

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen, Abteilung Innere Medizin II

Schwerpunkt: Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie,
Rheumatologie und Pulmologie

**Komplikationen mit Manifestation im zentralen
Nervensystem nach allogener
Stammzelltransplantation**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der medizinischen Fakultät

der Eberhard Karls Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Simon, Christoph Martin

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. A. Bethge

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Ebinger

Tag der Disputation: 27.07.2018

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Historisches zur allogenen Stammzelltransplantation	1
1.2	Indikationen für die allogene Stammzelltransplantation	5
1.3	Formen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation	6
1.4	HLA-System	7
1.5	Wirkprinzip der allogenen Stammzelltransplantation	9
1.6	Graft versus Host Disease	14
1.7	Weitere Komplikationen der allogenen SZT	24
1.8	Zentralnervöse Komplikationen der allogenen SZT	27
2	Patienten und Methoden	29
2.1	Fragestellung und Studienziele	29
2.2	Studienpopulation	29
2.3	Auswertung der Medikation	30
2.4	Auswertung der Laborparameter	32
2.5	Erläuterungen zur statistischen Auswertung	33
2.6	Patientencharakteristika	33
3	Ergebnisse	35
3.1	Kasuistiken	35
3.2	Häufigkeit und Manifestationsformen von ZNS-Komplikationen	40
3.3	Zeitpunkt des Auftretens	41
3.4	Untersuchung potentieller Risikofaktoren	44
3.5	Diagnosefindung	47
3.6	Cerebrale GvHD	48

3.7	Leukenzephalopathie	49
3.8	Untersuchung der Medikation im Untersuchungszeitraum	49
3.9	Laborwertuntersuchung	74
3.10	Überlebensanalyse	113
4	Diskussion	118
4.1	Häufigkeit	118
4.2	Mortalität	120
4.3	Manifestationsformen	121
4.4	Zeitpunkt des Auftretens	126
4.5	Diagnostik	127
4.6	Risikofaktoren	128
4.7	Cerebrale GvHD	130
4.8	Leukenzephalopathie	137
4.9	Perikomplikative Änderungen der Medikation	138
4.10	Laborwertveränderungen im zeitlichen Zusammenhang mit ZNS-Komplikationen	139
4.11	Limitationen	141
5	Zusammenfassung	143
6	Abkürzungsverzeichnis	145
7	Abbildungsverzeichnis	147
8	Literaturverzeichnis	153
9	Erklärung zum Eigenanteil	164
10	Veröffentlichung	165
11	Danksagung	167
12	Lebenslauf	168

1 Einleitung

Die Stammzelltransplantation stellt heutzutage ein etabliertes Verfahren zur Therapie zahlreicher hämatologischer und nicht-hämatologischer Erkrankungen dar. Grundsätzlich lässt sich eine autologe von einer allogenen Stammzelltransplantation unterscheiden. Bei der autologen Stammzelltransplantation werden zuvor entnommene körpereigene hämatopoetische Stammzellen transplantiert, während bei der allogenen Transplantation hämatopoetische Stammzellen eines fremden Spenders transplantiert werden. Die hämatopoetischen Stammzellen können aus Knochenmark, aus peripherem Blut oder aus Nabelschnurblut des Spenders gewonnen werden.¹

1.1 Historisches zur allogenen Stammzelltransplantation

Die erste Infusion von Knochenmark fand 1939 bei einer 19-jährigen Patientin mit aplastischer Anämie und enormem Transfusionsbedarf in Portland in den USA statt, blieb jedoch ohne Erfolg.² Die Notwendigkeit einer Suppression des patienteneigenen Immunsystems, um ein „Anwachsen“ der Stammzellen zu ermöglichen, war noch nicht verstanden.³

Die Erkenntnisse zum Knochenmarkversagen nach radioaktiver Strahlenbelastung, wie beispielsweise im Rahmen der Atombombenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki, stellten in der Folgezeit einen wichtigen Anstoß zur Erforschung der Möglichkeiten einer Stammzelltransplantation dar.⁴ Im Weiteren konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass Knochenmarkzellen des Spenders für die Rekonstitution der Hämatopoese eines geschädigten Empfängers verantwortlich sind. In Kombination mit der Erkenntnis des therapeutischen Nutzens einer Knochenmarkablation durch Bestrahlung zeigte sich das Potential der Stammzelltransplantation zur Therapie hämatologischer und lymphatischer Erkrankungen. So konnten Barnes et al. 1956 Mäuse mit

Leukämie durch eine tödliche Bestrahlungsdosis mit anschließender Knochenmarktransplantation behandeln.⁵ Nun galt es, die ideale Dosierung einer Ganzkörperbestrahlung zu definieren, hoch genug, um alle erkrankten Knochenmarkzellen zu töten, andererseits aber niedrig genug, um keine relevanten Schäden an anderen Organen zu verursachen und gleichzeitig auch eine suffiziente Knochenmarkfunktion im Menschen durch gespendete Zellen zu erreichen. Zu diesem Zweck wurden in den späten 1950er Jahren erstmals klinische Studien zur Knochenmarktransplantation durchgeführt.⁴⁻⁷ Nach anfänglichen Rückschlägen gelang es Thomas et al. 1959, einem Patienten mit terminaler Leukämie-Erkrankung, nach Ganzkörperbestrahlung mit einer tödlichen Strahlendosis, Knochenmark seines eineiigen und damit syngenen Zwillingsbruders zu transplantieren. Trotz der zuvor applizierten, für tödlich erachteten Strahlendosis erholte sich der Patient rasch und die Leukämie war 4 Monate lang nicht nachweisbar (komplette Remission). Dies zeigte erstmals, dass ein zerstörtes Knochenmark auch im Menschen durch ein Transplantat ersetzt werden kann.^{3,5} Weitere Ergebnisse waren jedoch ernüchternd. Trotz erfolgreichem „Anwachsen“ des Transplantats (*engraftment*) und induzierter Remission der hämatologischen Grunderkrankung überlebten die Patienten nur wenige Monate. Hauptgründe hierfür waren Blutungskomplikationen und schwere Infektionen im Rahmen der therapeutisch verursachten Panzytopenie sowie charakteristische, nach erfolgreichem *engraftment* auftretende Symptome, die heute als *Graft versus Host Disease* (GvHD) bekannt sind.^{4,6}

Die Entdeckung der HL-Antigene (*human leukocyte antigens* - HLA) als Zielstrukturen der Transplantatabstoßung, das Verständnis der Graft-versus-Host-Erkrankung sowie die Feststellung, dass immunsuppressive Medikamente wie Methotrexat eine GvHD bessern können, ermöglichten den Erfolg der modernen Stammzelltransplantation.^{3,6} So gelang es 1968

erstmalig, Knochenmark zwischen HLA-identischen Geschwistern zu übertragen. Fortschritte in der Intensivmedizin, der Transfusionsmedizin sowie neue antiinfektiöse Medikamente trugen ebenfalls dazu bei, die Komplikationen einer Knochenmarktransplantation zu verringern.⁴

1975 beschrieben Thomas *et al.* anhand ihres Patientenguts, dass Leukämiepatienten, die ein syngenes Knochenmarktransplantat erhielten und deswegen keine GvHD entwickelten, häufiger Rezidive ihrer hämatologischen Grunderkrankungen zeigten.⁶ Ursächlich ist die Reaktivität des vom allogenen Spender stammenden Immunsystems gegenüber malignen Blutzellen des Empfängers, was als Graft versus Leukemia Effekt (GvL-Effekt) bezeichnet wird. Der GvL-Effekt stellt somit neben der Konditionierungsbehandlung einen wichtigen therapeutischen Mechanismus der allogenen Stammzelltransplantation dar. Außerdem konnte, zumindest für einen kleinen Teil der Patienten, eine Heilung ihrer Leukämie nachgewiesen werden.^{4,6,7}

Die erste Transplantation von Knochenmark eines HLA-passenden (*matched*), aber unverwandten Spenders in den späten 1970er Jahren gab den Anstoß zur Suche nach freiwilligen Fremdspendern und der Einrichtung von Knochenmarkspenderdateien weltweit.⁷

Für seine langjährige Arbeit zur Etablierung der Knochenmarktransplantation als klinische Behandlungspraxis erhielt Edward Donnall Thomas 1990 schließlich den Nobelpreis für Medizin.^{3,4}

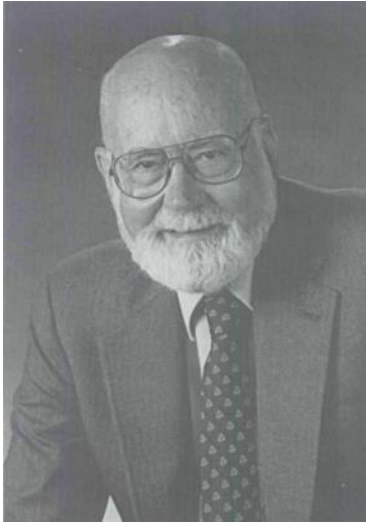


Abbildung 1: Edward Donnall Thomas

Quelle: Thomas, E. D. The Nobel Lectures in Immunology. The Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1990. Bone marrow transplantation--past, present and future. *Scandinavian journal of immunology* **39**, 339-345 (1994)

Weitere wichtige Veränderungen läuteten bereits in den 1980er Jahren eine neue Ära ein. Dies war zum einen die Einführung des Calcineurininhibitors Ciclosporin, einem potenten Immunsuppressivum, mit welchem sich die Komplikationen einer GvHD besser kontrollieren ließen. Des Weiteren wurde die Knochenmarktransplantation mehr und mehr bereits in frühen Stadien hämatologischer Erkrankungen eingesetzt, während sie zuvor meist nur als Ultima ratio eingesetzt wurde. Hierdurch konnte das Überleben vieler Patienten verlängert werden. Und bislang unheilbare Erkrankungen wie die chronisch myeloische Leukämie (CML) waren jetzt potentiell heilbar.⁴

1988 fand in Paris die erste Stammzelltransplantation aus Nabelschnurblut statt und eröffnete damit eine neue Möglichkeit der Stammzellakquise.⁸ Während die Stammzellen früher ausschließlich aus Knochenmark gewonnen wurden, werden inzwischen die Hälfte der Transplantate aus peripherem Blut gewonnen (*peripheral blood stem cell transplantation*).⁴

Heutzutage ist die Stammzelltransplantation eine weit verbreitete Behandlungsmethode einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen. Im Jahre 2013 konnte mit der millionsten Stammzelltransplantation ein Meilenstein erreicht werden. Die Anzahl der jährlich durchgeführten

Stammzelltransplantationen steigt kontinuierlich an.⁹ In Deutschland werden derzeit jedes Jahr über 3000 allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt.¹⁰

1.2 Indikationen für die allogene Stammzelltransplantation

Theoretisch ließe sich jede Erkrankung des lymphohämatopoetischen Systems durch eine Zerstörung desselben und anschließende Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen behandeln.¹¹ Während in der Anfangszeit die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen vor allem die Folgen einer radioaktiven Strahlenbelastung behandeln sollte, wird sie heute vor allem zur Therapie bei Hochrisikokonstellationen und Rezidiven von Leukämien eingesetzt.^{1,12} Bei einigen Erkrankungen (z.B. myeloproliferative Syndrome) stellt die allogene Stammzelltransplantation sogar die einzig kurative Behandlungsoption dar.¹³

Tabelle 1 zeigt eine Auswahl von Erkrankungen, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation indiziert sein kann.

Tabelle 1: Auswahl von Erkrankungen mit potentieller Indikation zur allogenen SZT (modifiziert nach Copelan E.A.¹ und Gyurkocza et al.¹⁴)

maligne Erkrankungen	nicht-maligne Erkrankungen
- akute myeloische Leukämie	- aplastische Anämie
- akute lymphatische Leukämie	- paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- chronisch myeloische Leukämie	- Fanconi-Anämie
- myelodysplastische Syndrome	- Blackfan-Diamond-Anämie
- myeloproliferative Syndrome	- Thalassaemia major
- Non-Hodgkin-Lymphome	- Sichelzellanämie
- Morbus Hodgkin	- SCID (severe combined immunodeficiency)
- Multiples Myelom	- Wiskott-Aldrich-Syndrom
- Morbus Waldenström	- Dyskeratosis congenita
	- Osteopetrose
	- angeborene Stoffwechseldefekte (z.B. Hurler-Syndrom)

1.3 Formen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation

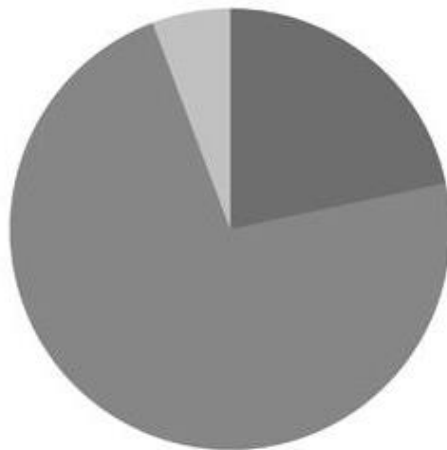
Je nach Stammzellquelle lässt sich eine Knochenmarktransplantation (*bone marrow transplantation* - BMT) von einer *peripheral blood stem cell transplantation* (PBSCT) unterscheiden. Zudem besteht die Möglichkeit der Übertragung hämatopoetischer Stammzellen mittels einer Nabelschnurblutspende (*cord blood* –CB).¹³

Für allogene Stammzelltransplantationen bei Erwachsenen werden vor allem Stammzellen aus peripherem Blut oder aus Knochenmark verwendet. Beide Formen haben ihre spezifischen Vor- und Nachteile, sowohl bezüglich potentieller Komplikationen für den Spender als auch bezüglich *engraftment* sowie Inzidenz der akuten und chronischen GvHD

im Empfänger.¹³ Deswegen hängt die Wahl der Stammzellquelle letztlich meistens von der Präferenz des transplantierenden Zentrums sowie der Indikation für die Stammzelltransplantation ab.¹⁵

Abbildung 2 zeigt die Anteile der einzelnen Stammzellquellen bei den 14.549 allogenen Transplantationen, die im Jahr 2011 durch die *European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation* (EBMT) erfasst wurden.¹⁶

Stem cell source in allogeneic HSCT in 2011



■ BM ■ PBSC ■ CB

Stem cell source	N HSCT	%
BM	3150	21.7
PBSC	10566	72.6
CB	833	5.7

Abbildung 2: Anteil der Stammzellquellen im Jahr 2011

Quelle: Passweg et al.: Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011¹⁶

1.4 HLA-System

Durch die transplantierten Zellen werden im Empfänger Reaktionen ausgelöst, deren Ausmaß vom Grad der Inkompatibilität der HLA abhängt. Diese Immunreaktionen können zu schweren Komplikationen wie Transplantatabstoßung oder GvHD führen, aber auch in gewissem Ausmaß zur Elimination der malignen Zellen im Empfänger beitragen (Graft versus Tumor Effekt - GvT).^{1,11}

Grundsätzlich wird ein HLA-identischer, verwandter Spender präferiert. Leibliche Geschwister sind mit ca. 25-prozentiger Wahrscheinlichkeit HLA-identisch und somit passende Familienspender. Lässt sich in der direkten Verwandtschaft des Patienten ein solcher Familienspender jedoch nicht finden, wird die Suche eines passenden Fremdspenders über Knochenmarkspenderdateien eingeleitet. Wird auch auf diesem Wege kein HLA-identischer Spender gefunden, kann alternativ eine nicht-HLA-identische (*mismatched*) Stammzelltransplantation, eine Stammzelltransplantation aus Nabelschnurblut oder eine haploidentische (meist Eltern oder Kinder als Spender) Stammzelltransplantation durchgeführt werden.¹⁴

Eine Stammzelltransplantation von einem HLA-identischen Spender schließt eine GvHD allerdings nicht aus. So kommt es selbst bei HLA-identischem Fremdspender in etwa der Hälfte der Fälle zu einer GvHD.¹⁷

Dies lässt sich auf sogenannte *minor histocompatibility antigens* (miHAGs) zurückführen. Hierbei handelt es sich um Proteine, die eine gewisse strukturelle Verwandtschaft zu HLA-Molekülen aufweisen und so die MHC-Restriktion der T-Zellen umgehen. Dieser Mechanismus kann im Rahmen einer GvL-Reaktion auch gewünschte Auswirkungen haben. So kommt es im Zuge der oben bereits erwähnten syngenen Transplantation naturgemäß zu keinerlei Alloreaktivität (und damit auch keiner GvHD), was jedoch auch keine GvL-Reaktion ermöglicht und insgesamt zu vermehrten Rezidiven der malignen Grunderkrankung führt. Auch der immuntherapeutische Effekt einer Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) im Rezidivfall beruht vor allem auf alloreaktiven, vom Spender abstammenden T-Zellen, die gegen miHAGs auf den Blutzellen des Patienten gerichtet sind.¹⁸⁻²²

1.5 Wirkprinzip der allogenen Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist ein hochspezialisiertes, aufwendiges und kostenintensives medizinisches Verfahren, dessen therapeutische Wirkung auf unterschiedlichen Mechanismen beruht. Zum einen soll das vorbestehende lymphohämatopoetische System durch eine Konditionierungsbehandlung zerstört und durch ein gespendetes, nicht erkranktes lymphohämatopoetisches System ersetzt werden. Zum anderen greift das neue Immunsystem Überreste des alten, befallenen Systems an und eliminiert diese im Rahmen einer GvL-Reaktion.^{14,23}

1.5.1 Konditionierung

Die Konditionierungsbehandlung dient der Vorbereitung der eigentlichen Transplantation im Patienten. Durch sie soll das lymphohämatopoetische System im Patienten weitgehend zerstört bzw. inaktiviert werden. Dies dient sowohl der Zerstörung der von der Grunderkrankung befallenen Zellen als auch der für ein Anwachsen der gespendeten Stammzellen notwendigen Immunsuppression. Die Konditionierungsbehandlung stellt damit einerseits eine wichtige Ursache der transplantationsassoziierten Mortalität dar, ist andererseits aber für die Wirkung des Verfahrens unerlässlich und stellt somit eine langfristige Kontrolle der Grunderkrankung oder gar Heilung in Aussicht.²⁴

Bis in die späten 1990er Jahre ging man davon aus, das lymphohämatopoetische System des Empfängers mittels einer aggressiven Chemo- oder Strahlentherapie beziehungsweise der Kombination aus beiden vollständig zerstören zu müssen, um ein Anwachsen des Transplantats möglich zu machen und eine ausreichende Kontrolle der malignen Grunderkrankung zu erreichen.²⁵ Solche myeloablativen Konditionierungsregime (*myeloablative conditioning* - MAC) werden auch heute noch häufig verwendet. Hauptindikation sind jüngere Patienten mit aggressiven neoplastischen Grunderkrankungen, die die Nebenwirkungen der aggressiven Therapie besser vertragen und bei denen ein langfristiges rezidivfreies Überleben höchste Priorität hat.¹⁴

Nichtmyeloablativ Regime wurden ursprünglich bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie eingesetzt. Ziel war es, ein Anwachsen des Transplantats bei minimaler transplantationsassoziiierter Mortalität zu ermöglichen. Erst die Entdeckung des GvT-Effekts führte zum Bestreben, solche Regime reduzierter Intensität auch bei malignen Grunderkrankungen einzusetzen, um die hohe transplantationsassoziierte Mortalität zu senken und damit auch solchen Patienten eine Stammzelltransplantation zu ermöglichen, die ansonsten aufgrund von Alter oder sonstigen Komorbiditäten ausgeschlossen worden wären.²⁶ Die Konditionierung mit reduzierter Intensität (*reduced intensity conditioning* - RIC) erreicht Tumoreradikation und Zerstörung der Hämatopoese des Empfängers weniger durch zytotoxische Effekte, sondern durch immunvermittelte Effekte im Sinne einer Immuntherapie. Probleme, die aus der Reduzierung der Konditionierungsintensität resultieren, umfassen vor allem ein erschwertes Anwachsen des Transplantats sowie ein erhöhtes Rezidivrisiko.^{14,24,25}

Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigen Beispiele für häufig verwendete myeloablativ Konditionierungsregime bzw. solche mit reduzierter Toxizität.

1. Einleitung

Tabelle 2: Myeloablative Konditionierungsregime (Quelle: Abteilung Innere Medizin II Universitätsklinikum Tübingen)

Tag (bzgl. SZT)	verwendete Substanzen	Dosierung
-5 -4	Cyclophosphamid (Endoxan)	je 60 mg/kg KG (AIBW)
-3 -2 -1	Ganzkörperbestrahlung (TBI)	je 2x täglich 2 Gy
0	Stammzellgabe	
-8	Busulfan (Busilvex)	0,8 mg/kg KG
-7 -6 -5	Busulfan (Busilvex)	je 4x täglich 0,8 mg/kg KG
-4	Busulfan (Busilvex)	3x 0,8 mg/kg KG
-3 -2	Cyclophosphamid (Endoxan)	je 60 mg/kg KG (AIBW)
-1	Pause	
0	Stammzellgabe	
-6 -5 -4	Ganzkörperbestrahlung (TBI)	je 2x täglich 2 Gy
-3	Etoposid	60 mg/kg KG
-2 -1	Pause	
0	Stammzellgabe	
-7 -6 -5	Ganzkörperbestrahlung (TBI)	je 2x täglich 2 Gy
-4	Etoposid	30 mg/kg KG
-3 -2	Cyclophosphamid (Endoxan)	je 60 mg/kg KG (AIBW)
-1	Pause	
0	Stammzellgabe	

1. Einleitung

Tabelle 3: Konditionierungsregime mit reduzierter Toxizität (Quelle: Abteilung Innere Medizin II Universitätsklinikum Tübingen)

Tag (bzgl. SZT)	verwendete Substanzen	Dosierung
-6 -5 -4	Fludarabin	je 30 mg/m ² KO
-3 -2	Melphalan	je 70 mg/m ² KO
-1	Pause	
0	Stammzellgabe	
-7	Fludarabin Busulfan (Busilvex)	30 mg/m ² KO 3x 0,8 mg/kg KG
-6	Fludarabin Busulfan (Busilvex)	30 mg/m ² KO 4x 0,8mg/kg KG
-5	Fludarabin Busulfan (Busilvex)	30 mg/m ² KO 0,8 mg/kg KG
-4 -3	Fludarabin	30 mg/m ² KO
-2 -1	Pause	
0	Stammzellgabe	
-12	ATG	1 mg/kg KG
-11	ATG	9 mg/kg KG
-10 -9	ATG	je 10 mg/kg KG
-8 -7 -6 -5	Fludarabin	40 mg/m ² KO
-4	Thiotepa	2x 5 mg/kg KG
-3 -2	Melphalan	je 70 mg/m ² KO
-1	Pause	
0	Stammzellgabe (haploidente Stammzellen)	
-6 -5 -4 -3	Fludarabin	je 30 mg/m ² KO
-2 -1	Ganzkörperbestrahlung (TBI)	je 2x täglich 2 Gy
0	Stammzellgabe	
-4 -3 -2	Fludarabin	je 30 mg/m ² KO
-1	Pause	
0	Ganzkörperbestrahlung (TBI) Stammzellgabe	2 Gy

1.5.2 Graft versus Tumor Reaktion

Bereits 1956 vermuteten Barnes et al. einen immunologisch vermittelten Effekt des erworbenen Immunsystems gegen leukämische Zellen im Empfänger. Dies schlossen sie aus ihrer Beobachtung, dass allogene transplantierte, mit leukämischen Zellen infiltrierte Mäuse ein längeres krankheitsfreies Überleben zeigten als syngene transplantierte Mäuse.²⁷ Dass solch ein GvT-Effekt auch im Menschen relevant ist, zeigte sich Jahrzehnte später in der Beobachtung, dass Patienten, die eine GvHD entwickelten, geringere Rezidivraten aufwiesen.¹¹ So konnten Horowitz et al. in einer großangelegten multizentrischen Studie eine inverse Korrelation zwischen Ausprägungsgrad einer GvHD und Rezidivrate nachweisen. Des Weiteren zeigte sich eine erhöhte Rezidivrate bei syngenen Transplantationen und nach T-Zell-Depletion.²⁸ 1988 behandelten Kolb et al. drei Patienten mit Rezidiv einer CML nach Stammzelltransplantation und erfolgloser Interferon- α -Therapie mit Spender-Lymphozyten-Transfusionen (*donor lymphocyte infusion* - DLI). Bei allen Patienten fand sich daraufhin eine komplette hämatologische und zytogenetische Remission, was bei Verzicht auf Radio- oder Chemotherapie erstmalig auf einen unabhängigen GvT-Effekt hinwies.²⁹

Der GvT-Effekt geht wahrscheinlich vor allem auf allogene T-Lymphozyten zurück, die sich gegen maligne Zellen im Empfänger richten. Das Ausmaß dieses Effekts ist von vielen Faktoren wie Entität und Stadium der Grunderkrankung, HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger, Grad des Chimärismus im Empfänger sowie von der zusätzlichen, insbesondere medikamentösen Therapie abhängig. So zeigen myeloische Erkrankungen ein besseres Ansprechen auf DLI als lymphatische und dieses Ansprechen kann durch die begleitende Gabe von Interferon α und GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*) verbessert werden.³⁰

Ein GvT-Effekt kann auch ohne begleitende GvHD auftreten, was sich durch *minor histocompatibility antigens*, die nur von hämatopoetischen Zellen exprimiert werden, erklären lässt.¹¹ Des Weiteren tritt ein solcher Effekt nicht nur in der Behandlung von Leukämien auf, sondern auch nach DLI bei Patienten mit Lymphomen oder soliden Tumoren wie beispielsweise dem Nierenzellkarzinom.³⁰

1.6 Graft versus Host Disease

Die *graft versus host disease* (GvHD) stellt eine der Hauptkomplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar. Es handelt sich dabei um einen immunologischen Prozess, bei welchem T-Zellen des Spenders Gewebe des Empfängers als fremd erkennen und dieses daraufhin zerstören. Die GvHD wird allgemein in eine akute und eine chronische Form eingeteilt, welche sich im Zeitpunkt der Manifestation, im spezifischen Organbefall sowie im klinischen und auch histologischen Erscheinungsbild unterscheiden, wobei jedoch auch ein sogenanntes „Overlap-Syndrom“ mit gleichzeitigem Vorliegen von Merkmalen beider Verlaufsformen beschrieben ist.^{14,31}

1.6.1 Pathophysiologie der GvHD

Bereits 1966 formulierte Billingham ohne Kenntnis der genauen Pathophysiologie drei Voraussetzungen für die Entwicklung einer GvHD, die weitgehend bis heute gültig sind. So muss das Transplantat immunologisch aktive Zellen enthalten, der Empfänger muss Oberflächenstrukturen exprimieren, über die der Spender nicht verfügt und der Empfänger darf nicht in der Lage sein, die transplantierten Zellen zu eliminieren.³² Inzwischen ist bekannt, dass es sich bei den oben erwähnten immunologisch aktiven Zellen notwendigerweise um T-Zellen handeln muss. Eine GvHD entsteht, wenn T-Zellen des Spenders Proteinstrukturen des Empfängers als fremd erkennen und angreifen. Am wichtigsten sind hierbei die hochpolymorphen HL-Antigene, wobei die Inzidenz der akuten GvHD direkt vom Grad der Übereinstimmung der HL-

Antigene zwischen Spender und Empfänger abhängig ist.³¹ Abgesehen vom HLA-System spielen auch andere genetische Faktoren bei der Entstehung einer GvHD eine wichtige Rolle und werden als *minor histocompatibility antigens* bezeichnet.^{17,31} Zudem konnte gezeigt werden, dass auch Autoantigene im Rahmen der GvHD erkannt werden können und somit der GvS-Effekt (*graft versus self*) einen weiteren Pathomechanismus der Graft-Host-Interaktion darstellen kann.³³

Die Entstehung einer akuten GvHD lässt sich in drei Phasen einteilen. In der ersten Phase kommt es zur Aktivierung antigenpräsentierender Zellen (APC) durch Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie zum Beispiel des Tumornekrosefaktors (TNF) durch Gewebeschädigungen (vor allem Schädigung der Darmmukosa entscheidend) im Rahmen der Grunderkrankung, vorübergehender Infektionen und der Konditionierungstherapie. Riesner et al. konnten hierbei zeigen, dass die nach oben genannten Gewebeschädigungen stattfindende Neovaskularisation eine Infiltration durch Immunzellen bedingt und damit eine wichtige Rolle im Startprozess einer akuten GvHD zu spielen scheint.^{34,35} In der zweiten Phase folgt die Aktivierung der vom Spender stammenden T-Zellen durch die in der ersten Phase aktivierten APCs und durch freigesetzte Zytokine. Hierbei werden intrazelluläre Prozesse gestartet, die unter anderem die Transkription von Genen für Zytokine wie Interferon- γ , Interleukin-2 oder TNF induzieren. Dies führt zur klonalen Proliferation alloreaktiver T-Zellen und deren Differenzierung in Effektorzellen. In der letzten Phase, der Effektorphase, kommt es zur Gewebeerstörung durch die gegen den Empfänger gerichteten, vom Spender abstammenden T-Zellen sowie durch inflammatorische Effekte, die vor allem durch lösliche Mediatoren vermittelt werden und einen „Zytokinsturm“ auslösen. Für den zellulären Beitrag zur Effektorphase sind in erster Linie der Fas/FasL- und der Perforin/Granzym-Signalweg von Bedeutung. Humoral spielt TNF eine wichtige Rolle, welcher APCs

aktiviert und damit die Alloantigenpräsentation fördert, Effektorzellen rekrutiert und auch direkt Gewebeschädigungen verursacht.^{17,30,31,36}

1.6.2 Akute GvHD

Die akute GvHD tritt meist innerhalb der ersten 100 Tage nach allogener Stammzelltransplantation auf und stellt nach wie vor die Haupttodesursache in der Frühphase nach Stammzelltransplantation dar. Durch die Verwendung von Konditionierungsschemata mit reduzierter Intensität kommt es gehäuft zu einer verspäteten GvHD, die klinisch und histologisch jedoch einer akuten GvHD entspricht, sodass die oben erwähnte Zeitspanne nach Transplantation nicht mehr als Definitionskriterium herangezogen werden kann.^{36,37}

Die akute GvHD befällt vor allem die Haut, den Gastrointestinaltrakt und die Leber.¹⁴ Am häufigsten und meist auch als Erstes ist die Haut betroffen. Hier zeigt sich die GvHD oft als makulopapulöses, erythematöses Exanthem, das meist an den Handflächen und Fußsohlen beginnt (Abbildung 3) und sich auf das gesamte Integument ausbreiten kann. Das Exanthem kann mit Pruritus, Schmerzen sowie in schweren Verlaufsformen mit Blasenbildung und Ulzerationen einhergehen. Histologisch zeigen sich vor allem Apoptosen in der basalen Epidermis, eine Dyskeratose sowie perivaskuläre Lymphozyteninfiltrationen in der Dermis.^{31,37}



Abbildung 3: Makulopapulöse GvHD der Haut

Quelle: aus Ferrara et al. „Graft-versus-host disease“. Lancet (2009).³¹

Am Gastrointestinaltrakt manifestiert sich die akute GvHD vor allem in Form von voluminösen Diarrhoen, Ulzerationen der Darmmukosa, die oft mit Blutungen vergesellschaftet sind, Übelkeit, Anorexie sowie abdominellen Schmerzen. Histologisch finden sich Ulzerationen, Epithelabflachungen, Apoptosekörperchen in der Basis der Krypten sowie Kryptenabszesse.³¹

Der Leberbefall der akuten GvHD lässt sich nur schwer von anderen Ursachen einer Leberschädigung wie beispielsweise der venös okklusiven Lebererkrankung (VOD), toxischen Ursachen, Eisenüberladung oder viralen Infektionen unterscheiden. Histologisch zeigen sich Lymphozyteninfiltrationen der Portalläppchen sowie eine Zerstörung der kleinen Gallengänge, die sich klinisch in einer Cholestase manifestiert.³¹

Neben der Haut, dem Gastrointestinaltrakt und der Leber können auch andere Organe von der akuten GvHD befallen werden. So kann in seltenen Fällen die Lunge in Form einer Bronchitis mit Nekrose der Bronchialschleimhaut betroffen sein.³⁶

1. Einleitung

Bereits 1974 entwickelten Glucksberg et al. eine Einteilung der akuten GvHD, die heute noch immer verwendet wird. Hierbei wird der Einzelorganbefall jeweils in die Schweregrade I bis IV unterteilt und hieraus resultierend der Gesamtbefall in weitere vier Schweregrade eingeteilt.³⁸ Eine höhergradige GvHD (Grad III und IV) hat trotz medikamentöser Therapie eine sehr schlechte Prognose.³⁷

Tabelle 4: Klinische Einteilung nach Organbefall der akuten GvHD (modifiziert nach Apperley et Masszi³⁷)

Stadium	Haut	Leber	GI-Trakt
I	makulopapulöses Exanthem <25% der Körperoberfläche	Serumbilirubin 34-50 µmol/l (2-3 mg/dl)	voluminöse Diarrhoen (500-1000ml/Tag)
II	makulopapulöses Exanthem 25-50% der KOF	Serumbilirubin 51-102 µmol/l (3-6 mg/dl)	voluminöse Diarrhoen (1000-1500ml/Tag)
III	generalisierte Erythrodermie	Serumbilirubin 103-255 µmol/l (6-15 mg/dl)	voluminöse Diarrhoen (>1500ml/Tag)
IV	generalisierte Erythrodermie mit Blasenbildung und Desquamation	Serumbilirubin >255 µmol/l (>15 mg/dl)	schwere abdominelle Schmerzen

Tabelle 5: Einteilung der akuten GvHD (übersetzt aus Apperley et Masszi³⁷)

Gesamtgrad	Organmanifestation
I	Hautbefall I°-II°
II	Hautbefall I°-III° Befall des GI-Trakts und/oder der Leber bis I° milde Einschränkung der Lebensqualität
III	Hautbefall II°-III° Befall des GI-Trakts und/oder der Leber II°-III° deutliche Einschränkung der Lebensqualität
IV	Hautbefall II°-IV° Befall des GI-Trakts und/oder der Leber II°-IV° extreme Einschränkung der Lebensqualität

Die Inzidenz der akuten GvHD hängt in erster Linie vom Grad der HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger ab. Weitere Risikofaktoren sind fortgeschrittenes Patientenalter, weibliche Spender für männliche Empfänger, vorheriger Kontakt des Empfängers mit fremden HL-Antigenen (Allosensibilisierung), beispielsweise durch die Gabe von Blutprodukten, sowie eine unzureichende GvHD-Prophylaxe. Außerdem scheint die Wahl der Stammzellquelle sowie des Konditionierungsregimes einen Einfluss auf die Inzidenz der akuten GvHD zu haben.^{36,37}

1.6.3 Chronische GvHD

Die Manifestationsformen der chronischen GvHD unterscheiden sich deutlich von der akuten Form. So kann die chronische GvHD nahezu jedes Organ befallen und manifestiert sich manchmal in Form einer klassischen Autoimmunerkrankung (siehe Kapitel 1.6.6) wie beispielsweise dem Sjögren-Syndrom, der primär biliären Zirrhose, der Bronchiolitis obliterans, dem Lichen ruber oder der Sklerodermie.¹⁴ Am häufigsten betroffene Organe sind Schleimhäute, Lippen, Haut,

Gastrointestinaltrakt, Leber und Augen. Auch foudroyante Verlaufsformen mit sehr schlechter Prognose sind beschrieben.^{17,37,39}

Das Hauptproblem ist jedoch die Tatsache, dass sowohl die chronische GvHD an sich als auch deren Therapie zu einer signifikanten Immunsuppression führen und die hohe Mortalität meist auf Infektionen in Folge dieser Situation zurückzuführen ist. Wie bei der akuten Verlaufsform scheinen autoreaktive T-Lymphozyten entscheidend an der Entstehung beteiligt zu sein, wobei die Pathophysiologie der chronischen GvHD noch nicht gut verstanden ist.^{17,37}

Die chronische GvHD tritt in ca. 40% aller HLA-identischen Familienspender-Stammzelltransplantationen auf. Die Hauptrisikofaktoren gleichen denen der akuten Verlaufsform, wobei ein vorangegangenes Auftreten dieser als zusätzlicher Risikofaktor anzusehen ist.³⁷



Abbildung 4: Lichenoide GvHD der Lippen und Mundschleimhaut

Quelle: aus Röcken et al.: Taschenatlas Dermatologie: Grundlagen, Diagnostik, Klinik. (Thieme, 2010).⁴⁰

1.6.4 GvHD-Prophylaxe

Ohne effektive GvHD-Prophylaxe kommt es bei Stammzelltransplantationen fast unausweichlich zum Auftreten einer GvHD.³⁷

Als sehr effektiv in der Prophylaxe sowohl der akuten als auch der chronischen GvHD hat sich die T-Zell-Depletion erwiesen. Hierbei werden die T-Zellen im Transplantat durch polyklonales Antithymozytenglobulin oder durch monoklonale Antikörper gebunden und entfernt (negative Selektion). Dies kann sowohl *ex vivo* als auch *in vivo* erfolgen. Eine

andere Möglichkeit ist die Positivselektion CD34-positiver Stammzellen mittels gegen dieses Oberflächenmolekül gerichteter Antikörper. Allerdings führt die T-Zell-Depletion zu einem erhöhten Infektionsrisiko, zu vermehrtem Transplantatversagen und zu erhöhten Rezidivraten, weshalb sie vor allem bei erhöhtem Risiko für GvHD wie beispielsweise bei haploidentischer Transplantation eingesetzt wird.^{17,31,37}

Daher liegt der Fokus der GvHD-Prophylaxe derzeit vor allem auf der pharmakologischen Manipulation der T-Zellen im Empfänger nach der Transplantation. Calcineurin-Inhibitoren wie Ciclosporin A oder Tacrolimus hemmen das cytoplasmatische Enzym Calcineurin, welches wichtig für die Aktivierung von T-Lymphozyten ist. Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie, arterielle Hypertonie, thrombotische Mikroangiopathie, Neurotoxizität sowie Nephrotoxizität stellen die wichtigsten Nebenwirkungen dieser Stoffgruppe dar. Calcineurin-Inhibitoren werden oft mit anderen Immunsuppressiva wie zum Beispiel Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil oder Sirolimus kombiniert. Mycophenolat-Mofetil führt dabei im Gegensatz zum Folsäure-Antagonist Methotrexat seltener zu schwerer Neutropenie und Mukositis und damit zu einem verbesserten *engraftment*, weshalb es bei Stammzelltransplantationen aus Nabelschnurblut oder bei nicht-myeloablativer Konditionierung bevorzugt eingesetzt wird. Bei Sirolimus handelt es sich um ein strukturell dem Tacrolimus ähnliches Immunsuppressivum, welches jedoch nicht über eine Hemmung von Calcineurin wirkt.^{31,36}

Tabelle 6 zeigt einige zur GvHD-Prophylaxe eingesetzte Medikamente, deren Wirkmechanismus und wichtige Nebenwirkungen (abgesehen von der Immunsuppression).

Tabelle 6: Medikamente zur GvHD-Prophylaxe (modifiziert nach Apperley et al.³⁷ und Vogelsang et al.¹⁷)

Wirkstoff	Wirkmechanismus	unerwünschte Wirkungen
Ciclosporin Tacrolimus	Calcineurin-Inhibitor	art. Hypertension Leberschädigung Nierenschädigung Knochenmarkschädigung
Methotrexat	Antimetabolit	Leberschädigung Nierenschädigung Knochenmarkschädigung
Mycophenolat-Mofetil	Inhibition der Purinsynthese	Übelkeit, Erbrechen Diarrhoe Neutropenie
Antithymozytenglobulin	polyklonaler Antikörper gegen T-Zellen	anaphylaktische Reaktionen Transaminasenerhöhung Zytokin-Release

1.6.5 Therapie der GvHD

Die Hauptschwierigkeit in der Behandlung der GvHD ist es, das Gleichgewicht zwischen suffizienter Immunkompetenz und zur GvHD-Kontrolle notwendiger Immunsuppression zu halten, sodass idealerweise ein ausreichender GvL-Effekt zur Therapie der malignen Grunderkrankung beiträgt, ohne dass durch eine begleitende GvHD eine signifikante Morbidität entsteht.³⁷

Zur Therapie werden in erster Linie hochdosiert systemisch wirksame Steroide für 7-14 Tage eingesetzt. Dies erfolgt aufgrund ihrer Lymphozyten depletierender und antiinflammatorischer Eigenschaften (durch Hemmung der Freisetzung inflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-2, IL-6, Interferon- γ und TNF). Wegen der Möglichkeit der intravenösen Applikation wird meist Methylprednisolon angewandt. Hierdurch lässt sich in der Hälfte der Fälle eine komplette Remission erzielen.³¹ Im Anschluss erfolgt die sukzessive Reduktion der Dosis bis unter die Cushing-Schwelle

beziehungsweise bis zum Wiederauftreten von Symptomen. Eine Ausnahme von oben genanntem Vorgehen stellt eine milde Haut-GvHD (Grad I) dar, die mittels topisch angewandter Steroide ausreichend kontrolliert werden kann. Auch lokalisierte Erscheinungsformen der chronischen GvHD werden topisch behandelt, um schwere Infektionen in Folge der systemischen Therapie möglichst zu verhindern. Standardtherapie der generalisierten chronischen GvHD stellt die Kombinationstherapie aus Prednisolon und Ciclosporin A dar.^{17,31,37}

Bei Versagen der Erstlinientherapie mit Steroiden werden vor allem gegen T-Zellen gerichtete Antikörper wie Antithymozytenglobulin (ATG), Alemtuzumab und Daclizumab oder TNF-Antagonisten wie Infliximab und Etanercept eingesetzt. Hierdurch lässt sich allerdings meist nur eine kurzfristige Krankheitskontrolle erreichen, was sich auch in der hohen Mortalität (ca. 80%) der steroidrefraktären GvHD niederschlägt. Nichtsdestotrotz sind vielversprechende immunmodulatorische Ansätze mit extrakorporaler Photopherese und mesenchymalen Stromazellen beschrieben.^{36,37} Auch der Tyrosinkinaseinhibitor Ruxolitinib konnte sich in einer multizentrischen Studie als aussichtsreiche Therapieoption der steroidrefraktären GvHD erweisen.⁴¹

1.6.6 New Autoimmunity

Der Begriff *new autoimmunity* bezeichnet das Phänomen, dass sowohl nach allogener als auch nach autologer Stammzelltransplantation typische Autoimmunerkrankungen neu auftreten können. Am häufigsten wird von Antikörper-vermittelten, organspezifischen Autoimmunerkrankungen wie autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA), Immunthrombozytopenien (ITP), autoimmunen Thyreoiditiden sowie der Myasthenia gravis berichtet. Als Risikofaktoren für sekundäre Autoimmunerkrankungen nach allogener Stammzelltransplantation konnten, zumindest für die AIHA und die ITP, Transplantationen von unverwandten Fremd Spendern, HLA-Mismatch sowie eine begleitende chronische GvHD ausgemacht werden, wobei

lediglich Stammzelltransplantationen (SZT) zur Therapie primärer Autoimmunerkrankungen in größeren Studien untersucht sind, während sich die Datenlage für SZT anderer Indikationen auf Fallberichte und kleine Fallstudien beschränkt.⁴²⁻⁴⁴

Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind noch nicht vollständig verstanden. Vermutlich kommt es zu einem Versagen der zentralen (Thymusschädigung durch Immunsuppressiva, Konditionierungstherapie sowie GvHD) und peripheren (regulatorische T-Zellen funktionell beeinträchtigt) Toleranzmechanismen gegenüber Selbstantigenen. Die sogenannte homöostatische Expansion von T-Lymphozyten, die durch eine erworbene Lymphopenie getriggert wird, scheint ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen.^{42,43,45} Zudem kommt es nach Stammzelltransplantationen vermehrt zu Infektionen. Hierbei können Pathogene den körpereigenen Oberflächenstrukturen ähnelnde Oberflächenmoleküle exprimieren und so die Entstehung von Autoimmunität unterstützen (molekulares Mimikry).⁴⁶

Außerdem kann es zur Übertragung einer Autoimmunerkrankung vom Spender auf den Empfänger kommen. Dies ist in Fallberichten für Psoriasis, Zöliakie, Autoimmunthyreoiditiden, Diabetes mellitus, Myasthenia gravis, Vitiligo und Morbus Crohn beschrieben.⁴²

1.7 Weitere Komplikationen der allogenen SZT

Die Komplikationen im kurzfristigen Verlauf nach SZT gehen ursächlich in erster Linie auf die hohen Dosen der Radio- und Chemotherapie im Rahmen der Konditionierung zurück.⁴⁷ So kann es zu einer stark schmerzhaften Mukositis mit Zusammenbruch der Schleimhautbarriere und konsekutiv erhöhtem Infektionsrisiko kommen.⁴⁸ Außerdem kommt es durch die toxischen Effekte der Konditionierungstherapie auch zu einer Endothelschädigung. Durch solche Endothelschädigungen kann es nach Stammzelltransplantation zur venösen okklusiven Lebererkrankung (*veno-*

occlusive disease, VOD), zu einem *capillary leak syndrome*, zu einer diffus alveolärer Hämorrhagie sowie zu thrombotischen Mikroangiopathien kommen.⁴⁷ Auch die Lunge kann im Rahmen eines idiopathischen Pneumoniesyndroms beteiligt sein, welches sich durch diffuse alveoläre Infiltrate, die weder infektiös noch kardial bedingt sind, äußert.⁴⁹ Ätiologisch scheinen neben GvH-Reaktionen in erster Linie toxische Schädigungen, verantwortlich zu sein, die mit der Konditionierungstherapie assoziiert sind.⁵⁰ Eine weitere Komplikation der Frühphase stellt die hämorrhagische Zystitis dar, bei der es aufgrund einer Urothelschädigung zu einer Hämaturie kommt. Ursächlich hierfür kommt im Rahmen der Konditionierung eingesetztes Cyclophosphamid oder eine Infektion mit dem BK-Virus in Betracht.⁴⁷

Komplikationen in der Spätphase nach allogener Stammzelltransplantation umfassen vor allem Schäden, die durch die Konditionierungstherapie oder eine Langzeitsteroidbehandlung ausgelöst werden. Hierzu zählen Sicca-Syndrom, Katarakt, aseptische Knochennekrosen, Osteoporose, chronische Nierenerkrankungen, Infertilität sowie ein erhöhtes Risiko sowohl für kardiovaskuläre Erkrankungen als auch für maligne Tumorerkrankungen.⁵¹

Allogen stammzelltransplantierte Patienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko, sekundäre hämatologische Neoplasien wie auch solide Tumorerkrankungen zu entwickeln. In der Gruppe der hämatologischen Neoplasien sind vor allem Spätrezidive der hämatologischen Grunderkrankung, therapieassoziierte myelodysplastische Syndrome mit möglichem Übergang in eine AML und Leukämien, ausgehend von Zellen des Spenders, zu finden. Unter den soliden Tumoren kommt es unter dem Einfluss einer chronischen GvHD und der immunsuppressiven Therapie zu Plattenepithelkarzinomen, die vor allem an der Haut und in der Mundhöhle lokalisiert sind. Durch die Bestrahlungs- und Chemotherapie im Rahmen der Konditionierung ergibt

sich ein generell erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen. Besonders das Auftreten von Mamma- und Schilddrüsenkarzinomen ist nach Bestrahlungstherapie deutlich erhöht.⁵¹

Die Kombination aus Immunsuppression, prolongierter Panzytopenie, Fremdmaterial in der Blutbahn durch Katheter sowie Schädigung der Schleimhäute machen Patienten nach allogener Stammzelltransplantation sehr anfällig für infektiöse Komplikationen.⁴⁸ Das Risiko, eine infektiöse Komplikation zu erleiden, ist abhängig von der Grunderkrankung, der Intensität des Konditionierungsregimes, den Komorbiditäten des Patienten, in erster Linie jedoch vom Grad der Übereinstimmung der HLA-Moleküle, da bei HLA-Inkompatibilität die Rekonstitution der T- und B-Zellfunktionen verzögert ist.^{52,53}

In der frühen Phase nach allogener Stammzelltransplantation stellen Schwere und Dauer der Neutropenie den Hauptrisikofaktor für Infektionen dar, sodass hier bakterielle Infektionen den größten Anteil ausmachen.⁵⁴ Es werden vor allem gram-positive Stämme wie koagulasenegative Staphylokokken, Corynebakterien sowie alpha-hämolyisierende Streptokokken nachgewiesen. Diese Infektionen sind oft mit dem Einlegen zentralvenöser Katheter und schweren Schleimhautschädigungen im Rahmen einer Mukositis assoziiert. Infektionen mit gramnegativen Stämmen sind zwar seltener, gehen aber meist mit einer höheren Mortalität einher.⁵² Quelle ist meist die normale endogene Flora des Gastrointestinaltrakts.

Virale Infektionen und Pilzinfektionen treten vor allem in der Phase nach abgeschlossenem *engraftment* auf. Typische Krankheitserreger sind hier vor allem das Cytomegalievirus (CMV), das BK-Virus, respiratorische Viren (RSV), Adenoviren, *Pneumocystis jiroveci*, *Candida* und Aspergillen. Aber auch in der Frühphase können Pilzinfektionen durch *Candida*-Spezies oder virale Infektionen durch humane Herpesviren auftreten.

Infektionen im weiteren Verlauf nach allogener Stammzelltransplantation sind vor allem mit dem Auftreten einer chronischen GvHD, die die Immunrekonstitution verzögert, assoziiert. Hier kommt es in Abhängigkeit der Anzahl der T-Helfer-Zellen (CD4⁺ T-Lymphozyten) zu Reaktivierungen von Toxoplasmen, CMV oder Tuberkulose, aber auch zu Neuinfektionen durch Aspergillen oder *Pneumocystis jiroveci*.

