariantenanalyse, um 8 Variablen herauszufinden, die die Gruppe zwischen den klastogen induzierten Chromosomenbruch-positiven (FA-Homozygoten) und den Bruch-negativen (nicht-FA) Patienten unterscheidet.<sup>59</sup> Ein Punkt wurde hierbei gegeben für alle folgenden Mißbildungen wie Mikrophthalmie, Anomalien des Urogenitaltraktes, Wachstumsretardierung, Fehlen des Radius oder Daumens, ein Punkt abgezogen für Lernschwierigkeiten und seltene Abnormalitäten des Skelettsystems. Je höher die Gesamtpunktzahl, desto wahrscheinlicher das Vorliegen einer FA.

Dieses Bewertungssystem umfaßt selbstverständlich nicht die große Gruppe von FA-Patienten ohne Anomalien und es erlaubt nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Festlegung auf diese Diagnose bei Menschen, die solche Befunde aufweisen; eine definitive Diagnosestellung ist nur mit der Chromosomenbruchanalyse zu erzielen.

## **1.5 Das Wachstumshormon**

Die geringe Körpergröße von FA-Patienten wurde in 17 von 23 Fällen, in denen der Wachstumshormonspiegel bestimmt wurde, einem Wachstumshormonmangel zugeschrieben (Tabelle 4).

**Tabelle 4 :** Wachstumshormonspiegel bei Fanconi-Anämie

<b>Kategorie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Literaturhinweise</b>
<i>GH-Mangel</i>	<b>17</b>	33, 62, 66, 182, 197, 224, 230, 258, 278, 284
<i>GH getestet; ohne Mangel</i>	<b>6</b>	225, 246
<i>GH-Behandlung : Responder</i>	<b>7</b>	66, 182, 230, 278, 284
<i>Nonresponder</i>	<b>2</b>	258

Da mehr als die Hälfte aller FA-Patienten kleinwüchsig ist, sollte das Wachstumshormon (in der Folge GH = growth hormone) öfter bestimmt werden, als es zur Zeit der Fall ist. Es wurde berichtet, daß eine Behandlung mit GH das Wachstum in 8 von 12 Fällen günstig beeinflusst; allerdings kam es zu keinerlei Verbesserung des hämatologischen Bildes. In einigen Familien traten Wachstumshormonmangel und FA unabhängig voneinander auf.<sup>33, 258</sup> Die Rolle des rekombinanten GH auf Wachstum und Hämatopoese erfordert noch eine weitere Abklärung<sup>116</sup>, obwohl ein potentieller Zusammenhang zwischen GH-Therapie und dem Auftreten von Leukämie beängstigend ist. Fünfzehn Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit GH behandelt wurden, traten bis 1987 auf. In vier Fällen war das Intervall zwischen Therapiebeginn und dem Auftreten der Leukämie kurz. Vier weitere erhielten eine Bestrahlung des ZNS aufgrund von Hirntumoren und somit ein zusätzliches Risiko für eine Leukämie. Die relativ erhöhte Prävalenz für das Auftreten einer Leukämie bei den verbleibenden Patienten war schätzungsweise doppelt so hoch als erwartet, und so bleibt unklar, ob diese Verbindung real ist oder nur ein statistischer Fehler aufgrund der geringen Fallzahl.<sup>95, 256</sup> Es gibt aber auch mindestens drei Berichte über Patienten, die einen Wachstumshormonmangel und eine Leukämie entwickelten, jedoch niemals eine Behandlung mit Wachstumshormonen erhalten hatten.<sup>200</sup>

## **1.6 Vererbung**

Die Fanconi-Anämie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung (Tabelle 1). Die IFAR berichtete über ein aktuelles Männer-zu-Frauen-Verhältnis von 1,1 : 1. In einer großen Einzelstudie<sup>237</sup> hatten 30 Prozent der Familien zwei betroffene Kinder bei bestehender Blutsverwandschaft waren es 10 Prozent der Fälle. Eine andere Literaturdurchsicht ergab mehr als 60 Familien mit direkten blutsverwandten Betroffenen, 160 mit betroffenen Geschwistern und 10 mit betroffenen Verwandten 2. Grades.

Mütter von FA-Patienten hatten eine ungewöhnlich hohe Anzahl an Fehlgeburten (24 beschriebene Fälle in der Literatur); einige dieser Feten hatten signifikante körperliche Anomalien und waren mutmaßlich homozygot. Eine Trennungsanalyse von 86 Fällen durch Schroeder et al.<sup>237</sup> und die Untersuchung von 88 Patienten aus der IFAR bestätigten ein autosomal-rezessives Vererbungsmuster.<sup>209</sup>

Betroffen waren alle Rassen und ethnische Gruppen wie Weiße, Schwarze, Asiaten und Indianer.<sup>3, 4, 15, 21, 61, 67, 76, 78, 84, 99, 108, 117, 142, 161, 170, 179, 197, 217, 221, 259, 276, 277, 281</sup>

Eine frühe Diagnose von präanämischen Patienten mit charakteristischen Fehlbildungen oder mit betroffenen Geschwistern kann heutzutage mit Chromosomenuntersuchungen gestellt werden.<sup>138, 166, 195, 236, 276</sup> Dies erlaubt eine Vermeidung der Gabe von Medikamenten, die bei einer erworbenen aplastischen Anämie angezeigt wären. Serienstudien solcher Patienten könnten die Bedeutung der Umweltkomponente auf die Entwicklung einer aplastischen Anämie oder Malignomen bei der FA klären und eine bessere Vorstellung über den Anteil von FA-Homozygoten geben, welche solche Komplikationen nicht entwickeln. Es gibt hierbei eine beachtenswerte Heterogenität innerhalb der Familien, was darauf hindeutet, daß Umwelteinflüsse wichtig sein könnten.

In einer Familie mit drei FA–Schwestern starb eine im Alter von 16 Jahren an aplastischer Anämie (mit der Vorgeschichte einer Behandlung von Hautinfektionen mit Kohle–Teer–Präparaten).<sup>245</sup>

Die anderen zwei Schwestern, bei denen die FA durch Chromosomenbruchanalyse bestätigt wurde, hatten lediglich eine milde Panzytopenie über mehr als 20 Jahre, eine starb vor kurzem im Alter von 38 Jahren mit refraktärer Anämie und Myelodysplasie sowie präkanzerösen Hautveränderungen. In anderen Familien haben manche Geschwister eine Panzytopenie ohne zusätzliche körperliche Veränderungen, während die anderen klassische Mißbildungen aufweisen.<sup>39, 56, 181</sup> Es gibt den Fall von eineiigen Zwillingen, von denen bei einem aufgrund einer aplastischen Anämie eine Knochenmarkstransplantation erforderlich war, während der andere hämatologisch stabil blieb. Eine Familie hatte einen Bruder mit typischer FA, einen zweiten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und einen Cousin, der an einer Leukämie verstarb.<sup>70</sup> Bei dem Bruder mit PNH konnte 30 Jahre später mit Hilfe der Chromosomenbruchanalyse eine FA nachgewiesen werden, er starb im Alter von 66 Jahren an Lungenkrebs. Somit resultieren dieselben FA–Gene, welche unterschiedlichen äußeren und inneren Umwelteinflüssen ausgesetzt sind, in unterschiedlichen Phänotypen.

Eine aplastische Anämie entwickelte sich offenbar nach Virusinfektionen, Mykoplasmainfektion, Hepatitis und primärer Tuberkulose.<sup>39, 56, 81</sup> Es wurde ebenfalls über Patienten berichtet, die vor dem Auftreten einer Anämie Chloramphenicol erhalten hatten.<sup>211, 250</sup> Diese Beispiele unterstreichen die Rolle von Infektionen bei der Manifestation der Erkrankung.

Manche Geschwisterreihen entwickelten eine aplastische Anämie im selben Alter, übereinstimmend mit einer genetischen Komponente.<sup>234, 237</sup> Diese Berichte sind wiederum eine weitere Bestätigung dafür, daß eine relative Rolle von Umwelt und Genen variieren kann. Alle zuvor genannten Variationen könnten entweder eine inkomplette Expression des homozygoten Status oder aber ein Auftreten bei bestimmten Heterozygoten sein. Ein Austesten aller Familienmitglieder mit Hilfe der Chromosomenbruchanalyse könnte hierbei hilfreich sein, genauso wie ein zuverlässiger Test für heterozygote Träger. Die unterschiedliche Expression innerhalb und zwischen den Familien könnte ebenfalls das Ergebnis von allelen oder nicht–allelen Gendefekten oder aber unterschiedlichen Umwelteinflüssen sein.

## **1.7 heterozygote Träger**

Die Häufigkeit von heterozygoten Trägern wird in den Vereinigten Staaten, Europa und Japan auf ungefähr 1:300 geschätzt.<sup>212, 221, 237</sup> Angeborene Fehlbildungen, im besonderen des Urogenitaltraktes und der Hand, werden häufiger bei Angehörigen von FA–Patienten gefunden (mögliche Heterozygote).<sup>280</sup> In einigen Familien haben Geschwister und Eltern körperliche Veränderungen ohne eine hämatologische Erkrankung.<sup>7, 108, 185, 207, 250</sup>

In einer neueren Studie hatten heterozygote Träger vermehrt verkürzte Unterarme und geringgradige Skelettmißbildungen.<sup>194</sup>

## **1.8 Laborbefunde**

Patienten mit FA haben oftmals eine Thrombozytopenie oder Leukopenie bevor sich eine Panzytopenie entwickelt; die Panzytopenie ist zu Beginn diskret oder nur leichtgradig, nimmt aber mit der Zeit an Schwere zu. Nur 5% der in der Literatur beschriebenen Fälle entwickelten im Verlauf der Erkrankung keine Panzytopenie. 30% der in der IFAR registrierten FA-Fälle hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine aplastische Anämie, entwickelten aber in den meisten Fällen später eine Panzytopenie.<sup>29</sup>

Die Erythrozyten sind gewöhnlich makrozytisch, sogar beim FA-Patienten mit offensichtlich normalem Blutbild (präanämisch oder auf Behandlung ansprechend). Der Blutausschrieb zeigt große rote Blutkörperchen mit geringgradiger Poikilozytose und Anisozytose, sowie eine erniedrigte Anzahl von Thrombozyten und Leukozyten. Die Bestimmung des MCV und anderer Größenparameter ermöglicht die Bestätigung einer Anisozytose und Makrozytose. Blutbildbestimmungen und Blutausschriebe können nicht spezifisch eine FA von einer erworbenen aplastischen Anämie unterscheiden, obwohl bei der FA die roten Blutkörperchen größer und die HbF-Spiegel höher sein können. Das Knochenmark ist hypozellulär und mit Fett angereichert, mit wenigen sichtbaren hämatopoetischen Zellen und einer relativen Erhöhung der Lymphozyten, Retikulozyten, Mast- und Plasmazellen, insgesamt passend zum Bild einer erworbenen aplastischen Anämie. Areale von hyperzellulärem Knochenmark, welche in einem frühen Stadium einer aplastischen Anämie bei der FA sichtbar werden, verschwinden beim Fortschreiten der Erkrankung.<sup>30</sup> Das Knochenmark kann Merkmale einer Dyserythropoese<sup>79</sup> oder Dysmyelopoese aufzeigen, welches nicht notwendigerweise impliziert, daß es sich um eine Entwicklung hin zur Malignität handelt.

Bei FA-Patienten sollte nach Diagnosestellung eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt werden, genauso wie zu Beginn oder beim Wechsel einer Behandlung, sowie in jährlichen Abständen. Das Aspirat ermöglicht die Untersuchung auf zelluläre Morphologie und zytogenetische Analysen, während Biopsien erforderlich sind zur Bestimmung einer relativen Zellularität. FA-Patienten haben eine ausgeprägte Erythropoese mit Produktion von Erythrozyten mit fetalen Charakteristika<sup>8,9</sup>, wie dies schon früher bei Patienten in der Erholungsphase einer erworbenen aplastischen Anämie beschrieben worden ist. Diese beim Feten ähnliche Erythropoese, welche sich beim FA-Patienten zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung präsentiert, äußert sich in einer Makrozytose, erhöhtem HbF<sup>141,247</sup> und dem bestimmten i-Antigen.<sup>8,9</sup> Diese Merkmale identifizieren auch nichtanämische FA-Geschwister von bekannten Patienten. Das HbF ist ungleichmäßig, nicht klonal verteilt<sup>247</sup> und es gibt keine Konkordanz der verschiedenen fetalähnlichen Merkmale auf der Stufe der einzelnen Zellen. Die Höhe des HbF-Spiegels oder das Ausmaß der Makrozytose erlauben keine grundlegenden prognostischen Rückschlüsse, obwohl es selten FA-Homozygote gibt mit fast normalen bis normalen Werten für diese Parameter und einem ansonsten unauffälligem Blutbild. Die Spiegel für das Serumerythropoetin sind bei der FA erhöht und insgesamt höher, als man es für den Grad der Anämie verglichen mit Kindern mit hämolytischen Anämien erwarten würde.<sup>14,165</sup> Die Beziehung zwischen Serumerythropoetin und Hb ist invers und dient nicht als separater prognostischer Faktor. Erythrokinetische Studien zeigen eine leicht verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit<sup>39,249,250</sup>, obwohl die Hämolyse nicht Hauptbestandteil der auftretenden Anämie ist.

Die Untersuchungen der Ferrokinetik deuten auf eine ineffektive Erythropoese sowie relative Knochenmarksinsuffizienz hin. Dyserythropoese (und vermutlich ineffektive Erythropoese) läßt sich ebenfalls feststellen, verbunden mit Fragmentation und Mehrkernigkeit.<sup>79, 80, 250</sup> Knochenmarksdarstellungen mit <sup>99m</sup>Technetium-markierten Substanzen zeigen paradoxe und irreguläre Strangmuster bei der FA, deutlich im Unterschied zur gleichmäßigen Reduktion, die bei den erworbenen aplastischen Anämien auftritt, vielleicht bedingt durch die variable und irreguläre Entwicklung der Aplasie bei der FA sowie der dyserythropoetischen Komponenten.

Es gibt Berichte über erniedrigte oder normale Erythrozyten-Hexokinase-Spiegel und auch andere glykolytische Enzyme sind entweder normal<sup>178, 158, 162</sup> oder erhöht.<sup>138</sup> Ein isolierter T-Zell-Defekt wurde bei einem einzigen FA-Patienten beschrieben<sup>191</sup>, ein anderer zeigte einen T-Zell-Defekt verbunden mit kutanen Manifestationen.<sup>139</sup> Eine bei einem Patienten aufgetretene polyklonale Gammopathie wurde der gleichzeitigen Plasmazellerhöhung zugeschrieben.<sup>217</sup> Eine erniedrigte Aktivität der natürlichen Killerzellen bei normaler Anzahl von Leu 11b-Zellen wurde ebenfalls beobachtet.<sup>98</sup>

Die Leberwerte sind bei der FA gewöhnlich normal bis zum Eintreten der Androgentoxizität durch eine Behandlung mit gleichzeitiger Erhöhung des Cholesterins, der Transaminasen und der  $\gamma$ -GT im Serum.

## **1.9 Chromosomenbruchanalyse**

Bei diagnostischen Laboruntersuchungen werden Präparate von phytohämagglutinin-stimulierten Kulturlymphozyten verwendet. Ein großer Anteil der Zellen von FA-Patienten haben und zeigen Chromosomenbrüche, -verbindungen, -austausch und Endoreduplikationen.<sup>23</sup> Während die Bruchrate in gewöhnlichen Kulturen lediglich erhöht ist<sup>50, 105, 227, 233, 266</sup>, steigt sie dramatisch an, wenn klastogene Substanzen, wie z. B. Diaminobenzidin (DAB) zugegeben werden. Bei Untersuchungen des Knochenmarks sind Brüche selten, weil Direktpräparate verwendet werden und Zellen mit signifikanten Abnormalitäten sich langsam teilen oder vielleicht in vivo nicht überleben.<sup>43, 50</sup>

Auch Kulturen von Fibroblasten der Haut zeigen abnormale Chromosomen.<sup>105, 227, 266</sup> Die "spontanen" Veränderungen, die in verschiedenen Kulturen beobachtet werden, könnten auch Artefakte sein, die durch unbekanntes Faktoren in verwendeten Medien verursacht werden, während bei nicht-angezüchteten Knochenmarkszellen diese Abnormalitäten nicht sichtbar werden würden. Es gibt keine auffällige Beziehung zwischen hämatologischem Status, klinischem Zustand und den Chromosomenbefunden. Bei manchen FA-Patienten können spontane Chromosomenbrüche vollständig fehlen, während sie unter Zugabe von DAB sichtbar werden. Ähnliche spontane, aber nicht DAB-induzierte Chromosomenveränderungen werden beim Bloom-Syndrom und der Ataxia teleangiectasia beobachtet.<sup>235</sup> FA-Zellen sind auch sensitiv auf mutagene und onkogene Stoffe, wie das SV 40 Virusprotein<sup>269</sup>, ionisierende Strahlen<sup>129</sup> und alkylierende Substanzen.<sup>222</sup> Diese Stoffe schädigen die DNS und produzieren eine signifikante Erhöhung von Chromosomenveränderungen in FA-Zellen. Die heutzutage hierfür verwendeten Chemikalien sind das DAB, Mitomycin C (MMC), Cyclophosphamide und Platinverbindungen.<sup>24, 31, 45, 58, 198, 222</sup>

Homozygote haben eine vielfach höhere Anzahl von Chromosomenveränderungen verglichen mit der zugrundeliegenden Spontanrate. Der mutmaßliche Defekt bei der FA ist hierbei die Unfähigkeit, die durch diese Substanzen verursachten Brüche zu reparieren. Die oben genannten Stoffe verursachen keine erhöhte Bruchrate in Zellen von Patienten mit nicht-FA-Chromosomenbruch-Syndromen. Obwohl Zellen von Patienten mit einem Bloom-Syndrom nach Behandlung mit BUdR einen höheren Austausch von Schwesterchromatin aufzeigen, ist dies bei Zellen von FA-Patienten nicht der Fall.<sup>60</sup>

HA-Heterozygote als eine Gruppe zeigen eine leichte Erhöhung der spontanen und induzierten Chromosomenbruchrate, allerdings weit über dem normalen Durchschnitt liegend.<sup>6, 23, 32, 44, 45, 59, 72, 93, 213, 239</sup> Einen anderen Zugang zur Diagnosestellung einer FA verwendet die Flowcytometrie, die demonstriert, daß mit alkylierenden Substanzen behandelte FA-Zellen sich nicht teilen, sondern DNA replizieren und in der G2-Phase des Zellzyklus akkumulieren, wo sie aufgrund des erhöhten Anteiles von DNA pro Zelle aufgespürt werden können.<sup>144, 196, 216, 226</sup>

Gemäß der IFAR haben FA-Homozygote im Durchschnitt 8,96 (Spannweite von 1,3 bis 23,9) Brüche pro Zelle aus einem mit DAB behandelten Kulturmedium mit Blutlymphozyten, verglichen mit 0,06 (Spannweite 0 bis 0,36) bei Gesunden.<sup>29, 26</sup>

Einige Labors bevorzugen DAB wegen der geringeren Spannweite der Bruchrate bei Gesunden im Vergleich beispielsweise zum MMC.<sup>26</sup> Zehn Prozent der bei der IFAR angeführten Patienten hatten mehr klonale als einheitliche Brüche nach Zugabe von DAB, mit beobachteten Brüchen von 10 bis 40 Prozent ihrer Zellen<sup>29</sup>; auch andere Untersucher haben diese Klonierung beobachtet.<sup>19, 239</sup>

Die Anzahl der Brüche pro Zelle mit Brüchen bleibt sehr hoch und Fibroblasten von Patienten mit klonalen Brüchen in Lymphozyten zeigen ein einheitliches Bruchmuster. Das Anlegen von Kokulturen mit der gleichen Menge an geschlechtsvermischten Lymphozyten von Gesunden und Patienten unter Zugabe von MMC wurde als möglicher einfacher Test vorgeschlagen<sup>19, 107</sup>; hierbei erwartet man eine Hemmung des Wachstums von FA-Zellen sowie eine Änderung des Geschlechtsverhältnisses durch MMC. Jedoch können Fälle mit klonaler Expression auch falsch negative Ergebnisse ergeben. Die klonalen Brüche könnten ein Ausdruck eines Selektionsprozesses sein, in welchem sich in einer bestimmten Zeit aus einer kleinen Anzahl von Stammzellen Blutzellen entwickeln, wobei diese Stammzellen mit vielen oder geringen DNA-Schäden einen gewissen selektiven Wachstumsvorteil besitzen.

Eine pränatale Diagnosestellung wurde bei mehr als 75 Feten mittels Chorionzottenbiopsie bei einem Gestationsalter von 9 bis 12 Wochen und einer Amniozentese ab 16 Wochen erzielt.<sup>23, 26, 28, 30, 52, 71, 118, 248</sup> In einer großen Studie zeigten 3 von 14 Chorionzottenproben erhöhte spontane und DAB-induzierte Chromosomenbrüche. Hierbei gab es eine falsch-negative Bestimmung in der Chorionzottenuntersuchung ohne Bestätigung durch eine nachfolgende Amniozentese. In den positiven Fällen wuchsen die kultivierten Zellen langsamer. In vier Fällen wurde auch pränatales Fetalblut untersucht, einerseits für sich allein<sup>118, 248</sup>, andererseits um ein abnormales Ergebnis bei der Chorionzottenuntersuchung oder Amniozentese zu bestätigen.<sup>71</sup>

Nur 5 der 16 betroffenen Fälle, die pränatal diagnostiziert wurden, hatten später auch körperliche Abnormalitäten, was zu der Vermutung führt, daß viele FA-Homozygote keine Mißbildungen aufweisen.

Jedoch sollte bei den Fällen, bei denen ein Risiko für FA nicht bekannt ist, die aber Mißbildungen aufweisen, die mittels Ultraschalluntersuchungen entdeckt werden, eine Indikation zur weiteren Chromosomenuntersuchung bestehen.

Eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit wurde in zwei Fällen festgestellt, bei denen ein Risiko für FA bisher nicht bekannt war, die aber aus anderen Gründen eine zytogenetische Untersuchung erhielten.<sup>271</sup>

Die Laboruntersuchung von Patienten mit Verdacht auf FA sollte ein großes Blutbild, eine Größenbestimmung der roten Blutkörperchen und die Messung des HbF-Spiegels beinhalten. Röntgenuntersuchungen des Skeletts, i.v.-Pyelographie oder Nieren-sonographie sollten bei den Patienten mit körperlichen Anomalitäten oder gesicherter Diagnose durch Chromosomenanalyse erfolgen.

Chromosomenbruchanalysen haben eine FA-Homozygotie bei Patienten mit körperlichen Mißbildungen, die nicht anämisch waren, festgestellt<sup>166, 195, 276</sup>, und zytogenetische Untersuchungen haben zur Diagnosestellung einer FA bei Patienten mit aplastischer Anämie, aber ohne Mißbildungen beigetragen.<sup>30, 64, 242</sup>

Patienten mit Mißbildungen, die keine FA haben, können ebenso identifiziert und die Diagnose ausgeschlossen werden. Die Fanconi-Anämie wird heutzutage auch bei Patienten diagnostiziert, die die charakteristische chromosomale Antwort auf zugegebene klastogene Substanzen zeigen, die aber durchaus einen unauffälligen körperlichen Befund und keinerlei hämatologische Auffälligkeiten haben können. Nur nach erfolgter Identifizierung der Gene für FA wird es möglich sein, die Patienten mit ähnlichen Mißbildungen aber normalen Chromosomen zu klassifizieren; vielleicht werden einige von ihnen Beispiele einer extremen Klonierung in der Bruchanalyse sein und tatsächlich letzten Endes Fälle von Fanconi-Anämie.

## **1.10 Therapeutische Ansätze**

### **1.10.1 klinische Klassifikation**

Es wurde eine klinische Klassifikation der FA-Patienten, eingeteilt in die Gruppen 1 bis 6, vorgeschlagen.“ Die Gruppennummer bezieht sich auf die Schwere der hämatologischen Veränderungen und ist unabhängig von körperlichen Befunden. Gruppe 1-Patienten haben eine schwere aplastische Anämie, sprechen auf keine Therapieform mehr an und benötigen Transfusionen. Gruppe 2-Patienten sind genauso schwer betroffen, stehen aber noch unter Therapie. Gruppe 3-Patienten haben eine Aplasie, sprechen aber auf Androgenbehandlung an. Gruppe 4-Patienten haben eine Panzytopenie und stehen kurz vor einem Therapiebeginn; sie sind bisher noch nicht transfundiert worden. Gruppe 5-Patienten sind ohne eine Behandlungsform stabil, zeigen aber einige Zeichen von hämatologischen Veränderungen. Gruppe 6-Patienten haben ein normales Blutbild, obwohl der Spiegel für HbF grenzwertig erhöht sein kann.

Die mittleren korpuskulären Volumina (MCV's) sind gewöhnlich im Normbereich (obwohl einer der Patienten einen Anstieg des MCV nach Behandlung eines Eisenmangels zeigte).

In den ersten 25 eingruppierten Patienten waren acht in Gruppe 3, sieben in Gruppe 5 und fünf in Gruppe 6.“ Es bedarf weiterer Zeit, um die prognostische Signifikanz dieser Gruppen zu bestimmen, insbesondere ob Patienten der Gruppe 6 klinisch stabil bleiben.

### 1.10.2 Ältere Patienten

Ältere Frauen haben irreguläre Menses, die Menopause folgt gewöhnlich im 3. Lebensjahrzehnt<sup>13, 92, 266</sup> und es besteht ein hohes Risiko für gynäkologische Malignome (siehe auch 1.12.3).

Neunzehn weibliche FA-Patienten hatten eine dokumentierte Schwangerschaft<sup>13</sup> unter insgesamt mehr als 100 Frauen, die in der Literatur erwähnt oder der IFAR gemeldet wurden und ein Alter von mindestens 16 Jahren erreichten.<sup>13, 38, 55, 83, 86, 96, 127, 148, 236, 241, 266, 285</sup>

29 Schwangerschaften resultierten in 9 Fehlgeburten, 20 Geburten und 21 überlebenden Kindern. Zehn Patientinnen benötigten Erythrozyten- und/oder Thrombozyten-transfusionen während der Schwangerschaft oder bei der Geburt, sechs erhielten einen Kaiserschnitt aufgrund einer fehlenden Verbesserung der erhobenen Laborbefunde und vier entwickelten eine Präeklampsie oder Eklampsie. Keine der FA-Mütter starb in der peripartalen Periode. Eine FA-Frau hatte ihre zwei Schwangerschaften nach einer erfolgreichen Knochenmarkstransplantation.<sup>96</sup> Schwangerschaft bei FA bringt Schwierigkeiten, die heutzutage mit hochspezialisierter

geburtshilflicher und hämatologischer Unterstützung gemeistert werden können. Genauso wichtig ist aber, daß eine Schwangerschaft bei bestehender FA eintreten kann, so daß Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden sollten, wenn eine Schwangerschaft nicht erwünscht ist. Fünfzehn Prozent derjenigen Frauen, die das Alter von 16 Jahren erreichten und nicht mit Androgenen behandelt wurden, hatten mindestens eine Schwangerschaft. Keine Patientin wurde schwanger während der Einnahme von Androgenen, was darauf hindeutet, daß Androgene als Kontrazeptiva adäquat wirken oder daß schwer aplastische Patienten nicht fertil sind.

Das mütterliche "Outcome" bei FA-Frauen, die eine Schwangerschaft hatten, wurde mit dem Outcome der Frauen mit erworbener aplastischer Anämie während einer Schwangerschaft verglichen, entweder aplastisch vor Beginn oder eine aplastische Anämie in der Schwangerschaft entwickelnd.<sup>14</sup> Im Gegensatz zu den Patientinnen mit erworbener aplastischer Anämie starb keine der FA-Frauen während der peripartalen Periode.

Während FA-Frauen Kinder haben können, besteht das Risiko, daß sie sterben, bevor das Kind volljährig wird. Sieben der neun berichteten Todesfälle waren aufgrund eines Carcinoms, zwei aufgrund von hämorrhagischen Komplikationen, alle im Alter von 24 bis 45 Jahren (im Schnitt 33 Jahre).

Die meisten Männer mit FA sind klein, mit unterentwickelten Gonaden und abnormaler Spermatogenese.<sup>36</sup> Es gibt Bericht über mindestens vier erwachsene Männer, die Kinder hatten<sup>13, 156, 237</sup>, insgesamt sind dies weniger als fünf Prozent der FA-Männer, die 16 Jahre oder älter wurden. Allerdings ist eine Vaterschaft ein seltener Bestandteil der klinischen Anamnese als die Mutterschaft, und so könnte es eine Fertilität geben, von der wir nichts wissen. Zwei der vier Väter sind bereits gestorben, beide im Alter von 34 Jahren, die anderen beiden leben noch, beide Mitte 30.<sup>13</sup>

### 1.10.3 Prognose

Die kumulativen Überlebenskurven für FA-Patienten anhand der Daten aus der Literatur sind in Tabelle 5 zu sehen.

**Tabelle 5** : Mittlere Überlebenszeit und 5 Jahres-Überlebensrate bei Fanconi-Anämie

<b>Kategorie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Verstorbene</b>	<b>mittlere Überlebenszeit (in Jahren)</b>	<b>5 Jahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung einer FA</b>
<b>Alle FA-Patienten</b>	<b>838</b>	343 (41%)	<b>16</b>	49%
<b>Jungen</b>	<b>470</b>	190 (40%)	<b>15</b>	49%
<b>Mädchen</b>	<b>365</b>	153 (42%)	<b>17</b>	49%
<b>1927-1960</b>	<b>118</b>	64 (54%)	<b>11</b>	28%
<b>1961-1970</b>	<b>119</b>	47 (39%)	<b>17</b>	46%
<b>1971-1980</b>	<b>261</b>	109 (42%)	<b>15</b>	49%
<b>1981-1991</b>	<b>340</b>	122 (36%)	<b>21</b>	59%

Der vorhersagbare allgemeine Überlebensmittelwert beträgt 16 Lebensjahre, und nur 25 Prozent liegen im Bereich derjenigen, die nach dem 26. Lebensjahr noch leben. Wenn jedoch nur die Daten der letzten Dekade herangezogen werden, beträgt die mittlere Überlebenszeit 21 Jahre. Dies ist näher an der Vorgabe von 25 Jahren, die aus den Daten der IFAR errechnet wurde, die einen größeren Anteil an Patienten der letzten Dekade und vor Entwicklung einer aplastischen Anämie beinhalten.<sup>25</sup> Das Intervall von Diagnosestellung bis zum Tod erhöhte sich von im Schnitt anfänglich 2 Jahren auf 7 Jahre in der letzten Dekade.

Die gezeigte Tabelle könnte beeinflusst sein durch die heutzutage frühere Gewißheit einer Diagnose vor Auftreten einer aplastischen Anämie und so sind die durchschnittlichen Altersdaten signifikanter.

Früher, als die einzige Behandlung in der Gabe von Bluttransfusionen bestand, starben 80 Prozent innerhalb von 2 Jahren nach Feststellung einer aplastischen Anämie; fast alle starben innerhalb von 4 Jahren, und nur wenige Patienten zeigten längere Überlebenszeiten.<sup>75,164</sup> Bei den in der Literatur erwähnten Patienten, die Androgene erhielten, lag die vorhersagbare mittlere Überlebenszeit bei 16 Jahren, 6 Jahre nach Auftreten der aplastischen Anämie. Für diejenigen, die keine Androgene erhalten hatten, lag die mittlere Überlebenszeit zwar auch bei 16 Jahren, allerdings nur bei 1 Jahr nach Auftreten der aplastischen Anämie. Diejenigen jedoch, die zusätzlich auf Androgene ansprachen, hatten eine errechnete mittlere Überlebenszeit von 20 Jahren, oder 9 Jahre nach Diagnosestellung. Bei den "Nonrespondern" sah dies schlechter aus, mit einer mittleren Überlebenszeit von 12 Jahren und 2,5 Jahren nach der Diagnose. Eine große Anzahl von Patienten reagiert auf die Androgenbehandlung, die damit einen wesentlichen Nutzen darstellt (siehe weiter unten).

Auch die Relevanz von körperlichen Fehlbildungen wurde im Hinblick auf die Überlebenszeit untersucht. Diejenigen ohne Fehlbildungen hatten eine längere vorhersagbare mittlere Überlebenszeit von 22 Jahren. Dieses ist auch näher an der Vorhersage von 25 Jahren der IFAR, bei deren Grundlage 40 Prozent der untersuchten Patienten keine Mißbildungen zeigten.<sup>29</sup> Jedoch ist es, seit die Diagnose in den letzten Jahren bei einer größeren Anzahl von älteren Patienten gestellt und auch der Anteil der Patienten ohne Mißbildungen angestiegen ist, unklar, ob diese Variablen unabhängig sind.

Die unmittelbaren Hauptgründe für den Tod bei FA sind Komplikationen der schweren aplastischen Anämie, hauptsächlich Sepsis, Pneumonie und eine Blutung (entweder im ZNS oder Gastrointestinaltrakt). Weniger häufige Gründe sind Leukämie, Carcinome, Lebererkrankungen und Komplikationen der Knochenmarkstransplantation.

#### **1.10.4 Androgentherapie**

Die Androgentherapie der aplastischen Anämie bei FA wurde 1959 von Shahidi und Diamond eingeführt<sup>24</sup>, mit Ansprechen und Besserung bei den ersten sechs Patienten.<sup>69</sup> In zwei großen Untersuchungen von Sanchez–Medal<sup>218</sup> und Najean<sup>178</sup> fand sich, daß 75 Prozent der Patienten mit aplastischer Anämie jeglicher Art (hauptsächlich erworbene) in gewissen Abstufungen eine initiale Antwort zeigten.

Die allgemeine Ansprechrate wird in der Literatur mit ungefähr 50 Prozent angegeben (eine Gesamtzahl von 145 aus 288 behandelten Patienten). Die Ansprechrate war über die Zeit hinweg konstant, wobei die letzte Dekade mit 84 aus 161 behandelten Patienten repräsentiert war (52 Prozent).

Das Ansprechen beginnt gewöhnlich mit einer Retikulozytose und einem Anstieg des Hämoglobins in 1 bis 2 Monaten. Als nächstes steigt die Zahl der weißen Blutkörperchen, obwohl oft inadäquat, die Thrombozytenantwort erfolgt schließlich nur teilweise und kann 6 bis 12 Monate bis zum Erreichen des Maximums auf sich warten lassen. Es wird empfohlen mit der Androgengabe zu beginnen, wenn die Thrombozytenzahl konstant unter 30 000 / $\mu$ l und/oder das Hb unter 7 g/dl liegt, und wenn möglich, bevor irgendwelche Transfusionen notwendig werden.

Fast alle Patienten erlitten einen Rückfall nach Absetzen der Androgene, weniger als ein Dutzend haben die Behandlung "erfolgreich" unterbrochen, meist zum Zeitpunkt der Pubertät.<sup>73, 80, 132, 137, 138, 148, 169, 279</sup> Viele Patienten wurden im Laufe der Zeit resistent auf das gegebene Androgen und der Wechsel auf ein anderes brachte nur gelegentlich ein erneutes Ansprechen. Androgene haben insgesamt gesehen die aktuelle Überlebensrate erhöht. Jedoch können andere Komplikationen bei FA–Patienten, deren Lebenserwartung durch die Androgene verbessert wurde, limitierend wirken (siehe weiter unten).

