

Lisa Ann Hoffmann

Dr. med.

Molekulargenetische Diagnostik leptomeningealer Dissemination von Non-Hodgkin-Lymphomen

Geboren am 02.12.1976 in Darmstadt

Reifeprüfung am 21.06.1996 in Darmstadt

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1997 bis SS 2003

Physikum am 25.03.1999 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Hamburg (SS 2001-SS 2003)

Praktisches Jahr: Innere Medizin/Hamburg, Chirurgie/Malmö, Schweden, Neurologie/London, Großbritannien

Staatsexamen am 27.11.2003 an der Universität Hamburg

Promotionsfach: Neurologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr.med. B. Wildemann

Die Diagnose einer leptomeningealen Dissemination bei systemischen B-Zell-Lymphomen und Primär zerebralen Lymphomen beruht auf der Identifikation von malignen B-Lymphozyten im Liquor. Häufig erlaubt die konventionelle Zytologieuntersuchung des Liquor keine eindeutige Unterscheidung zwischen neoplastischen lymphoiden Zellen und reaktiv entzündlich transformierten mononukleären Zellen aufgrund geringer Zellzahl oder unzuverlässigen Malignitätskriterien. Individuelle B-Zell-Klone können auf der Grundlage einer molekulargenetischen Charakterisierung des DNA-Abschnittes, der die hochvariable Complementarity determining region 3 des Immunglobulin-Schwerkettenlokus auf Chromosome 14 kodiert, identifiziert werden.

In dieser Studie führten wir an Liquorproben von 63 Patienten eine Semi-nested Polymerase-Kettenreaktion durch und detektierten die amplifizierten Fragmente mit einer anschließenden hochauflösenden Fluoreszenzkapillarelektrophorese. Von diesen Patienten waren 39 an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt und bei 22 Liquorproben konnte ein in Fluoreszenzintensität und Größe individuelles PCR-Fragment amplifiziert werden, welches eine vorhandene monoklonale B-Zellpopulation charakterisiert. In 7 Fällen erhielten wir ein biklonales oder oligoklonales Verteilungsmuster der PCR-Fragmente, in 2 Fällen ein polyklonales Muster und in 8 Fällen konnte kein PCR-Produkt generiert werden. Eine Sequenzanalyse der amplifizierten CDR3-

Segmente wurde in 15 Fällen durchgeführt, wodurch die klonale Identität der Zellen und eine leptomeningeale Dissemination bestätigt werden konnte. Zusätzlich wurde in zwei Fällen der Beweis für den systemischen Ursprung des jetzt im ZNS präsenten Zellklons durch den Vergleich der aus dem Liquor generierten Sequenz und der Analyse von DNA einer Gewebebiopsie der primären Lymphommanifestation erbracht.

Weiterhin wurden 24 Liquorproben von Patienten mit entzündlichen Erkrankungen des ZNS untersucht, darunter befanden sich 6 Patienten mit einer Enzephalomyelitis disseminata, 4 Patienten litten an einer Akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis, 6 Patienten waren an einer Neuroborreliose erkrankt und 8 Patienten zeigten andere entzündliche neurologische Erkrankungen. In dieser Gruppe wurden multiple CDR3-Amplifikate detektiert, welches auf die Präsenz einer oligoklonalen oder polyklonalen B-Zellaktivierung deutet.

Die Amplifizierung und automatisierte Fluoreszenzkapillargelelektrophorese von CDR3-Fragmenten erweist sich als hochempfindliche und schnelle Methode zur Unterscheidung von neoplastischen monoklonalen und reaktiven polyklonalen B-Zellpopulationen im Liquor und die Ergebnisse zeigen die Bedeutung einer molekulargenetischen Methode in der Unterstützung der spezifischen Diagnose einer leptomeningealen Beteiligung bei systemischem NHL.