1.8 Zentralnervöse Komplikationen der allogenen SZT

Neurologische Komplikationen nach Stammzelltransplantation tragen entscheidend zu Morbidität und Mortalität bei. Sie treten gemäß einer Übersichtsarbeit von Rodriguez, T.⁵⁵ je nach Untersuchung in 11-59% aller Stammzelltransplantationen auf, wobei die Auftretenswahrscheinlichkeit vor allem vom Grad der HLA-Inkompatibilität und dem Risiko der Grunderkrankung, eine neurologische Komplikation zu entwickeln, abhängig ist.⁵⁶ Allerdings gestaltet sich die Diagnosestellung einer neurologischen Komplikation nach Stammzelltransplantation oft schwierig, da viele der Patienten in intensivmedizinischer Behandlung unter dem Einfluss von Sedativa und Hypnotika stehen. Des Weiteren sollten vor Diagnosestellung differentialdiagnostische Störfaktoren wie Hypoxämie, Hypotension, ausgeprägte Elektrolytverschiebungen, Urämie sowie Leber- und Nierenversagen ausgeschlossen werden.⁵⁵

1. Einleitung

Als Risikofaktoren für die Entwicklung von ZNS-Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation sind neben vorbestehender neurologischer Erkrankungen, weiblichem Geschlecht und HLA-Inkompatibilität in erster Linie eine neurotoxische Vortherapie durch Hirnbestrahlung, intrathekaler Chemotherapie und Neurotoxizität der zur Konditionierung verwendeten Chemotherapeutika zu nennen.⁵⁵⁻⁶²

Tabelle 7: ZNS-Toxizität ausgewählter Chemotherapeutika (modifiziert nach Sioka et Athanassios⁶³)

Medikament	Nebenwirkungen auf das ZNS
Interferone	neuropsychiatrische Symptome (v.a. Depression)
Methotrexat	Leukenzephalopathie, Demyelinisierungen, Krampfanfälle
Vincristin	bifokale Leukenzephalopathie, Krampfanfälle
Ifosfamid	Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Leukenzephalopathie
Ciclosporin A, Tacrolimus	Verwirrheitszustände, Aphasie, Parkinsonismus, kortikale Blindheit, Koma, Krampfanfälle
Fludarabin	diffuse nekrotisierende Leukenzephalopathie (v.a. occipital), Krampfanfälle
Cytarabin	Ataxie (akute zerebelläre Ausfälle), posteriores reversibles Enzephalopathie Syndrom (PRES)
Cisplatin	posteriores reversibles Enzephalopathie Syndrom (PRES)

ZNS-Komplikationen können sich in einer Vielzahl unterschiedlicher Auffälligkeiten und Symptome manifestieren. Die einzelnen Manifestationsformen lassen sich in cerebrovaskuläre Erkrankungen, demyelinisierende Erkrankungen, metabolisch-toxische Enzephalopathien, immunologisch vermittelte Enzephalitiden, Infektionen sowie Rezidive der Grunderkrankung unterteilen.^{55,59,64} Neben diesen großen Gruppen sind auch schwerer zuzuordnende Symptome wie Kopfschmerz, Tremor oder psychiatrische Symptome beschrieben. Bezüglich psychiatrischer Ereignisse wurden Depressionen und Psychosen beobachtet.⁶⁵

2 Patienten und Methoden

2.1 Fragestellung und Studienziele

Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse war es, Daten zur Häufigkeit, den klinischen Manifestationsformen sowie wichtigen Risikofaktoren von ZNS-Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation anhand des Tübinger Patientenguts zu generieren. Des Weiteren sollten Unterscheidungsmerkmale einer cerebralen Verlaufsform der GvHD zu anderen zentralnervösen Komplikationen untersucht werden. Aufgrund der Seltenheit der Krankheitsbilder und des resultierenden Fehlens von Standardvorgehensweisen sollten darüber hinaus im Rahmen von Fallvorstellungen der Krankheitsverlauf, die eingeschlagenen Therapieregime sowie die weitere Prognose der Patienten mit schweren ZNS-Komplikationen beleuchtet werden.

2.2 Studienpopulation

Das Studienkollektiv umfasste alle in der Transplantationsdatenbank des Departments Innere Medizin II der medizinischen Universitätsklinik Tübingen erfassten allogenen stammzelltransplantierten Patienten. Dies waren im Zeitraum vom 29.03.1996 bis 30.04.2013 insgesamt 1168 allogene Transplantationen, durchgeführt an 1104 Patienten (manche Patienten erhielten mehrere Transplantationen).

Aus diesem Kollektiv konnten 27 Patienten (2,4% der im Erfassungszeitraum allogenen transplantierten Patienten) identifiziert werden, bei denen nach allogener Stammzelltransplantation eine apparente ZNS-Symptomatik auftrat. Ein weiteres Kriterium zur Identifikation dieser Patienten war die Objektivierbarkeit der ZNS-Komplikation mittels neurologischer Untersuchung, ophthalmologischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren, Liquoruntersuchungen oder Obduktionsbefund.

Von diesen 27 Patienten (Patientencharakteristika siehe Tabelle 8) wurden anhand der internen Dokumentation des Universitätsklinikums Tübingen die allgemeine Krankengeschichte (Alter, Grunderkrankung, Vortherapien), Transplantationscharakteristika (Konditionierungstherapie, HLA-Kompatibilität, CMV-Status, Blutgruppenstatus, Zellzahlen im Transplantat, GvHD-Prophylaxe), sämtliche Komplikationen im Verlauf nach allogener Stammzelltransplantation (besonderes Augenmerk auf die GvHD), Erkrankungen des zentralen Nervensystems und deren Behandlung sowie die Überlebenszeiten erfasst. Zudem wurde für jeden Patienten (sofern möglich) ein 60-tägiger Beobachtungszeitraum (30 Tage vor und 30 Tage nach erstmaligem Auftreten der ZNS-Symptomatik) definiert. Für diesen Beobachtungszeitraum wurden Laborparameter (Leukozyten, Neutrophile, Lymphozyten, Eosinophile, GOT, GPT, γ -GT, CK) sowie die verabreichte Medikation ausgewertet. Hierzu wurden Datenbanken mit Microsoft Excel erstellt und verwaltet.

2.3 Auswertung der Medikation

2.3.1 Quantitative Auswertung

Zur Untersuchung des Einflusses von Änderungen in der Medikation des Patienten auf das Auftreten von zentralnervösen Komplikationen wurden sämtliche verabreichten Medikamente für jeden Patienten in den oben erläuterten 60-tägigen Beobachtungszeiträumen erfasst. Zur quantitativen Erfassung der Änderung wurde für jedes Medikament ein Quotient aus letzter Dosis vor Beginn der ZNS-Symptomatik (*onset*) und Maximaldosis (bei Dosisreduktion) bzw. Minimaldosis (bei Dosissteigerung) vor Beginn der ZNS-Symptomatik gebildet. Analog hierzu wurden für den Beobachtungszeitraum nach Beginn der ZNS-Symptomatik Quotienten aus Maximaldosis bzw. Minimaldosis nach *onset* und letztem Wert vor *onset* gebildet, um die therapeutische Reaktion auf das Auftreten der ZNS-Komplikation abzubilden. Für die Medikamentenauswertung wurden jeweils die Wirkstoffe (nicht Herstellerpräparate) miteinander verglichen.

Auch im Falle von Kombinationspräparaten wurden immer die jeweiligen Einzelwirkstoffe gesondert betrachtet (Ausnahme: feste Antibiotikakombinationen, die im untersuchten Patientengut immer in Kombination gegeben wurden (z.B. Piperacillin in Kombination mit Tazobactam). Lediglich bei Amphotericin B und G-CSF wurde zwischen der herkömmlichen (Ampho-Moronal[®] bzw. Neupogen[®]) und der liposomalen Formulierung (Ambisome[®] bzw. Neulasta[®]) unterschieden. Falls erforderlich (sowohl parenterale als auch enterale Gaben im selben Beobachtungszeitraum) wurden i.v.-Dosierungen in p.o.-Äquivalente umgerechnet (falls möglich, andernfalls wurde auf eine quantitative Auswertung verzichtet). Topische Anwendung von Medikamenten (z.B. Tacrolimus) konnte aufgrund fehlender Quantifizierbarkeit bzw. Unmöglichkeit der Berechnung einer systemischen Wirkdosis nicht mit in die quantitative Auswertung eingehen. Bei Perfusoren wurde die Tagesgesamtdosis aus Laufrate und Konzentration ermittelt, sofern dies aus den Aufzeichnungen ersichtlich war. Wurden Medikamente in Tropfenform eingenommen, wurde die Tagesgesamtdosis in mg anhand von Informationen aus der jeweiligen Fachinformation errechnet (selbiges Vorgehen für inhalative Medikation, falls möglich).

2.3.2 Qualitative Auswertung

Bei der quantitativen Auswertung der Medikation mittels Quotienten (siehe Kapitel 2.3.1) ergeben sich einige Limitationen. So kann beispielsweise das Ansetzen von Medikamenten nicht sinnvoll durch Quotienten ausgedrückt werden (entweder 0 im Zähler oder im Nenner). Ebenfalls nicht abgebildet werden können Dosissteigerungen durch Verkürzung des Dosierintervalls bei unveränderter Einzeldosis (z.B. bei Wachstumsfaktoren). Um diesen Limitationen Rechnung zu tragen, wurde für jedes Medikament eine qualitative Auswertung durchgeführt. Hierzu wurde nach Durchsicht der Medikationspläne jedes Medikament sowohl im

Beobachtungszeitraum vor Beginn der ZNS-Symptomatik als auch im Zeitraum danach in eine der folgenden Gruppen eingeteilt:

- eindeutige Reduktion der Dosis
- keine wesentliche Änderung bzw. keine Tendenz erkennbar (z.B. Schwankungen um Baseline bei Perfusoren)
- eindeutige Dosissteigerung (bzw. Ansetzen oder Verkürzung des Dosierintervalls)
- nicht auswertbar (z.B. Einzelgaben)

Zudem erfolgte bei der qualitativen Auswertung für die Medikamentengruppe der Immunsuppressiva eine Auswertung der Dosisänderung in Abhängigkeit der Entität der ZNS-Erkrankung.

2.4 Auswertung der Laborparameter

Analog zur Auswertung der medikamentösen Therapie wurden die Laborparameter Leukozyten, Neutrophile, Lymphozyten, Eosinophile, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) sowie Creatinkinase (CK) für jeden Fall im oben erläuterten 60-Tage-Beobachtungszeitraum erfasst. Anhand der Werte aus dem Differentialblutbild (Leukozyten, Neutrophile, Lymphozyten, Eosinophile) sollen Rückschlüsse auf die perikomplikative Immunkompetenz der Patienten gezogen werden, während die erfassten Leberwerte (GOT, GPT, γ -GT) sowie die Creatinkinase auf eine begleitend bestehende GvHD der Leber bzw. der Faszien hinweisen sollen. Die gemessenen Laborwerte wurden im Anschluss nach Art der Komplikation getrennt graphisch aufgetragen und interpretiert. Hierbei wurden fehlende Werte zwischen zwei bekannten Werten mit Hilfe von „MS Excel 2010“ graphisch interpoliert. Zudem wurden die Mittelwerte im Beobachtungszeitraum vor und nach Beginn der ZNS-Symptomatik ermittelt und miteinander

verglichen. Hierzu wurde ein T-Test bei abhängigen Stichproben durchgeführt.

2.5 Erläuterungen zur statistischen Auswertung

Für sämtliche statistische Auswertungen der vorliegenden Arbeit wurden die Programme „Microsoft Excel 2010“ (Microsoft, Redmond, Washington, USA) und „IBM SPSS Statistics 21“ (IBM, Armonk, NY, USA) verwendet. „Microsoft Excel 2010“ wurde hierbei zur Verwaltung von Datenbanken sowie zur Erstellung von Diagrammen genutzt. Mit „IBM SPSS Statistics 21“ wurden vor allem Häufigkeitsverteilungen, einfache statistische Kenngrößen sowie Diagramme erstellt. Hierbei wurde angesichts der kleinen Fallzahl in der Regel der Median als Lageparameter anstelle des arithmetischen Mittels verwendet. Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Arbeit erfolgten keine induktiven, sondern lediglich deskriptive statistische Operationen. Zur Analyse der Überlebenszeiten wurde das Verfahren nach Kaplan und Meier angewandt.⁶⁶

2.6 Patientencharakteristika

Die Charakteristika der 27 eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 8: Patientencharakteristika

Patienten	n = 27	
männlich	n = 14	52 %
weiblich	n = 13	48 %
Diagnosen	n = 27	
ALL	n = 10	37 %
AML	n = 13	48 %
DLBCL	n = 1	4 %
MPS	n = 2	7 %
PNH	n = 1	4 %

2. Patienten und Methoden

Tabelle 9: Transplantationscharakteristika

Stammzelltransplantationen		
Anzahl	n = 40	Range 1-4
medianes Alter bei HCT	38 Jahre	Range 9-69 a
mediane Zellzahl (CD34 ⁺ x 10 ⁶ / kg KG)	6,5	Range 1,8-20,4
Konditionierung		
myeloablativ	n = 20	50 %
RIC (reduzierte Intensität)	n = 20	50 %
Stammzellquelle		
PBSCT	n = 34	85 %
Knochenmark	n = 6	15 %
Spender		
MRD (verwandt, HLA-identisch)	n = 5	13 %
MUD (nicht verwandt, HLA-identisch)	n = 13	33 %
MMUD (nicht verwandt, HLA-Mismatch)	n = 13	33 %
haploident	n = 9	23 %
Blutgruppe		
identisch	n = 12	30 %
Mismatch	n = 28	70 %
CMV-Status		
Spender + Empfänger +	n = 6	15%
Spender + Empfänger -	n = 8	20 %
Spender - Empfänger +	n = 9	23 %
Spender - Empfänger -	n = 16	40 %
GvHD-Prophylaxe		
ATG	n = 1	3 %
ATG, CNI	n = 1	3 %
ATG, CNI, MMF	n = 8	20 %
ATG, CNI, MTX	n = 9	23 %
ATG, CNI, MTX, MMF	n = 1	3 %
ATG, CNI, Sir, MMF	n = 1	3 %
ATG, Sir, MMF	n = 2	5 %
CNI	n = 2	5 %
CNI, MTX	n = 4	10 %
OKT III	n = 3	8 %
OKT III, MMF	n = 3	8 %
Prednisolon, CNI, MMF	n = 1	3 %
Sir, MMF	n = 1	3 %
keine	n = 2	5 %

3 Ergebnisse

3.1 Kasuistiken

Tabelle 10 fasst die Krankheitsverläufe der 27 eingeschlossenen Patienten zusammen.

Tabelle 10: Zusammenfassung der Kasuistiken

Patient	Alter (ED) / Geschlecht	GE	Kond.	SZT	SZ- Quelle	GvHD- Prophylaxe	ZNS-Komplikation	Diagnosestellung	Status bei Auftreten	TTO	Outcome
ZNS 01	54 / w	ALL	MAC	MUD	PBSC	CsA, MTX	cerebrale GvHD mit retinaler Beteiligung	Histologie, MRT, ophthalmologische U.	Remission	10	am Leben
ZNS 02	26 / w	AML	MAC	MMUD	PBSC	ATG, Tac, MMF	Stammganglienblutung atypische Enzephalitis	MRT, CT	Remission	12	am Leben
ZNS 03	38 / m	AML	MAC	MMUD	PBSC	ATG, Tac, MMF	cerebrale GvHD	Histologie, MRT	Remission	4	am Leben
ZNS 04	41 / w	AML	MAC	MUD	PBSC	ATG, CsA, MTX					verstorben
			RIC	haploident	PBSC	OKT III	unklare Tetraparese und Optikusatrophie	EMG, SEP, ophthalmologische U.	Remission	1	
ZNS 05	58 / m	AML	MAC	MUD	PBSC	ATG, CsA, MTX					verstorben
			RIC	haploident	PBSC	OKT III, MMF	embolisch bedingter ischämischer Apoplex	MRT	Remission	0	
ZNS 06	32 / w	ALL	MAC	MUD	KM	CsA					verstorben
			RIC	haploident	PBSC	keine	cerebrale Vaskulitis am ehesten GvHD, Leukenzephalopathie	MRT, Liquorpunktion, Doppler	Remission	1	
ZNS 07	28 / w	ALL	MAC	MRD	PBSC	CsA, MTX					verstorben
			RIC	haploident	PBSC	OKT III	Wachkoma bei Leukenzephalopathie	MRT, EEG	Remission	1	

Patient	Alter (ED) / Geschlecht	GE	Kond.	SZT	SZ- Quelle	GvHD- Prophylaxe	ZNS-Komplikation	Diagnosestellung	Status bei Auftreten	TTO	Outcome
ZNS 08	42 / m	OMF	RIC	MRD	PBSC	ATG, CsA, MTX, Tac	atypische Optikusneuritis	MRT, ophthalmologische U.	gemischter Chimärismus	12 (3)	verstorben
							unklare Enzephalitis	MRT	Remission	32	
ZNS 09	20 / m	ALL	MAC	MMUD	KM	ATG, Tac, MMF	Retinopathie (anämisch- thrombopenisch)	ophthalmologische U.	Remission	3	verstorben
			RIC	haploident	PBSC	ATG					
ZNS 10	38 / m	ALL	MAC	MMUD	PBSC	ATG, MTX, Tac	Subduralhämatom	CT	Rezidiv	1 (0)	verstorben
							Leukenzephalopathie Optikusneuritis Myelitis transversa	MRT	Remission	8	
ZNS 11	7 / w	AML	MAC	MRD	KM	CsA, MTX	cerebrales Rezidiv	MRT	Rezidiv	150	verstorben
			RIC	MUD	PBSC	ATG, CsA, MTX, Tac					
			RIC	MUD	PBSC	ATG, Tac, Sir, MMF	Subduralhämatom	MRT	Remission	1	
			RIC	MUD	KM	ATG, Tac, MMF	unklarer Status epilepticus	EEG, MRT	Remission	1	
ZNS 12	29 / m	AML	MAC	MMUD	PBSC	ATG, Tac, MMF					verstorben
			RIC	haploident	PBSC	OKT III, MMF					
			RIC	haploident	PBSC	OKT III	virale Enzephalitis (VZV)	Histologie, MRT, Liquoruntersuchung	Remission	2	
ZNS 13	41 / m	AML	RIC	MRD	PBSC	CsA, MTX	cerebrale GvHD	MRT, EEG	zytologische Remission	7	am Leben

Patient	Alter (ED) / Geschlecht	GE	Kond.	SZT	SZ- Quelle	GvHD- Prophylaxe	ZNS-Komplikation	Diagnosestellung	Status bei Auftreten	TTO	Outcome
ZNS 14	56 / m	AML	RIC	MUD	PBSC	ATG, Tac, MMF	unklarer Status epilepticus, petechiale Marklagerblutungen	Histologie, MRT, EEG	Remission (im Verlauf Rezidiv)	1	verstorben
ZNS 15	56 / w	ALL	RIC	MUD	PBSC	ATG, CsA, MTX	Leukenzephalopathie (V.a. cerebrale GvHD)	MRT, CT	Remission	8 (2)	am Leben
ZNS 16	59 / m	AML	RIC	MUD	PBSC	Sir, MMF	HHV-6-Enzephalitis	Liquoruntersuchung	Remission	1	verstorben
ZNS 17	21 / m	PNH	RIC	MRD	PBSC	Pred, CsA, MMF	unklare ZNS-Vaskulitis	MRT, Angiographie, Doppler, Liquoruntersuchung	kein Anhalt für Rezidiv	0	am Leben
			RIC	MRD	PBSC						
			MAC	haploident	PBSC	keine					
ZNS 18	41 / w	AML	MAC	MUD	PBSC	ATG, Tac, MMF	cerebrale Vaskulitis	MRT	Remission	1	am Leben
			RIC	MUD	PBSC	ATG, CsA, MTX	unklare Netzhautinfiltrate	ophthalmologische U.	molekulares Rezidiv	8 (5)	
							Netzhautnekrose (VZV)	ophthalmologische U., Virologie	Remission	18 (15)	
ZNS 19	51 / w	AML	MAC	MMUD	PBSC	ATG, MTX, Tac, MMF	Leukenzephalopathie	MRT	Remission	2	verstorben
							aktue Psychose	psychiatrische U.	Remission	7 (4)	
							cerebrale Toxoplasmose	MRT	Remission	12	
							CMV-Retinitis	ophthalmologische U.	Remission	13	
ZNS 20	39 / m	ALL	MAC	MMUD	PBSC	ATG, Tac, MTX	V. a. CMV-Retinitis, PRES, Subduralhämatom	ophthalmologische Untersuchung, MRT, CT	Remission	2 (0)	verstorben

Patient	Alter (ED) / Geschlecht	GE	Kond.	SZT	SZ-Quelle	GvHD-Prophylaxe	ZNS-Komplikation	Diagnosestellung	Status bei Auftreten	TTO	Outcome
ZNS 21	28 / m	ALL	MAC	MUD	KM	CsA	Ischäm. Retinopathie, Optikusneuritis	ophthalmologische U., MRT	Remission	7	verstorben
							ZNS-Lymphom	MRT, Histologie	Remission	154	
ZNS 22	32 / w	ALL	MAC	MUD	PBSC	ATG, Tac, MMF	Optikusatrophie, Leukenzephalopathie	ophthalmologische U., MRT	Remission	4	am Leben
ZNS 23	57 / w	AML	MAC	MMUD	PBSC	ATG, Tac, MMF	Kopfschmerzen und Doppelbilder (unklar)	Diagnostik unauffällig	kein Hinweis auf Rezidiv	4 (0)	verstorben
ZNS 24	68 / m	AML	RIC	MMUD	PBSC	ATG, MTX, Tac	cerebelläre leptomeningeale Fibrose, Mikroangiopathie	Histologie, MRT	Rezidiv	9 (6)	verstorben
ZNS 25	34 / w	ALL	MAC	MMUD	KM	ATG, CsA	cerebrale Toxoplasmose	Histologie, MRT	Remission	7	verstorben
			RIC	haploident	PBSC	OKTIII, MMF	Leukenzephalopathie	MRT	Remission	1	
ZNS 26	53 / m	PV	RIC	MUD	PBSC	ATG, Sir, MMF	Leukenzephalopathie	MRT	Remission	1	am Leben
							Parkinsonsyndrom	neurologische U.	Remission	1	
							Facialisparese	neurologische U.	Remission	7	
ZNS 27	62 / w	DLBCL	RIC	MMUD	PBSC	ATG, Sir, MMF	Status epilepticus bei Hippocampussklerose	EEG, Histologie	Remission	3	verstorben

Erläuterungen: Alter (ED) = Alter bei Erstdiagnose in Jahren; GE = Grunderkrankung; Kond. = Konditionierung; SZT = Modalität der Stammzelltransplantation; SZ-Quelle = Stammzellquelle; TTO (Time to Onset) = Zeit zwischen letzter Transplantation und Auftreten der ZNS-Komplikation in Monaten (in Klammern = Monate nach DLI); Outcome = Status am Ende des Beobachtungszeitraums; MUD = matched unrelated donor; MRD = matched related donor; MMUD = mismatched unrelated donor

3.2 Häufigkeit und Manifestationsformen von ZNS-Komplikationen

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit konnten insgesamt 46 verschiedene ZNS-Komplikationen an 27 Patienten zu 40 unterschiedlichen Zeitpunkten festgestellt werden. Bei neun Patienten traten Ereignisse unterschiedlicher Lokalität zeitgleich auf. Diese wurden gesondert ausgewertet, auch wenn ein Zusammenhang nicht auszuschließen oder sogar wahrscheinlich war. Insgesamt trat bei 2,4% der im Erfassungszeitraum am Universitätsklinikum Tübingen allogenen transplantierten Patienten eine ZNS-Komplikation auf.

Häufigste Entität war mit 37% der Komplikationen die Enzephalopathie. Dieser Gruppe wurde neben der häufigen Leukenzephalopathie (8 Fälle) auch unklare *Status epileptici*, unklare Retinopathien (jeweils 2 Fälle) sowie unklare Kopfschmerzen mit Vigilanzminderung, ein Fall eines PRES (*posterior reversible encephalopathy syndrome*) eine unklare zentrale Facialisparesie und eine unklare cerebelläre leptomeningeale Fibrose zugeordnet.

An zweiter Stelle folgen mit 24% der Komplikationen die immunologisch vermittelten ZNS-Komplikationen, zu denen cerebrale Vaskulitiden, atypische Enzephalitiden, Optikusneuritiden sowie hochgradige Verdachtsmomente auf (bzw. gesicherte) cerebrale GvHD (auch mit retinaler Beteiligung) gezählt wurden.

Im Weiteren folgten mit 15% die infektiösen ZNS-Komplikationen (cerebrale Toxoplasmosen, CMV-Retinitiden, VZV- sowie HHV-6-Enzephalitiden und eine VZV-positive Netzhautnekrose) sowie mit 13% die vaskulären ZNS-Komplikationen (Subduralhämatome, intracerebrale Blutungen sowie ein ischämischer Apoplex).

Außerdem kam es zu einem cerebralen Rezidiv einer AML sowie einem ZNS-Lymphom im Sinne einer Zweitneoplasie, welche in der vorliegenden Auswertung zusammen als eine Subgruppe betrachtet wurden und 4% der Komplikationen entsprachen. Ebenfalls für 4% der Komplikationen verantwortlich war die Subgruppe der degenerativen ZNS-Erkrankungen (Parkinsonsyndrom und Epilepsie bei Hippocampusklerose). Des Weiteren kam es bei einem der Patienten zu einer akuten Psychose, welche keiner der anderen Gruppen zugeordnet werden konnte und somit gesondert in die Auswertung einging.

Häufigkeit nach Entität (prozentual)

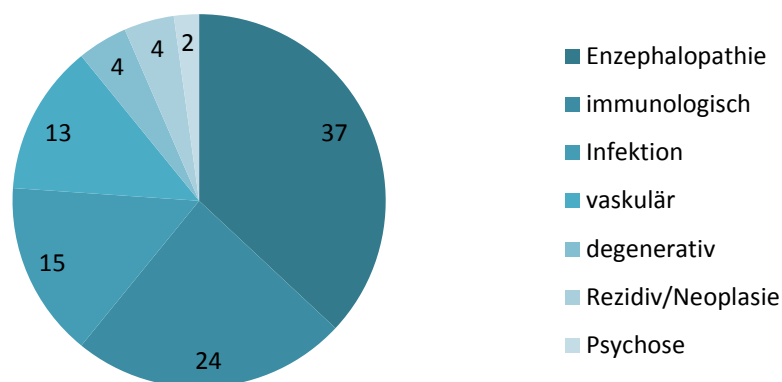


Abbildung 5: prozentuale Häufigkeit von ZNS-Komplikationen nach Entität

Bei 10 der 27 eingeschlossenen Patienten (37%) traten Komplikationen an ontologisch zum zentralen Nervensystem gehörenden Strukturen des Auges nach Stammzelltransplantation auf. Hierbei handelte es sich um retinale Beteiligungen einer GvHD, Optikusneuritiden, Optikusatrophien, unklare Retinopathien und Netzhautinfiltrate sowie VZV- und CMV-Retinitiden.

3.3 Zeitpunkt des Auftretens

Die 46 in der vorliegenden Arbeit erfassten ZNS-Komplikationen traten im Mittel 12 Monate (Median: 3,5 Monate; Range: 0-154 Monate) nach

3. Ergebnisse

vorangehender Stammzelltransplantation (SZT) auf. Werden auch Donor-Lymphozyten-Gaben (DLI) mit betrachtet, kam es im Mittel 11 Monate (Median: 2,5 Monate; Range: 0-154 Monate) nach der letzten Gabe von Stammzellen des Spenders (SZT oder DLI) zum Auftreten einer ZNS-Komplikation.

Abbildung 6 zeigt die mittlere Zeitdauer zwischen letzter Stammzellgabe und Auftreten einer ZNS-Komplikation in Abhängigkeit der Entität der ZNS-Komplikation.

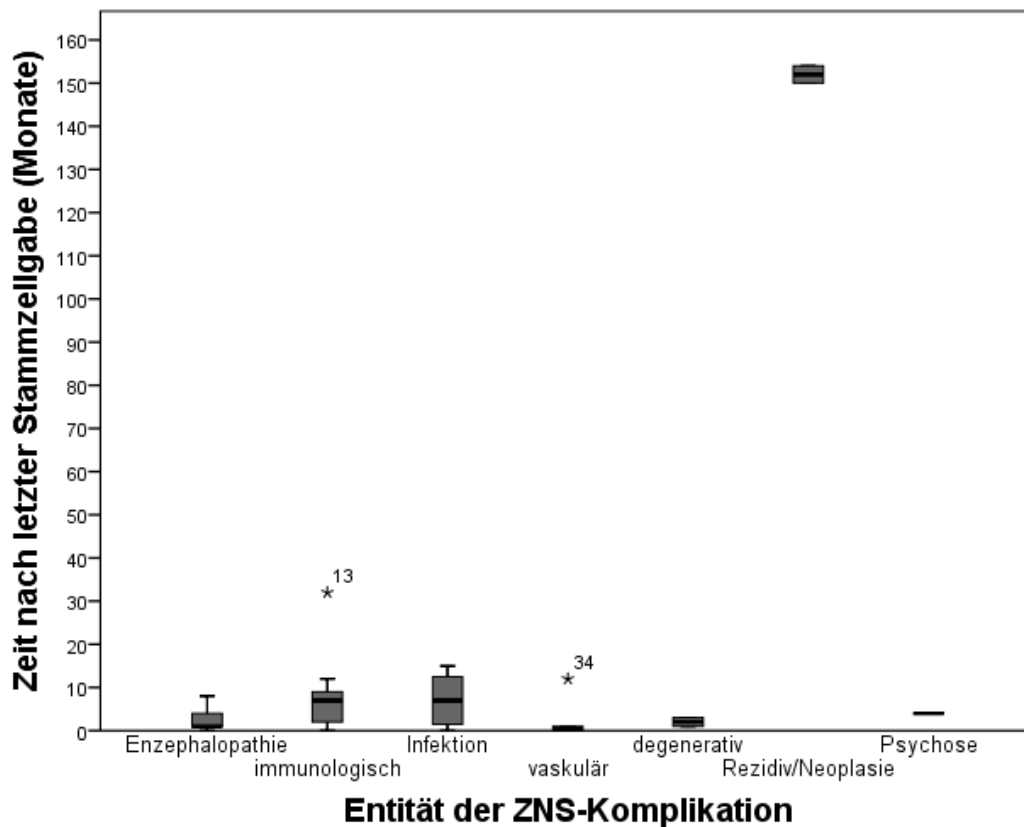


Abbildung 6: mittlere Zeitdauer zwischen letzter Stammzellgabe und ZNS-Komplikationen

Enzephalopathien sowie vaskuläre und degenerative ZNS-Komplikationen traten somit vor allem im kurzfristigen Verlauf (wenige Monate) nach Stammzelltransplantation auf, während es erst nach Jahren zum Auftreten

eines cerebralen Rezidivs beziehungsweise einer sekundären Neoplasie kam.

Das mediane Alter der Patienten bei Auftreten zentralnervöser Komplikationen betrug 41 Jahre (Range: 21 – 69 Jahre). Hier zeigten sich keine größeren Unterschiede zwischen den einzelnen Manifestationsformen. Lediglich die degenerativen Erkrankungen traten mit einem mittleren Alter von 64 Jahren im Vergleich zu den anderen Gruppen deutlich später auf.

3.4 Untersuchung potentieller Risikofaktoren

3.4.1 Vorschädigung ZNS

In 7 der 46 Fälle (bzw. 4 der 27 Patienten, jeweils 15%) war bereits vor Stammzelltransplantation eine Pathologie des zentralen Nervensystems diagnostiziert worden. Dies betraf in erster Linie die Subgruppe der Enzephalopathien, bei denen in 18% der Fälle eine ZNS-Erkrankung vorbekannt war. Bei den im Vorfeld diagnostizierten Erkrankungen handelte es sich um eine Meningeosis leucaemica, ein Subduralhämatom, epileptische Anfälle unklarer Genese sowie um eine Enzephalopathie, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer intrathekalen Triple-Therapie stand. Bei 36 der 46 untersuchten ZNS-Ereignisse (78%) war es im Vorfeld zu einer Bestrahlung von Anteilen des zentralen Nervensystems gekommen. In 14 Fällen (30%) handelte es sich dabei um eine spezifische Bestrahlung von ZNS-Anteilen (z.B. prophylaktische Bestrahlung des Cerebrums sowie der Meningen bei ALL), während es sich bei den restlichen Fällen (48%) um eine Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierungstherapie handelte. Auch hier war vor allem die Subgruppe der Enzephalopathien, in der im Vorfeld in 47% der Fälle eine gesonderte Bestrahlung von Strukturen des ZNS erfolgt war, betroffen.

3.4.2 Immunologische Inkompatibilität

Bezüglich des HLA-Status war der Spender der der Komplikation unmittelbar vorangehenden Stammzelltransplantation in 11% der Fälle ein HLA-identischer Familienspender (MRD), in 35% ein HLA-identischer Fremdspender (MUD), während in 39% ein HLA-Mismatch bei unverwandtem Fremdspender sowie in 15% eine haploidente Transplantation vorlag. Insgesamt wurde also in 54% der Fälle mit einem HLA-Mismatch transplantiert. In der Analyse der Subgruppen nach Entität fällt auf, dass vor allem infektiöse Komplikationen mit einem HLA-Mismatch assoziiert sind (71% der Fälle).

Bei 36 der 46 untersuchten Komplikationen (78%) konnte im Zeitraum einen Monat vor bis einen Monat nach erstmaligem Auftreten der ZNS-Komplikation eine GvHD der Haut, des Verdauungstrakts, der Leber oder der Lunge diagnostiziert werden. Besonders häufig wurde eine begleitende GvHD bei immunologischen und infektiösen Komplikationen beobachtet (82% bzw. 86%).

Ergänzend wurde der letzte erfasste CMV-Status vor Auftreten der ZNS-Komplikation untersucht. Insgesamt konnten in 21 der 46 Fälle (46%) gegen CMV-gerichtete IgG-Antikörper vor Beginn der ZNS-Symptomatik serologisch nachgewiesen werden. In 7 der 10 Komplikationen bei denen Strukturen des Auges betroffen waren, war eine Seropositivität für CMV vor Beginn der Symptomatik festgestellt worden.

potentielle Risikofaktoren nach Entität

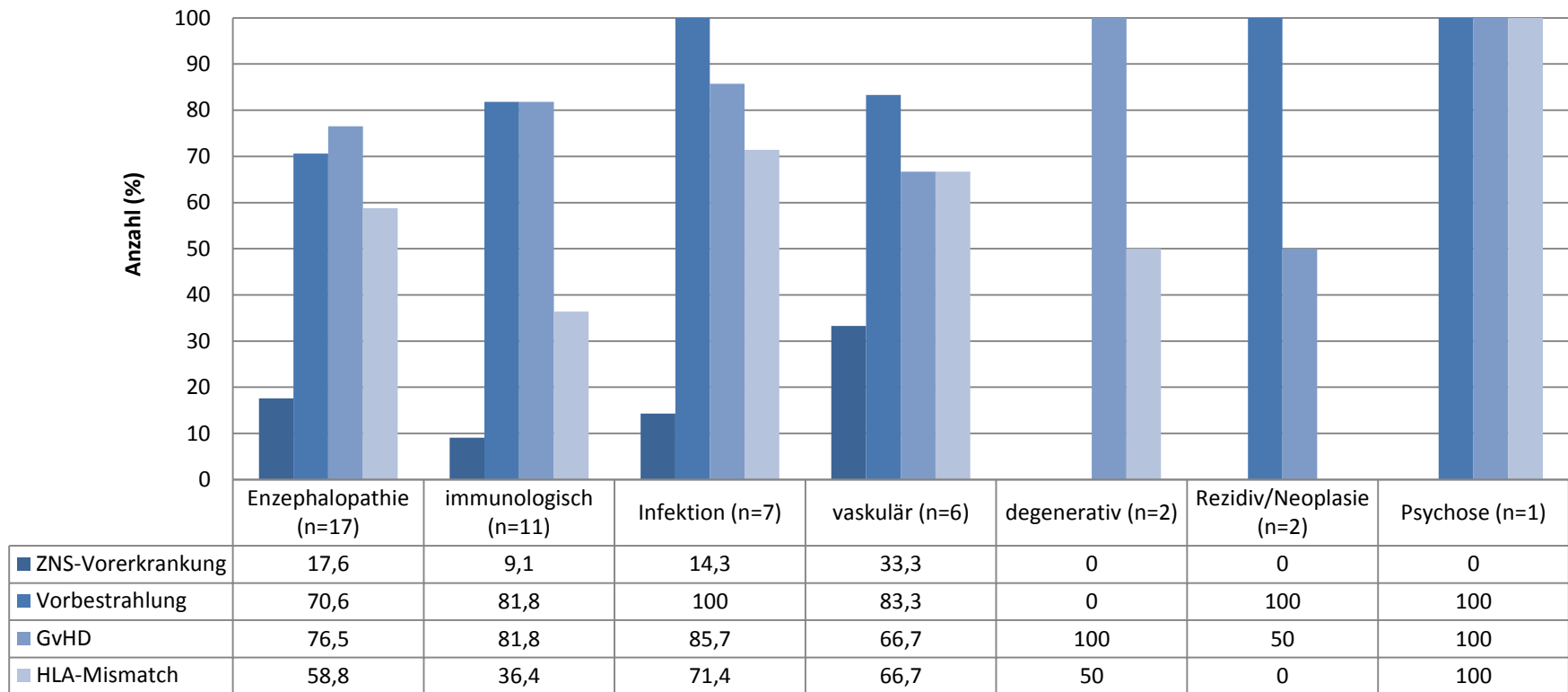


Abbildung 7: potentielle Risikofaktoren nach Entität

3.5 Diagnosefindung

Der Großteil der Diagnosen (54%) konnte anhand bildgebender Verfahren gestellt werden, während in 20% der Fälle eine histologische Diagnosesicherung (inklusive Liquoruntersuchungen) vorgenommen wurde und klinische Untersuchungsverfahren mit 24% vertreten waren.

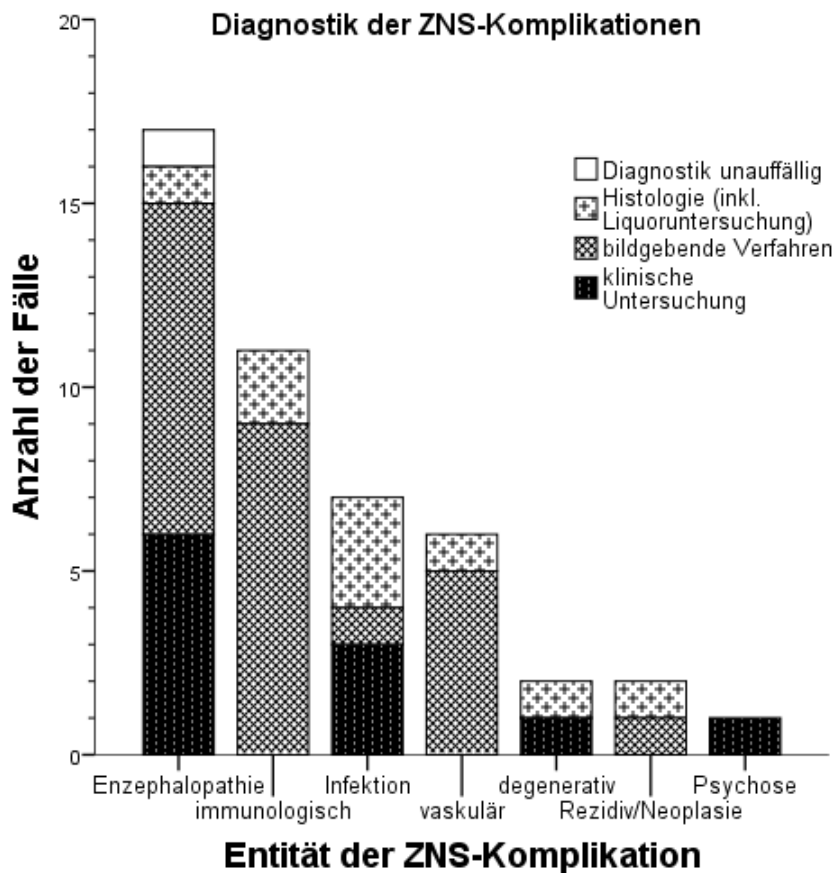


Abbildung 8: Diagnostik der ZNS-Komplikationen

Lediglich bei vier der 17 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten (24%) wurde eine Obduktion des zentralen Nervensystems durchgeführt, durch welche jedoch in der Hälfte der Fälle keine abschließende Aussage zur Ätiologie der vorliegenden Komplikation getroffen werden konnte.

3.6 Cerebrale GvHD

In 5 der 46 beobachteten Fälle (11%) wurde eine cerebrale Manifestationsform einer GvHD als wahrscheinlichste Diagnose betrachtet. Diese wurden für die Auswertung der Gruppe der immunologischen Komplikationen zugeteilt. Allerdings scheint in den anderen 6 als immunologisch klassifizierten Komplikationen die Diagnose einer cerebralen GvHD nicht unwahrscheinlich (z.B. unklare ZNS-Vaskulitis). Auch in der oft sehr weit gefassten Gruppe der Enzephalopathien ist in einigen Fällen eine unerkannte cerebrale GvHD nicht ausgeschlossen (z.B. Leukenzephalopathien, unklare *Status epilepticus*), sodass die tatsächliche Häufigkeit einer cerebralen Manifestationsform einer GvHD deutlich höher liegen könnte.

Bezüglich der in Kapitel 3.4 untersuchten Risikofaktoren ergibt sich für die Subgruppe der cerebralen GvHD eine erhöhte Koinzidenz mit einer vorbestehenden Erkrankung des zentralen Nervensystems (20% gegenüber 15% in den anderen Fällen), einer im Vorfeld erfolgten Hirnbestrahlung (100% gegenüber 76%) sowie einer begleitenden „Nicht-ZNS-GvHD“ (100% gegenüber 76%). Allerdings sind Fälle mit diagnostizierter cerebraler GvHD seltener mit HLA-Mismatch assoziiert (40% gegenüber 56%). Hinsichtlich GvHD-Prophylaxe erhielten 2 der 5 Patienten mit cerebraler GvHD eine Zweifachprophylaxe, weitere 2 erhielten eine Dreifachkombination, während der verbleibende Patient keine medikamentöse GvHD-Prophylaxe erhielt.

Unter Steroidtherapie kam es lediglich in 3 der 5 Fälle zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik, wobei in einem dieser Fälle eine Symptombesserung erst unter Kombination aus hochdosierten Steroiden und einer Cyclophosphamid-Stoßtherapie auftrat.

Das Überleben des 30-Tage-Beobachtungszeitraums nach cerebraler GvHD lag mit 40% (2 von 5) ungefähr im Bereich des Durchschnitts der übrigen ZNS-Diagnosen (32%).

3.7 Leukenzephalopathie

In 11 der 46 (24%) untersuchten ZNS-Komplikationen konnte eine Leukenzephalopathie entweder als Hauptdiagnose oder begleitend zu anderen neurologischen Diagnosen festgestellt werden. Die Diagnosestellung erfolgte ausschließlich anhand von Magnetresonanztomographien des Schädels. Hinsichtlich potentieller Risikofaktoren für die Diagnose Leukenzephalopathie zeigt sich eine Korrelation mit vorbestehenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems (18% gegenüber 14%), einer Bestrahlung von Strukturen des ZNS (91% gegenüber 74%) sowie einer begleitenden GvHD von Haut, Darm, Leber, Lunge oder Faszien (91% gegenüber 74%). Allerdings erhielten Patienten, die eine Leukenzephalopathie entwickelten, gleich häufig eine HLA-Mismatch-Transplantation wie Patienten, bei denen keine Leukenzephalopathie festgestellt werden konnte (jeweils 54%).

Zudem war eine Leukenzephalopathie mit einem schlechteren Outcome assoziiert. So überlebten nur 18% der Patienten mit Leukenzephalopathie den Beobachtungszeitraum, während die übrigen Patienten in 37% der Fälle überlebten.

Auffällig ist, dass 4 der 5 Patienten mit cerebraler GvHD auch eine Leukenzephalopathie aufwiesen, sodass diese ursächlich mit einer GvHD des zentralen Nervensystems verknüpft sein könnte.

3.8 Untersuchung der Medikation im Untersuchungszeitraum

Für 37 der 46 untersuchten Komplikationen (80%) konnte eine Medikamentenauswertung anhand von 60-tägigen Beobachtungszeiträumen (30 Tage vor Beginn der Symptomatik, 30 Tage

danach) durchgeführt werden. Dies war bei den anderen 9 untersuchten Komplikationen aufgrund von unvollständiger Dokumentation in der Krankenakte bzw. aufgrund von unvollständiger Archivierung dieser nicht möglich. Insgesamt wurden 181 verschiedene Medikamente untersucht.

3.8.1 Quantitative Auswertung

3.8.1.1 Immunsuppressiva

Abbildung 9 zeigt die durchschnittliche Dosisänderung für die immunsuppressive Medikation im Beobachtungszeitraum vor Beginn der ZNS-Symptomatik. In den meisten Fällen ging dem Beginn eine Reduktion der immunsuppressiven Medikation voraus. Lediglich für Sirolimus ergibt die durchschnittliche Änderung vor Symptombeginn eine Steigerung. Die Dosisreduktion von Medikamenten wie Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) und Muromonab erklärt sich aus deren peritransplantativen Verwendung, wobei aufgrund der kurzen Zeitdauer bis zum Auftreten zentralnervöser Komplikationen (siehe Kapitel 3.3) das Ereignis der Stammzelltransplantation in einigen Fällen innerhalb des definierten Beobachtungszeitraums lag. Für Prednisolon zeigt sich vielfach eine kontinuierliche Dosisreduktion (im Mittel 56%) im Sinne eines Ausschleichens der GvHD-Prophylaxe beziehungsweise der GvHD-Therapie. Die anderen verwendeten Steroide Dexamethason, Hydrocortison und Budesonid zeigen durchschnittlich zwar ebenfalls eine Dosisreduktion, hier beruhen die Werte allerdings meist auf wenigen Einzeldosen im Beobachtungszeitraum anstatt täglicher Applikation. Bei anderen regelmäßig eingenommenen Immunsuppressiva wie Calcineurininhibitoren sowie Mycophenolat-Mofetil (MMF) kam es ebenfalls zu einer deutlichen Dosisreduktion vor Symptombeginn (Tacrolimus 30%, CsA 11%, MMF 6%).

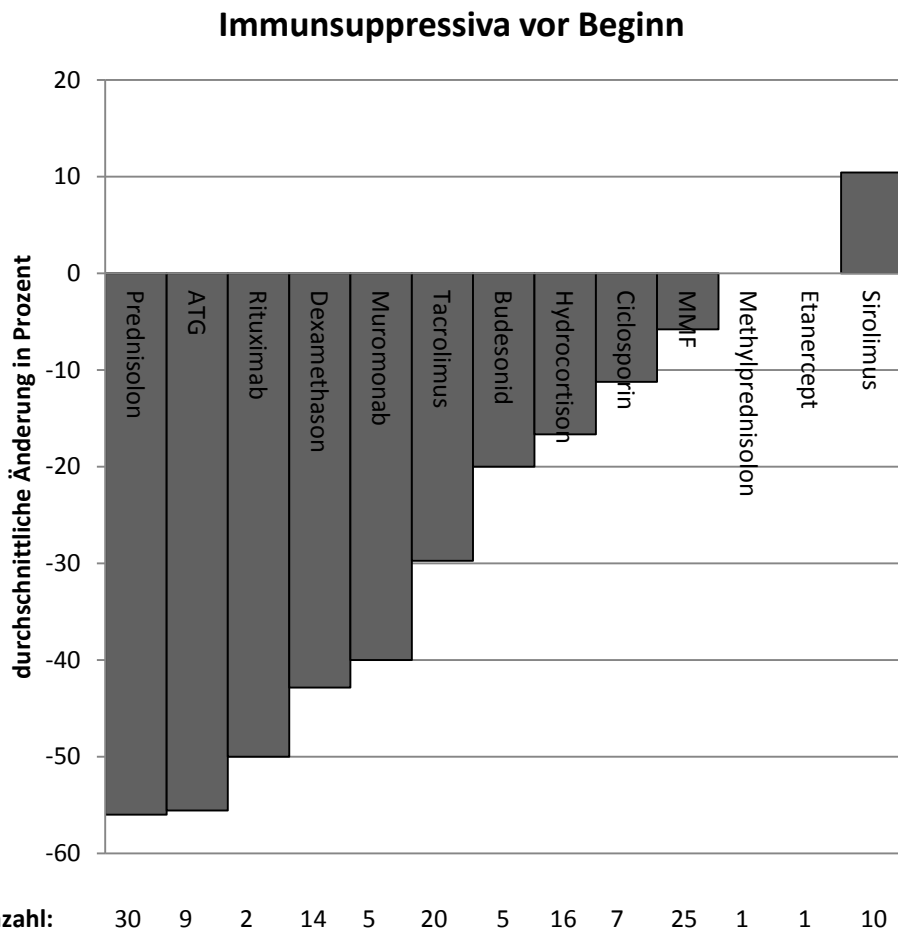


Abbildung 9: Dosisänderung Immunsuppressiva vor Beginn

Abbildung 10 zeigt die durchschnittliche Dosisänderung im Bereich der immunsuppressiven Therapie im Beobachtungszeitraum nach Beginn der ZNS-Symptomatik. Hier ist vor allem eine deutliche Steigerung (im Mittel 61%) der Prednisolon-Dosis zu verzeichnen, die in nahezu allen Fällen in unmittelbarer zeitlicher Folge zum Beginn der ZNS-Symptomatik stand und somit als Reaktion auf diese interpretiert werden kann. Bei anderen Immunsuppressiva wie Sirolimus und MMF kam es hingegen zu einer Dosisreduktion, oft in Kombination mit dem Ansetzen von Kortikosteroiden, während Calcineurininhibitoren keine wesentliche Dosisänderung erfuhren.