Obwohl einige Berichte zu der Schlußfolgerung gelangen, daß die Androgengabe allein genauso wirksam ist wie Androgene kombiniert mit Kortikosteroiden<sup>178</sup>, gilt die allgemeine Empfehlung einer Kombination. Es wurde hierbei angeregt, daß die Wachstumsbeschleunigung der Androgene durch die Wachstumshemmung der Kortikosteroide ausgeglichen werden könnte.<sup>243</sup> Zusätzlich wurde in Untersuchungen mit Kaninchen eine Reduktion der Blutungsneigung durch Kortikosteroide bei einer bestimmten Thrombozytenzahl angegeben, vielleicht durch das Fördern der vaskulären Stabilität.<sup>149</sup>

Das am häufigsten verwendete Androgen ist Oxymetholon, ein ovales 17- $\alpha$  alkyliertes Androgen, mit einer Dosierung von 2 bis 5 mg/kg/Tag. Prednison wird in einer Dosierung von 5 bis 10 mg täglich gegeben. Wenn ein injizierbares Androgen aufgrund einer geringeren Hepatotoxizität gewünscht wird, dann ist die gewöhnlich gegebene Form das Nandrolondecanoat, 1 bis 2 mg/kg/Woche intramuskulär, mit anschließenden Eisbeuteln und Druck auf die Einstichstelle, um einem Hämatom vorzubeugen. Etiocholanolon wurde mit Erfolg bei anderweitig refraktären Patienten verwendet.

Ein erstes Zeichen für ein Ansprechen ist das Auftreten von makrozytischen roten Blutkörperchen, genauso wie ein Anstieg der roten Blutzellen, die HbF beinhalten. Potentielle Nebenwirkungen der Androgene sind erhöhte Leberenzyme und Cholesterin, oft verbunden mit Cholestase, Peliosis hepatis und Lebertumoren (siehe weiter unten). Patienten, die Androgene erhalten, sollten regelmäßig kontrolliert werden bezüglich der Leberwerte und mittels Sonographie. Wenn eine solche Antwort auftritt, sollte das Medikament sehr langsam reduziert, aber wenn möglich nicht vollständig abgesetzt werden. Die einzige Gruppe von Patienten, bei der ein Absetzen routinemäßig in Erwägung gezogen werden kann, ist die der südafrikanischen Afrikaans<sup>251</sup>, wahrscheinlich aufgrund einer genetischen Besonderheit. In den meisten Erfahrungsberichten anderswo zeigten sich Rückfälle nach Absetzen der Androgene und spätere Remissionen nach erneuter Gabe desselben oder anderer Präparate waren in manchen Fällen nicht mehr möglich.

### **1.10.5 Knochenmarkstransplantation**

Diese Prozedur bietet zur Zeit die einzige Möglichkeit einer Heilung der aplastischen Anämie bei FA-Patienten und eine mögliche Heilung oder Prävention der Leukämie. Es gibt jedoch ein gewisses Risiko, daß die zytoreduktive Chemotherapie und/oder Bestrahlung das Auftreten von sekundären Malignomen begünstigen kann. Vier Zungengrundkarzinome und ein Kopf- und Nackenkarzinom sind unter mehr als 100 transplantierten Patienten bisher aufgetreten<sup>96, 123, 175, 253</sup>, was unterhalb der "erwarteten" Häufigkeit liegt (Tabelle 6) (siehe auch unter 1.12.3).

**Tabelle 6 :** Auftreten von Malignomen nach erfolgter Knochenmarkstransplantation

<i><b>Sitz des Malignoms</b></i>	<i><b>Alter bei Knochenmarks-transplantation (in Jahren)</b></i>	<i><b>Alter bei Auftreten des Malignoms (in Jahren)</b></i>	<i><b>Literaturhinweis</b></i>
<b>Zungengrund</b>	9 (männl.)	<b>11</b>	123
<b>Zungengrund</b>	8 (männl.)	<b>11</b>	175
<b>Zungengrund</b>	6 (männl.)	<b>12</b>	253
<b>Zungengrund</b>	14 (weibl.)	<b>24</b>	96
<b>Kopf und Nacken</b>	20 (weibl.)	<b>32</b>	96

Die Überlebenskurven der 110 FA–Patienten, für welche die Überlebensraten nach erfolgter Transplantation dokumentiert sind, zeigt zusammengefaßt Tabelle 7.

**Tabelle 7** : Überlebensraten nach Knochenmarkstransplantationen bei Fanconi–Anämie

<b>Behandlung</b>	<b>Anzahl der Transplantierten</b>	<b>Überlebende</b>	<b>Mittlere Überlebenszeit (in Jahren)</b>	<b>5–Jahres Überlebensrate</b>
Cyclophosphamid 20 mg/kg KG + Bestrahlung	<b>40</b>	22 ( 55 %)	<b>6</b>	69%
Cyclophosphamid 200 mg/kg KG	<b>25</b>	12 ( 48%)	<b>10</b>	52%
Andere	<b>19</b>	8 ( 42%)	<b>&gt;7</b>	56%

Die Gesamtüberlebensrate liegt bei 56 Prozent. 25 Patienten erhielten standardgemäß eine Cyclophosphamidbehandlung mit 50 mg/kg/die über 4 Tage <sup>82, 96, 110, 112, 131, 187, 204, 257</sup> und 12 davon überlebten (48 Prozent).

Studien, die zeigen, daß ein Metabolit des Cyclophosphamids toxisch auf FA–Zellen wirkt <sup>24, 43</sup>, erklären hiermit die klinischen Symptome einer schweren Mucositis mit intestinaler Malabsorption und Blutungen, Flüssigkeitsretention, Herzinsuffizienz und hämorrhagischer Zystitis, die bei vielen Patienten unter der Behandlung auftreten. <sup>114</sup>

Verschiedene neue Behandlungsprotokolle und –schemata wurden angewendet, eingeschlossen die Anwendung von Procarbazin, Antithymozytenglobulin (ATG) und fraktionierte totale Lymphbestrahlung bei 15 Patienten, oder thorako–abdominelle Bestrahlung bei 4 Patienten. <sup>24, 85, 96, 110, 112, 147, 157, 175, 270</sup> Acht davon (53 Prozent) überlebten.

Gluckman reduzierte daraufhin die totale Cyclophosphamiddosis auf 20 mg/kg KG, verteilt auf 4 Tage, und verabreichte eine zusätzliche thorako–abdominelle Strahlendosis von 5 Gy. <sup>111</sup> Es gibt 22 Überlebende unter 40 Patienten, die dieser Behandlungsmethode unterzogen wurden. <sup>14, 20, 85, 111, 112, 114, 136, 253</sup> Eine aktuelle Zusammenfassung ergab eine 75prozentige Überlebensrate unter 26 Patienten. <sup>87</sup>

Abstoßungsreaktion und Graft–versus–host–Erkrankung waren bei diesen FA–Patienten nicht häufiger anzutreffen als bei transplantierten Patienten mit erworbener aplastischer Anämie. Viele Fälle haben kein HLA–kompatibles Muster. Es gibt wohl einige elterliche Verteilungsmuster von Haplotypen, die zu einer unerwartet hohen Rate an HLA–Identität zwischen Patienten und Eltern führt, welche als Spender verwendet werden können. <sup>74, 124, 186</sup> Nur teilweise übereinstimmende Familienmitglieder wurden als Spender in 8 Fällen verwendet <sup>85, 96, 134, 135</sup>, in denen das modifizierte Cyclophosphamid–TAI–Verfahren zur Vorbereitung verwendet wurde, mit insgesamt nur einem Überlebenden (13 Prozent). Nichtverwandte, durch Computer ermittelte Spender, wurden in 7 Fällen verwendet, mit nur zwei Überlebenden (29 Prozent). <sup>109, 112, 135, 254</sup>

Diese Transplantationen sind einem besonderen Risiko für eine Abstoßungsreaktion oder eine schwere Graft–versus–host–Erkrankung ausgesetzt. Acht Patienten wurden transplantiert, nachdem ihr Knochenmark endgültig entweder myelodysplastisch oder leukämisch geworden war <sup>14, 96, 122</sup>; lediglich ein Einziger überlebte.

Die schlechten Überlebensraten spiegeln wahrscheinlich die Toxizität einer Volldosis-Chemotherapie und/oder Bestrahlung bei FA-Patienten oder die unzulängliche leukämische Suppression durch die verwendeten Therapieverfahren wider. Die aufregendste Transplantationsmöglichkeit besteht in der Verwendung von Nabelschnurblut. Weil Nabelschnurblut hämatopoetische Stammzellen enthält, empfehlen einige Forscher eine Kryopräservierung dieser Zellen eines als non-FA in utero bestimmten kompatiblen Verwandten, um diese für eine spätere Transplantation zu verwenden.<sup>53</sup> HLA-Typisierung kann am Material durchgeführt werden, welches für pränatale Diagnostik durch Chorionzottenentnahme oder Amniozentese verwendet wird.<sup>27,199</sup> Drei solcher Transplantationen sind bislang durchgeführt worden mit zwei Überlebenden über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr.<sup>113,115</sup> Die ermittelte 5-Jahres-Überlebensrate für das angewandte modifizierte Therapieschema mit reduzierter Cyclophosphamidosis und abdomineller Bestrahlung liegt bei 70 Prozent. Die besten Kandidaten für eine Knochenmarkstransplantation sind solche mit einem HLA-identischen Spender, welche entweder noch unbehandelt sind oder noch keine toxischen Leberschäden durch Androgene oder Transfusionen haben. Einige empfehlen in solchen Fällen eine Transplantation bei bereits bestehender leichtgradiger Panzytopenie, aber es empfiehlt sich zunächst ein Versuch mit Androgenen, weil diese einen Zustand von klinischer Stabilität über einen längeren Zeitraum herbeiführen können, währenddessen sich die Transplantationstechnologie weiter entwickeln und verbessern kann. Fast normale verwandschaftliche Spender müssen auf verborgene FA-Homozygotie durch zytogenetische Bruchstudien untersucht werden. In einer nicht erfolgreichen Transplantation erwies sich der Spender als FA-Patient, ohne daß dieses vor der Transplantation diagnostiziert worden wäre.<sup>77</sup> Betroffene Angehörige können wie bereits mehrfach erwähnt ein normales Erscheinungsbild oder normale hämatologische Werte haben.

## **1.11 Andere Behandlungsmethoden**

### **1.11.1 Unterstützende Therapie**

Unterstützende Therapie muß allen Patienten mit aplastischer Anämie gewährt werden.  $\epsilon$ -Aminokapronsäure sollte bei symptomatischen Blutungen verwendet werden, in einer Dosierung von 0,1 g/kg KG alle 6 Stunden peroral.<sup>100</sup> Kein Familienangehöriger sollte als Blutspender benutzt werden, solange nicht entschieden ist, ob eine Transplantation noch durchgeführt wird (auch bei einem nichtverwandten Spender), um die Möglichkeit einer Sensibilisierung zu verringern. Es sollten auch gefilterte Blutzellen verwendet werden, um das Risiko von Reaktionen und der HLA-Sensibilisierung von weißen Blutzellen zu reduzieren. Die Möglichkeit einer Knochenmarkstransplantation muß in der Krankheitsentwicklung des Patienten zu einem frühen Zeitpunkt erwägt werden, solange die medizinischen Komplikationen noch gering sind. Medikamente und Chemikalien, die als ursächlich für die Entstehung einer aplastischen Anämie angesehen werden, sollten vermieden werden. Medikationen, die mit der Thrombozytenfunktion interferieren, wie Acetylsalicylsäure (ASS), Antihistaminika, nonsteroidale Antiphlogistika, Vitamin E oder Lebertran, sollten thrombozytopenischen Patienten nicht verabreicht werden. Wenn jedoch während einer Bluttransfusion eine schwere allergische Reaktion auftritt, sollte auf eine akute Anwendung von z. B. Benadryl nicht verzichtet werden.

### **1.11.2 Splenektomie**

Eine Splenektomie ist nicht indiziert, solange kein Hinweis für eine Megalosplenie vorliegt, wie sie bei transfundierten Patienten mit einem erhöhten Verbrauch an Erythrozyten auftritt. Es wurde über 38 Fälle berichtet, in denen es lediglich zu einer geringgradigen und vorübergehenden Besserung der Panzytopenie gekommen ist, zu einem Zeitpunkt, als das Knochenmark noch nicht hypozellulär gewesen ist.<sup>97, 126</sup>

### **1.11.3 Immuntherapie**

Immuntherapie hat zur Zeit noch keine theoretische oder gesicherte praktische Grundlage. Obwohl hochdosiertes Methylprednisolon<sup>189</sup> und ATG<sup>255</sup> bei FA-Patienten angewendet wurde, gibt es viele noch nicht dokumentierte Fälle, in welchen diese Therapieformen, genauso wie die Anwendung von Cyclosporin A, nicht erfolgreich gewesen sind.

### **1.11.4 Lithium**

Es wurde berichtet, daß Lithium bei zwei von fünf FA-Patienten die Blutzellzahlen verbessert habe, vermutlich weil deren Knochenmarksreserve noch nicht vollständig ausgeschöpft gewesen ist.<sup>51</sup>

### **1.11.5 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren und GM-CSF**

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren bilden ein Gebiet zu erwartender Forschungstätigkeit. Faktoren, wie der Granulozyten-Makrophagen-Kolonien-stimulierende Faktor (GM-CSF) zeigen eine begrenzte, aber ermutigende Antwort bei erworbener aplastischer Anämie.<sup>119</sup> Ein FA-Patient wurde kurzzeitig mit GM-CSF behandelt, mit einem Anstieg der neutrophilen Zellreihe, und drei von fünf anderen Patienten zeigten eine gewisse Verbesserung auch in anderen Zellreihen.<sup>94, 120</sup> Obwohl solche Zytokine zu einer Leukämie prädisponieren können<sup>180</sup>, verdienen solche und andere Stoffe, wie Interleukin-3 (IL-3) und Epo, adäquat bei FA-Patienten ausgetestet zu werden.

## **1.12 Risiken und Komplikationen**

Die in vitro gewonnenen Daten, betreffend die Defekte bei der DNA-Reparatur und zelluläre Schäden bei Fanconi-Anämie, legen nahe, daß es sich vielleicht um einen prämaligen Zustand handelt. Mehr als 150 Fälle von aufgetretenen Leukämien und/oder Tumoren sind berichtet worden, mit einer gesamten Prävalenz von fast 20 Prozent. Während dieses lediglich die dokumentierte Berichterstattung von interessanten Fällen widerspiegelt, liegt die Wahrheit wohl viel tiefer und bedarf weiterer prospektiver Langzeitanalysen. Mehr als 70 Patienten entwickelten eine Leukämie, mehr als 40 maligne Tumoren und mehr als 30 Lebertumoren (Tabelle 8).

**Tabelle 8 : Komplikationen bei Fanconi–Anämie**

	<b>Alle Fälle</b>	<b>Leukämie</b>	<b>Andere Karzinome</b>	<b>Lebererkrankung</b>
<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>838</b>	73	42	36
<b>prozentualer Anteil</b>	<b>100</b>	9	5	4
<b>Verhältnis</b>	<b>1,3</b>	1,3	0,4	1,6
<b>männlich : weiblich</b>				
<b>Mittleres Alter zum Diagnosezeitpunkt</b>	<b>8,4</b>	10,6	13,9	9,1

German et al. gaben zu bedenken, daß Karzinome bei FA lediglich seit Mitte der 60er Jahre dokumentiert seien<sup>106</sup>, koinzident zur Einführung der Androgentherapie, und folgerten hieraus, daß Androgene maligne Tumoren hervorrufen. Tatsächlich aber erhielten viele Patienten, die eine Leukämie oder ein Karzinom entwickelten, niemals Androgene; somit könnte die einzige Rolle der Androgene darin bestehen, den Patienten zu ermöglichen, lange genug zu überleben, um einen malignen Tumor zu entwickeln (Tab. 8). Man glaubte sogar, daß ein einziges Gen für FA ein Risiko für die Entwicklung von malignen Tumoren sei. Garriga und Crosby fanden eine erhöhte Anzahl von Leukämiefällen in FA–Familien, und Swift berichtete über eine Prädisposition für Karzinome bei Heterozygoten.<sup>262, 263</sup> Diese Analysen wurden später von ursprünglich acht auf 25 Familien durch Swift et al.<sup>264</sup> und 15 Familien durch Potter et al.<sup>201</sup> ausgeweitet; beide Untersuchungen fanden jedoch keine Erhöhung im Auftreten von Karzinomen.

Eine andere Erkrankung, der man ein erhöhtes Auftreten bei FA–Heterozygoten nachsagt, ist der Diabetes mellitus.<sup>173, 261</sup>

Die früheren fehlerhaften Schlüsse, bezogen auf die Krebshäufigkeit bei Heterozygoten, sind zurückzuführen auf eine geringe Anzahl von Untersuchten, eine inkorrekte Zuweisung von FA–Heterozygoten und eine ausgewählte Selektion.

### **1.12.1 Leukämie**

Leukämie wurde in rund 70 Fällen beschrieben und dies repräsentiert fast 10 Prozent der in der Literatur angegebenen FA–Patienten (Tab. 8). Dies ist ähnlich der Häufigkeit, die bei der IFAR angegeben worden ist.<sup>22</sup> In einer Studie von 44 Patienten entwickelten 9 eine Leukämie (20 Prozent) und fünf andere waren präleukämisch. Siebzehn aller beschriebenen Fälle mit Leukämie hatten keine vorangehende aplastische Anämie, und eine FA wurde erst nach Auftreten der Leukämie diagnostiziert. Diese 17 Patienten, plus 16, die eine Panzytopenie hatten, erhielten niemals Androgene. Ein neuer Bericht erwähnt zwei zusätzliche Patienten, welche sich mit einer akuten myelo–monozytären Leukämie präsentierten, bei welchen aber die Diagnose einer FA erst nach erfolgter Knochenmarkstransplantation gestellt worden ist; sie entwickelten im Verlauf toxische Schäden von der erfolgten Therapieform. Retrospektive Analysen fanden heraus, daß diese Patienten eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit aufwiesen.<sup>122</sup>

Diese Beispiele unterstützen ein Argument (obwohl ein sehr teures), in allen Fällen einer myeloischen Leukämie, insbesondere bei Kindern, eine Untersuchung auf Chromosomenbrüchigkeit einzuleiten. Ebenso sollten Chromosomenbruchstudien bei Patienten durchgeführt werden, die ausgesprochen sensitiv auf eine Chemotherapie reagieren.

Ein neuer Bericht beschreibt einen Patienten mit akuter nonlymphozytischer Leukämie (ANLL) im 22. Lebensmonat, einer Residualzytopenie nach Beendigung der Chemotherapie und der Diagnose einer FA durch Bruchanalyse acht Jahre später.<sup>215</sup> Die charakteristischen Merkmale von FA-Patienten mit Leukämie sind mit der Gesamtgruppe verglichen worden, wie in Tabelle 8 zu sehen ist.

Das Männer : Frauen-Verhältnis beträgt 1,3 : 1. Fanconi-Anämie wurde in der Gruppe mit eventueller Entwicklung einer Leukämie in einem mittleren Lebensalter von 10,6 Jahren diagnostiziert; die Diagnosestellung einer Leukämie erfolgte im Mittel in einem Alter von 14,5 Jahren. Der Anteil der Patienten über 16 Jahren zum Diagnosezeitpunkt war in der leukämischen Gruppe höher (21 Prozent verglichen mit 10 Prozent insgesamt) und umfaßt auch ältere Patienten, bei denen die FA erstmalig mit Auftreten der Leukämie diagnostiziert wurde.

Obwohl die häufigste Form der Leukämie bei Kindern die lymphozytische ist, sind fast alle bei der FA berichteten Formen myeloisch. Zwei Fälle von akuter lymphozytischer Leukämie (ALL) sind beschrieben worden, ebenso drei andere erwähnt<sup>2, 22, 251, 277</sup>, obwohl es in den Berichten nicht ganz klar zu entnehmen ist, ob es sich tatsächlich immer um ALL handelt. Einige Patienten wurden in mehr als einer Publikation diskutiert, und so übersteigt die Zahl der publizierten Berichte von Patienten mit FA und Leukämie wahrscheinlich die tatsächliche Anzahl der Fälle und bringt Konfusion in detaillierte Analysen.

Die Behandlung der Leukämie bei FA ist nicht zufriedenstellend und Todesfälle treten gewöhnlich in den ersten 2 Monaten nach Diagnosestellung auf. FA-Patienten mit Leukämie sind außergewöhnlich sensitiv auf toxische Effekte der Chemotherapie, wie bereits weiter oben besprochen hinsichtlich der Wirkstoffe, die die Schäden an der DNA vergrößern. Die Kombination aus schwieriger leukämischer Histologie (beispielsweise myeloisch), dem Defekt der DNA-Reparaturmechanismen und einem Fehlen von Knochenmarksreserven liefert keine gute Prognose. Eine offenbare Langzeitremission dauerte mehr als 9 Jahre an.<sup>49, 153</sup>

Es gab einen 2-Jahres-Überlebenden nach einer reduzierten Dosis von Chemotherapie, welcher später einer Varizelleninfektion erlag.<sup>24</sup>

Eine Knochenmarkstransplantation von einem nichtverwandten Spender wurde ohne Erfolg bei einem Patienten versucht.

Obwohl das mittlere Überlebensalter für Leukämie ähnlich dem für die FA insgesamt ist, verläuft die Neigung der Überlebenskurve für diejenigen mit Leukämie leicht steiler. 81 Prozent der 73 Patienten sind bei Veröffentlichung der Berichte bereits verstorben, so daß ein weiteres Follow-up für die meisten nicht möglich gewesen ist. Werden alle FA-Patienten eine Leukämie entwickeln, wenn sie nicht schon zuvor an der aplastischen Anämie verstorben sind ? Wahrscheinlich nicht, weil ältere Patienten einem zusätzlichen Risiko des Auftretens von anderen malignen Erkrankungen ausgesetzt sind. Jedoch können nur prospektive Langzeitstudien diese Frage ausreichend beantworten.

### 1.12.2 Präleukämie

Einige FA–Patienten hatten Syndrome, die als Myelodysplasie, refraktäre Anämie oder Präleukämie bezeichnet wurden. Einige davon entwickelten sich in eine voll ausgeprägte Leukämie, aber die meisten starben ohne Leukämie oder wurden lediglich in ihrer "präleukämischen" Phase erfaßt. 26 hatten klonale zytogenetische Abnormalitäten im Knochenmark, aber initial keine Leukämie, und nur fünf entwickelten eine Leukämie. Die meisten der Patienten hatten myelodysplastische Syndrome (inklusive eines Falles ohne eine klonale Abnormalität), aber vier hatten ein normales Knochenmark und drei waren offenbar aplastisch.<sup>42, 55, 81, 96, 161, 192, 219, 226, 258, 267</sup>

Genetiker tendieren dazu, die Bezeichnung Präleukämie allen denjenigen Patienten zu geben, deren Knochenmark eine klonale zytogenetische Abnormalität der Typen aufweist, wie sie auch bei Leukämien beobachtet werden. Historisch gesehen diagnostizierten Hämatologen eine Präleukämie bei Patienten mit Zytopenie im peripheren Blut mit gewöhnlich hyperzellulärem Knochenmark (refraktäre Anämie oder Myelodysplasie). Das Mark zeigt hierbei eine Dyserythropoese und/oder Dysmyelopoese und das klinische Bild ist das einer "ineffektiven Hämatopoese". Bennett et al. klassifizierten diese Erkrankungen für die Französisch–Amerikanisch–Britische (FAB) Kooperationsgruppe<sup>41</sup>:

- 1. refraktäre Anämie (RA):** Anämie und Retikulozytopenie mit normalem oder hyperzellulärem Knochenmark, Erythrozytenhyperplasie und/oder Dyserythropoese und weniger als 5 Prozent Blastozyten;
- 2. refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)** umfassen mehr als 15 Prozent;
- 3. refraktäre Anämie mit übermäßigen Blasten (RAEB),** hyperzellulärem Knochenmark mit Dysgranulopoese, Dyserythropoese und/oder Dysmegakaryozytopenie plus 5 bis 20 Prozent Knochenmarksblasten und unter 5 Prozent zirkulierende Blasten;
- 4. chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)** mit absoluter Monozytose, erhöhter Monozytenzahl im Knochenmark und weniger als 5 Prozent zirkulierender Blasten; und
- 5. refraktäre Anämie in Transformation (RAEBIT)** mit mehr als 5 Prozent Blasten im Blut und 20 bis 30 Prozent Blasten im Knochenmark, Auerstäbchen und der noch nicht passenden Zuordnung in die AML–Typen M1 bis M6.

Die Abkürzungen für myelodysplastische Syndrome (MDS) werden genetisch zugeordnet; MDS ist sehr selten bei Kindern, und bei einem Patienten wurde eine FA erst zum Zeitpunkt der Behandlung auf eine RAEB diagnostiziert.<sup>167</sup>

Es gibt kein übereinstimmendes Muster für die involvierten Chromosomen bei FA–Patienten mit Leukämie, obwohl Deletionen oder Zusätze der Chromosomen 1, 2, 6 und 7 häufiger als andere vorkommen; es gibt Teil– oder Komplettdelationen, Translokationen und Markerchromosomen. Details der zytogenetischen Befunde finden sich in den Literaturhinweisen und in einer Zusammenfassung von Berger et al.<sup>47</sup> Klone fluktuierten manchmal, oder verschwanden, tauchten wieder auf oder wurden ersetzt durch andere nicht–in–Beziehung–stehende Klone.<sup>42, 267</sup>

Fünf (19 Prozent) entwickelten eine Leukämie drei Jahre nach Entdeckung des klonalen Musters und starben nach 7 bis 15 Monaten, wogegen die anderen nach 12 Jahren noch keine Leukämie entwickelt hatten. Fünf erhielten eine Knochenmarkstransplantation, vier starben innerhalb von 2 Monaten, während einer über 8 Jahre überlebte.<sup>96</sup>

Zwei starben durch Zahnfleisch- und Nierenkrebs nach 3 bis 5 Jahren.<sup>55, 219</sup> Neun andere starben, die meisten durch Infektionen, 1 bis 12 Jahre nach dem klonalen Befund. Sechs, welche nicht transplantiert wurden, waren zur Zeit des Berichtes noch am Leben, 1 bis 3 Jahre nach Feststellung des Klons. Die Signifikanz der klonalen zytogenetischen Abnormalitäten bei Patienten mit FA, welche keine erhöhten Blastenzahlen aufweisen, ist zur Zeit noch unbekannt. Der gelegentliche Verlust solcher Marker unterstützt zusätzlich unsere Ungewissheit bezüglich ihrer Relevanz. Während das Knochenmark normalerweise von einer kleinen, aber wechselnden Anzahl von Stammzellen ausgefüllt wird<sup>267</sup>, und solange zufällige Abnormalitäten bei FA-Patienten in vielen Zellen auftreten können, ist es wahrscheinlich, daß der "Klon" lediglich die begrenzte Zahl von Vorläuferzellen reflektiert, welche zu gegebener Zeit aktiv sind. Klonale zytogenetische Abnormalitäten sind auch bei erworbener aplastischer Anämie beschrieben worden<sup>231</sup>; Patienten erhielten Knochenmarkstransplantationen und diese reduzierten das Potential zur Entwicklung einer Leukämie. Molekulare Proben identifizierten eine X-Inaktivierung und somit klonale Hämatopoese in 20 bis 80 Prozent der weiblichen Patienten mit aplastischer Anämie<sup>143, 274</sup>; die prognostische Signifikanz dieser Klonalität ist noch nicht bekannt. Drei Patienten hatten ein Sweet-Syndrom (akute neutrophile Infiltration der Haut, oft assoziiert mit malignen Tumoren). Alle hatten ein myelodysplastisches Knochenmark und zwei hatten klonale chromosomale Abnormalitäten. Die Hautinfiltrate sprachen gut auf Prednisolon an, aber eine kontinuierliche Behandlung war notwendig. Diese unterscheidet sich von den Antworten bei nicht-FA Patienten mit Sweet-Syndrom, wo es gewöhnlich zu einem vollständigen Verschwinden der Symptome nach Ansetzen der Steroidbehandlung kommt.

### **1.12.3 Karzinome**

Von 42 Patienten (5 Prozent) wurden andere maligne Tumoren berichtet als Leukämie und Lebertumoren. Die Gruppe mit Karzinomen unterscheidet sich von der gesamten FA-Population (Tab. 8) in verschiedenen Kategorien. Es gibt ein Übergewicht an Frauen (das Männer : Frauen-Verhältnis beträgt 0,4 : 1) aufgrund der Prävalenz von gynäkologischen Tumoren. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer FA betrug im Durchschnitt 14 Jahre in der Karzinomgruppe, wobei 34 Prozent 16 Jahre und älter waren. Sechs hatten keinerlei aplastische Anämie, und diese sowie 11 weitere erhielten niemals Androgentherapie. Alle bis auf zwei Tumoren entwickelten sich bei Patienten, die mindestens 10 Jahre alt waren, und das Durchschnittsalter betrug 23 Jahre.

Die jüngeren Patienten waren ein vier Monate altes Kind, welches ein Knochenmarkslymphom hatte, und ein anderthalbjähriges Kind, welches einen Wilms tumor und ein Medulloblastom entwickelte, beides unübliche Tumoren bei der FA.<sup>97, 275</sup>

Die meisten anderen Tumoren waren Plattenepithelkarzinome. Es gab 46 Karzinome bei 42 Patienten (Tab. 9).

**Tabelle 9 : Karzinome bei Fanconi–Anämie**

Karzinomlokalisierung	Anzahl Patienten	Literaturhinweise
<i>Oropharynx</i>	17	96, 121, 127, 145, 146, 151, 175, 179, 206, 219, 229, 252, 253, 273
<i>Gastrointestinaltrakt</i>	13	3, 84, 86, 104, 128, 130, 150, 155, 179, 208, 211, 265, 266
<i>gynäkologisch</i>	9	13, 18, 83, 137, 145, 188, 282
<i>Andere</i>	7	13, 55, 76, 203, 232, 275

Die Mehrzahl der Tumoren waren gastrointestinale, vom Oropharynx bis zum Anus, mit Zunge und Ösophagus als die am häufigsten betroffenen Regionen. Die nächsthäufigsten sind gynäkologische Tumoren (Vulva, Cervix und Mamma), von welchen sich viele bis zum Anus und Gastrointestinaltrakt ausbreiten können. Es gab sieben andere Tumoren, eingeschlossen zwei der Haut. Die meisten der Karzinome hatten ihren Ursprung in Plattenepithelien. Nicht aufgelistet sind hier zwei cerebelläre Tumoren, welche bei Cousins auftraten (ein Astrozytom im Alter von zwei und ein wahrscheinliches Medulloblastom im Alter von 5 Jahren). Kombinationen beinhalten solche wie Wilmstumor und Medulloblastom <sup>76</sup>, Zahnfleisch– und Ösophagus– <sup>179</sup>, Vulva– und Zungen– <sup>146</sup>, Zungen– und Leberkarzinom <sup>121</sup>, Ösophagus– und Leberzellkarzinom <sup>155</sup> sowie Haut–, Cervix–, Zungen– und Leberkarzinom, alle bei einer einzigen Frau. <sup>13</sup> Tabelle 8 zeigt, daß Karzinome eine Erkrankung der älteren FA–Patienten sind, die nicht an aplastischer Anämie, Leukämie oder Lebererkrankung versterben. Das vorhergesagte mittlere Überlebensalter für diejenigen, die ein Karzinom haben, beträgt 28 Jahre, ein Alter, in welchem bereits 80 Prozent der Gesamtgruppe der FA–Patienten verstorben ist. Im Mittel sind es 15 Jahre nach Diagnosestellung einer FA, also ebenso zu einem Zeitpunkt, an welchem wiederum über 80 Prozent der FA–Patienten verstorben ist. Eine besondere Sorge der älteren weiblichen FA–Patienten ist das erhöhte Risiko für gynäkologische Tumoren. Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung eines malignen Tumors beträgt im Durchschnitt weniger als 8 Monate. Bei einem Patienten wurde ein Bronchialkarzinom erst nach seinem Tod durch Verbluten entdeckt. <sup>232</sup> Eine andere Patientin entwickelte ein Mammakarzinom mit 26 Jahren und starb an Metastasen 3 Jahre später. <sup>137</sup> Die Behandlung dieser Tumoren ist schwierig aufgrund der erhöhten Toxizität der Chemo– und Radiotherapie; ein chirurgischer Eingriff wird, wann immer möglich, durchgeführt. Die meisten Patienten starben allerdings zum Zeitpunkt der Aufnahme in eine Studie.

Beachtung sollte den Tumoren geschenkt werden, die bei Patienten beobachtet wurden, die eine Knochenmarkstransplantation erhalten hatten (Tabelle 6). Drei dieser Patienten waren 11 oder 12 Jahre alt, jünger als das Alter, in dem diese Tumoren gewöhnlich auftreten. Obwohl die Anzahl dieser Patienten klein ist, kann die Kombination von Immunsuppression und Bestrahlung bei Patienten mit einem mutmaßlichen Defekt der DNA–Reparaturmechanismen das Risiko für das Auftreten von malignen Tumoren erhöhen. <sup>283</sup> Gleichzeitig werden die Überlebenden einer Transplantation länger leben und nicht an aplastischer Anämie oder Leukämie versterben, und somit einen weiteren Entwicklungsschritt im Krankheitsspektrum, die Karzinome, offenbaren.

### 1.12.4 Lebererkrankungen

Lebererkrankungen, meist Lebertumoren sowie Peliosis (Blutlakunen), wurden bei 36 Patienten (4 Prozent) berichtet. Das Verhältnis Männer : Frauen beträgt 1,6 : 1 und das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt der FA liegt bei 9 Jahren (Tabelle 8), was bedeutet, daß diese Gruppe sich von der allgemeinen FA-Gruppe nicht unterscheidet. Das Alter, in welchem Leberkomplikationen auftauchen, beträgt im Mittel 16 Jahre, obwohl die Spannweite sehr groß ist und die ältesten Patienten mit umfaßt. Zu guter Letzt: zwei Patienten erhielten keine vorhergehende Androgenbehandlung, einer mit Leberkoma<sup>234</sup>, der andere mit metastasierendem hepatozellulärem Karzinom<sup>57</sup>, und somit könnte argumentiert werden, daß die Androgenbehandlung selbst das Risiko für Lebererkrankungen bei FA-Patienten erhöht. Die verschiedenen Typen der Leberbeteiligung sind in Tabelle 10 herausgestellt.

**Tabelle 10 :** Lebererkrankungen bei Fanconi-Anämie

Erkrankungstyp	Anzahl Patienten	Literaturhinweise
<i>hepatozelluläres Karzinom</i>	<b>14</b>	1, 49, 54, 57, 121, 140, 148, 152, 155, 171, 172, 187, 205, 246, 283
<i>Hepatom</i>	<b>4</b>	34, 48, 49, 88, 133, 183, 200, 219
<i>"benignes" Hepatom</i>	<b>2</b>	193, 260
<i>Adenom</i>	<b>7</b>	49, 65, 92, 101, 152, 174, 228
<i>nicht beschriebener Tumor</i>	<b>2</b>	183, 228
<i>Leberkoma</i>	<b>1</b>	234
<i>Peliosis hepatis</i>	<b>7</b>	10, 35, 148, 163, 176, 177
<i>Peliosis + Tumor</i>	<b>6</b>	34, 48, 49, 155, 172, 183, 200, 246
<i>fokale noduläre Hyperplasie</i>	<b>1</b>	172
<b>Gesamt</b>	<b>44</b>	

Die häufigsten sind das hepatozelluläre Karzinom, gefolgt von gutartigen Tumoren und Adenomen der Leber. Ein Patient hatte ein Zungengrundkarzinom<sup>121</sup>, einer ein Ösophaguskarzinom<sup>155</sup> und vier hatten Leukämie.<sup>49, 183, 193, 219</sup>

In mindestens zwei Fällen wurden die Lebertumoren erst nach einer Untersuchung postmortem festgestellt.<sup>88, 92</sup>

Die Unterbrechung der Androgentherapie, alleine oder kombiniert mit einer Knochenmarkstransplantation, kann zu einer Rückbildung der Tumoren oder der Peliosis führen.<sup>148, 228</sup> Eine operative Entfernung der Tumoren wurde gelegentlich unternommen, wenn es sich um einen einzigen großen Tumor handelte.

