

Diplomarbeit

Häufigkeit von idiopathischer chronischer Colitis („Cord Colitis“) bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation

eingereicht von

Stephanie Pachler

Geb.Dat.:

29.04.1985

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.) an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für

Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von Betreuer

a.o. Univ.Prof. Dr. med. univ. Christoph Högenauer

Graz, 6.11.2013

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	15
1.1. Hämatologische Erkrankungen	17
2. Stammzelltherapie/Stammzelltransplantation	20
2.1. Indikation Stammzelltherapie	21
2.2. Therapiedurchführung	21
2.3. Komplikationen der Stammzelltransplantation	23
2.4. Diarrhoe nach Stammzelltransplantation	27
2.4.1 Colitis und Diarrhoe	28
2.4.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	31
3. Aufgabe der Diplomarbeit	32
4. Datenanalyse	32
4.3.1 Geschlechtsspezifische Auswertung	38
4.4. Befundanalyse	38
4.4.1 Patienten/Innen mit GvHD	39
Die Hauptlokalisation befand sich bei den vorhandenen Patienten/innen im Colon mit 26 positiven Befunden	42
5.1. Fallanalyse – „Cord Colitis“	44
6. Diskussion	52
6.1. Kolitiden bei immunsupprimierten Patienten nach Stammzelltransplantation	52
6.1.1. GVHD	52
6.1.2. Neutropenische Kolitis	58
6.2. Infektiöse Ätiologie	59
6.2.1. Bakterien	59
6.2.1.1. Clostridium difficile	59
6.2.1.2. Atypische Mykobakterien	60
6.2.2. Viren	60
6.2.2.1. CMV induzierte Kolitis	60
6.2.3. Pilze	61
6.3. Cord Colitis	62
7. Zusammenfassung	62
7. Literaturverzeichnis	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.....	26
Tabelle 2.....	34
Tabelle 3.....	35
Tabelle 4.....	40
Tabelle 5:.....	40
Tabelle 6.....	42
Tabelle 8:.....	53
Tabelle 9.....	54

Bildverzeichnis

Abbildung 1	16
Abbildung 2	19
Abbildung 3.....	25
Abbildung 4.....	25
Abbildung 5	28
Abbildung 6	32
Abbildung 7.....	37
Abbildung 8.....	38
Abbildung 9.....	39
Abbildung 10.....	39
Abbildung 11	43
Abbildung 12.....	43
Abbildung 13.....	44
Abbildung 14	48
Abbildung 15	48
Abbildung 16	49
Abbildung 18	50
Abbildung 19	51
Abbildung 24	61

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Stephanie Pachler, erkläre hiermit meine Diplomarbeit aus freien Stücken verfasst zu haben und kein Plagiat abzugeben. Die übernommen Stellen aus der Literatur wurden nach den allgemeinen Zitierregeln bekannt gegeben.

Graz, am 6.11.2013

Unterschrift:

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön gebührt meinen Eltern, die es mir ermöglicht haben dort zu stehen, wo ich heute bin. Bedanken möchte ich auch bei meinem Bruder und meiner Schwägerin für die Unterstützung bei den Korrekturarbeiten, wie auch bei meinen Freunden für ihr Verständnis.

Ein großes Dankeschön geht an Herrn Dr. med. Dirk Strunk von der Abteilung für Hämatologie am Universitätsklinikum Graz, der mich durch die Zusammenstellung einer Liste über die Patienten/innen in meiner Arbeit außerordentlich unterstützte.

Ein nicht weniger großes Dankeschön an das Institut für Pathologie und an Herrn Ass. Prof. Dr. Gregor Gorkiewicz, der sich viel Zeit nahm um die histologischen Bilder nach zu befunden.