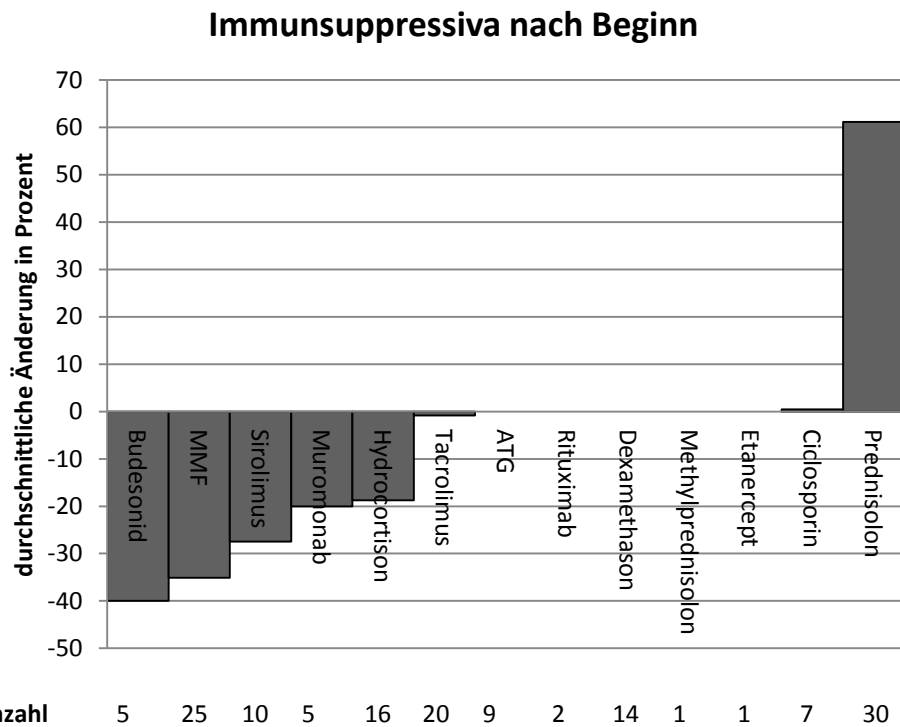


Abbildung 10: Dosisänderung Immunsuppressiva nach Beginn

Ebenfalls erfasst wurden intravenös verabreichte Immunglobuline. Hier ergaben sich jedoch keine auswertbaren Dosisänderungen (häufig Einzelgaben oder sehr große Dosierintervalle).

3.8.1.2 Zentral wirksame Medikamente

Abbildung 11 zeigt die durchschnittliche Dosisänderung vornehmlich im zentralen Nervensystem wirkender Medikamente vor Symptombeginn. Es wird deutlich, dass mehrheitlich die Dosis reduziert wurde. Vor allem die Stoffgruppen der Benzodiazepine sowie Antidepressiva waren betroffen. Lediglich für Levetiracetam und Risperidon ergab sich eine Steigerung der durchschnittlichen Dosierung.

3. Ergebnisse

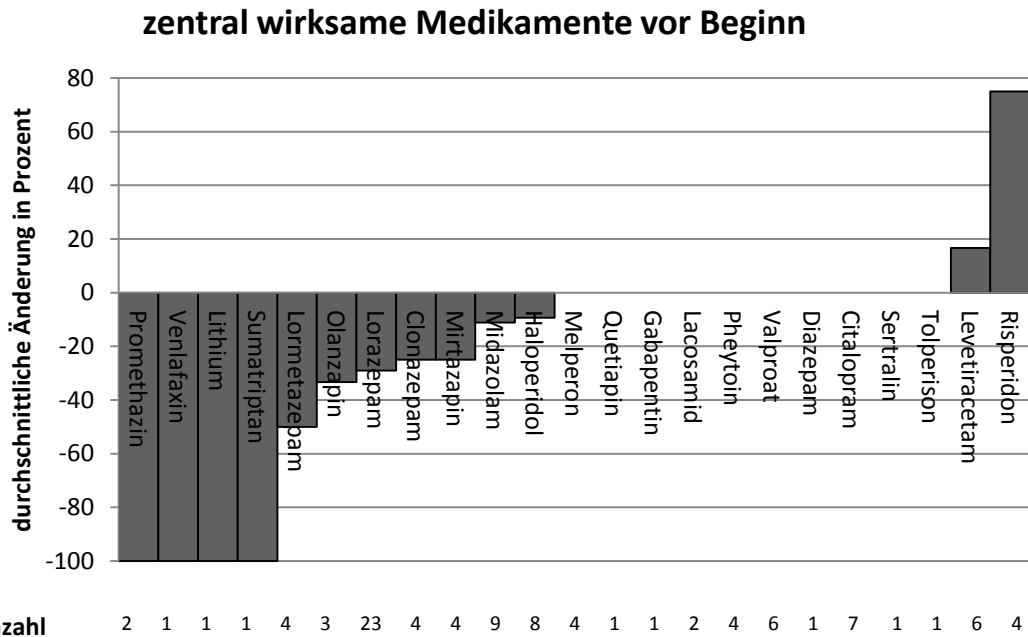


Abbildung 11: Dosisänderung zentral wirkender Medikamente vor Beginn

Die durchschnittlichen Dosisänderungen nach Beginn der ZNS-Symptomatik für zentral wirksame Medikamente sind in Abbildung 12 dargestellt. Hier ist vor allem zu beachten, dass ein Ansetzen eines Medikaments in den zur Berechnung der Dosisänderung gebildeten Quotienten nicht widerspiegelt wird, was jedoch bei einigen Patienten der Fall war.

3. Ergebnisse

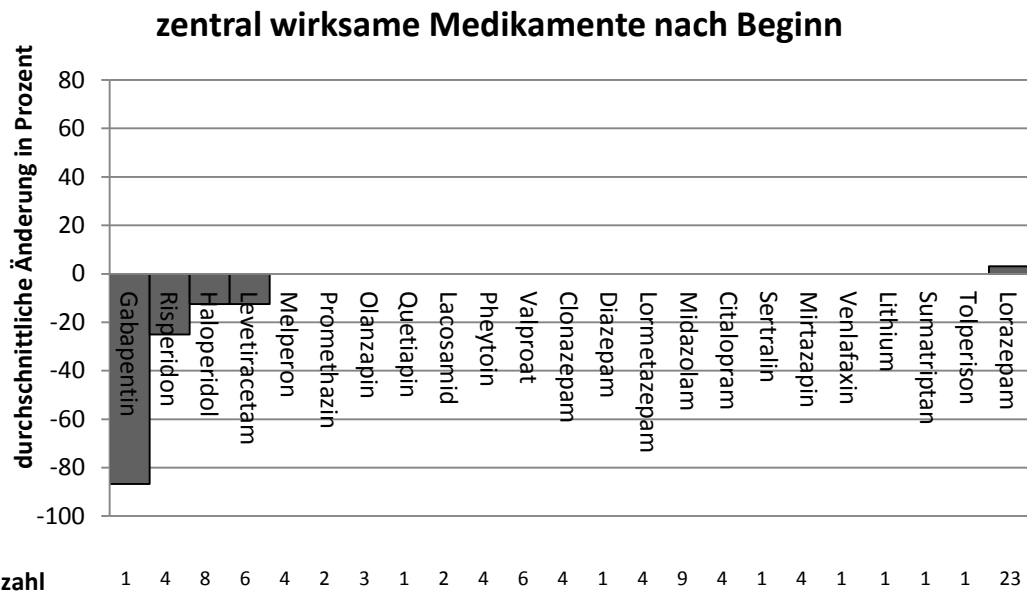


Abbildung 12: Dosisänderung zentral wirkender Medikamente nach Beginn

3.8.1.3 Antimykotika

Für die im Beobachtungszeitraum verabreichten Antimykotika ergab sich ein eindeutiger Trend zur Dosisreduktion vor Beginn der ZNS-Symptomatik für fast alle verwendeten Präparate (Abbildung 13).

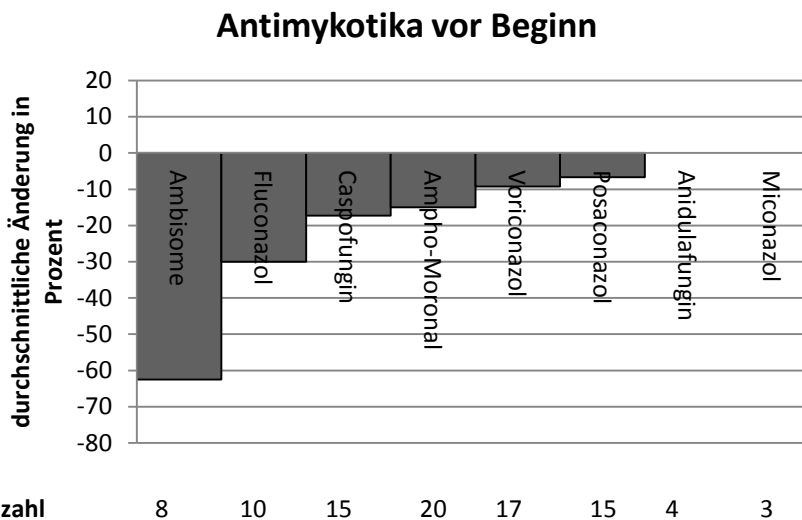


Abbildung 13: Dosisänderung Antimykotika vor Beginn

Im Beobachtungszeitraum nach Auftreten der zentralnervösen Symptomatik kann der Trend der Dosisreduktion weiterhin beobachtet

3. Ergebnisse

werden. Eine positive durchschnittliche Dosisänderung kann lediglich für Voriconazol beobachtet werden (Abbildung 14).

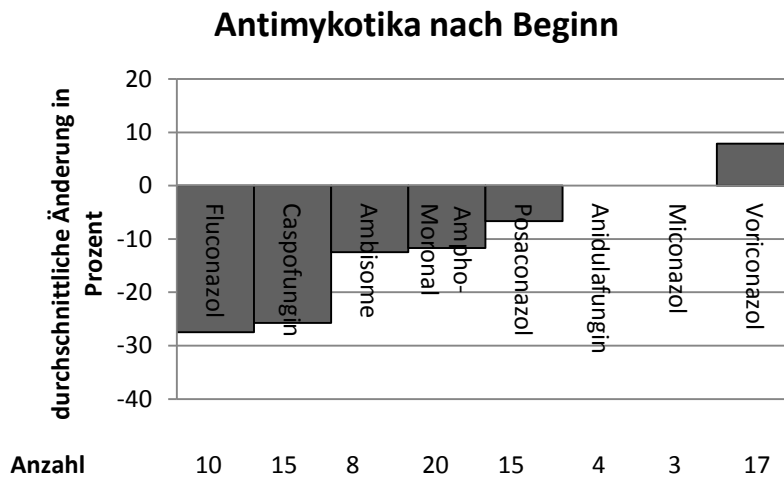


Abbildung 14: Dosisänderung Antimykotika nach Beginn

Im Bereich der applizierten Virostatika ergab sich für den Zeitraum vor Symptombeginn eine geringfügige durchschnittliche Dosisreduktion für wenige Virostatika, während sich im Beobachtungszeitraum nach Beginn der Ereignisse eine deutliche Steigerung der durchschnittlichen Aciclovir-Dosis zeigt (Abbildung 15 bzw. Abbildung 16).

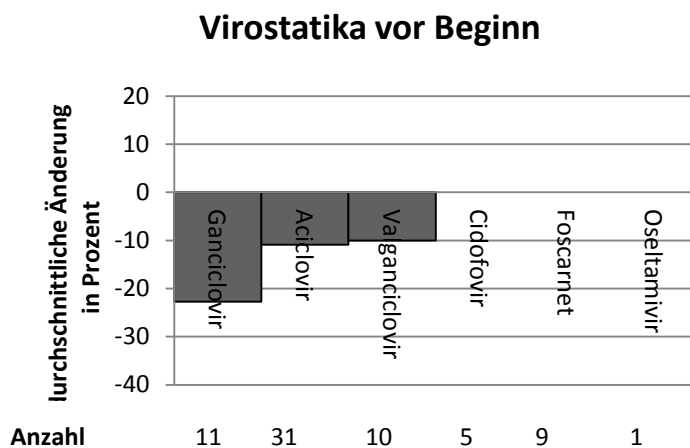


Abbildung 15: Dosisänderung Virostatika vor Beginn

3. Ergebnisse

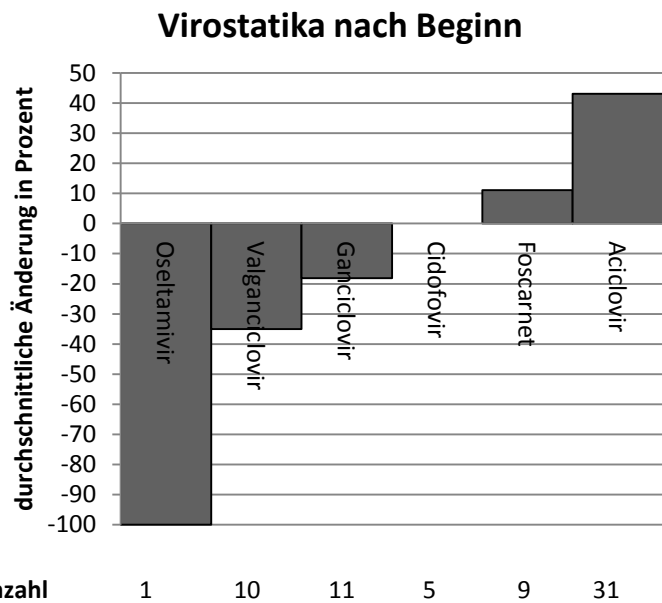
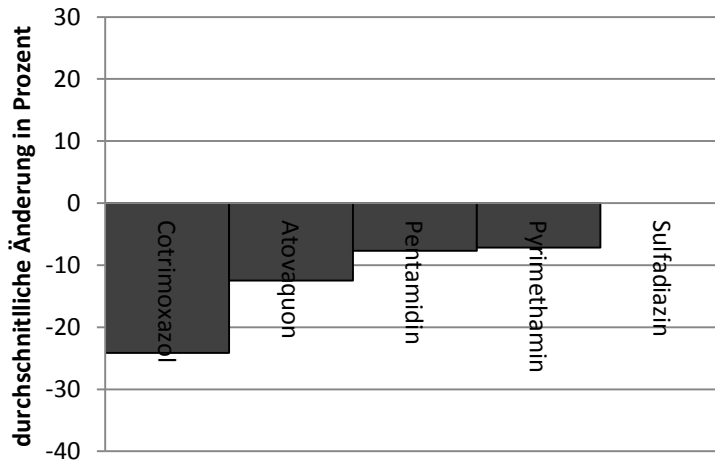


Abbildung 16: Dosisänderung Virostatika nach Beginn

Die Auswertung von gegen Protozoen und Parasiten gerichteten Medikamenten zeigt eine geringgradige durchschnittliche Dosisreduktion vor Beginn der ZNS-Symptomatik für die meisten der verwendeten Medikamente (Abbildung 17). Im Zeitraum nach Beginn der Symptomatik kann lediglich für Cotrimoxazol eine Dosissteigerung gezeigt werden (Abbildung 18).

3. Ergebnisse

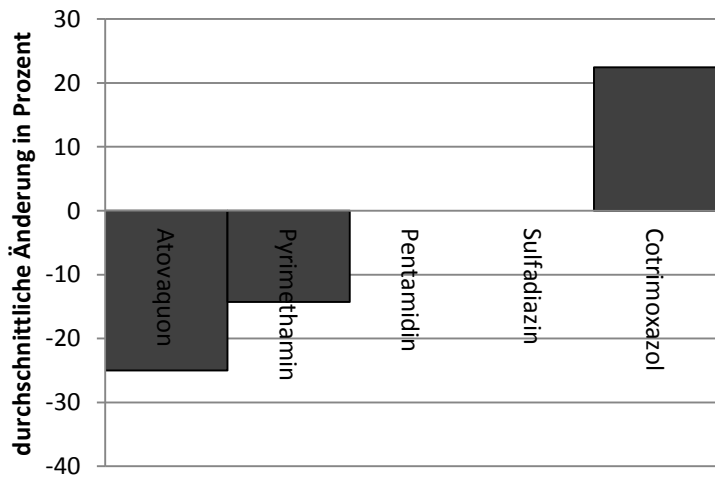
Antiprotozoika vor Beginn



Anzahl 29 4 13 7 5

Abbildung 17: Dosisänderung Antiprotozoika vor Beginn

Antiprotozoika nach Beginn



Anzahl 4 7 13 5 29

Abbildung 18: Dosisänderung Antiprotozoika nach Beginn

Antibiotika vor Beginn

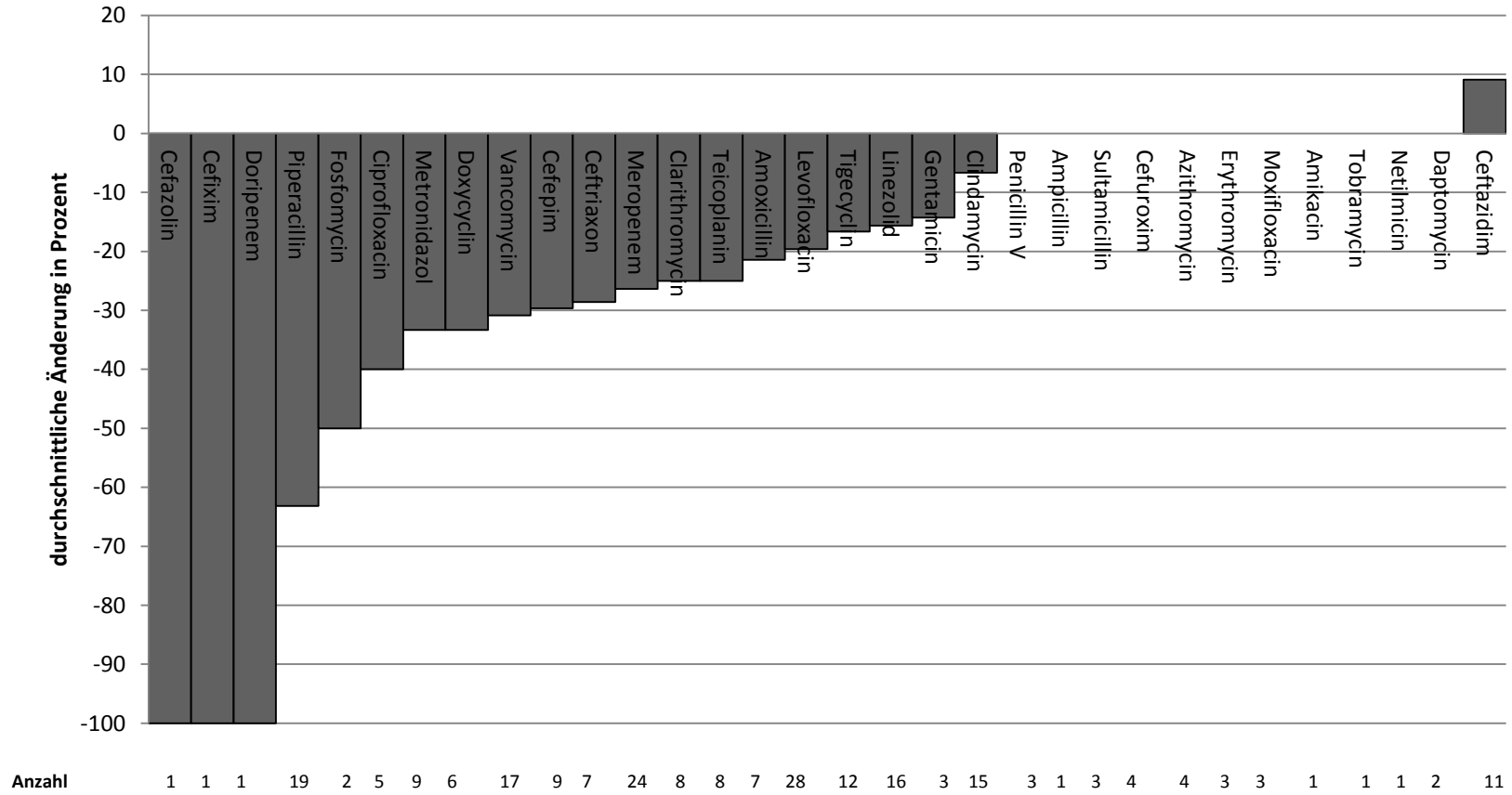


Abbildung 19: Dosisänderung Antibiotika vor Beginn

Antibiotika nach Beginn

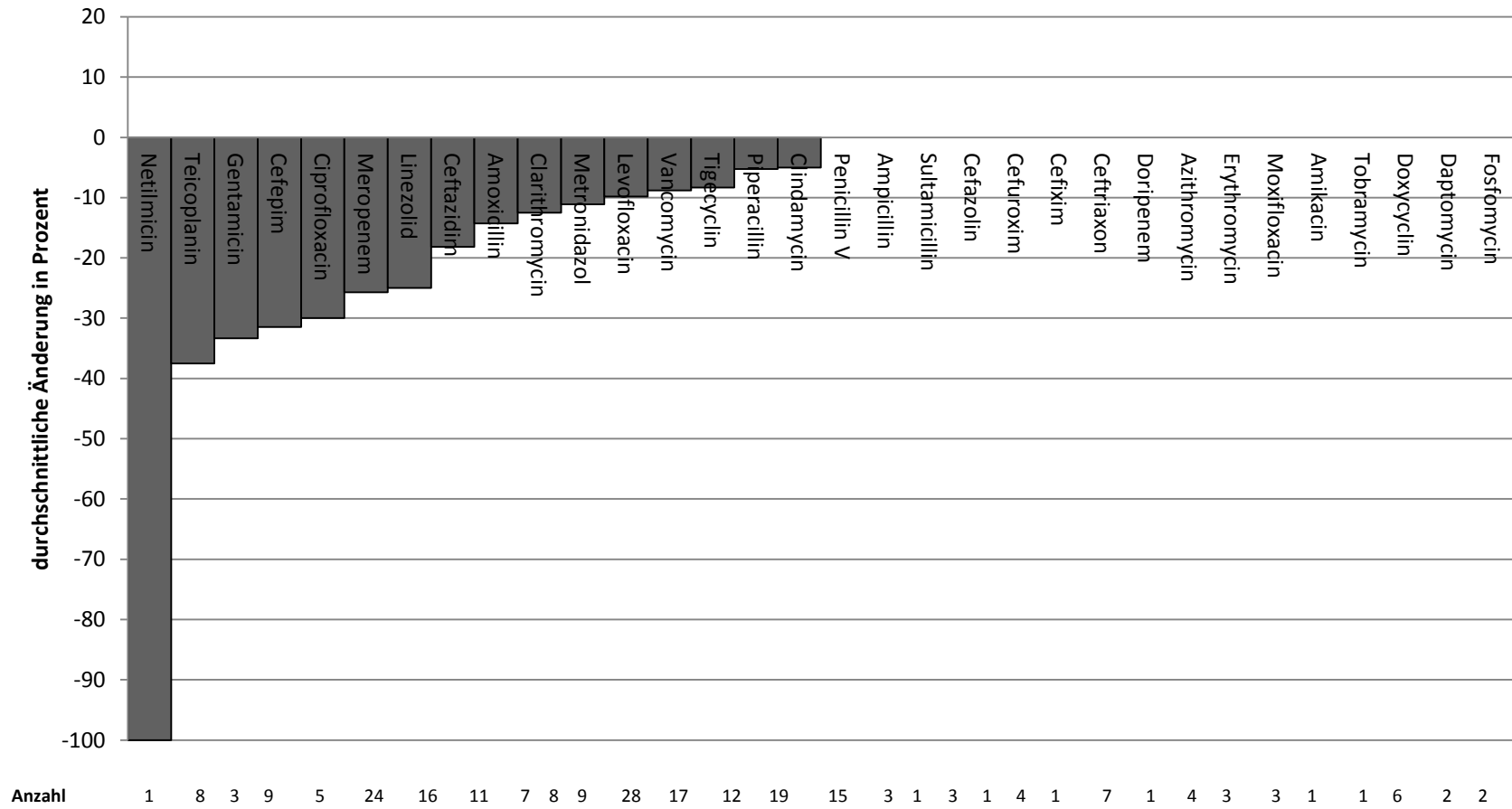


Abbildung 20: Dosisänderung Antibiotika nach Beginn

3. Ergebnisse

Die obigen Abbildungen zeigen die durchschnittliche Dosisänderung der im Beobachtungszeitraum verabreichten Antibiotika vor und nach Beginn der zentralnervösen Symptomatik. Für die allermeisten Antibiotika kann eine Dosisreduktion im Zeitraum vor Beginn der ZNS-Symptomatik festgestellt werden, was jedoch vor allem an der zeitlichen Begrenzung der meisten antibiotischen Therapieregime liegen mag (meist über wenige Tage).

Die quantitative Auswertung der Wachstumsfaktoren und zytostatischer Medikamente ergibt eine ausgeprägte Dosisreduktion und in vielen Fällen ein Absetzen der zytostatischen Medikation vor Symptombeginn. Dies ist darauf zurückzuführen, dass oftmals die Konditionierungstherapie im vorangehenden Beobachtungszeitraum abgebildet ist (Abbildung 21 und Abbildung 22).

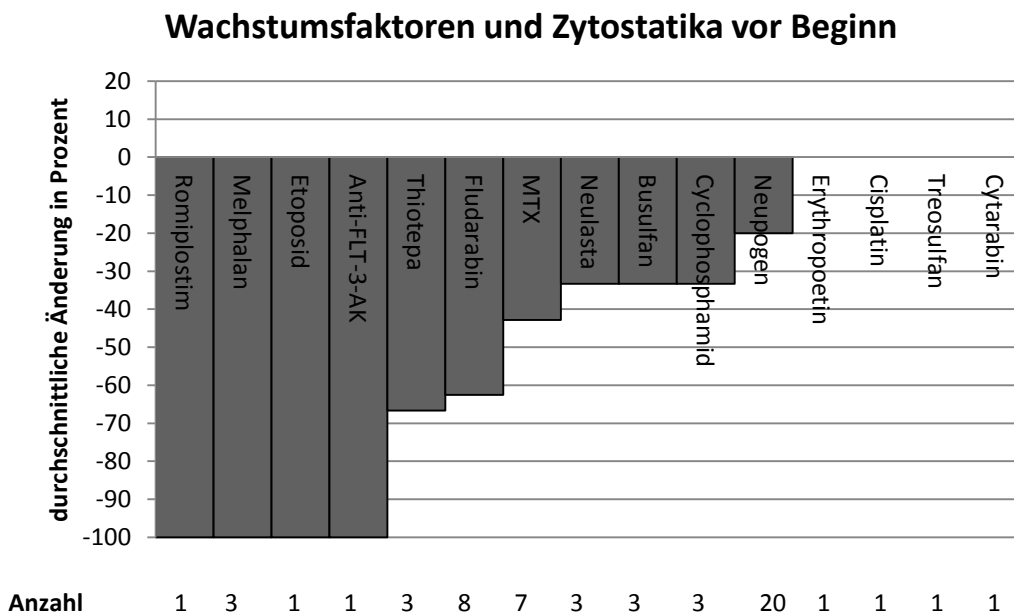
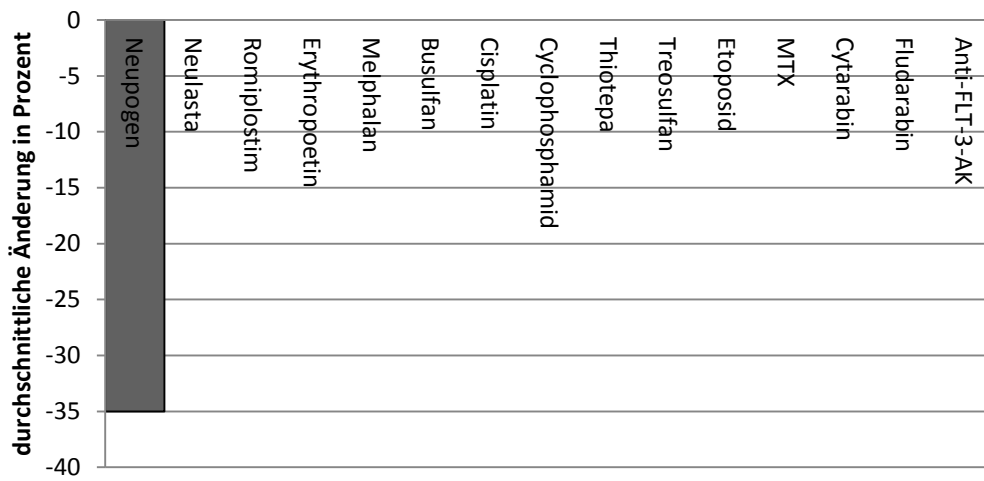


Abbildung 21: Wachstumsfaktoren und Zytostatika vor Beginn

3. Ergebnisse

Wachstumsfaktoren und Zytostatika nach Onset

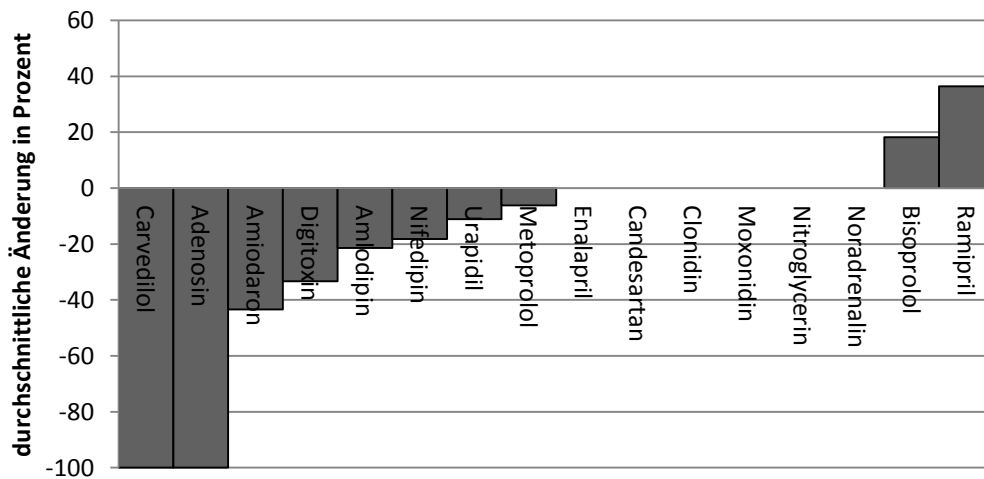


Anzahl 20 3 1 1 3 3 1 3 3 1 1 7 1 8 1

Abbildung 22: Wachstumsfaktoren und Zytostatika nach Onset

Die folgenden Abbildungen zeigen die durchschnittliche Dosisänderung vor und nach Symptombeginn für alle weiteren, im Beobachtungszeitraum applizierten, Medikamente.

Herz-Kreislauf-Medikamente vor Beginn



Anzahl 1 2 2 3 14 11 9 8 5 4 2 6 1 9 11 11

Abbildung 23: Herz-Kreislauf-Medikamente vor Beginn

3. Ergebnisse

Herz-Kreislauf-Medikamente nach Beginn

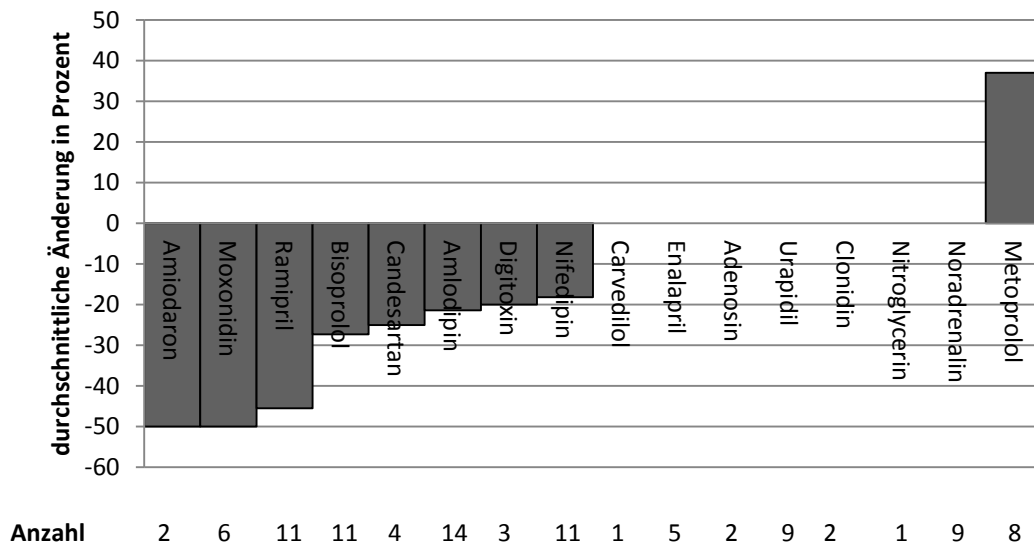


Abbildung 24: Herz-Kreislauf-Medikamente nach Beginn

Analgetika und Antiemetika vor Beginn

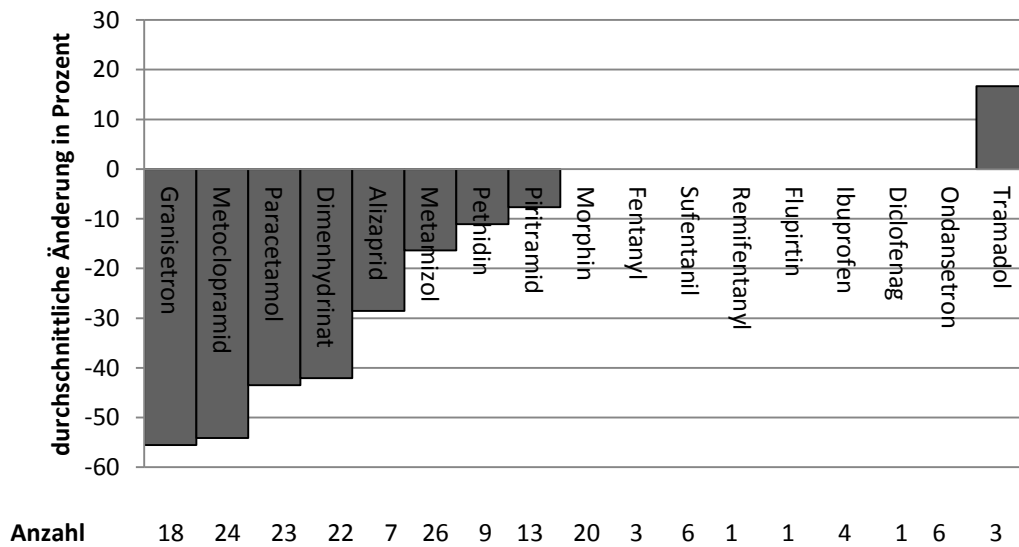


Abbildung 25: Analgetika und Antiemetika vor Beginn

3. Ergebnisse

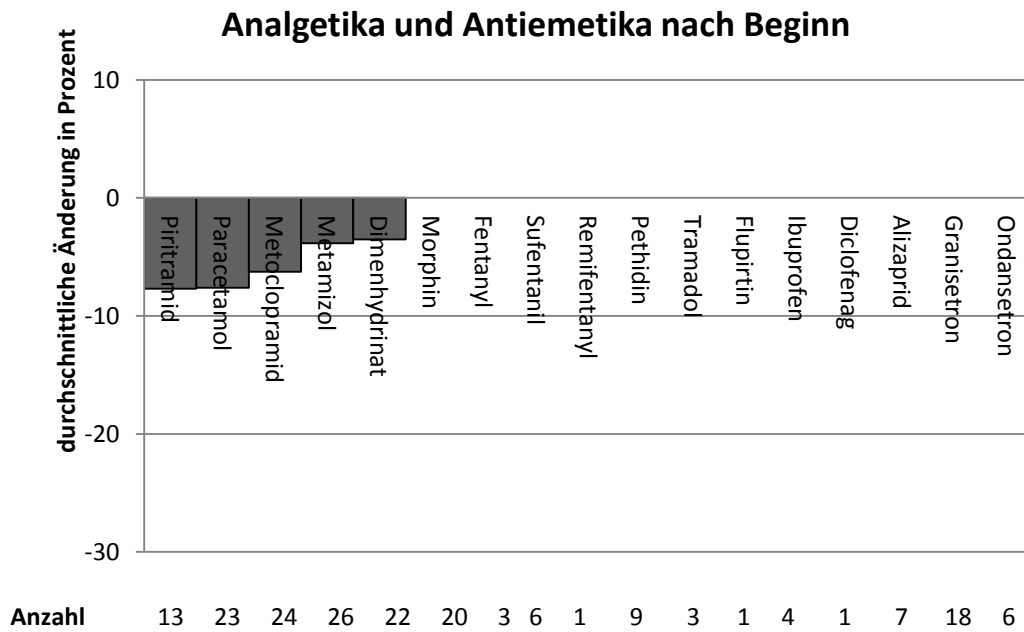


Abbildung 26: Analgetika und Antiemetika nach Beginn

sonstige Medikation vor Beginn

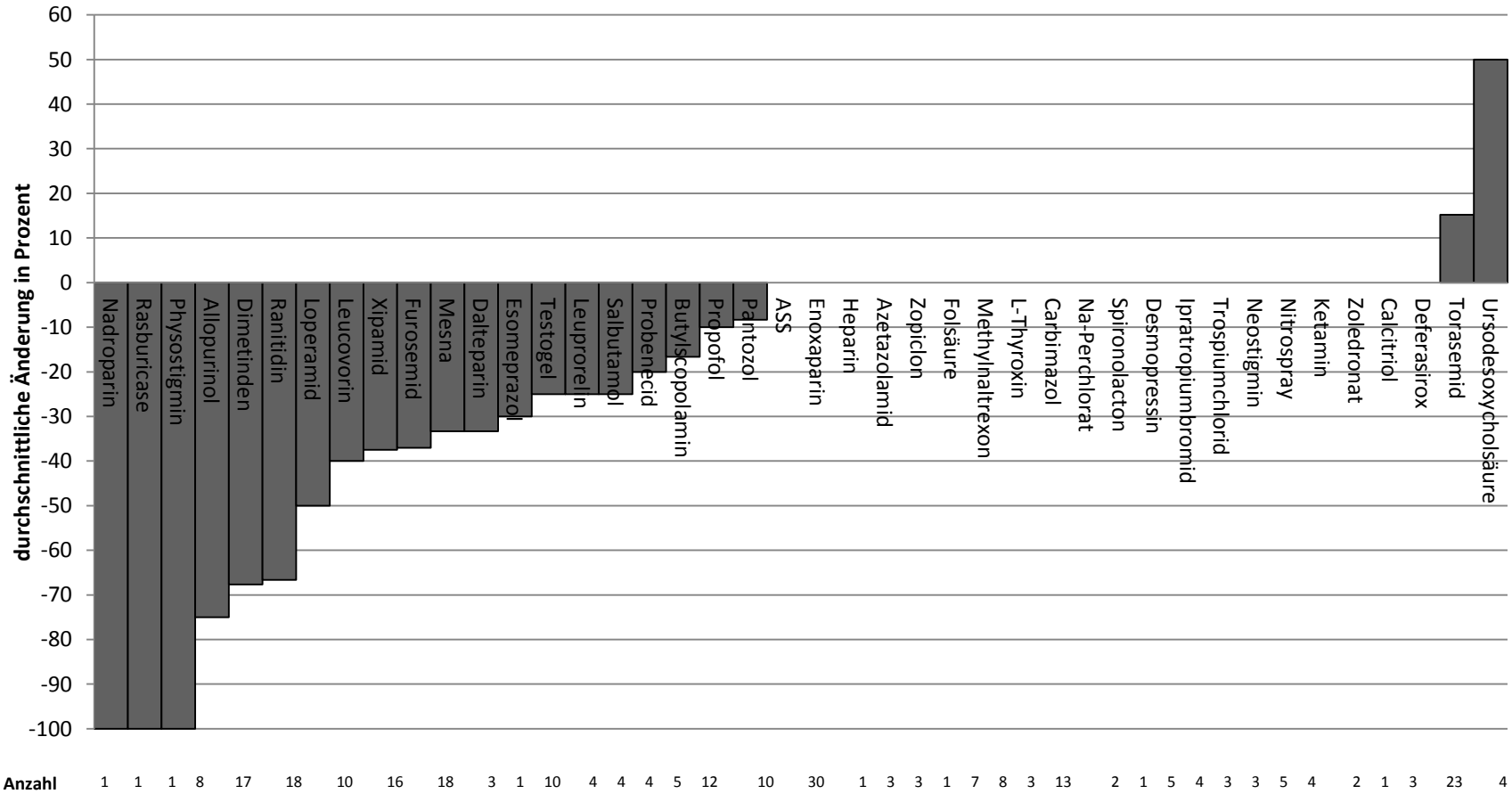


Abbildung 27: sonstige Medikation vor Beginn

sonstige Medikation nach Beginn

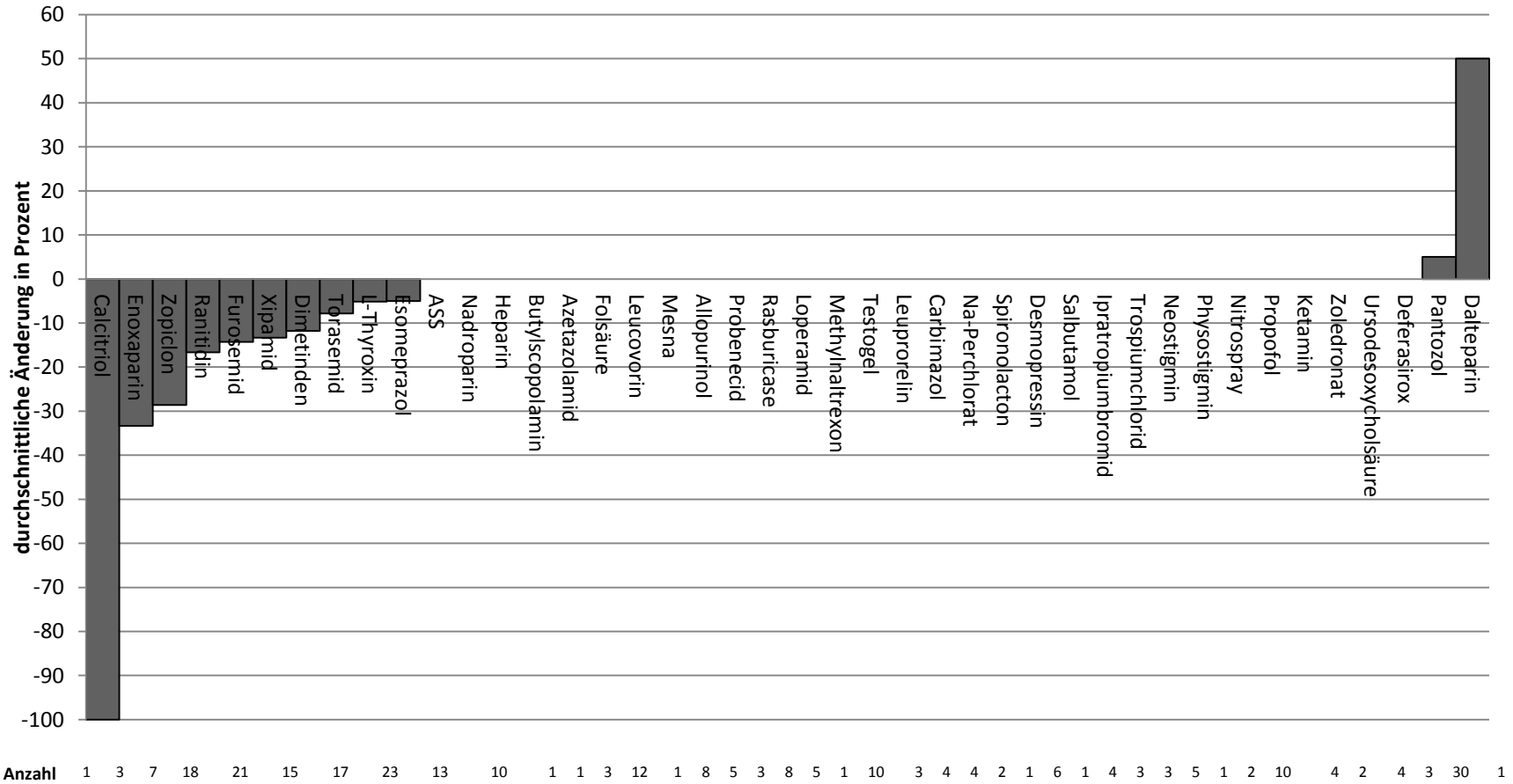


Abbildung 28: sonstige Medikation nach Beginn

3.8.2 Qualitative Auswertung

Um den methodischen Schwächen der quantitativen Auswertung Rechnung zu tragen, wurde für die Stoffgruppe der Immunsuppressiva zusätzlich nach den in Kapitel 2.3.2 definierten Regeln eine qualitative Auswertung durchgeführt. Die folgenden Abbildungen zeigen die qualitative Änderung der immunsuppressiven Medikation im Beobachtungszeitraum vor Beginn der ZNS-Symptomatik, unterteilt nach Entität der ZNS-Komplikation. Lediglich für die Entitäten Rezidiv bzw. Neoplasie bzw. Psychose erfolgt aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen (nur je 1 Fall) keine graphische Darstellung.

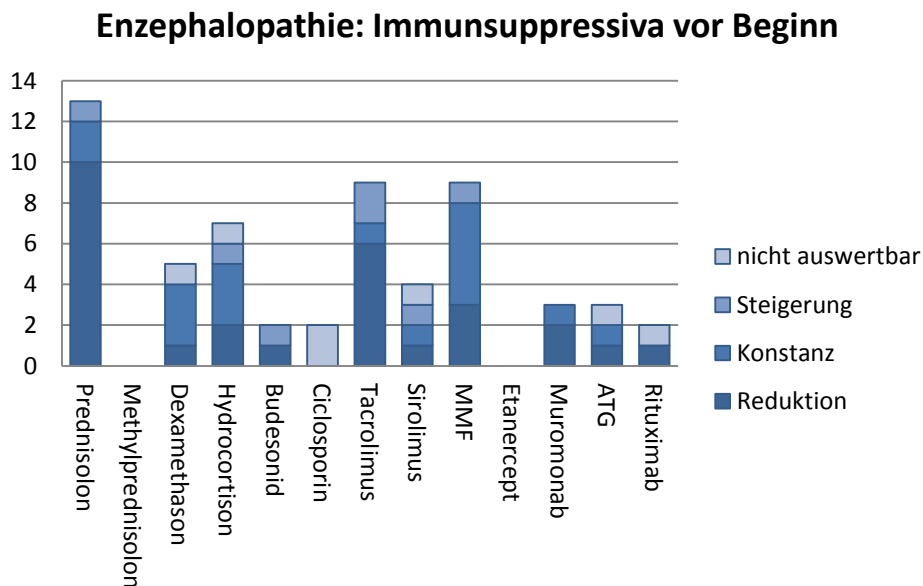


Abbildung 29: Enzephalopathie - Immunsuppressiva vor Beginn

3. Ergebnisse

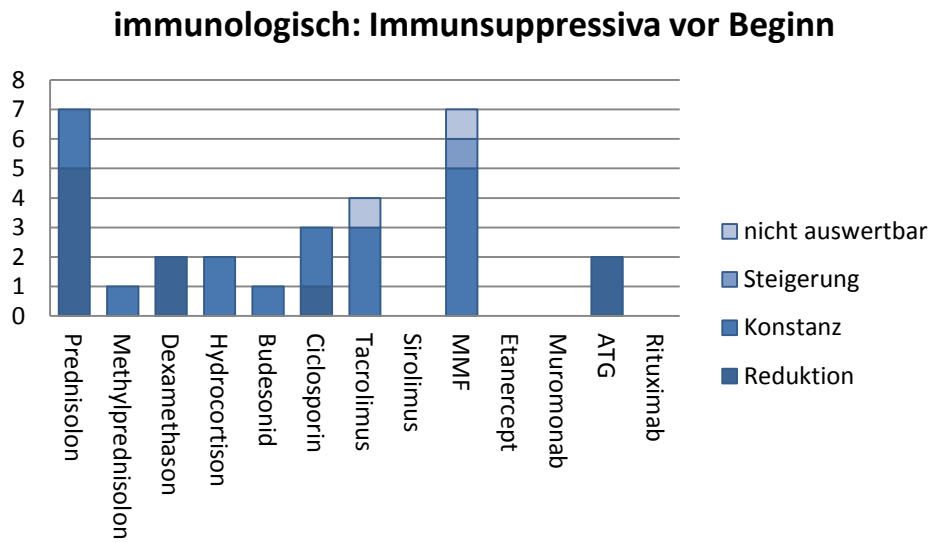


Abbildung 30: immunologische Komplikationen - Immunsuppressiva vor Beginn

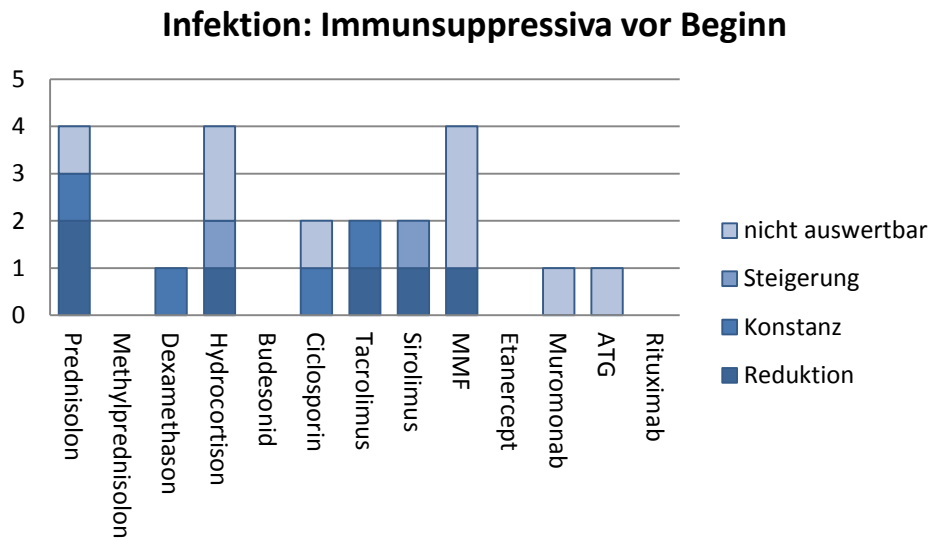


Abbildung 31: infektiöse Komplikationen - Immunsuppressiva vor Beginn

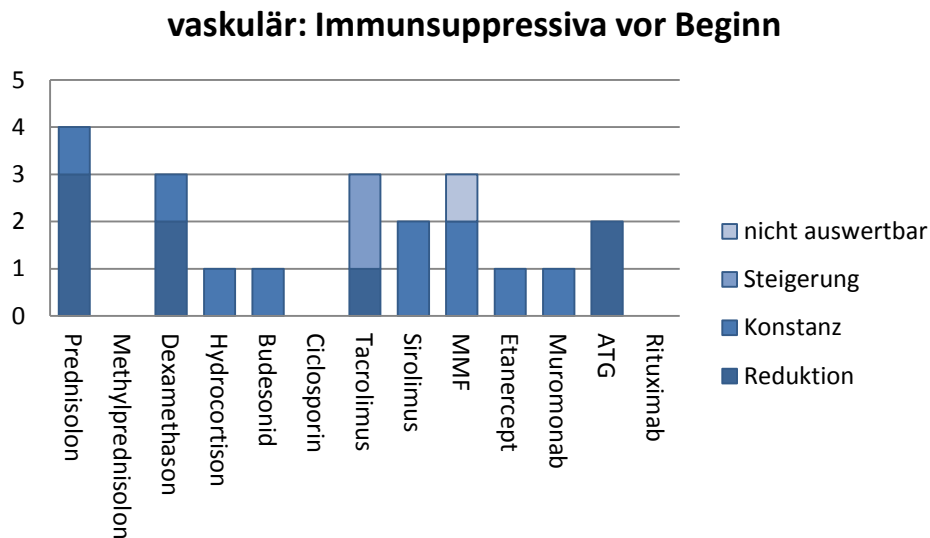


Abbildung 32: vaskuläre Komplikationen - Immunsuppressiva vor Beginn

Unabhängig von der Entität der Komplikation wurde in der Mehrzahl der Fälle die Steroiddosis vor Beginn der ZNS-Symptomatik reduziert, was bei Patienten mit enzephalopathischen und immunologischen Komplikationen am ausgeprägtesten war (Abbildung 29 bzw. Abbildung 30). Hinsichtlich der Calcineurininhibitoren sowie bei Sirolimus und Mycophenolat-Mofetil (MMF) zeigt sich dieser Trend weniger stark ausgeprägt. In der Gruppe der Patienten, die eine infektiöse Komplikation erlitten, war es hier im Vorfeld in einigen Fällen sogar zu einer Dosissteigerung von MMF und Ciclosporin gekommen.