Die Prognose bei Lebertumoren ist sehr schlecht und über 85 Prozent starben bereits zum Zeitpunkt der Berichtsveröffentlichung. Die angenommenen Überlebenszeiten zeigen, daß die Patienten mit Lebererkrankungen zahlenmäßig nicht von der gesamten FA-Gruppe zu unterscheiden sind. Die durchschnittliche Überlebenszeit ab Diagnosestellung des Tumors betrug weniger als 4 Monate, mit nur einem einzigen Patienten, der erst mehr als 6 Monate nach Diagnose eines Lebertumors verstorben ist.<sup>140, 205</sup>

Jedoch waren die Todesfälle nicht direkt auf die Lebertumoren zurückzuführen, sondern auf Infektionen oder Blutungen bei Patienten mit aplastischer Anämie, Leukämie oder anderen malignen Tumoren. Die pathologische Unterscheidung zwischen Adenom und hepatozellulärem Karzinom war nicht immer klar und kann eine zelluläre Dysploidie aufzeigen, welche bei FA-Patienten häufiger als tatsächliche Malignität gesehen werden kann. Die Tumoren sind gewöhnlich nicht klinisch maligne im Sinne eines invasiven Wachstums oder der Bildung von Metastasen.

Weil es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lebererkrankungen und der Einnahme von Androgenen bei der FA zu geben scheint, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle dieser Patienten unter der Behandlung mit Leberfunktionstests alle 2 bis 3 Monate und Leberultraschalluntersuchungen alle 6 bis 12 Monate, verbunden mit Routineblutuntersuchungen und körperlichen Untersuchungen.

### **1.12.5 Zusammenfassung der malignen Tumoren bei FA**

Das Risiko bei FA-Patienten eine Leukämie, einen Lebertumor oder andere Karzinome zu entwickeln, beträgt mindestens 20 Prozent in den Literaturangaben, obwohl die tatsächliche Wahrscheinlichkeit durch eine übermäßige Berichterstattung verschleiert sein könnte. Es ist ein wichtiges Risiko, vor allem bei älteren Patienten, seit das Durchschnittsalter, in welchem die Malignome diagnostiziert werden, jenseits des Überlebensalters von 50 Prozent der FA-Patienten liegt. Die Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Kombination aus Androgenen, besserer unterstützender Therapie, Knochenmarkstransplantationen und vielleicht die Therapie mit Cytokinen in näherer Zukunft, kann zu einer größeren Zeitspanne führen, in der Malignome auftreten können. Zusätzlich könnte FA bei Patienten mit aufgetretenen malignen Tumoren ohne andere Stigmata der FA durch die Chromosomenbruchanalyse aufgedeckt werden. Bedenken über die Entwicklung von malignen Tumoren bei älteren Patienten können nicht als Kontraindikation für eine aggressive Behandlung wie z. B. die Knochenmarkstransplantation verwendet werden, obwohl die zellreduzierende Chemotherapie und Bestrahlung selbst das Risiko für die Entwicklung maligner Tumoren erhöhen kann. In gewisser Weise könnte heutzutage die aplastische Anämie als das einzige Problem bei FA-Patienten betrachtet werden.

### **1.13 Fragestellung**

Bisher sind in der Literatur sehr wenig Langzeitbeobachtungen von individuellen Krankheitsverläufen verfügbar. Es war Aufgabe dieser Arbeit, den Krankheitsverlauf einer jetzt 20-jährigen Patientin in allen Einzelheiten zu dokumentieren. Dabei sollte insbesondere die Interaktion zwischen Krankheitsverlauf und therapeutischen Maßnahmen untersucht werden. Da für die meisten FA-Patienten kein geeigneter Knochenmarkspender zur Verfügung steht, sind diese Patienten auf eine konventionelle Therapie angewiesen. Es soll im Rahmen dieser Arbeit daher belegt werden, inwieweit konventionelle Therapieansätze den Krankheitsverlauf modulieren können.

## **2. Die Patientin und die verwendeten Methoden**

### **2.1 Patienten**

C. und R. D. aus U.–S. haben drei Töchter: S. N., E. und V..

Gleich zwei von ihnen, die heute 20-jährige S. N. und die 14-jährige V. sind von der Fanconi–Anämie betroffen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der langjährigen Krankheitsgeschichte von S. N., basierend auf ihren eigenen Angaben, den Angaben ihrer Familie sowie im besonderen den zahlreichen Hintergrundinformationen, die ihr Vater in mühevoller Kleinarbeit gesammelt hat.

C. und R. D. sind Initiatoren und Mitbegründer der "Deutschen Fanconi–Anämie–Hilfe e.V.", einem bundesweiten Betroffenenverband.

### **2.2 Interviews**

Die Deutsche Fanconi–Anämie–Hilfe organisiert einmal im Jahr ein Treffen für alle betroffenen Familien, deren Angehörige und alle, die sich dafür interessieren in der Rhön. Es finden wissenschaftliche Vorträge statt, bei denen die betroffenen Familien Fragen stellen können. Sie können untereinander ihre Erfahrungen, die sie gemacht haben, austauschen und über viele Fragen, die sich ihnen stellen diskutieren. Dort hatte ich zum ersten Mal die Gelegenheit mit der Familie D. Kontakt aufzunehmen.

Wenige Wochen später habe ich sie dann in U.– S. zu Hause besucht, wo ich einige Tage bei ihnen verbrachte. Dabei konnte ich mit allen Mitgliedern der Familie persönliche Gespräche und Interviews führen, insbesondere mit S. N. und ihren Eltern.

Währenddessen machte ich mir schriftliche Notizen, die zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet wurden.

Ein zweiter Besuch bei der Familie Ende Juli 98 gab Gelegenheit zu weiteren ausführlichen Gesprächen mit allen Familienmitgliedern, die mit einem Video–Camcorder aufgezeichnet wurden. Der Vorteil lag darin, daß ein ungezwungenes und vor allem ungestörtes Gespräch möglich war, ohne daß man als Interviewer durch permanentes Mitschreiben abgelenkt worden wäre. Die Gesamtlauzeit betrug hierbei 240 Minuten. Später konnte ich dieses umfangreiche Material in aller Ruhe am eigenen Bildschirm zu Papier bringen.

Einige Eindrücke von der Familie D. vermitteln die folgenden, von S. N. persönlich ausgesuchten Photoaufnahmen:

**Bild 1** : Aufnahme der gesamten Familie D. zu Ostern im April 1997  
(vorne links : S. N.; hintere Reihe von links nach rechts: R. D.,  
E., V. und die Mutter C. D.)



**Bild 2** : S. N. im Frühjahr 1998



## **2.3 Datenerfassung**

Die bearbeiteten Daten, also die über die Jahre hinweg vom Vater R. D. gesammelten und dokumentierten Blutwerte, wurden mir freundlicherweise als komplett fotokopierte Unterlagen zur Auswertung überlassen. Ich konnte sie somit in entsprechender chronologischer Reihenfolge und zu interessierender Bedeutung, z.B. im Verlaufe einer Therapieform, in mein eigenes Tabellensystem eingeben. Die Grundlage hierfür lieferte das Benutzer-Programm "Works for Windows 3.1" am verwendeten PC.

## **2.4 Statistik**

Eine statistische Ausarbeitung der erhobenen Daten erfolgte ebenfalls mit Hilfe des bereits erwähnten Benutzerprogramms, sowie zur weiteren Absicherung des statistisch erfassten Datenmaterials unter Zuhilfenahme des Spezialprogrammes PCS 2.1.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Interviews mit den Eltern

#### 3.1.1 Der Bericht des Vaters

Dieses Interview, aufgezeichnet auf Video, fand während der Gabe einer Thrombozytentransfusion im KH W.–H. statt. Beteiligt waren der Vater, S. N. sowie ich selbst, nebst meinem Mann als Kameraführenden.

Wiedergegeben ist **die wörtliche Rede des Vaters** :

S. N. war etwa 5 Jahre alt als das Nasenbluten begann. Das war recht schwerwiegend. Es hat lange und schwer geblutet. Die Ärzte haben gesagt, das sei kein großes Problem. Das gibt sich wieder. Das kommt immer mal wieder bei Kindern vor. Sie gaben verschiedene Empfehlungen, wie kalten Waschlappen in den Nacken und ähnliches. Aber das Nasenbluten war nicht in den Griff zu bekommen. Außerdem fielen uns verstärkt blaue Flecken auf, wenn sie sich leicht stieß, viel stärker als man sie sonst normalerweise kennt. Und sie klagte auch über Schmerzen in den Gelenken. Wir haben dann oft die Ärzte gefragt, ob man nicht einmal ein Blutbild machen soll. Meine Mutter hatte auch Gelenkrheumatismus und wir hatten Sorgen, daß N. auch so etwas haben könnte. Dann ist ein Blutbild gemacht worden und noch am selben Abend, als das Blut abgenommen worden ist, hat uns der Arzt angerufen und uns gesagt, daß er uns nicht unnötig beunruhigen wollte, aber das Blutbild müsse noch einmal wiederholt werden, da stimme etwas nicht. Ich habe aber nicht locker gelassen und merkte, wie mir beim Sprechen ganz anders wurde. Es war auf einmal wie in einem Film, ich wußte nur, es geht jetzt um uns selbst und um unser Kind. Ich merkte dann doch, daß er sich Sorgen machte. Das Blutbild sei so schlecht, daß man davon ausgehen müßte, daß es Leukämie sein könnte. Ich dachte, das muß ein Irrtum sein. Das kann nicht sein. Unser Leben ist bislang ganz normal gewesen, es kann nicht auf einmal so was sein. Es wird sich bestimmt als Mißverständnis herausstellen. Die Kontrolluntersuchung war dann aber auch so, es war sogar etwas schlechter als am Tag vorher. Die Thrombozyten lagen bei ca. 20 000 / $\mu$ l, der Hb bei ca. 8 g/dl, die Leukozyten waren auch deutlich erniedrigt bei ungefähr 3000–4000 / $\mu$ l. Der Arzt hat gesagt, daß auf jeden Fall das Knochenmark untersucht werden müßte. C., meine Frau, war zu dieser Zeit gerade schwanger mit V.. Bei den ersten beiden Schwangerschaften war es zu Frühgeburten gekommen, so daß wir bei V. auch Sorge hatten, daß sie zu früh geboren werden würde. Jede Hektik und Aufregung also nicht gut für C. war. Ich habe dann auch entschieden, ihr davon erst mal nichts zu erzählen, weil ich schon mit dem Arzt am Telefon gesprochen und ihr nichts davon gesagt habe. Aber als dann zwei Wochen später das Knochenmark untersucht werden sollte, ging es gar nicht mehr, es geheim zu halten. Die Knochenmarkuntersuchung hatte dann zum Glück ergeben, daß es keine Leukämie ist. Wir waren einerseits sehr erleichtert, andererseits hieß es aber nicht, daß sie nichts hat, sondern sie habe eine schwere aplastische Anämie. Und das sei nicht besser als eine Leukämie, weil man gar nicht weiß, wie man das behandeln soll.

Eine Chemotherapie könne man nicht machen und was so genau das Beste wäre, wußten die Ärzte hier im Krankenhaus auch nicht.

Es hat dann etwa ein halbes Jahr gedauert, daß die Blutwerte immer schlechter wurden und N. es auch immer schlechter ging. Sie hatte immer mehr Infekte, z. B. auch eine schwere Mundschleimhautentzündung. Bis dann auch die ersten Transfusionen nötig wurden. Dann war die Frage, ob sie ein bestimmtes Medikament bekommen soll, daß wohl aus Pferdeserum gewonnen wird.

Nachdem wir aber mit den Bluttransfusionen das Gefühl hatten, es geht ihr ganz gut, geriet das Medikament schnell in Vergessenheit. Die Nasenblutungen blieben jedoch weiter ein großes Problem. Es wurde immer schlimmer. Es hat 5 Monate nach der ersten Transfusion gedauert, bis dann wieder eine nötig war. Ab dann jedoch in immer kürzer werdenden Abständen. Es wurde schon damals über Knochenmarks–transplantation gesprochen, daß diese das Einzige wäre, womit man den Kindern helfen könnte. Wir haben dann bei uns gesucht in unserer Familie. Es sah dann danach aus, als ob mein Knochenmark für die N. ganz gut passen könnte, aber nähere Untersuchungen von weiteren HLA–Untergruppen zeigten dann, daß es überhaupt nicht passen würde.

Daß wir dann auf die Fanconi–Anämie gekommen sind, das hat dann noch eine ganze Weile gedauert, wirklich 2 Jahre nach der Diagnose "schwere aplastische Anämie". V. war inzwischen geboren und fast zwei Jahre alt. Da war uns aufgefallen, daß bei V. die Daumen nicht ganz normal gewachsen waren, wie das eigentlich der Fall sein mußte, wobei uns schon bei S. N.'s Geburt aufgefallen war, daß ihre Daumen leicht fehlgebildet waren.

In der Zwischenzeit hatten wir über Unibibliotheken über schwere aplastische Anämien nachgelesen und hatten festgestellt, daß es eben bestimmte aplastische Anämien gibt, die vererbt sind und eine der vererbten aplastischen Anämien, die sogenannte Fanconi–Anämie – das war das erste Mal, daß wir das gehört hatten – in Verbindung gebracht wird mit angeborenen Fehlbildungen, unter anderem die Fehlbildungen an den Daumen.

Da war uns schon bei S. N. mehrfach der Gedanke gekommen: "und was ist, wenn es jetzt die vererbte Form ist, die Fanconi–Anämie ?".

Die Ärzte, die wir fragten, sagten, die Fehlbildungen, die sie von Fanconi–Anämie kennen sehen ganz anders aus. Das sind dann schwere Fehlbildungen. Da fehlen dann die Speichen am Unterarm. Die Kinder sind schwer fehlgebildet. Das kann auf keinen Fall sein und wir sollen uns nicht verrückt machen.

Als V. wuchs und wir sahen, daß auch ihre Daumen nicht stimmten und wir uns immer mehr Sorgen machten, haben wir beide Daumen nebeneinander gehalten und gesehen, daß sie fehlgebildet waren, wenn auch leicht. Aber sie waren fehlgebildet. Wir haben dann nicht lockergelassen und haben erfahren, daß es in Ulm eine Frau Professor K. gibt, die sich mit hämatologischen Krankheiten auskennt, eben auch mit Fanconi–Anämie. Wir haben sie angerufen und sie hat zum ersten Mal nicht so reagiert, daß sie versucht hat, uns unseren Kontakt auszureden und uns einfach zu beruhigen. So wie man denkt: "Das sind Eltern, die haben jetzt schon was Schweres durchgemacht und sind jetzt ganz panisch und haben Angst, das andere Kind könne womöglich das Gleiche haben." Das kennen die Ärzte sehr gut und möchten so reagieren, daß sie Eltern beruhigen. Aber Frau K. hat unsere Sorge ernst genommen und hat sofort ganz konkret gesagt, an welche Stelle wir uns wenden können, um diesem Verdacht nachzugehen. Und es war eben die Frau Professor S.– K. in Heidelberg, die eine sogenannte Chromosomenbruchanalyse macht.

Frau K. sagte uns damals schon, daß eine typische Erscheinung bei der Fanconi–Anämie sei, daß sich die Chromosomen in den Blutzellen der Patienten sehr auffällig verhalten, wenn sie mit Zellgiften in Verbindung gebracht werden. Das habe ich aber erst im Nachhinein gelernt, daß das eine Mitomycin und das andere DNB heißt. Diese Stoffe sind im Grunde toxisch für jede Blutzelle, wenn sie in einer bestimmten Konzentration gegeben werden, also auch für Gesunde. Aber bei Fanconi–Anämie–Patienten schon in wesentlich niedrigerer Konzentration.

Das war zu diesem Zeitpunkt das einzige Ausschlußkriterium für Fanconi–Anämie. Wir haben dann von allen drei Kindern Blut nach Heidelberg geschickt. Bis dahin haben wir gedacht, daß E. und V. gesund sind und haben das Ganze nur gemacht, um uns selber zu beruhigen. Wir dachten, wir machen jetzt diese Untersuchung und hören dann, wir haben uns geirrt, dann sind wir beruhigt und können uns auf N.

konzentrieren. Dann hat es irrsinnig lang gedauert bis wir den Befundbericht bekommen haben, ich glaube 18 Wochen. In dieser Zeit haben wir uns viele Sorgen gemacht. Und als dann der Befund kam, war es tatsächlich so, daß auch V. diese vererbte Form der schweren aplastischen Anämie – also die Fanconi–Anämie – hat. Die Kinder waren also mit Fanconi–Anämie diagnostiziert.

Wir hatten natürlich das Gefühl, den Ärzten zu sagen "ätsch, wir haben Recht gehabt", aber uns wäre natürlich viel lieber gewesen, die Ärzte hätten Recht gehabt. Aber im Grunde hat schon in dieser Zeit angefangen, tja, unsere Erkenntnis, daß es Dinge gibt, die offensichtlich auch für Ärzte selten sind oder speziell, daß man sie nicht als Allwissende in Anspruch nehmen darf als Eltern, daß man sich selbst um seine eigenen Belange und die seiner Kinder kümmern muß. Das war das erste Mal, daß wir diese Erfahrung so massiv machen mußten. In den Jahren danach haben wir die immer wieder gemacht und im Grunde denke ich, daß wir geprägt worden sind in diesen letzten 13 Jahren. Es ist eine ganz spezielle Erfahrung, was Ärzte alles nicht wissen, oder sich auch täuschen oder ganz schwere Fehler machen können. Daß es wichtig ist, besonders bei einer so seltenen Erkrankung, daß die Patienten oder die Eltern sich so gut es irgendwie geht selber schlau machen. Was mir ganz wichtig ist, auch wenn ich mit anderen Fanconi–Anämie–Eltern spreche, wie in einer Form von Konkurrenz, oder wir können das besser, oder wir trauen Euch nicht über den Weg, oder sind bitter enttäuscht von Euch, oder wir wollen nichts mehr mit Euch zu tun haben, das hat überhaupt keinen Zweck. Eben weil dieses Wissen, was sich Eltern zu dieser Krankheit aneignen können, nur ein sehr schmales, spezielles Wissen ist, und es wäre ein schwerer Fehler, wenn sie so vermessen wären, daß sie sagen würden, ich kann jetzt alles viel besser als die Ärzte. Die Chance, die ich sehe ist die, im Interesse der betroffenen Kinder möglichst wenige Fehler zu machen und sich so gut wie möglich miteinander zu arrangieren. Manchmal ist das nicht leicht für Eltern und Ärzte dahin zu kommen, daß sie sich öffnen und bereit sind so eine spezielle Zusammenarbeit zu leben.

Oft fühlen sich Ärzte in Frage gestellt und angegriffen und hintergangen, und ich weiß nicht was noch alles. Dann trennt sich das alles.

Es gibt auch Ärztinnen und Ärzte mit denen wir zu tun hatten, wo nach einer Weile wirklich guter Vorsätze sich den Ärzten gegenüber zu öffnen, wir merkten, hier gibt es keine Zusammenarbeit, das geht nicht gut. Und ich muß also sagen, daß die Hälfte bis Zweidrittel der Ärzte nach einer gewissen Eingewöhnungs– und Umgewöhnungsphase es gut geschafft haben, sich auf die Zusammenarbeit einzulassen, die wir uns auch wünschen. Und manchmal gibt es da noch Schwierigkeiten, die noch diskutiert werden müssen, aber in der Regel geht das gut.

In den letzten Jahren hat es sich, zumindest hier im Krankenhaus, herumgesprochen, daß eine Familie wie wir, die schon seit so vielen Jahren mit so einer schweren Krankheit zu tun hat, inzwischen durch die Selbsthilfegruppe, die wir gegründet haben, sich inzwischen mit so vielen anderen Familien kurzgeschlossen hat und andere Krankheitsverläufe kennt, daß es schon was ganz Besonderes ist, oder eine ganz eigene Erfahrung ist, mit so einer Familie zusammenzuarbeiten. Daß es nicht leicht mit uns ist, weil wir immer sehr kritisch sind, weil wir immer sehr viele Fragen stellen und alles kontrollieren, egal wer es macht, immer über die Schulter gucken und auch mal eine Sache aus der Hand nehmen und sagen, so geht das nicht, das muß anders gemacht werden ist verständlich. Manche Ärzte können das einfach nicht, aber die meisten haben sich inzwischen darauf eingestellt und sind auch dankbar und froh, daß Dinge, für die sie eigentlich zuständig sind, wir selber machen – im gegenseitigen Einvernehmen. Das funktioniert ganz gut.

Jetzt habe ich aber einen großen Bogen gespannt. Aber gerade gestern war wieder eine Situation, wo es ganz wichtig war. Wir waren nochmals auf der Blutbank in D. und wir, als letzte Instanz, haben festgestellt, daß ein falsches Thrombozytenkonzentrat fast gegeben worden wäre, wenn wir nicht nochmal kontrolliert hätten. N. hat es selbst gemerkt und die Unterlagen, die sie hatte, verglichen mit denen des Spenders, und sie hat gemerkt, daß es nicht übereinstimmte. Wenn sie ein solches Konzentrat bekommt, kann es zu schweren Abstoßungsreaktionen kommen, die extrem lebensbedrohliche bis tödliche Folgen haben können.

**Frage :** Welche Therapie wurde durchgeführt ? Gab es einen Stufenplan ?

**Der Vater :**

Bis auf Bluttransfusionen fiel uns am Anfang nicht sehr viel ein. Das A und O über lange Zeit war eigentlich ihre massivsten Nasenbluten in den Griff zu bekommen. Wenn ich das vergleiche mit 250–300 anderen Fanconi–Anämie–Familien, die ich inzwischen rund um die Welt kenne, dann gehört N. zu den fünf Patienten, die die allerschlimmsten Nasenbluten gehabt haben. Das hat uns jahrelang bis an die Grenzen unserer Kräfte geführt. S. N. auch. Wir mußten ständig transfundieren und tamponieren, manchmal mehrmals täglich mit allen möglichen Nasentamponaden, die es überhaupt auf dem Markt gibt. Wir haben alles ausprobiert, bis wir endlich ein Produkt gefunden hatten, mit dem wir einigermaßen zufrieden waren, das wirklich gute Erfolge erzielt hat. Ein Präparat, was so ähnlich wie gepreßtes Styropor aussieht, was man einsalben kann von den Seiten. Man schiebt es vor bis zu der Stelle, wo man meint es blutet, und spritzt dann Kochsalzlösung in den Schaumgummi hinein, der sich dann auf die Blutungsquelle sanft auflegt. Damit es dann an dieser Stelle gerinnt. Oft ist es, daß Nasenbluten, wenn die Thrombozyten so schlecht sind, vorne oder hinten in den Rachen läuft, dann kleben diese Blutgerinnseltropfen wie Stalaktiten aufeinander und bilden dann in recht kurzer Zeit ein ganz dickes Koagel, was dann fast zu Erstickungs–zuständen führen kann. Wie eine Situation, als man gerade die Tamponade plaziert hatte und N. am Ersticken war, sie die Tamponade ziehen wollte, der Arzt gesagt hat, wenn sie sie jetzt zieht, dann fängt es wieder zu bluten an, und das Thrombozyten–konzentrat sei noch nicht da. Nein, auf keinen Fall dürfe die Tamponade gezogen werden. Da hat sich N. allen zur Wehr gesetzt, sich die Tamponaden gezogen und dann erbrochen, ein so großes Blutkoagel wie eine Kinderfaust.

Das kann doch nicht sein, dachte ich, das kann sie doch nicht im Hals gehabt haben, aber zum Glück ist es raus und sie bekommt wieder Luft.

Sie hat sehr viel erbrochen in dieser Zeit, wenn es massiv geblutet hat und hat dann auch keine Luft bekommen, es war also wirklich sehr bedrohlich. Inzwischen kennen wir sämtliche Komplikationen, die überhaupt vorstellbar sind mit Nasenbluten, und wissen auch wie wir darauf reagieren, aber zum Glück hatten wir seit langem kein Nasenbluten mehr. Aber es war jahrelang das vorherrschende Thema. Und wenn man uns gefragt hätte, was ist Fanconi–Anämie, ich hätte nicht so geantwortet wie heute, daß ich alles schön aufgezählt hätte, sondern ich hätte gesagt, ganz viel Nasenbluten und noch ein bißchen was anderes. Wir hatten Situationen, wo wir wußten, daß auch Tamponaden nicht mehr helfen, auch die guten Tamponaden nicht mehr. Es blutet und blutet, ob wir wollen oder nicht. Wir mußten dann Zeit überbrücken bis zur nächsten Thrombozytenkonzentratgabe, und wir haben dann gewußt, was man machen kann ist nach draußen zu gehen. Die Kälte hat manchmal geholfen, daß die Gefäße in der Nase sich zusammenziehen. Einfach tief Luft durch die Nase ziehen hat schon was gebracht, oder von außen Eiswürfel auf die Nase.

Nach langer Zeit haben wir dann Kontakt bekommen zu einer Selbsthilfegruppe in Amerika. Wir haben erfahren, wie sie dort ihre Kinder behandeln. Dabei wurde häufiger ein Medikament erwähnt, das auch schon hier einmal angesprochen wurde, aber sofort wieder weit weggeschoben wurde, weil man gleichzeitig von sehr schweren Nebenwirkungen berichten mußte. Das war das Oxymetholon. Ein Männlichkeits–hormon, das vor allen Dingen bei Mädchen sehr ungern gegeben wird, weil es zu männlichen Veränderungen führt, wie z. B. verstärkte Körperbehaarung, Muskelbildung, tiefe Stimmlage, Stimmungsschwankungen bis hin zu schlimmen aggressiven Zuständen, und vor allem die Sorge, daß dieses Medikament zu Leberadenomen führen kann. Es wurde damals nicht differenziert, man sagte, Leber–adenome und meinte Leberkrebs, Tumore. Inzwischen wissen wir, daß das Medikament in 10–15% Leberadenome macht, leider auch bei S. N. später, aber sie sind in der Regel nicht bösartig, es sind gutartige Tumore. Wenn ich mir überlege, wieviele Familien mit der Gabe dieses Medikamentes gezögert haben aus Sorge vor diesen Leberadenomen, und wieviele Kinder ohne Oxymetholon, sondern nur mit Bluttransfusionen behandelt wurden und an schweren Komplikationen gestorben sind, und wie viele dieses Oxymetholon schon jahrelang nehmen und nicht gestorben sind, mit relativ guten Blutwerten, zum Teil ohne Transfusionen auskommen, finde ich es im Nachhinein sehr verhängnisvoll, daß diese Informationen nicht in viele Kliniken Deutschlands vorgedrungen sind. Im Grunde sind die Nebenwirkungen dieses Oxymetholons sehr viel eher zu vernachlässigen, wenn man sich anschaut, welchen segensreichen Nutzen es hat. Auch nicht jeder Patient braucht so eine hohe Dosis vom Oxymetholon wie S. N. sie hat, leider hat sie eine sehr hohe Dosis gebraucht, bis es bei ihr angesprochen hat, dann wurde wieder zu schnell zu stark reduziert. Dann hat sie Windpocken bekommen und die Blutwerte sind durch diese primär in den Keller gegangen. Das weiß man leider inzwischen, daß die Viren dieser Erkrankung speziell bei Fanconi–Patienten das Knochenmark ganz extrem schnell in eine Depression bringen können. Das war auch bei S. N. so. Wir mußten das Medikament sehr stark erhöhen. Das Doppelte der Dosis. Es hat dann kein halbes Jahr gedauert, und wir haben dann im Ultraschall die Leberadenome gesehen. Wir haben dann Angst bekommen und wollten dann gleich das Medikament absetzen, auch die Ärzte haben uns dazu geraten, es sofort abzusetzen.

Wir haben uns dann aber nochmal schlau gemacht, mit den Experten in den USA gesprochen, und zwar mit Prof. Shahidi, der quasi als erster Arzt Fanconi–Anämie–Patienten überhaupt diese Männlichkeitshormone verschrieben hat. Seit, ich glaube mehr als dreißig Jahren. Er sagte, daß es wohl eine weise Entscheidung sein könnte, das Medikament stark zu reduzieren, aber noch ein bißchen zu geben. Und wir haben das so gemacht, und obwohl die Leberadenome zum ersten Mal vor acht Jahren aufgetreten sind, geben wir weiter Oxymetholon, zwar eine sehr niedrige Dosis, aber sie bekommt es. Und wir sind froh, daß wir es nicht abgesetzt haben, weil wir inzwischen glauben, daß sie recht viele Jahre, trotz dieser niedrigen Dosis zunächst wenigstens ein bißchen davon profitiert hat. Wir beobachten einen Anstieg der roten Blutkörperchen, in der Zeit wenn es hilft einen Anstieg bei den Thrombozyten und auch einen Anstieg bei den Granulozyten, eine Unterart der weißen Blutkörperchen, die vor allem für die Abwehr zuständig sind.

Viele Ärzte und Familien haben nicht lange genug dieses Medikament gegeben, sondern haben es nach einem Vierteljahr abgesetzt, aus Sorge vor den Nebenwirkungen. Aber wenn wir ihnen sagen, daß bei S. N. die roten Blutkörperchen erst nach einem Jahr besser wurden, dann zeigt das, daß man eine sehr lange Zeit Geduld haben muß, bevor man dann sieht, daß sich da etwas tut (siehe 3.3).

**Frage :** Seit wann bekommt sie das Medikament jetzt ?

**Der Vater :**

Seit die N. acht Jahre alt war. Etwa zehn Jahre bekommt sie das jetzt. Wir hatten es etwa ein– bis anderthalb Jahre gegeben, dann haben wir es sehr hoch dosiert, dann kamen die Adenome. Wir haben nach erstmaligem Auftreten der Leberadenome die Oxymetholondosis stark reduziert. Doch trotz Reduktion wurden die Leberadenome größer, im März 92 hatten die Adenome ein Gesamtvolumen von 900 ml. Dann gingen die Leberadenome zurück – jetzt sind sie bei 500 ml. Diese Größe ist seit einigen Jahren stabil geblieben.

Die Oxymetholondosis ist von 1,25 mg/kg KG auf 3,3 mg/kg KG gesteigert worden. Fast ein Jahr lang brauchte sie aufgrund des Oxymetholons keine Erythrozyten–konzentrate mehr. Auch die Thrombos ließen sich über zwei Jahre stabil halten, wie auch die Granulozyten. Das Präparat Rutin wurde dann auch eingesetzt, ein Vitaminpräparat, das wohl die freien Radikale abfangen soll und S. N.s Zellen gegen die Bildung von Thromben schützen soll. Als Nebenwirkung dichtet das Präparat auch die Kapillaren ab. Das wird wohl auch in der Ophthalmologie verwendet, für Menschen, die an Blutungen im Augenhintergrund leiden. Damit hörte auch sofort schlagartig das Nasenbluten auf.

Neupogen wurde zum ersten Mal vor zweieinhalb Jahren regelmäßig gegeben.

### **3.1.2 Der Bericht der Mutter**

Wiedergegeben ist **die wörtliche Rede der Mutter :**

Ich berichte über die Zeit ab 1994. Die Infektionshäufigkeit ist viel größer geworden. N. hat in der Zeit auch Einblutungen nach innen gehabt. Ganz schlimm war eine Einblutung in die Niere, die sich dann hämatogen infiziert hatte und zum Abszeß wurde. Es mußte operiert werden und es war eine große, schwere Operation.

Da haben wir dann angefangen mit dem Neupogen. Da kamen dann sehr viele Sachen zusammen. Sie brauchte Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate, weil durch die schwere Infektion alles durcheinander kam.

Selbst nach der Operation bestand weiter ein sehr hoher CRP-Wert und wir wußten nicht – ist da noch etwas nicht ausgeräumt – und durch die Antibiose, die sie dann bekommen hat, hat sie sich sehr lange auch mit den Thrombozyten nicht erholt. Sie blieb immer in einem Bereich, wo es äußerst brisant wurde. Die Werte lagen in der Regel bei 15 000–20 000 / $\mu$ l, aber wir standen oft auch bei 10 000 / $\mu$ l. Thrombozyten sind bis dahin nie ein Problem gewesen. Und wir haben gemerkt, durch was auch immer – Elektrolyte, das haben wir ja erst in der Folgezeit gelernt, daß wir immer schauen müssen, wie es ist mit Kalium, Calcium, Vitamin-D-Spiegel steht.

1995 hat sie dann wieder eine Einblutung gehabt, wieder in die Niere, sie hatte damals auch eine Sepsis. Es war von da an immer schwieriger mit den Thrombos. Wir kamen nicht mehr in den Rhythmus die Thrombozytenkonzentrate nur alle 10 Tage zu geben, die Abstände wurden immer kürzer. Und ich dachte, woher soll der Körper wissen, daß er Thrombozyten produzieren muß, wenn wir ihm ständig welche geben. Also versuchten wir es zu strecken. Es ist aber sehr schwer die Nerven zu behalten, wenn die Thrombos bei 4000 / $\mu$ l sind. Letztes Jahr (1997) hat N. eine Knochenmarkspunktion bekommen in B. und etwa 10 Tage danach hat sie Schmerzen und Fieber bekommen. Das CRP stieg an. Wir hatten Angst, es könne eine Einblutung sein. Wir haben versucht es einzugrenzen, eine Einblutung in Niere, Leber, Lunge etc.. Aber es war nichts nachzuweisen. R. wollte zu der Zeit nach Amerika fliegen und da es N. auch nicht so richtig schlecht ging, flog er auch. Aber dann verschlechterte sich ihr Zustand doch stark. Sie ist dann geröntgt worden und man hat eine Lungenentzündung entdeckt mit Flüssigkeitsansammlung. Sie bekam Antibiotika, Mittel zum Abhusten. Es war eine trockene Lungenentzündung, sie hatte überhaupt keinen Husten.

### **Wörtliche Rede des Vaters :**

Für uns war eigentlich so dramatisch, daß die Antibiotika nicht mehr geholfen haben. Es wurde eines, Augmentan, was eigentlich immer gegeben wurde und auch sonst sehr gut geholfen hatte, gegeben, das nichts brachte. Das Fieber ging nicht runter, das CRP blieb weiter erhöht. Es wurden dann die verschiedensten Antibiotika gegeben, zum Teil auch welche, von denen wir noch nie etwas gehört hatten. Wir merkten, daß die Ärzte gezögert haben, es zu geben, weil sie wußten, daß wenn sie es geben, danach es kaum noch andere Möglichkeiten gab. Und dann gaben sie es doch, es kam zu keiner Besserung, die Ärzte wurden immer ratloser und die Panik wurde immer größer und es war mir klar, ich halte das hier in Amerika nicht mehr aus und ich flog zurück nach Hause. Und wir hatten dann auch die Angst, daß es mit der Knochenmarkspunktion zusammenhängen könnte, die wenige Wochen zuvor in Berlin auf der Knochenmark-transplantationsstation gemacht wurde. Wer weiß, welche multiresistenten Keime es dort schon gab ! Letztenendes hat man doch zum letzten Antibiotikum gegriffen, von dem man genau wußte, wenn das nicht wirkt, haben wir kein anderes Mittel mehr. Und es hat dann doch gegriffen. Wir wissen bis heute nicht, welcher Keim das war.

Wir müssen an dieser Stelle noch einmal deutlich machen, daß N., auch wenn wir mit ihr zusammen ganz normale Sachen unternehmen, wie zum Beispiel Minigolf spielen, um ein Vielfaches infektgefährdeter ist als andere kranke Patienten. Bei ihr reicht schon eine minimale Kleinigkeit und am nächsten Tag kann die Hölle los sein.

Diese Bakterien können sich mit einer enormen Geschwindigkeit vermehren. Selbst bei Mückenstichen müssen wir sehr vorsichtig sein, den Einstich kontrollieren, Braunovidon oder Teebaumöl daraufschmieren und häufiger Temperatur messen. Und trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen kommt es in der Hälfte der Fälle zu einer Superinfektion.