Last but not least gilt mein größter Dank Herrn Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer, der mich als Betreuer durch diese Arbeit geführt hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

INDEX

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
Anaplasie	Zustand fehlender Differenzierung bei Zellen- Ausbildung eines Karzinoms
Aplastische Anämie	Panmyelopathie
Amyloidose	Ablagerung von fibrillären Proteinen
AUL	Akute undifferenzierte Leukämie
Autolog	Empfänger und Spender sind ident
Allogen	Genetisch differente Spender, gleicher Individuen
Aplasia	Vorhandene Gewebe- oder Organanlage mit ausgebliebener Entwicklung
Antilymphozyten	Antilymphozyten Globulin- Aktivierung der T Lymphozyten
Ammenorrhö	Ausbleiben der Menstruation (primär und sekundär)
Azoospermie	Fehlen reifer Spermien im Samenerguss
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
Blasten	Keimbläschen (unreif)
BMT	Knochenmarktransplantation
Blastäre- plasmazytoide Zell Neoplasie	Dendritische Zell Neoplasie - zählt zur Akuten myeloischen Leukämie
Budesonid	Corticosteroid
Bullae	Blase
CA	Karzinom
Colitis	Dickdarmentzündung
Chemotherapie	Spezifische Therapie gegen Infektionserreger und Tumorzellen
Chromosom	Sichtbare Träger genetischer Informationen – Träger der Gene

Cord Colitis	Chronische Entzündung des Darmes nach Gabe von Nabelschnurblut
Cyclophosphamid	Zytostatikum (Alkylans)
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
Chron, Morbus	=CED
Colitis Ulcerosa	=CED
CBT	Allogene Nabelschnurtransplantation
CBT NST	Nabelschnurtransplantation
CB-CC	Folikulläres Mantelzelllymphom
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMML	Myelomonozytäre Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
Cortison	Aus der Nebennierenrinde isoliertes Hormon
Diarrhoe	Durchfall
DLI	Spenderleukozyten
DG-B-CLL	Funktionale B Lymphozyten bei chronisch lymphatischer Leukämie
Desquamation	Schuppung
Erythrozyten	Rote Blutkörperchen
Enteropathie	Gesamtheit der Erkrankungen im Magen- Darmtrakt
ETH	Ethionamid
Erythem	Rötung der Haut
Exanthem	Akut auftretender Hautausschlag
Fanconi Anämie	Kombination aus angeborenem aplastischem Syndrom und multiplen Fehlbildungen
FL	= Follikuläres Lymphom
Foll. Lymphom	= FL
FZL	
GM-CSF	Granulozyten- Makrophagen- Kolonien-stimulierender Faktor

G-CSF	Granulozyten- Kolonien-Stimulierender Faktor
Granulozyten	Zählen zu den Leukozyten
GVHD	Graft versus Host; Abstoßung nach Transplantation
Gastritis	Magenschleimhautentzündung (Typ A, B, C)
Hämatopoese	Blutzellentwicklung
Hodgkin, Morbus	Lymphom
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
Hypoplasie	Aplasie
HLA	Humanes Lymphozyten Antigen
Hyperthyreose	Schilddrüsenüberfunktion
Hämatodermische Neopl.	Kutanes Lymphom
Histiozyten	Gewebetypische Makrophagen (ortsständig)
Histiozytose	Gutartige oder reaktive Vermehrung der Histiozyten im Gewebe
Immunsuppression	Unterdrückung oder Abschwächung der Immunantwort
Ifosfamid	Synthetisiertes Cyclophosphamid, alkylierende Substanz
Infliximab	Chimärer monoklonaler Antikörper
Konditionierung	Vorbereitung auf die Stammzelltransplantation
Keimzellen	Gameten, Eizellen, Spermien
Keimzelltumor	Ovarialtumor oder Hodentumoren
Kollisionslymphom	Selten vorkommendes Lymphom im Magens
Koloskopie	Endoskopische Untersuchung
Leukozyten	Weiße Blutkörperchen
Leukopenie	Verminderung der Gesamtleukozytenzahl unter 5000/mm ³
Leukämie	Bösartige Erkrankung der weißen Blutkörperchen
Laktase	Disaccharidasen
Lymphom	Benigne oder maligne Lymphknotenvergrößerung
Mukosa	Schleimhaut