Im Weiteren folgen nun die Abbildungen für die qualitative Änderung der immunsuppressiven Medikation im Zeitraum nach Beginn der ZNS-Symptomatik. Diese sollen die Reaktion auf das Auftreten der ZNS-Komplikationen visualisieren.

3. Ergebnisse

Enzephalopathie: Immunsuppressiva nach Beginn

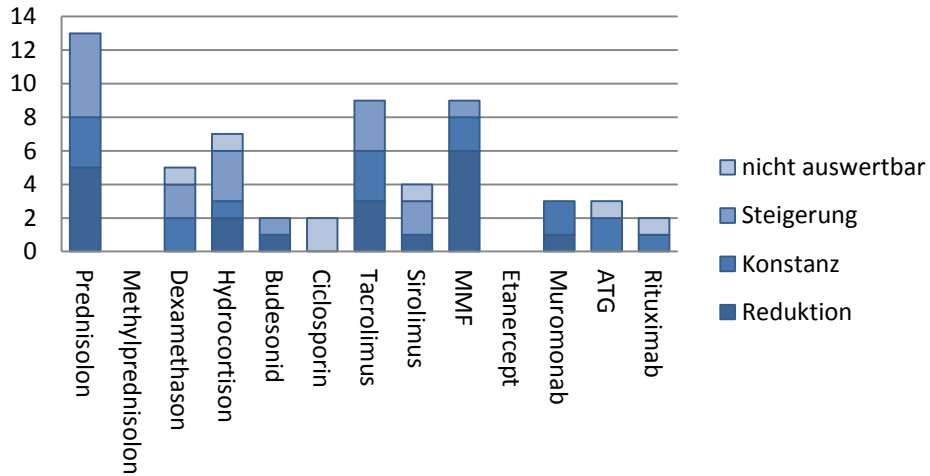


Abbildung 33: Enzephalopathie - Immunsuppressiva nach Beginn

immunologisch: Immunsuppressiva nach Beginn

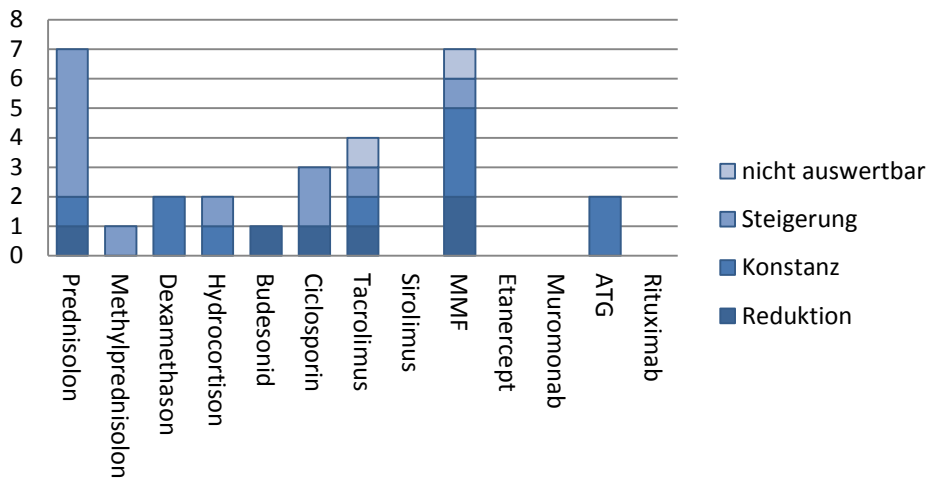


Abbildung 34: immunologische Komplikationen - Immunsuppressiva nach Beginn

3. Ergebnisse

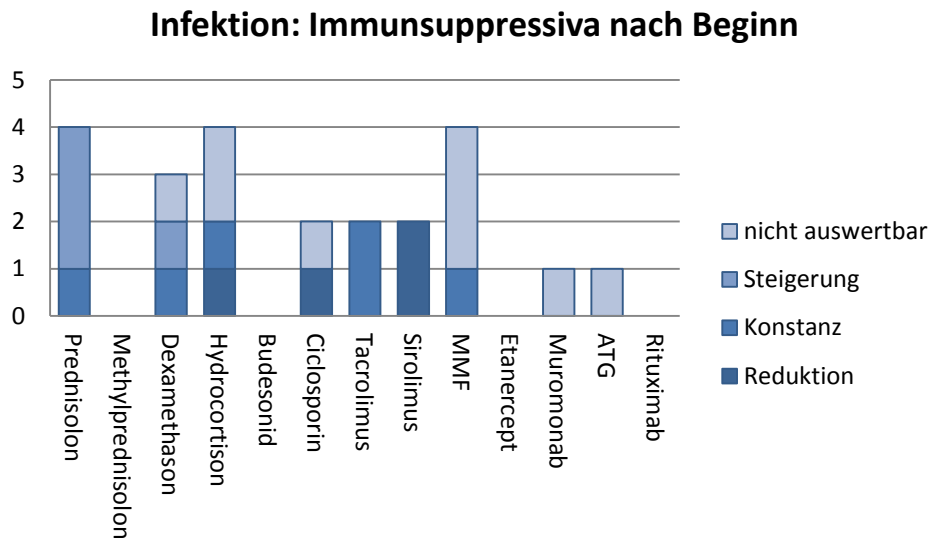


Abbildung 35: infektiöse Komplikationen - Immunsuppressiva nach Beginn

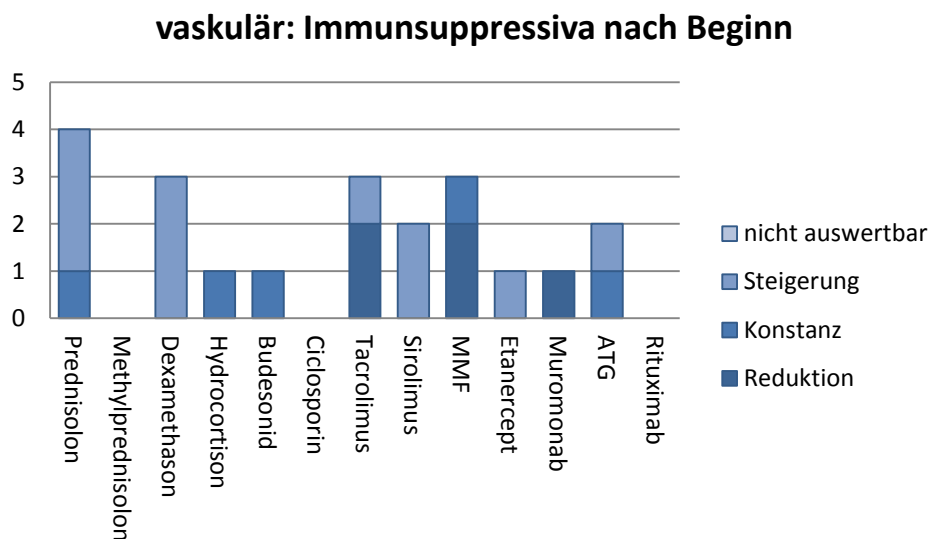


Abbildung 36: vaskuläre Komplikationen - Immunsuppressiva nach Beginn

Im Beobachtungszeitraum nach Beginn der ZNS-Symptomatik wurde bei der Mehrzahl der Patienten mit immunologischen, infektiösen und vaskulären Komplikationen die Steroiddosis erhöht, während sich für die Subgruppe der Enzephalopathien kein Trend abzeichnen lässt (Abbildung 33). Bezüglich der Calcineurininhibitoren sowie Sirolimus und MMF wurde

nach vaskulären Komplikationen vornehmlich eine Dosisreduktion vorgenommen (Abbildung 36), wohingegen sich in den anderen Komplikationsgruppen unterschiedliche Reaktionen zeigten.

Abbildung 37 und Abbildung 38 zeigen die qualitative Änderung der immunsuppressiven Medikation im Zeitraum vor und nach Beginn der ZNS-Symptomatik von Patienten, bei denen eine cerebrale GvHD als wahrscheinlichste Ursache angenommen wurde, im Vergleich zu allen anderen. Hier zeigt sich, dass bei denjenigen Patienten, bei denen im Verlauf eine cerebrale GvHD diagnostiziert werden konnte, im Vorfeld der ZNS-Symptomatik nicht wesentlich häufiger die Steroidmedikation reduziert wurde. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch in der Auswertung anderer Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus und Mycophenolat-Mofetil. Auffällig ist jedoch, dass es in keinem der Fälle mit cerebraler GvHD zu einer Steigerung der immunsuppressiven Medikation im Beobachtungszeitraum vor Komplikationsbeginn gekommen ist, wohingegen dies in der Vergleichsgruppe gelegentlich der Fall war (Abbildung 37). Die Auswertung der Änderung der immunsuppressiven Medikation im Zeitraum unmittelbar nach Komplikationsbeginn zeigt für die Gruppe der Patienten mit cerebraler GvHD in der Mehrzahl der Fälle eine Steigerung der immunsuppressiven Medikation (sowohl Steroide wie Prednisolon, Methylprednisolon und Hydrocortison als auch andere Immunsuppressiva wie Calcineurininhibitoren und MMF). Im Gegensatz hierzu zeigt sich in der Vergleichsgruppe ein heterogenes Bild mit teilweise weiterer Fortführung einer oftmals im Vorfeld begonnenen Reduktion der immunsuppressiven Therapie. Während die Dosierungen nicht-steroidaler Immunsuppressiva überwiegend reduziert wurden (in manchen Fällen aufgrund potentiell neurotoxischer Wirkungen), zeigt sich für die Kortikosteroide eine überwiegende Dosissteigerung, was oftmals auf ein Umsetzen der Medikation auf Steroide zurückzuführen war. (Abbildung 38).

cerebrale GvHD: Immunsuppressiva vor Beginn

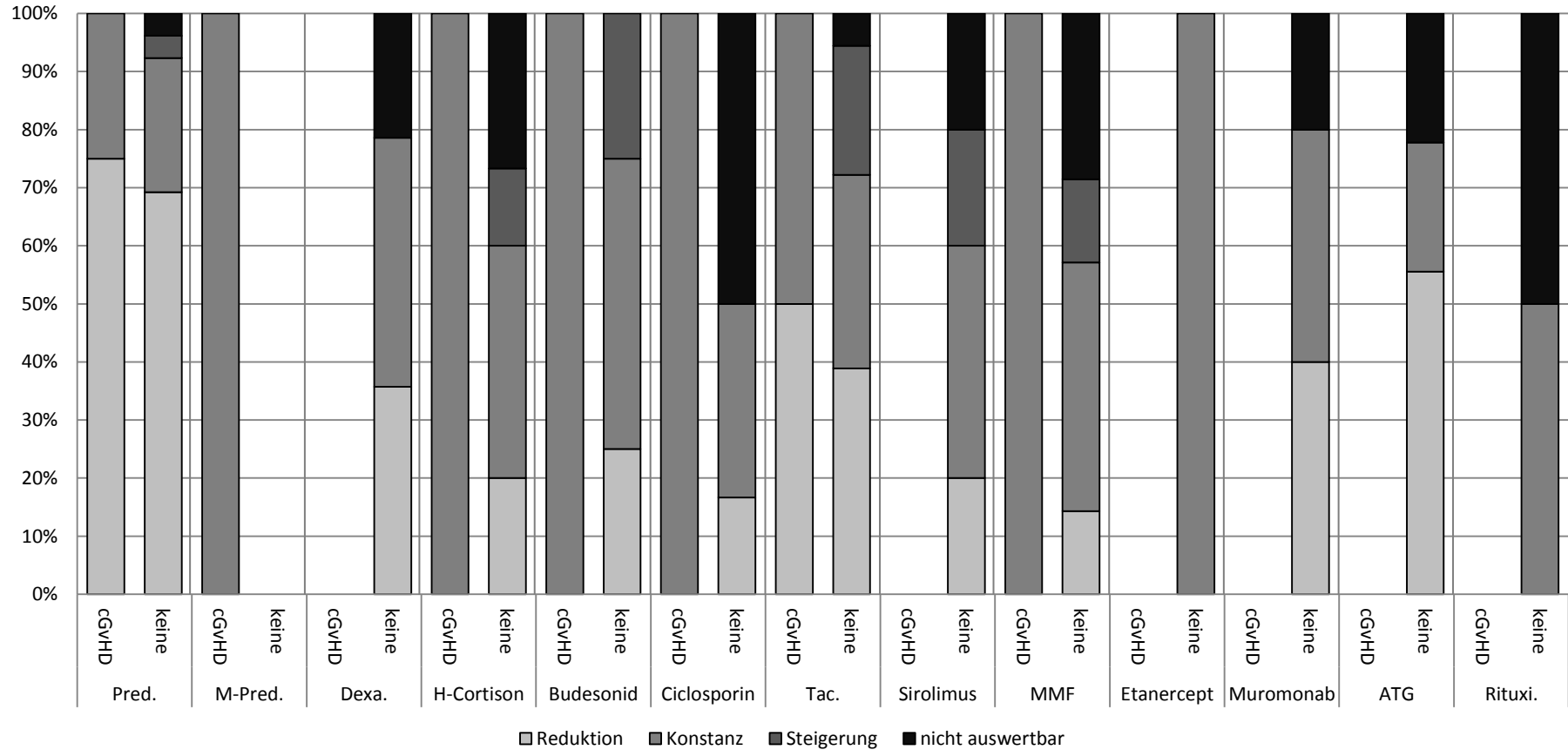


Abbildung 37: cerebrale GvHD - Immunsuppressiva vor Beginn

cerebrale GvHD: Immunsuppressiva nach Beginn

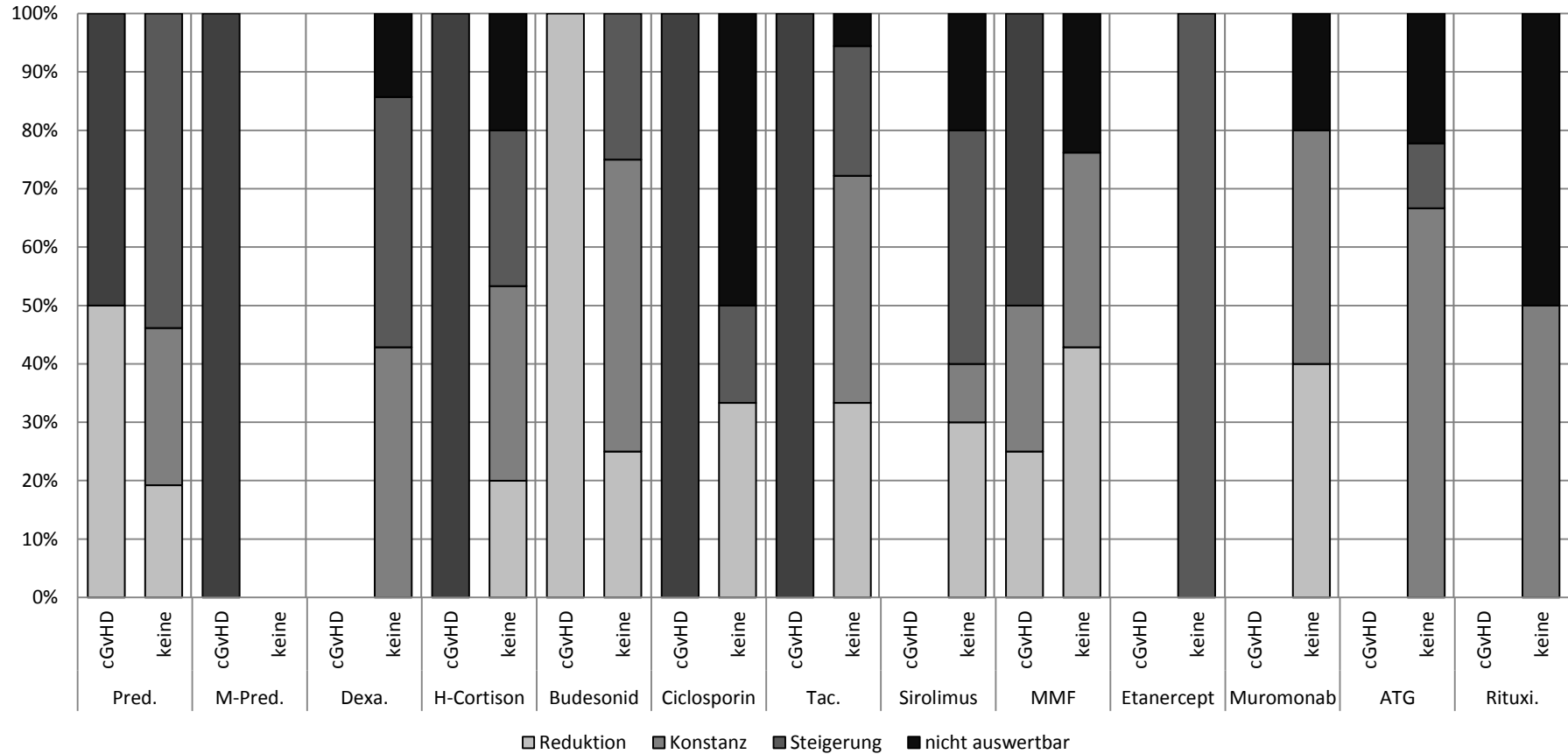


Abbildung 38: cerebrale GvHD - Immunsuppressiva nach Beginn

3.9 Laborwertuntersuchung

Für insgesamt 38 Beobachtungszeiträume konnten die Laborwerte von 26 Patienten ausgewertet werden. In sieben Fällen sind dabei mehrere Komplikationen in einem Beobachtungszeitraum abgebildet, während ein Fall aufgrund fehlender Daten nicht ausgewertet werden konnte.

Tabelle 11 zeigt die Referenzbereiche für die erfassten Laborparameter des Zentrallabors des Universitätsklinikums Tübingen im Zeitraum der Datenerfassung.

Diese Laborwerte wurden ausgewählt, um Rückschlüsse auf die Immunkompetenz der Patienten (Parameter des Differentialblutbildes) um den zeitlichen Beginn der zentralnervösen Komplikation sowie auf eine begleitende GvHD der Leber (GOT, GPT, γ -GT) bzw. der Faszien (Creatinkinase) ziehen zu können.

Tabelle 11: Referenzbereiche

Laborparameter	Referenzbereich
Leukozyten	4000-9500 / μ l
Neutrophile	40-80%
Lymphozyten	20-45%
Eosinophile	1-4%
GOT	< 50 U/l
GPT	< 50 U/l
γ -GT	< 60U/l
Creatinkinase	< 190 U/l

3.9.1 Leukozyten

Die folgenden Diagramme zeigen den Verlauf der Leukozytenkonzentration im Blut während des 60-tägigen Beobachtungszeitraums unterteilt nach Art der ZNS-Komplikation. „Tag 0“ markiert dabei den Beginn der ZNS-Symptomatik. Die Patienten sind dabei von ZNS 01 bis ZNS 27 durchnummeriert. Manche Patienten erlitten mehr als eine zentralnervöse Komplikation. Zur besseren Übersichtlichkeit

3. Ergebnisse

sind die Gruppen „immunologische Komplikationen“ sowie „Enzephalopathien“ weiter unterteilt in immunologische Komplikationen mit und ohne cerebraler GvHD als wahrscheinlichste Diagnose sowie Enzephalopathien mit und ohne Leukenzephalopathie.

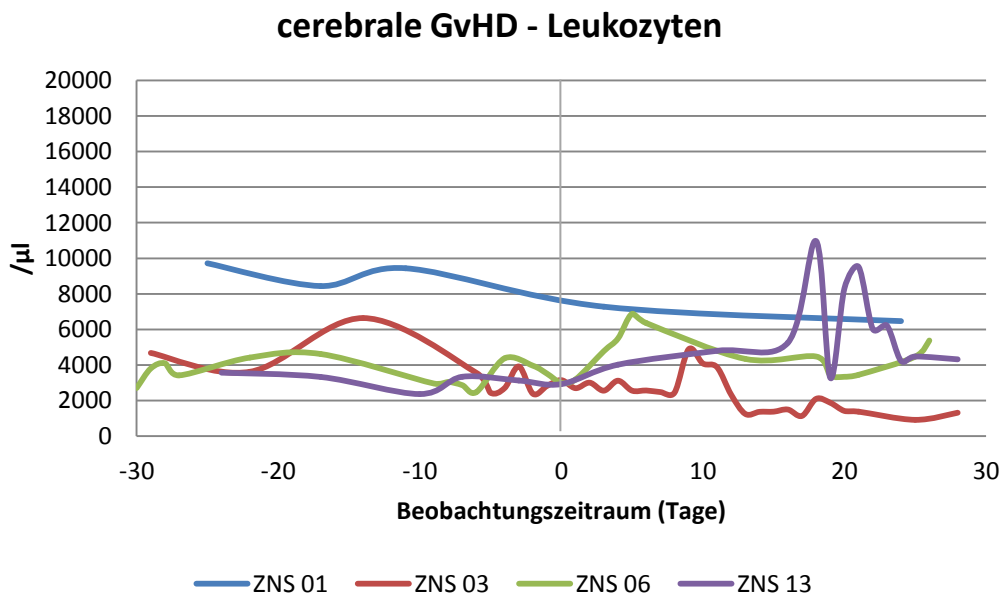


Abbildung 39: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit cerebraler GvHD

immunologische Komplikationen ohne cerebrale GvHD - Leukozyten

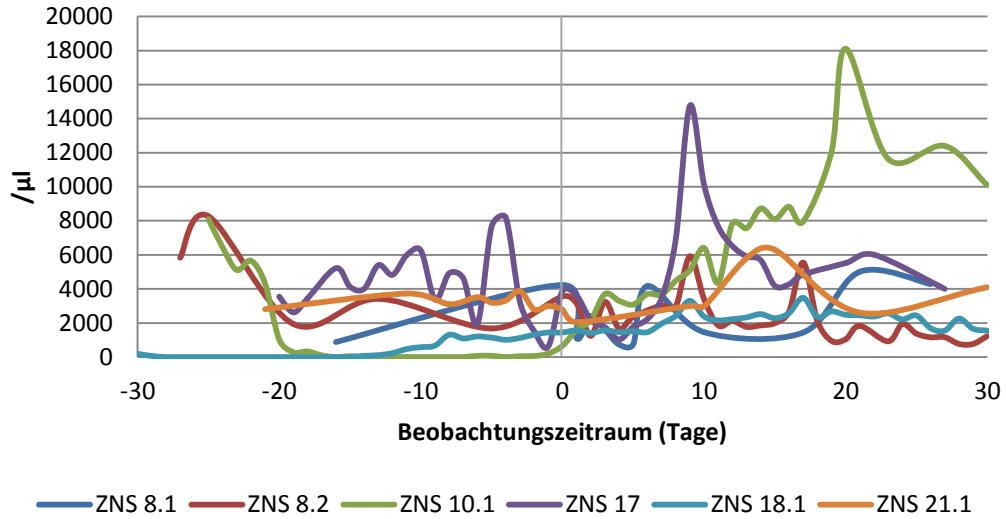


Abbildung 40: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit immunologischer Komplikation ohne cerebrale GvHD

Leukenzephalopathien - Leukozyten

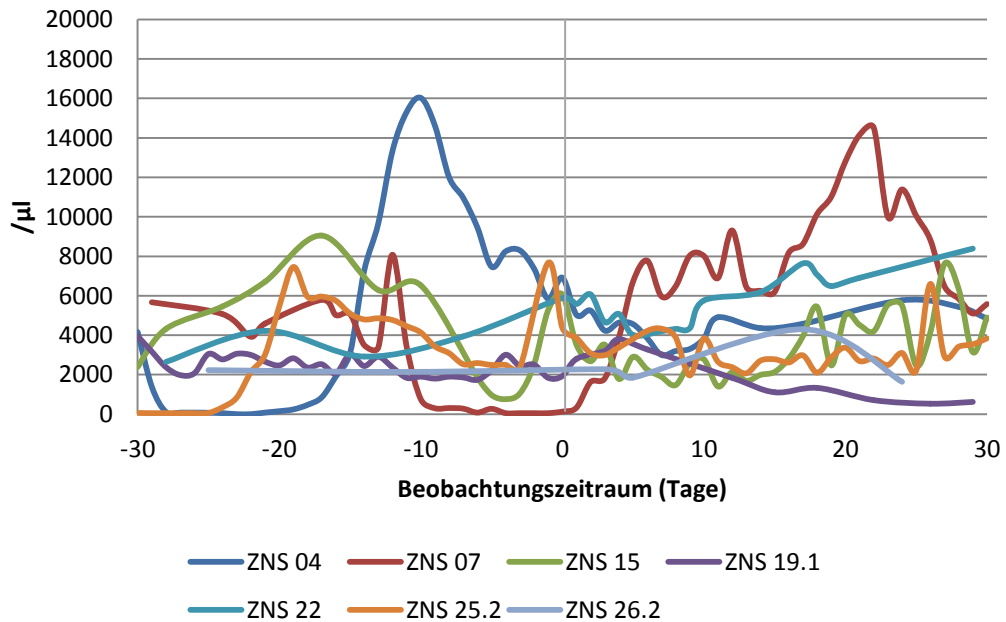


Abbildung 41: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit Leukenzephalopathie

Enzephalopathie außer Leukenzephalopathie - Leukozyten

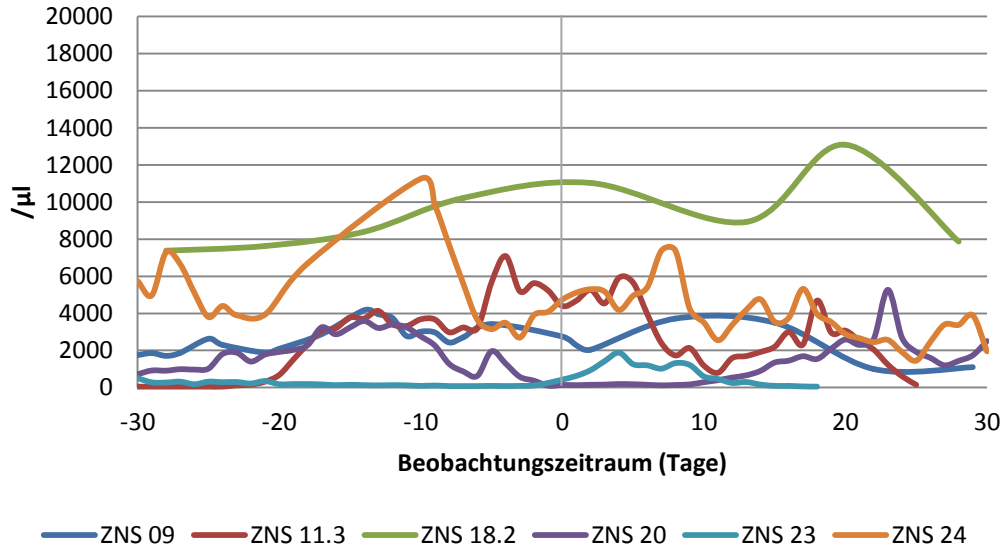


Abbildung 42: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit sonstiger Enzephalopathie ohne Leukenzephalopathie

vaskuläre Komplikationen - Leukozyten

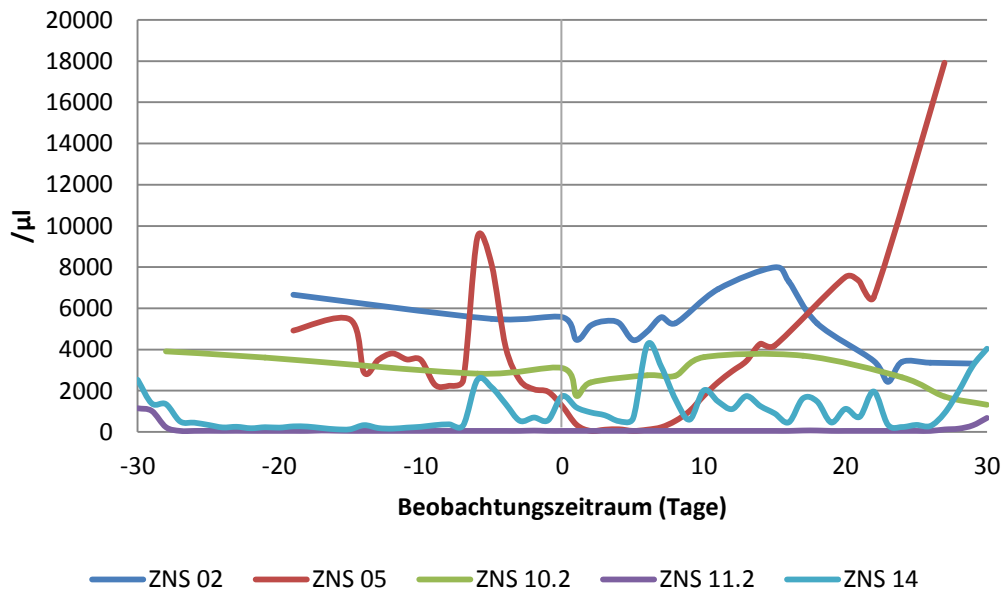


Abbildung 43: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit vaskulärer Komplikation

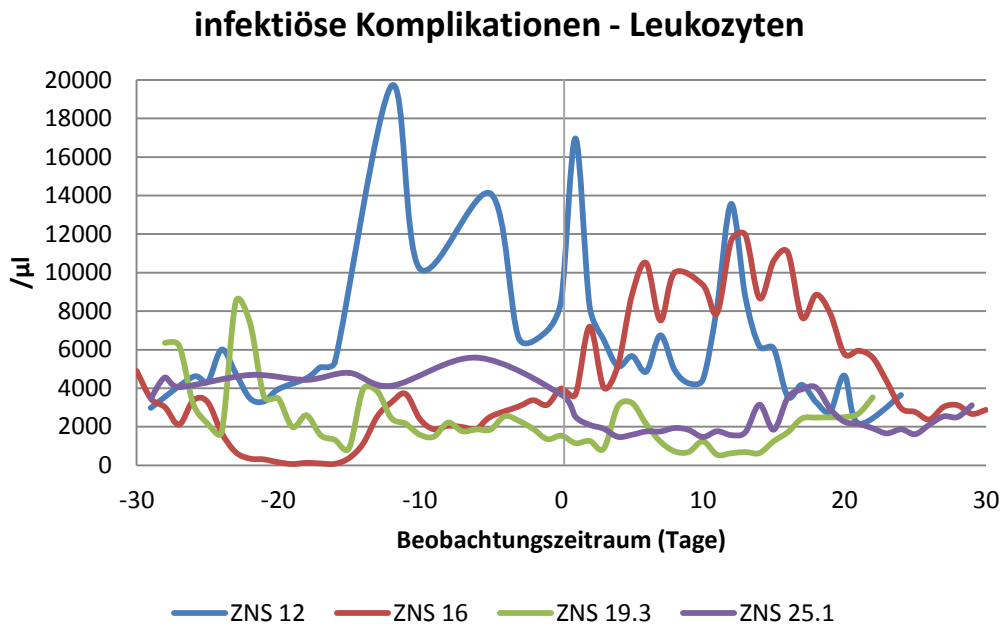


Abbildung 44: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit infektiöser Komplikation

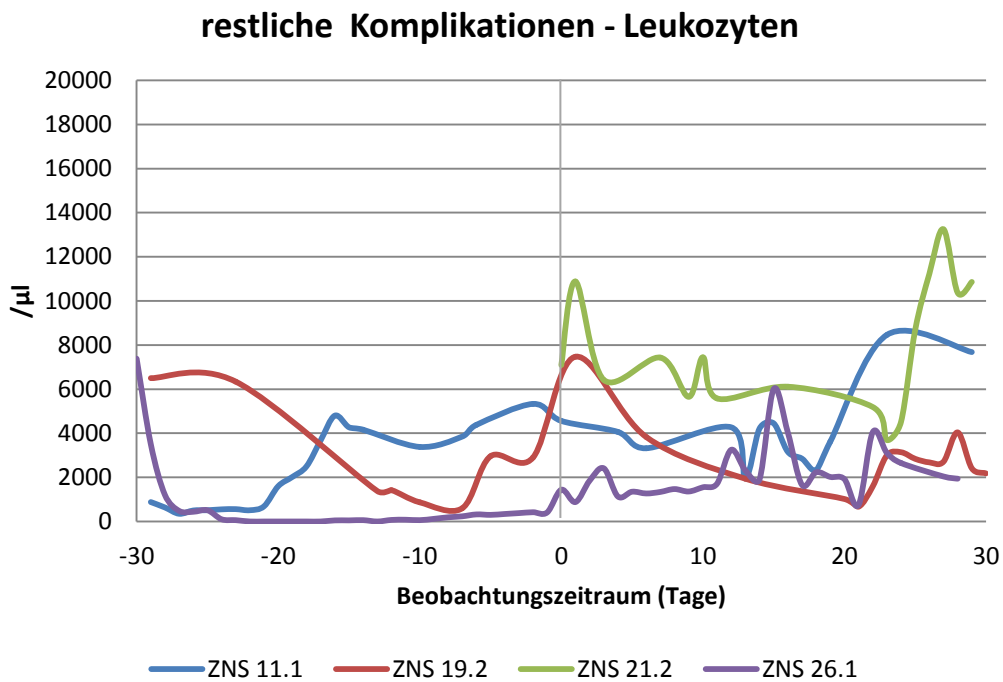


Abbildung 45: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit neoplastischen, degenerativen und psychotischen Komplikationen

Für den Leukozytenverlauf kann im Mittel ein Anstieg der Leukozytenkonzentration um 428/ μl (Range: -2325/ μl bis +4720/ μl ,

$p=0,16$) im Zeitraum nach Beginn der ZNS-Symptomatik festgestellt werden. Bei ausschließlicher Betrachtung der immunologischen Komplikationen (Abbildung 39 bzw. Abbildung 40) zeigt sich in 7 von 10 Fällen, ein Anstieg der Leukozytenkonzentration im Zeitraum nach Beginn der ZNS-Symptomatik, oftmals von einem sehr niedrigen Konzentrationsniveau (unterhalb des Referenzbereichs) kommend. Die mittlere Änderung nach Symptombeginn beträgt $666/\mu\text{l}$ (Range: $-2325/\mu\text{l}$ bis $+4639/\mu\text{l}$, $p=0,35$). Dieser Trend lässt sich als Rekonstitution des Immunsystems interpretieren, welche mit „immunologischen Nebenwirkungen“ einhergeht. In der Subgruppe der Patienten mit gesicherter cerebraler GvHD scheint dieser Effekt jedoch weniger ausgeprägt (mittlere Änderung: $35/\mu\text{l}$, Range: $-2325/\mu\text{l}$ bis $+2572/\mu\text{l}$, $p=0,97$), wobei hier aufgrund der kleinen Fallzahl praktisch keine Aussage getroffen werden kann.

Auch bei den enzephalopathischen Komplikationen (Abbildung 41 bzw. Abbildung 42) zeigt sich im Mittel ein Anstieg der Leukozytenkonzentration nach Symptombeginn (mittlere Änderung $443/\mu\text{l}$, Range: -1478 bis $+4720$, $p=0,36$). Dieser scheint in der Subgruppe der Leukenzephalopathien deutlicher ausgeprägt zu sein (mittlere Änderung $787/\mu\text{l}$ gegenüber $42/\mu\text{l}$, $p=0,35$).

Die Fälle von vaskulären Komplikationen (Abbildung 43) weisen im Mittel einen Abfall der Leukozytenkonzentration um $414/\mu\text{l}$ (Range: -1103 bis $+770$, $p=0,30$) nach Symptombeginn auf, was möglicherweise auf eine Insuffizienz der myeloischen Reihe als Ursache hämorrhagischer Komplikationen hinweisen könnte. Bei Patienten, die eine infektiöse Komplikation erlitten, wurden im Vergleich zu anderen Komplikationsarten teils deutliche höhere Leukozytenkonzentrationen (im Mittel $4946/\mu\text{l}$ bei infektiösen Komplikationen, Mittelwert über alle Patienten $3644/\mu\text{l}$) über den gesamten Beobachtungszeitraum im Blut gemessen (Abbildung 44). Die zu den restlichen Komplikationen zusammengefassten Fälle von

3. Ergebnisse

degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen zeigen ein gemischtes Bild mit einer Tendenz zum Anstieg der Leukozytenkonzentration um den Onset (Abbildung 45).

3.9.2 Neutrophile Granulozyten

Die folgenden Diagramme zeigen analog den oben gezeigten Leukozytenkonzentrationen den Anteil an neutrophilen Granulozyten im Differentialblutbild der Patienten, unterteilt nach Art der zentralnervösen Komplikation.

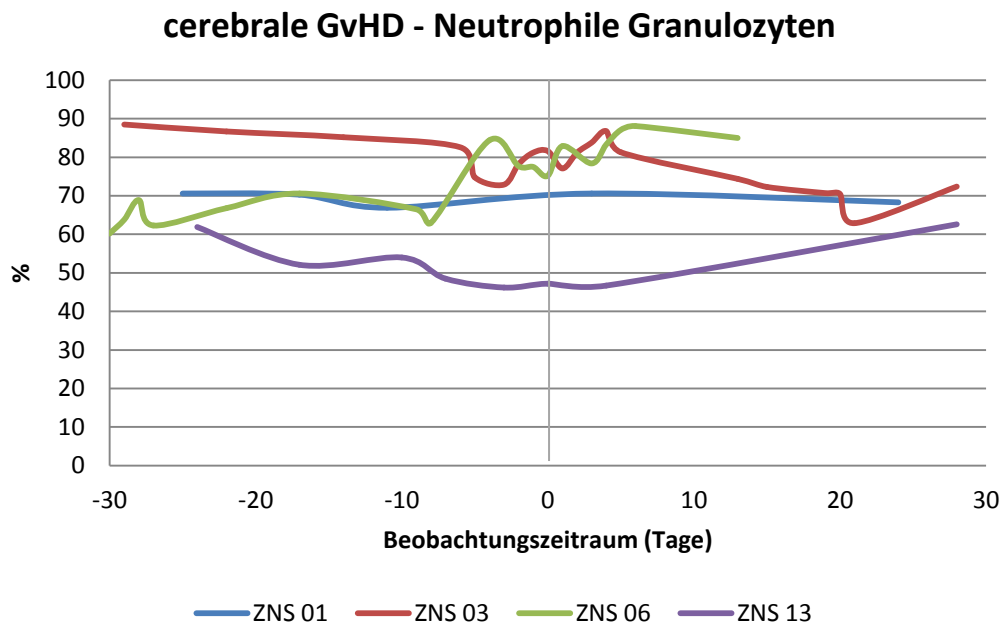


Abbildung 46: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit cerebraler GvHD

3. Ergebnisse

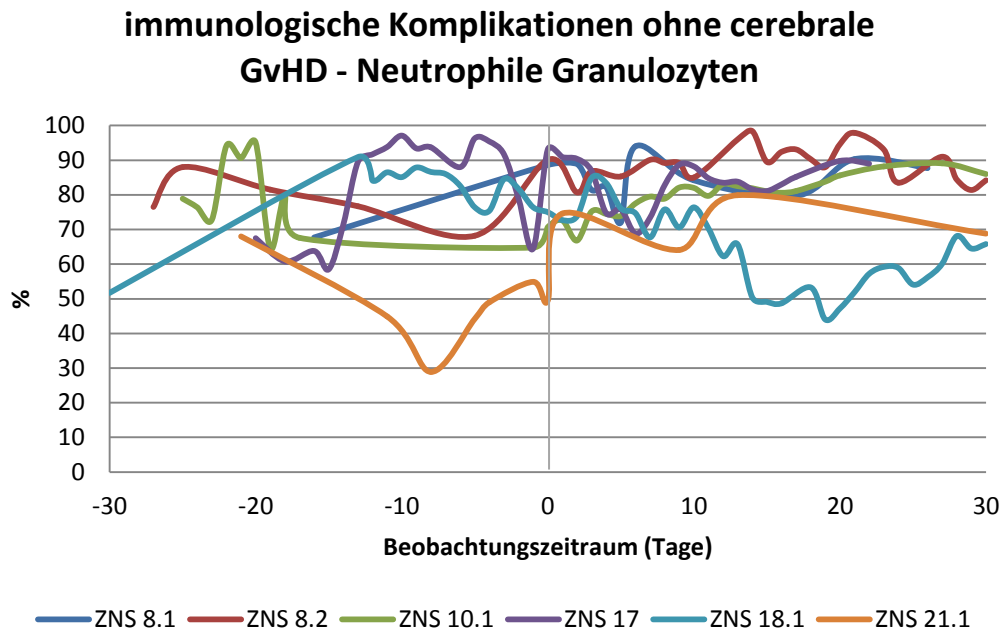


Abbildung 47: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit immunologischer Komplikation ohne cerebrale GvHD

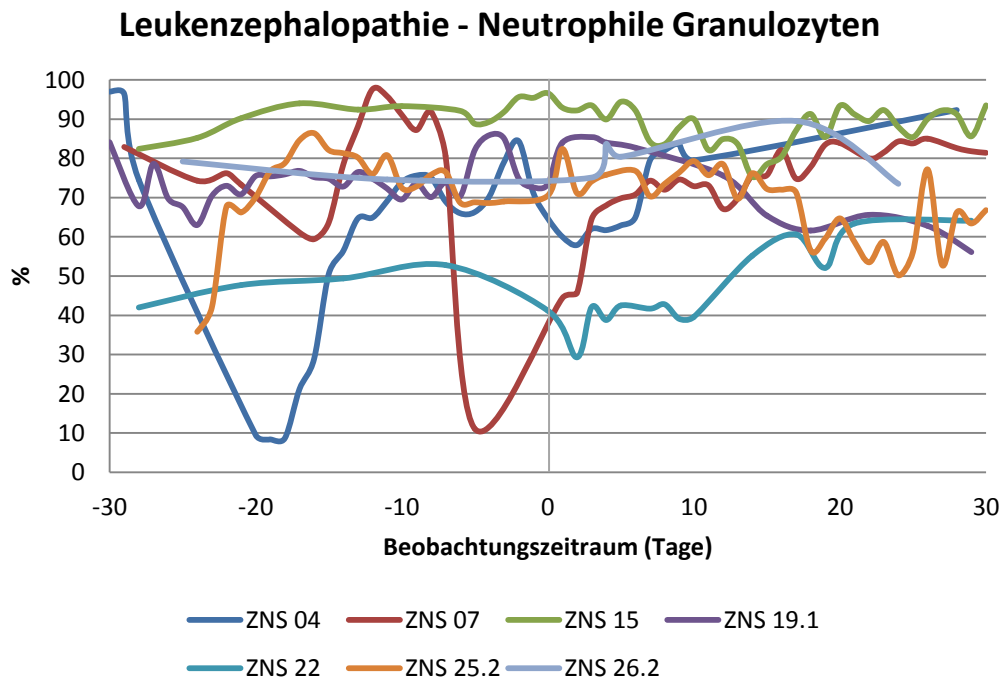


Abbildung 48: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit Leukenzephalopathie

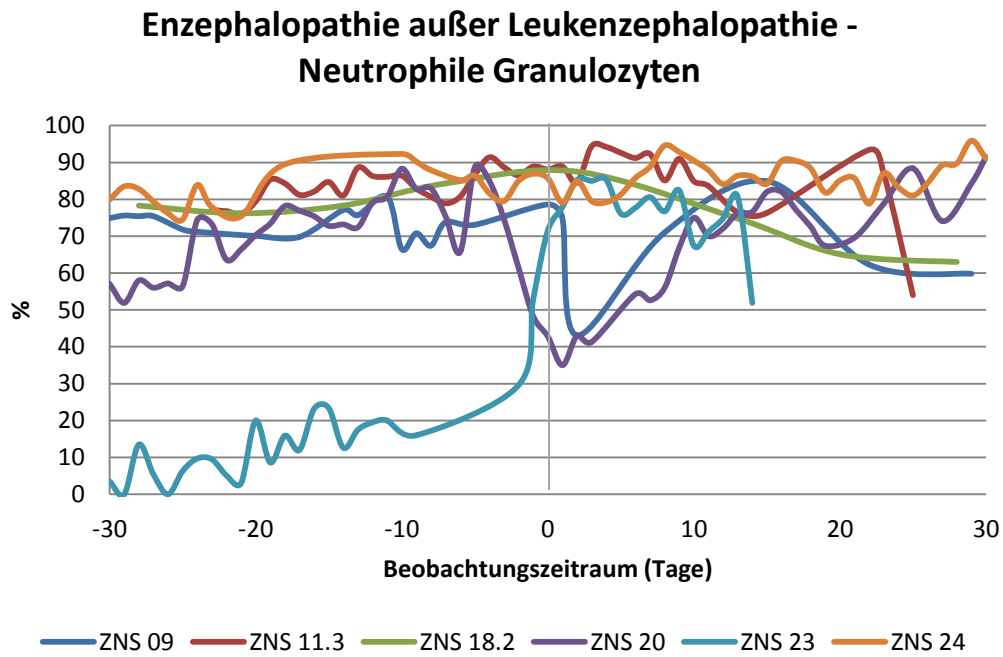


Abbildung 49: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit Enzephalopathie ohne Leukenzephalopathie

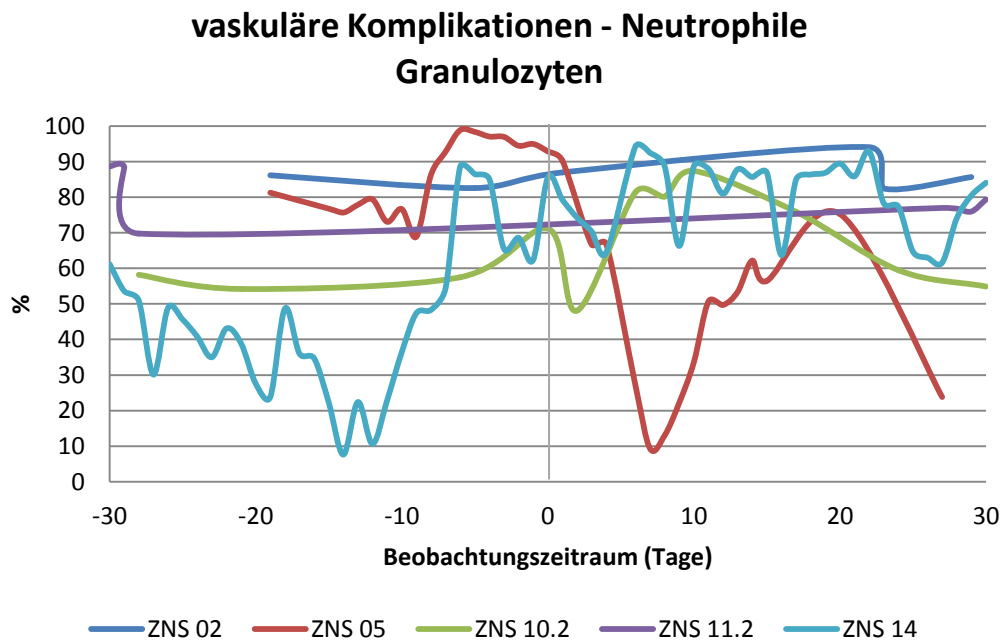


Abbildung 50: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit vaskulären Komplikationen

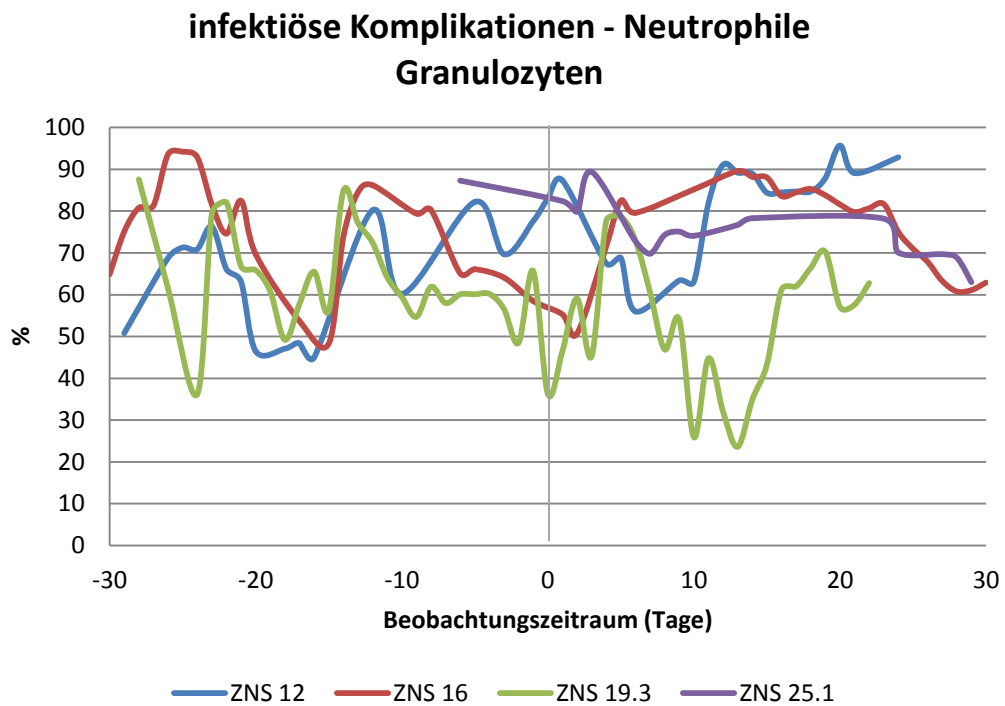


Abbildung 51: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit infektiösen Komplikationen

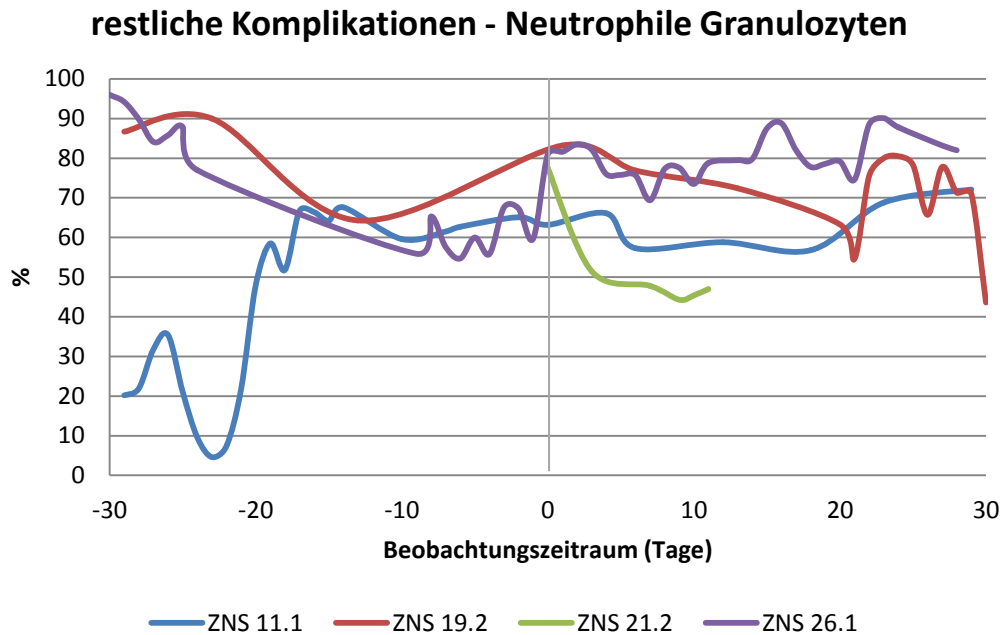


Abbildung 52: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen

Für den Anteil neutrophiler Granulozyten am Differentialblutbild zeigt sich bei Patienten mit immunologischen Komplikationen analog zum Verlauf der Leukozytenkonzentration in vielen Fällen (20 von 60 Fällen) ein Anstieg im Zeitraum um den Beginn der ZNS-Symptomatik mit einer mittleren Änderung der Neutrophilenfraktion um +3,4% (Range: -36,0 bis +62,1, $p=0,20$). Der Anstieg der Gesamtleukozyten lässt sich in diesen Fällen also auf einen Anstieg der Fraktion der neutrophilen Granulozyten zurückführen (Abbildung 46 und Abbildung 47). So bewegt sich der Neutrophilenanteil der einzelnen Patienten mit immunologischen Komplikationen im hochnormalem bis erhöhtem Niveau (Mittelwert 72,9%) bei gleichzeitig erniedrigtem Lymphozytenanteil und erniedrigter Gesamtleukozytenzahl (siehe auch Abbildung 53 und Abbildung 54). Bei den Patienten mit Komplikationen aus der Gruppe der Enzephalopathien ergibt sich wiederum ein sehr heterogenes Bild mit Neutrophilenanteilen am oberen Ende des Referenzbereichs (Mittelwert 71,5%). Die Ausreißer

nach unten sind durch die zeitliche Nähe zu allogenen Stammzelltransplantationen (ZNS 04 und ZNS 07) sowie durch Transplantatversagen (ZNS 23) zu erklären (Abbildung 48 bzw. Abbildung 49). Die Auswertung für Patienten mit vaskulären Komplikationen zeigt analog zu leukopenen Episoden (siehe Abbildung 43) um den Beginn der ZNS-Symptomatik hohe Anteile von neutrophilen Granulozyten im Differentialblutbild. Einzelne Ausreißer gehen auch hier mit erhöhtem Lymphozytenanteil einher und sind auf die Akutphase nach allogener Stammzelltransplantation (ZNS 05 und ZNS 14 in Abbildung 50) zurückzuführen. Deutlich niedrigere Anteile neutrophiler Granulozyten (überwiegend im Referenzbereich, Mittelwert: 70,5%, Range: 64,0% bis 87,3%) ergeben sich in der Gruppe mit infektiöser Komplikation. Hier ist der Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtzahl der Leukozyten vor allem vom Erreger abhängig. So zeigen sich im Fall von ZNS 19.3 zugunsten eines erhöhten Lymphozytenanteils niedrige Werte neutrophiler Granulozyten um den Symptombeginn bei CMV-Retinitis, während die cerebrale Toxoplasmose im Fall 25.1 hohe Granulozytenanteile bedingt.