### **Die Mutter :**

Dieses Problem ist jedoch erst in den letzten Jahren aufgekommen, als sie kleiner war, ist sie mit so einem Mückenstich selbst fertig geworden. In den letzten Jahren haben wir auch bemerkt, wenn sie sich irgendwie gestoßen hat, oder gefallen ist, heilten diese Wunden einfach nicht ab. Die Wunden wurden zunehmend schwarz. Wie bei einem Diabetiker. Nach jedem Stich, jedem Hämatom bleibt eine Narbe zurück. Es geht einfach nicht mehr weg. Die Beine sind schon voller Flecken. Anfang diesen Jahres hatte sie einen Eiterpickel auf dem Kopf, hat ihn aufgekratzt. Es wurde immer dicker und dicker und entwickelte sich zu einem Abszeß. Wir hatten es mit verschiedensten Mitteln probiert und der Druck wurde immer größer und schmerzhafter. Dann ist es von alleine geplatzt und hat sich entleert. Einmal waren N. und ihre Freundinnen Kamillenblüten pflücken und dabei hat sie an einem Stengel so stark gezogen, daß nachher der ganze Arm sehr stark schmerzte. Beim näheren Hinsehen konnte man nichts erkennen. Eine Stunde später hatte sie Fieber, äußerlich sah man immer noch nichts. Noch später wurde der Ellenbogen dick und heiß. Es zeigte sich später, daß es sich um ein infiziertes Hämatom im Ellenbogen gehandelt hatte. Ein hämatogen infiziertes Hämatom. Es wurde sofort von uns der Vorschlag gemacht, eine Antibiose aufgrund des Fiebers zu beginnen. Aber Chirurgen haben es für nicht notwendig gehalten, doch was haben Chirurgen denn schon Ahnung von Hämatologie, das ist doch unser Ressort. In der Nacht ist der Ellenbogen dann derart stark angeschwollen, daß wir die angepaßte Gipsschale entfernen mußten, der ganze Arm wurde dicker und dicker. Wir konnten stündlich mit dem Maßband nachmessen. Sie kämpfte mit dem Fieber, und man darf nicht vergessen, daß bei einem solchen Fieber auch die Erythrozyten und Thrombozyten sinken und sie in eine bedrohliche Situation bringen können. Wir sind wieder in die Klinik gefahren, dort hat sie dann sofort eine Antibiose bekommen. Dabei mußte sie dann noch aufgrund der starken Schmerzmittel (u.a. Dipidolor, Fentanyl) intensiv-medizinisch überwacht werden. Durch das Fieber sind zum einen die Thrombozyten gesunken, es mußten Thrombozytenkonzentrate gegeben werden, zum anderen waren die Elektrolyte komplett entgleist, d.h. das Calcium, Kalium und Magnesium mußten gegeben werden. Sie bekommt dann ganz schnell aufgrund des niedrigen Magnesiums Muskelkrämpfe, zusätzlich zu den Schmerzen. Man muß dabei immer an so viele Dinge gleichzeitig denken, wir haben aufgrund unserer langen, vielfachen Erfahrungen viele Dinge einfach im Kopf und auch im Gefühl. Wir sind diejenigen, die bei Visite sagen, daran müssen wir noch denken, und daran und daran. Früher haben die Ärzte gedacht, daß wir vollkommen durchgedreht sind, da wir so viel durchgemacht haben und man müsse es uns eben nachsehen und haben uns einfach nicht richtig ernst genommen. Inzwischen nimmt man uns jedoch ernst, zum Beispiel beim Calcium, bei Fieber und Infekten kann das Calcium noch im unteren Normbereich sein, aber es sackt sofort ab, wenn man es nicht gleich substituiert. Wenn es N. schlecht geht, dann kommen sofort so viele Dinge außer Tritt, daß sie es selbst kaum aushalten kann.

## Der Vater :

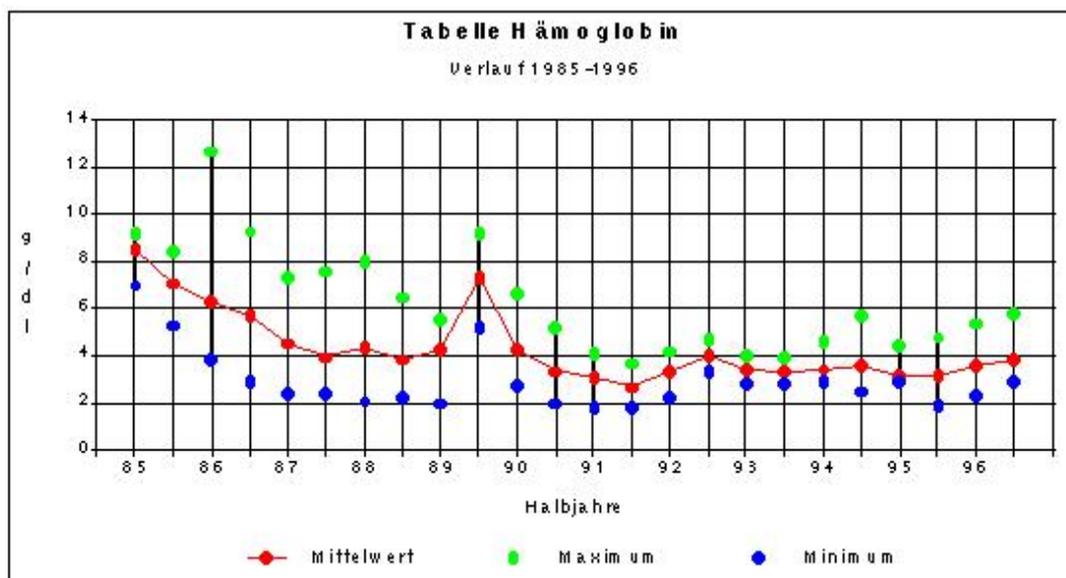
Im Nachhinein, nach so vielen Jahren an Erfahrungen mit der Intensivmedizin, die wir so gemacht haben mit N., müssen wir uns oft wundern, wie viele Behandlungsfehler so ein Patient, der sowieso schon so schwer geschädigt ist, noch toleriert. Wenn diese Kinder die Fehlertoleranz ihres Organismus nicht hätten, sie würden schon viel früher sterben. Als hätte der Körper noch so einen Puffer.

### 3.2 Blutwerte

In den folgenden Tabellen sind in reduzierter und komprimierter Form die regelmäßig vom Vater gesammelten Blutwerte im Zeitraum von 1985–1996 dargestellt.

Tabelle 11 zeigt den Verlauf der Hämoglobinwerte im genannten Zeitraum, aufgeteilt auf die einzelnen Halbjahre.

**Tabelle 11:** Verlauf der Hämoglobinwerte im Zeitraum von 1985–1996.

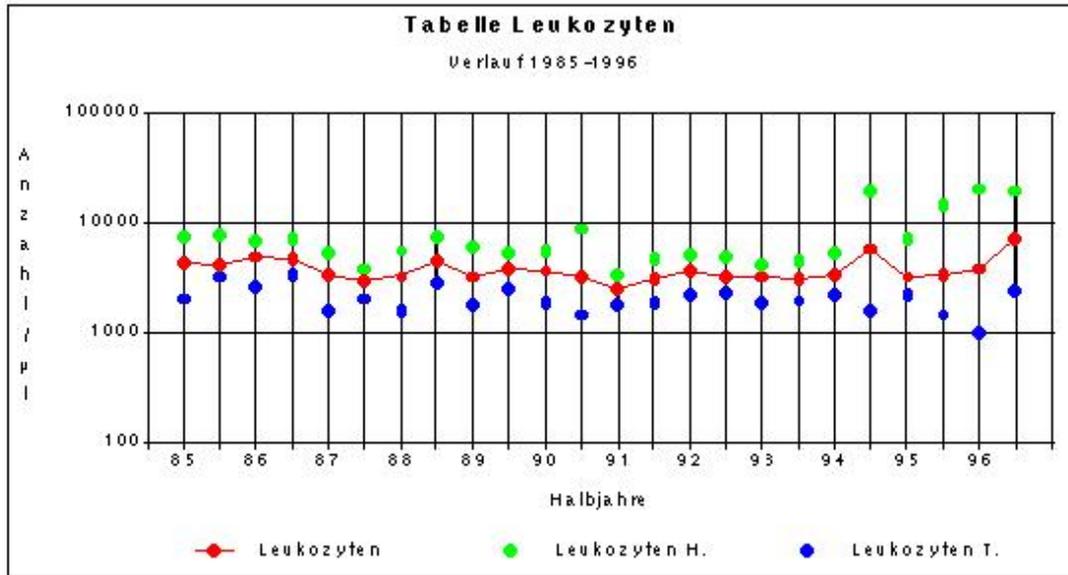


*x-Achse: Zeitachse in Halbjahresschritten; y-Achse: Hämoglobinwerte in g/dl.*

Im Verlauf der Hämoglobinwerte im genannten Zeitraum ist ein trotz gleichzeitig laufender Therapie stetes Absinken von Initialwerten mit circa 8 g/dl auf stabile Durchschnittswerte zwischen 3 und 4 g/dl zu erkennen.

Die folgenden zwei Tabellen (siehe nächste Seite) zeigen den Gesamtverlauf der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen im genannten Zeitraum von 1985–1996.

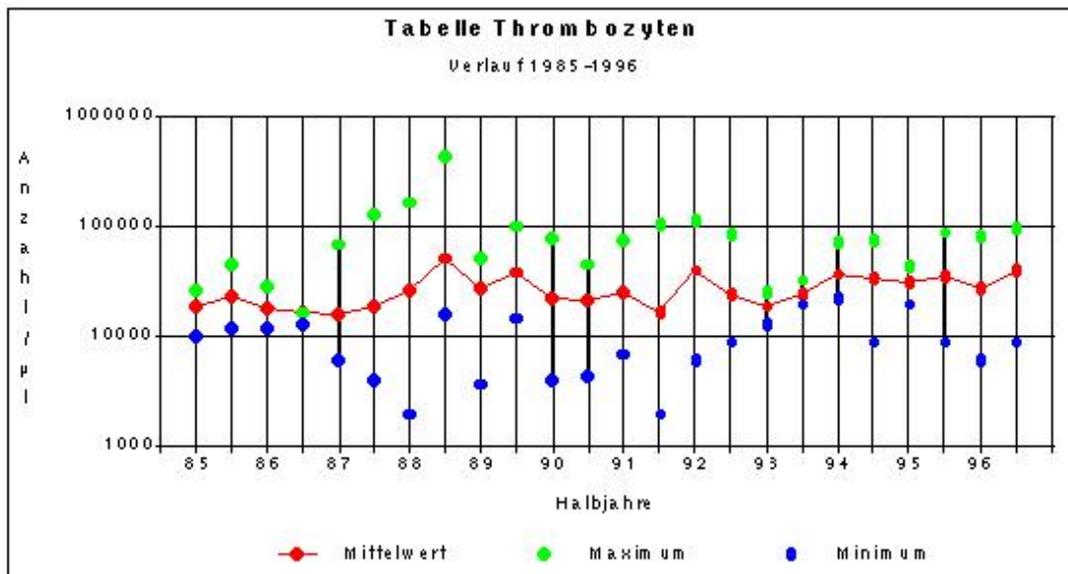
**Tabelle 12: Leukozytenzahlen im Zeitraum von 1985–1996.**



*x-Achse: Zeitachse in Halbjahresschritten; y-Achse: Leukozytenzahlen /µl.*

Die Leukozytenwerte zeigen einen im gesamten Zeitraum stabilen Verlauf mit intermittierenden Spitzen und einem kontinuierlichen Anstieg in den letzten beiden Jahren auf durchschnittliche Werte zwischen 8000 und 9000 /µl.

**Tabelle 13: Thrombozytenzahlen im Zeitraum von 1985–1996.**



*x-Achse: Zeitachse in Halbjahresschritten; y-Achse: Thrombozytenzahlen /µl.*

Der Thrombozytenverlauf zeigt einen intermittierenden Verlauf, bedingt unter anderem auch durch die in regelmäßigen Abständen erfolgte Gabe von Thrombozytenkonzentraten, mit kontinuierlich ansteigenden Durchschnittswerten und Einpendelung auf ein Niveau von 50 000–60 000 / $\mu$ l.

### **3.3 Das Transfusionsmanagement**

Wiederum folgt **die wörtliche Rede des Vaters** :

S. N. erhält zweimal die Woche 200 ml Thrombozytenkonzentrat, alle zehn Tage 200 ml Erythrozytenkonzentrat. Die Transfusion des Beutelinhaltes erfolgt ohne Entlüftungsventil, um die Kontamination zu vermeiden. Normalerweise macht so was der Arzt, also Anhängen des Thrombozytenkonzentrates, Umstecken in einen Beutel mit Kochsalzlösung zum Nachspülen der Transfusionsleitung sowie der Portanlage, aber wir haben uns das selbst erkämpft, um nicht auf den Arzt unnötig warten zu müssen. Wichtig ist, daß wir die Thrombozyten über einen Filter laufen lassen, der die Leukozyten aus dem Konzentrat filtern soll. Damit die Patienten das Konzentrat möglichst nicht so schnell als fremd erkennen. Auf Thrombozyten sitzen HLA-Strukturen, die die Leukozyten des Patienten als fremd erkennen können, und Leukozyten sind ein viel größeres Problem, sie können viel schneller dazu führen, daß ein Patient bestimmte Konzentrate nicht mehr verträgt.

Regelmäßig Thrombozytenkonzentrate kriegt S. N. jetzt seit zwei Jahren. Am Anfang waren die Abstände 7–10 Tage zwischen den Transfusionen, jetzt sind es 3–4 Tage. Das heißt, auch die Thrombozytenspender, die für sie ausgesucht sind, von denen wir wissen, daß sie sie gut verträgt, bringen die Thrombozyten nicht mehr hoch auf Werte von 80 000–90 000 / $\mu$ l, sondern nur noch auf 30 000–35 000, maximal 40 000 / $\mu$ l. Dann reicht das für 3–4 Tage, manchmal auch für 5 Tage. Dann muß man wieder neu nachtransfundieren, weil sie nur eine sehr kurze Lebensdauer haben.

N. hat insgesamt acht HLA-angepaßte Spender.

Nach erfolgter Transfusion werden 10 ml Blut abgenommen – wegen der möglichen Verfälschung – dann wird 1 ml in ein Röhrchen zur Nachbestimmung und Kontrolle abgenommen und die restlichen Milliliter Blut bekommt sie sofort wieder !

N. hat einen Port. Damit der Schlauch nicht verstopft, wird zum Abschluß noch einmal mit 300 IE Vetren gespült. Größere Mengen an Erythrozytenkonzentraten, also z. B. der ganze Beutel, führte wieder zu viel stärkerem Nasenbluten. Wir geben heute nur noch so viel Blut, daß sie auf einen Hb-Wert von 4,2–4,5 g/dl kommt.

Das erste Jahr war es noch so, daß diese Arbeiten, wie Kochsalzlösung anhängen, Blutabnahmen und so weiter, noch von den Ärzten durchgeführt wurden. Aber wir haben gesagt, es dauert uns einfach zu lange. Wir haben im Grunde durch diese vielen, vielen Krankenhausfahrten so viel Zeit, die uns das zusätzlich bei dieser Krankheit kostet, verloren. Wenn wir schon so viel Aufwand betreiben, um N. zu helfen weiter am Leben bleiben zu können, müssen wir auch irgendwie darauf achten, daß dieses Leben auch lebenswert bleibt. Aus dem Grund mehr Lebensqualität in dieses belastete Leben zu bringen, müssen wir sehen, daß wir die Aufenthaltsdauer so kurz wie möglich machen. Wir haben uns dann auf ein Verfahren geeinigt, nach langem Hin und Her, es wurde von Juristen geprüft, vor Gericht gebracht, es hat die Krankenkasse noch Stellung dazu genommen, nachdem sie gehört haben, wie lange wir das schon machen, wieviel Erfahrung wir haben, hat man gesagt, gut diese eine

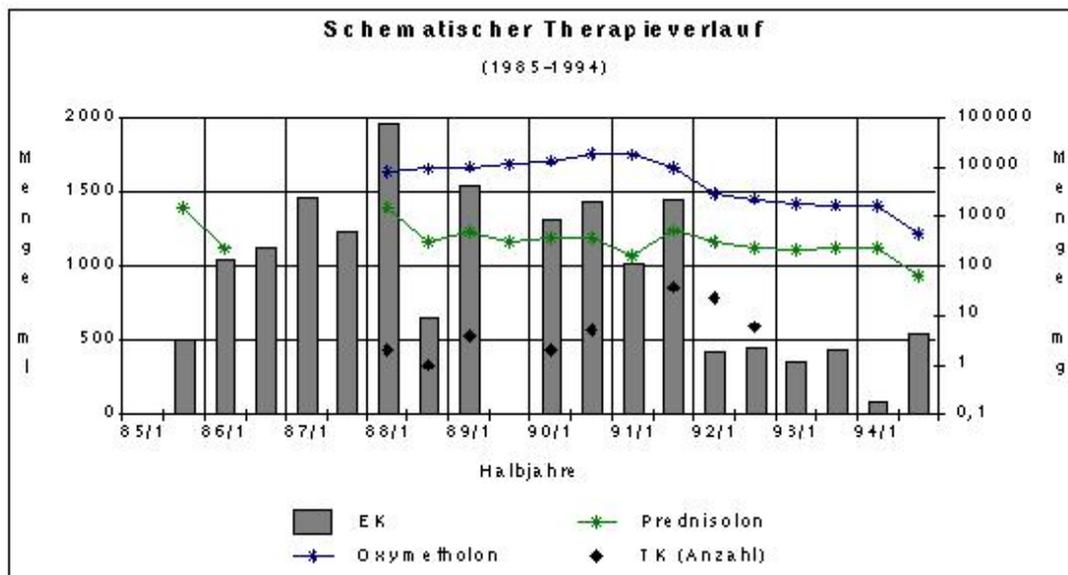
Familie darf das in diesem einen Krankenhaus in Absprache mit diesen Ärzten machen. Mit der einzigen Ausnahme, daß Thrombozytenkonzentrate der Arzt anhängen muß.

Auch das Bestellen der Thrombozytenkonzentrate machen wir nun selbst mit der Blutbank, wir nehmen das Blut selbst ab, wissen wie die Werte sind, und wissen wann und wieviel Thrombozytenkonzentrate wir brauchen. Wir besprechen es noch mit den diensthabenden Ärzten, wir holen das Blut ab, bringen es ins Krankenhaus, bereiten es selbst vor und lassen es dann vom Arzt anhängen.

### 3.4 Therapeutische Maßnahmen

Die folgenden Tabellen zeigen zusätzlich zum Verlauf der regelmäßig bestimmten Blutwerte die gleichzeitig erfolgte Therapie im Zeitraum von 1985–1994.

**Tabelle 14:** Schematischer Therapieverlauf in den Jahren 1985–1994.

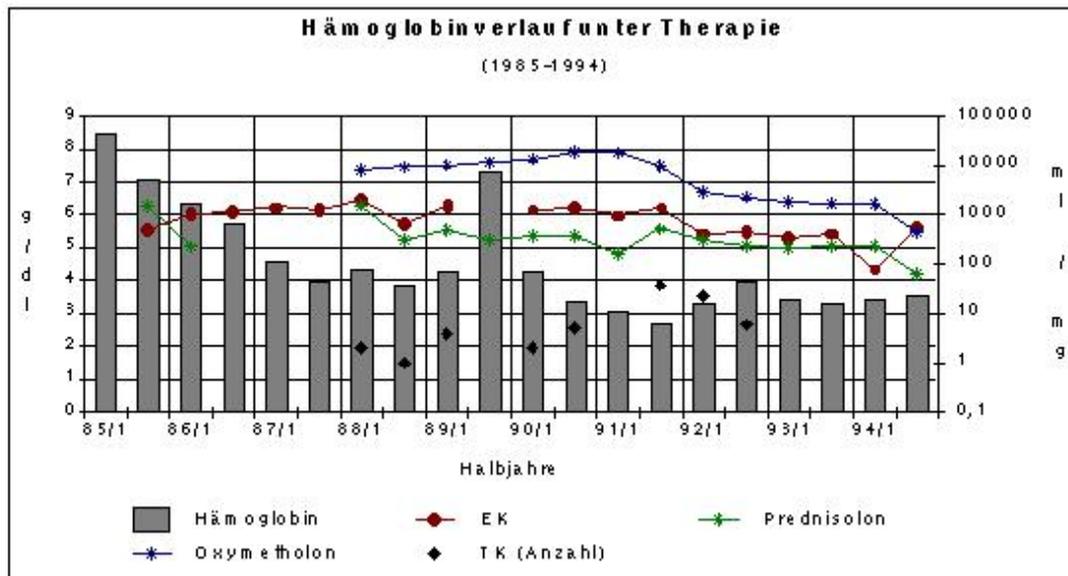


*x-Achse: Zeitachse in Halbjahresschritten; linke y-Achse: Gesamtmenge an gegebenem Erythrozytenkonzentrat; rechte y-Achse: gegebene Gesamtmenge an Prednisolon und Oxymetholon in mg sowie Gesamtzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate; EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat.*

In dieser Tabelle zeigt sich beim Therapieverlauf zunächst ein stetes Absinken der gegebenen Gesamtmenge an Erythrozytenkonzentraten mit Mengen von circa 500 ml pro Halbjahr. Die durchschnittliche verabreichte Gesamthalbjahresmenge an Prednisolon und Oxymetholon konnte im Verlauf bei stabil bleibenden Blutwerten auf zuletzt unter 100 mg beziehungsweise unter 1000 mg pro Halbjahr gesenkt werden. Die Zahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate zeigte ebenfalls bis zum zweiten Halbjahr 1992 eine absteigende Tendenz.

Die weiteren Tabellen (siehe nächste Seite) zeigen den Einfluß der therapeutischen Maßnahmen auf die jeweils bestimmten Blutwerte im gegebenen Zeitraum.

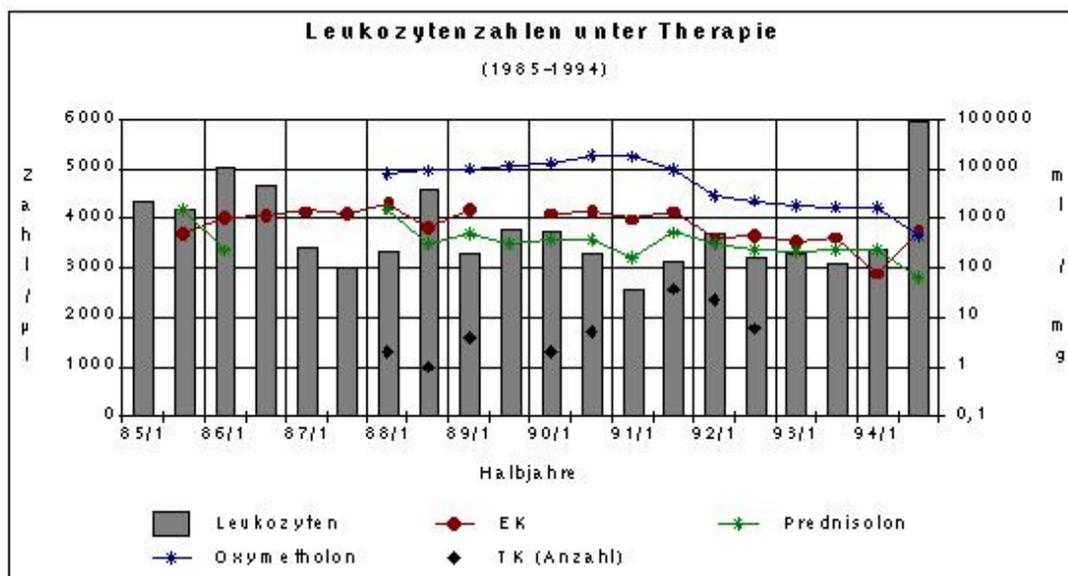
**Tabelle 15: Hämoglobinverlauf unter Therapie in den Jahren 1985–1994.**



*x-Achse: Zeitachse in Halbjahresschritten; linke y-Achse: Hämoglobindurchschnittswerte in g/dl;  
rechte y-Achse: gegebene Gesamtmenge an Prednisolon und Oxymetholon in mg sowie  
Gesamtmenge an gegebenem Erythrozytenkonzentrat in ml und  
Gesamtzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate;  
EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat.*

Der Hämoglobinverlauf zeigt eine leicht abfallende Tendenz mit zuletzt stabilen Werten unter insgesamt reduzierter Gesamtmenge an verabreichten Therapeutika.

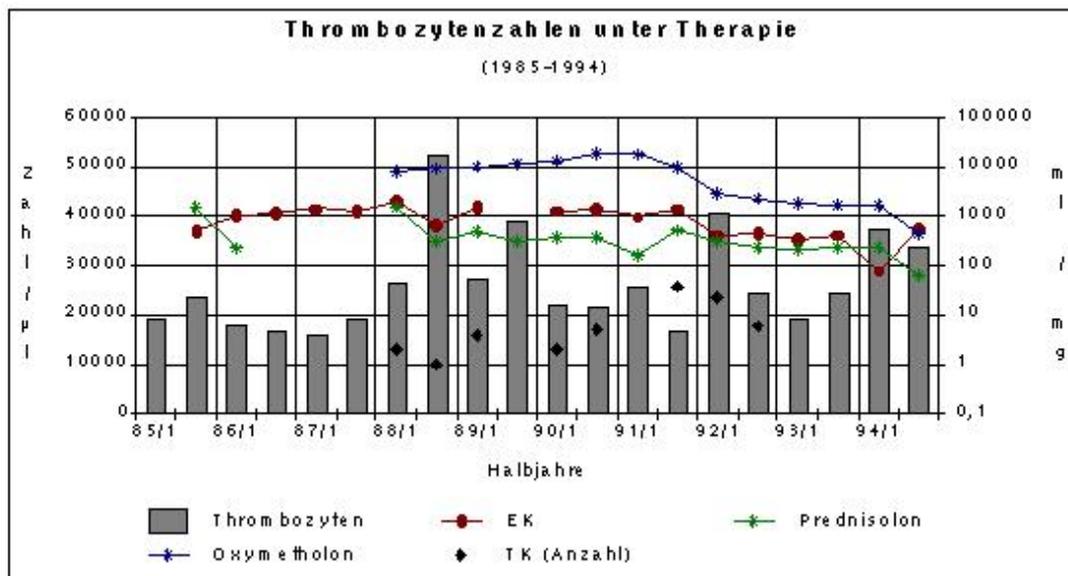
**Tabelle 16: Verlauf der Leukozytenzahlen unter Therapie in den Jahren 1985–1994.**



*x-Achse: Zeitachse in Halbjahresschritten; linke y-Achse: Leukozytenzahlen /µl;  
rechte y-Achse: gegebene Gesamtmenge an Prednisolon und Oxymetholon in mg sowie  
Gesamtmenge an gegebenem Erythrozytenkonzentrat in ml und  
Gesamtzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate;  
EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat.*

Die Leukozytenzahlen ergeben einen intermittierenden Verlauf mit zuletzt deutlich ansteigenden Gesamtzahlen und Werten knapp unter 6000 / $\mu$ l. Diese Beobachtung ist allerdings statistisch gesehen (Student-t-Test und Wilcoxon-Test) nicht signifikant.

**Tabelle 17:** Verlauf der Thrombozytenzahlen unter Therapie in den Jahren 1985–1994.



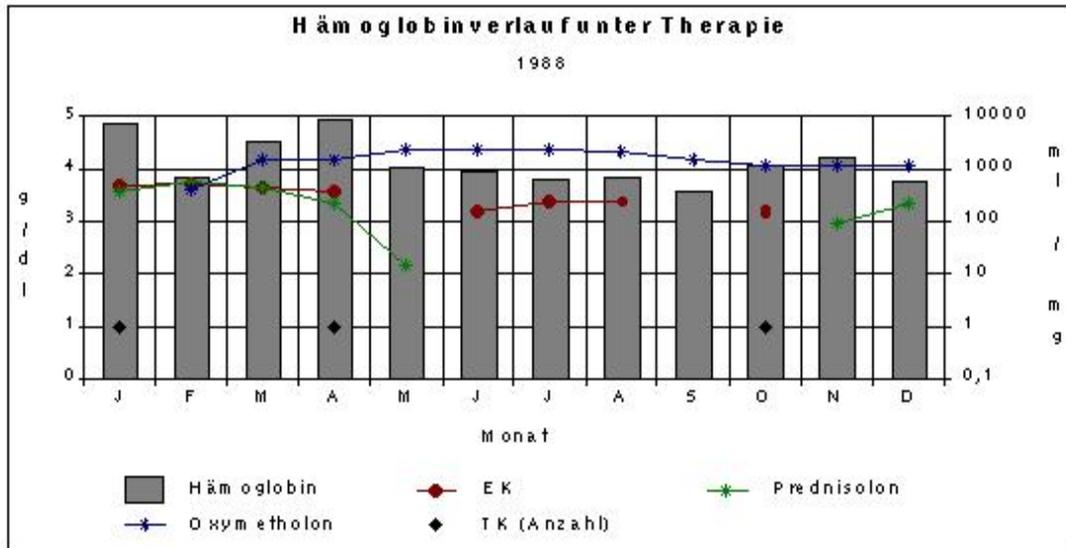
*x-Achse: Zeitachse in Halbjahresschritten; linke y-Achse: Thrombozytenzahlen / $\mu$ l; rechte y-Achse: gegebene Gesamtmenge an Prednisolon und Oxymetholon in mg sowie Gesamtmenge an gegebenem Erythrozytenkonzentrat in ml und Gesamtzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate; EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat.*

Die Gesamtzahlen für Thrombozyten zeigen ebenfalls einen stark intermittierenden Verlauf mit einem Pendeln um den Durchschnittswert von 20 000 / $\mu$ l und zuletzt ansteigenden Werten bei gleichzeitig reduzierter therapeutischer Dosierung von Prednisolon und Oxymetholon. Auch diese Beobachtung ist statistisch nicht signifikant.

### **3.4.1 Entwicklung der Blutwerte unter laufender Therapie und Komplikation**

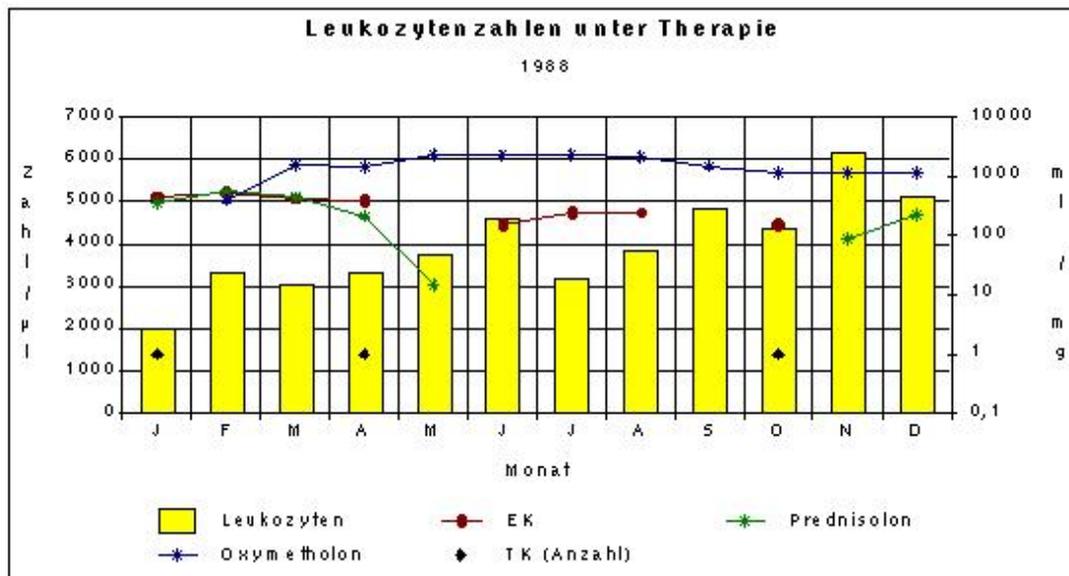
Im gesamten Krankheitsverlauf sind zwei dokumentierte Zeitpunkte von Interesse. Zum einen der Beginn der kontinuierlichen Gabe von Prednisolon und Oxymetholon im Jahre 1988, sowie zum anderen eine akute Varizelleninfektion unter laufender Therapie im Jahre 1990. Die Ergebnisse dieser gesonderten Auswertung zeigen exemplarisch die auf den nächsten Seiten folgenden Tabellen 18–23.

**Tabelle 18:** Hämoglobinverlauf nach Beginn einer kontinuierlichen Behandlung mit Prednisolon und Oxymetholon im Jahre 1988



x-Achse: Zeitachse in Monatsschritten; linke y-Achse: Hämoglobindurchschnittswerte in g/dl;  
 rechte y-Achse: gegebene Gesamtmenge an Prednisolon und Oxymetholon in mg sowie  
 Gesamtmenge an gegebenem Erythrozytenkonzentrat in ml und  
 Gesamtzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate;  
 EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat.

**Tabelle 19:** Verlauf der Leukozytenzahlen unter kontinuierlicher Behandlung mit Prednisolon und Oxymetholon im Jahre 1988

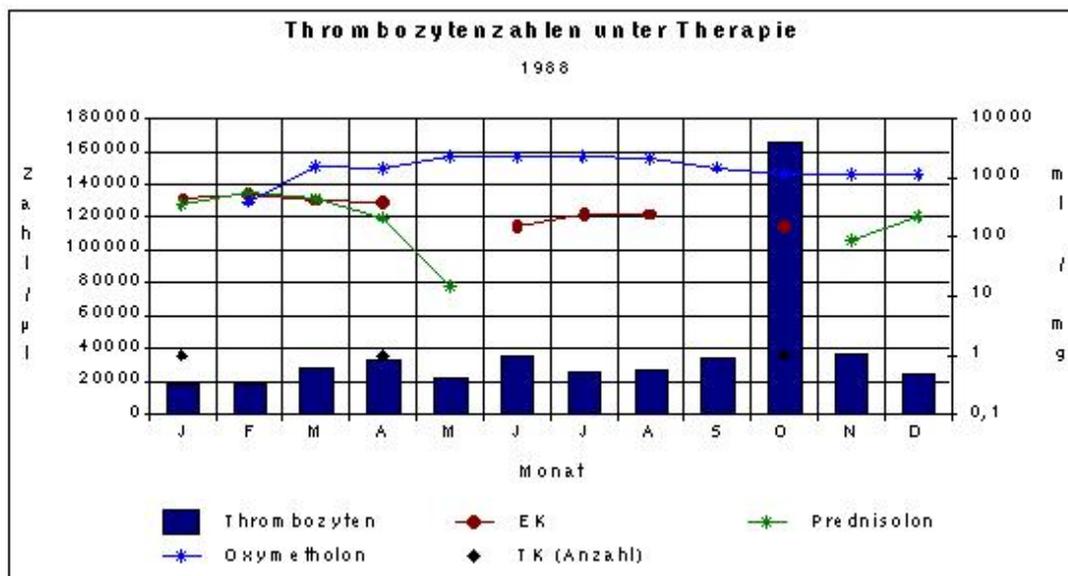


x-Achse: Zeitachse in Monatsschritten; linke y-Achse: Leukozytenzahlen / $\mu$ l;  
 rechte y-Achse: gegebene Gesamtmenge an Prednisolon und Oxymetholon in mg sowie  
 Gesamtmenge an gegebenem Erythrozytenkonzentrat in ml und  
 Gesamtzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate;  
 EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat.

Der Hämoglobinverlauf zeigt in Tabelle 18 (siehe vorige Seite) neben einer leicht abfallenden Tendenz im Laufe dieses Jahres eine Stabilisierung um den Durchschnittswert von ca. 4 g/dl. Im Vergleich zum deutlich abfallenden Trend der vorausgegangenen Jahre trotz regelmäßiger Substitution von Erythrozytenkonzentraten (siehe Tabelle 15) ist ein weiteres Absinken in diesem Rahmen nicht mehr nachvollziehbar. Diese Beobachtung ist allerdings statistisch nicht signifikant.

Die Leukozytenzahlen (Tabelle 19) zeigen nach Beginn einer kontinuierlichen Gabe von Oxymetholon einen deutlichen Anstieg im Verlaufe eines Jahres von anfänglichen Werten um 2000 / $\mu$ l bis zuletzt im letzten Jahresdrittel gemessenen Werten um 5000 / $\mu$ l. Dieses deckt sich mit den klinischen Erfahrungen und zeigt in großen Studien eine statistische Signifikanz, kann aber bei der begrenzten Datenmenge in dieser Studie nicht bestätigt werden.