M-CSF	Monozyten-Kolonien- Stimulierender Faktor
Monozyten	Vorläufer der Makrophagen
Multiples Myelom	Plasmazytom, Maligne Entartung im Knochen;
Myeloablative Therapie	Hochdosis Chemotherapie und Radiatio des Knochenmarks
MHC	Major Histokompatibilitätskomplex
Melphalan	Chemotherapeutikum (Alkeran)
Mutagenität	Potential eines Agens Mutationen auszulösen
Mukositis	Entzündung der Mundschleimhaut
Malabsorption	Verringerung der Aufnahme von Nährstoffen über den Darm
MUD	Matched unrelated Donor
Non-Hodgkin- Lymphom	Malignes Lymphom
NIH	National Institutes of Health
OMS	Osteomyelofibrose
Paroxsymale nächtliche Hämoglobinurie	Erworbene korpuskuläre hämolytische Anämie
Panzytopenie	Mangel aller 3 Zellreihen
PBSCT	Periphere Stammzelltransplantation
PC	Plasmazytom
PZL	Myelom
Radiatio	Strahlentherapie
RES	Retikuloendotheliales System
RHS	Retikuloendotheliales System
RR	Blutdruck
RIST	Reduced Intensity Stem Cell Transplantation
Richtersyndrom	Transformation einer chronisch lymphatischen Leukämie
SCT	Stammzelltransplantation

Sichelzellanämie	Genetisch bedingte Erkrankung der roten Blutkörperchen
Syngen	Spende von Zwillingen, HLA ident
Stomatitis	Entzündung der Mundschleimhaut häufig mit Gingivitis
Sprue	Glutensensitive Enteropathie
SIBL.	Geschwisterspende
Sklerodermie	Autoimmunerkrankung des Gewebe- und Bindegewebe-system
Szezary- Syndrom	Kutanes T- Zell- Lymphom
SMDS	Sekundäres Myelodysplastisches Syndrom
SAML	Sekundäre Akute myeloische Leukämie
SAA	Schwere Aplastische Anämie
Steroid	Glukocortikoide
Transmural	Alle Schichten einer Organwand betreffend
Thrombozyten	Gerinnungsplättchen
Thalassämie major	Cooley Anämie
Transplantation	Übertragung vom körpereigenem oder körperfremden Gewebe oder Organen (autolog, allogene, syngen oder xenogen)
Teratogenität	Substanzen die in utero zu genetische Schäden führen
Teratom	Keimzelltumor
TX	Transplantation
TNF α	Tumor Nekrose Faktor alpha
TRAGI	Transfusion- Related Acute Gut Injure
UCB	Unrelated Cord Blood (Nabelschnurblut)
Ulzera	Geschwür
Xerostomie	Mundtrockenheit

(Pschyrembel; Medizinisches Wörterbuch, 1993)

Abstract

Autorin: Cand. med. Stephanie Pachler

Thema: Häufigkeit von idiopathischer chronischer Colitis („Cord Colitis“) bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation

Das Krankheitsbild Cord Colitis wurde im September 2011 im New England Journal of Medicine erstmals beschrieben. Es handelt sich hierbei um eine Dickdarmentzündung die nach Nabelschnurstammzelltransplantation auftritt. Die Arbeit von Herrera et al und umfasste insgesamt 104 Patienten/innen. Aus der Gesamtgruppe ließen sich 11 Patienten/innen mit Cord Colitis identifizieren. Alle Patienten/innen zeigten circa 3-4 Monaten nach Stammzelltransplantation (SCT) die Symptome einer chronisch wässrigen, nicht blutigen Diarrhoe, die mit starkem Gewichtsverlust verbunden war. Bei den Patienten/innen fanden sich histologisch Granulome, Paneth- Zell Metaplasie und eine geringgradige Apoptosenzahl in den Biopsien. Die Therapie der Cord Colitis war in allen Fällen mittels Antibiose durch Metronidazol, Flurorchinolonen (wie z.B. Levofloxacin) erfolgreich, obwohl bei keinem Patienten/in eine bakterielle Genese gefunden werden konnte. Mittlerweile weist eine neue Arbeit auf ein neu entdecktes Bakterium Bradyrhizobium enterica in der Genese der Erkrankung.