Insgesamt zeigt sich für die Fraktion der neutrophilen Granulozyten nur ein geringfügiger perikomplikativer Anstieg um im Mittel 3,4% ($p=0,20$), welcher sich für die einzelnen Entitäten nur unwesentlich unterscheidet (von -1,0% mittlerer Änderung bei den infektiösen Komplikationen bis +6,6% bei den restlichen Komplikationen).

3.9.3 Lymphozyten

Im Folgenden sind die Anteile der Lymphozytenpopulation am Differentialblutbild für jeden Fall abgebildet.

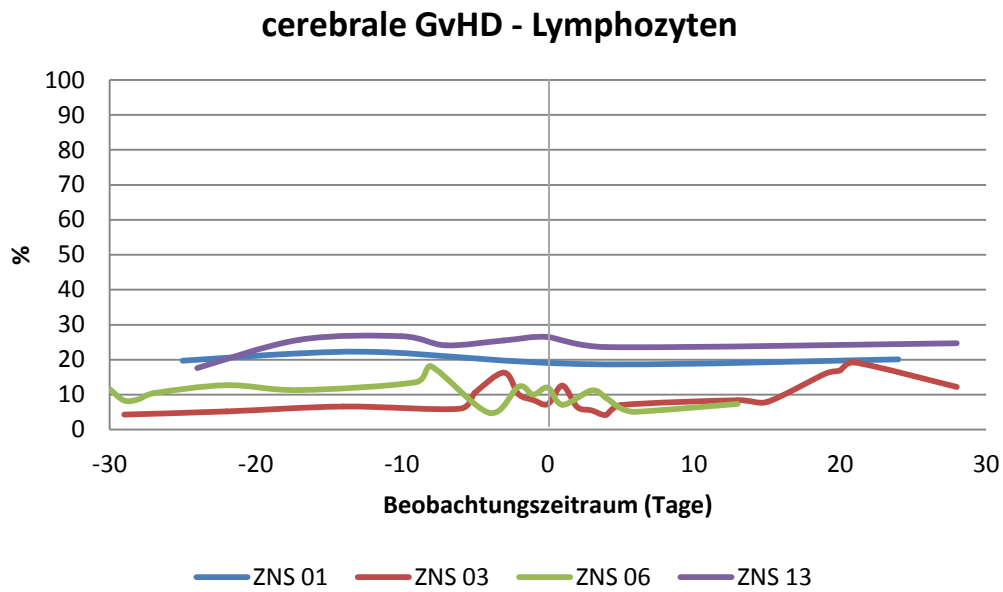


Abbildung 53: Lymphozytenanteil bei Patienten mit cerebraler GvHD

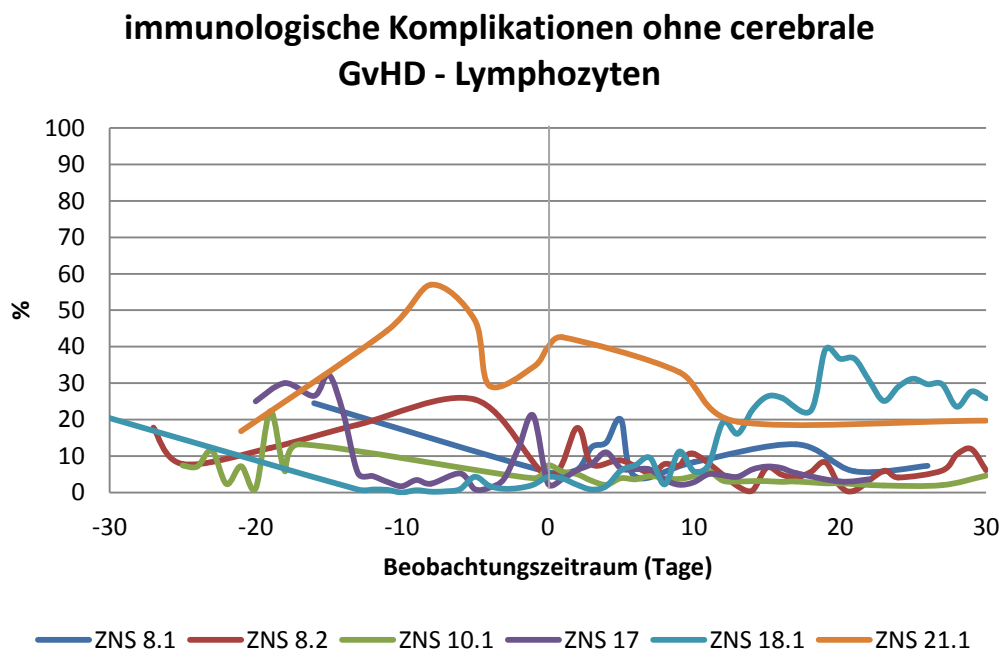


Abbildung 54: Lymphozytenanteil bei Patienten mit immunologischen Komplikationen ohne cerebrale GvHD

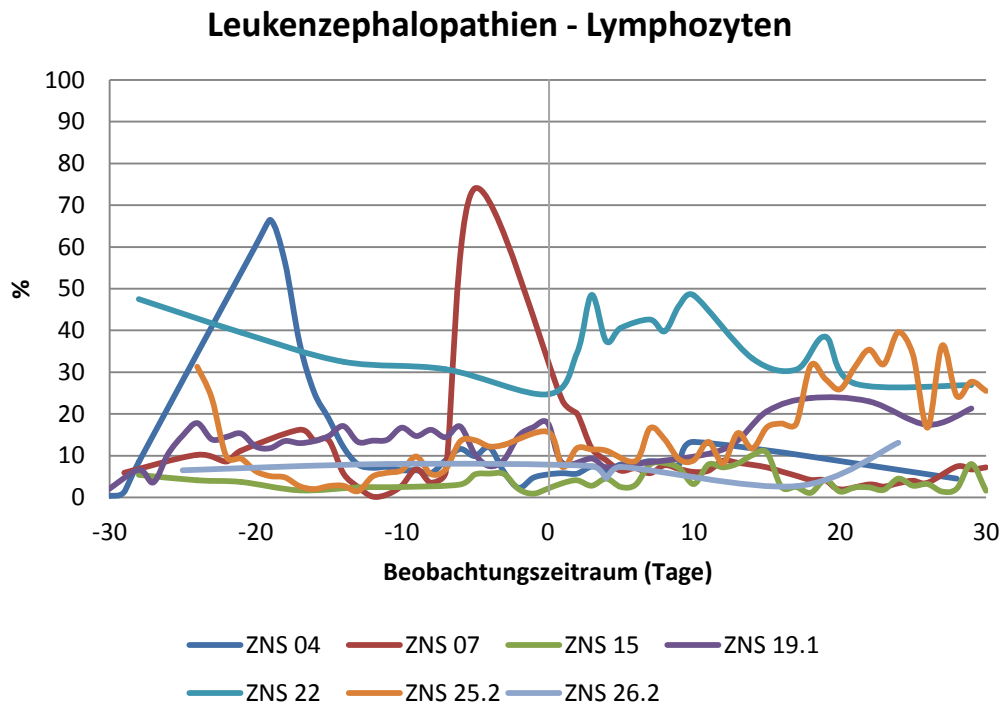


Abbildung 55: Lymphozytenanteil bei Patienten mit Leukenzephalopathie

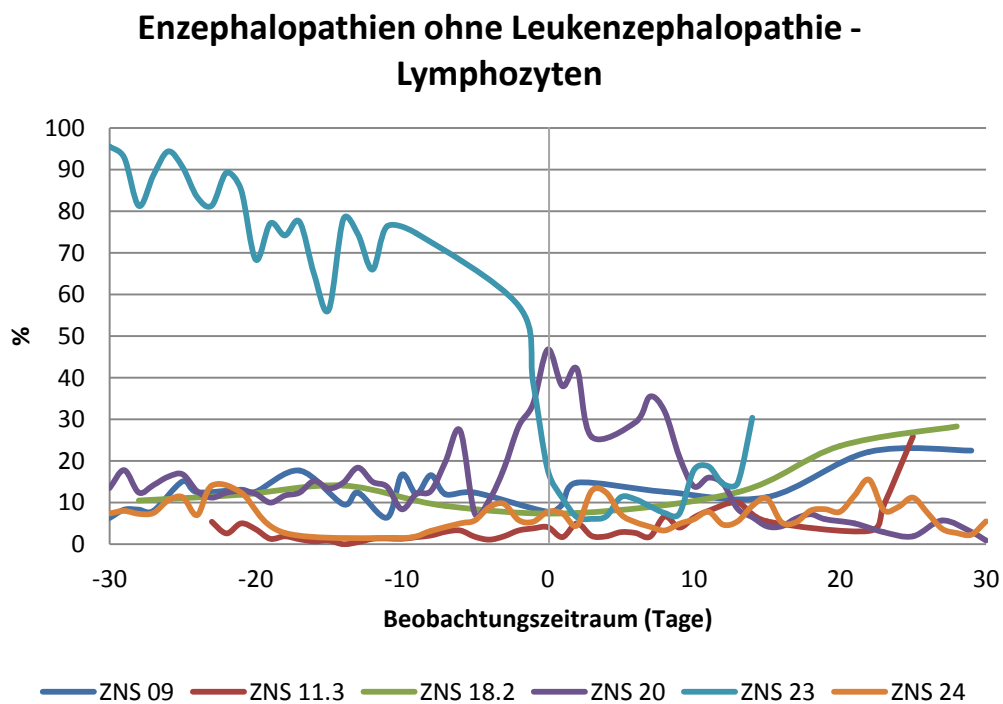


Abbildung 56: Lymphozytenanteil bei Patienten mit Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie

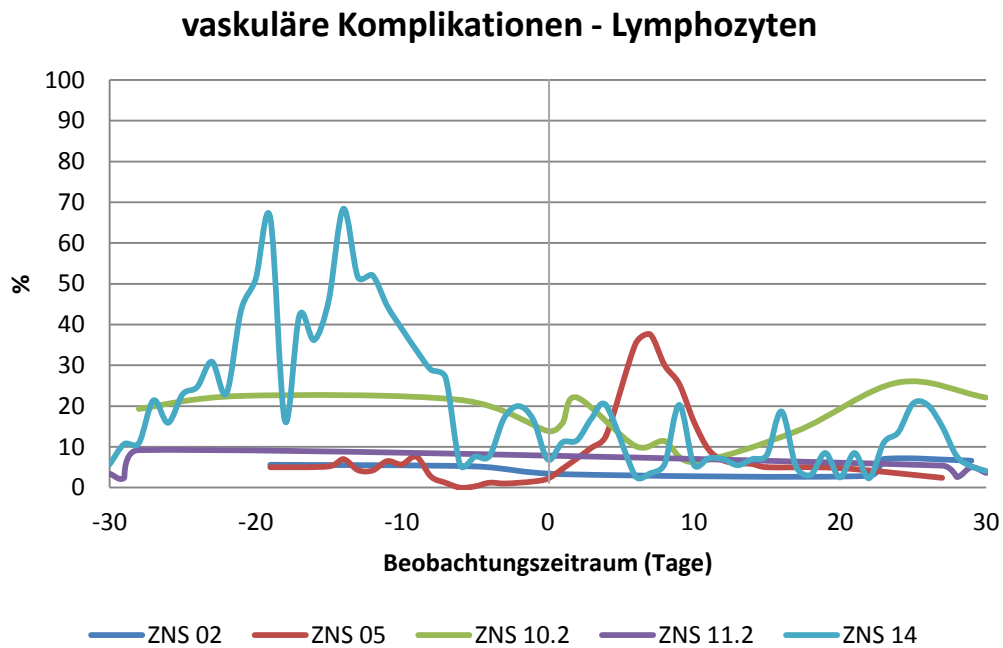


Abbildung 57: Lymphozytenanteil bei Patienten mit vaskulären Komplikationen

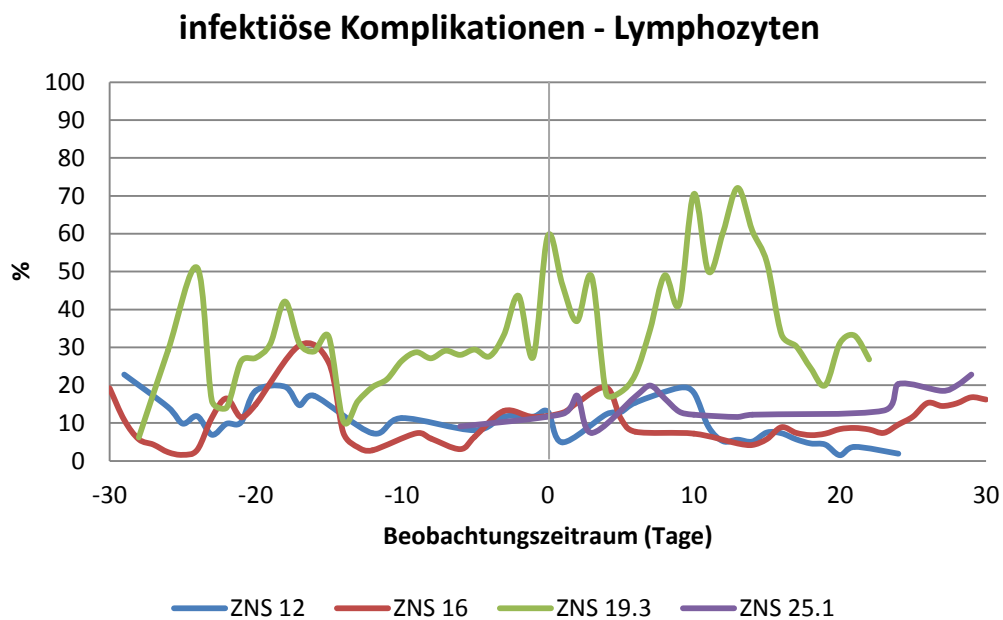


Abbildung 58: Lymphozytenanteil bei Patienten mit infektiösen Komplikationen

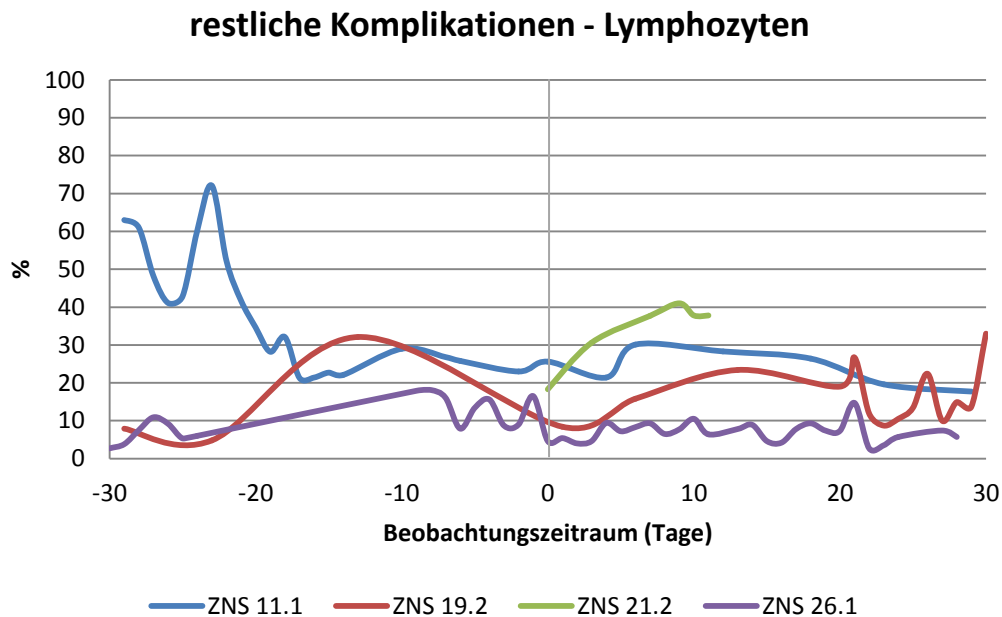


Abbildung 59: Lymphozytenanteil bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen

Der Anteil an Lymphozyten am Differentialblutbild erweist sich unabhängig von der Art der vorgefallenen Komplikation als fast durchweg unterhalb des Referenzbereichs gelegen (Mittelwert über alle Gruppen 15,4%, Range: 2,1% bis 76,8%), was sich unter anderem mit der lymphozytendepletierenden Wirkung der in fast allen Fällen verabreichten Kortikosteroiden erklären lässt. Einzelne Ausreißer sind durch virale Infektionen (ZNS 19.3), der zeitlichen Nähe zu einer allogenen Stammzelltransplantation (ZNS 04, 05, 07, 14) sowie durch das Fehlen von Kortikosteroiden in der Dauermedikation (ZNS 11.1) zu erklären und gehen oftmals mit stark erniedrigten Gesamtleukozytenzahlen einher. Gemeinsame Verlaufsmuster einzelner Entitäten lassen sich nicht abgrenzen. Auch insgesamt lässt sich nur eine geringfügige perikomplikative Änderung der Lymphozytenfraktion beobachten (Abfall im Mittel um 2,63%, Range: -64,1% bis +16,2%, $p=0,23$)

3.9.4 Eosinophile Granulozyten

Der Anteil der eosinophilen Granulozyten am Differentialblutbild lässt sich anhand der folgenden Diagramme ansehen.

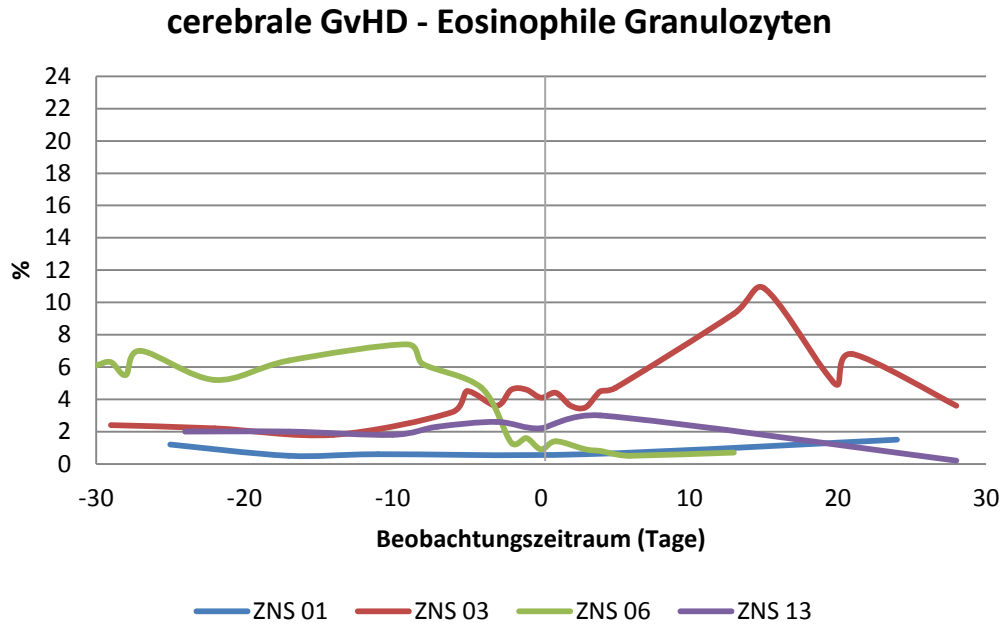


Abbildung 60: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit cerebraler GvHD

immunologische Komplikationen ohne cerebrale GvHD - Eosinophile Granulozyten

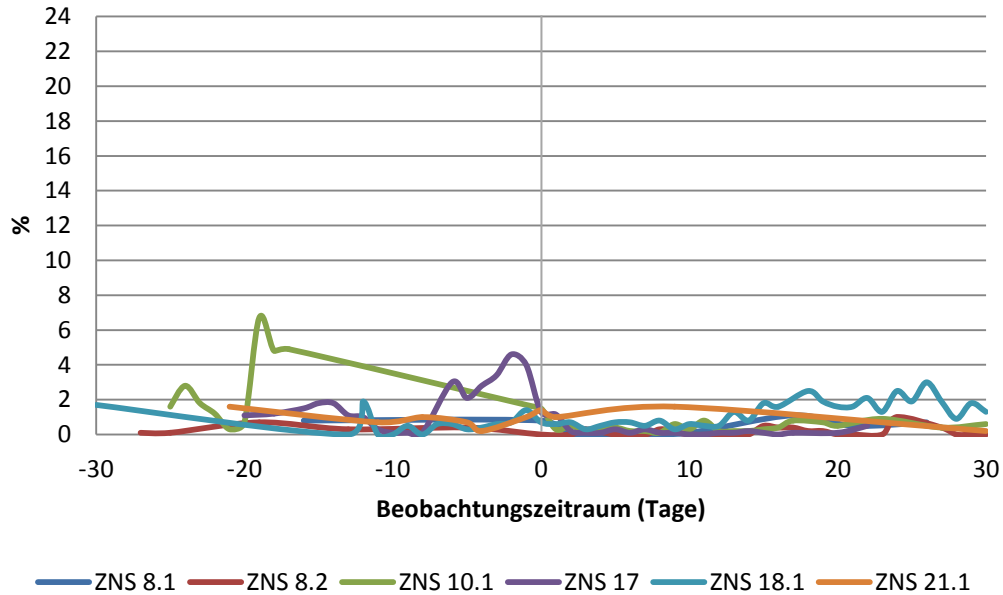


Abbildung 61: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit immunologischen Komplikationen ohne cerebrale GvHD

Leukenzephalopathie - Eosinophile Granulozyten

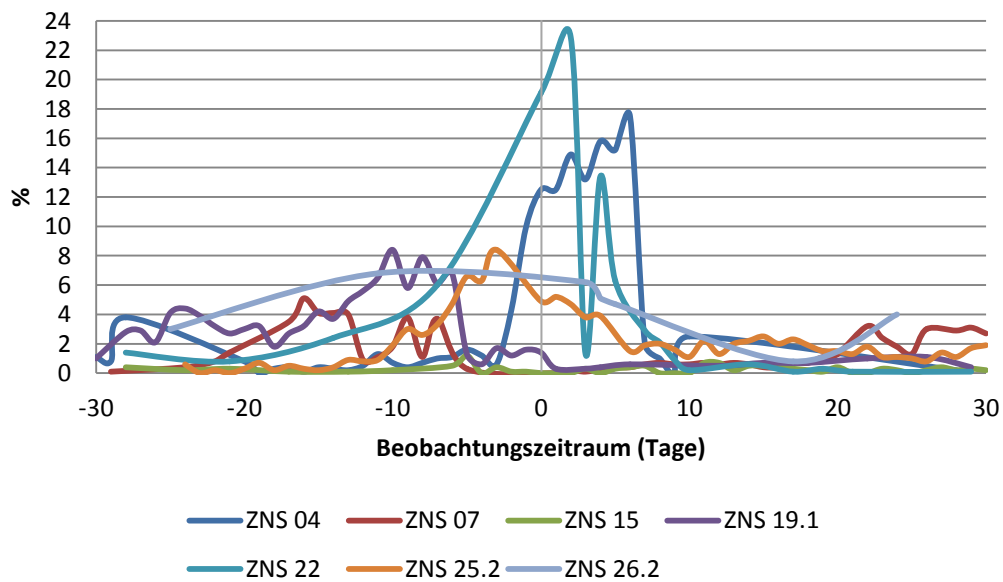


Abbildung 62: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit Leukenzephalopathie

Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie - Eosinophile Granulozyten

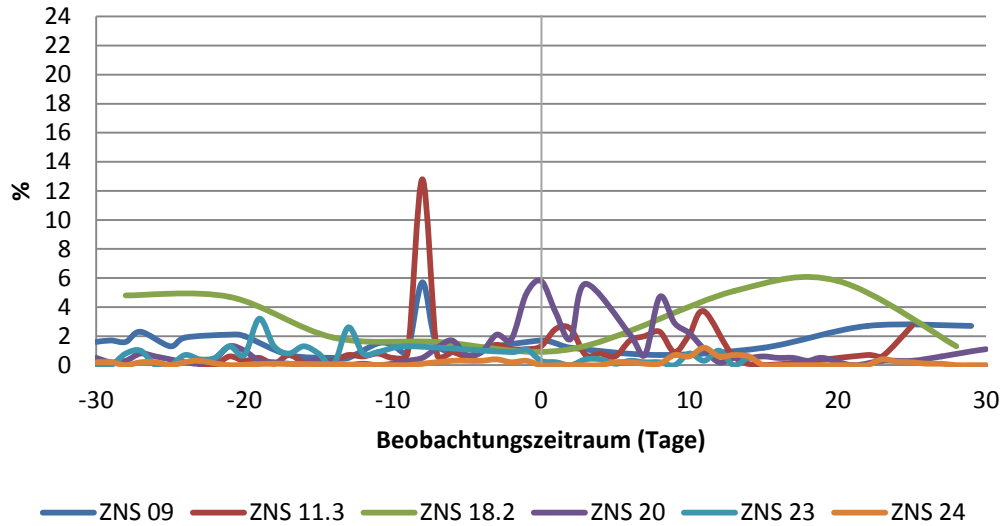


Abbildung 63: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie

vaskuläre Komplikationen - Eosinophile Granulozyten

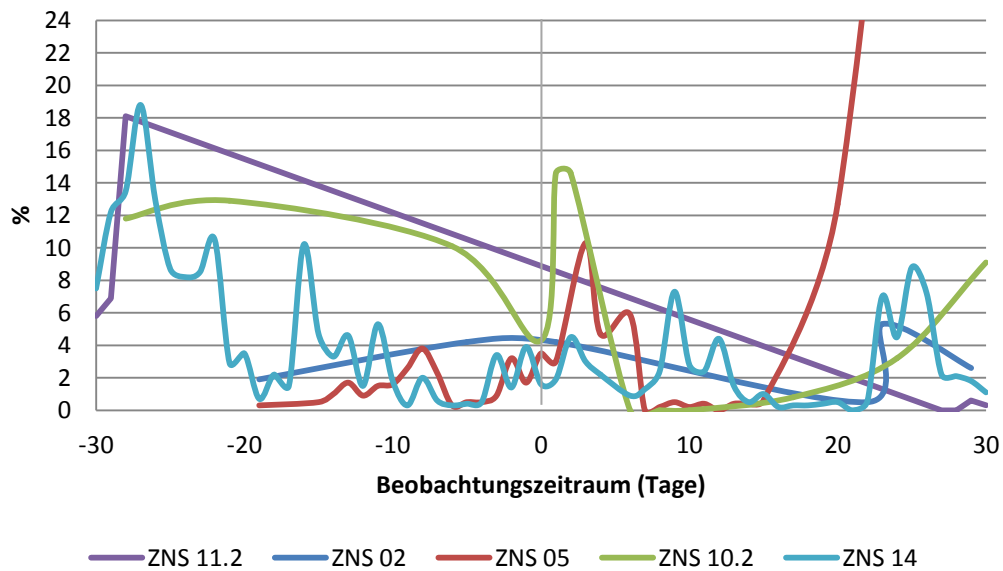


Abbildung 64: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit vaskulären Komplikationen

infektiöse Komplikationen - Eosinophile Granulozyten

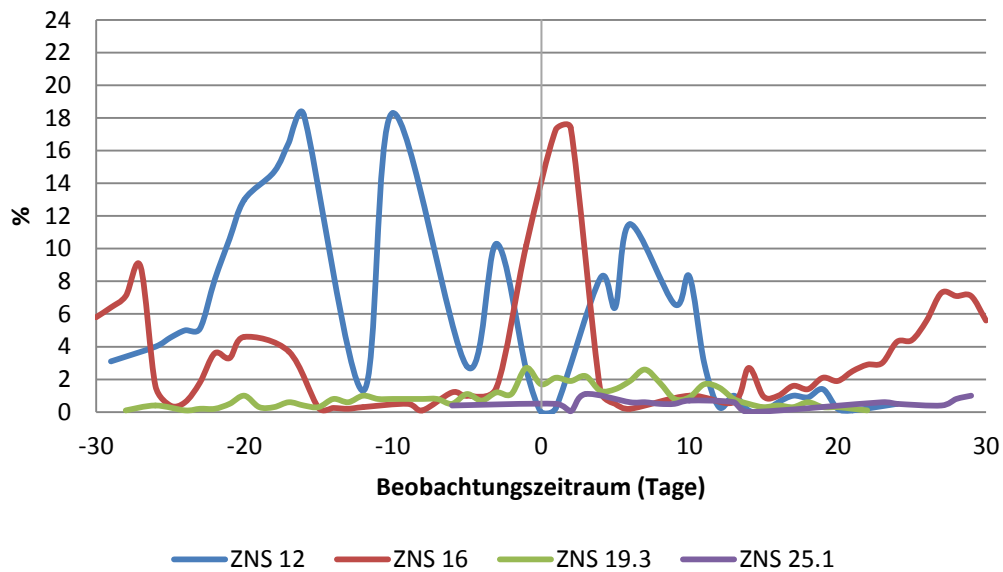


Abbildung 65: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit infektiösen Komplikationen

restliche Komplikationen - Eosinophile Granulozyten

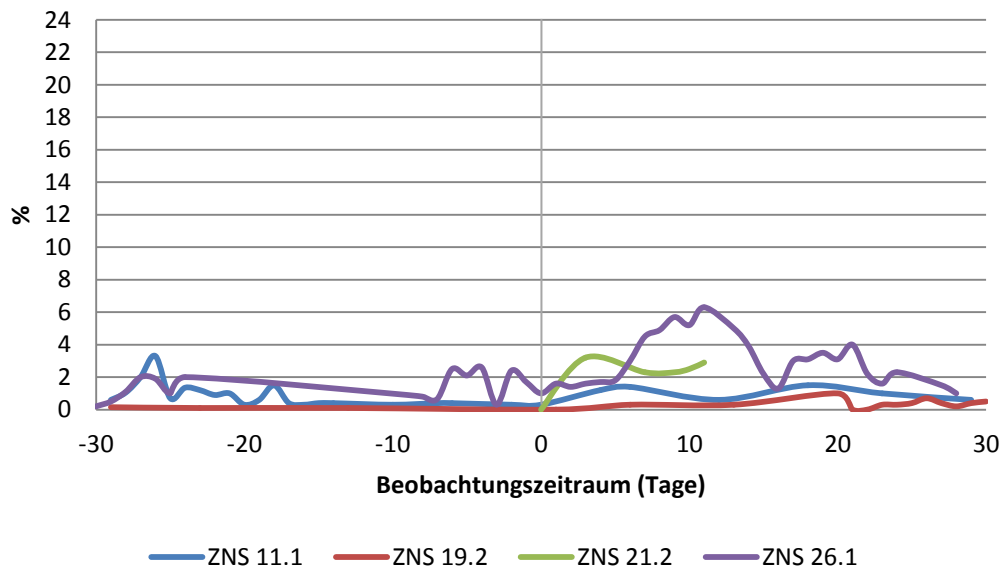


Abbildung 66: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen

Für den Anteil an eosinophilen Granulozyten am Differentialblutbild fällt in vielen Fällen unabhängig von der Einteilung in eine Entitätengruppe ein steiler Anstieg um den Beginn der ZNS-Symptomatik auf. Kurze Zeit später kommt es in diesen Fällen dann zu einem Abfall nach Beginn einer Hochdosissteroidtherapie (ZNS 04, 05, 11.3, 16, 17, 19.1, 22). Daher zeigt sich in der Auswertung der Mittelwerte für den Zeitraum vor und nach Symptombeginn praktisch keine perikomplikative Änderung (mittlere Änderung: Abfall um 0,44%, $p=0,39$) In den übrigen Fällen liegt die Eosinophilenfraktion meist unterhalb oder im unteren Teil des Referenzbereichs (Mittelwert über alle Fälle im Beobachtungszeitraum: 2,3%), was analog den Ergebnissen der Auswertung der Lymphozyten in vielen Fällen vermutlich durch die depletierende Wirkung einer gleichzeitigen Steroidtherapie erklärt werden kann. Nennenswerte Unterschiede zwischen den einzelnen Entitäten lassen sich nicht abgrenzen. Im Fall von ZNS 05 war es an Tag 27 nach Symptombeginn zu einem extremen Anstieg der eosinophilen Granulozyten gekommen (auf absolut 12436/ μ l), was in zeitlichem Zusammenhang mit einer GvHD des Darms und der Haut auftrat.

3.9.5 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

In den folgenden Diagrammen ist der Verlauf des Laborparameters Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) dargestellt.

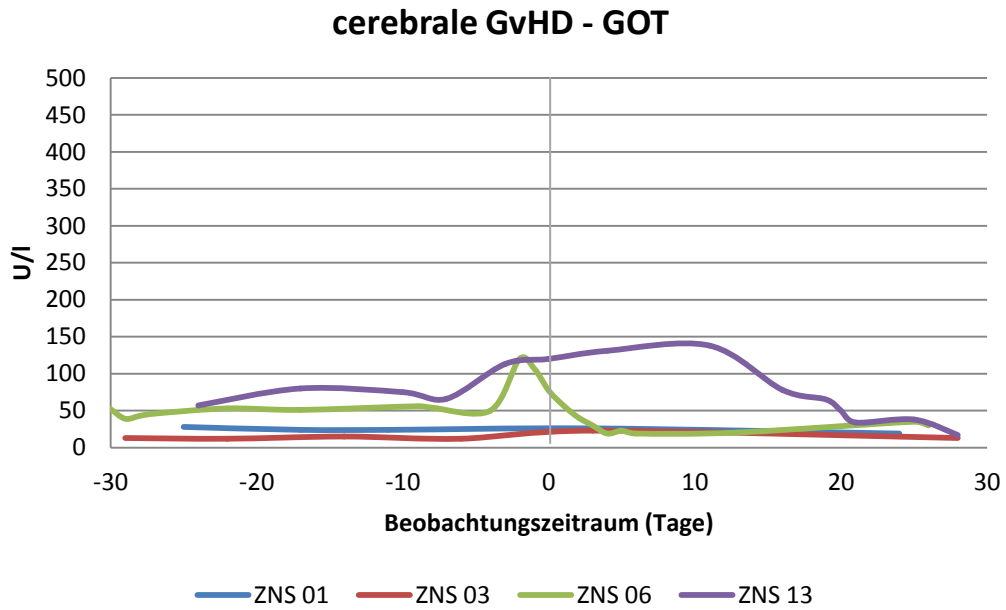


Abbildung 67: Verlauf GOT bei Patienten mit cerebraler GvHD

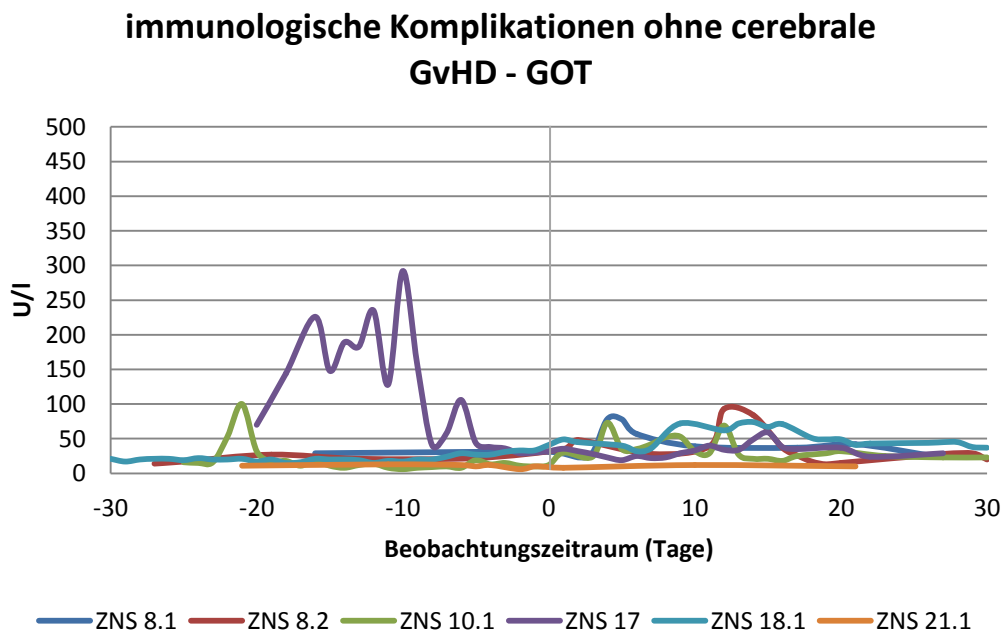


Abbildung 68: Verlauf GOT bei Patienten mit immunologischer Komplikation ohne GvHD

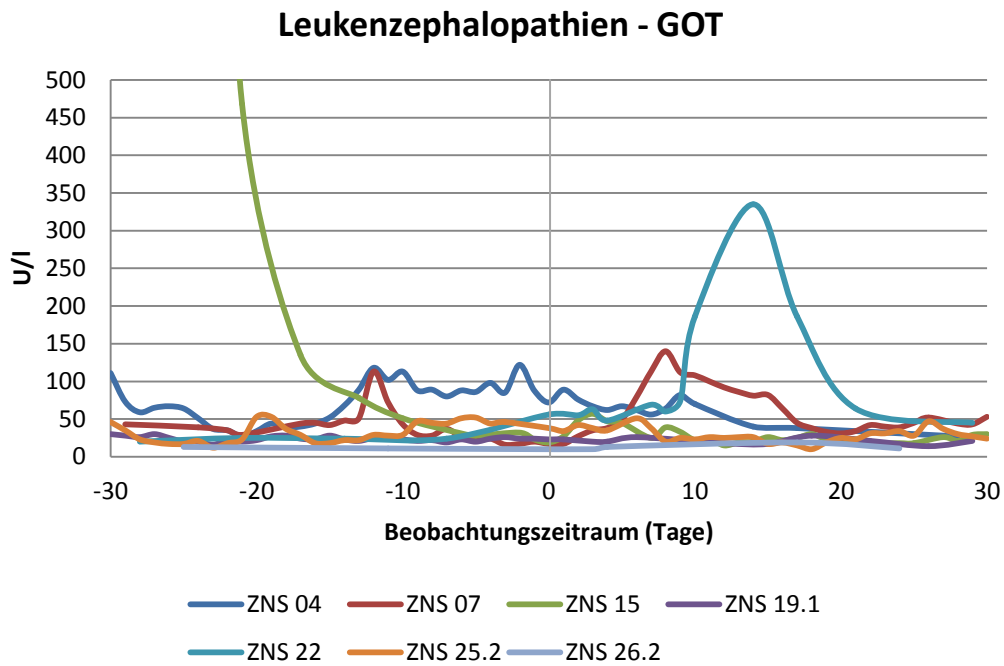


Abbildung 69: Verlauf GOT bei Patienten mit Leukenzephalopathie

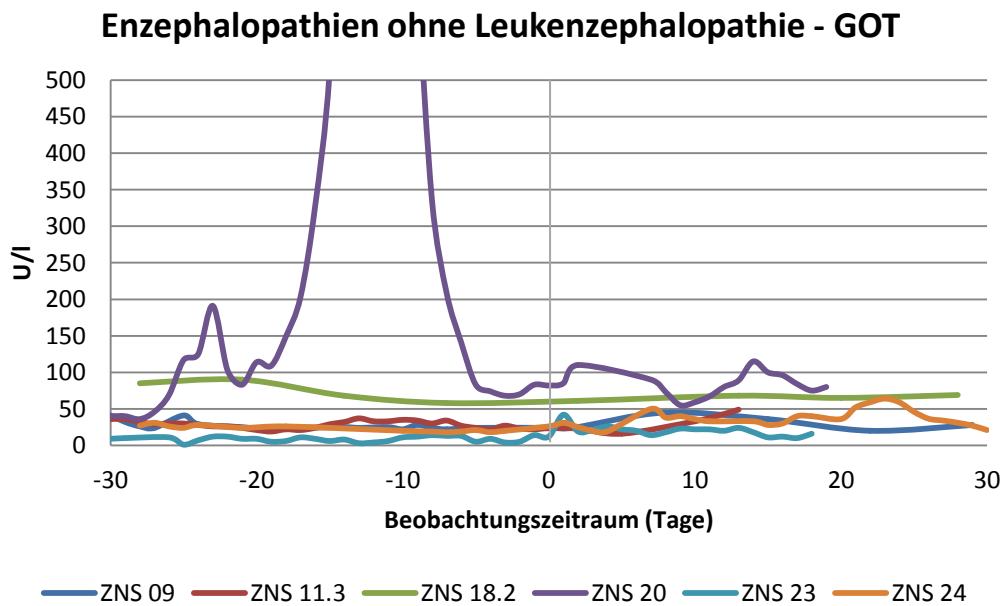


Abbildung 70: Verlauf GOT bei Patienten mit Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie

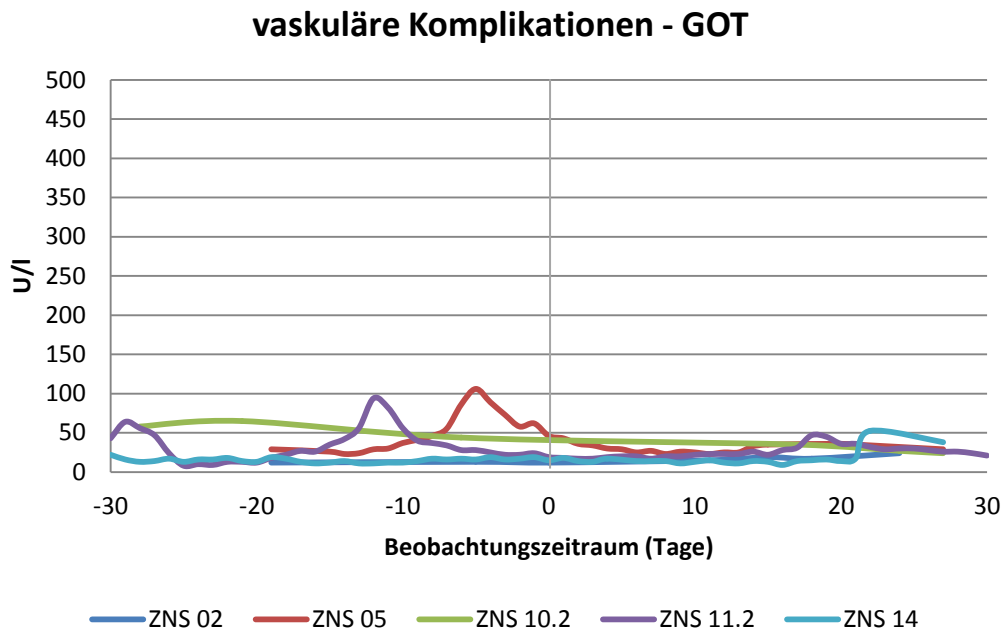


Abbildung 71: Verlauf GOT bei Patienten mit vaskulären Komplikationen

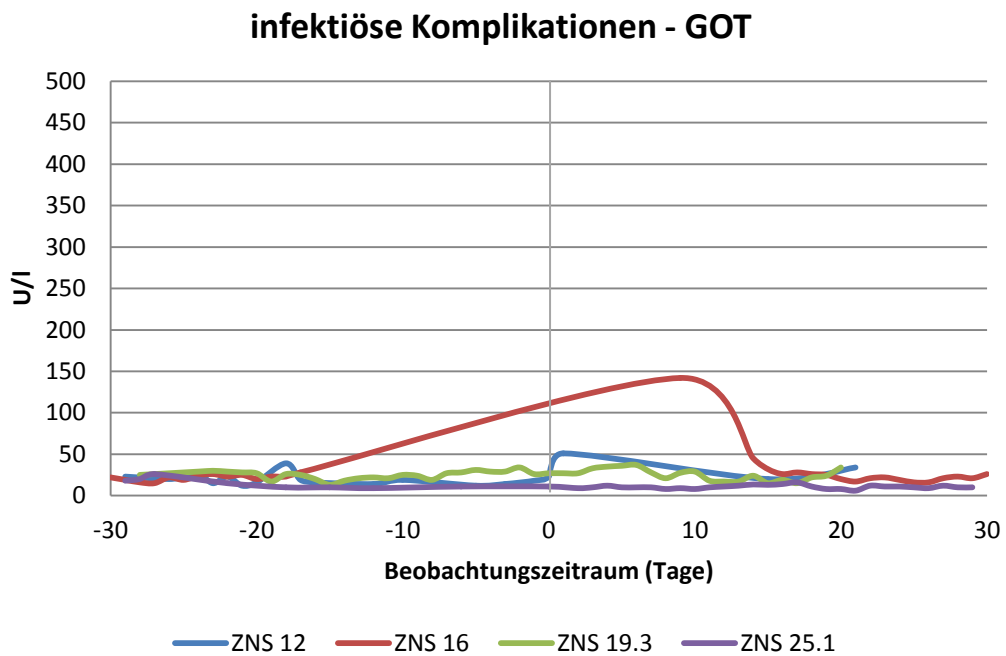


Abbildung 72: Verlauf GOT bei Patienten mit infektiösen Komplikationen

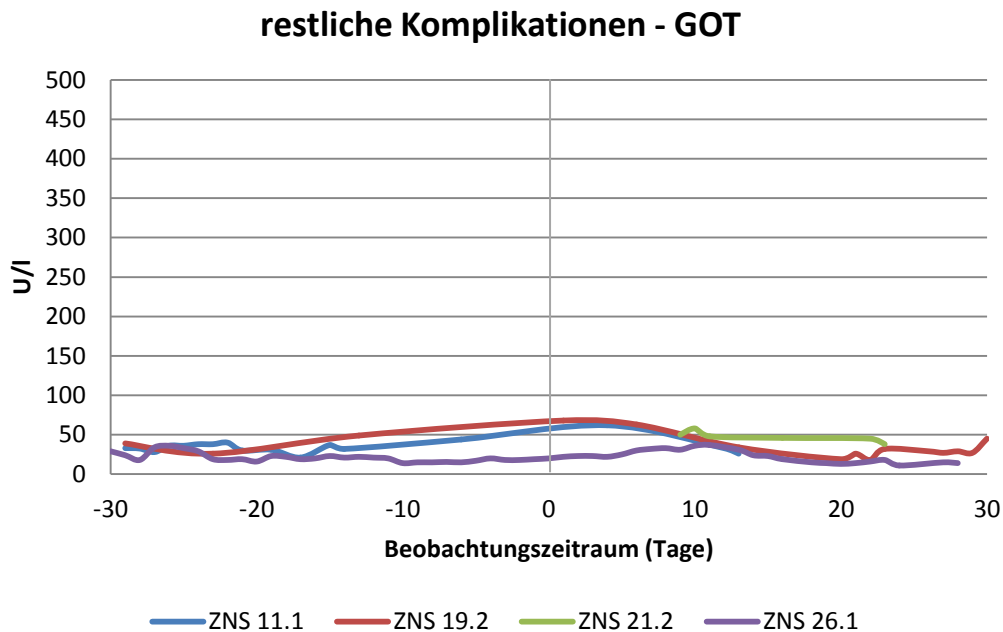


Abbildung 73: Verlauf GOT bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen

Hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der Transaminase GOT zeigt sich unabhängig von der Art der ZNS-Komplikation ein heterogenes Bild. Während es in der überwiegenden Mehrheit der Fälle zu keiner GOT-Erhöhung kommt (Mittelwert über gesamten Beobachtungszeitraum 44,6 U/l, Range: 1 U/l bis 1839 U/l), zeigt sich bei wenigen (5 von 37 Fällen) Patienten ein Anstieg um den Komplikationsbeginn (ZNS 05, 06, 11.2, 13, 20). Insgesamt kam es im Mittel zu einem Abfall der GOT-Werte im Zeitraum nach Symptombeginn um 16,9 U/l ($p= 0,21$, Range: -360,5 U/l bis +80,7 U/l). Lediglich in der Subgruppe der infektiösen sowie bei den restlichen Komplikationen kam es im Mittel zu einem geringgradigen Anstieg der GOT-Werte nach Symptombeginn (infektiöse Komplikationen Anstieg um 2,6 U/l, restliche Komplikationen 1,5 U/l). Ausreißer mit teils sehr hohen GOT-Werten (>200 U/l) lassen sich durch unterschiedliche, von der ZNS-Komplikation wahrscheinlich unabhängige Ursachen erklären. So lässt sich die ausgeprägte GOT-Erhöhung im Fall von ZNS 20 auf eine PTLD (*post-transplant lymphoproliferative disorder*) bei EBV-

3. Ergebnisse

Infektion mit massiver Zunahme der Lebergröße zurückführen, wohingegen bei ZNS 17 eine ausgeprägte Hämolyse im Rahmen der Grunderkrankung (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) ursächlich war. Die bei ZNS 22 und 15 gemessenen stark erhöhten GOT-Werte lassen sich am ehesten auf eine GvHD der Leber zurückführen.