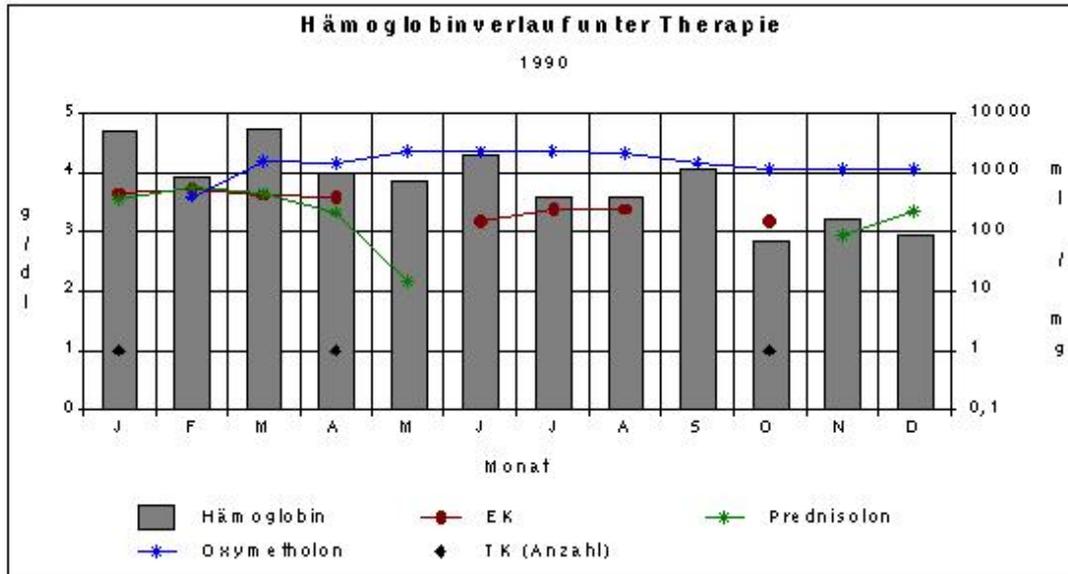
**Tabelle 20:** Verlauf der Thrombozytenzahlen unter kontinuierlicher Behandlung mit Prednisolon und Oxymetholon im Jahre 1988



*x-Achse: Zeitachse in Monatsschritten; linke y-Achse: Thrombozytenzahlen / $\mu$ l;  
rechte y-Achse: gegebene Gesamtmenge an Prednisolon und Oxymetholon in mg sowie  
Gesamtmenge an gegebenem Erythrozytenkonzentrat in ml und  
Gesamtzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate;  
EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat.*

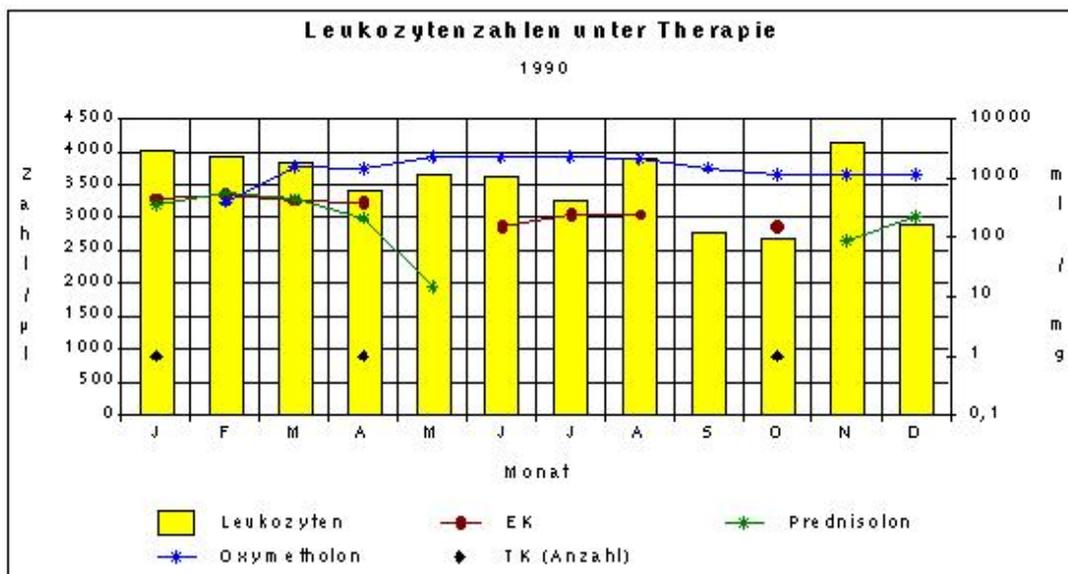
Die Thrombozytenzahlen zeigen bis auf einen "Ausreißer-Wert" im Oktober 88 einen auf einem niedrigen Niveau von 20 000–30 000 / $\mu$ l stabilen Verlauf. Dieser als Ausnahme anzusehende Durchschnittswert rührt vielleicht von einigen direkt post transfusionem entnommenen Blutproben, die den tatsächlichen Wert verfälschen.

**Tabelle 21:** Hämoglobinverlauf unter kontinuierlicher Behandlung mit Prednisolon und Oxymetholon sowie einer Varizelleninfektion im Jahre 1990



*x-Achse: Zeitachse in Monatsschritten; linke y-Achse: Hämoglobindurchschnittswerte in g/dl; rechte y-Achse: gegebene Gesamtmenge an Prednisolon und Oxymetholon in mg sowie Gesamtmenge an gegebenem Erythrozytenkonzentrat in ml und Gesamtzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate; EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat.*

**Tabelle 22:** Leukozytenzahlen unter kontinuierlicher Behandlung mit Prednisolon und Oxymetholon sowie einer Varizelleninfektion im Jahre 1990

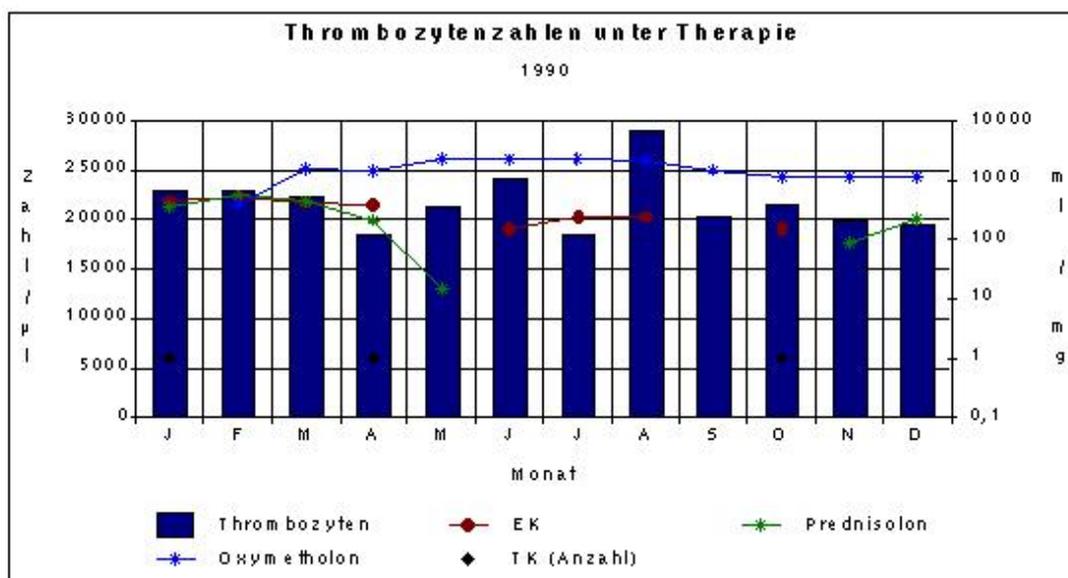


*x-Achse: Zeitachse in Monatsschritten; linke y-Achse: Leukozytenzahlen /µl; rechte y-Achse: gegebene Gesamtmenge an Prednisolon und Oxymetholon in mg sowie Gesamtmenge an gegebenem Erythrozytenkonzentrat in ml und Gesamtzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate; EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat.*

Der Hämoglobinverlauf zeigt im Laufe des untersuchten Jahres 1990 (Tabelle 21) trotz laufender medikamentöser Therapie eine stetig abfallende Tendenz mit einem durchschnittlichen Gesamt-Hb-Abfall von ca. 1 g/dl. Dieses ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit als Folge einer in diesem Jahr akut aufgetretenen Varizelleninfektion anzusehen, was sich statistisch aber nicht hinreichend belegen läßt.

Die entsprechenden Leukozytenzahlen im Jahre 1990 zeigen ebenfalls einen Abwärtstrend mit leichter Erholungstendenz am Ende des Jahres nach durchgestandener Infektion und Wiederansetzen einer regelmäßigen Prednisolomedikation. Diese Beobachtung ist ebenfalls statistisch nicht signifikant.

**Tabelle 23:** Thrombozytenzahlen unter kontinuierlicher Behandlung mit Prednisolon und Oxymetholon sowie einer Varizelleninfektion im Jahre 1990



*x-Achse: Zeitachse in Monatsschritten; linke y-Achse: Thrombozytenzahlen /µl; rechte y-Achse: gegebene Gesamtmenge an Prednisolonkonzentrat in mg sowie Gesamtmenge an gegebenem Erythrozytenkonzentrat in ml und Gesamtzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate; EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat.*

Die bestimmten durchschnittlichen Thrombozytenzahlen im Jahre 1990 zeigen wiederum bis auf einen einzigen "Ausreißer-Wert" im August des Jahres einen kontinuierlichen stabilen Verlauf mit Schwankungen um den Wert von 200 000 /µl. Eine direkte Auswirkung der durchgemachten Varizelleninfektion ist nicht zu beobachten.

### **3.4.2 Aktuelle therapeutische Maßnahmen**

**Frage :** Unter welcher Therapie steht S. N. zur Zeit und welche Möglichkeiten bestehen, falls sich noch irgendwelche Verschlechterungen einstellen ?

**Der Vater :** Die Frage aller Fragen.

Die Therapie besteht im Moment aus:

1. gering dosiertes Oxymetholon 5 mg / die;
2. Cortison 0,8 mg / die, insgesamt 5 mg / Woche;
3. Rutin 8 Tabletten / die;
4. Kalium je nach Blutwerten;
5. Calcium (Urticalcin) oder Frubiase Calcium forte;
6. Vitamin D, was wichtig ist für die Blutgerinnung;
7. Esberitox, sporadisch Echinacin;
8. Multibionta;
9. Milchzucker;

Ninni merkt immer ganz genau selbst, wieviel sie wovon braucht. Es ist erstaunlich und auch nicht wissenschaftlich zu erklären, aber sie scheint instinktiv immer das zu nehmen, was sie gerade braucht. Wir können nichts erklären, nichts nachweisen, wir können nur sagen, so haben wir dreizehn Jahre Fanconi–Anämie durchgestanden. Wir haben uns Tage und Nächte in Sorge um die Ohren geschlagen, haben alles versucht und das Letzte gegeben und dabei auf ihre und unsere Intuition gehört. Sie hatte eine Phase gehabt, wo sie löffelweise Heilerde gegessen hat. Phasenweise Aufbaukalk in enormen Mengen.

11. Neupogen alle 3 Tage 1/2 Ampulle 0,5 ml s.c.;

Ninni spritzt das mittlerweile selbst und zwar in das Hautareal, an dem die Narbe der Nieren–OP ist. Dieses Hautareal ist schmerzempfindlich, nur wenn dort Hämatome sind, spritzt sie es in das Bein oder ähnliches. Der Stich selbst schmerzt nicht, aber im Neupogen ist als Konservierungsstoff Essigsäure, und diese brennt bei der Applikation.

12. Amica (Aminocaprinsäure);

soll die Zellen abdichten und die Blutungsneigung hemmen. Es wird nicht permanent gegeben, sondern wenn sie mit den Thrombozyten unter 8000–10 000 / $\mu$ l kommt, nimmt sie alle 6 Stunden 2 Tabletten bis zur nächsten Transfusion. Ein Gegenspieler im Gerinnungssystem.

13. ansonsten bekommt sie alle 3–4 Tage Thrombozytenkonzentrate und alle 10–14 Tage Erythrozytenkonzentrate.

Seitdem sie regelmäßig Rutin, Amica usw. nimmt, hat sie keine dramatischen Blutungsneigungen während die Thrombozyten niedrig waren mehr gehabt. Dies bedeutet für sie und für uns eine Zunahme an Lebensfreude und ein schöneres Zusammenleben in der Familie.

### **3.5 Komplikationen und deren Auswirkungen**

**Der Vater :**

Mittlerweile steigen die Granulozyten nach Neupogengabe nicht mehr so hoch an wie zu Beginn. Das Neupogen hat als Nebenwirkung auch eine Reduktion der Thrombozyten zur Folge. Früher mußten wir Erythrozytenkonzentrate nur alle 4 Wochen geben, mittlerweile alle 2 Wochen und Thrombozyten alle 3–4 Tage. Wenn wir das Neupogen weglassen würden, worüber wir auch schon nachgedacht haben, besteht natürlich die Möglichkeit, daß sie sieben Tage keine Thrombozyten braucht, aber ob sie dann wieder einen Infekt bekommt und wie stark der dann ist, können wir eben nicht wissen. Die Gefahr erscheint uns einfach zu groß. Auch wissen wir mittlerweile, daß bei Versagen der Thrombozytenbildung man Thrombozytenkonzentrate HLA–angepaßt geben kann. Ganz zu Beginn der Krankheit war uns eine Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten über längere Zeit als unmöglich dargestellt worden, weil man sagte, daß es dann zu Abstoßungsreaktionen kommen würde.

#### **3.5.1 Abstoßungsreaktionen auf Thrombozytenkonzentrate**

**Der Vater :**

Bereits nach der Gabe des sechsten Thrombozytenkonzentrates kam es zu einer heftigen Abstoßungsreaktion. Das hat damit begonnen, daß es ihr erst kalt war, dann Schüttelfrost eintrat mit Wadenkrämpfen, Dyspnoe und Fieber. Heute passiert so etwas in dem Maße nicht mehr, da jetzt HLA–angepaßte Thrombozytenkonzentrate gegeben werden. S. N. merkt mittlerweile schon sehr früh, ob sie was nicht verträgt, wenn wir dann gleich Fenistil geben, dann klingt es auch schnell wieder ab und eine Cortisongabe ist nicht mehr notwendig.

Nach der zweiten Abstoßungsreaktion auf Thrombozytenkonzentrate sagte sie, daß sie es ein weiteres Mal nicht mehr überstehen würde, für den Körper ist es fast nicht auszuhalten.

Trotz der wirklich sehr guten Zusammenarbeit mit der Blutbank in D. kommen mitunter immer wieder Fehler vor. So auch jetzt vor kurzem: es wurde ein Thrombozytenspender einbestellt, der eigentlich nicht HLA–angepaßt war, da die MTA in der Liste um eine Zeile verrutscht war und den falschen Spender einbestellt hatte, sofort wurde er als Spender für S. N. bezeichnet und in den ganzen Codes so weitergegeben, ohne daß dies noch einer in Frage gestellt hätte. Selbst die Ärzte hätten es nicht bemerkt, wenn S. N. nicht aufgefallen wäre, daß es ein anderer Rhesusfaktor und eine andere Untergruppe als die der acht bekannten Spender auf ihrer Liste gewesen ist.

### **3.6 Krankheitsperzeption aus der Sicht der Betroffenen**

S. N. selbst wollte keine Stellungnahme diesbezüglich abgeben, meinte lediglich "es sei hierüber schon genügend gesagt" und "sie wolle in Ruhe gelassen werden".

### **3.7 Krankheitsperzeption aus der Sicht der Eltern**

**Frage :** Gibt es bei Euch einen Alltag, könnte sich einer einstellen, falls ja – wie sieht der bei Euch aus ? Welche Auswirkungen hatten die Krankheiten auf euer Familienleben ?

**Der Vater :**

Unser Alltag ist völlig geprägt von der Krankheit. Ich könnte jetzt gar nicht mehr unterscheiden, das ist jetzt unser ganzer Alltag der mit der Krankheit zu tun hat und das der ohne Krankheit.

Seitdem wir von der Diagnose wissen, denke ich, können wir nichts denken, nichts machen, nichts erledigen, nichts träumen ohne das Wissen, zwei unserer Töchter haben eine Krankheit, daß es fraglich ist, ob sie mit uns jemals groß werden können. Und natürlich ist ständig die Angst da, eine oder beide zu verlieren. Der Gedanke, daß wir dann auf einmal nicht mehr eine Familie sind zu der fünf Personen gehören, sondern nur noch eine zu der vier oder drei gehören, und wenn die E., unsere gesunde Tochter, dann groß ist und auszieht, daß dann C. und ich alleine zurückbleiben, also das ist viel fürchterlicher als der Gedanke man bleibt allein zurück, weil die Kinder groß und selbständig geworden sind. So anstrengend und so quälend oft auch unsere Tage sind und so viel Streß es auch immer wieder gibt, so froh sind wir trotzdem darüber, daß es noch so geht wie es geht und wir wissen es von anderen Eltern, in was für ein fürchterlich tiefes Loch sie fallen, wenn ein Kind stirbt und daß sie ihr Leben nachher völlig neu definieren müssen. Trotz all der Belastungen spielt die Fanconi–Anämie in unserem Leben, bedingt dadurch, daß wir nicht nur unsere Kinder versorgen, sondern auch die Selbsthilfegruppe haben mit dem Kontakt zu vielen anderen Familien, Ärzten und Wissenschaftlern, die zentralste Rolle, als irgendetwas anderes jemals eine Rolle gespielt hat. Und ich kann mir auch vorstellen, daß das so schnell nicht aufhören wird, d.h. selbst wenn S. N. oder V. früher oder später wegen dieser Krankheit nicht mehr weiterleben könnten, und bei S. N. haben wir Angst, daß das sehr bald der Fall sein könnte, würde für uns Fanconi–Anämie nicht erledigt sein können, dafür nimmt sie zu großen Raum in unserem Handeln und Denken täglich ein. Und ich glaub auch, daß das anderen Familien gegenüber wichtig wäre, wenn wir bleiben würden und weiter unsere Erfahrung und unser Wissen beisteuern und auch was die begonnene Zusammenarbeit mit Instituten und Wissenschaftlern weltweit angeht. Ich könnte mir vorstellen, daß ich meinen Einsatz sogar noch intensivieren würde. Ich würde auch jetzt schon gerne sehr viel mehr machen, sehr viel intensiver machen, sehr viel konkreter, effektiver machen, wie ich es tun könnte und würde, aber natürlich geht immer die Familie vor und natürlich wünsche ich mir auch gar nicht, daß es anders ist, ich bin froh, letzten Endes sagen zu können, jetzt muß ich einen Punkt machen, jetzt geht die Zeit mit S. N., V. und unserer ganzen Familie einfach vor. Große Angst haben wir beide davor, hab ich ganz besonders davor, irgendwann einmal mit leeren Händen dazustehen und uns dann fragen zu müssen, "haben wir wirklich an alles gedacht, alles bedacht, früh genug reagiert ?". Oft sterben die Kinder ja gar nicht einfach so, sondern da sind schwere Krisen vorhergegangen und sehr oft quälen sich die Eltern jahrelang, wenn nicht den Rest ihres Lebens, "hätte ich sie nicht zur Schule geschickt", "wär ich doch früher zum Arzt gefahren", "hätte ich nicht auf irgendwelche Signale besser achten müssen", "hätten wir nicht doch öfter Fieber gemessen", "hätten wir nicht doch dieses Medikament in der Dosis weitergegeben".

Es gibt genug Möglichkeiten für uns Eltern uns den Rest des Lebens Vorwürfe zu machen, uns zu quälen, und auch da weiß ich inzwischen von anderen Eltern wie wichtig es ist, sich Einhalt zu gebieten, zu sagen, "ich habe alles Menschenmögliche getan", "ich habe alles gemacht, was in meinen Kräften lag", und auch nicht alle Schuld anderen zuschieben, weil man in Wirklichkeit niemandem damit hilft, am wenigsten sich selbst. Wir dürfen Ärzte nicht zu Schuldigen stempeln. Es werden überall immer Fehler gemacht, daher finde ich es wichtig, daß wir mit unserer Erfahrung den Ärzten beistehen, partnerschaftlich miteinander umgehen und uns gegenseitig auf die Finger schauen. Und wenn wir nicht auf die Ärzte aufpassen, dann können wir ihnen hinterher auch nicht die Schuld geben. Und es ist dann auch wirklich müßig nach Schuld zu suchen und irgendwann ist eine Kerze abgebrannt. Wenn der Docht heruntergebrannt ist, kann ich noch etwas Wachs dazugeben, dann erlischt die Kerze nicht heute, sondern morgen oder übermorgen, aber den Docht kann man dann nicht mehr länger machen.

Und wenn ich die Frage "wie sieht unser Alltag aus" höre, wird mir selbst bewußt wie wir jeden Tag unter der Angst stehen, dieser Tag könnte unser letzter sein. Es ist auch so. Und das prägt auch unser Leben und unser Bedürfnis, die Tage, die möglich sind auch zusammen zu verbringen, und das steht auch ständig in Widerspruch zu den Dingen, die uns auf den Nägeln brennen, die zu erledigen sind. Ganz viele Sachen, die mit Schreibkram zu tun haben, irgendwelche Abrechnungen, die wir erstattet bekommen von der Krankenkasse weil wir so oft in das Krankenhaus fahren, es handelt sich um einige Tausend Mark, die wir dringend brauchen könnten. Ich habe seit zwei Jahren den Aufwand für die Geschäftsstelle nicht mehr mit dem Verein abgerechnet, weil ich einfach das Gefühl hatte, das was anderes wichtig ist. Wir müssen daher Überziehungszinsen bezahlen, weil wir jeden Tag gezwungen sind zu überlegen, was ist noch wichtiger als etwas was an sich schon wichtig ist. Unsere Autos sind absolut alt und es ist ein Wunder, daß sie noch funktionieren, natürlich haben wir kein Geld für eine Werkstatt, natürlich mache ich die Reparaturen selber, und hier in unserem Haus zerfällt so nach und nach das eine oder andere Nebengebäude und wird irgendwann nicht mehr zu retten sein. Das muß uns schrecklich egal sein.

Und in meiner Funktion als Geschäftsführer schaffe ich längst nicht alles was ich müßte und möchte, ich müßte viel mehr Öffentlichkeitsarbeit machen, ich müßte mich auf dem laufenden halten, alle Spender auf dem laufenden halten, damit die Familien wissen, es gibt den Verein noch, und er ist aktiv und rege. Früher, als N. Thrombozytenkonzentrate nur alle vier Wochen bekommen hat, konnte ich noch 16–18 Stunden hintereinander am Schreibtisch arbeiten, mittlerweile sind die Transfusionen alle 2–3 Tage und ich bin froh, wenn ich mal vier Stunden nacheinander am Schreibtisch arbeiten kann.

**Frage :** Konntet Ihr trotz eures ständigen Kampfes um die Krankheit euch Lebensqualität erhalten?

**Der Vater :**

Das hört sich jetzt vielleicht komisch an. Aber ich glaube, die Lebensqualität von S. N., E. und V. ist deutlich besser als unsere. Das ist fast so ein Gefühl wie "du schmeißt dich in den Matsch damit die anderen über deinen Rücken trockenen Fußes auf das andere Ufer kommen".

Unsere Lebensqualität ist sicher erheblich mehr eingeschränkt als z.B. die von V.. Zwischendurch haben wir immer wieder Inseln, zwar nur sehr kurze wie 20 Minuten – 3 1/2 Stunden, wo wir fast ein normales Leben führen können, wenn wir für kurze Zeit vergessen können. Ohne diese Inseln von Lebensqualität würde das Weiterleben keinen Sinn machen ! Wir brauchen diese Phasen, auch wenn es nur sehr kurze Phasen sind, um uns erholen zu können und um überhaupt Kraft zu haben, um weiter zu machen. Wir gehen z. B. mal ins Kino, letztes Jahr waren wir mal in Hamburg und konnten uns das Musical Cats anschauen. Wir waren auch für 4 1/2 Tage im Sauerland. Jetzt haben wir gerade eine Phase, wo wir häufig Minigolf spielen, weil S. N. und V. gerne spielen. Wir machen abends gerne Spaziergänge oder besuchen gerne Freunde. Eigentlich brauchen wir dringend sechs Wochen Familienerholungskur. Aber in welchem Kurheim kann man alle drei Tage Thrombozytenkonzentrate aus D. einfliegen lassen ?

Wir könnten auch unsere Tiere, Pflanzen und die Arbeit im Fanconi-Büro nicht sechs Wochen liegen lassen. Aber ich merke schon, daß die Kräfte deutlich nachlassen, daß die Energie nachläßt und daß die Zuversicht nachläßt, daß immer stärker das Gefühl überhand nimmt, auch wenn es hart wird, wir müssen es einfach durchstehen und durchhalten, koste es was es wolle. Diese Kraft und diese Leichtigkeit, die wir früher einfach noch hatten, diesen Gedanken, wir versuchen das jetzt mal ganz besonders gut und intensiv zu machen, ist doch nicht mehr so durchgängig. Das heißt das Potential an Kräften und Reserven ist weg. Und was noch wichtig ist zu sagen: Es sind nicht nur die Sorgen um unsere eigenen Kinder, was natürlich an erster Stelle steht, sondern auch das Mitleben und –leiden mit anderen Familien.

Es wird auch immer schwerer durch schwierige Phasen zu kommen, Hoffnung zu schöpfen und sie weiterzugeben. Bei Familien, die weitaus weniger Kraft besitzen, weil sie durch andere Probleme schon so eingespannt ist, da möchte ich sie gar nicht informieren, was sie noch alles für ihr Kind tun könnten, weil damit noch viel mehr Kräfte vonnöten sind. Es gibt aber auch Familien, die können in solchen Situationen über sich selbst hinauswachsen und Kräfte entwickeln, die man ihnen nicht zugetraut hätte. Genauso gibt es aber auch Familien, die alles gar nicht wissen wollen und ganz stark von den Ärzten erwarten, daß sie das alles wissen müssen.

**Frage :** Wie könnt ihr die Lücken zwischen den Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten und Krankenhausaufenthalten, die Ihr euch so hart erkämpft habt, nutzen ?

### **Die Mutter :**

Für mich ist es häufig so, daß ich vieles abfange. Für die Kinder sieht es oft so aus, daß R. ständig unterwegs ist oder arbeitet, wenn er da ist. Er arbeitet ja viel mehr für andere als ich es tue. Er steht oft schon um vier Uhr morgens auf und arbeitet bis um acht Uhr, legt sich dann für zehn Minuten wieder hin und ist anschließend ständig unterwegs. Ich selbst merke, daß ich oft überlege, was ist mir jetzt wichtiger, daß mal was am Haus gemacht wird, was ständig liegengeblieben ist, oder etwas anderes zu unternehmen. N. macht auch gern im Garten mit, merkt dann aber immer schnell, daß ihr die Kraft fehlt, und sie legt es dann wieder hin und möchte lieber Minigolf spielen gehen. So ein Platz ist fertig, man braucht nur hingehen. Und dann mach ich bei so etwas mit. Ich denke, daß wir zwei ganz miteinander vertraut sind und daß ich nicht mehr nur ihre Mutter bin, sondern auch ihre Freundin geworden bin. Und wie lange es noch geht, ich weiß es nicht. *(Sie weint)*

Ich mag auch nicht mehr nach vorne gucken. Wir sind einfach hier im "Jetzt" und jeder Tag ist so wichtig. Und wenn wir dann heute Minigolf fahren und morgen wieder, dann muß es einfach so sein. Wir wissen nicht, ob es nächste Woche noch geht. Wir sagen es jeden Tag, daß wir ihn nutzen müssen. Und wir nutzen nun schon seit so vielen Jahren jeden Tag. Und so viele Dinge bleiben liegen. Und dennoch möchte ich es nicht anders machen. Seine eigenen Bedürfnisse stellt man vollkommen in den Hintergrund. Ich hätte früher nie gedacht, daß man sich selbst so wenig wichtig nehmen kann. Auch wir beide, wir machen nie etwas gemeinsames, kein Essengehen, kein Kino zu zweit, kein Wochenendtrip. Immer ist einer von uns hier oder unterwegs oder wir machen alle zusammen etwas. Man reduziert alles so auf ein Minimum und muß damit auskommen und ist froh, daß man es noch so hinkriegt. Man ist froh, wenn man gerade mal keine Krise durchstehen muß.

Ich fühle mich oft so hin- und hergerissen. Auf der einen Seite möchte ich Zeit mit S. N. verbringen, auf der anderen Seite sind da noch so viele andere Dinge, die erledigt werden sollten. Und S. N., spüre ich, fordert es immer mehr, daß ich Zeit mit ihr verbringe. Sie sagt: "R. steckt schon die ganze Zeit in die Fanconi-Anämie-Arbeit, dann du nicht auch. Wenn ihr beide das macht, wo bleiben wir denn dann?". Und sie hat Recht. Es ist immer ein Zwiespalt. Wir hatten ja auch schon viele Phasen, wo sie sehr lustlos war und wo wir uns überlegt hatten, was wir noch machen könnten. Das Minigolf macht ihr Spaß, weil sie spürt sie schafft etwas, sie kann sich zwischendurch in den Rollstuhl setzen und kann sich auch verbessern. Das ist bei keiner anderen Sportart so.

### **Der Vater :**

Am Anfang haben wir uns voll in die Fanconi-Arbeit reingehängt. Man macht es nicht aus Selbstlosigkeit, sondern weil man kämpft. Weil die Krankheit die eigenen Kinder bedroht und weil man den eigenen Kindern helfen will. Man kann es natürlich nicht allein, sondern man braucht andere Familien, Ärzte usw. Und so wird es größer und größer. Jetzt ist es sehr groß geworden und muß auch am Leben erhalten werden.

Natürlich fragt sich S. N. jetzt zurecht, was hat das alles noch mit mir zu tun. Wenn er jetzt zum Gentherapie-Kongress nach Denver fährt, hat das noch irgendetwas mit mir zu tun, kann ich davon profitieren? Und wenn wir ehrlich sein wollen müssen wir sagen, nein, Gentherapie kommt für Dich und Dein Knochenmark nicht in Frage. Da gibt es nichts mehr zu reparieren. Die abnormen Klone die Du in einhundert Prozent aller Zellen hast, sind schon viel schlimmer als der Fanconi-Gendefekt. Was nützt es Deinem Knochenmark mit den vielen abnormen Klonen, von denen man sowieso befürchten muß, daß sie in eine Leukämie übergehen, was hilft es da noch den kleinen Fanconi-Anämie-Gendefekt zu reparieren? Da wird Deine Blutproduktion nicht besser von. Wir wollen das allerdings noch testen. Wir wollten Knochenmark von Ihr mit nach Chapelville (North Carolina) zu Dr. Christopher Walsh nehmen. Das hat jedoch leider (noch) nicht geklappt, um einen Genversuch zu testen. Das hat nicht geklappt, weil sie kurz vorher eine Zahnoperation hatte, wo ein Zahnfleischtumor entfernt werden mußte, der sich zum Glück als gutartiges Granulom herausstellte. Was auch wieder viel Stress mit Schmerzen, Antibiotikatherapie und Thrombozytengaben mit sich brachte. Die Knochenmarkspunktion war für zehn Tage nach der Zahnfleisch-Operation geplant und S. N. bekam aufgrund einer Kiefersperre den Mund nicht weit genug auf für eine Intubation.

In sehr kurzer Zeit wird es für Fanconi–Anämie A–Patienten Versuche zur Gentherapie geben. Auch wenn es viel Kraft und Zeit kostet, ist es auch wieder ein gutes Gefühl zu sehen, daß wir als C. und R. D. uns konkret daran beteiligen können, zur Forschung beisteuern zu können. Die Leute, die etwas von dieser Forschung verstehen, sagen ganz eindeutig, wenn es die Fanconi–Anämie–Hilfe, wenn es R. D. nicht gegeben hätte, der jahrelang durch die Weltgeschichte gefahren wäre und Material gesammelt hätte, hätten wir das Fanconi–Anämie A–Gen noch nicht identifiziert. Ohne das Gen gäbe es jetzt keinen Christopher Walsh, der jetzt in Chapelville Gentherapie machen würde. So kommt eins zum anderen. Und so können wir uns wenigstens das zur Beruhigung sagen, zum Ausgleich für den ganzen anderen Mist, den wir ständig durchmachen, daß zumindest das als Positivguthaben die Tischkante runtergefallen ist.

Das kann nicht mehr zunichte gemacht werden, auch wenn wir unseren Kindern nicht mehr helfen können am Leben zu bleiben. So haben wir wenigstens ein paar Guthaben gepflanzt, die in Zukunft zu etwas Großem wachsen können. Das ist meine Art auf diese Fragen zu antworten, ganz anders als C.'s.

**Die Mutter :** Es fällt mir sehr schwer, weil es auch so dicht dran ist.

**Frage :** Könnt Ihr für kurze Zeit auch mal etwas anderes genießen, oder ist immer etwas im Hintergrund ?

**Die Mutter :**

Wenn N. und ich zusammen Sachen machen, dann können wir das wirklich genießen, alles wegdrängen. Dann sind wir einfach so zusammen und es ist ganz normal. Und dennoch ist es immer da.

Der Rollstuhl ist auch immer dabei und sie läßt sich mal schieben, mal läuft sie, so wie sie eben Kraft hat. Früher war das ein Problem für sie. Weil die Leute immer so blöd geguckt haben, warum sie auf einmal aufstehen kann und laufen kann. Wir haben es dann früher immer erklärt, doch mittlerweile ist es einfach so. Man muß sich nicht ständig erklären.

**Frage :** Auf welche Schule geht S. N. ?

**Die Mutter :**

Sie geht auf die Waldorfschule, dort wird sie mitgezogen, braucht nichts vorweisen. Wenn es ihr gut geht, geht sie hin, wenn nicht, bleibt sie zu Hause. Das ist in dieser Schule kein Problem. Jeder weiß, daß wir nicht wollen, daß sie sich qualifiziert für das Abitur, das ist alles keine Frage. Freunde und Jugendliche in ihrem Alter kommen ab und an hier vorbei. Aber viele haben auch ganz andere Interessen. Ich sehe das besonders an unserer E., die hat ihre eigene Jugendgruppe, die hilft sich mit anderen. E. fragt schon mal, ob sie mitkommen mag. Aber sie fühlt sich oft nicht so gut, hat gerade eine Transfusion hinter sich, und sie haßt es auch wenn geraucht wird, weil sie genau weiß, daß es ihr schadet. Sie sagt dann, daß sie nicht möchte, daß geraucht wird und ist dann immer außen vor. Sie kann nicht mithalten. Sie kommt viel besser mit Frauen, die schon fünfundzwanzig bis dreißig Jahre alt sind aus, mit denen kann sie sich dann viel besser unterhalten. Dann fühlt sie sich auch wohl.

**Frage :** Hat sie auch einen Partner ?

**Die Mutter :**

Nein, sie hat nur Brieffreunde.

Auch ihre Größe machte ihr zu schaffen, weil sie auch jetzt noch häufig als Kind gesehen wird. Sie sucht sich daher auch ganz bewußt Kleider aus, die sie deutlich älter wirken lassen als sie ist. Durch die Oxymetholon–Therapie ist sie noch zwei bis zweieinhalb Zentimeter gewachsen. Das war ganz toll. Anfangs war sie recht dick, durch die Therapie, aber als sie gewachsen ist, ist sie auch schlank geworden.