Diese Diplomarbeit befasst sich nun ob die Cord Colitis auch in dem Patientenkollektiv der UIKM nach Nabelschnurtransplantation oder anderen Formen der allogenen SCT auftritt. Es wurden die Daten von insgesamt 798 Patienten/innen, die im Zeitraum von 2000 bis 2011 eine Knochenmarktransplantation an der Universitätsklinik Graz erhielten für diese Studie untersucht. Die Daten wurden von der Abteilung für Hämatologie am Universitätsklinikum Graz zur Verfügung gestellt. Von diesen wurden 182 Patienten/innen identifiziert, bei denen eine allogene SCT durchgeführt wurde. Aus dieser Gruppe der allogenen transplantierten Patienten/innen wurden 175 Patienten endoskopisch abgeklärt und entsprechende endoskopische, mikrobiologische und histologische Befunden für die Studie erhoben. Bei 43 Patienten/innen wurde ein signifikanter makroskopischer oder histologischer Befund erhoben. 27 der 43 Patienten hatten als Ursache für die Durchfälle eine intestinale GVHD, die somit die insgesamt häufigste Ätiologie nach allogener

HSCT für chronischen Durchfall war. 3 Patienten wurden identifiziert deren Befunde und klinischer Verlauf mit einem Cord Colitis Syndrom vereinbar waren. Davon wurden 2 mit Nabelschnur- Stammzellen transplantiert jedoch auch 1 Patient mit peripheren Stammzellen (also nicht Nabelschnurstammzellen). Fazit ist, das Bild der Cord Colitis wurde auch im Patienten Kollektiv der Universitätsklinik Graz gefunden. Da bisher die Cord Colitis ausschließlich bei Pat. mit Nabelschnurstammzelltransplantation beschrieben ist und keine Fälle bei anderen Formen der allogenen SCT beschrieben sind, erscheint es durch den von uns beschriebenen Fall als möglich das dieses Krankheitsbild unabhängig von der Art der allogenen transplantierten Stammzellen auftreten kann. Diese Beobachtung sollte durch Erhebungen in anderen Kollektiven bestätigt werden.

Abstract

Author: cand.med. Stephanie Pachler

Topic: Frequency of an idiopathic chronic disease called „cord colitis“ which is seen at patients after allogenic stem cell transplantation

The cord colitis syndrome was first described in a publication by Herrera et al. in the New England Journal of Medicine in September 2011. The cord colitis syndrome is characterised as a specific chronic inflammation of the colon which is seen after umbilical-cord blood hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In the article by Herrera et al. 104 patients were analysed who received cord blood stem cell transplantation for the occurrence of chronic colitis. From these 104 patients, 11 were found who had the typical symptoms of the cord colitis syndrome. These symptoms are chronic, non-bloody watery diarrhoea in combination weight loss. The clinical symptoms occurred around 3 to 4 months after the stem cell transplantation in all patients. Colitis was present on colonoscopy and biopsies showed granuloma, paneth-cell metaplasia and some epithelial apoptosis. In all cases antibiotics (metronidazole, fluoroquinolones) were effective as therapy, although no bacterial cause was found in any of these cases. Meanwhile a subsequent publication identified *Bradyrhizobium enterica* as a possible causative organism.