3.9.6 Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Im Folgenden sind die zeitlichen Verläufe des Laborparameters Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im Beobachtungszeitraum um den Beginn der ZNS-Symptomatik dargestellt.

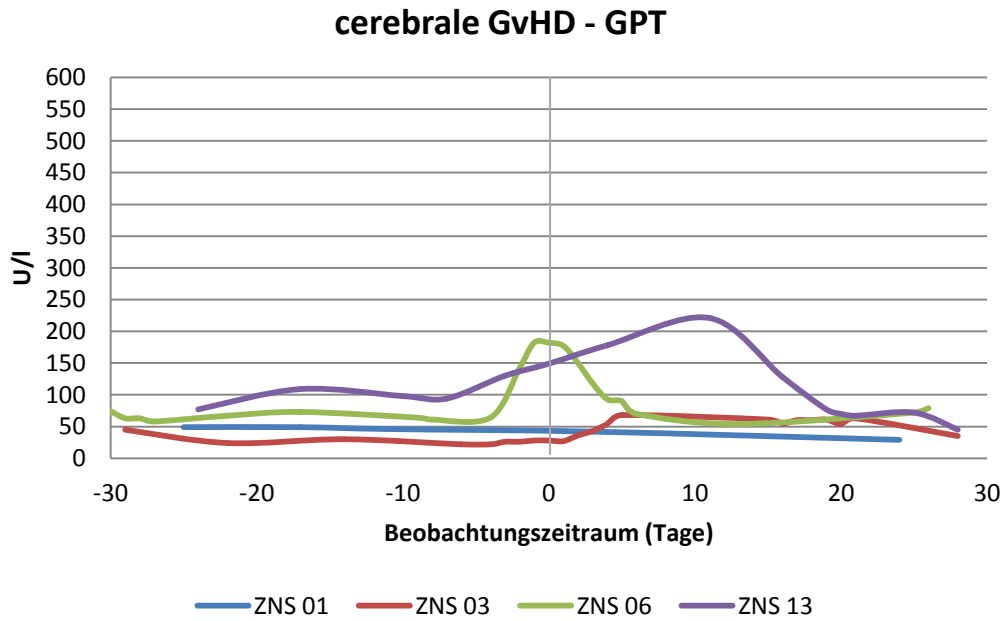


Abbildung 74: Verlauf GPT bei Patienten mit cerebraler GvHD

immunologische Komplikationen ohne cerebrale GvHD - GPT

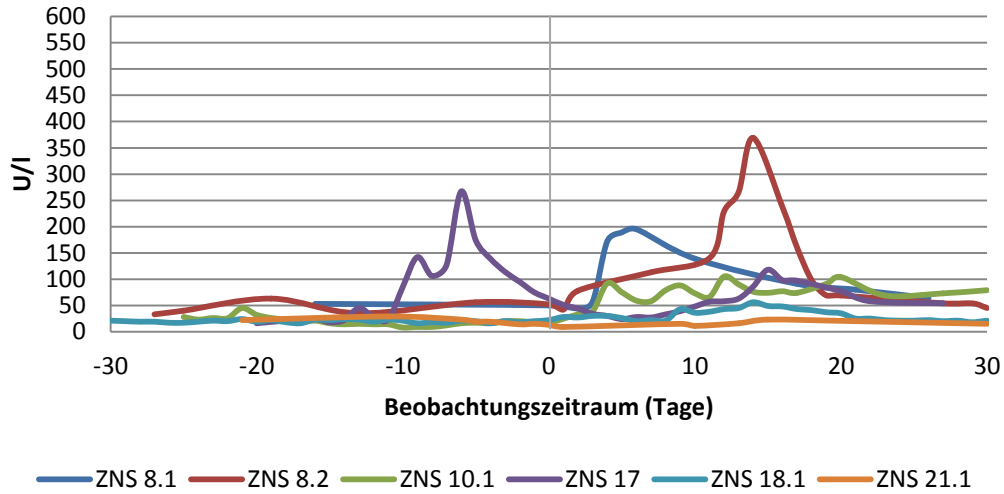


Abbildung 75: Verlauf GPT bei Patienten mit immunologischen Komplikationen ohne cerebrale GvHD

Leukenzephalopathien - GPT

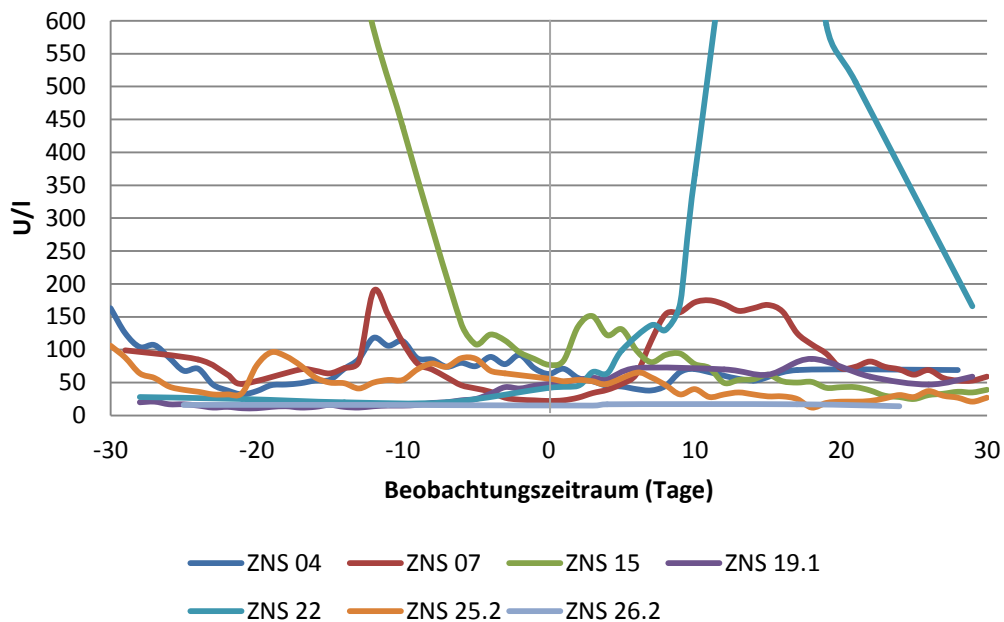


Abbildung 76: Verlauf GPT bei Patienten mit Leukenzephalopathie

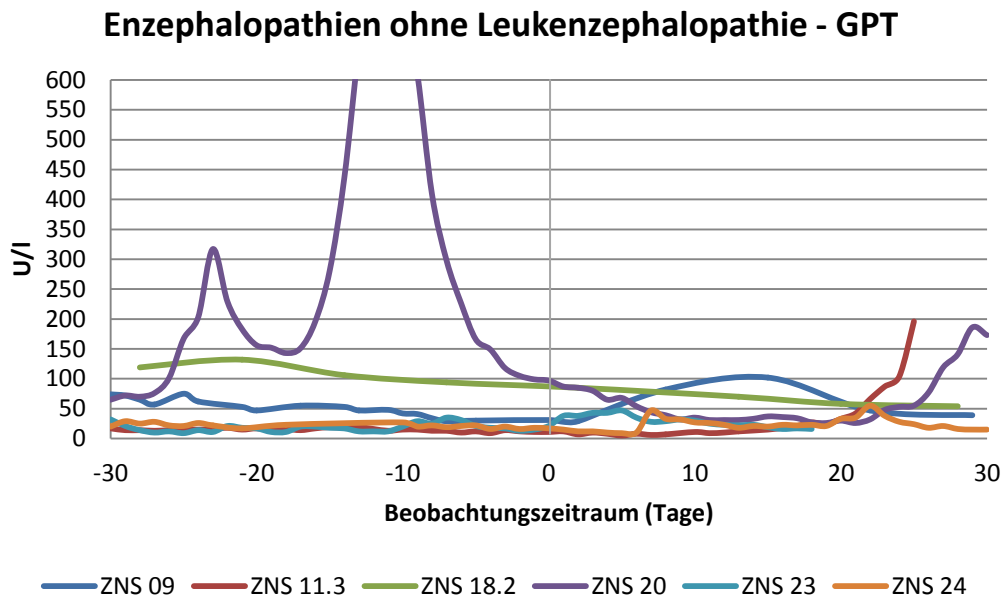


Abbildung 77: Verlauf GPT bei Patienten mit Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie

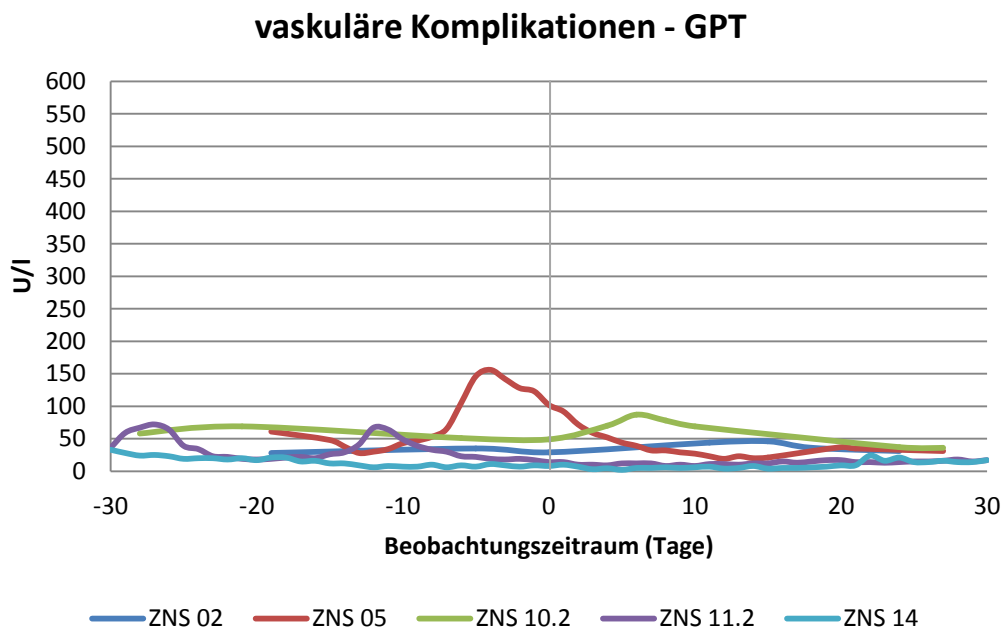


Abbildung 78: Verlauf GPT bei Patienten mit vaskulären Komplikationen

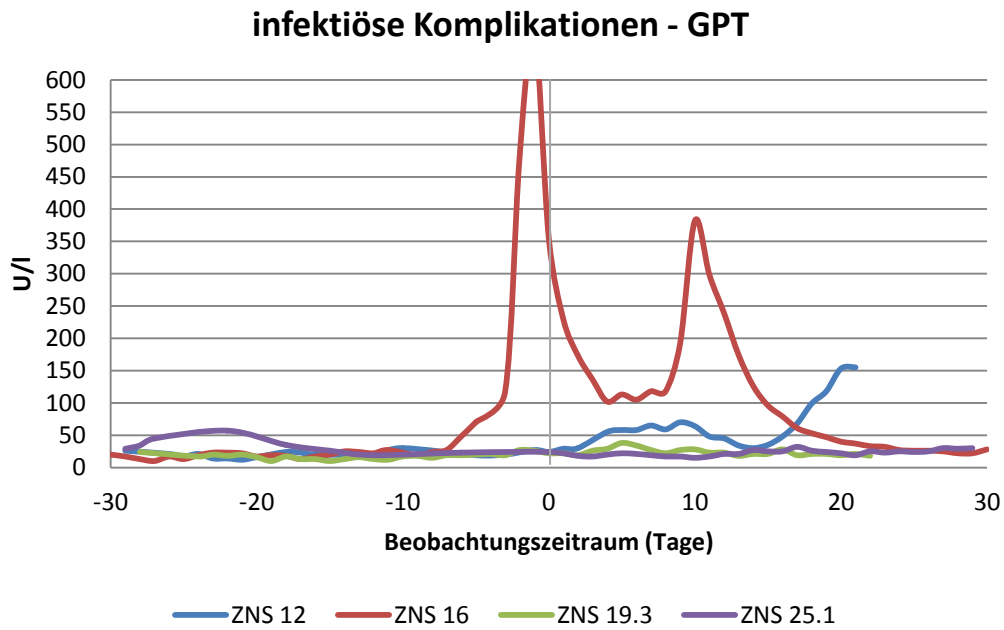


Abbildung 79: Verlauf GPT bei Patienten mit infektiösen Komplikationen

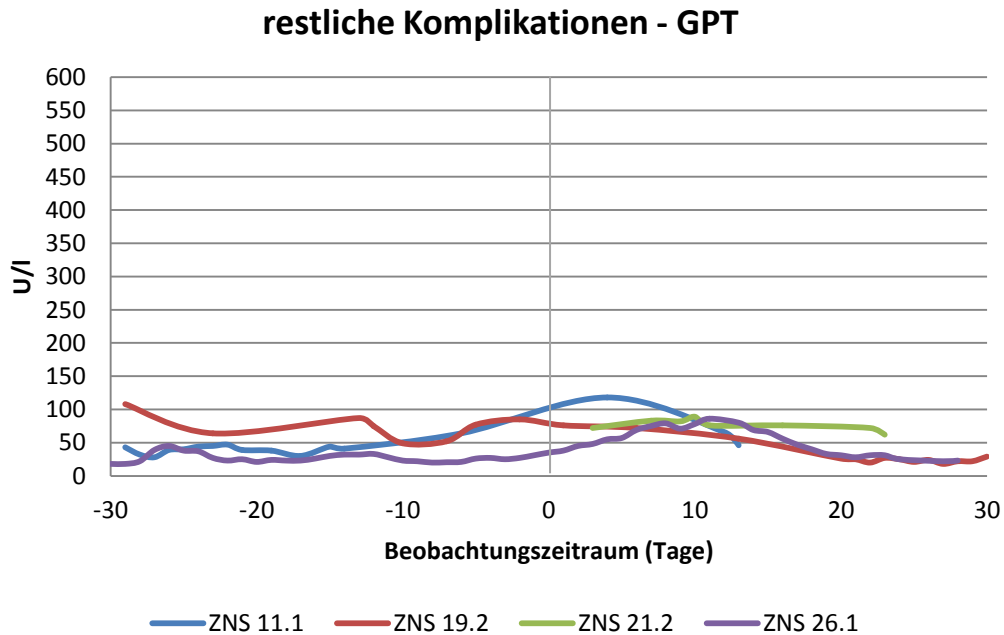


Abbildung 80: Verlauf GPT bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen

Analog zum Verlauf der GOT zeigt sich für die GPT unabhängig der zugeordneten Komplikationsgruppe ein heterogenes Bild mit teils ausgeprägten Abweichungen vom Referenzbereich (Mittelwert im Beobachtungszeitraum: 65 U/l, Range: 2 U/l bis 3511 U/l). Analog zur Auswertung der GOT lassen sich auch hier Anstiege der GPT-Aktivität im Serum um den Beginn der ZNS-Symptomatik feststellen (ZNS 03, 05, 06, 07, 8.1, 8.2, 09, 11.1, 13, 17). Während sich dies in manchen Fällen auf eine Leberschädigung durch die in diesem Zeitraum applizierte Konditionierungstherapie (ZNS 05 und ZNS 17) oder eine GvHD der Leber (ZNS 8.2) zurückführen lässt, bleibt dieser GPT-Anstieg um den Symptombeginn in den meisten Fällen jedoch unklar. Eine mögliche Ursache könnte das Hinzukommen vieler zusätzlicher und oftmals potentiell hepatotoxischer Medikamente (v.a. Antimykotika, Virustatika, Antibiotika) als Reaktion auf die klinische Verschlechterung und Beginn der ZNS-Symptomatik sein. Ausreißer nach oben gehen mit einer ausgeprägten Erhöhung der GOT einher und sind mit Ausnahme von ZNS 16 (GPT-Erhöhung am ehesten im Rahmen eines Multiorganversagens bei Sepsis) im Kapitel 3.9.5 beschrieben. Vergleicht man die GPT-Werte im Zeitraum vor und nach Beginn der ZNS-Symptomatik, so zeigt sich im Mittel ein Abfall um durchschnittlich 18 U/l ($p=0,54$; Range: -940 U/l bis +284 U/l) innerhalb 30 Tage nach Symptombeginn. Lediglich bei immunologischen (mittlere Änderung 22 U/l, $p=0,08$) und vaskulären Komplikationen (mittlere Änderung 13 U/l, $p=0,39$) kann ein Anstieg der GPT-Werte im Zeitraum nach Symptombeginn festgestellt werden.

3.9.7 γ -Glutamyltransferase (γ -GT)

Analog zu den Transaminasen ist in den folgenden Diagrammen der zeitliche Verlauf des Laborwertes γ -Glutamyltransferase (γ -GT) für die untersuchten Fälle dargestellt.

3. Ergebnisse

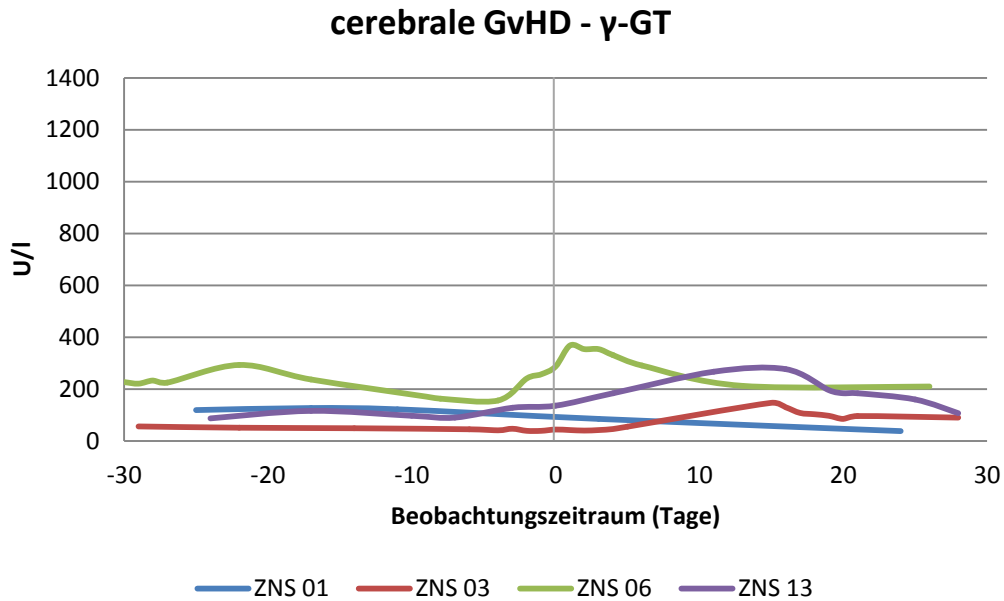


Abbildung 81: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit cerebraler GvHD

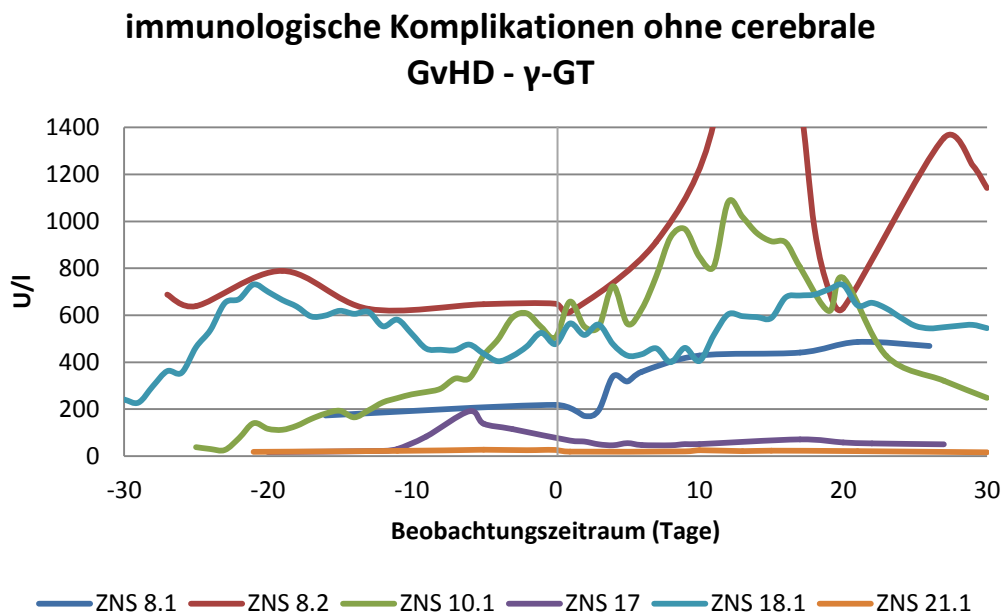


Abbildung 82: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit immunologischen Komplikationen ohne cerebrale GvHD

3. Ergebnisse

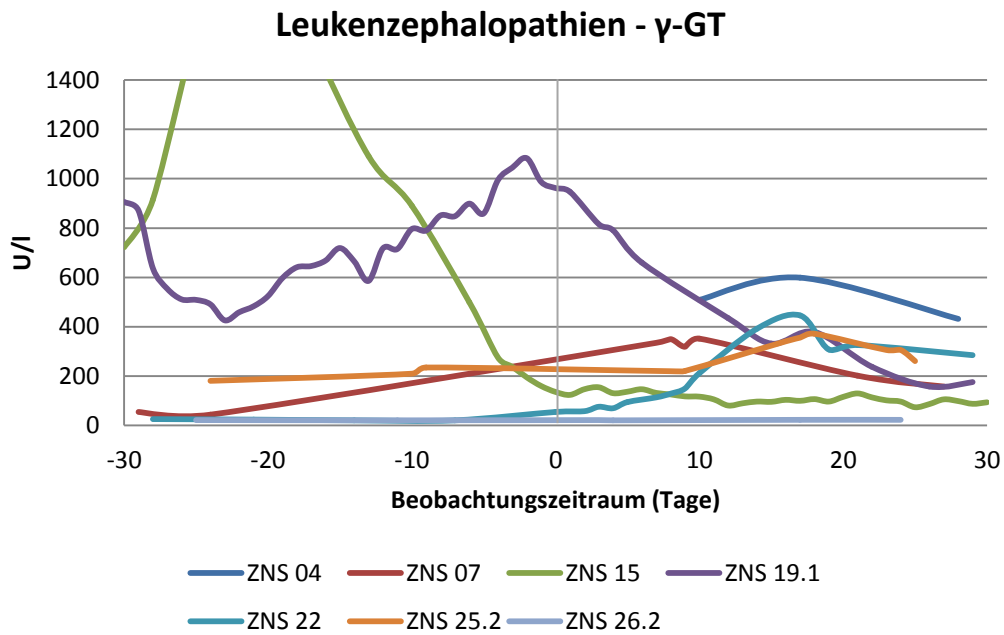


Abbildung 83: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit Leukenzephalopathie

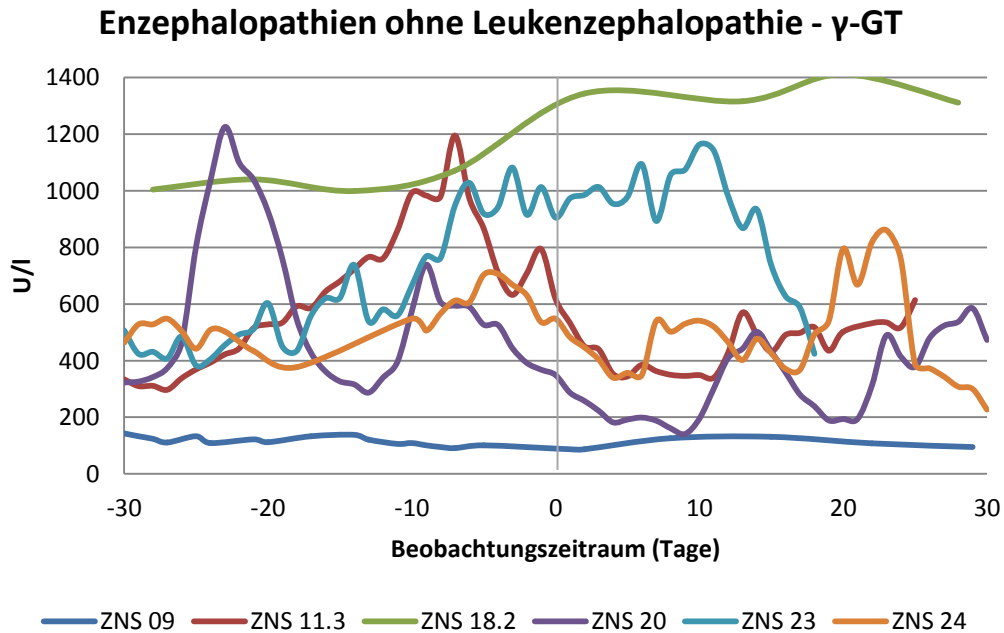


Abbildung 84: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie

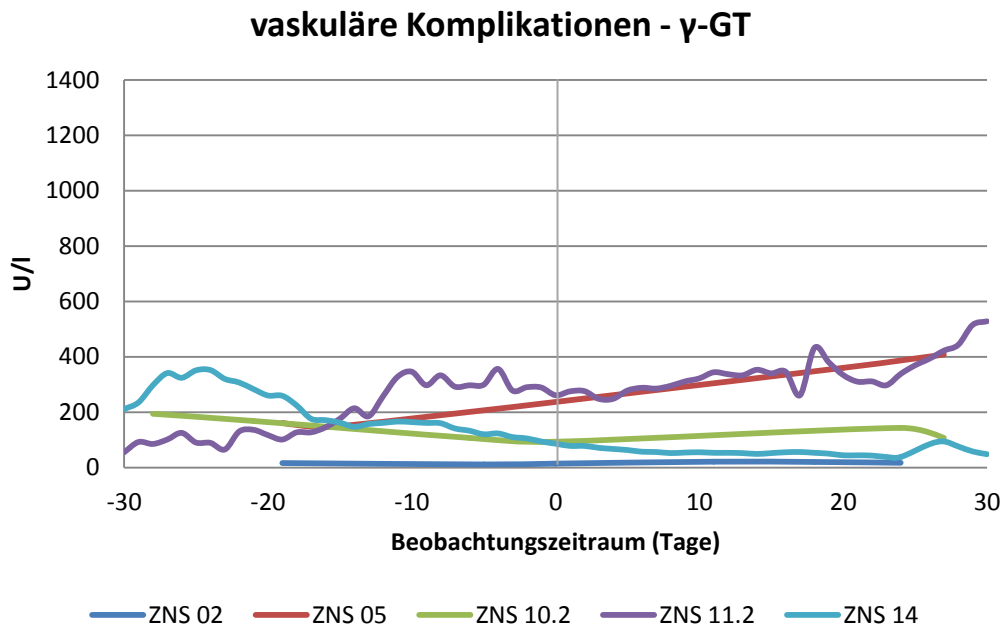


Abbildung 85: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit vaskulären Komplikationen

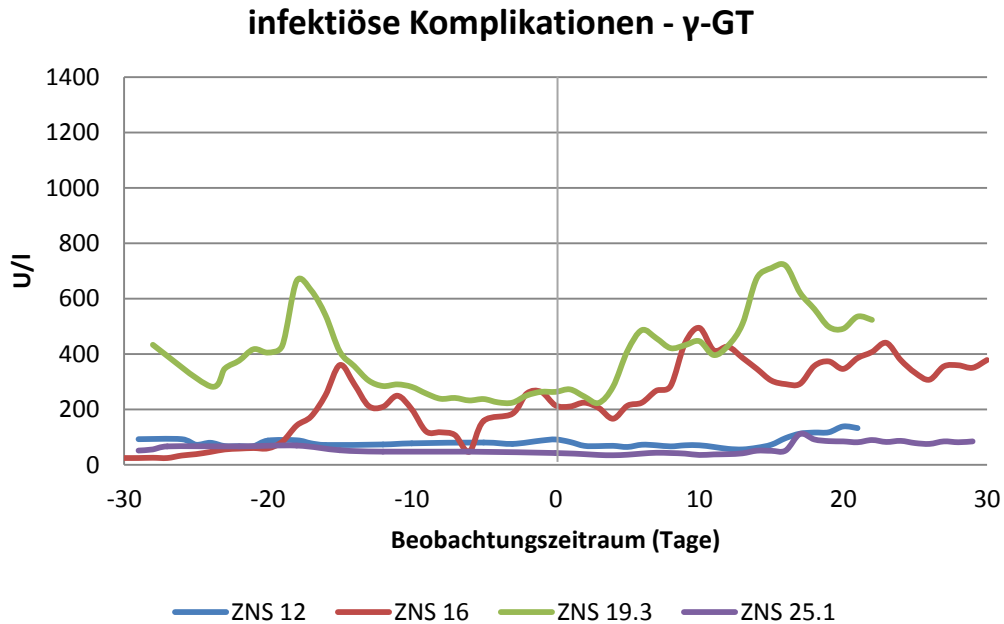


Abbildung 86: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit infektiösen Komplikationen

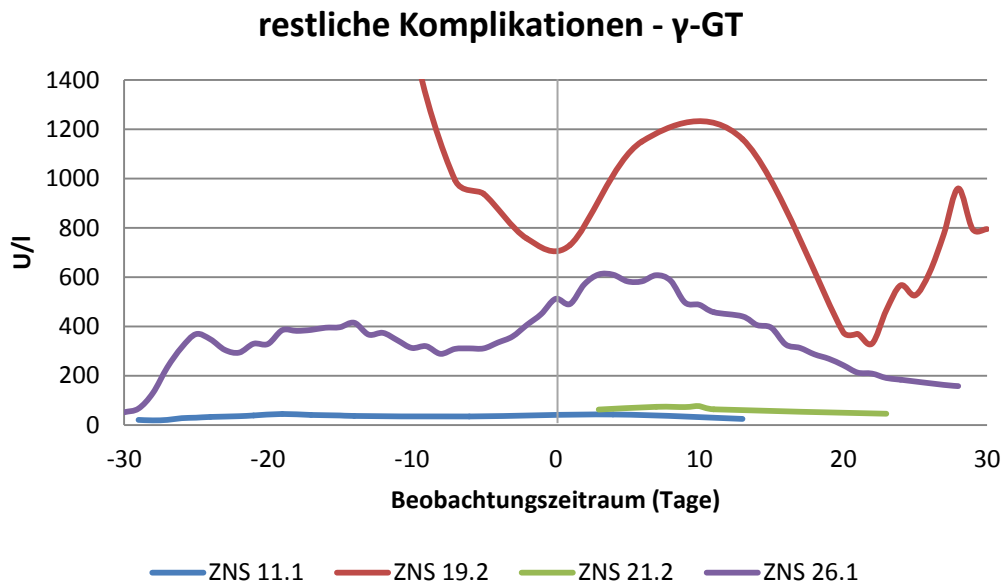


Abbildung 87: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen

Die γ -GT verläuft in fast allen Beobachtungszeiträumen oberhalb des Referenzbereichs (Mittelwert über gesamten Beobachtungszeitraum: 386 U/l, Range: 11 U/l bis 2664 U/l) ohne Bezug zum Beginn der ZNS-Symptomatik, was möglicherweise in vielen Fällen auf eine medikamentös-toxische Leberschädigung bei meist vielfältiger Medikation zurückzuführen ist. Stark ausgeprägte Erhöhungen gehen häufig mit Erhöhungen der Transaminasen, in erster Linie der GPT, einher, deren Ursachen bereits im Kapitel 3.9.6 beschrieben sind. Insgesamt zeigt sich ein geringgradiger Anstieg der γ -GT im Zeitraum nach Beginn der ZNS-Symptomatik um im Mittel 19 U/l ($p=0,69$, Range: -997 U/l bis +577 U/l), welcher in der Gruppe der immunlogischen Komplikationen am ausgeprägtesten ist (mittlerer Anstieg um 137 U/l, $p=0,07$, Range: -61 U/l bis 577 U/l). Auffallend ist auch, dass Patienten mit Enzephalopathien in nahezu allen Fällen stark erhöhte (im Mittel 438 U/l) γ -GT-Werte aufweisen.

3.9.8 Creatinkinase (CK)

Im Folgenden sind die Verläufe des Laborparameters Creatinkinase (CK) graphisch aufgetragen. Es ist zu beachten, dass die CK in vielen Fällen nur an wenigen Tagen im Beobachtungszeitraum bestimmt wurde und in manchen Fällen (ZNS 01, 17, 25.2, 23, 26.1) sogar kein einziger Wert während des Beobachtungszeitraums bestimmt wurde.

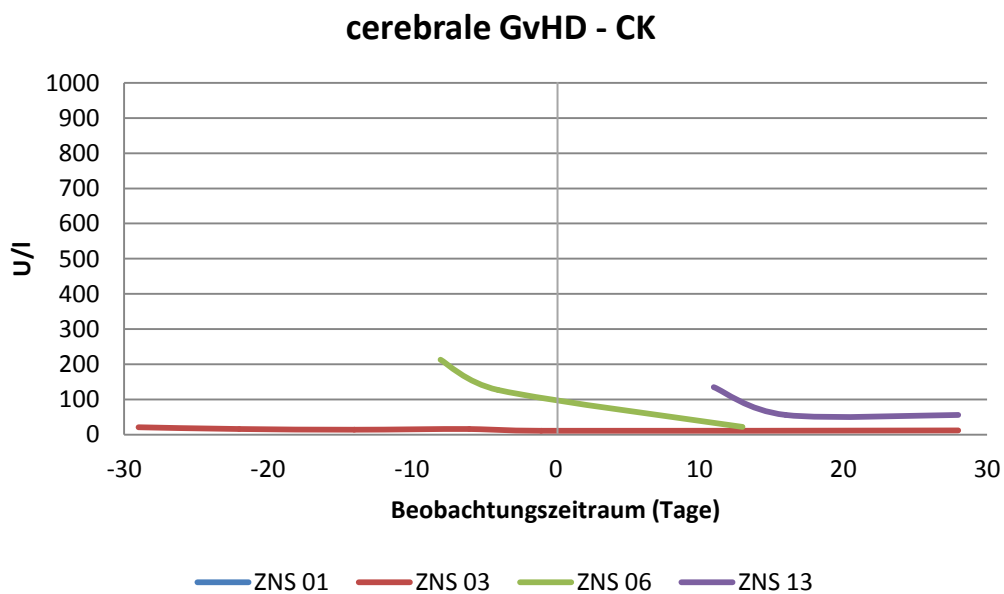


Abbildung 88: Verlauf CK bei Patienten mit cerebraler GvHD

immunologische Komplikationen ohne cerebrale GvHD - CK

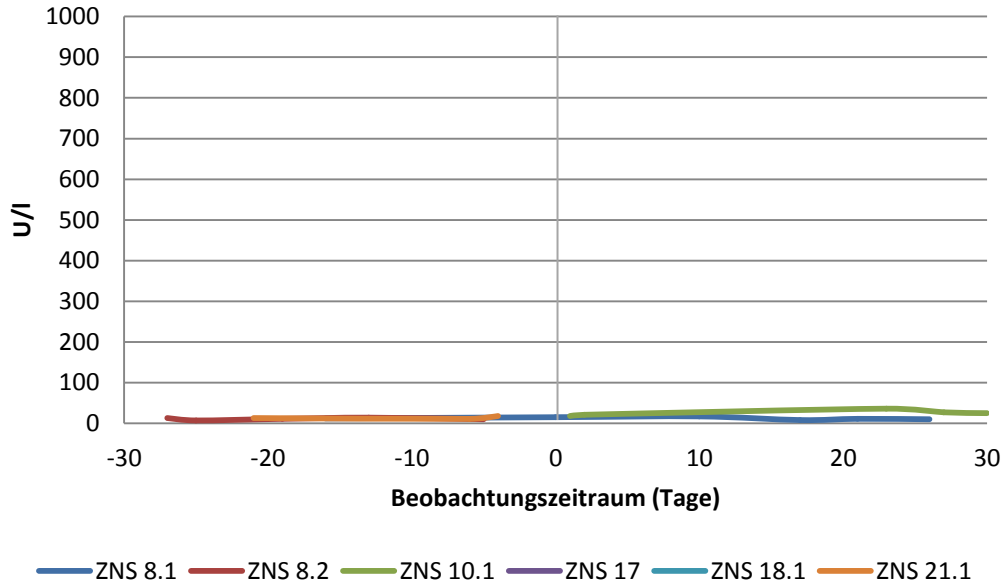


Abbildung 89: Verlauf CK bei Patienten mit immunologischen Komplikationen ohne cerebrale GvHD

Leukenzephalopathien - CK

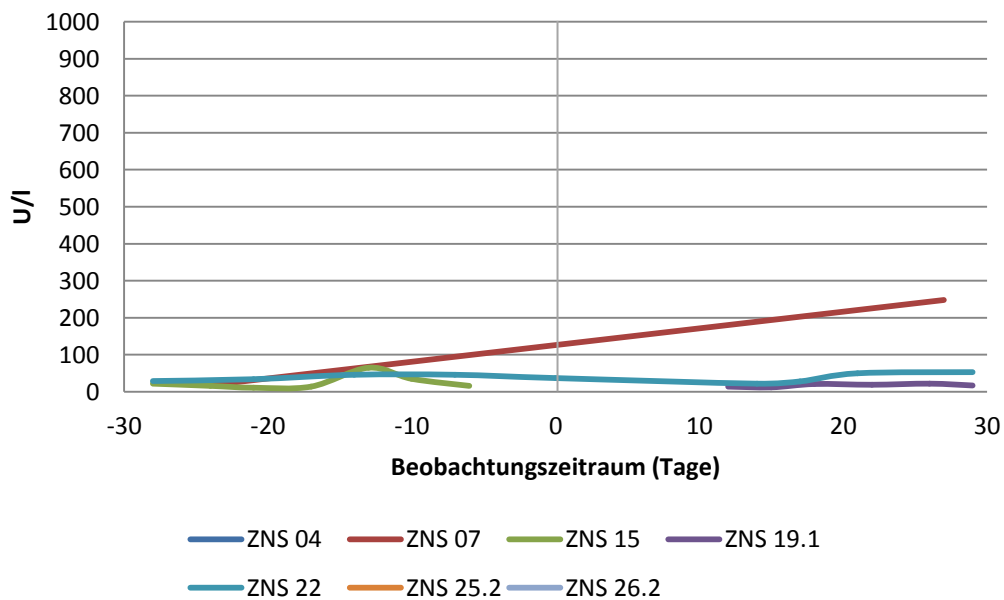


Abbildung 90: Verlauf CK bei Patienten mit Leukenzephalopathien

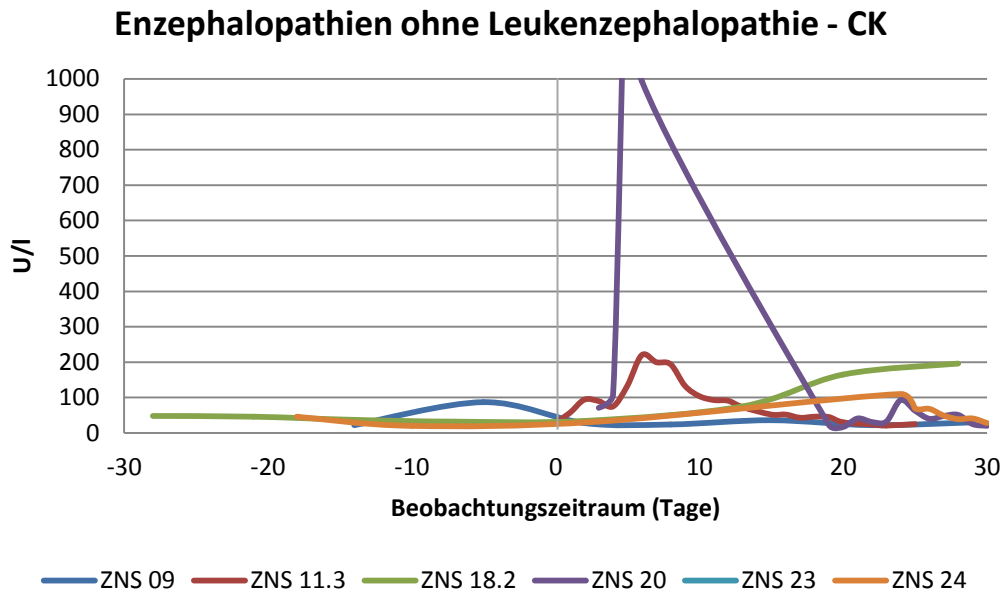


Abbildung 91: Verlauf CK bei Patienten mit Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie

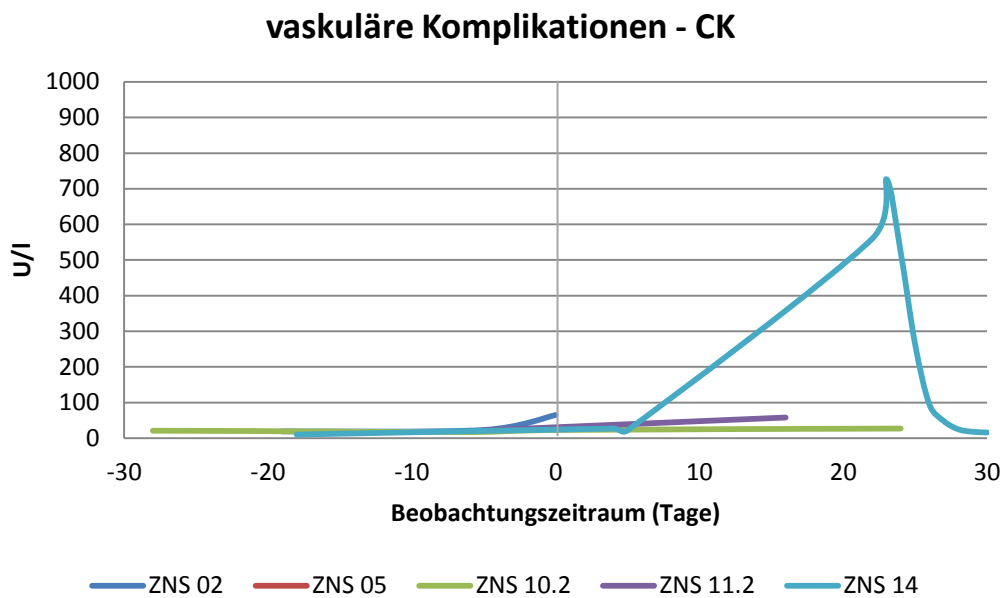


Abbildung 92: Verlauf CK bei Patienten mit vaskulären Komplikationen

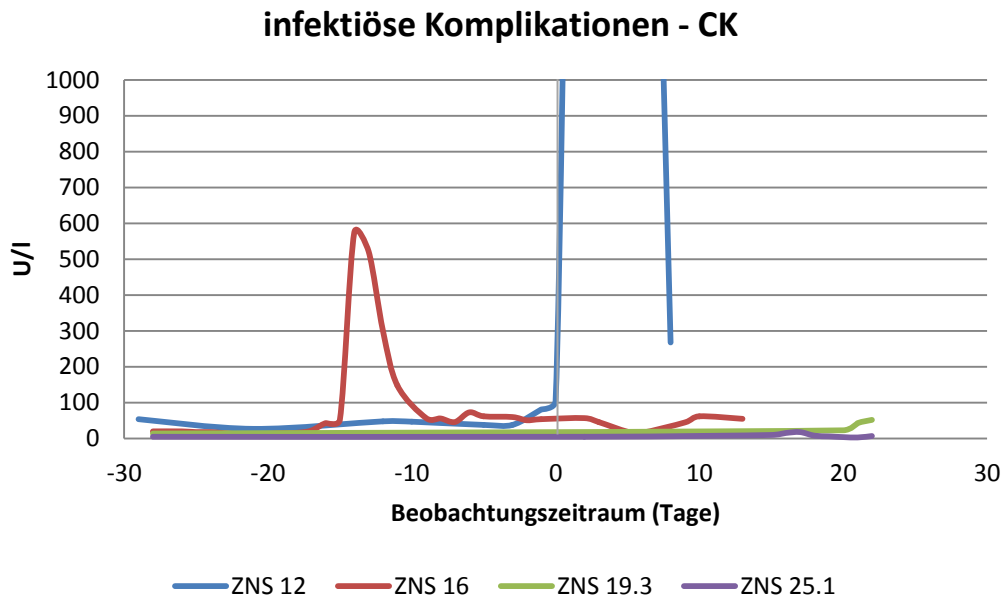


Abbildung 93: Verlauf CK bei Patienten mit infektiösen Komplikationen

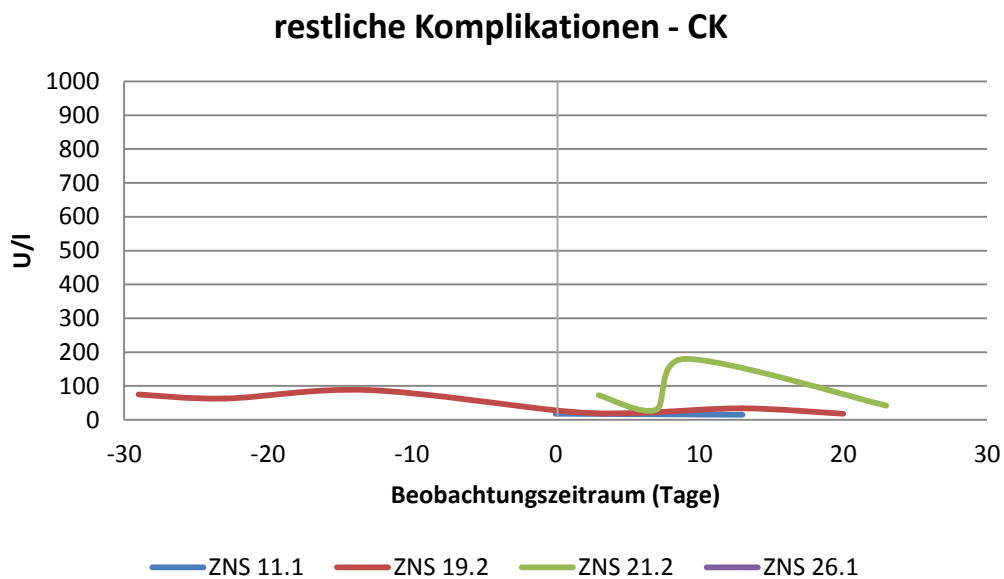


Abbildung 94: Verlauf CK bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen

Der Verlauf der Creatinkinase (CK) bewegt sich in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des Referenzbereichs (Mittelwert über gesamten Beobachtungszeitraum: 142 U/l; Median: 30 U/l; Range: 3 U/l bis 4620

U/l). Unabhängig von der stattgehabten ZNS-Komplikation kommt es jedoch zu einzelnen Ausreißern (erhöhte Werte bis 4620 U/l bei ZNS 12). Diese sind vermutlich durch vermehrten Zelluntergang infolge rezidivierender cerebraler Krampfanfälle (ZNS 12), eines Status epilepticus (ZNS 14), einer Tetraplegie bei Critical-Illness-Polyneuropathie (ZNS 16) sowie einem mehrere Tage andauernden Koma (ZNS 20) mit konsekutivem Muskelzerfall zu erklären.