## 4. Diskussion

### **4.1 Krankheitsverlauf**

#### **4.1.1 Manifestation der Krankheit**

Das Manifestationsalter der Fanconi–Anämie liegt im allgemeinen bei Frauen bei 8,9 und Männern bei 7,6 Jahren. S. N. war fünf Jahre alt als bei ihr die ersten starken Nasenblutungen einsetzten. Da in ihrem Fall die Nasenblutungen sehr viel stärker waren als sie normalerweise üblich sind, machten sich die Eltern berechtigterweise Sorgen und suchten den betreuenden Kinderarzt auf, der sie zunächst beruhigte und die Blutungen bagatellierte. Als im weiteren Verlauf jedoch multiple Hämatome hinzukamen, denen die Eltern kein entsprechendes Trauma zuordnen konnten, wurde zur weiteren Abklärung ein Blutbild entnommen. Es zeigte eine Panzytopenie und es bestand der dringende Verdacht auf eine bestehende Leukämie. Bei wiederholten Kontrollen ergaben sich immer wieder die selben Ergebnisse, so daß nach vier Wochen zur weiteren Diagnostik eine Knochenmarksbiopsie entnommen wurde. Hieraus kam es schließlich zur vorläufigen Diagnose einer Aplastischen Anämie.

S. N. war also bei der Krankheitsmanifestation verhältnismäßig jung, wobei die Manifestation durch eine Thrombo– und Leukozytopenie typisch für die Fanconi–Anämie ist. Bei der weiteren Anamnese und klinischen Untersuchung fallen jedoch noch weitere typische Merkmale auf: S. N. wurde zu früh geboren, war in ihrer Entwicklung kleinwüchsig und untergewichtig, weist eine Daumenfehlbildung auf, als Säugling mußte sie aufgrund einer Hüftgelenksfehlstellung eine Spreizhose tragen, desweiteren sind Café–au–lait–Flecken sowie eine bestehende Vitiligo auffällig. Insgesamt betrachtet also ein aus der Literatur beschriebener typischer Phänotyp bei einer zu Grunde liegenden Fanconi–Anämie.

Die Fanconi–Anämie als solche ist ein sehr seltenes Krankheitsbild und zeichnet sich unter anderem durch sehr viele körperliche Merkmale (wie z.B.

Radialstrahlanomalien, Hautpigmentierungen, Minderwuchs, Augenanomalien, Nierenanomalien, Ohrenfehlbildungen, Thrombozytopenie bis zur Panzytopenie, usw.) aus, die von Patient zu Patient äußerst unterschiedlich ausgeprägt sein können. Nur sehr wenige Ärzte haben während ihrer klinischen Tätigkeit Gelegenheit, solche Patienten kennenzulernen oder zu betreuen .

Dieser Aspekt muß berücksichtigt werden, wenn der Vorwurf erhoben wird, daß die richtige Diagnose hätte schon bei der Erstmanifestation gestellt werden müssen.

#### **4.1.2 Diagnosestellung**

Erst ungefähr zwei Jahre nach der eigentlichen Krankheitsmanifestation wurde bei S. N. die Diagnose einer Fanconi–Anämie gestellt. Die Eltern hatten sich mit der ursprünglichen Diagnose "Aplastische Anämie" und den fehlenden Behandlungsmöglichkeiten nicht zufrieden geben wollen.

Sie suchten nach weiteren Informationen über das Krankheitsbild und wendeten sich hierbei auch an verschiedene Universitätsbibliotheken.

Sie lasen entsprechende Literatur über die Aplastische Anämie und stießen dabei beiläufig auch auf die Fanconi–Anämie.

Dort waren alle diejenigen Merkmale beschrieben, die ihnen auch schon an ihrer Tochter S. N. sowie ihrer jüngsten Tochter V. aufgefallen sind (siehe oben). Sie traten daraufhin fragend an die behandelnden Ärzte, wurden von diesen aber zurückgewiesen mit dem Argument, daß die beschriebenen körperlichen Fehlbildungen bei FA–Patienten sehr viel ausgeprägter seien als dies bei ihren Kindern der Fall sei. Da die Eltern aber auf eine weitere Abklärung bestanden, wurden sie schließlich an Frau Prof. Dr. K.– S., damals tätig an der Universität H., weiterverwiesen.

Dort hatten sie zum ersten Mal das Gefühl, daß ihre Sorgen und Bedenken ernst genommen würden. Von allen drei Kindern wurden Blutproben zur Chromosomenbruchanalyse entnommen und etwa 18 Wochen später stand das Ergebnis fest. Sowohl bei S. N. als auch bei V. war eine Fanconi–Anämie bestätigt und diagnostiziert. Durch Frau Prof. Dr. K.– S. trat die Familie später auch in Kontakt mit der schon bestehenden Selbsthilfegruppe für FA–Patienten und deren Angehörige in den USA.

Wenn man den Zeitraum von der Erstmanifestation bis zur endgültigen Diagnosestellung betrachtet, so ist auffällig, daß insgesamt zwei Jahre dazwischenliegen. Dies ist eine erstaunlich lange Zeitspanne und hieraus ergibt sich unweigerlich die Frage, ob dies notwendigerweise so lange hat dauern müssen. 1985 kam es bei S. N. im Alter von fünf Jahren zur Erstmanifestation der Erkrankung durch körperliche Symptome und Veränderungen des Blutbildes, erst sechs Wochen später wurde dann eine Aplastische Anämie diagnostiziert, ohne daß man die Familie danach an ein entsprechendes Zentrum für Hämatologie weiterverwiesen hätte. Lediglich den Eltern ist es zu verdanken, daß sie sich in Eigenarbeit zahlreiche Informationen über das Krankheitsbild beschafft und selbst festgestellt haben, wieviele Unterarten es von dieser Krankheit gibt und daß es darunter auch eine vererbliche Form gibt, die mit den beschriebenen Merkmalen auf ihre Tochter zuzutreffen schien. Sie haben gewissermaßen die eigentlich erforderliche Arbeit der Ärzte geleistet. Besonders im Hinblick auf die noch nicht abgeschlossene Familienplanung bei einer so jungen Familie und den heutzutage bestehenden Behandlungsmöglichkeiten der Krankheit, im weiteren Sinne auch die Prognose betreffend, wäre eine rasche Diagnosestellung überaus wichtig und wünschenswert.

### **4.1.3 Krankheitsverlauf und Therapie**

Während der ersten Jahre nach Manifestation der Krankheit standen bei S. N. vor allem die schweren Nasen– und Zahnfleischblutungen im Vordergrund. Es wurden alle auf dem Markt erhältlichen Tamponaden ausprobiert, eine Eisbehandlung u.v.m., doch ohne wesentlichen Erfolg. Die Situationen spitzten sich immer mehr zu, denn bei solchen Ereignissen kam es auch jeweils zu einem starken Abfall der Thrombozyten und Erythrozyten, so daß sich die Blutungen dadurch zusätzlich kaum eindämmen ließen und S. N. zudem häufig kollabierte. Sie war im Verlauf durch diese Vorfälle derart geschwächt, daß sie sich kaum noch selbst auf den Beinen halten konnte und einen Rollstuhl benötigte. Zudem nahm die Häufigkeit von Infekten, von denen sie sich nur sehr langsam erholte, deutlich zu.

Nachdem die Diagnose einer Fanconi–Anämie gestellt war, trat die Familie zunächst über Fr. Prof. Dr. S.– K. in Kontakt mit der Selbsthilfegruppe für FA in den USA, von dieser erfuhr sie zum ersten Mal von den allerneuesten Therapieoptionen. S. N. hatte bislang lediglich Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten sowie Frischplasma erhalten, jetzt nach Erhalt dieser Informationen rund ein Jahr nach Diagnosestellung, also 1988, begann man endlich eine Behandlung mit Oxymetholon, also einer Androgentherapie. Etwa nach drei Monaten konnte ein Anstieg der Thrombozyten und Leukozyten beobachtet werden, erst ein Jahr nach Therapiebeginn zeigte sich ein Anstieg der Erythrozyten. Etwa ein Jahr lang benötigte S. N. keine Transfusionen mehr und es zeigte sich klinisch wie auch laborchemisch eine Stabilisierung des Zustandes.

Im Juni 1990 trat dann eine schwere Varicelleninfektion auf, die eine massive Knochenmarksdepression zur Folge hatte. Es kam wieder zu schweren Nasenblutungen, die Panzytopenie war erneut transfusionspflichtig und die Oxymetholondosis mußte erhöht werden. Im darauffolgenden Jahr fielen erstmalig sonographisch Leberadenome auf, eine bekannte Nebenwirkung der Oxymetholontherapie, die schließlich bis zu einem Gesamtvolumen von insgesamt 900 ml zunahm. Die Oxymetholondosis mußte erneut reduziert werden und es kam im Verlauf zu einer Remission bis auf ein Volumen von 500 ml. Dieser Wert ist bis heute stabil geblieben. Seit dieser Varicelleninfektion war S. N. ständig auf Transfusionen angewiesen.

Der weitere Verlauf der Erkrankung war geprägt durch zahlreiche schwere Infektionen, hämatogen infizierte Abszesse sowie z.B. sich komplizierende Bagatellverletzungen mit Gelenkeinnblutungen. 1994 erhielt S. N. erstmalig und dann zunächst sporadisch GCSF (Neupogen), seit 1996 gehört es neben regelmäßigen Transfusionen von Thrombozyten und Erythrozyten sowie Oxymetholongabe zu den wesentlichen Säulen der Therapie. Weiterhin bekommt sie unterstützend Rutin, ein Radikalfänger,  $\epsilon$ -Aminocapronsäure, Vitamin D, niedrig dosiert Cortison, Elektrolyte je nach aktuellen Blutwerten, Multivitaminpräparate, Milchzucker und pflanzliche Immunstimulantien wie Echinacea. Außerdem nimmt S. N. aufgrund des durch die häufigen Erythrozytenkonzentrattransfusionen vermehrt anfallenden Eisens Desferol ein, um eine Eisenüberladung zu verhindern.

Es konnte beobachtet werden, daß nach Gaben von Rutin und  $\epsilon$ -Aminocapronsäure die Nasenblutungen insgesamt signifikant abnahmen und deutlich schneller sistierten als es früher der Fall war.

## **4.2 Lebensbedrohliche Situationen**

### **4.2.1 Blutungen und Infektionen**

Wie bereits mehrfach erwähnt waren bei S. N. die Zahnfleisch– und Nasenblutungen über lange Zeit das vorherrschende Problem. Insbesondere die Nasenblutungen waren sehr ausgeprägt und bedrohlich. Zunächst wurden diese von den Ärzten nicht so richtig ernst genommen, bis es während eines Krankenhausaufenthaltes zu einem schweren Zwischenfall kam. S. N. bekam dort derart starkes Nasenbluten, daß selbst ausgeklügelte Tamponaden keinen Stillstand mehr bringen konnten und sich nach und nach ein riesiges Blutkoagel im Rachen bildete, das die Atmung behinderte.

S. N. wurde bewußtlos unter Schockzeichen wie Tachykardie, Blutdruckabfall und Zentralisation. Durch einen reflektorischen Würgereiz konnte sie das Koagel schließlich erbrechen. Es wurden sofort Erythrozytenkonzentrate und Frischplasma gegeben und die Situation konnte mit Mühe wieder stabilisiert werden. Im Nachhinein zeigte sich, daß es sich hierbei um circa 800 ml Blut gehandelt hatte. Durch eine schlechte Gerinnungssituation war es demnach zu dieser protrahierten Epistaxis mit nachfolgendem Volumenmangelschock gekommen.

Zu Hause traten ähnlich bedrohliche Situationen häufiger auf. Einmal wußten sich die Eltern keinen Rat mehr und auch S. N. wollte nicht mehr ins Krankenhaus, sie wollte gar nichts mehr, hatte einfach keine Kräfte mehr, so daß die Eltern in ihrer Hilflosigkeit sie einfach in ihren Kinderwagen setzten und draußen spazierenfuhren. Aufgrund der witterungsbedingten Kälte, kam es zu einer Gefäßkontraktion und die Blutung sistierte spontan.

Ein weiteres großes Problem stellt die Infektanfälligkeit dar. S. N. neigte im Verlauf nach Manifestation ihrer Grunderkrankung, zu häufigen, zum Teil schwer verlaufenden Infektionen. Dabei handelte es sich um Infekte, die gewöhnlich harmlos sind. Da bei FA-Patienten im Rahmen der Leukopenie besonders die Granulozyten betroffen sind, die für die Infektabwehr notwendig sind, können selbst banale Infektionen eine große Gefahr darstellen. Insbesondere dann, wenn die allgemeine Situation ohnehin gerade nicht stabil ist, zum Beispiel wenn die Thrombozyten und Erythrozyten erniedrigt sind.

Zur Verdeutlichung folgen einige Beispiele aus der Krankengeschichte. Ein äußerst kritischer Zustand entwickelte sich im Jahre 1994, bei zunächst harmlosem Beginn. S. N. hatte Fieber und laborchemisch zeigte sich lediglich ein geringgradig erhöhter CRP-Wert. Klinisch fand sich hierfür kein Korrelat, kein Husten, keine Halsschmerzen, keine Dysurie, kein Meningismus oder ähnliches. Erst in einer im weiteren Verlauf durchgeführten Sonographie des Abdomens fiel am oberen Pol der linken Niere eine Raumforderung auf, die einer Einblutung oder einem Abszeß hätte entsprechen können. Zunächst wurde eine Antibiose angesetzt, jedoch kam es im weiteren Verlauf zu einer fortschreitenden klinischen Verschlechterung, mit persistierenden Fieberschüben, ansteigendem CRP-Wert und einer drastischen Verschlechterung des Blutbildes mit raschem Absinken der Thrombozyten. Dabei zeichnete sich das Bild einer beginnenden Sepsis mit begleitender Verbrauchskoagulopathie ab. Die erfolgten engmaschigen Ultraschallkontrollen ergaben jedoch keine neuen Aspekte. Ein stabiler klinischer Zustand war auf niedrigem Niveau nur kurzfristig durch Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen zu halten. In dieser Ausnahmesituation entschied man sich zu einem operativen Eingriff. Intraoperativ fand sich schließlich ein Abszeß am linken Nierenoberpol, der hierbei ausgeräumt und gespült wurde. Auch anschließend war der klinische Zustand von S. N. noch tagelang sehr kritisch, es bestand ein septisches Krankheitsbild mit weiterhin erhöhtem CRP-Wert, so daß unklar blieb, ob sich vielleicht ein weiterer Abszeß gebildet hatte. Das Risiko einer erneuten Operation war jedoch angesichts der schlechten klinischen Verfassung viel zu hoch, so daß man mit der Gabe einer kombinierten Antibiose begann. Die Gesamtsituation stabilisierte sich langsam während der nachfolgenden Wochen auf einem niedrigen Niveau. Die Thrombozyten lagen noch wochenlang in einem sehr kritischen Bereich (meist bei 10.000/nl), seitdem waren die Transfusionen in immer kürzeren Abständen notwendig.

Rückblickend scheint es sich hierbei um eine hämatogene Infektion einer initial bestehenden Niereneinblutung gehandelt zu haben.

Ein Jahr später trat erneut ein Nierenabszeß auf, der jedoch durch konservative Behandlung und sofortige Gaben von potenten Antibiotika wieder abheilte. Durch die Erfahrungen aus der beschriebenen Situation vor einem Jahr, reagierte man dieses Mal rascher auf die ersten klinischen Zeichen. Auch wußte man bereits, wo man einen Infektionsherd in etwa zu lokalisieren hatte. Somit konnte eine erneute fulminante Sepsis sowie eine Operation abgewendet werden. Dennoch war auch dieser Verlauf sehr bedrohlich für S. N., da sie sich von jenem Ereignis kaum erholt hatte und in einem sehr reduzierten Allgemeinzustand blieb.

Schon bei winzigen Traumen besteht die Gefahr einer Einblutung und nachfolgender hämatogener Infizierung. S. N. schilderte einen Fall, wo sie vor kurzem Blumen gepflückt und dabei an einem Stengel, der sich nur sehr schwer brechen ließ, etwas heftiger gezogen habe. Zu Hause sei das Ellenbogengelenk zunächst dick und später heiß geworden, es habe furchtbar geschmerzt. Zuerst wurde mit Eiskühlung behandelt, doch als die Schwellung und die Schmerzen weiter zunahmen und sie Fieber entwickelt hatte, suchte sie zusammen mit ihren Eltern die Klinik auf. In der chirurgischen Aufnahme wurde eine Gipsschiene angelegt und empfohlen, Eisbeutel zur weiteren Behandlung zu verwenden. Auf die Frage der besorgten Eltern, ob sie nicht doch ein Antibiotikum wegen des Fiebers haben könnte, wurde ihnen mitgeteilt, daß das nicht erforderlich sei. In der Nacht hatte die Schwellung dann derart zugenommen, daß die Gipsschiene entfernt werden mußte, und es bestand weiterhin hohes Fieber. Wieder in der Klinik, erhielt sie sofort eine Antibiose sowie Schmerzmittel, und mußte aufgrund des inzwischen verschlechterten Blutbildes mit Verbrauchskoagulopathie bei beginnender Sepsis intensivmedizinisch überwacht werden.

Hierbei stellt sich natürlich im Nachhinein die Frage, ob diese Situation nicht durch ein sofortiges adäquates Handeln hätte abgewendet werden können.

Ein weiteres Problem stellt die hohe Infektanfälligkeit auch für mehr und mehr resistente Keime dar.

Etwa zehn Tage nach einer Knochenmarkspunktion im Sommer 1997 in einer Klinik in B., entwickelte S. N. Fieber und die Eltern hatten bereits berechtigte Sorgen, sie habe sich während ihres Krankenhausaufenthaltes dort angesteckt. Da sie aber sonst keine klinischen Zeichen für einen Infekt, also keinen Husten, keine Halsschmerzen, keine Dysurie hatte, entschloß man sich zu einer weiteren Abklärung mittels bildgebender Diagnostik. In der Röntgenthoraxaufnahme fand sich schließlich eine Pneumonie mit Pleuraerguß als Ursache. Es wurde eine Antibiose begonnen, als es jedoch zu keiner klinischen Besserung kam, stellte man die Antibiose um, jedoch zeigte auch diese keinen Effekt. Schließlich mußte das Glykopeptidantibiotikum Vancomycin gegeben werden, das dann die gewünschte Wirkung erzielte. Es ist das letzte Reserve-mittel und man hatte gezögert es einzusetzen, da man bei ausbleibendem Erfolg zum einen keine Alternativen mehr hat, zum anderen durch Gaben desselben die Bildung von neuen resistenten Keimen auslösen kann. Bei einer erneuten Infektion ist dann die Wahrscheinlichkeit, daß die bisher üblichen Antibiotika nicht mehr ausreichen recht hoch und es bleiben kaum noch therapeutische Möglichkeiten, wenn man bereits auf das letzte Reservemittel zurückgegriffen hat. Die Angst vor jeder neuen Infektion und vor allem der Machtlosigkeit ihr gegenüber nehmen zu.

#### **4.2.2 Transfusionszwischenfälle**

Nach der Krankheitsmanifestation bei S. N. stützte sich die Therapie zunächst lediglich auf Thrombo- und Erythrozytenkonzentrate. Zu dieser Zeit gab es noch keine Möglichkeit, diese Konzentrate in HLA-Untergruppen einzuteilen und sie den Empfängern entsprechend anzupassen. Es wurde den Eltern daher gesagt, daß S. N. nicht auf Dauer Thrombozytenkonzentrate erhalten könne, da es sonst zu schweren Unverträglichkeitsreaktionen kommen könnte. Bereits nach der sechsten Thrombozytentransfusion kam es zu einer heftigen Reaktion. Diese begann mit Fieber, Schüttelfrost, Wadenkrämpfen und ausgeprägter Dyspnoe und verschlimmerte sich rasch bis hin zu einem akut lebensbedrohlichen Zustand. Der hinzugerufene Arzt verabreichte sofort Cortison und Antihistaminika und die Beschwerden ließen bald nach. Seitdem hat die Familie immer Antihistaminika im Hause, so daß S. N. sofort, wenn sie erste Anzeichen für eine Unverträglichkeit spürt, Tabletten einnehmen kann. Es kam bislang zu insgesamt zwei derart heftigen Reaktionen. Mittlerweile erhält S. N. HLA-angepasste Thrombozytenkonzentrate. Es gibt acht für sie passende Spender bei der Blutbank, die abwechselnd spenden.

Dennoch kommt es gelegentlich zu Verwechslungen, so ist zum Beispiel durch eine falsche Ziffereingabe am Computer ein anderer Spender zur Thrombozytenspende einbestellt worden. Alles wurde auf S. N. beschriftet, so daß keiner daran zweifelte, daß es sich um den richtigen Spender handelte. Erst S. N. bemerkte durch den Vergleich der Listen, die sie sich im Laufe der Zeit angelegt hatte, daß es nicht übereinstimmen konnte. In Anbetracht der häufigen Transfusionen, die S. N. erhält, ist natürlich auch die Wahrscheinlichkeit, daß dabei ein Fehler auftritt größer als es normalerweise der Fall ist, es zeigt aber auch, daß eine sorgfältige Kontrolle umso mehr notwendig ist.

#### **4.3 Krankheitsperzeption und Lebensqualität aus der Sicht der Patientin**

Anfänglich wollte S. N. nichts dazu sagen, erst nach längerem Nachdenken und unter der Voraussetzung, daß es so kurz wie möglich dauern würde, entschloß sie sich doch auf einige Fragen zu antworten.

Sie sagte, daß sie schon so oft darüber ausgefragt wurde und daß man sie, jedoch vor allem ihre Krankheit, immer in den Mittelpunkt gestellt habe, daß sie dessen bereits müde sei und sich wünsche endlich behandelt zu werden wie jeder andere auch, der "gesund" sei. Es würde doch ausreichen, daß sie außerhalb des Hauses auffalle, weil sie so klein, blaß und zierlich aussehe und sie mit dem Rollstuhl unterwegs sei.

Sie wisse, daß sie an dieser Krankheit sterben werde, da es keine Möglichkeiten gibt, sie erfolgreich zu behandeln. Es habe in ihrem Leben bereits mehrere Augenblicke gegeben, in denen ihr die Kraft zum weiterkämpfen gefehlt habe und sie gespürt habe, daß sie dem Tod näher als dem Leben stand. Sie konnte nicht mehr und ihre Eltern kämpften für sie weiter. Diese Momente sind so nachdrücklich in ihrer Erinnerung geblieben, daß sie das Gefühl habe, jede einzelne Minute sei kostbar und müsse genutzt werden.

Ihre Krankheit erfordere, daß sie regelmäßig zu Transfusionen ins Krankenhaus gehen müsse, da sie jedoch nun schon insgesamt so viel Zeit im Krankenhaus verbracht habe, sei es für sie am wichtigsten, den Aufenthalt dort so kurz wie möglich zu halten, damit für ihre Interessen noch Zeit genug bleibt, denn was mache es sonst für einen Sinn, all das auf sich zu nehmen.

Am liebsten verbringe sie die Zeit mit ihrer Mutter, zu der sie eher ein freundschaftliches als ein typisches "Mutter-Tochter-Verhältnis" habe. Sie sei ihre beste Freundin, sie können über alles sprechen, sie nehme sich wenn immer möglich die Zeit für sie und sie habe bei ihr das Gefühl am besten verstanden zu werden. Im Moment gehe sie am liebsten Minigolfspielen, gelegentlich ins Kino, mit der Großmutter ab und an Chinesisch essen, schreibe gerne Briefe. Sie koche gerne, empfindet andererseits aber das Essen an sich als große Zeitverschwendung. Mittlerweile gehe sie auch nur sehr ungern zu den jährlichen FA-Treffen, sie verstehe auch nicht, warum ihre Eltern so viel Zeit in diese Arbeit investieren, anstatt sie mit ihrer Familie zu verbringen. Sie habe diese Krankheit jeden Tag vor Augen und möchte nicht auch noch in der Zeit, in der es ihr gerade etwas besser geht, sich damit beschäftigen müssen. Jahrelang war sie im Mittelpunkt, es wurden Fotos von ihr gemacht, Berichte über sie geschrieben, die teilweise in Zeitungen und Zeitschriften erschienen und sie sei dessen überdrüssig geworden.

Da S. N. schon so viele Krankenhausaufenthalte und lebensbedrohliche Situationen erlebt hat, möchte sie auch angesichts des Wissens über die Prognose der Krankheit verständlicherweise die ihr verbleibende Zeit so gut wie möglich nutzen. Im Alltag ist das jedoch nur sehr schwer umzusetzen und so bleibt mancher Wunsch offen.

#### **4.4 Krankheitsperzeption und Lebensqualität aus der Sicht der Mutter**

Beim Gespräch mit der Mutter wurde sehr deutlich in welchem Zwiespalt sie ständig lebt. Auf der einen Seite möchte sie ebenfalls wie ihr Mann aktiv in der Selbsthilfegruppe mitarbeiten, die anstehenden Arbeiten im Haus und Garten erledigen, die seit Beginn der Erkrankung ihrer Töchter liegengeblieben sind, auf der anderen Seite aber so viel Zeit wie nur möglich mit ihren Töchtern verbringen. Immer wieder fühlt sie sich gezwungen abzuwägen, was jetzt in diesem Augenblick wichtiger für sie ist. So viele Dinge schiebt sie schon seit langem vor sich her und stellt sie zugunsten anderer immer wieder zurück. Der Alltag wird ständig unter großer Anstrengung seit Jahren auf einem niedrigen Niveau aufrechterhalten und sie ist schon zufrieden, wenn sie das erreicht hat und sie gerade keine Krisen hat durchstehen müssen. Immer wieder hat sie das Gefühl für alle der Puffer zu sein. Ihre Kinder kommen mit der Erwartung auf sie zu, daß sie mit ihnen etwas unternimmt, aber durch die aktive Teilnahme an dem von ihnen gegründeten Selbsthilfeverein entstehen immer wieder neue Aufgaben, die erledigt werden müssen, die nicht aufgeschoben werden können und im Privatleben gibt es auch noch einige Verpflichtungen. Auf diese Weise ist sie gezwungen fortwährend zu überlegen, welche Dinge wichtiger sind, welche unwichtiger und damit vorläufig zurückgestellt werden müssen.

Andererseits hat sie bereits mit ihren Töchtern schon so viele bedrohliche Situationen in existentieller Angst erlebt, daß sie auch nicht mehr über die Zukunft nachdenken möchte, sondern jeden Moment, wie er sich ergibt, genießen will.

Sie ist schon zufrieden, wenn gerade keine Infektion im Anflug ist, sie mit keinen Komplikationen kämpfen muß, wenn es einfach nur den Anflug eines "normalen Alltages" gibt und sie überhaupt mit ihren Kindern Unternehmungen machen kann. Durch alle Zeiten der Krisen mit ihren verschiedenen Facetten ist sie gemeinsam mit ihrer Tochter gegangen und dadurch sind sie sich oft sehr nahe gekommen. In dieser Zeit entstand eine enge Freundschaft, die über ein übliches "Mutter-Tochter-Verhältnis" hinausgeht.

Auf die Frage, ob sie mit ihrer Tochter für kurze Zeit auch etwas genießen können oder ob immer im Hintergrund die Krankheit steht, meint sie, wenn sie und S. N. etwas Schönes zusammen erleben, daß sie dann auch für kurze Zeit alles andere wegdrängen können.

Die Zeit zwischen den vielen Transfusionen und Krankenhausaufenthalten ist daher sehr wertvoll, weil sie zum einen so knapp ist, und zum anderen weil sie so bedroht ist. Daher nützen sie diese Zeit so intensiv und bewußt wie nur möglich.

#### **4.5 Krankheitsperzeption und Lebensqualität aus der Sicht des Vaters**

Seit der Diagnosestellung im Jahre 1987 konnten die Eltern nichts mehr machen ohne den Gedanken, daß eine ihrer beiden Töchter sterben könne. Von der Zeit an als die Krankheit in ihr Leben trat, habe sich alles geändert, alles sei geprägt durch die Krankheit. Der Vater, R. D., könne nichts mehr denken oder tun, ohne daß die Krankheit im Hintergrund stehe. Die Grundmotivation seines engagierten Handelns bezieht er einerseits aus dem Bestreben alles nur mögliche für seine von der tödlichen Krankheit bedrohten Töchter zu tun, und andererseits aus den prägenden schlechten Erfahrungen mit der teilweise vorhandenen Unwissenheit der behandelnden Ärzte. Diese waren für ihn Anlaß, sich eingehend mit der zugänglichen Literatur zu beschäftigen, und sich im weiteren Verlauf unter anderem durch teilweise persönliche Kontakte mit den Experten sowie Informationsaustausch über die gegründete Selbsthilfegruppe und zahlreiche Kongresse selbst zu einem gut über diese Krankheit informierten Laien zu entwickeln. Laut seinen eigenen Angaben spielt hierbei eine große Rolle die latente Angst, ob man entsprechende erste Anzeichen einer sich anbahnenden Komplikation früh genug bemerkt hat, allem die Bedeutung beigemessen hat, früh genug reagiert hat und an alles gedacht hat. Nur durch dieses Mitdenken war es bisher überhaupt möglich gewesen, daß seine Tochter alle Komplikationen überstehen konnte.

Die Arbeit in der Selbsthilfegruppe ist für ihn sehr wichtig, denn auf der einen Seite konnten durch seine Hilfe neue Erkenntnisse und Ergebnisse in der Forschung gewonnen werden, die zwar seinen Töchtern nicht helfen können, die aber für weitere Forschungen wichtig sind und damit wichtige Bausteine darstellen, andererseits kann er wenigstens aktiv gegen die Krankheit kämpfen. Dies wird auch erhalten bleiben, wenn seine Töchter nicht mehr leben und so kann er sich dies wenigstens zugute schreiben. Somit hat er sich eine Aufgabe geschaffen, die ihm die Möglichkeit gibt, dem zu erwartenden Schicksalsschlag und der damit entstehenden Leere etwas entgegenzusetzen. Seit der Erkrankung seiner Töchter lebt auch er in der ständigen Angst, jeder Tag könnte der letzte sein und so steht er genauso in dem permanenten Zwiespalt, auf der einen Seite dem großen Wunsch, Zeit mit seiner Familie zu verbringen und auf der anderen den vielen unerledigten, jedoch auch wichtigen Angelegenheiten, die schon lange aufgeschoben werden.

Er empfindet die Krankheit wie einen Kampf, der sehr viel Kraft kostet und ihn beschleicht das Gefühl, daß seine Reserven allmählich erschöpft sind. Es falle ihm nicht mehr so leicht wie früher, auch die Phasen zwischen den Krisen sind kürzer und sie reichen nicht, um sich davon zu erholen. Diese kurzen ruhigen Phasen betragen zur Zeit sind zwischen 20 Minuten bis maximal 4 Stunden und sind Inseln der Ruhe. Durch seinen ständigen persönlichen Einsatz, den er täglich leistet, wie zum Beispiel, zur Blutbank fahren, Thrombozytenkonzentrate abholen, mit S. N. ins Krankenhaus zur Transfusion fahren, Blutproben abnehmen und zur Untersuchung wegbringen, im Auftrag der Fanconi–Anämie–Hilfe zu Familien fahren, diese beraten, Blutproben zu Unikliniken transportieren und vieles mehr, hat er den Eindruck, daß seine Lebensqualität sehr viel schlechter als die seiner Töchter ist. Wörtlich sagt er hierzu: "Du schmeißt dich in den Dreck, damit die anderen trockenen Fusses über deinen Rücken gehen können."

#### **4.6 Beteiligung der Eltern an der medizinischen Versorgung**

Da es sich bei der Fanconi–Anämie um ein chronisches und zudem sehr seltenes Krankheitsbild handelt, ist es um so wichtiger, daß sich die Betroffenen sowie deren Familien gut damit auskennen. Die Familie D. hat sich sehr früh und sehr intensiv mit dieser Krankheit befaßt und in Eigenarbeit Informationen dazu gesucht, noch bevor die Diagnose überhaupt feststand. Sie hat dann durch Kontakte zu einer Selbsthilfegruppe in den USA neueste Erkenntnisse und Therapieschemata erhalten. Da sie nahezu täglich mit neuen Komplikationen konfrontiert waren, haben sie sehr rasch verschiedenste Erfahrungen gesammelt. Sie haben gelernt, Situationen, die bedrohlich werden könnten, entsprechend einzuschätzen und darauf zu reagieren. Im Laufe der Zeit haben sie sich so viel Wissen angeeignet, daß sie zum Teil besser informiert waren als die behandelnden Mediziner. Durch ihr engagiertes Mitarbeiten haben sie erreicht, daß sie viele ärztliche Tätigkeiten, wie zum Beispiel Blut abnehmen, Verbände anlegen und erneuern, Transfusionen abstöpseln, den Port durchspülen, Antibiotika anhängen, Medikamente dosieren u.v.m. selbst durchführen können.

Daraus ergab sich mit der Zeit ein sehr umfangreiches Erfahrungspotential, das zum Teil nicht einmal die behandelnden Ärzte haben konnten, woraus sich wiederum die Möglichkeit ergab, daß die Eltern auch gegen teilweisen Widerstand der Mediziner eine aktive Teilnahme an der Therapie hatten. Auf diese Art und Weise konnten die Eltern oftmals größere Komplikationen und Gefahren durch ihre aufmerksame Beobachtung abwenden.

Die aktive Teilnahme der Eltern war nur durch das Aufgeben ihres Berufes überhaupt möglich. Es erforderte einen enormen Zeit- und Kraftaufwand sich den entsprechenden Wissensstand anzueignen, die Kinder zu pflegen, in die Kliniken zu fahren, die Blutkonserven und Medikamente zu beschaffen, die laufende Therapie zu überwachen, Datenmaterial zu sammeln und auszuwerten, wobei diese Rolle hauptsächlich vom Vater erfüllt wurde.

Sicherlich kam den Eltern zugute, daß sie zuvor als Sozialarbeiter tätig waren und zeitweise in diesem Rahmen auch Pflegekinder betreuten, was sie zu Beginn der Erkrankung finanziell entlastete. Der weitere Krankheitsverlauf zwang sie zur Aufgabe ihres Berufes. Das zu dieser Zeit herrschende Pflegegesetz entschärfte durch angemessene Pflegegeldsätze die finanzielle Situation der Familie, die nach Berufsaufgabe der Eltern einen kompletten Verdienstaustausch hatte.

Somit stand ihnen die Möglichkeit offen, sich voll und ganz der Behandlung und später auch der von ihnen gegründeten Selbsthilfegruppe zu widmen sowie sich das umfangreiche Wissen anzueignen.

Die Eltern spielen jedoch eine weitere große Rolle insbesondere in der psychologischen Betreuung der Kinder, da sie sie täglich begleiten und jede bedrohliche Situation und Krise mit ihnen zusammen durchleben. Daher können sie ein viel größeres Verständnis für die tiefsten Ängste, Sorgen und Wünsche ihrer Kinder aufbringen, als es den behandelnden Ärzten je möglich wäre, deren Zeit für die Patienten sich im wesentlichen auf die medizinische Versorgung konzentriert und oftmals für eine weiterreichende, vor allem psychologische Betreuung nicht ausreicht. Die Familie erlebt jeden Tag gemeinsam, hofft und bangt ebenso stark und die Eltern lernen so ihre Kinder und auch sich selbst auf noch unbekannteren Ebenen kennen. Die Kinder haben so im Laufe der Jahre ein sehr großes Vertrauen zu ihren Eltern aufgebaut, das sie zu den Ärzten nicht entwickeln konnten.

#### **4.7 Problematik der Eltern–Arzt–Beziehung**

Die Arzt–Patienten–Beziehung wurde bereits durch schlechte Erfahrungen bei der Erstmanifestation der Erkrankung geprägt. S. N. hatte zu Beginn sehr starke Nasenbluten, die kaum zu stillen waren, die Eltern, denen dies in solcher Heftigkeit unbekannt war, sorgten sich und suchten den betreuenden Kinderarzt auf. Zunächst wurden die Nasenblutungen bagatellisiert und allgemeine Maßnahmen empfohlen, wie zum Beispiel einen kalten Waschlappen in den Nacken legen, den Kopf reklinieren und so weiter. Die Eltern, die dies alles schon vergeblich versucht hatten, waren mit dieser dürftigen Beratung nicht zufrieden, bei ihnen wurde der Eindruck erweckt, man würde ihnen nicht zutrauen, die Blutungen entsprechend einordnen zu können. Auf der anderen Seite muß man auch sehen, wie häufig Eltern mit ihren Kindern, besonders in diesem Alter, den Arzt wegen Nasenblutungen aufsuchen und wie selten sich dahinter eine ernstzunehmende Krankheit verbirgt. Bevor man nach größeren Mitteln greift, versucht man es erst einmal mit einfachen, jedoch wirksamen Mitteln. Die Eltern drängten dann bei den nächsten Besuchen auf eine Untersuchung des Blutbildes, was zunächst abgelehnt wurde. Bei einer eingehenden Anamnese und den wiederholten Vorstellungen wegen heftiger Nasenblutungen, hätte man sich allerdings schon überlegen müssen, ob zur weiteren Abklärung eine Blutbilduntersuchung nicht wichtig und sinnvoll gewesen wäre.