In this diploma thesis the question if other forms of allogeneic HSCT except umbilical-cord blood HSCT could be a trigger for the cord colitis syndrome was investigated. From the database of the department of hematology at the university hospital of Graz, we identified a group of 798 patients between the years 2000 and 2011 who underwent HSCT. Of those a subgroup of 182 patients were found with allogeneic stem cell transplantation. From these 182 patients, 175 patients underwent endoscopic investigation for various reasons after HSCT. In this patient subgroup 43 patients with a significant diagnosis present on colonoscopy or in colonic biopsies were identified. 27 of the 43 patients were diagnosed with an intestinal graft versus host disease (GVHD), which was the most common diagnosis for chronic diarrhea after allogeneic HSCT. 3 patients were found with clinical features suggestive for cord colitis syndrome. Two of those obtained previous umbilical-cord hematopoietic stem cell transplantation, however one

patient received non umbilical-cord blood hematopoietic stem cell transplantation. We concluded that the new entity of cord colitis syndrome is also found in the patients at the university hospital in Graz. Furthermore we could find one patient with cord colitis syndrome who received non umbilical-cord blood HSCT. This latter finding needs to be confirmed in other patient collectives.

1. Einleitung

Die Colitis bzw. die Diarrhoe sind häufige Komplikationen nach hämatopoetischer Stammzelltherapie (HSCT). Hauptsächlich werden diese durch Bakterien, Viren oder in seltenen Fällen durch Pilze hervorgerufen. Sehr häufig kommt es zu einer Graft versus Host (GVHD), dies bedeutet eine Abstoßungsreaktion der Spenderzellen im Empfänger. Der Grund dafür liegt in einer Antigen-Antikörperreaktion der Spenderzellen auf den Empfänger. Auf dieses spezielle Thema wird in einem späteren Kapitel genauer eingegangen. Fakt ist, der Darm ist auf Platz 2 der Komplikationen nach Stammzelltransplantation. Im September 2011 wurde ein neues Krankheitsbild, die Cord Colitis, im New England Journal of Medicine beschrieben. Die Arbeit stammte von Herrera et al und beschäftigte sich mit einer Colitis die ca. 3-4 Monate nach allogener SCT mit Nabelschnurblut auftrat. Insgesamt umfasste die Studie 104 Patienten/innen. In dieser Gesamtgruppe fanden sich 11 Patienten/innen die eine sogenannte Cord Colitis aufwiesen. In der Klinik zeigte sich bei allen gefundenen Patienten/innen eine wässrige nicht blutige Diarrhoe, sowie damit verbundenem Gewichtsverlust und Fieberschüben. Die durchschnittliche Dauer der Diarrhoe lag bei ≥ 7 Tagen. Diagnostisch erfolgte zum Ersten eine endoskopische Untersuchung und histologische Analyse. In den Befunden zeigten die Patienten/innen makroskopisch ein Schleimhauterythem, ein Schleimhautödem in einzelnen Fällen auch Ulzerationen in der Mukosa und in einem weiteren Fall sogar eine hämorrhagische Mucosa. Histologisch fanden sich Zeichen einer floriden Entzündung mit Vermehrung von Histozyten in der Mucosa. Bei 8 von 11 Patienten konnte eine Paneth- Zellmetaplasie gefunden werden. Bei 7 von 11 Patienten/innen fanden sich Granulome im Colon. Im CT- Befund zeigte sich bei 5 von 11 Patienten mit Cord Colitis, eine Wandverdickung des Colons mit diffusem Befall bei 2 Pat. und segmentalen Befall bei den restlichen 2 Pat. (2 Pat.: Sigmoid, 1 Pat: Coecum und Colon ascendens). Die mikrobiologischen und serologischen Untersuchungen waren negativ. Es konnte keine bakterielle, virale oder fungale Genese gefunden werden. Trotz dieser Tatsache sprachen alle Patienten auf eine Antibiose an. Mittlerweile weist eine neue Arbeit auf ein neu entdecktes Bakterium *Bradyrhizobium enterica* in der Genese der Erkrankung. (Bhatt et al., 2013)

Zusammenfassend wird nun die Cord Colitis definiert als:

Anhaltende chronische wässrige, nicht blutige Diarrhoe bei Pat. nach allogener SCT mit Nabelschnurblut, die keine bakterielle, virale oder fungale Genese aufweist. Ein Ansprechen auf eine Antibiotika Therapie in Einzel- oder Kombinationstherapie ist gegeben.