3.10 Überlebensanalyse

Die untersuchten Patienten zeigen ein medianes Überleben von 42 Monaten nach Erstdiagnose der zur Transplantation führenden Grunderkrankung, wobei nur ein Drittel der Patienten zum Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben war. Nach Stammzelltransplantation beträgt das mediane Überleben 19 Monate, während die mediane Überlebenszeit nach Beginn einer Komplikation im zentralen Nervensystem nur noch 12 Monate beträgt. Die folgenden Abbildungen stellen die zugrunde liegenden Auswertungen nach der Kaplan-Meier-Methode graphisch dar.

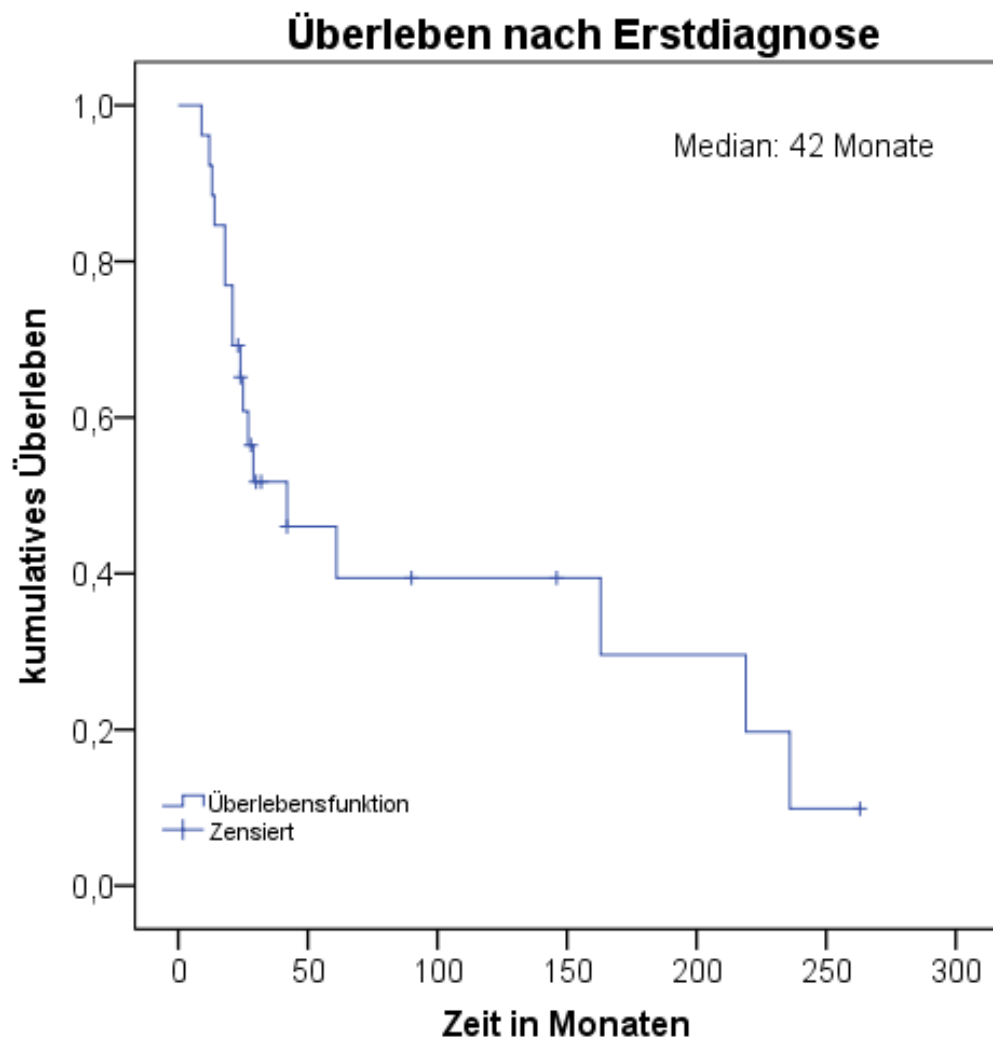


Abbildung 95: Überleben nach Erstdiagnose

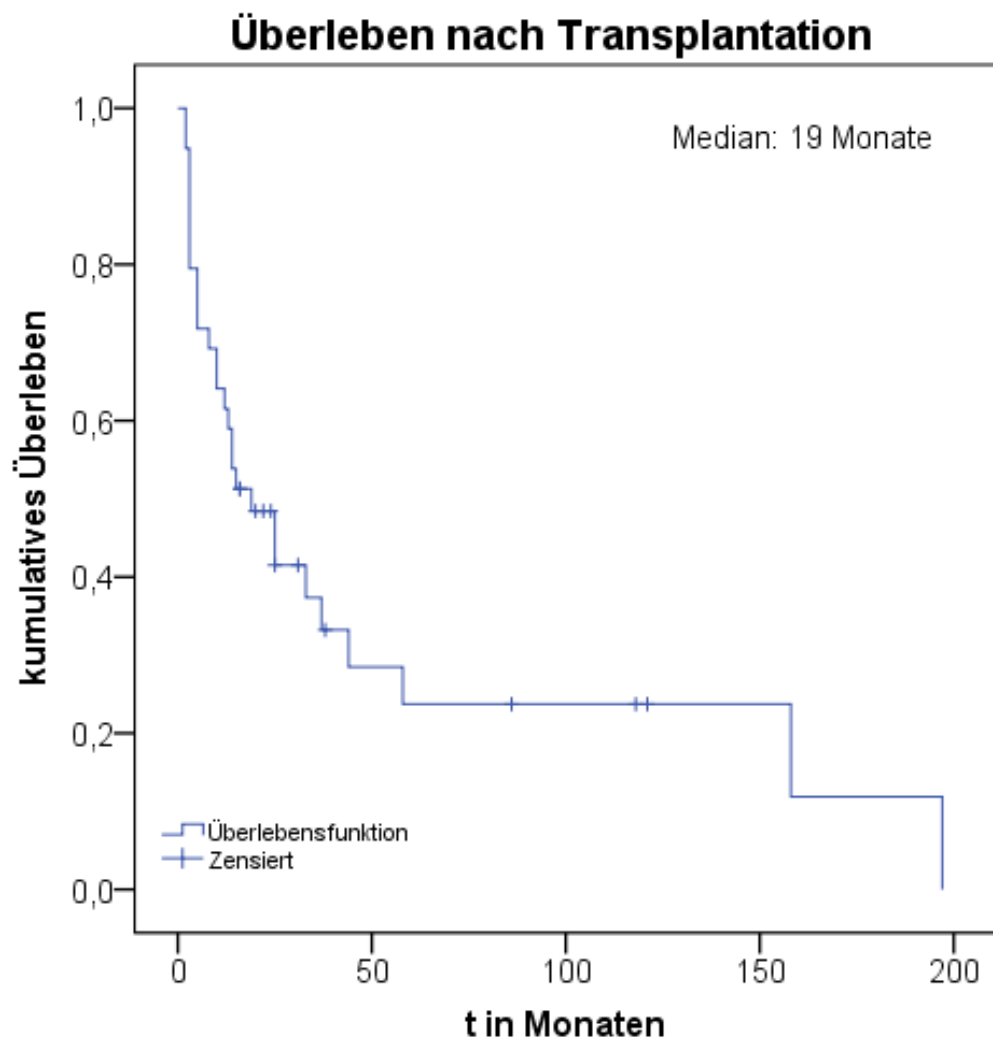


Abbildung 96: Überleben nach SZT

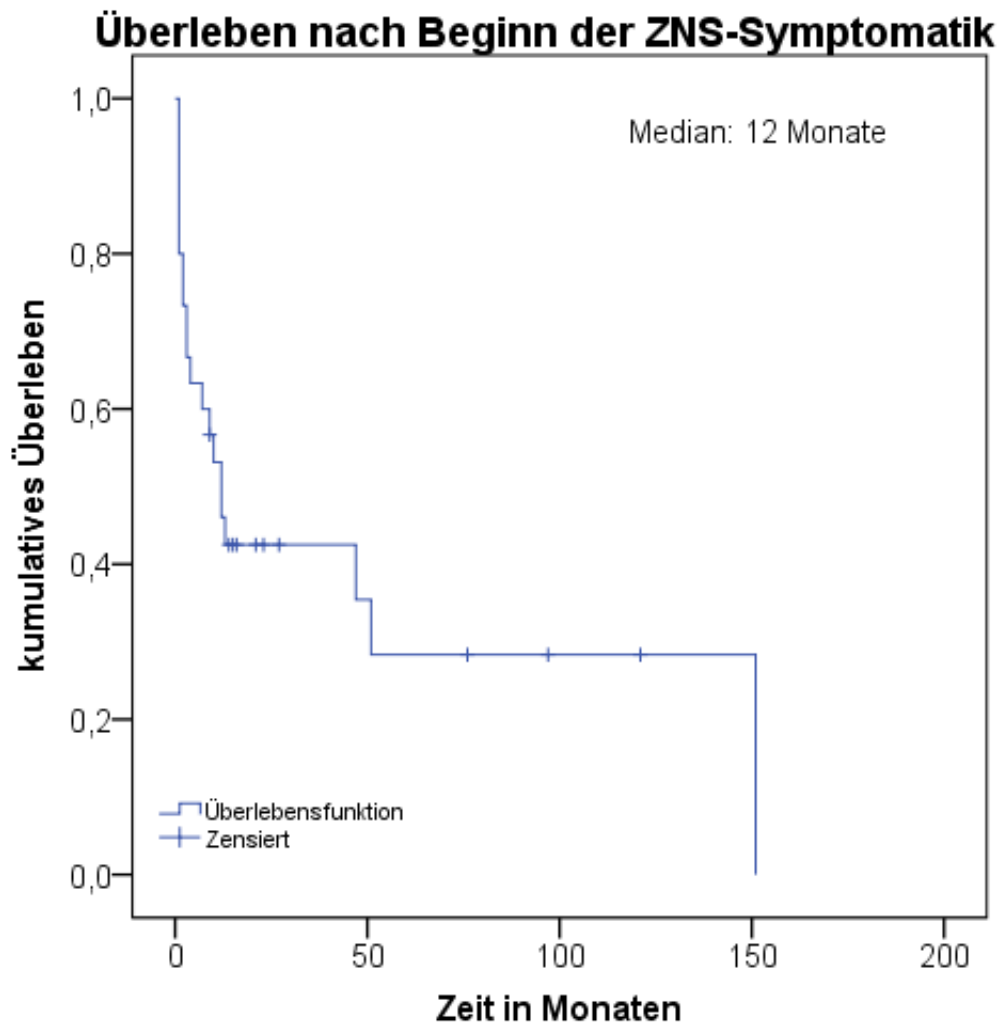


Abbildung 97: Überleben nach Beginn der ZNS-Symptomatik

Betrachtet man das Überleben in Abhängigkeit der Entität der ZNS-Komplikation so ergeben sich deutliche Unterschiede. So waren alle Patienten, die eine vaskuläre oder degenerative Manifestationsform einer zentralnervösen Komplikation erlitten, zum Ende des Beobachtungszeitraums verstorben, während 73% der Patienten, die eine immunologisch vermittelte Manifestationsform aufwiesen, noch am Leben waren.

Bei 7 der 17 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten (41%) war die Todesursache eine Komplikation mit Manifestation im zentralen Nervensystem, während sich bei lediglich einem der 27 Patienten eine vollständige Rückbildung der neurologischen Symptomatik zeigte.

4 Diskussion

4.1 Häufigkeit

Die vorliegende retrospektive Analyse beschreibt 46 verschiedene ZNS-Komplikationen bei 27 Patienten nach allogener Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Tübingen im Zeitraum von März 1996 bis April 2013 (1104 eingeschlossene Patienten). Dies entspricht einer Häufigkeit von Komplikationen mit Manifestation im zentralen Nervensystem von 2,4%.

De Brabander et al. beschreiben in ihrer retrospektiven Analyse von 141 allogenen stammzelltransplantierten Patienten aus dem Jahr 2000 insgesamt 72 neurologische Komplikationen bei 59 der Patienten (42%).⁵⁶ Barba et al. ermittelten in ihrer ebenfalls retrospektiven Analyse von 191 Patienten, die nach Konditionierungsregime mit reduzierter Intensität (RIC) allogenen stammzelltransplantiert wurden, eine Häufigkeit neurologischer Komplikationen von 14%.⁵⁷ Eine weitere retrospektive Analyse von 302 allogenen stammzelltransplantierten Patienten aus Kanada fand ZNS-Komplikationen in 23% der Patienten.⁵⁸ Graus et al. verglichen in ihrer retrospektiven Studie neurologische Komplikationen nach allogener mit solchen nach autologer Stammzelltransplantation und fanden vergleichbare Inzidenzen (11% nach allogener SZT, 13% nach autologer SZT). In einer 1990 publizierten Autopsiestudie an Knochenmarktransplantierten fanden Mohrmann et al. Auffälligkeiten an 78 der 109 untersuchten Gehirne (72%).⁶⁴ Eine andere Autopsiestudie an 180 Stammzelltransplantierten (davon 177 allogenen und 3 autolog transplantiert) eruierte neuropathologische Auffälligkeiten in 91% der untersuchten Gehirne.⁶⁷

Die wenigen prospektiven Studien zur Thematik ermittelten vergleichbare Häufigkeiten von zentralnervösen Komplikationen nach allogener

Stammzelltransplantation. So fanden Rubin *et al.* beziehungsweise Antonini *et al.* neurologische Komplikationen bei 13% respektive 25% der Patienten, wählten den Beobachtungszeitraum mit 3 Monaten jedoch auch relativ kurz.^{65,68} Sostak *et al.* beobachteten neurologische Komplikationen bei 46 ihrer 71 Patienten.⁶⁹ Auch für allogene Stammzelltransplantationen an pädiatrischen Patienten sind vergleichbare Häufigkeiten von ZNS-Komplikationen beschrieben.^{60,68,70,71}

Somit liegt die in dieser Studie ermittelte Häufigkeit von Komplikationen des zentralen Nervensystems mit 2,4% deutlich unterhalb der in der Literatur publizierten Häufigkeiten von 11% (Graus *et al.*)⁷² bis hin zu 91% neuropathologischer Auffälligkeiten in autopsierten Gehirnen von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation.⁶⁷ Vermutlich lässt sich dies dadurch erklären, dass in der vorliegenden Arbeit lediglich objektivierbare, diagnostizierte zentralnervöse Komplikationen in die Auswertung gingen, wohingegen in vielen anderen Arbeiten auch schwer objektivierbare Symptome wie Kopfschmerzen, welche auch nicht notwendigerweise auf eine Schädigung des ZNS zurückzuführen sind, eingeschlossen wurden.^{56,57,68} Die insgesamt extreme Verteilungsbreite der Auftretenswahrscheinlichkeit von ZNS-Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation erklärt sich durch unterschiedliches Studiendesign hinsichtlich Transplantationsmodalitäten (HLA-Matching, Fremdspender vs. Familienspender), Definition der ZNS-Komplikation, untersuchtem Patientengut (Population, Alter, Grunderkrankung, Vorerkrankungen), verwendetem Konditionierungsprotokoll (MAC vs. RIC) und Beobachtungszeitraum.⁵⁸ So fanden die meisten Autoren relativ häufig milde neurologische Komplikationen, die meist reversibel waren, während schwere, zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen deutlich seltener auftraten. Diese Unterscheidung wurde jedoch nur in wenigen Studien vorgenommen.^{69,70}

4.2 Mortalität

Die Besonderheit, dass in dieser Arbeit vorwiegend schwere neurologische Komplikationen beschrieben werden, zeigt sich auch in der Auswertung der Mortalität. So waren am Ende des Beobachtungszeitraums nur noch ein Drittel der Patienten am Leben, wobei für 41% der Todesfälle eine ZNS-Komplikation ursächlich war.

Andere Arbeiten berichten von vergleichbaren^{57,58} bis teils deutlich niedrigeren Mortalitätsraten nach ZNS-Komplikationen.⁶² So kommt Rodriguez in seiner Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014 zu dem Schluss, dass neurologische Komplikationen in 10-15% die Todesursache nach Stammzelltransplantation darstellen.⁵⁵ Iguchi et al. fanden in ihrem pädiatrischen Patientengut sogar keinen Mortalitätsunterschied zwischen Patienten mit und solchen ohne ZNS-Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation.⁷³ Allerdings konnten auch andere Arbeitsgruppen zeigen, dass zentralnervöse Komplikationen nach Stammzelltransplantation oft lebensbedrohlich sind.^{57,59,64,67,69,70,74}

Der Einfluss auf die Mortalität scheint jedoch stark von der Art der Komplikation abhängig zu sein. So zeigten sich in der retrospektiven Analyse von de Brabander et al. unter Ausnahme der ZNS-Infektionen keine Auswirkungen der neurologischen Komplikationen auf die Mortalität.⁵⁶ Diesbezüglich zeigten Koh et al.⁶⁰, dass die durch Calcineurin-Inhibitoren verursachten Komplikationen wohl keinen Einfluss auf die Überlebensrate haben, wohingegen cerebrovaskuläre Komplikationen einen ausgeprägten negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben zu haben scheinen.⁷⁵

Bezüglich der Morbidität wurde allerdings in nahezu allen durchgeführten Untersuchungen eine deutliche Steigerung, bedingt durch neurologische Komplikationen, gefunden.^{56-59,69,70}

4.3 Manifestationsformen

Hinsichtlich der Art der Komplikation wurden die meisten Fälle (37%) der Gruppe der Enzephalopathien zugeordnet. Dabei handelte es sich um bildgebend diagnostizierte Leukenzephalopathien, unklare *Status epileptici*, Retinopathien unklarer Genese, unklare Vigilanzminderungen, ein PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome), eine zentrale Facialisparesis unklarer Genese sowie den Fall einer, in der Autopsie diagnostizierten, cerebellären leptomeningealen Fibrose. In der Subgruppe der Enzephalopathien fand sich demnach eine sehr heterogene Auswahl an verschiedenen Erkrankungen, deren Pathophysiologie oftmals nicht restlos geklärt werden konnte und somit keiner der anderen (enger definierten) Entitätsgruppen zugeordnet werden konnten. Dies erklärt, warum dieser Gruppe die meisten Fälle zugeordnet werden konnten und unterstreicht, dass die zugrunde liegende Pathophysiologie von ZNS-Komplikationen nach Stammzelltransplantationen oftmals unaufgeklärt bleibt.^{55,57,59,69}

An zweiter Stelle folgte in dieser Studie die Gruppe der immunologischen Komplikationen (24%), gefolgt von Infektionen (15%), vaskulären Komplikationen (13%), degenerativen Erkrankungen sowie Rezidiven der Grunderkrankung bzw. cerebralen Zweitneoplasien (je 4%). Zudem wurde ein Fall einer akuten Psychose beobachtet, der keiner der anderen Entitätsgruppen zugeordnet werden konnte.

Diese Ergebnisse decken sich gut mit anderen klinischen, retrospektiven Arbeiten, in denen Enzephalopathien vor den unter Umständen schwer voneinander abgrenzbaren infektiösen und immunologischen Komplikationen am häufigsten beobachtet wurden.^{56-58,65} In den Autopsiestudien der Arbeitsgruppen um Mohrmann *et al.* bzw. Bleggi-Torres *et al.* fanden sich hingegen vorwiegend cerebrovaskuläre Komplikationen.^{64,67} Diese Unterschiede lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass viele der klinisch zu den Enzephalopathien

gezählten Symptomkomplexe wie cerebrale Krampfanfälle, Vigilanzminderungen und wahrscheinlich auch Leukenzephalopathien mit cerebrovaskulären Läsionen einhergehen.

Bezüglich Enzephalopathien sind in der Literatur vor allem metabolisch-toxische Enzephalopathien, ausgelöst durch toxische Effekte der verwendeten Medikamente, der Strahlentherapie oder durch inflammatorische Botenstoffe im Rahmen einer Sepsis, beschrieben.^{56,57} Klinisch waren vor allem Einschränkungen von Bewusstsein, Orientierung, Konzentrations- und Schreibfähigkeit zu finden.⁵⁵ Diese Symptome restituierten meist vollständig nach Behebung der zugrunde liegenden Ursache.⁶⁹ Darüber hinaus scheinen schwere Verlaufsformen jedoch auch mit Delir, Koma und Krampfanfällen einhergehen zu können.⁵⁸ Diagnostisch zeigten EEG-Untersuchungen meist eine diffuse Verlangsamung, während Liquor- und bildgebende Untersuchungen wie MRT und CT oftmals unauffällig blieben.^{55,75}

Sonderfall der metabolischen Enzephalopathie stellt die Wernicke-Enzephalopathie dar, der pathophysiologisch ein Thiaminmangel zugrunde liegt. Dieser entsteht meist durch langes Fasten, Hyperemesis oder parenterale Ernährung.⁵² Alle diese Faktoren betreffen allogene Stammzelltransplantierte Patienten häufig, weswegen es nicht verwundert, dass Fallberichte von Wernicke-Enzephalopathien nach Stammzelltransplantation publiziert wurden.⁷⁶ Bleggi-Torres et al. fanden in ihrer Autopsiestudie sogar in 6% der untersuchten Gehirne Hinweise auf eine Wernicke-Enzephalopathie.⁶⁷

Das sogenannte posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) stellt einen weiteren Sonderfall dar, dessen Ätiologie nicht abschließend geklärt ist. Pathophysiologisch scheint ein meist bilaterales subkortikales vasogenes Ödem aufgrund einer endothelialen Dysfunktion vorzuliegen, das sich in der Regel nach Tagen bis Wochen spontan zurückbildet,

allerdings auch zu einer deutlichen Steigerung der Morbidität und in schweren Fällen auch der Mortalität beitragen kann.⁷⁷ Bei Stammzelltransplantierten scheint das Auftreten vor allem mit der Verwendung von Calcineurininhibitoren assoziiert zu sein.^{58,77} Auch in der vorliegenden Studie konnte bei einem Patienten (Fall 20, siehe Tabelle 10) ein PRES diagnostiziert werden. Dieser erhielt im Vorfeld eine GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus.

Hinsichtlich immunologischer ZNS-Komplikationen sind vor allem Demyelinisierende Erkrankungen nach Stammzelltransplantation beschrieben, welche mit der chronischen Form einer GvHD assoziiert sein können oder im Kontext der sogenannten Neo-Autoimmunität (siehe Kapitel 1.6.6) entstehen, wobei diese klinisch nicht von anderen immunvermittelten Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose, der akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) oder der Neuromyelitis optica zu unterscheiden sind.^{59,78,79} Sostak et al. führten in ihrer longitudinalen Studie Schädel-MRT-Untersuchungen vor und nach Stammzelltransplantation durch. Hierbei fanden sie neu aufgetretene Auffälligkeiten bei 57% der Stammzellempfänger, wobei Läsionen der weißen Hirnsubstanz am häufigsten auftraten.⁶⁹ Zhang et al. untersuchten in einer groß angelegten Fall-Kontroll-Studie idiopathische demyelinisierende Erkrankungen nach Stammzelltransplantation und konnten Infektionen, GvHD, arterielle Hypertension, Elektrolytverschiebungen, haploidente Spender sowie eine zur Transplantation führende ALL als unabhängige Risikofaktoren identifizieren.⁷⁹

In Bezug auf infektiöse ZNS-Komplikationen beschreibt die vorliegende Studie cerebrale Toxoplasmen, CMV-Retinitiden, VZV- sowie HHV-6-Enzephalitiden und eine VZV-positive Netzhautnekrose. Hinsichtlich Infektionen des zentralen Nervensystems spielen gemäß oben bereits erwähnter Autopsiestudien Pilzinfektionen eine entscheidende Rolle.^{64,67}

Als häufigste Vertreter konnten *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* und *Candida albicans* ausgemacht werden.⁸⁰ Bakterielle Infektionen scheinen das zentrale Nervensystem etwas seltener zu befallen und präsentieren sich meist in Form einer Meningitis.^{64,67} Bezüglich viraler Infektionen des zentralen Nervensystems nach Stammzelltransplantation identifizierten Hoffman *et al.* in ihrem Übersichtsartikel Herpesviren wie HSV 1 und 2 (Herpes-simplex-Virus Typ 1 bzw. 2), VZV (Varizella-Zoster-Virus), EBV (Epstein-Barr-Virus), CMV (Cytomegalievirus) und HHV-6 (humanes Herpesvirus Typ 6) als die wichtigsten Erreger.⁸⁰ HHV-6 ist zudem als mögliche Ursache für limbische Enzephalitiden nach Stammzelltransplantation ausgemacht worden. Betroffene Patienten präsentierten sich mit anterograder Amnesie, epileptischen Anfällen, Verwirrtheitszuständen und Verhaltensauffälligkeiten.^{81,82} Auch in vorangehenden Arbeiten wurden immer wieder cerebrale Toxoplasmosen nach Stammzelltransplantation beschrieben. Diese scheinen mit einer sehr hohen Mortalität einher zu gehen.^{64,67} Auch beide in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit cerebraler Toxoplasmose überlebten nicht. Gemäß der Arbeit von Matsuo *et al.* werden vornehmlich die Basalganglien sowie supra- und infratentorielle subkortikale Hirnareale befallen.⁸³

Zudem fand sich in der vorliegenden Arbeit ein Fall (ZNS 26, siehe Tabelle 10) eines nach Stammzelltransplantation neu aufgetretenen idiopathischen Parkinsonsyndroms. Hierzu sind bislang keinerlei Fallberichte publiziert und aufgrund der Häufigkeit des Krankheitsbildes könnte es sich um eine Koinzidenz handeln. Andererseits wäre bei zunehmenden Hinweisen auf eine immunologische Beteiligung in der Ätiologie des Parkinsonsyndroms auch eine die Basalganglien befallende cerebrale GvHD sowie Neo-Autoimmunität zu diskutieren.⁸⁴

Allogen stammzelltransplantierte Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, sekundäre Hirntumoren zu entwickeln, vor allem wenn das

Konditionierungsregime eine Bestrahlung vorsah.⁸⁵ Bezüglich sekundärer Neoplasien findet sich in der Literatur vor allem die mit EBV assoziierte *post-transplant lymphoproliferative disorder* (PTLD), die in zahlreichen Fallberichten beschrieben wird.⁸⁶⁻⁹⁰ Sie scheint fast ausschließlich nach allogenen Stammzelltransplantationen aufzutreten und befällt in ca. 10% der Fälle das Nervensystem, was sich mehrheitlich in multiplen, bilateralen Läsionen der weißen Hirnsubstanz zeigt und mit einer schlechten Prognose einhergeht.^{85,86,90} Diese Studie berichtet von einem sekundären ZNS-Lymphom (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) nach Stammzelltransplantation (Schädelbestrahlung 24 Gy im Rahmen der Konditionierungstherapie siehe Fall 21 Tabelle 10), sowie einem cerebralen Rezidiv einer AML. Pui *et al.* konnten allerdings cerebrale Rezidive trotz prophylaktischer Bestrahlung und intrathekaler Chemotherapie vor allem bei Patienten mit ALL finden.⁹¹

Außerdem waren in der vorliegenden Arbeit in 37% der beobachteten ZNS-Komplikationen retinale Strukturen oder der Nervus opticus betroffen. Bei diesen 10 Patienten kam es zu Optikusneuritiden, Optikusatrophien, CMV- und VZV-Retinitiden sowie zu einer retinalen Manifestation einer GvHD. Eine weitere infiltrative Retinopathie konnte ätiologisch nicht zugeordnet werden. Während die meisten Arbeiten CMV-Retinitiden nach allogenen Stammzelltransplantationen behandeln^{92,93}, gibt es nur wenige Arbeiten, die retinale Komplikationen als mögliche Manifestationsform einer GvHD beschreiben.^{94,95} Dabei werden okuläre Manifestationen einer GvHD häufig beobachtet. Hierbei werden jedoch meist die anterioren Augenabschnitte befallen. Ein Befall der entwicklungsgeschichtlich zum ZNS-gehörenden posterioren Augenabschnitte ist bislang lediglich in Einzelfallberichten beschrieben.⁹⁴⁻⁹⁶ Strouthidis *et al.* beschreiben in zwei Fallberichten Skleritiden und diffuse Pigmentepitheliopathien sowie eine Dysfunktion der Stäbchen, welche hochwahrscheinlich auf eine GvHD zurückzuführen sind.⁹⁴ Kaiserman *et Or*, Cheng *et al.* und Fawzi *et*

Cunningham beobachteten eine Retinopathia centralis serosa bei Patienten mit systemischer Steroidtherapie aufgrund einer konkomittierenden GvHD.^{95,97,98} Ooi et al. beschreiben einen Fall von immunvermittelter Neuritis nervi optici, den sie als Manifestationsform einer GvHD interpretieren.⁹⁹ Mirza *et al.* konnten sogar die Reaktivität allogener T-Zellen gegenüber retinaspezifischer Epitope bei zwei Patienten mit retinaler Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation nachweisen.³³

4.4 Zeitpunkt des Auftretens

Zentralnervöse Komplikationen scheinen überwiegend innerhalb der ersten 6 Monate nach Stammzelltransplantation aufzutreten.^{56,58,62,68} In einer verhältnismäßig großen spanischen Studie von Barba et al. betrug der mediane Zeitraum bis zum Komplikationsbeginn (*onset*) 60 Tage.⁵⁷ Nichtsdestotrotz findet sich bezüglich des Auftretens eine große Zeitspanne und Komplikationen des zentralen Nervensystems sind auch noch Jahre nach Stammzelltransplantation möglich.^{57,59,70} Zuvor wurden in der Regel eine Vielzahl potentiell neurotoxischer Medikamente appliziert und oftmals kam es bereits zu infektiösen, metabolischen oder immunologischen Komplikationen, was die Klärung der Ätiologie einer ZNS-Komplikation erheblich verkompliziert.

Weber et al. konnten zudem zeigen, dass unterschiedliche Manifestationsformen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Stammzelltransplantation auftreten. So wurden innerhalb der ersten 100 Tage nach Stammzelltransplantation vor allem infektiöse Komplikationen durch Toxoplasmen oder Aspergillen sowie intrakranielle Blutungen beobachtet, während zwischen Tag 100 und 180 nach Stammzelltransplantation toxische Schädigungen durch Medikamente am häufigsten auftraten. Im weiteren Verlauf (Tag 180 bis Tag 365) wurden dann vor allem virale Infektionen und Rezidive der Grunderkrankung als Ursache für ZNS-Komplikationen ausgemacht.⁷⁰

Darüber hinaus ordneten Saiz und Graus in ihrer Übersichtsarbeit typische Komplikationen spezifischen Phasen nach Stammzelltransplantation zu. So war in der Konditionierungsphase in erster Linie mit medikamenteninduzierten Enzephalopathien zu rechnen. In der Zeit bis zum *engraftment* kamen septische Infarkte und cerebrale Hämorrhagien hinzu. In der anschließenden Phase der chronischen Immunsuppression fanden sich dann vor allem ZNS-Infektionen durch opportunistische Erreger, während sich im weiteren Verlauf nach Stammzelltransplantation neurologische Komplikationen oftmals auf Rezidive der Grunderkrankung, sekundäre Neoplasien und die chronische GvHD zurückführen ließen.⁸⁵

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen ZNS-Komplikationen traten im Mittel 12 Monate (Zeitspanne: 0-154 Monate) nach letzter Stammzelltransplantation beziehungsweise unter Einbeziehen von Donor-Lymphozyten-Gaben 11 Monate (Zeitspanne: 0-154 Monate) nach letzter Applikation von allogenen Stammzellen auf, während in oben erwähnten Studien ZNS-Komplikationen überwiegend innerhalb der ersten 6 Monate nach Stammzelltransplantation auftraten.^{56-58,62,85} Diese Diskrepanz lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass in der vorliegenden Studie ausschließlich objektivierbare ZNS-Komplikationen beschrieben sind und im Gegensatz zu einigen der oben genannten Arbeiten cerebrale Rezidive und Zweitneoplasien, die typischerweise erst Jahre nach Stammzelltransplantation auftreten, mit eingeschlossen wurden.⁵⁶⁻⁵⁸ Ähnlich wie auch von Saiz und Graus beschrieben, traten vor allem Enzephalopathien und vaskuläre Komplikationen im Zeitraum unmittelbar nach Stammzelltransplantation auf, was möglicherweise auf die Toxizität der Konditionierungstherapie bzw. auf Thrombopenien zurückgeführt werden kann.⁸⁵

4.5 Diagnostik

Die Diagnosestellung der ZNS-Komplikationen erfolgte in dieser Studie zum Großteil (in 54% der Fälle) anhand bildgebender Verfahren,

wohingegen nur in 20 % eine histologische bzw. zytologische Diagnosesicherung erfolgte und klinische Untersuchungsverfahren fast ausschließlich bei okulären Komplikationen eine Diagnosestellung ermöglichten. Auch andere Arbeiten betonen die Wichtigkeit einer frühen Durchführung einer Bildgebung des zentralen Nervensystems bei Verdacht auf eine ZNS-Komplikation, wobei das MRT dem CT hinsichtlich Artdiagnose deutlich überlegen ist.^{59,100} Die eingeschränkte Immunkompetenz der Patienten erschwert dabei die Diagnosestellung erheblich, da beispielsweise cerebrale Infektionen sich bei leukopenen Patienten aufgrund fehlender Enkapsulierung und verhaltenerem vasogenem Begleitödem bildgebend deutlich von Infektionen bei Immunkompetenten unterscheiden.¹⁰¹ Zudem ist das Spektrum potentieller Erreger deutlich erweitert.⁸⁰ Aufgrund solcher Probleme wird bei stammzelltransplantierten Patienten mit Verdacht auf ZNS-Komplikation die Gewinnung zytologischen bzw. histologischen Materials zu Diagnosezwecken trotz der Invasivität oftmals notwendig.¹⁰² Trotzdem bleibt eine genaue Diagnosestellung in vielen Fällen schwierig. So konnte selbst bei den vier obduzierten Patienten in der vorliegenden Studie nur in der Hälfte der Fälle die Ätiologie der ZNS-Komplikation abschließend geklärt werden.

4.6 Risikofaktoren

Im Hinblick auf potentielle Risikofaktoren für das Auftreten zentralnervöser Komplikationen wurden in vorangehenden Arbeiten myeloablative Konditionierungsregime, vorangehende Ganzkörperbestrahlung, weibliches Geschlecht, Verwendung von Ciclosporin A zur GvHD-Prophylaxe, HLA-Inkompatibilität sowie eine GvHD als Risikofaktoren identifiziert.^{55,56,58,60,61,69} Gründe hierfür sind die sowohl aus der GvHD als auch der Behandlung resultierende Immunsuppression, die für infektiöse Komplikationen prädisponiert, sowie eine oftmals diskutierte cerebrale Verlaufsform der GvHD (siehe Kapitel 4.7). Cerebrale Vorerkrankungen

beziehungsweise ein ZNS-Befall der Grunderkrankung vor Stammzelltransplantation sind weitere Risikofaktoren.^{61,62}

An pädiatrischen Patienten konnten Rubin et al. auch eine signifikante Assoziation zwischen positiver CMV-Serologie und dem Auftreten von neurologischen Komplikationen nachweisen.⁶⁸ Auch eine verlängerte Zeit bis zum *engraftment* stellt aufgrund niedriger Thrombozyten- und Leukozyten-Werte einen wichtigen Risikofaktor für cerebrale Hämorrhagien und opportunistische Infektionen dar.⁶⁷

Kishi et al. konnten zudem aus Nabelschnurblut gewonnene Transplantate als signifikanten Risikofaktor für ZNS-Komplikationen ausmachen.¹⁰³ Dies könnte durch eine häufigere Verwendung von Calcineurin-Inhibitoren aufgrund einer oftmals ausgeprägteren akuten GvHD nach Nabelschnurbluttransplantationen erklärt werden. Diesbezüglich zeigten Narimatsu et al. ein erhöhtes Risiko insbesondere für die Entwicklung einer Enzephalopathie auf.¹⁰⁴

Als wichtigsten Risikofaktor für ZNS-Komplikationen wurde allerdings durch verschiedene Autoren eine durch Medikamente verursachte Toxizität ausgemacht.⁵⁷⁻⁵⁹ In diesem Zusammenhang sind Enzephalopathien unterschiedlichen Schweregrads für Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Ciclosporin A, Fludarabin, Cytarabin, 5-Fluorouracil, Cisplatin und Interferone als unerwünschte Arzneimittelwirkung nachgewiesen worden.⁶³ Auch die Applikation des oftmals im Rahmen der Konditionierungstherapie eingesetzten Alkylans Busulfan kann zu Krampfanfällen und EEG-Veränderungen führen.⁵⁵ Aseptische Meningitiden, die sich klinisch nicht von der infektiösen Form unterscheiden lassen, können ebenfalls durch Medikamente ausgelöst werden. Hierzu zählen Antibiotika wie Trimethoprim und Sulfonamide, intravenös verabreichte Immunglobuline, Anti-Thymozyten-Globulin sowie intrathekal verabreichtes Methotrexat und Cytarabin.⁸⁰ Für Tacrolimus sind

Leukenzephalopathien, die sich klinisch in Form von Bewusstseinsstörungen, Sehstörungen und Krampfanfällen äußern, beschrieben.¹⁰⁵ Siegal et al. konnten zudem die Einnahme von Imatinib vor Transplantation als zusätzlichen Risikofaktor identifizieren.⁵⁸

In der vorliegenden Studie war in 15% der Patienten eine Pathologie des zentralen Nervensystems im Vorfeld der Stammzelltransplantation diagnostiziert worden. In 30% der Fälle war im Rahmen der Konditionierungstherapie eine spezifische Bestrahlung von ZNS-Anteilen (in der Regel prophylaktische Bestrahlung des Cerebrums bei ALL) durchgeführt worden. Nimmt man diejenigen Konditionierungsprotokolle mit Ganzkörperbestrahlung mit hinzu, kommt man sogar auf 78% Vorbestrahlung des ZNS. Sowohl Vorerkrankungen als auch Vorbestrahlung des ZNS waren bei Patienten mit Enzephalopathien und vaskulären Komplikationen im Vergleich zu anderen Komplikationen deutlich häufiger zu finden. In 54% der einer Komplikation vorangehenden Transplantation war der Spender nicht HLA-identisch. Überraschenderweise war die Subgruppe der cerebralen GvHD in nur 40% mit einer HLA-Inkompatibilität assoziiert, während dies bei infektiösen Komplikationen in über 70% der Fall war. Ursache ist hier möglicherweise die meist ausgeprägtere immunsuppressive Therapie nach Stammzelltransplantation mit HLA-Mismatch im Sinne einer GvHD-Prophylaxe. Zudem waren infektiöse wie auch immunologische Komplikationen (inklusive der 5 Fälle von cerebraler GvHD, alle mit GvHD eines anderen Organs) besonders häufig mit einer GvHD der Haut, des Verdauungstrakts, der Leber oder der Lunge assoziiert.

4.7 Cerebrale GvHD

Eine Reihe neurologischer Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation sind möglicherweise mit einer chronischen GvHD assoziiert. Hierzu zählen vor allem die Polymyositis, das Guillain-Barré-Syndrom und die Myasthenia gravis.⁵⁵ Diese Erkrankungen befallen

jedoch nicht das zentrale Nervensystem, sodass in dieser Arbeit nicht weiter auf diese Erkrankungen eingegangen wird.

Allerdings sind auch zentralnervöse Manifestationen einer GvHD beschrieben, auch wenn hier die Assoziation mit einer GvHD nicht ganz so eindeutig ist wie bei den peripher-neurologischen Manifestationsformen. Des Weiteren scheinen sie seltener als die peripheren Manifestationsformen aufzutreten.⁵⁹ Aufgrund dieser Seltenheit existieren bislang keine kontrollierten Studien zu Inzidenz und Verlauf der chronischen GvHD des ZNS. Auch deswegen wird immer wieder diskutiert, ob ZNS-Manifestationen einer GvHD eine eigene klinische Entität darstellen oder lediglich als Folge beziehungsweise Nebenwirkung der vielen invasiven Prozeduren im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation zu verstehen sind.⁵⁹

In dieser Hinsicht konnte gezeigt werden, dass sowohl Leberinsuffizienz als auch Immunsuppression, beides potentiell durch die GvHD verursacht, einen negativen Einfluss auf den neurologischen Status der Patienten nach Stammzelltransplantation haben und damit die vielfach beschriebene Korrelation zwischen GvHD und metabolisch-toxischer Enzephalopathie erklären könnten.⁶⁵ Außerdem wird eine GvHD oft mit Calcineurin-Inhibitoren, die ebenfalls Enzephalopathien bedingen können, behandelt.⁶⁰ Bezüglich metabolischer Enzephalopathien scheint ein indirekter Einfluss der GvHD als Ursache der Assoziation ebenso wahrscheinlich. Eine intestinale GvHD bedingt eine Malabsorption, woraufhin der konsekutive Vitaminmangel beziehungsweise Elektrolytverschiebungen zu einer Enzephalopathie führen können.⁶⁹

Andererseits konnten Hartrampf et al. in ihrem Mausmodell nach allogener Stammzelltransplantation mit HLA-Mismatch vom Spender abstammende T-Lymphozyten in den Gehirnen der Empfänger-Mäuse feststellen, die in der syngen-transplantierten Gruppe nicht vorkamen. Hierbei wurde eine

diffuse meningeale, perivaskuläre und parenchymatöse Infiltration durch die Spender-T-Zellen beobachtet. Histopathologisch ließen sich apoptotische Neurone und Neuroglia in den infiltrierten Gebieten nachweisen, welche mit neurokognitiven Defiziten der untersuchten Mäuse korrelierten.¹⁰⁶ In einer ähnlichen experimentellen Studie fanden Padovan et al. ebenfalls intracerebrale Infiltrate durch Lymphozyten und aktivierte Mikroglia, die auf die HLA-Mismatch-Gruppe beschränkt waren.¹⁰⁷ Kaliyaperumal *et al.* publizierten ähnliche Erkenntnisse an stammzelltransplantierten Rhesusaffen.¹⁰⁸ Dies sind gewichtige tierexperimentelle Hinweise auf eine zentralnervöse Beteiligung der GvHD.

In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2003 zeigten sich zudem Zeichen der Mikroangiopathie in den nach Stammzelltransplantation durchgeführten MRT-Untersuchungen des Gehirns bei sieben von acht Patienten mit chronischer GvHD.⁶⁹

In der bereits oben erwähnten Autopsiestudie von Mohrmann et al. zeigten die Gehirne von Patienten mit systemischer GvHD eine Vielzahl unspezifischer neuropathologischer Auffälligkeiten wie Degeneration von cerebellären Purkinje- und Körnerzellen, Zeichen einer nekrotisierenden Vaskulitis, Leukenzephalopathie und Zeichen einer Astrogliose. Die Hälfte der Patienten, bei denen eine systemische GvHD im Vorfeld beschrieben worden war, zeigte jedoch keinerlei neuropathologische Auffälligkeiten.⁶⁴

Insgesamt wurde in der vorliegenden Studie in 5 der 46 (11%) untersuchten ZNS-Komplikationen eine cerebrale GvHD diagnostiziert, wobei in einigen anderen, ebenfalls den immunologischen Komplikationen zugeordneten Fällen (z.B. Fall 17, unklare ZNS-Vaskulitis) eine cerebrale GvHD nicht unwahrscheinlich erscheint. Gemäß den Empfehlungen der Regensburger Konsensuskonferenz aus dem Jahr 2009 sollten zur Diagnosestellung einer cerebralen GvHD zwingend eine begleitende

GvHD eines anderen Organs vorliegen und die neurologische Symptomatik darf nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden können. Zudem müssen mindestens zwei der folgenden fakultativen Kriterien zutreffen: Auffälligkeiten im MRT, Auffälligkeiten in der Liquordiagnostik, pathologische Hirnbiopsie oder Autopsie, Ansprechen auf immunsuppressive Therapie.⁵⁹ Wendet man diese Kriterien auf Fall 17 an, so könnte man formal eine cerebrale GvHD retrospektiv diagnostizieren. Da die behandelnden Ärzte aufgrund der negativen Histologie nicht von einer cerebralen GvHD als wahrscheinlichste Diagnose ausgingen, wurde dieser Fall nicht der Gruppe der cerebralen GvHD zugeordnet. Ähnlich verhält es sich mit den Fällen 2, 8, 10, 18 und 21. Auch hier scheint eine Alloreaktivität im Sinne einer cerebralen GvHD als Ursache der unklaren Enzephalitiden (Fälle 2 und 8) sowie der Optikusneuritiden (Fälle 10 und 21) wahrscheinlich. Die in Fall 10 beobachtete Kombination aus Optikusneuritis und Myelitis transversa könnte trotz negativer Aquaporin-4-Antikörper Ausdruck einer Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) sein und damit eine nach Stammzelltransplantation neu aufgetretene „klassische“ Autoimmunkrankheit darstellen (Neo-Autoimmunität, siehe Kapitel 1.6.6).

Neben einer begleitenden GvHD eines anderen Organs konnte erstaunlicherweise eine erhöhte Koinzidenz mit vorbestehenden Erkrankungen bzw. einer Bestrahlung des ZNS in der Gruppe mit cerebraler GvHD festgestellt werden, sodass möglicherweise eine cerebrale Vorschädigung eine GvHD im zentralen Nervensystem begünstigt. Interessanterweise führte eine Steroidtherapie nur in drei der fünf Fälle zu einer klinischen Besserung, in einem Fall auch erst in Kombination mit einer Cyclophosphamid-Stoßtherapie.

Auch in vorangehenden Arbeiten sind immer wieder cerebrale Manifestationsformen einer GvHD beschrieben. Tabelle 12 gibt einen Überblick über bislang publizierte Fallberichte, bei denen als

wahrscheinlichste Ursache der ZNS-Komplikation eine GvHD des zentralen Nervensystems angenommen wurde. Trotz der großen Invasivität solcher Maßnahmen erfolgte in einer Vielzahl der publizierten Fälle eine bioptische Sicherung der cerebralen GvHD. In histologischen Untersuchungen des bioptisch gewonnenen Materials fanden sich hierbei oftmals Zeichen einer ZNS-Vaskulitis mit Infiltration von CD8- und teilweise auch CD4-positiven T-Lymphozyten¹⁰⁹⁻¹¹¹, während B-Lymphozyten nur vereinzelt gefunden werden konnten, was eine differentialdiagnostisch bedeutsame PTLD unwahrscheinlich macht. Mittels Methode der „In-situ-Hybridisierung“ konnte in einigen Fällen eine Abstammung der infiltrierenden T-Lymphozyten vom Spender und damit eine GvH-Reaktion zeigen.^{109,112} In der MRT-Bildgebung beschreiben einige Autoren eine meist periventrikuläre Leukenzephalopathie. Dieses Verteilungsmuster von signalhyperintensiven Läsionen fand sich auch in einigen der in dieser Arbeit vorgestellten Fälle (Fälle 1, 6, 7, 10, 13, 15, 19, 25 und 26).

Tabelle 12: Fälle cerebraler GvHD in der Literatur

Autor	Fälle	Ausprägung	Diagnosestellung	Ansprechen auf Immunsuppressiva	histologische Sicherung	Nicht-ZNS-GvHD	Restitutio ad integrum
Campbell <i>et al.</i> ¹¹³	1	ZNS-Vaskulitis	Angiographie, MRT	ja	nein	ja	ja
Ma <i>et al.</i> ¹⁰⁹	1	ZNS-Vaskulitis	MRT, Hirnbiopsie	ja	ja	ja	nein
Saad <i>et al.</i> ¹¹⁰	1	ZNS-Vaskulitis	MRT, Hirnbiopsie	nein	ja	ja	nein
Blecha <i>et al.</i> ¹¹⁴	1	periventrikuläre Leukenzephalopathie, retinale Infiltrate	MRT, ophthalmologische Untersuchung	ja	nein	ja	ja
Pechey <i>et al.</i> ¹¹⁵	1	meningeale Lymphozyteninfiltration	MRT, Liquoruntersuchung, Hirnbiopsie	ja	ja	ja	ja
Kamble <i>et al.</i> ¹¹¹	2	Leukenzephalopathie, ZNS-Vaskulitis (perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate)	MRT, Hirnbiopsie, Autopsie	2 von 2	2 von 2	2 von 2	1 von 2
Padovan <i>et al.</i> ¹¹⁶	5	periventrikuläre Leukenzephalopathie, ZNS-Vaskulitis, Hirninfarkte	MRT, CT, Autopsie	3 von 4 (1 ohne Therapie)	1 von 5	5 von 5	1 von 5
Sostak <i>et al.</i> ¹¹²	4	Leukenzephalopathie, ischämische Läsionen, Mikroangiopathie, ZNS-Vaskulitis	Hirnbiopsie, MRT	4 von 4	4 von 4	3 von 4	2 von 4
Azuno <i>et al.</i> ¹¹⁷	1	periventrikuläre Leukenzephalopathie	MRT	ja	nein	ja	nein
Iwasaki <i>et al.</i> ¹¹⁸	2	Panenzephalitis (parenchymale Lymphozyteninfiltration)	Autopsie, Biopsie, MRT	keine Angabe	2 von 2	2 von 2	0 von 2

Autor	Fälle	Ausprägung	Diagnosestellung	Ansprechen auf Immunsuppressiva	histologische Sicherung	Nicht-ZNS-GvHD	Restitutio ad integrum
<i>Kew et al.</i> ¹¹⁹	1	granulomatöse Enzephalitis (perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate)	MRT, Biopsie	ja	ja	ja	keine Angabe
<i>Matsuo et al.</i> ¹²⁰	1	Enzephalomyelopathie (MS ähnlich), Optikusneuritis	MRT	ja	nein	ja	nein
<i>Solaro et al.</i> ¹²¹	1	Enzephalomyelopathie-, Leukenzephalopathie	MRT, Liquor (oligoklonale Banden)	ja	nein	ja	nein
<i>Terrettaz et al.</i> ¹²²	1	Cauda-Equina-Syndrom	klinische Untersuchung (MRT ohne Auffälligkeiten)	ja	nein	ja	ja
<i>Marosi et al.</i> ¹²³	1	Enzephalitis (perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate)	Autopsie	keine Angabe	ja	ja	nein
<i>Shortt et al.</i> ¹²⁴	1	periventrikuläre Leukenzephalopathie	MRT	ja	nein	ja	ja
<i>Yu et al.</i> ¹²⁵	1	PRES (posteriores reversibles Enzephalopathie Syndrom)	MRT	ja	nein	ja	nein

4.8 Leukenzephalopathie

Bisher in der Literatur beschriebene Fälle von Leukenzephalopathie nach allogener Stammzelltransplantation wurden in den meisten Fällen ursächlich auf die Toxizität der therapeutischen Maßnahmen (v.a. Calcineurin-Inhibitoren, ZNS-Bestrahlung) zurückgeführt.^{57-59,126} Pathophysiologisch wird wie beim oft synonym verwendeten posterioren reversiblen Enzephalopathie Syndrom (PRES) eine endotheliale Dysfunktion mit konsekutivem vasogenem Ödem für die in der magnetresonanztomographischen Bildgebung sichtbaren Veränderungen der weißen Hirnsubstanz verantwortlich gemacht.^{77,101} In seltenen Fällen konnte auch eine progressive multifokale Leukenzephalopathie, ausgelöst durch das JC-Virus, nach einer Stammzelltransplantation diagnostiziert werden.^{127,128}

In der vorliegenden Studie wurde bildmorphologisch in 11 der 46 untersuchten ZNS-Komplikationen eine Leukenzephalopathie diagnostiziert. In einem weiteren Fall wurde ein posteriores reversibles Enzephalopathie Syndrom festgestellt (Fall 20). Erwartungsgemäß konnten vorbestehende Schädigungen des ZNS (Bestrahlung, vorangehende Erkrankungen) als Risikofaktoren identifiziert werden. Bei vier der fünf Patienten mit diagnostizierter cerebraler GvHD fanden sich Zeichen der Leukenzephalopathie. Eine solche Koinzidenz wurde auch in einigen der publizierten Fälle cerebraler GvH-Erkrankungen beschrieben (siehe Tabelle 12), sodass von einem kausalen Zusammenhang ausgegangen werden sollte. Bartyński erklärt dies durch endotheliale Schädigungen, bedingt durch Veränderungen im Zytokinhaushalt im Rahmen einer GvHD.¹²⁹ Vor diesem Hintergrund sollte in manchen Fällen unklarer Leukenzephalopathie und unbefriedigender ZNS-Diagnose an eine cerebrale GvHD gedacht werden (siehe Fälle 4,7 und 10).