Bei der Betrachtung des Krankheitsverlaufes fällt einem auf, daß es danach noch ganze zwei Jahre dauerte bis die Diagnose Fanconi–Anämie feststand. Eine sehr lange Zeit und es stellt sich unweigerlich die Frage, wie das möglich ist. Zunächst wurde die Diagnose Aplastische Anämie gestellt und den Eltern gesagt, daß es außer regelmäßigen Bluttransfusionen keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Sie wurden an kein Zentrum verwiesen und auch nicht weitergehend aufgeklärt.

In mühevoller Kleinarbeit haben sich die Eltern Informationen und Fachliteratur an den Universitätsbibliotheken beschafft und sind dabei auch auf die Fanconi–Anämie gestoßen. Sie haben die beschriebenen Symptome und Merkmale mit denen ihrer Tochter verglichen, die offensichtlich übereinstimmten. Dabei fiel ihnen auch auf, daß ihre jüngste Tochter ebenfalls Merkmale aufwies und sie sorgten sich sehr, sie könnte dieselbe Krankheit haben.

Zudem hatten sie gelesen, daß es sich dabei um eine vererbliche und nicht um eine erworbene Krankheit handelte, somit also die Möglichkeit, daß ihre jüngste Tochter auch betroffen sein könnte, durchaus denkbar war. Mit diesem Wissen und dieser Sorge wandten sie sich an ihre betreuenden Ärzte, die waren einerseits verärgert über so viel Eigeninitiative, sie wiesen die Möglichkeit dieser Krankheit mit dem Argument ab, die entsprechenden Fehlbildungen bei der Fanconi–Anämie seien sehr viel ausgeprägter als bei ihrer Tochter, zum anderen entrüsteten sie sich zunächst darüber, daß die Eltern nun auch noch ihre andere Tochter für krank hielten und sie versuchten, die Eltern zu beruhigen. Sie waren der Ansicht, daß die Eltern durch die zahlreichen bedrohlichen Situationen in Panik geraten seien und daß man sie nun einfach etwas beruhigen müsse.

Bei der Betrachtung dieses Verlaufes ist es wichtig, daß man sich immer wieder klar macht, daß die Eltern durch ihre Hilflosigkeit in einer psychischen Ausnahmesituation standen und die Erwartungshaltung den Ärzten gegenüber recht hoch war, der die Ärzte mit den fehlenden Erfahrungen bei einer solch seltenen Krankheit nicht gerecht werden konnten. Jedoch hätten sie die Familie an ein entsprechendes Zentrum für Hämatologie weiter überweisen müssen.

Auch im weiteren Verlauf kam es immer wieder zu bedrohlichen Situationen, in denen die Eltern durch ihre zahlreichen Erfahrungen recht frühzeitig auf bestimmte Therapien hinwiesen, hier anhand eines kleinen Beispiels dargestellt.

Wenn zunächst nur ein äußerlich leicht geschwollenes Hämatom sichtbar war, S. N. aber bereits subfebrile Temperaturen hatte, wiesen sie bereits auf eine notwendige Verabreichung von Antibiotika hin, um eine drohende Sepsis abzuwenden. In solchen Situationen kann einerseits häufig bei den Ärzten das Gefühl entstehen, man stelle ihre Kompetenz in Frage und traue ihnen eine korrekte Behandlung nicht zu, andererseits sehen sie nicht die möglicherweise entstehende Gefahr in einer solchen "Bagatelverletzung" und können die Eltern für übervorsichtig und sensibilisiert halten.

Im Laufe der Jahre haben sich aber die Eltern ein sehr umfangreiches Fachwissen angeeignet und in mehreren bedrohlichen Situationen Erfahrungen gesammelt, so daß ein Behandlungsvorschlag oder eine Intervention ihrerseits von den behandelnden Ärzten ernstgenommen und überdacht werden sollte.

Für beide Parteien, Eltern und medizinisches Personal, sollte im Mittelpunkt des Interesses die optimale Behandlung und Therapie des Patienten stehen.

Um dieses zu erreichen, ist eine Zusammenarbeit auf allen Ebenen erforderlich.

Dabei ist es insbesondere bei einer derart seltenen und chronisch verlaufenden Krankheit wichtig, daß die Eltern über das Krankheitsbild gut informiert werden und erste Zeichen bzw. Vorboten einer sich anbahnenden Komplikation wahrnehmen und dem entsprechenden behandelnden Arzt mitteilen. Ebenso wichtig ist auf der anderen Seite, daß die behandelnden Ärzte bzw. das medizinische Personal Einwände und Vorschläge seitens der Eltern ernst nehmen und sich damit befassen.

Solch eine wünschenswerte Art der Zusammenarbeit wäre die ideale Basis für eine umfassende und gute Therapie, denn so könnten einerseits die Eltern als ständige Begleiter des Patienten, die ihn bereits sehr gut kennen und auch gelernt haben, entsprechende entstehende Situationen richtig einzuschätzen, die behandelnden Ärzte andererseits sozusagen als Partner in einem Team jeweils frühzeitig auf bestimmte Veränderungen aufmerksam machen, woraufhin diese ihrerseits mit ihrem medizinischen Fachwissen darauf adäquat reagieren und handeln könnten.

Neben der Fanconi–Anämie gibt es eine Vielzahl anderer chronischer Erkrankungen, wie beispielsweise Kinder mit prä– oder perinatalen Hirnschäden, angeborene kongenitale Fehlbildungen, komplexe Syndrome, Mukoviszidose, Kinder mit Hirntumoren oder neurologischen Erkrankungen u.v.m., also Patienten und Familien, die mit ähnlichen Problemen zu kämpfen haben. Es gilt zu betonen, dass sich im Laufe der vergangenen Jahre in Deutschland für diese betroffenen Familien das Arzt–Patient–Verhältnis zunehmend zu einer partnerschaftlichen Zusammenarbeit gewandelt hat, einerseits bedingt durch den medizinisch–technologischen Fortschritt, andererseits durch das wachsende Selbstbewußtsein der Patienten und deren Familien, zunehmende Unterstützung durch Selbsthilfegruppen sowie dem wachsenden Verständnis für die psychosozialen Auswirkungen chronischer Erkrankungen und Behinderungen. Um die Familien umfassend betreuen zu können, wurden zusätzlich zu den Spezialambulanzen der großen Kinderkliniken auch sozialpädiatrische Zentren eingerichtet. In einer aktuellen Studie von Thyen et al.<sup>268</sup>, wurde die Inanspruchnahme von multidisziplinären Leistungen, wie z. B. medizinische Versorgung, Krankenpflege, pädagogische Beratung, psychosoziale Unterstützung und finanzielle Hilfen, von Familien mit chronisch kranken und behinderten Kindern dokumentiert. Hierbei konnte als Schlussfolgerung festgehalten werden, dass lediglich eine Minderheit der befragten Familien über Lücken in der gesundheitlichen und psychosozialen Versorgung ihrer Kinder berichtet. Desweiteren machte sich diese Arbeit zum Ziel die Frage zu beantworten, inwiefern bestehende Versorgungslücken zur familiären Belastung beitragen. Dabei zeigte sich, dass bezüglich der medizinischen Versorgung und der diversen Therapien kaum Lücken seitens der Familien angegeben wurden. Ein großer Bedarf ergab sich dagegen im Bereich der psychosozialen Beratung. Es konnte gezeigt werden, dass ein einfacher und unkomplizierter Zugang zu psychosozialen Diensten elterlichen Streß reduziert und damit sekundär die Gesundheit der Kinder verbessert. Im Falle der Familie D. hätte sicher eine frühzeitige Kommunikation und Kooperation mit einem sozialpädiatrischen Zentrum sowie ein interdisziplinäres Betreuungskonzept ganz erheblich zur Entlastung der familiären Situation beigetragen. Einige zusätzliche Aspekte müssen bei dieser Betrachtung berücksichtigt werden; hätte man die Familie gleich zu Beginn der Erkrankung und bei Diagnosestellung an ein pädiatrisches Zentrum weiterverwiesen, so hätte von Anfang an eine umfassende Information der Familie stattfinden können, man hätte, wie bereits oben erwähnt, eine Beratung zu Krankheit, Therapiemöglichkeiten, Hilfsmittel, Sozialberatung und letztlich auch eine sozialpsychologische Betreuung anbieten können. Demgegenüber stehen in diesem Fall einerseits die unterschiedlichen Erfahrungen bezüglich der Fachkompetenz der behandelnden Ärzte, die zu einem latenten Mißtrauen geführt haben, andererseits das überdurchschnittliche Engagement der Familie, insbesondere des Vaters, für die laufende Therapie, die eine Zusammenarbeit mit anderen "Disziplinen" zusätzlich erschwert. Sie möchten sich nichts "aus der Hand nehmen" lassen, daher sind sie Unterstützungen, die z. B. von sozialpädiatrischen Zentren angeboten werden, nicht in dem Maße zugänglich wie andere Familien. Im Bereich der psychosozialen Beratung besteht aber genau in diesem Falle ein Defizit. Durch eine umfassende Langzeit–begleitung wäre eine Entlastung möglich, man könnte sich beispielsweise im Gespräch mit einer "neutralen" geschulten Person austauschen, Probleme konkret erörtern und dadurch manche Spannungen abbauen. Während auf die Schwere der Erkrankung und die pflegerische Belastung durch das Gesundheitswesen wenig Einfluß genommen werden kann, ist durch eine Verbesserung des Versorgungs–angebotes dazu beizutragen, die Eltern in ihrer schweren Aufgabe zu unterstützen.

## 5. Zusammenfassung

Aus der veröffentlichten Literatur zum Krankheitsbild der Fanconi–Anämie sind bislang nur sehr wenige Langzeitbeobachtungen von individuellen Krankheitsverläufen verfügbar. Ziel dieser Arbeit war aufgrund eines sehr gut dokumentierten Krankheitsverlaufes einer jetzt 20–jährigen Patientin die Darstellung der Interaktion zwischen therapeutischen Maßnahmen und dem tatsächlichen Verlauf und der Entwicklung der Erkrankung, sowie aufgrund persönlicher Gespräche mit der betroffenen Patientin und ihrer Familie die Dokumentation einer Beeinflussung der Lebensweise und –qualität.

Ausgewertet wurde die langjährige Krankheitsgeschichte von S. N., basierend auf ihren eigenen Angaben, deren ihrer Familie sowie im besonderen den zahlreichen Hintergrundinformationen und ihren fast lückenlos vorliegenden Laborwerten, die ihr Vater in mühevoller Kleinarbeit über Jahre hinweg gesammelt hat. Die geführten Interviews wurden mittels Videoaufzeichnung festgehalten und zu einem späteren Zeitpunkt zu Papier gebracht.

Die Ergebnisse brachten bezüglich der Blutwerte im Verlaufe der Jahre 1985–1996 ein zwar stetes Absinken des Hämoglobins, allerdings mit Stabilisierung auf niedrige Durchschnittswerte unter maximaler Therapie. Gleiches zeigte sich bei den Thrombozyten, bei den Leukozytenzahlen war sogar ein leichter Anstieg zu verzeichnen. Grundlage hierfür ist ein ausgeklügeltes Therapieschema, das zum Teil von den in Eigeninitiative zu Experten herangereiften Eltern mit initiiert und aufrecht erhalten wird. Die aktive Teilnahme der Eltern war allerdings nur durch das Aufgeben ihres Berufes überhaupt möglich, denn es erfordert einen enormen Zeit– und Kraftaufwand sich den entsprechenden Wissensstand anzueignen sowie das zeitintensive Therapiemanagement einschließlich psychologischer Betreuung aufrechtzuerhalten, das nur wenige Möglichkeiten zur eigenen Entfaltung bietet, jedoch belohnt wird durch kurze Augenblicke des gemeinsamen Glückes, das auch S. N. sehr schätzt. Rückschläge waren zu verzeichnen durch unvorhersehbare, aber auch vermeidbare Komplikationen wie Superinfektion und Abstoßungsreaktion.

Auffällig war die lange Zeit bis zur Diagnosestellung. Wiederum ist es lediglich den Eltern zu verdanken, daß sie in Eigenarbeit zahlreiche Informationen über das Krankheitsbild beschafft und selbst festgestellt haben, daß es darunter eine vererbliche Form gibt, die mit den beschriebenen Merkmalen auf ihre Tochter zuzutreffen schien. Besonders im Hinblick auf die noch nicht abgeschlossene Familienplanung bei einer so jungen Familie und den bestehenden Behandlungsmöglichkeiten der Krankheit, im weiteren Sinne auch die Prognose betreffend, wäre heutzutage eine rasche Diagnosestellung überaus wichtig und wünschenswert.

Bei der Betrachtung dieses Verlaufes ist es aber auch wichtig zu berücksichtigen, daß die Eltern durch ihre Hilflosigkeit in einer psychischen Ausnahmesituation standen und die Erwartungshaltung den Ärzten gegenüber recht hoch war, der die Ärzte mit den fehlenden Erfahrungen bei einer solch seltenen Krankheit nicht gerecht werden konnten.

Für beide Parteien, Eltern und medizinisches Personal, sollte im Mittelpunkt des Interesses die optimale Behandlung und Therapie des Patienten stehen. Um dieses zu erreichen, ist eine Zusammenarbeit auf allen Ebenen erforderlich.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abbondanzo SL, Manz HJ, Klappenbach RS, Gootenberg JE: Hepatocellular carcinoma in an 11-year-old girl with Fanconi's anemia. Report of a case and review of the literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 8:334, 1986.
2. Ahmed OA, Al-Rimawi HS, Al-Rashid AA, Farag TI, Sudarshan TS, Al-Awadi SA, Al-Othman SA: Fanconi's anemia with acute lymphoblastic leukemia in a Bedouin girl. *Am Soc Hum Genet (Suppl)* 45:A14, 1989.
3. Aho S: Clinical Conferences. Case of Fanconi's anemia. *Kyobu Geka* 33:397, 1980.
4. Ahuja BK, Jain AM, Sethi AS: Fanconi's anemia. Report of 3 cases. *Indian J Pediatr* 36:284, 1969.
5. Akar N, Gozdasoglu S: Spectrum of anomalies in Fanconi anemia. *J Med Genet* 21:75, 1984.
6. Alimena G, Avisati G, De Cuia MR, Gallo E, Novelli G, Dallapiccola B: Retrospective diagnosis of a Fanconi's anemia patient by diepoxybutane (DEB) test results in parents. *Haematologica* 68:97, 1983.
7. Altay C, Sevgi Y, Pirnar T: Fanconi's anemia in offspring of patients with congenital radial and carpal hypoplasia. *N Engl J Med* 293:151, 1975.
8. Alter BP: Fetal erythropoiesis is stress hematopoiesis. *Exp Hematol* 7:200, 1979.
9. Alter BP: Fetal erythropoiesis in bone marrow failure syndromes. In Stamatoyannopoulos G, Neinhuis AW (eds): *Cellular and Molecular Regulation of Hemoglobin Switching*. New York, Grune & Stratton, 1979, p 87.
10. Alter BP, Potter NU: Long-term outcome in Fanconi's anemia: Description of 26 cases and review of the literature. In German J (ed): *Chromosome Mutation and Neoplasia*. New York, Alan R. Liss, 1983, p 43.
11. Alter BP: The bone marrow failure syndromes. In Nathan DG, Oski FA (eds): *Hematology of Infancy and Childhood*, 3rd edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1987, p 159.
12. Alter BP: Arm anomalies and bone marrow failure may go hand in hand. *J Hand Surg* 17A:566, 1991.
13. Alter BP, Frissora CL, Halperin DS, Freedman MH, Chitkara U, Alvarez E, Lynch L, Adler-Brecher B, Auerbach AD: Fanconi's anemia and pregnancy. *Br J Haematol* 77:410, 1991.
14. Alter BP, Knobloch ME, Weinberg RS: Erythropoiesis in Fanconi's anemia. *Blood* 78:602, 1991.
15. Alter BP: Fanconi anemia in blacks. *Am J Med Genet* 42:393, 1992.
16. Alter BP, Young NS: The bone marrow failure syndromes. In Nathan DG, Oski FA (eds): *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993, p 216.
17. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, Ramberg R, Doney K, Sale GE, Thomas ED: Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia. *Exp Hematol* 15:1134, 1987.
18. Arnold WJ, King CR, Magrina J, Masterson BJ: Squamous cell carcinoma of the vulva and Fanconi anemia. *Int J Gynecol Obstet* 18:395, 1980.

19. Arwert F, Kwee ML: Chromosomal breakage in response to crosslinking agents in the diagnosis of Fanconi anemia. In Schroeder–Kurth TM, Auerbach AD, Obe G (eds): *Fanconi Anemia. Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects*. Berlin, Springer–Verlag, 1989, p 83.
20. Ash RC, Geil J, Serwint M, Greenwood M, Coffey C, Maruyama Y: Successful marrow transplantation for Fanconi’s aplastic anemia with low–dose cyclophosphamide and fractionated total lymphoid irradiation. *Blood* 64:208a, 1984.
21. Athavale VB: Reports of clinical meetings: Fanconi’s anemia. *Pediatr Clin India* 3:338, 1968.
22. Auerbach AD: Fanconi anemia and leukemia: Tracking the genes. *Leukemia* 6:1, 1992.
23. Auerbach AD, Adler B, Chaganti RSK: Prenatal and postnatal diagnosis and carrier detection of Fanconi anemia by a cytogenetic method. *Pediatrics* 67:128, 1981.
24. Auerbach AD, Adler B, O’Reilly RJ, Kirkpatrick D, Chaganti RSK: Effect of procarbazine and cyclophosphamide on chromosome breakage in Fanconi anemia cells: Relevance to bone marrow transplantation. *Cancer Genet Cytogenet* 9:25, 1983.
25. Auerbach AD, Frizzera CL, Rogatko A: International Fanconi Anemia Registry (IFAR): Survival and prognostic factors. *Blood* 74:43a, 1989.
26. Auerbach AD, Ghosh R, Pollio PC, Zhang M: Diepoxybutane test for prenatal and postnatal diagnosis of Fanconi anemia. In Schroeder–Kurth TM, Auerbach AD, Obe G (eds): *Fanconi Anemia. Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects*. Berlin, Springer–Verlag, 1989, p 71.
27. Auerbach AD, Liu Q, Ghosh R, Pollack MS, Douglas GW, Broxmeyer HE: Prenatal identification of potential donors for umbilical cord blood transplantation for Fanconi anemia. *Transfusion* 30:682, 1990.
28. Auerbach AD, Min Z, Ghosh R, Pergament E, Verlinsky Y, Nicolas H, Boue J: Clastogen–induced chromosomal breakage as a marker for first trimester prenatal diagnosis of Fanconi anemia. *Hum Genet* 73:86, 1986.
29. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder–Kurth TM: International Fanconi Anemia Registry: Relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood* 73:391, 1989.
30. Auerbach AD, Sagi M, Adler B: Fanconi anemia: Prenatal diagnosis in 30 fetuses at risk. *Pediatrics* 76:794, 1985.
31. Auerbach AD, Wolman SR: Susceptibility of Fanconi’s anemia fibroblasts to chromosome damage by carcinogens. *Nature* 261:494, 1976.
32. Auerbach AD, Wolman SR: Carcinogen–induced chromosome breakage in Fanconi’s anemia heterozygous cells. *Nature* 271:69, 1978.
33. Aynsley–Green A, Zachmann M, Werder EA, Illig R, Prader A: Endocrine studies in Fanconi’s anemia. Report of 4 cases. *Arch Dis Child* 53:126, 1978.
34. Bagheri SA, Boyer JL: Peliosis hepatis associated with androgenic–anabolic steroid therapy. A severe form of hepatic injury. *Ann Intern Med* 81:610, 1974.
35. Bank JJ, Lykkebo D, Hägerstrand I: Peliosis hepatis in a child. *Acta Paediatr Scand* 67:105, 1978.
36. Bargman GJ, Shahidi NT, Gilbert EF, Opitz JM: Studies of malformation syndromes of man XLVII: Disappearance of spermatogonia in the Fanconi anemia syndrome. *Eur J Pediatr* 125:163, 1977.
37. Baumann T: Konstitutionelle Panmyelophthise mit multiplen Abartungen (Fanconi–Syndrom). *Ann Paediatr* 177:142, 1951.

38. Bauters F, Jouet JP, Lacroix D, Lai JL, Deminatti M: Maladie de Fanconi de revelation tardive en cours de grossesse. Etude cytogenetique. *Presse Med* 13:2519, 1984.
39. Beard MEJ, Young DE, Bateman CJT, McCarthy GT, Smith ME, Sinclair L, Franklin AW, Scott RB: Fanconi's anemia. *Q J Med* 42:403, 1973.
40. Benitez JY, Mino P, Escudero A, Lapuente L, Ruiz Moreno M: Diagnostico citogenetico de pacientes con anemia de Fanconi utilizando metabolitos de ciclofosfamida como agente clastogenico. *Sangre* 31:513, 1986.
41. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 51:189, 1982.
42. Berger R, Bussel A, Schenmetzler C: Somatic segregation and Fanconi anemia. *Clin Genet* 11:409, 1977.
43. Berger R, Bernheim A, Gluckman E, Gisselbrecht C: In vitro effect of cyclophosphamide metabolites on chromosomes of Fanconi anemia patients. *Br J Haematol* 45:565, 1980.
44. Berger R, Bernheim A, Le Coniat M, Vecchione D, Schaison G: Sister chromatid exchanges induced by nitrogen mustard in Fanconi's anemia. Application to the detection of heterozygotes and interpretation of the results. *Cancer Genet Cytogenet* 2:259, 1980.
45. Berger R, Bernheim A, Le Coniat M, Vecchione D, Schaison G: Nitrogen mustard-induced chromosome breakage: A tool for Fanconi's anemia diagnosis. *Cancer Genet Cytogenet* 2:269, 1980.
46. Berger R, Bernheim A, Le Coniat M, Vecchione D, Schaison G: Chromosomal studies of leukemic and preleukemic Fanconi's anemia patients. Examples of acquired "chromosomal amplification". *Hum Genet* 56:59, 1980.
47. Berger R, Le Coniat M: Cytogenetic studies in Fanconi anemia induced chromosomal breakage and cytogenetics. In Schroeder-Kurth TM, Auerbach AD, Obe G (eds): *Fanconi Anemia. Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects*. Berlin, Springer-Verlag, 1989, p 93.
48. Bernstein MS, Hunter RL, Yachnin S: Hepatoma and peliosis hepatis developing in a patient with Fanconi's anemia. *N Engl J Med* 284:1135, 1971.
49. Bessho F, Mizutani S, Hayashi Y, Moriwaki K, Yokota S, Inaba T: Chronic myelomonocytic leukemia with chromosomal changes involving lp36 and hepatocellular carcinoma in a case of Fanconi's anemia. *Eur J Haematol* 42:492, 1989.
50. Bloom GE, Warner S, Gerald PS, Diamond LK: Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia. *N Engl J Med* 274:8, 1966.
51. Boggs DR, Joyce RA: The hematopoietic effects of lithium. *Semin Hematol* 20:129, 1983.
52. Bonnet-Gajdos M, Vasmant D, Baruchel S, Mamou JF, Boue J, Lasfargues G: Diagnostic antenatal de l'anemie de Fanconi. *Presse Med* 14:1612, 1985.
53. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, Arny M, Thomas L, Boyse EA: Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:3828, 1989.
54. Cap J, Ondrus B, Danihel L: Focal nodular hyperplasia of the liver and hepatocellular carcinoma in children with Fanconi's anemia after long-term treatment with androgens. *Bratisl Lek Listy* 79:73, 1983.

55. Carbone P, Barbata G, Mirto S, Granata G: Inherited aplastic anemia with abnormal clones in bone marrow and increased endoreduplication in peripheral lymphocytes. *Cancer Genet Cytogenet* 13:259, 1986.
56. Cassimos C, Zannos L: Congenital hypoplastic anemia associated with multiple developmental defects (Fanconi's syndrome). *Am J Dis Child* 84:347, 1952.
57. Cattani D, Kalifat R, Wautier J-L, Meignan S, Vesin P, Piet R: Maladie de Fanconi et cancer du foie. *Arch Fr Mal App Dig* 63:41, 1974.
58. Cervenka J, Arthur D, Yasis C: Mitomycin C test for diagnostic differentiation of idiopathic aplastic anemia and Fanconi anemia. *Pediatrics* 67:119, 1981.
59. Cervenka J, Hirsch BA: Cytogenetic differentiation of Fanconi anemia, "idiopathic" aplastic anemia, and Fanconi anemia heterozygotes. *Am J Med Genet* 15:211, 1983.
60. Chaganti RSK, Schonberg S, German J: A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 71:4508, 1974.
61. Chu J-Y, Ho JE, Monteleone PL, O'Connor DM: Technetium colloid bone marrow imaging in Fanconi's anemia. *Pediatrics* 64:635, 1979.
62. Clarke WL, Weldon VV: Growth hormone deficiency and Fanconi anemia. *J Pediatr* 86:814, 1975.
63. Cohen N, Berant M, Simon J: Moyamoya and Fanconi's anemia. *Pediatrics* 65:804, 1980.
64. Cohen MM, Simpson SJ, Honig GR, Maurer HS, Nicklas JW, Martin AO: The identification of Fanconi anemia genotypes by clastogenic stress. *Am J Hum Genet* 34:794, 1982.
65. Corberand J, Pris J, Dutau G, Rumeau J-L, Regnier C: Association d'une maladie de Fanconi et d'une tumeur hepatique. Chez une malade soumise a un traitement androgenique au long cours. *Arch Fr Pediatr* 32:275, 1975.
66. Costin G, Kogut MD, Hyman CB, Ortega J: Fanconi's anemia associated with isolated growth hormone (GH) deficiency. *Clin Res* 20:253A, 1972.
67. Coutinho V, Falcao RP, Bottura C: Cytogenetic observations in congenital familial panmyelopathy (Fanconi's syndrome). *Nouv Rev Fr Hematol* 11:781, 1971.
68. Cowdell RH, Phizackerley PJR, Pyke DA: Constitutional anemia (Fanconi's syndrome) and leukemia in two brothers. *Blood* 10:788, 1955.
69. Diamond LK, Shahidi NT: Treatment of aplastic anemia in children. *Semin Hematol* 4:278, 1967.
70. Dacie JV, Gilpin A: Refractory anemia (Fanconi type). Its incidence in three members of one family, with in one case a relationship to chronic haemolytic anemia with nocturnal haemoglobinuria (Marchiafava-Micheli disease or "nocturnal haemoglobinuria"). *Arch Dis Child* 19:155, 1944.
71. Dallapiccola B, Carbone LDL, Ferranti G, Cristiani ML, Bricarelli FD: Monitoring of pregnancies at risk for Fanconi's anemia by chorionic villi sampling. *Acta Haematol* 73:157, 1985.
72. Dallapiccola B, Porfirio B: Chromosomal studies in Fanconi anemia heterozygotes. In Schroeder-Kurth TM, Auerbach AD, Obe G (eds): *Fanconi Anemia. Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects*. Berlin, Springer-Verlag, 1989, p 145.
73. Daneshbod-Skibba G, Martin J, Shahidi NT: Myeloid and erythroid colony growth in non-anemic patients with Fanconi's anemia. *Br J Hematol* 44:33, 1980.

74. Dausset J, Gluckman E, Lemarchand F, Nunez–Roldan A, Contu L, Hors J: Exces d'HLA–A2 et d'homozygotes HLA–A2 parmi les malades atteints d'aplasie medullaire et maladie de Fanconi. *Nouv Rev Franc Hematol* 18:315, 1977.
75. Dawson JP: Congenital pancytopenia associated with multiple congenital anomalies (Fanconi type). *Pediatrics* 15:325, 1955.
76. de Chadarevian J–P, Vekemans M, Bernstein M: Fanconi's anemia, medulloblastoma, Wilms' tumor, horseshoe kidney, and gonadal dysgenesis. *Arch Pathol Lab Med* 109:367, 1985.
77. Deeg HJ, Storb R, Thomas ED, Appelbaum F, Buckner CD, Clift RA, Doney K, Johnson L, Sanders JE, Steward P, Sullivan KM, Witherspoon RP: Fanconi's anemia treated by allogeneic marrow transplantation. *Blood* 61:954, 1983.
78. de Grouchy J, de Nava C, Marchand JC, Feingold J, Turleau C: Etudes cytogenetique et biochimique de huit cas d'anemie de Fanconi. *Ann Genet* 15:29, 1972.
79. Dell'Orbo C, Arico M, Podesta A, Bianchi E: Fanconi's anemia: Ultrastructural observations on erythroblasts. *Ultrastruct Pathol* 4:145, 1983.
80. Desposito F, Akatsuka J, Thatcher LG, Smith NJ: Bone marrow failure in pediatric patients. I. Cortisone and testosterone treatment. *J Pediatr* 64:683, 1964.
81. De Vroede M, Feremans W, De Maertelaere–Laurent E, Mandelbaum I, Toppet M, Vamos E, Fondu P: Fanconi's anemia. Simultaneous onset in 2 siblings and unusual cytological findings. *Scand J Haematol* 28:431, 1982.
82. Dooren LJ, Kamphuis RP, de Koning J, Vossen JM: Bone marrow transplantation in children. *Semin Hematol* 11:369, 1974.
83. Dosik H, Steier W, Lubiniecki A: Inherited aplastic anemia with increased endoreduplications: A new syndrome or Fanconi's anemia variant ? *Br J Haematol* 41:77, 1979.
84. Dosik H, Verma RS, Wilson C, Miotti AB: Fanconi's anemia and a familial stable chromosome abnormality in a family with multiple malignancies. *Blood* 50:190a, 1977.
85. Ebell W, Friedrich W, Kohne E: Therapeutic aspects of Fanconi anemia. In Schroeder–Kurth TM, Auerbach AD, Obe G (eds): *Fanconi Anemia. Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects*. Berlin, Springer–Verlag, 1989, p 47.
86. Esparza A, Thompson WR: Familial hypoplastic anemia with multiple congenital anomalies (Fanconi's syndrome) – report of three cases. *RI Med J* 49:103, 1966.
87. Esperou–Bourdeau H, Gluckman E: Bone marrow transplantation and umbilical cord blood. Results in children with Fanconi disease. *Soins* 550, 551:7, 1991.
88. Evans DIK: Aplastic anemia in childhood. In Geary CG (ed): *Aplastic Anemia*. London, Bailliere Tindall 1979, p 161.
89. Fanconi G: Familiäre infantile perniziosaartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution). *Jahrbuch Kinder* 117:257, 1927.
90. Fanconi G: Familial constitutional panmyelocytopenia, Fanconi's anemia (FA). I. Clinical aspects. *Semin Hematol* 4:233, 1967.
91. Farkas EE, Hadnagy C, Pap–Tuka P: Fanconi–Panmyelopathie. *Arch Kinderheilk* 183:306, 1971.
92. Farrell GC: Fanconi's familial hypoplastic anemia with some unusual features. *Med J Aust* 1:116, 1976.
93. Farulla A, Monaco E, Corrao CRN, Cardoni F, Simonazzi S, Dallapiccola B: Anemia di Fanconi: Tests in vitro per l'individuazione degli eterozigoti. *G Ital Med Lav* 8:133, 1986.

94. Ferguson L, Hoots K, Beran M, Jeha S, Vedhan–Raj S, Gutterman J: Long–term bone marrow (BM) cultures with recombinant human granulocyte–macrophage colony stimulating factor (rhGM–CSF) in children with cytopenias: A correlation with clinical response. *Blood* 72:115a, 1988.
95. Fisher DA, Job J–C, Preece M, Underwood LE: Leukemia in patients treated with growth hormone. *Lancet* i:1159, 1988.
96. Flowers MED, Doney KC, Storb R, Deeg HJ, Sanders JE, Sullivan KM, Bryant E, Witherspoon RP, Appelbaum FR, Buckner CD, Hansen JA, Thomas ED: Marrow transplantation for Fanconi anemia with or without leukemic transformation: An update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 9:167, 1992.
97. Francis RC, Moir RA, Swift PN: The value of splenectomy in Fanconi’s anemia. *Arch Dis Child* 30:439, 1955.
98. Froom P, Aghai E, Dobinsky JB, Quitt M, Lahat N: Reduced natural killer activity in patients with Fanconi’s anemia and in family members. *Leuk Res* 11:197, 1987.
99. Gaind BN, Basu TK, Vaishnava S: Fanconi’s anemia (A case report). *Indian Pediatr* 15:601, 1978.
100. Gardner FH, Helmer RE III: Aminocaproic acid. Use in control of hemorrhage in patients with amegakaryocytic thrombocytopenia. *JAMA* 243:35, 1980.
101. Garel L, Kalifa G, Buriot D, Sauvegrain J: Multiple adenomas of the liver and Fanconi’s anemia. *Ann Radiol* 24:53, 1980.
102. Garriga S, Crosby WH: The incidence of leukemia in families of patients with hypoplasia of the marrow. *Blood* 24:1008, 1959.
103. Gebhart E, Kysela D, Matthee H, Nikol M: Cytogenetic analyses utilizing various clastogens in two sibs with Fanconi anemia, their relatives, and control individuals. *Hum Genet* 69:309, 1985.
104. Gendal ES, Mendelson DS, Janus CL, Schlossberg I, Vogel JM: Squamous cell carcinoma of the esophagus in Fanconi’s anemia. *Dysphagia* 2:178, 1988.
105. German J, Pugliatti Crippa L: Chromosomal breakage in diploid cell lines from Bloom’s syndrome and Fanconi’s anemia. *Ann Genet* 9:143, 1966.
106. German J: Patterns of neoplasia associated with the chromosome–breakage syndromes. In German J (ed): *Chromosome Mutation and Neoplasia*. New York, Alan R. Liss, 1983, p 97.
107. German J, Schonberg S, Caskie S, Warburton D, Falk C, Ray JH: A test for Fanconi’s anemia. *Blood* 69:1637, 1987.
108. Gershanik JJ, Morgan SK, Akers R: Fanconi’s anemia in a neonate. *Acta Paediatr Scan* 61:623, 1972.
109. Gingrich RD, Ginder GD, Goeken NE, Howe CWS, Wen B–C, Hussey DH, Fyfe MA: Allogeneic marrow grafting with partially mismatched, unrelated marrow donors. *Blood* 71:1375, 1988.
110. Gluckman E, Devergie A, Schaison G, Bussel A, Berger R, Sohier J, Bernard J: Bone marrow transplantation in Fanconi anemia. *Br J Hematol* 45:557, 1980.
111. Gluckman E, Devergie A, Dutreix J: Radiosensitivity in Fanconi anemia: Application to the conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 54:431, 1983.
112. Gluckman E, Berger R, Dutreix J: Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Semin Hematol* 21:20, 1984.