Die Medikamente der Wahl sind beschrieben mit:

- Metronidazol oder
- Fluorchinolone

Von den 11 gefundenen Patienten/innen in der Studie von Herrera et al wurden bis auf 2 Patienten alle im Sigmoid biopsiert. Die anderen zwei Biopsien stammten aus dem Rektum. Als histologisches Kennzeichen wurde an Hand der Befunde von 8 der 11 Patienten/innen das Vorhandensein von Paneth- Zellen im Colon und die Ausbildung von Granulomen definiert. Die Apoptosenrate bei den beschriebenen Cord Colitis Fällen waren gering. Apoptosen sind normalerweise ein typisches Kennzeichen einer GVHD. Grundsätzlich wird keine Verbindung zur GVHD in der Arbeit von Herrera et al mit der Cord Colitis gefunden. Da die Klinik und auch das makroskopische wie histologische Bild abweichend sind. (Herrera & et al, 2011) Die Befunde der Histologie und der Makroskopie bei der Cord Colitis ähneln eher dem Bild einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, wie zb. Mb. Crohn.

Cord-Colitis Histo

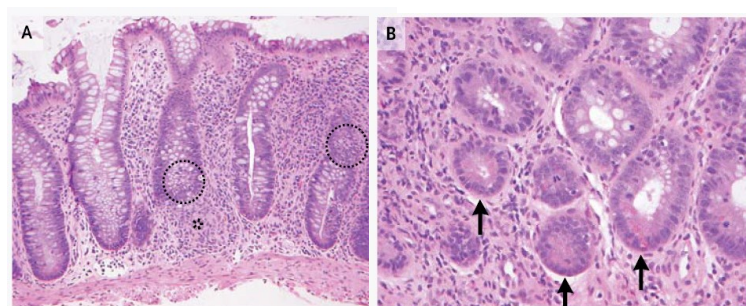


Abbildung 1: (Dünndarm, HE- Färbung) Links: Paneth- Zell Bildung
Rechts: Granulombildung gekennzeichnet (**Herrera & et al, 2011**)

Da die Cord Colitis bisher nur nach Nabelschnur- SCT beschrieben wurde beschäftigt sich nun diese Arbeit mit der Frage, ob die Cord Colitis nur nach SCT mit Nabelschnurblut auftritt, oder unabhängig davon nach allogener SCT(mit peripherem Blut oder Knochenmark) gefunden werden kann. In weiterer Folge soll auch die Häufigkeit der gefunden Fälle in Bezug auf die bekannten Komplikationen wie bakterielle Colitiden, CMV- Colitis, oder der GVHD behandelt werden.

1.1. Hämatologische Erkrankungen

Die Blutzellen entwickeln sich bis zum 5. Embryonalmonat in der Leber wie auch in der Milz. Unter physiologischen Gegebenheiten ist die Leber sowie die Milz Haupterzeuger für die ersten zwei Wochen post partum. Danach übernimmt das Knochenmark diese Aufgabe. Hämatopoetische Stammzellen bilden hierbei den Ursprung aller lebenswichtigen Zellen des Blutes. Die Produktion wird einem Prozess zugeteilt, der abhängig von Verbrauch und Reserve ist. Man bezeichnet dies als *Pool Theorie*. Die *Pool Theorie* wird in vier Bereiche unterteilt. Der Stammzellenpool, Proliferations- Reifungspool, Reservepool und Funktionspool. Es sollte in der Regel eine genaue Aufteilung der vorliegenden Zellen in die verschiedene Räume geben, die je nach Reifegrad zur Verfügung stehen. Der wichtigste Bereich ist der Ursprung, die Stammzelle.