4.9 Perikomplikative Änderungen der Medikation

Mit dem Ziel, gewichtige Hinweise hinsichtlich Genese der jeweiligen Komplikation zu erhalten, wurde in der vorliegenden Arbeit für jeden Fall die Änderungen in der Medikation in einem 60-tägigen Beobachtungszeitraum um den Beginn der ZNS-Symptomatik erfasst und ausgewertet.

Für Immunsuppressiva zeigte sich hierbei in den meisten Fällen eine Dosisreduktion im Zeitraum vor dem Beginn der ZNS-Symptomatik. Am deutlichsten war dies für Steroide im Sinne eines kontinuierlichen „Ausschleichens“ zu beobachten. Die ausgeprägteste Dosisreduktion erfolgte bei Patienten mit enzephalopathischen und immunologischen Komplikationen, was bei den immunologischen Komplikationen zu erwarten war. Bei den ätiologisch allesamt unklaren Enzephalopathien (Fälle 4, 7, 9, 14, 22, 23 und 24) unterstützt dies die Hypothese einer möglicherweise zugrundeliegenden Alloreaktivität (bei vollständigem Spenderchimärismus, siehe Fälle 4, 7, 22) oder zumindest eines immunologischen Geschehens. Daher ist nicht verwunderlich, dass es lediglich in der Subgruppe der infektiösen Komplikationen zu einer Steigerung der immunsuppressiven Medikation gekommen war. Die Patienten, bei denen eine cerebrale GvHD diagnostiziert werden konnte, zeigten dennoch keine häufigere Reduktion der immunsuppressiven Therapie im Vergleich zu allen anderen untersuchten Fällen, wobei aufgrund der kleinen Fallzahl diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant sind. Im Zeitraum nach dem *onset* wurde in nahezu allen Fällen die Steroiddosis erhöht, während es in einigen Fällen zu einer Dosisreduktion bei Calcineurininhibitoren, Sirolimus und Mycophenolat-Mofetil kam, welche meistens jedoch einem Umsetzen der immunsuppressiven Medikation auf Steroide entsprach.

Es existieren bislang keine kontrollierten Studien zum Einfluss immunsuppressiver Therapie auf ZNS-Komplikationen nach Stammzelltransplantation. In den publizierten Fallberichten zu cerebralen Verlaufsformen einer GvHD war jedoch stets eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie der ZNS-Symptomatik vorangegangen (siehe Tabelle 12).

Die Auswertung anderer Medikamentengruppen ergab Dosisreduktionen im Vorfeld der ZNS-Komplikationen für zentral wirksame Medikamente wie Benzodiazepine und Antidepressiva sowie für Antiinfektiva. Hierbei sollte jedoch beachtet werden, dass die errechnete Dosisreduktion für die Antiinfektiva der zeitlichen Begrenzung dieser Therapieform (z.B. Antibiotika) geschuldet ist. Der Vollständigkeit halber wurden auch sämtliche anderen Medikamentengruppen untersucht, wobei sich auch hier im Vorfeld des Symptombeginns mehrheitlich eine Dosisreduktion zeigte, was darauf zurückzuführen ist, dass im kurzfristigen Verlauf nach Stammzelltransplantation zur Aufrechterhaltung der Homöostase eine Vielzahl medikamentöser Therapien erforderlich sind, die im weiteren Verlauf nach und nach wieder eingestellt werden können.

4.10 Laborwertveränderungen im zeitlichen Zusammenhang mit ZNS-Komplikationen

Analog zur Auswertung der Medikation wurden angefertigte Differentialblutbilder, Leberwerte sowie das Muskelenzym „Creatinkinase“ ausgewertet. Ziel war es, Hinweise auf eine GvHD der Leber oder der Faszien zu erhalten sowie Aussagen über die Immunkompetenz der Patienten im Untersuchungszeitraum treffen zu können.

Für die untersuchten Leukozyten zeigte sich in vielen, überwiegend den immunologischen Komplikationen zugeordneten Fällen ein oftmals sprunghafter Anstieg der Gesamtleukozyten um den Beginn der ZNS-Symptomatik. Dieser Anstieg war auf eine Erhöhung der Fraktion der

neutrophilen Granulozyten im Rahmen einer Rekonstitution des Immunsystems nach Stammzelltransplantation zurückzuführen. Das Wiedererstarren des Immunsystems nach Stammzelltransplantation scheint hier also in zeitlichem Zusammenhang mit vor allem immunologisch-bedingten zentralnervösen Komplikationen zu stehen. Allerdings war dieser Trend bei den Patienten mit gesicherter cerebraler GvHD nicht so deutlich zu erkennen. Demgegenüber fanden sich bei den vaskulären Komplikationen vermehrt Leukozytenabfälle um den Symptombeginn, was als myeloische Insuffizienz als Ursache der vaskulären Komplikation interpretiert werden könnte. Da insbesondere die Thrombozytenzahlen nicht mit ausgewertet wurden, kann dieser Verdacht nicht weiter erhärtet werden.

Bezüglich der untersuchten „Leberwerte“ ergab sich für die Transaminasen in vielen Fällen ein Anstieg der Serumaktivität um den Beginn der ZNS-Symptomatik. Zurückführen lässt sich dies in wenigen Fällen auf Leberschädigungen im Rahmen einer GvHD, während in der überwiegenden Anzahl der Fälle jedoch eher von einer medikamentösen Leberschädigung durch das Hinzukommen einer Vielzahl potenziell hepatotoxischer Medikamente um den Symptombeginn auszugehen ist. Für die γ -Glutamyltransferase zeigte sich eine teils stark ausgeprägte Erhöhung ohne Bezug zum Beginn der ZNS-Symptomatik.

In der Literatur ist wenig zu Laborwertauffälligkeiten bei zentralnervösen Komplikationen nach Stammzelltransplantationen beschrieben. Hier wurden vor allem Elektrolytverschiebungen als Ursache für Enzephalopathien und Krampfanfälle diskutiert.^{65,69}

Deutlich aussagekräftiger ist die Studienlage hinsichtlich Veränderungen von Laborparametern bei GvHD. So präsentiert sich eine hepatische GvHD in der Regel durch erhöhte Cholestaseparameter (Bilirubin, alkalische Phosphatase, γ -Glutamyltransferase), meist in Kombination mit

einer Erhöhung der Transaminasen.¹³⁰ Zudem scheint eine chronische GvHD vielmals mit einer Eosinophilie assoziiert zu sein.^{131,132} Bezüglich cerebraler GvHD und Eosinophilie kann anhand der vorliegenden Daten jedoch kein Zusammenhang hergestellt werden.

4.11 Limitationen

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie lassen sich lediglich Assoziationen, jedoch keine kausalen Zusammenhänge beispielsweise bezüglich Risikofaktoren für zentralnervöse Komplikationen ableiten, da Störfaktoren weder eindeutig identifiziert noch eliminiert werden können. Ein weiteres, dem retrospektiven Design der Studie geschuldetes, Problem stellt die Unterschätzung der Inzidenz zentralnervöser Komplikationen dar. So wurden in der verwendeten Transplantationsdatenbank des Departments Innere Medizin II der medizinischen Universitätsklinik Tübingen möglicherweise überwiegend schwerwiegende ZNS-Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation erfasst, während vor allem klinisch weniger ausgeprägte bzw. reversible zentralnervöse Geschehnisse hier nicht dokumentiert wurden und somit nicht in die Auswertung eingehen konnten. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zu prospektiven Untersuchungen deutlich erniedrigte Inzidenz zentralnervöser Komplikationen in der vorliegenden Studie (2,4% gegenüber 13-65%).^{65,68,69} Angesichts der Schwierigkeit der Diagnosestellung, speziell in der heterogenen Subgruppe der enzephalopathischen Komplikationen (oftmals Ätiologie nicht geklärt), sind die vergleichenden Untersuchungen zwischen den Entitätsgruppen mit Vorsicht zu interpretieren.

Darüber hinaus blieben manche Abschnitte der klinischen Verläufe der eingeschlossenen Patienten lückenhaft. Hierbei handelte es sich zum Beispiel um stationäre Aufenthalte in anderen Kliniken während des Beobachtungszeitraums. In diesen Fällen konnten Informationen (unter

anderem Laborwerte und Medikation) oftmals nur dem Entlassbrief entnommen werden. Auch wurden die untersuchten Laborwerte nicht zu festgelegten Zeitpunkten entnommen und beispielsweise die Creatinkinase in 5 Beobachtungszeiträumen nie gemessen. Um diesen Limitationen Rechnung zu tragen, mussten teilweise Patienten von einzelnen Auswertungen ausgeschlossen werden.

Die vermutlich schwerwiegendste Limitation dieser Arbeit ist jedoch die mit 27 Patienten sehr kleine Fallzahl, die der niedrigen Inzidenz der untersuchten Komplikation in einem sehr speziellen Patientengut geschuldet ist. Hieraus ergibt sich auch, dass in keiner der statistischen Auswertungen ein akzeptables Signifikanzniveau von $p < 0,05$ erreicht werden konnte und somit lediglich Trends festgestellt werden konnten.

Nichtsdestotrotz stellt die vorliegende Arbeit mit 5 als gesichert betrachteten Fällen einer cerebralen GvHD (bei Anwendung der Regensburger Diagnosekriterien sogar 10 Fälle) die bis dato größte Fallstudie zu diesem Krankheitsbild dar.

5 Zusammenfassung

Komplikationen mit Manifestation im zentralen Nervensystem nach allogener Stammzelltransplantation sind ein seltenes, aber hinsichtlich Morbidität und Mortalität schwerwiegendes Problem. Die vorliegende retrospektive Arbeit untersuchte 46 ZNS-Komplikationen bei 27 Patienten nach allogener Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Tübingen.

Bezüglich des Zeitpunkts des Auftretens einer ZNS-Komplikation zeigte sich konkludent zu im Vorfeld publizierten Arbeiten eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Entität der Komplikation. So überwogen Enzephalopathien und vaskuläre Ereignisse im kurzfristigen Verlauf nach Stammzelltransplantation, während Rezidive und Zweitneoplasien oft erst Jahre nach Stammzelltransplantation auftraten. Die Diagnosestellung erfolgte zum Großteil anhand bildgebender Verfahren, wobei die Klärung der zugrundeliegenden Ätiologie aufgrund therapeutischer Überlegungen stets anzustreben ist. Diese gestaltete sich jedoch selbst nach histopathologischer Untersuchung in vielen Fällen schwierig.

Hinsichtlich Risikofaktoren zeigten Enzephalopathien und vaskuläre Ereignisse eine vermehrte Assoziation mit Vorschädigungen des zentralen Nervensystems im Sinne von Vorerkrankungen oder einer Bestrahlung im Rahmen der Konditionierungstherapie, während sowohl immunologische als auch infektiöse Komplikationen häufig mit einer GvHD der Haut, des Darms oder der Leber einhergingen.

Bei fünf Patienten konnte eine cerebrale Manifestationsform einer GvHD von den behandelnden Ärzten diagnostiziert werden, wobei retrospektiv in sechs weiteren Fällen eine cerebrale GvHD als wahrscheinlich anzusehen war. Somit handelt es sich bei dieser Arbeit um die bislang größte Fallserie zur cerebralen GvHD. Interessanterweise führte eine

Steroidtherapie entgegen der Erwartungen nach Lektüre der bisher bekannten Literatur nur in drei der fünf Fälle zu einer klinischen Besserung.

Bemerkenswerterweise präsentierten sich viele der cerebralen GvHD-Manifestationen in der Bildgebung als Leukenzephalopathie, sodass speziell bei leukenzephalopathischen Veränderungen unklarer Ätiologie nach Stammzelltransplantation immer auch eine cerebrale GvHD in differentialdiagnostische Überlegungen mit eingeschlossen werden sollte.

Außerdem wurden Komplikationen mit Manifestation in phylogenetisch zum ZNS gehörenden Strukturen des Auges untersucht. Hier konnten bei insgesamt 10 Patienten Optikusneuritiden, Optikusatrophen, CMV- und VZV-Retinitiden sowie eine retinale Manifestation einer GvHD diagnostiziert werden.

Die Untersuchung der Medikation in einem 60-tägigen perikomplikativen Beobachtungszeitraum zeigte für fast alle Komplikationen eine Dosisreduktion der immunsuppressiven Therapie vor Beginn der ZNS-Symptomatik. Bei der Auswertung der Laborwerte ergab sich vor allem für immunologische Komplikationen ein sprunghafter Anstieg der neutrophilen Granulozyten um den Beginn der ZNS-Symptomatik, welcher als Zeichen der Rekonstitution des Immunsystems interpretiert wurde.

Zentralnervöse Komplikationen stellen somit aufgrund der Komplexität der immunologischen Vorgänge ätiologisch oftmals nur schwer zu klärende Probleme nach einer allogenen Stammzelltransplantation dar. Es sind weitergehende Studien notwendig, um die zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorgänge besser zu verstehen und zielgerichtete diagnostische und therapeutische Maßnahmen frühzeitig einleiten zu können.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADEM	akute disseminierte Enzephalomyelitis
AION	anteriore ischämische Optikusneuropathie
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
APC	antigen presenting cell
ATG	Antithymozytenglobulin
BMT	bone marrow transplantation
CK	Creatinkinase
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CT	Computertomographie
DLBCL	diffuse large cell b-cell lymphoma
DLI	donor lymphocyte infusion
EBMT	European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECP	extracorporeal photopheresis
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	granulocyte macrophage colony stimulating factor
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GvHD	Graft versus Host Disease
GvL	Graft versus Leukemia
GvS	graft versus self
GvT	Graft versus Tumor

HHV	humanes Herpesvirus
HLA	human leukocyte antigen
HSV	Herpes-simplex-Virus
JC-Virus	John-Cunningham-Virus
LA	linkes Auge
MAC	myeloablative conditioning
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MHC	major histocompatibility complex
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDP	National Marrow Donor Program
PBSCT	peripheral blood stem cell transplantation
PCR	polymerase chain reaction
PGF	poor graft function
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disorder
RA	rechtes Auge
RIC	reduced intensity conditioning
RSV	respiratory syncytial virus
RTC	reduced toxicity conditioning
SEP	somatosensibel evozierte Potentiale
SZT	Stammzelltransplantation
TNF	Tumornekrosefaktor
VOD	veno-occlusive disease
VZV	Varizella-Zoster-Virus
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZNS	zentrales Nervensystem
γ-GT	γ-Glutamyltransferase

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Edward Donnal Thomas	4
Abbildung 2: Anteil der Stammzellquellen im Jahr 2011	7
Abbildung 3: Makulopapulöse GvHD der Haut.....	17
Abbildung 4: Lichenoide GvHD der Lippen und Mundschleimhaut	20
Abbildung 5: prozentuale Häufigkeit von ZNS-Komplikationen nach Entität	41
Abbildung 6: mittlere Zeitdauer zwischen letzter Stammzellgabe und ZNS- Komplikationen.....	42
Abbildung 7: potentielle Risikofaktoren nach Entität	46
Abbildung 8: Diagnostik der ZNS-Komplikationen.....	47
Abbildung 9: Dosisänderung Immunsuppressiva vor Beginn	51
Abbildung 10: Dosisänderung Immunsuppressiva nach Beginn	52
Abbildung 11: Dosisänderung zentral wirkender Medikamente vor Beginn	53
Abbildung 12: Dosisänderung zentral wirkender Medikamente nach Beginn.....	54
Abbildung 13: Dosisänderung Antimykotika vor Beginn	54
Abbildung 14: Dosisänderung Antimykotika nach Beginn	55
Abbildung 15: Dosisänderung Virostatika vor Beginn	55
Abbildung 16: Dosisänderung Virostatika nach Beginn.....	56
Abbildung 17: Dosisänderung Antiprotozoika vor Beginn	57
Abbildung 18: Dosisänderung Antiprotozoika nach Beginn.....	57
Abbildung 19: Dosisänderung Antibiotika vor Beginn.....	58
Abbildung 20: Dosisänderung Antibiotika nach Beginn	59
Abbildung 21: Wachstumsfaktoren und Zytostatika vor Beginn	60
Abbildung 22: Wachstumsfaktoren und Zytostatika nach Onset	61
Abbildung 23: Herz-Kreislauf-Medikamente vor Beginn.....	61
Abbildung 24: Herz-Kreislauf-Medikamente nach Beginn	62

Abbildung 25: Analgetika und Antiemetika vor Beginn	62
Abbildung 26: Analgetika und Antiemetika nach Beginn	63
Abbildung 27: sonstige Medikation vor Beginn.....	64
Abbildung 28: sonstige Medikation nach Beginn.....	65
Abbildung 29: Enzephalopathie - Immunsuppressiva vor Beginn	66
Abbildung 30: immunologische Komplikationen - Immunsuppressiva vor Beginn.....	67
Abbildung 31: infektiöse Komplikationen - Immunsuppressiva vor Beginn	67
Abbildung 32: vaskuläre Komplikationen - Immunsuppressiva vor Beginn	68
Abbildung 33: Enzephalopathie - Immunsuppressiva nach Beginn.....	69
Abbildung 34: immunologische Komplikationen - Immunsuppressiva nach Beginn.....	69
Abbildung 35: infektiöse Komplikationen - Immunsuppressiva nach Beginn	70
Abbildung 36: vaskuläre Komplikationen - Immunsuppressiva nach Beginn	70
Abbildung 37: cerebrale GvHD - Immunsuppressiva vor Beginn	72
Abbildung 38: cerebrale GvHD - Immunsuppressiva nach Beginn.....	73
Abbildung 39: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit cerebraler GvHD	75
Abbildung 40: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit immunologischer Komplikation ohne cerebrale GvHD	76
Abbildung 41: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit Leukenzephalopathie	76
Abbildung 42: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit sonstiger Enzephalopathie ohne Leukenzephalopathie.....	77
Abbildung 43: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit vaskulärer Komplikation.....	77
Abbildung 44: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit infektiöser Komplikation.....	78

Abbildung 45: Verlauf Leukozyten bei Patienten mit neoplastischen, degenerativen und psychotischen Komplikationen	78
Abbildung 46: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit cerebraler GvHD.....	80
Abbildung 47: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit immunologischer Komplikation ohne cerebrale GvHD	81
Abbildung 48: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit Leukenzephalopathie	81
Abbildung 49: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit Enzephalopathie ohne Leukenzephalopathie	82
Abbildung 50: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit vaskulären Komplikationen.....	82
Abbildung 51: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit infektiösen Komplikationen.....	83
Abbildung 52: Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtleukozytenkonzentration bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen	84
Abbildung 53: Lymphozytenanteil bei Patienten mit cerebraler GvHD	86
Abbildung 54: Lymphozytenanteil bei Patienten mit immunologischen Komplikationen ohne cerebrale GvHD	86
Abbildung 55: Lymphozytenanteil bei Patienten mit Leukenzephalopathie	87
Abbildung 56: Lymphozytenanteil bei Patienten mit Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie	87
Abbildung 57: Lymphozytenanteil bei Patienten mit vaskulären Komplikationen.....	88

Abbildung 58: Lymphozytenanteil bei Patienten mit infektiösen Komplikationen.....	88
Abbildung 59: Lymphozytenanteil bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen	89
Abbildung 60: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit cerebraler GvHD	90
Abbildung 61: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit immunologischen Komplikationen ohne cerebrale GvHD	91
Abbildung 62: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit Leukenzephalopathie	91
Abbildung 63: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie.....	92
Abbildung 64: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit vaskulären Komplikationen	92
Abbildung 65: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit infektiösen Komplikationen.....	93
Abbildung 66: Anteil eosinophiler Granulozyten bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen.....	93
Abbildung 67: Verlauf GOT bei Patienten mit cerebraler GvHD.....	95
Abbildung 68: Verlauf GOT bei Patienten mit immunologischer Komplikation ohne GvHD.....	95
Abbildung 69: Verlauf GOT bei Patienten mit Leukenzephalopathie.....	96
Abbildung 70: Verlauf GOT bei Patienten mit Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie	96
Abbildung 71: Verlauf GOT bei Patienten mit vaskulären Komplikationen	97
Abbildung 72: Verlauf GOT bei Patienten mit infektiösen Komplikationen	97
Abbildung 73: Verlauf GOT bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen	98
Abbildung 74: Verlauf GPT bei Patienten mit cerebraler GvHD	100
Abbildung 75: Verlauf GPT bei Patienten mit immunologischen Komplikationen ohne cerebrale GvHD	101

Abbildung 76: Verlauf GPT bei Patienten mit Leukenzephalopathie	101
Abbildung 77: Verlauf GPT bei Patienten mit Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie	102
Abbildung 78: Verlauf GPT bei Patienten mit vaskulären Komplikationen	102
Abbildung 79: Verlauf GPT bei Patienten mit infektiösen Komplikationen	103
Abbildung 80: Verlauf GPT bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen	103
Abbildung 81: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit cerebraler GvHD..	105
Abbildung 82: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit immunologischen Komplikationen ohne cerebrale GvHD	105
Abbildung 83: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit Leukenzephalopathie	106
Abbildung 84: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie	106
Abbildung 85: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit vaskulären Komplikationen.....	107
Abbildung 86: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit infektiösen Komplikationen.....	107
Abbildung 87: Verlauf Gamma-GT bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen	108
Abbildung 88: Verlauf CK bei Patienten mit cerebraler GvHD.....	109
Abbildung 89: Verlauf CK bei Patienten mit immunologischen Komplikationen ohne cerebrale GvHD	110
Abbildung 90: Verlauf CK bei Patienten mit Leukenzephalopathien	110
Abbildung 91: Verlauf CK bei Patienten mit Enzephalopathien ohne Leukenzephalopathie	111
Abbildung 92: Verlauf CK bei Patienten mit vaskulären Komplikationen	111
Abbildung 93: Verlauf CK bei Patienten mit infektiösen Komplikationen	112

Abbildung 94: Verlauf CK bei Patienten mit degenerativen, neoplastischen und psychotischen Komplikationen	112
Abbildung 95: Überleben nach Erstdiagnose	114
Abbildung 96: Überleben nach SZT	115
Abbildung 97: Überleben nach Beginn der ZNS-Symptomatik.....	116

8 Literaturverzeichnis

- 1 Copelan, E. A. Hematopoietic stem-cell transplantation. *The New England journal of medicine* **354**, 1813-1826, doi:10.1056/NEJMra052638 (2006).
- 2 Osgood, E. E., Riddle, M. C. & Mathews, T. J. APLASTIC ANEMIA TREATED WITH DAILY TRANSFUSIONS AND INTRAVENOUS MARROW; CASE REPORT*. *Annals of Internal Medicine* **13**, 357-367, doi:10.7326/0003-4819-13-2-357 (1939).
- 3 Thomas, E. D. The Nobel Lectures in Immunology. The Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1990. Bone marrow transplantation--past, present and future. *Scandinavian journal of immunology* **39**, 339-345 (1994).
- 4 Gratwohl, A. & Niederwieser, D. History of hematopoietic stem cell transplantation: evolution and perspectives. *Current problems in dermatology* **43**, 81-90, doi:10.1159/000335266 (2012).
- 5 Thomas, E. D. in *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation* 1-7 (Wiley-Blackwell, 2009).
- 6 Thomas, E. D. *et al.* Bone-marrow transplantation (second of two parts). *The New England journal of medicine* **292**, 895-902, doi:10.1056/nejm197504242921706 (1975).
- 7 Appelbaum, F. R. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *The New England journal of medicine* **357**, 1472-1475, doi:10.1056/NEJMp078166 (2007).
- 8 Butler, M. G. & Menitove, J. E. Umbilical cord blood banking: an update. *Journal of assisted reproduction and genetics* **28**, 669-676, doi:10.1007/s10815-011-9577-x (2011).
- 9 Logue, M. & Savani, B. N. Understanding basic steps to hematopoietic stem cell transplantation evaluation. *American journal of blood research* **3**, 102-106 (2013).
- 10 Hilgendorf, I. *et al.* Langzeitnachsorge nach allogener Stammzelltransplantation. *Dtsch Arztebl International* **112**, 51-58, doi:10.3238/arztebl.2015.0051 (2015).
- 11 Appelbaum, F. R. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature* **411**, 385-389, doi:10.1038/35077251 (2001).
- 12 Appelbaum, F. R. in *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e* (eds Dan L. Longo *et al.*) (The McGraw-Hill Companies, 2012).
- 13 Ljungman, P. *et al.* Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone marrow transplantation* **37**, 439-449, doi:10.1038/sj.bmt.1705265 (2006).

- 14 Gyurkocza, B., Rezvani, A. & Storb, R. F. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert review of hematology* **3**, 285-299, doi:10.1586/ehm.10.21 (2010).
- 15 Gluckman, E. in *The EBMT Handbook* Vol. 6 (ed J.; Carreras Apperley, E.; Gluckman E.; Masszi, T) Ch. 6, (European School of Haematology, 2012).
- 16 Passweg, J. R. *et al.* Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone marrow transplantation* **48**, 1161-1167, doi:10.1038/bmt.2013.51 (2013).
- 17 Vogelsang, G. B., Lee, L. & Bensen-Kennedy, D. M. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annual review of medicine* **54**, 29-52, doi:10.1146/annurev.med.54.101601.152339 (2003).
- 18 Archbold, J. K. *et al.* T cell allorecognition and MHC restriction--A case of Jekyll and Hyde? *Molecular immunology* **45**, 583-598, doi:10.1016/j.molimm.2006.05.018 (2008).
- 19 den Haan, J. M. *et al.* Identification of a graft versus host disease-associated human minor histocompatibility antigen. *Science (New York, N.Y.)* **268**, 1476-1480 (1995).
- 20 Spierings, E. & Goulmy, E. in *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation* Ch. 9, (Cambridge University Press, 2004).
- 21 Takami, A. Role of non-HLA gene polymorphisms in graft-versus-host disease. *Int J Hematol* **98**, 309-318, doi:10.1007/s12185-013-1416-7 (2013).
- 22 Bleakley, M. & Riddell, S. R. Exploiting T cells specific for human minor histocompatibility antigens for therapy of leukemia. *Immunology and cell biology* **89**, 396-407, doi:10.1038/icb.2010.124 (2011).
- 23 Henig, I. & Zuckerman, T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides medical journal* **5**, e0028, doi:10.5041/rmmj.10162 (2014).
- 24 Gratwohl, A. & Carreras, E. in *The EBMT Handbook* Vol. 6 (eds J. Apperley, E. Carreras, & T. Masszi) Ch. 8, (European School of Haematology, 2012).
- 25 Blaise, D. & Castagna, L. Do different conditioning regimens really make a difference? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* **2012**, 237-245, doi:10.1182/asheducation-2012.1.237 (2012).
- 26 Haen, S. P. *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients ≥ 70 years: which patients may benefit? *Blood Cancer Journal* **6**, e443, doi:10.1038/bcj.2016.54 (2016).
- 27 Barnes, D. W. H., Corp, M. J., Loutit, J. F. & Neal, F. E. Treatment of Murine Leukaemia with X Rays and Homologous Bone Marrow. *British Medical Journal* **2**, 626-627 (1956).

- 28 Horowitz, M. M. *et al.* Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* **75**, 555-562 (1990).
- 29 Kolb, H. *et al.* Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. Vol. 76 (1990).
- 30 Kolb, H. J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* **112**, 4371-4383, doi:10.1182/blood-2008-03-077974 (2008).
- 31 Ferrara, J. L., Levine, J. E., Reddy, P. & Holler, E. Graft-versus-host disease. *Lancet* **373**, 1550-1561, doi:10.1016/s0140-6736(09)60237-3 (2009).
- 32 Billingham, R. E. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey lectures* **62**, 21-78 (1966).
- 33 Mirza, N. *et al.* Graft versus self (GvS) against T-cell autoantigens is a mechanism of graft-host interaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **113**, 13827-13832, doi:10.1073/pnas.1609118113 (2016).
- 34 Riesner, K. *et al.* Initiation of acute graft-versus-host disease by angiogenesis. *Blood* **129**, 2021-2032, doi:10.1182/blood-2016-08-736314 (2017).
- 35 Haen, S. P. Vessels, T cells, and GVHD: time matters. *Blood* **129**, 1898-1899, doi:10.1182/blood-2017-02-764696 (2017).
- 36 Bolanos-Meade, J. & Vogelsang, G. B. Acute graft-versus-host disease. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O* **2**, 672-682 (2004).
- 37 Apperley, J. & Masszi, T. in *The EBMT Handbook* Vol. 6 (eds J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, & T. Masszi) Ch. 13, (European School of Haematology, 2012).
- 38 Glucksberg, H. *et al.* Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* **18**, 295-304 (1974).
- 39 Margaix-Munoz, M., Bagan, J. V., Jimenez, Y., Sarrion, M. G. & Poveda-Roda, R. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. *Journal of clinical and experimental dentistry* **7**, e138-145, doi:10.4317/jced.51975 (2015).
- 40 Röcken, M., Schaller, M., Sattler, E. & Burgdorf, W. *Taschenatlas Dermatologie: Grundlagen, Diagnostik, Klinik.* (Thieme, 2010).
- 41 Zeiser, R. *et al.* Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* **29**, 2062-2068, doi:10.1038/leu.2015.212 (2015).
- 42 Daikeler, T. & Tyndall, A. Autoimmunity following haematopoietic stem-cell transplantation. *Best practice & research. Clinical haematology* **20**, 349-360, doi:10.1016/j.beha.2006.09.008 (2007).
- 43 Holbro, A., Abinun, M. & Daikeler, T. Management of autoimmune diseases after haematopoietic stem cell transplantation. *British*

- Journal of Haematology* **157**, 281-290, doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09070.x (2012).
- 44 Daikeler, T. *et al.* Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood* **118**, 1693-1698, doi:10.1182/blood-2011-02-336156 (2011).
- 45 Krenger, W., Blazar, B. R. & Holländer, G. A. Thymic T-cell development in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **117**, 6768-6776, doi:10.1182/blood-2011-02-334623 (2011).
- 46 Cusick, M. F., Libbey, J. E. & Fujinami, R. S. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clinical reviews in allergy & immunology* **42**, 102-111, doi:10.1007/s12016-011-8293-8
- 10.1007/s12016-011-8294-7 (2012).
- 47 Carreras, E. in *The EBMT Handbook* Vol. 6 (eds J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, & T. Masszi) Ch. 11, (European School of Haematology, 2012).
- 48 Masszi, T. & Mank, A. in *The EBMT Handbook* Vol. 6 Ch. 10, (European School of Haematology, 2012).
- 49 Vogel, M. N. *et al.* Das Idiopathische Pneumoniesyndrom. *Fortschr Röntgenstr* **180**, FO_PO_41, doi:10.1055/s-2008-1074068 (2008).
- 50 Watkins, T. R., Chien, J. W. & Crawford, S. W. Graft versus host-associated pulmonary disease and other idiopathic pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplant. *Seminars in respiratory and critical care medicine* **26**, 482-489, doi:10.1055/s-2005-922031 (2005).
- 51 Tichelli, A. & Socie, G. in *The EBMT Handbook* Vol. 6 (eds J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, & T. Masszi) Ch. 15, (European School of Haematology, 2012).
- 52 Einsele, H. *et al.* Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* **82 Suppl 2**, S175-185, doi:10.1007/s00277-003-0772-4 (2003).
- 53 Rovira, M., Mensa, J. & Carreras, E. in *The EBMT Handbook* Vol. 6 (eds J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, & T. Masszi) Ch. 12, (European School of Haematology, 2012).
- 54 Toubert, A. in *The EBMT Handbook* Vol. 6 (eds J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, & T. Masszi) Ch. 14, (European School of Haematology, 2012).
- 55 Rodriguez, T. E. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Handbook of clinical neurology* **121**, 1295-1304, doi:10.1016/b978-0-7020-4088-7.00088-2 (2014).
- 56 de Brabander, C., Cornelissen, J., Smitt, P. A., Vecht, C. J. & van den Bent, M. J. Increased incidence of neurological complications in

- patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **68**, 36-40 (2000).
- 57 Barba, P. *et al.* Early and late neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **15**, 1439-1446, doi:10.1016/j.bbmt.2009.07.013 (2009).
- 58 Siegal, D. *et al.* Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **13**, 1369-1379, doi:10.1016/j.bbmt.2007.07.013 (2007).
- 59 Grauer, O. *et al.* Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain : a journal of neurology* **133**, 2852-2865, doi:10.1093/brain/awq245 (2010).
- 60 Koh, K. N., Park, M., Kim, B. E., Im, H. J. & Seo, J. J. Early central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Hematol* **45**, 164-170, doi:10.5045/kjh.2010.45.3.164 (2010).
- 61 van Besien, K. *et al.* Impact of preexisting CNS involvement on the outcome of bone marrow transplantation in adult hematologic malignancies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **14**, 3036-3042 (1996).
- 62 Denier, C. *et al.* Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology* **67**, 1990-1997, doi:10.1212/01.wnl.0000247038.43228.17 (2006).
- 63 Sioka, C. & Kyritsis, A. P. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* **63**, 761-767, doi:10.1007/s00280-008-0876-6 (2009).
- 64 Mohrmann, R. L., Mah, V. & Vinters, H. V. Neuropathologic findings after bone marrow transplantation: an autopsy study. *Hum Pathol* **21**, 630-639 (1990).
- 65 Antonini, G. *et al.* Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia: a prospective study. *Neurology* **50**, 1441-1445 (1998).
- 66 Kaplan, E. L. & Meier, P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* **53**, 457-481, doi:10.2307/2281868 (1958).
- 67 Bleggi-Torres, L. F. *et al.* Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. *Bone marrow transplantation* **25**, 301-307, doi:10.1038/sj.bmt.1702140 (2000).

- 68 Rubin, J., Wide, K., Remberger, M. & Gustafsson, B. Acute neurological complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant* **9**, 62-67, doi:10.1111/j.1399-3046.2004.00277.x (2005).
- 69 Sostak, P. *et al.* Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology* **60**, 842-848 (2003).
- 70 Weber, C. *et al.* Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* **41**, 253-259, doi:10.1038/sj.bmt.1705905 (2008).
- 71 Faraci, M. *et al.* Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Neurology* **59**, 1895-1904 (2002).
- 72 Graus, F. *et al.* Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study. *Neurology* **46**, 1004-1009 (1996).
- 73 Iguchi, A. *et al.* Neurological complications after stem cell transplantation in childhood. *Bone marrow transplantation* **24**, 647-652, doi:10.1038/sj.bmt.1701969 (1999).
- 74 de Medeiros, B. C. *et al.* Central nervous system infections following bone marrow transplantation: an autopsy report of 27 cases. *Journal of hematology & stem cell research* **9**, 535-540, doi:10.1089/152581600419215 (2000).
- 75 Chen, B. T. *et al.* Brain imaging findings in symptomatic patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: correlation with clinical outcome. *Eur Radiol* **22**, 2273-2281, doi:10.1007/s00330-012-2490-6 (2012).
- 76 Baek, J. H. *et al.* Wernicke's encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* **35**, 829-830, doi:10.1038/sj.bmt.1704893 (2005).
- 77 Fugate, J. E. & Rabinstein, A. A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *The Lancet. Neurology*, doi:10.1016/s1474-4422(15)00111-8 (2015).
- 78 Delios, A. M., Rosenblum, M., Jakubowski, A. A. & DeAngelis, L. M. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for hematologic disease. *J Neurooncol* **110**, 251-256, doi:10.1007/s11060-012-0962-9 (2012).
- 79 Zhang, X. H. *et al.* Idiopathic inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors and survival. *Chin Med J (Engl)* **126**, 1096-1102 (2013).

- 80 Hoffman, M. J. & Stosor, V. Central nervous system infections in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer Treat Res* **161**, 253-298, doi:10.1007/978-3-319-04220-6_9 (2014).
- 81 Seeley, W. W. *et al.* Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* **69**, 156-165, doi:10.1212/01.wnl.0000265591.10200.d7 (2007).
- 82 Bhanushali, M. J. *et al.* Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology* **80**, 1494-1500, doi:10.1212/WNL.0b013e31828cf8a2 (2013).
- 83 Matsuo, Y. *et al.* Toxoplasmosis encephalitis following severe graft-vs.-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 17 yr experience in Fukuoka BMT group. *Eur J Haematol* **79**, 317-321, doi:10.1111/j.1600-0609.2007.00919.x (2007).
- 84 Hamza, T. H. *et al.* Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nature Genetics* **42**, 781, doi:10.1038/ng.642
<https://www.nature.com/articles/ng.642#supplementary-information> (2010).
- 85 Saiz, A. & Graus, F. Neurological complications of hematopoietic cell transplantation. *Semin Neurol* **24**, 427-434, doi:10.1055/s-2004-861537 (2004).
- 86 Wroblewska, M., Gil, L. A. & Komarnicki, M. A. Successful treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease with central nervous system involvement following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation - a case study. *Cent Eur J Immunol* **40**, 122-125, doi:10.5114/ceji.2015.50845 (2015).
- 87 Kittan, N. A. *et al.* Isolated cerebral manifestation of Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case of clinical and diagnostic challenges. *Transpl Infect Dis* **13**, 524-530, doi:10.1111/j.1399-3062.2011.00621.x (2011).
- 88 Aisa, Y. *et al.* Primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder presenting as cerebral hemorrhage after unrelated bone marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* **11**, 438-441, doi:10.1111/j.1399-3062.2009.00409.x (2009).
- 89 Nozzoli, C. *et al.* Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease with central nervous system involvement after unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* **47**, 167-169, doi:10.1080/10428190500254208 (2006).
- 90 Lieberman, F., Yazbeck, V., Raptis, A., Felgar, R. & Boyiadzis, M. Primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative

- disorders following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Neurooncol* **107**, 225-232, doi:10.1007/s11060-011-0739-6 (2012).
- 91 Pui, C. H. & Thiel, E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Seminars in oncology* **36**, S2-s16, doi:10.1053/j.seminoncol.2009.05.002 (2009).
- 92 Tan, P. L., Lim, L. M., Khanlian, C. & Villegas, M. S. A single-center experience of cytomegalovirus infections in Asian pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant for leukemia in Singapore. *Transpl Infect Dis* **16**, 556-560, doi:10.1111/tid.12238 (2014).
- 93 Xhaard, A. *et al.* Increased incidence of cytomegalovirus retinitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* **83**, 80-83, doi:10.1097/01.tp.0000239512.94181.e9 (2007).
- 94 Strouthidis, N. G. *et al.* Posterior segment complications of graft versus host disease after bone marrow transplantation. *The British journal of ophthalmology* **87**, 1421-1423 (2003).
- 95 Cheng, L. L. *et al.* Graft-vs-host-disease-associated conjunctival chemosis and central serous chorioretinopathy after bone marrow transplant. *American journal of ophthalmology* **134**, 293-295 (2002).
- 96 Ebner, R., DaCol, E. & Bullorsky, E. True, true and related? *Survey of ophthalmology* **45**, 489-492 (2001).
- 97 Kaiserman, I. & Or, R. Laser photocoagulation for central serous retinopathy associated with graft-versus-host disease. *Ocular immunology and inflammation* **13**, 249-256, doi:10.1080/09273940590928625 (2005).
- 98 Fawzi, A. A. & Cunningham, E. T., Jr. Central serous chorioretinopathy after bone marrow transplantation. *American journal of ophthalmology* **131**, 804-805 (2001).
- 99 Ooi, J. *et al.* Immune-mediated optic neuritis after unrelated allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* **91**, 2619 (1998).
- 100 Nishiguchi, T. *et al.* CNS Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *American Journal of Roentgenology* **192**, 1003-1011, doi:10.2214/AJR.08.1787 (2009).
- 101 Stone, T. J., Misra, S. P., McKinstry, R. C. & Vo, K. D. Imaging of Central Nervous System Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Chronologic Approach to Pathology and Implications for Management. *Neurographics* **5**, 133-144, doi:10.3174/ng.4150121 (2015).
- 102 Woodard, P. *et al.* Encephalopathy in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a poor prognosis. *Bone marrow transplantation* **33**, 1151-1157, doi:10.1038/sj.bmt.1704480 (2004).

- 103 Kishi, Y. *et al.* Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **10**, 561-568, doi:10.1016/j.bbmt.2004.05.004 (2004).
- 104 Narimatsu, H. *et al.* Early central nervous complications after umbilical cord blood transplantation for adults. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **15**, 92-100, doi:10.1016/j.bbmt.2008.11.005 (2009).
- 105 Tamaki, H. *et al.* Successful treatment of tacrolimus (FK506)-related leukoencephalopathy with cerebral hemorrhage in a patient who underwent nonmyeloablative stem cell transplantation. *Int J Hematol* **80**, 291-294 (2004).
- 106 Hartrampf, S. *et al.* The central nervous system is a target of acute graft versus host disease in mice. *Blood* **121**, 1906-1910, doi:10.1182/blood-2012-09-456590 (2013).
- 107 Padovan, C. S. *et al.* Cerebral involvement in graft-versus-host disease after murine bone marrow transplantation. *Neurology* **56**, 1106-1108 (2001).
- 108 Kaliyaperumal, S. *et al.* CD8-predominant T-cell CNS infiltration accompanies GVHD in primates and is improved with immunoprophylaxis. *Blood* **123**, 1967-1969, doi:10.1182/blood-2014-01-547612 (2014).
- 109 Ma, M. *et al.* CNS angiitis in graft vs host disease. *Neurology* **59**, 1994-1997 (2002).
- 110 Saad, A. G., Alyea, E. P., 3rd, Wen, P. Y., Degirolami, U. & Kesari, S. Graft-versus-host disease of the CNS after allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **27**, e147-149, doi:10.1200/jco.2009.21.7919 (2009).
- 111 Kamble, R. T., Chang, C. C., Sanchez, S. & Carrum, G. Central nervous system graft-versus-host disease: report of two cases and literature review. *Bone marrow transplantation* **39**, 49-52, doi:10.1038/sj.bmt.1705540 (2007).
- 112 Sostak, P. *et al.* Cerebral angiitis in four patients with chronic GVHD. *Bone marrow transplantation* **45**, 1181-1188, doi:10.1038/bmt.2009.323 (2010).
- 113 Campbell, J. N. & Morris, P. P. Cerebral vasculitis in graft-versus-host disease: a case report. *AJNR Am J Neuroradiol* **26**, 654-656 (2005).
- 114 Blecha, C. *et al.* Retinal Involvement in a Patient with Cerebral Manifestation of Chronic Graft-Versus-Host-Disease. *Oncology research and treatment* **38**, 532-534, doi:10.1159/000439490 (2015).

- 115 Pechey, V., Parratt, J., Vo, L. & Stevenson, W. Successful treatment of meningeal graft-versus-host disease in a haematopoietic stem cell transplant recipient. *Int J Hematol* **101**, 203-206, doi:10.1007/s12185-014-1704-x (2015).
- 116 Padovan, C. S. *et al.* Angiitis of the central nervous system after allogeneic bone marrow transplantation? *Stroke; a journal of cerebral circulation* **30**, 1651-1656 (1999).
- 117 Azuno, Y., Yaga, K., Kaneko, T., Kaku, K. & Oka, Y. Chronic graft-versus-host disease and seizure. *Blood* **91**, 2626-2628 (1998).
- 118 Iwasaki, Y. *et al.* Subacute panencephalitis associated with chronic graft-versus-host disease. *Acta neuropathologica* **85**, 566-572 (1993).
- 119 Kew, A. K. *et al.* Central nervous system graft-versus-host disease presenting with granulomatous encephalitis. *Bone marrow transplantation* **40**, 183-184, doi:10.1038/sj.bmt.1705709 (2007).
- 120 Matsuo, Y. *et al.* Encephalomyelitis mimicking multiple sclerosis associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* **48**, 1453-1456 (2009).
- 121 Solaro, C., Murialdo, A., Giunti, D., Mancardi, G. & Uccelli, A. Central and peripheral nervous system complications following allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Neurol* **8**, 77-80 (2001).
- 122 Terrettaz, M. *et al.* Steroid-responsive cauda equina syndrome associated with GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* **41**, 315-316, doi:10.1038/sj.bmt.1705915 (2008).
- 123 Marosi, C. *et al.* Fatal encephalitis in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Bone marrow transplantation* **6**, 53-57 (1990).
- 124 Shortt, J., Hutton, E., Faragher, M. & Spencer, A. Central nervous system graft-versus-host disease post allogeneic stem cell transplant. *Br J Haematol* **132**, 245-247, doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05864.x (2006).
- 125 Yu, J., Sun, L. & Lin, W. Reversible posterior leukoencephalopathy associated with chronic graft-versus-host disease: A case report. *Experimental and therapeutic medicine* **11**, 2509-2512, doi:10.3892/etm.2016.3240 (2016).
- 126 Teive, H. A. *et al.* Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with bone marrow transplantation. *Arquivos de neuro-psiquiatria* **59**, 784-789 (2001).
- 127 Berger, M. D. *et al.* Unusual case of progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **32**, e33-34, doi:10.1200/jco.2012.47.5194 (2014).

- 128 Kharfan-Dabaja, M. A. *et al.* Two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation and a review of the literature. *Bone marrow transplantation* **39**, 101-107, doi:10.1038/sj.bmt.1705548 (2007).
- 129 Bartynski, W. S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* **29**, 1043-1049, doi:10.3174/ajnr.A0929 (2008).
- 130 Matsukuma, K. E., Wei, D., Sun, K., Ramsamooj, R. & Chen, M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). *Journal of Gastrointestinal Oncology* **7**, S21-S31, doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.036 (2016).
- 131 Ahmad, I. *et al.* Incidence and prognostic value of eosinophilia in chronic graft-versus-host disease after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **17**, 1673-1678, doi:10.1016/j.bbmt.2011.04.012 (2011).
- 132 Paralkar, V. R., Goradia, A., Luger, S. M. & Loren, A. W. Severe eosinophilia as a manifestation of acute graft-versus-host disease. *Oncology* **75**, 134-136, doi:10.1159/000155224 (2008).

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Dr. Sebastian Haen. Die Arbeit wurde betreut durch Herrn Prof. Dr. Wolfgang Bethge sowie Herrn Dr. Sebastian Haen, die auch die Patientendaten zur Verfügung stellten. Die Aufbereitung und Auswertung der Daten erfolgte durch mich.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und nur die im Literaturverzeichnis angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Heidelberg, den 09.02.2018

10 Veröffentlichung

Die vorliegenden Ergebnisse wurden bislang nicht in einer Fachzeitschrift publiziert. Jedoch wurden Teile der Arbeit im Rahmen folgender Kongressbeiträge vorgestellt:

- ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting, San Diego 2016:
Haen SP, Zierhut M, Mirza N, Simon C, Korn A, Faul C, Vogel W, Rammensee HG, Kanz L, Bethge WA
Disease and therapy associated complications of the central nervous system after allogeneic hematopoietic cell transplantation – a significant proportion of patients will suffer from permanent damage
- Jahrestagung DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie), Leipzig 2016:
Simon C, Zierhut M, Mirza N, Faul C, Korn A, Vogel W, Rammensee HG, Kanz L, Bethge WA, Haen SP
Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic cell transplantation – a significant cause of morbidity and mortality
- Jahrestagung DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie), Hamburg 2014:
Simon C, Mirza N, Zierhut M, Korn A, Bornemann A, Wirths S, Böhm A, Bethge WA, Kanz L, Rammensee HG, Haen SP
Complications of the posterior eye segment after allogeneic hematopoietic cell transplantation and identification of T cell epitopes as neo-autoimmune targets
- ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting, New Orleans 2013:
Simon C, Mirza N, Bethge WA, Vogel W, Faul C, Rammensee HG, Kanz L, Haen SP

Central Nervous System Complications after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation – Treatment Related Morbidity, Toxicity, Graft Versus Host Disease or New Autoimmunity

11 Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Prof. Dr. Lothar Kanz und Prof. Dr. Wolfgang Bethge für die freundliche Überlassung des Themas bedanken.

Zudem gilt mein herzlichster Dank Dr. Sebastian Haen für die freundliche und verlässliche Betreuung dieser Arbeit und die unzähligen Male, die er mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Prof. Wichard Vogel, Dr. Christoph Faul und dem gesamten Team der Transplantationsstation 92 sowie der KMT-Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen für die Unterstützung bei der Recherche von Patientendaten.

Außerdem möchte ich mich bei Friederike Pfender sowie bei meiner Familie für die großartige Unterstützung bedanken.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Simon
Vorname	Christoph Martin
Geburtsdatum	13.10.1988
Geburtsort	Biberach an der Riß

Arbeit

seit 04/2016	Assistenzarzt der Klinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Heidelberg
--------------	--

Studium

WS 09/10 – WS15/16	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
--------------------	--

Zivildienst

08/2008 – 04/2009	Zivildienstleistender im Rettungsdienst des DRK Kreisverband Biberach
-------------------	--

Schulbildung

1999 – 2008	Wieland-Gymnasium Biberach
1995 – 1999	Gaisental-Grundschule Biberach