- 113.** Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P, Cooper S, English D, Kurtzberg J, Bard J, Boyse EA: Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 321:1174, 1989.
- 114.** Gluckman E, Devergie A, Dutreix J: Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. In Schroeder-Kurth TM, Auerbach AD, Obe G (eds): *Fanconi Anemia. Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects*. Berlin, Springer-Verlag, 1989, p 60.
- 115.** Gluckman E, Devergie A, Bourdeau-Esperou H, Thierry D, Traineau R, Auerbach AD, Broxmeyer HE: Transplantation of umbilical cord blood in Fanconi's anemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 32:423, 1991.
- 116.** Golde DW, Herschman HR, Lusic AJ, Groopman JE: Growth factors. *Ann Intern Med* 92:650, 1980.
- 117.** Goldstein R: Hypoplastic anemia with multiple congenital anomalies (Fanconi syndrome). *Am J Dis Child* 89:618, 1955.
- 118.** Gosden C, Rodeck CH, Nicolaidis KH, Campbell S, Eason P, Sharp JC: Fetal blood chromosome analysis: Some new indications for prenatal karyotyping. *Br J Obstet Gynecol* 92:915, 1985.
- 119.** Guinan EC, Sieff CA, Oette DH, Nathan DG: A phase I/II trial of recombinant macrophage colony granulocyte-stimulating-factor for children with aplastic anemia. *Blood* 76:1077, 1990.
- 120.** Guinan E, Nathan D, Huhn R, Lopez K, Oldham F: Phase I/II trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in patients with Fanconi's anemia (FA). *Blood* 78:97a, 1991.
- 121.** Guy JT, Auslander MO: Androgenic steroids and hepatocellular carcinoma. *Lancet* i:148, 1973.
- 122.** Gyger M, Perrault C, Belanger R, Bonny Y, Forest L, Lussier P: Unsuspected Fanconi's anemia and bone marrow transplantation in cases of acute myelomonocytic leukemia. *N Engl J Med* 321:120, 1989.
- 123.** Hamre MR, Kirkpatrick DV, Humbert JR: Squamous cell carcinoma of the tongue in a patient with Fanconi anemia post bone marrow transplant. *Pediatr Res* 25:151A, 1989.
- 124.** Hansen JA, Good RA, Dupont B: HLA-D compatibility between parent and child. *Transplantation* 23:366, 1977.
- 125.** Harada T, Sando I, Stool SE, Myers EN: Temporal bone histopathologic features in Fanconi's anemia syndrome. *Arch Otolaryngol* 106:275, 1980.
- 126.** Heaton LD, Crosby WH, Cohen A: Splenectomy in the treatment of hypoplasia of the bone marrow. With a report of twelve cases. *Ann Surg* 146:637, 1957.
- 127.** Helmerhorst FM, Heaton DC, Crossen PE, von Dem Borne AEGK, Engelfriet CP, Natarajan AT: Familial thrombocytopenia associated with platelet autoantibodies and chromosome breakage. *Hum Genet* 65:252, 1984.
- 128.** Hersey P, Edwards A, Lewis R, Kemp A, McInnes J: Deficient natural killer cell activity in a patient with Fanconi's anemia and squamous cell carcinoma. Association with defect in interferon release. *Clin Exp Immunol* 48:205, 1982.
- 129.** Higurashi M, Conen PE: In vitro chromosomal radiosensitivity in Fanconi's anemia. *Blood* 38:336, 1971.
- 130.** Hill LS, Dennis PM, Fairham SA: Adenocarcinoma of the stomach and Fanconi's anemia. *Postgrad Med J* 57:404, 1981.

- 131.** Hinterberger W, Gadner H, Hocker P, Hajek–Rosenmayr A, Graninger W, Grabner G, Volc–Platzer B, Hawliczek R, Karcher KH, Kallinger W, Alth G, Emminger–Schmidmeier W, Hinterberger–Fischer M, Geissler K, Haas O, Grumayer R, Schwarzinger I, Kos M, Lechner K, Mayr W, Neumann E, Neissner H, Kahls P, Gremmel F, Stingl G, Laczkowics A, Radaszkiewicz T, Deutsch E: Survival and quality of life in 23 patients with severe aplastic anemia treated with bone marrow transplantation (BMT). *Blut* 54:137, 1987.
- 132.** Hirschman RJ, Schulman NR, Abuelo JG, Whang–Peng J: Chromosomal aberrations in two cases of inherited aplastic anemia with unusual clinical features. *Ann Intern Med* 71:107, 1969.
- 133.** Holder LE, Gnarra DJ, Lampkin BC, Nishiyama H, Perkins P: Hepatoma associated with anabolic steroid therapy. *Am J Roentgenol* 124:638, 1975.
- 134.** Hows JM, Yin JL, Swirsky D, Jones L, Apperley JF, James DCO, Smithers S, Batchelor JR, Goldman JM, Gordon–Smith EC: Histocompatible unrelated volunteer donors compared with HLA nonidentical family donors in marrow transplantation for aplastic anemia and leukemia. *Blood* 68:1322, 1986.
- 135.** Hows JM: Unrelated donor bone marrow transplantation for severe aplastic anemia and Fanconi’s anemia. *Bone Marrow Transplant* 4 (suppl 4):126, 1989.
- 136.** Hows JM, Chapple M, Marsh JCW, Durrant S, Yin JL, Swirsky D, Gordon–Smith EC: Bone marrow transplantation for Fanconi’s anemia: The Hammersmith experience 1977–89. *Bone Marrow Transplant* 4:629, 1989.
- 137.** Jacobs P, Karabus C: Fanconi’s anemia. A family study with 20–year follow–up including associated breast pathology. *Cancer* 54:1850, 1984.
- 138.** Jalbert PP, Leger J, Bost M, Bachelot C, Mouriquand C, Sele B, Frappat P: L’anemie de Fanconi: Aspects cytogenetiques et biochimiques. A propos d’une famille. *Nouv Rev Fr Hematol* 15:551, 1975.
- 139.** Johansson E, Niemi K–M, Siimes M, Pyrhonen S: Fanconi’s anemia. Tumor–like warts, hyperpigmentation associated with deranged keratinocytes, and depressed cell–mediated immunity. *Arch Dermatol* 118:249, 1982.
- 140.** Johnson FL, Feagler JR, Lerner KG, Majerus PW, Siegel M, Hartmann JR, Thomas ED: Association of androgenic–anabolic steroid therapy with development of hepatocellular carcinoma. *Lancet* ii:1273, 1972.
- 141.** Jones JH: Foetal haemoglobin in Fanconi type anemia. *Nature* 192:982, 1961.
- 142.** Joshi VS, Atre LT, Khalap NV: Fanconi’s syndrome. *Indian J Child Health* 12:453, 1963.
- 143.** Josten KM, Tooze JA, Borthwick–Clarke C, Gordon–Smith EC, Rutherford TR: Acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Studies on clonality. *Blood* 78:3162, 1991.
- 144.** Kaiser TN, Lojewski A, Dougherty C, Juergens L, Sahar E, Latt SA: Flow cytometric characterization of the response of Fanconi’s anemia cells to mitomycin C treatment. *Cytometry* 2:291, 1982.
- 145.** Kaplan MJ, Sabio H, Wanebo HJ, Cantrell RW: Squamous cell carcinoma in the immunosuppressed patient: Fanconi’s anemia. *Laryngoscope* 95:771, 1985.
- 146.** Kennedy AW, Hart WR: Multiple squamous–cell carcinomas in Fanconi’s anemia. *Cancer* 50:811, 1982.
- 147.** Kersey JH, Krivit W, Nesbit ME, Ramsay NKC, Coccia PF, Levitt SH, Kim TH: Combined cyclophosphamide–total lymphoid irradiation compared to other forms of immunosuppression for human marrow transplantation. In Baum SJ, Ledney GD(eds) *Experimental Hematology Today* 1979. New York, Springer–Verlag, 1979, p 179.

- 148.** Kew MC, Van Coller B, Prowse CM, Skikne B, Wolfsdorf JI, Isdale J, Krawitz S, Altman H, Levin SE, Bothwell TH: Occurrence of primary hepatocellular cancer and peliosis hepatis after treatment with androgenic steroids. *S Afr Med J* 50:1233, 1976.
- 149.** Kitchens CS: Amelioration of endothelial abnormalities by prednisone in experimental thrombocytopenia in the rabbit. *J Clin Invest* 60:1129, 1977.
- 150.** Kozarek RA, Sanowski RA: Carcinoma of the esophagus associated with Fanconi's anemia. *J Clin Gastroenterol* 3:171, 1981.
- 151.** Kozhevnikov BA, Khodorenko CA: Cancer of the mucous membrane of the left side of the mouth associated with congenital hypoplastic Fanconi's anemia in a 14-year-old boy. *Vestn Khir* 136:105, 1986.
- 152.** LeBrun DP, Silver MM, Freedman MH, Phillips MJ: Fibrolamellar carcinoma of the liver in a patient with Fanconi's anemia. *Hum Pathol* 22:396, 1991.
- 153.** Levy JM, Stoll C, Korn R: Sur un cas de leucemie aigue chez une fillette atteinte d'anemie de Fanconi. *Revue de la litterature. Nouv Rev Fr Hematol* 14:713, 1974.
- 154.** Lieber E, Hsu L, Spittler L, Fudenberg HH: Cytogenetic findings in a parent of a patient with Fanconi's anemia. *Clin Genet* 3:357, 1972.
- 155.** Linares M, Pastor E, Gomez A, Grau E: Hepatocellular carcinoma and squamous cell carcinoma in a patient with Fanconi's anemia. *Ann Hematol* 63:54, 1991.
- 156.** Liu JM, Auerbach AD, Young NS: Fanconi anemia presenting unexpectedly in an adult kindered with no dysmorphic features. *Am J Med* 91:555, 1991.
- 157.** Locatelli F, Bonetti F, Pedrazzoli P, Bongiorno M, Gibardi A, Prete L, Cirincione S, Vitale V, Barra S, Nespoli L, DeStefano P, Severi F: Successful allogeneic bone marrow transplantation in a child affected by Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* 7:128, 1991.
- 158.** Lohr GW, Waller HD, Anschütz F, Knopp A: Hexokinasemangel in Blutzellen bei einer Sippe mit familiärer Panmyelopathie (Typ Fanconi). *Klin Wochenschr* 43:870, 1965.
- 159.** Lohr GW, Waller HD, Anschütz F, Knopp A: Biochemische Defekte in den Blutzellen bei familiärer Panmyelopathie (Typ Fanconi). *Humangenetik* 1:383, 1965.
- 160.** Lorenz K: Beitrag zum Krankheitsbild des sog. Fanconi-Syndroms. *Kinderärztl Praxis* 25:11, 1957.
- 161.** Macdougall LG, Greeff MC, Rosendorff J, Bernstein R: Fanconi anemia in black African children. *Am J Med Genet* 36:408, 1990.
- 162.** Magnani M, Novelli G, Stocchi V, Alimena G, Dallapiccola B: Red blood cell hexokinase in Fanconi's anemia. *Acta Haematol* 71:341, 1984.
- 163.** Maves CK, Caron KH, Bisset GS III, Agarwal R: Splenic and hepatic peliosis: MR findings. *Am J Roentgenol* 158:75, 1992.
- 164.** McDonald R, Goldschmidt B: Pancytopenia with congenital defects (Fanconi's anemia). *Arch Dis Child* 35:367, 1960.
- 165.** McGonigle RJS, Ohene-Frempong K, Lewy JE, Fisher JW: Erythropoietin response to anemia in children with sickle cell disease and Fanconi's hypoproliferative anemia. *Acta Haematol* 74:6, 1985.
- 166.** McIntosh S, Breg WR, Lubiniecki AS: Fanconi's anemia. The pre-anemic phase. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1:107, 1979.
- 167.** McMullin MF, Mahendra P, Hain R, Barrett AJ: Myelodysplasia as the initial presentation of Fanconi's anemia in a phenotypically normal child. *Clin Lab Haematol* 13:387, 1991.

- 168.** Meddeb B, Azzouz MM, Hafsia R, Boussen M: Transformation en leucemie aigue de l'anemia de Fanconi: A propos de 2 cas dans une serie de 21 malades. *Tunis Med* 64:755, 1986.
- 169.** Meisner LF, Taher A, Shahidi NT: Chromosome changes and leukemic transformation in Fanconi's anemia. In Hibino S, Takaku F, Shahidi NT (eds): *Aplastic Anemia*. Tokyo, University of Tokyo Press, 1976, p 253.
- 170.** Meme JS, Oduori ML, Gripenberg U: Fanconi's aplastic anemia: A case report of an affected African child and a review of the literature. *East Afr Med J* 52:462, 1975.
- 171.** Mokrohisky ST, Ambruso DR, Hathaway WE: Fulminant hepatic neoplasia after androgen therapy. *N Engl J Med* 296:1411, 1977.
- 172.** Moldvay J, Schaff Z, Lapis K: Hepatocellular carcinoma in Fanconi's anemia treated with androgen and corticosteroid. *Zentralbl Pathol* 137:167, 1991.
- 173.** Morrell D, Chase CI, Kupper LL, Swift M: Diabetes mellitus in ataxia–teleangiectasia, Fanconi anemia, xeroderma pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency families. *Diabetes* 35:143, 1986.
- 174.** Mulvihill JJ, Ridolfi RL, Schultz FR, Borzy MS, Haughton PBT: Hepatic adenoma in Fanconi anemia treated with oxymetholone. *J Pediatr* 87:122, 1975.
- 175.** Murayama S, Manzo RP, Kirkpatrick DV, Robinson AE: Squamous cell carcinoma of the tongue associated with Fanconi's anemia: MR characteristics. *Pediatr Radiol* 20:347, 1990.
- 176.** Nadell J, Kosek J: Peliosis hepatis. Twelve cases associated with oral androgen therapy. *Arch Pathol Lab Med* 101:405, 1977.
- 177.** Naeim F, Copper PH, Semion AA: Peliosis hepatis. Possible etiologic role of anabolic steroids. *Arch Pathol* 95:284, 1973.
- 178.** Najean Y: Androgen therapy in aplastic anemia in childhood. In *Congenital Disorders of Erythropoiesis*. Ciba Foundation Symposium 37, Amsterdam, Elsevier, 1976, p 354.
- 179.** Nara N, Miyamoto T, Kurisu A, Tsunemoto H, Endo K, Urai T, Wada Z: Two siblings with Fanconi's anemia developing squamous cell carcinomas. *Rinsho Ketsueki* 21:1944, 1980.
- 180.** Nathan DG: Hope for hematopoietic hormones. *N Engl J Med* 317:626, 1987.
- 181.** Nilsson LR: Chronic pancytopenia with multiple congenital abnormalities (Fanconi's anemia). *Acta Paediatr* 49:518, 1960.
- 182.** Nordan UZ, Humbert JR, MacGillivray MH, Fitzpatrick JE: Fanconi's anemia with growth hormone deficiency. *Am J Dis Child* 133:291, 1979.
- 183.** Obeid A, Hill FGH, Harnden D, Mann JR, Wood BSB: Fanconi anemia: Oxymetholone hepatic tumors, and chromosome aberrations associated with leukemic transition. *Cancer* 46:1401, 1980.
- 184.** O'Gorman Hughes DW: Aplastic anemia in childhood. III. Constitutional aplastic anemia and related cytopenias. *Med J Aust* 1:519, 1974.
- 185.** O'Neill EM, Varadi S: Neonatal aplastic anemia and Fanconi's anemia. *Arch Dis Child* 38:92, 1963.
- 186.** O'Reilly RJ, Pollack MS, Auerbach AD, Kapoor N, Kirkpatrick D, Chaganti RSK, Dupont B: HLA histocompatibility between parent and affected child in Fanconi's anemia. *Pediatr Res* 16:210A, 1982.
- 187.** Ortega JJ, Olive T, Sanchez C, Giralt J, Serret E: Bone marrow transplant in Fanconi's anemia. Results in five patients. *Sangre* 35:433, 1990.

- 188.** Ortonne JP, Jeune R, Coiffet J, Thivolet J: Squamous cell carcinomas in Fanconi's anemia. *Arch Dermatol* 117:443, 1981.
- 189.** Ozsoylu S: Treatment of aplastic anemia. *J Pediatr* 102:484, 1983.
- 190.** Pavlakis SG, Frissora CL, Giampietro PF, Davis JG, Gould RJ, Adler-Brecher B, Auerbach AD: Fanconi anemia: A model for genetic causes of abnormal brain development. *Dev Med Child Neurol* 34:1081, 1993.
- 191.** Pedersen FK, Hertz H, Lundsteen C, Platz P, Thomsen M: Indication of primary immune deficiency in Fanconi's anemia. *Acta Paediatr Scand* 66:745, 1977.
- 192.** Perona G, Cetto GL, Bernardi F, Todeschini G, D'Andrea F: Fanconi's anemia in adults: Study of three families. *Haematologica* 62:615, 1977.
- 193.** Perrimond H, Juhan-Vague I, Thenieau D, Bayle J, Muratore R, Orsini A: Evolution medullaire et hepatique apres androgenotherapie prolongee d'une anemie de Fanconi. *Nouv Rev Fr Hematol* 18:228, 1977.
- 194.** Petridou M, Barrett AJ: Physical and laboratory characteristics of heterozygote carriers of the Fanconi aplasia gene. *Acta Paediatr Scand* 79:1069, 1990.
- 195.** Pignatti CB, Bianchi E, Polito E: Fanconi's anemia in infancy: Report of a case diagnosed in the preanemic stage. *Helv Paediatr Acta* 32:413, 1977.
- 196.** Pincheira J, Bravo M, Lopez-Saez JF: Fanconi's anemia lymphocytes: Effect of caffeine, adenosine and niacinamide during G2 prophase. *Mutat Res* 199:159, 1988.
- 197.** Pochedly C, Colipp PJ, Wolman SR, Suwansirikul S, Rezvani I: Fanconi's anemia with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 79:93, 1971.
- 198.** Poll EHA, Arwert F, Joenje H, Eriksson AW: Cytogenetic toxicity of antitumor platinum compound in Fanconi's anemia. *Hum Genet* 61:228, 1982.
- 199.** Pollack MS, Auerbach AD, Broxmeyer HE, Zaafran A, Griffith RL, Erlich HA: DNA amplification for DQ typing as an adjunct to serological prenatal HLA typing for the identification of potential donors for umbilical cord blood transplantation. *Hum Immunol* 30:45, 1991.
- 200.** Port RB, Petasnick JP, Ranniger K: Angiographic demonstration of hepatoma in association with Fanconi's anemia. *Am J Roentgenol* 113:82, 1971.
- 201.** Potter NU, Sarmousakis C, Li FP: Cancer in relatives of patients with aplastic anemia. *Cancer Genet Cytogenet* 9:61, 1983.
- 202.** Prindull G, Stubbe P, Kratzer W: Fanconi's anemia. *Z Kinderheilk* 120:37, 1975.
- 203.** Puligandla B, Stass SA, Schumacher HR, Keneklis TP, Bollum FJ: Terminal deoxynucleotidyl transferase in Fanconi's anemia. *Lancet* ii:1263, 1978.
- 204.** Ramsay NKC, Kim T, Nesbit ME, Krivit W, Coccia PF, Levitt SH, Woods WG, Kersey JH: Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide as preparation for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 55:344, 1980.
- 205.** Recant L, Lacy P: Fanconi's anemia and hepatic cirrhosis. *Am J Med* 39:464, 1965.
- 206.** Reed K, Ravikumar TS, Gifford RRM, Grage TB: The association of Fanconi's anemia and squamous cell carcinoma. *Cancer* 52:926, 1983.
- 207.** Reinhold JDL, Neumark E, Lightwood R, Carter CO: Familial hypoplastic anemia with congenital abnormalities (Fanconi's syndrome). *Blood* 7:915, 1952.
- 208.** Rockelein G, Ulmer R, Kniewald A, Wagner H: Ösophaguskarzinom bei Fanconi-Syndrom. *Pathologe* 7:343, 1986.
- 209.** Rogatko A, Auerbach AD: Segregation analysis with uncertain ascertainment: Application to Fanconi anemia. *Am J Hum Genet* 42:889, 1988.

- 210.** Rohr K: Familial panmyelophthisis. Fanconi syndrome in adults. *Blood* 4:130, 1949.
- 211.** Romero MG, Ortiz HC: Anemia de Fanconi. Respuesta a dosis bajas de anabólicos y asociación con carcinoma de esófago. *Rev Invest Clin* 36:353, 1984.
- 212.** Rosendorff J, Bernstein R, Macdougall L, Jenkins T: Fanconi anemia: Another disease of unusual prevalence in the Afrikaans population of South Africa. *Am J Med Genet* 27:793, 1987.
- 213.** Rosendorff J, Bernstein R: Fanconi's anemia – chromosome breakage in studies in homozygotes and heterozygotes. *Cancer Genet Cytogenet* 33:175, 1988.
- 214.** Rotzak R, Kaplinsky N, Chaki R, Beli F, Berkowitz M, Goldman B, Frankl O: Giant marker chromosome in Fanconi's anemia transforming into erythroleukemia in an adult. *Acta Haematol* 67:214, 1982.
- 215.** Russo CL, Zwerdling T: Letter to the editor: Recognition of Fanconi's anemia eight years following treatment for acute nonlymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 40:78, 1992.
- 216.** Sabatier L, Dutrillaux B: Effect of caffeine in Fanconi anemia. I. Restoration of a normal duration of G2 phase. *Hum Genet* 79:242, 1988.
- 217.** Saini RK, Sharma SK: Fanconi's anemia with psoriasis and polyclonal gammopathy. *J Indian Med Assoc* 82:327, 1984.
- 218.** Sanchez-Medal L: The hemopoietic action of androstanes. *Prog Hematol* 7:111, 1971.
- 219.** Sarna G, Tomasulo P, Lotz MJ, Bubinak JF, Shulman NR: Multiple neoplasia in two siblings with a variant form of Fanconi's anemia. *Cancer* 36:1029, 1975.
- 220.** Sartorio A, Conti A, Faglia G, Guzzaloni G, Morabito F: Previous human GH treatment and leukemia. *J Endocrinol Invest* 12:131, 1989.
- 221.** Sasaki MS: Cytogenetic aspects of cancer–predisposing genes. *Jpn J Hum Genet* 34:1, 1989.
- 222.** Sasaki MS, Tonomura A: A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross–linking agents. *Cancer Res* 33:1829, 1973.
- 223.** Scharer K, Baumann T: Die Behandlung der idiopathischen Panmyelopathien mit Steroiden und hypophysärem Wachstumshormon. *Schweiz Med Wochenschr* 38:1322, 1964.
- 224.** Schettini P, Cavallo L: Deficit di ormone somatotropo nell'anemia di Fanconi. *Haematologica* 58:800, 1988.
- 225.** Schiavulli E, Gabriele S: Anemia di Fanconi. *Minerva Pediatr* 30:1251, 1978.
- 226.** Schindler D, Kubbies M, Hoehn H, Schinzel A, Rabinovitch PS: Confirmation of Fanconi's anemia and detection of a chromosomal aberration (IQ 12–32 triplication) via BRDU/Hoechst flow cytometry. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 9:172, 1987.
- 227.** Schmid W, Schärer K, Baumann T, Fanconi G: Chromosomenbrüchigkeit bei der familiären Panmyelopathie (Typus Fanconi). *Schweiz Med Wochenschr* 43:1461, 1965.
- 228.** Schmidt E, Deeg HJ, Storb R: Regression of androgen–related hepatic tumors in patients with Fanconi's anemia following marrow transplantation. *Transplantation* 37:452, 1984.
- 229.** Schofield IDF, Worth AT: Malignant mucosal change in Fanconi's anemia. *J Oral Surg* 38:619, 1980.

- 230.** Schonberg D: Plasma growth hormone in cerebral gigantism, Laurence–Moon–Bardet–Biedl syndrome, Bloom syndrome and in Fanconi anemia. *Acta Paediatr Scand* 62:111A, 1973.
- 231.** Schroeder TM: Cytogenetischer Befund und Ätiologie bei Fanconi–Anämie. Ein Fall von Fanconi–Anämie ohne Hexokinasedefekt. *Humangenetik* 3:76, 1966.
- 232.** Schroeder TM: Genetically determined chromosome instability syndromes. *Cytogenet Cell Genet* 33:119, 1982.
- 233.** Schroeder TM, Anschütz F, Knopp A: Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie. *Humangenetik* 1:194, 1964.
- 234.** Schroeder TM, Drings P, Beilner P, Buchinger G: Clinical and cytogenetic observations during a six–year period in an adult with Fanconi’s anemia. *Blut* 34:119, 1976.
- 235.** Schroeder TM, Kurth R: Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukemia in inherited disease. *Blood* 37:96, 1971.
- 236.** Schroeder TM, Pohler E, Hufnagl HD, Stahl–mauge C: Fanconi’s anemia: Terminal leukemia and "forme fruste" in one family. *Clin Genet* 16:260, 1979.
- 237.** Schroeder TM, Tilgen D, Kruger J, Vogel F: Formal genetics of Fanconi’s anemia. *Hum Genet* 32:257, 1976.
- 238.** Schroeder–Kurth TM, Auerbach AD, Obe G: Fanconi Anemia. Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects. Berlin, Springer–Verlag, 1989, p 264.
- 239.** Schroeder–Kurth TM, Zhu TH, Hong Y, Westphal I: Variation in cellular sensitivities among Fanconi anemia patients, non–Fanconi anemia patients, their parents and siblings, and control probands. In Schroeder–Kurth TM, Auerbach AD, Obe G (eds): Fanconi Anemia. Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects. Berlin, Springer–Verlag, 1989, p 105.
- 240.** Schuller A, Jelavic D, de la Fuente AG, Betancor P, Ramirez J, Valdivieso L: Peculiaridades de un caso de panmielopatía familiar de Fanconi. *Sangre* 19:320, 1974.
- 241.** Seaward PGR, Setzen R, Guidozzi F: Fanconi’s anemia in pregnancy: A case report. *S Afr Med J* 78:691, 1990.
- 242.** Shahidi NT: Fanconi anemia, dyskeratosis congenita, and WT syndrome. *Am J Med Genet (Suppl)* 3:263, 1987.
- 243.** Shahidi NT, Crigler JF Jr: Evaluation of growth and endocrine systems in testosterone–corticosteroid–treated patients with aplastic anemia. *J Pediatr* 70:233, 1967.
- 244.** Shahidi NT, Diamond LK: Testosterone–induced remission in aplastic anemia. *Am J Dis Child* 98:293, 1959.
- 245.** Shahidi NT, Gerald PS, Diamond LK: Alkali–resistant hemoglobin in aplastic anemia of both acquired and congenital types. *N Engl J Med* 266:117, 1962.
- 246.** Shapiro P, Ikeda RM, Ruebner BH, Connors MH, Halsted CC, Abildgaard CF: Multiple hepatic tumors and peliosis hepatis in Fanconi’s anemia treated with androgens. *Am J Dis Child* 131:1104, 1977.
- 247.** Shepard MK, Weatherall DJ, Conley CL: Semiquantitative estimation of the distribution of fetal hemoglobin red cell populations. *Bull Johns Hopkins Hosp* 110:293, 1962.
- 248.** Shipley J, Rodeck CH, Garrett C, Galbraith J, Gianelli F: Mitomycin C induced chromosome damage in fetal blood cultures and prenatal diagnosis of Fanconi’s anemia. *Prenat Diagn* 4:217, 1984.

- 249.** Sjölin S, Wranne L: Erythropoietic dysfunction in a case of Fanconi's anemia. *Acta Haematol* 28:230, 1962.
- 250.** Skikne BS, Lynch SR, Bezwoda WR, Bothwell TH, Bernstein R, Katz J, Kramer S, Zucker M: Fanconi's anemia, with special reference to erythrokinetic features. *S Afr Med J* 53:43, 1978.
- 251.** Smith S, Marx MP, Jordaan CJ, van Niekerk CH: Clinical aspects of a cluster of 42 patients in South Africa with Fanconi anemia. In Schroeder-Kurth TM, Auerbach AD, Obe G (eds): *Fanconi Anemia. Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects*. Berlin, Springer-Verlag, 1989, p 34.
- 252.** Snow DG, Campbell JB, Smallman LA: Fanconi's anemia and post-cricoid carcinoma. *J Laryngol Otolaryngol* 105:125, 1991.
- 253.** Socie G, Henry-Amar M, Cosset JM, Devergie A, Girinsky T, Gluckman E: Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 78:277, 1991.
- 254.** Sokal E, Michel M, Ninane J, Latinne D, Debruyere M, Cornu G: Bone marrow transplantation from an unrelated donor for Fanconi's anemia – two unusual complications. *Bone Marrow Transplant* 2:99, 1987.
- 255.** Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Leibundgut U, Ruggero D, Osterwalder B, Burri HP, Cornu P, Jeannet M: Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin or bone-marrow transplantation. *Br Med J* 282:860, 1981.
- 256.** Stahnke N, Zeisel HJ: Growth hormone therapy and leukemia. *Eur J Pediatr* 148:591, 1989.
- 257.** Stuart RK, Sensenbrenner LL, Zinkham WH, Santos GW, Saral R: Successful elective bone marrow transplant (BMT) in an untransfused patient with Fanconi's anemia. *Blood* 66:255a, 1985.
- 258.** Stubbe P, Prindull G: Fanconi's anemia. II. Are multiple endocrine insufficiencies a substantial part of the disease? *Acta Paediatr Scand* 64:790, 1975.
- 259.** Submoke S, Kessacorn W: Fanconi's syndrome: Presentation of a case of acute myeloblastic leukemia. *J Med Assoc Thai* 68:480, 1985.
- 260.** Sweeney EC, Evans DJ: Hepatic lesions in patients treated with synthetic anabolic steroids. *J Clin Pathol* 29:626, 1976.
- 261.** Swift J, Sholman L, Gilmour D: Diabetes mellitus and the gene for Fanconi's anemia. *Science* 178:308, 1972.
- 262.** Swift M: Fanconi's anemia in the genetics of neoplasia. *Nature* 230:370, 1971.
- 263.** Swift M: Malignant disease in heterozygous carriers. *Birth Defects* 12:133, 1976.
- 264.** Swift M, Caldwell RJ, Chase C: Reassessment of cancer predisposition of Fanconi anemia heterozygotes. *J Natl Cancer Inst* 65:863, 1980.
- 265.** Swift M, Zimmermann D, McDonough ER: Squamous cell carcinomas in Fanconi's anemia. *JAMA* 216:325, 1971.
- 266.** Swift MR, Hirschhorn K: Fanconi's anemia. Inherited susceptibility to chromosome breakage in various tissues. *Ann Intern Med* 65:496, 1966.
- 267.** Thompson PW, Standen GR, Geddes AD: Transient t (Y;1)(q12;q21) in a patient with Fanconi anemia and myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 52:201, 1991.
- 268.** Thyen U, Meyer C, Morfeld M, Jonas S, Sperner J, Ravens-Sieberer U: Familien mit chronisch kranken und behinderten Kindern. Welche Lücken in der Gesundheitsversorgung und welche Belastungen gibt es? *Kinderärztl Praxis* 5:276, 2000.

- 269.** Todaro GJ, Green H, Swift MR: Susceptibility of human diploid fibroblast strains to transformation by SV40 virus. *Science* 153:1252, 1966.
- 270.** Torlontano G, di Girolamo G, di Bartolomeo F, Angrilli F, Oliosio P, de Medio P, Papalinetti G: Bone marrow transplantation in children and adults for thalassemia major and other high risk congenital diseases (Fanconi's disease and chronic granulomatous disease). *Haematologica* 75:107, 1990.
- 271.** Trunca C, Watson M, Auerbach AD, Kaplan C, Mahoney M, Baker D: Prenatal diagnosis of Fanconi anemia in a fetus not known to be at risk. *Am J Hum Genet* 36:198, 1984.
- 272.** Uehlinger E: Konstitutionelle infantile (perniziosaartige) Anämie. *Klin Wochenschr* 32:1501, 1929.
- 273.** Vaitiekaitis AS, Grau WH: Squamous cell carcinoma of the mandible in FA: Report of a case. *J Oral Surg* 38:372, 1980.
- 274.** van Kamp H, Landegent JE, Jansen RPM, Willemze R, Fibbe WE: Clonal hematopoiesis in patients with acquired aplastic anemia. *Blood* 78:3209, 1991.
- 275.** van Niekerk CH, Jordaan C, Badenhorst PN: Pancytopenia secondary to primary malignant lymphoma of bone marrow as the first hematologic manifestation of the Estren–Dameshek variant of Fanconi's anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 9:344, 1987.
- 276.** Varela MA, Sternberg WH: Preanemic state in Fanconi's anemia. *Lancet* ii:566, 1967.
- 277.** Vora AA, Kandoth WK, Athavale VB: Fanconi's anemia. *Indian Pediatr* 8:40, 1971.
- 278.** Wada E, Murata M, Watanabe S: Acute lymphoblastic leukemia following treatment by human growth hormone in a boy with possible preanemic Fanconi's Anemia. *Jpn J Clin Oncol* 19:36, 1989.
- 279.** Wasserman HP, Fry R, Cohn HJ: Fanconi's anemia: Cytogenetic studies in a family. *S Afr Med J* 42:1162, 1968.
- 280.** Welshimer K, Swift M: Congenital malformations and developmental disabilities in ataxia–teleangiectasia, Fanconi's anemia, and xeroderma pigmentosum families. *Am J Hum Genet* 34:781, 1982.
- 281.** Whitehall J: Fanconi's anemia in an African. *Cent Afr J Med* 17:25, 1971.
- 282.** Wilkinson EJ, Morgan LS, Friedrich EG Jr: Association of Fanconi's anemia and squamous–cell carcinoma of the lower female genital tract with condyloma acuminatum. A report of two cases. *J Reprod Med* 29:447, 1984.
- 283.** Witherspoon RP, Storb R, Pepe M, Longton G, Sullivan KM: Cumulative incidence of secondary solid malignant tumors in aplastic anemia patients given marrow grafts after conditioning with chemotherapy alone. *Blood* 79:289, 1992.
- 284.** Zachmann M, Illig R, Prader A: Fanconi's anemia with isolated growth hormone deficiency. *J Pediatr* 80:159, 1972.
- 285.** Zakut H, Lotan M, Virag I: Pregnancy in Fanconi's anemia. *Harefuah* 107:238, 1984.

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die an der Fertigstellung dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Zu nennen sind hierbei vor allem Herr Professor Höhn, mein betreuender Doktorvater, der sich viel Zeit und Mühe genommen hat, mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Bedanken möchte ich mich auch ganz herzlich bei der gesamten Familie D., die Gegenstand dieser Arbeit gewesen ist, für die bereitwillige Auskunft auf alle gestellten Fragen sowie die überaus freundliche Aufnahme in ihrem Haus bei den entsprechenden Besuchen.

Nicht zuletzt gilt mein besonderes Dankeschön R. D. und der "Deutschen Fanconi-Anämie-Hilfe e.V." für die Bereitstellung des umfangreichen Datenmaterials zur Auswertung und wissenschaftlichen Unterstützung dieser Arbeit.

# Lebenslauf

## Angaben zur Person

Name	Jeanette Annabelle Hildebrandt–Kunz, geb. Hildebrandt
Adresse	Benninger Weg 20 71711 Murr
Geburtstag /–ort	23.08.1972 in Marbach am Neckar
Familienstand	verheiratet
Nationalität	deutsch
Konfession	evangelisch
Ehegatte	Dr. med. Tomas Kunz, Arzt
Eltern	Dr. med., Dr. vet. Jost Jürgen Hildebrandt, Arzt Betina Hildebrandt, geb. Angerbauer, Arzthelferin

## Schulbildung

1978 – 1982	Besuch der Grundschule in Großbottwar
1982 – 1988	Besuch der Realschule in Großbottwar
1988 – 1991	Besuch des Wirtschaftsgymnasiums in Bietigheim–Bissingen
1991	Abitur

## Berufsausbildung

1991	Beginn einer Ausbildung als Krankenpflegeschülerin im Klinikum Ludwigsburg
1992	Beginn des Medizinstudiums an der Julius–Maximilians– Universität in Würzburg
1994	Ärztliche Vorprüfung
1995	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1997	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1997/98	Wechsel an die Ruprecht–Karls–Universität in Heidelberg Praktisches Jahr am Klinikum Ludwigsburg
1998	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Abschluß des Medizinstudiums
seit Ende 1998	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Inneren Abteilung des Krankenhauses Marbach am Neckar

## Famulaturen

1995	zweimonatige Famulatur in der Inneren sowie Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Marbach am Neckar
1996	jeweils einmonatige Famulatur in der gynäkologischen Praxis Dr. Witteler, Würzburg und urologischen Praxis Dr. Hollmann, Ludwigsburg