Grundsätzlich beginnt die Hämatopoese mit einer pluripotenten Stammzelle, die die Fähigkeit zur Selbsterneuerung besitzt. Aus der Stammzelle gehen nach 20 Teilungsschritten $10 \text{ hoch } 6$ entwickelte Blutzellen hervor. Die pluripotenten Stammzellen entwickeln sich weiter zu den multipotenten Progenitorzellen (CFU-GEMM) der myeloischen und lymphatischen Zellreihe. Daraus entstehen Blasten und schließlich die funktionstüchtige Form der Blutzellen. Der Hauptanteil des Blutes liegt mit 99% bei den Erythrozyten. Der restliche Anteil wird durch die Leukozyten (weißen Blutkörperchen) gestellt, diese werden wiederum in Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten differenziert.

Die Vorstufe zu den gewünschten weißen Blutzellen stellen die multipotenten Stammzellen. (Arasteh, K., Bänkler, Bieber, & et.al., 2009)

Die multipotenten myeloischen Vorläuferzellen, sind nur noch für zwei (Neutrophile Granulozyten und Monozyten) oder für eine einzelne (Basophile, Eosinophile Thrombozyten, Erythrozyten) Zellreihe determiniert. Aus der multipotenten lymphatischen Progenitorzelle entwickeln sich die reifen Vorläuferzellen für B- und T- Lymphozyten oder Natürliche Killerzellen (NK). Die Bildung dieser Zellen ist allerdings auch im lymphatischen Gewebe möglich.

Grundsätzlich kann man die pluripotenten Zellen kaum von den multipotenten Zellen unterscheiden. Einzig die Immunophänotypisierung (Stammzelle ist CD 34+) oder die Identifizierung der multipotenten Stammzellen in Zellkulturen wären möglich. Sollten sich in Zellkulturen Kolonien von Granulozyten, Erythrozyten, Monozyten und Megakaryozyten entwickeln, so kann man auf das Vorliegen von multipotenten Progenitorzellen rückschließen.

Die Myelopoese findet komplett im Knochenmark statt, hingegen verlassen die lymphatischen Zellen das Knochenmark rasch und wandern in die Lymphorgane aus. (Michl, 2011) Der Anstöße für die Teilung erfolgten durch Wachstumsfaktoren und Zytokine bzw. der Tatsache, dass die Reserven aufgebraucht werden. Durch den Stimulus von CSF (colony stimulating factor), Erythropoetin, GM-CSF (Granulo-/Monozyten- CSF), G-CSF (Granulozyten CSF), M-CSF (Makrophagen-CSF). (Bühling, Lepenies, Witt, & Seiffert, Knochenmark, 2000)

Die blutbildenden Zellen liegen in einem retikulärem Bindegewebe, dieses Gewebe findet sich nur in den sekundären lymphatischen Organen, die eine Art Aufenthaltsraum darstellen. Nach der endgültigen Reifung treten die Blutzellen, durch die Endothelzellen der Sinusoide, Kapillare in den Lymphorganen, die in den Blutkreislauf münden. Diese Schleuse sollte verhindern, dass nicht ausdifferenzierte Zellen das Knochenmark verlassen. Nachdem nun die multipotenten Stammzellen die Bildung der hämatopoetischen Zelllinie erwirkt hat, wird die Entstehung spezifiziert werden. (Bühling, Lepenies, Witt, & Seiffert, Knochenmark, 2000)

Bei der Ausbildung des funktionstüchtigen Bestandes können bei der Entwicklung und Ausreifung der Blutzellen durch genetische oder exogen Noxen pathologische Veränderungen entstehen. Beispiele für exogene Faktoren wären Strahlung, Medikamente oder Nikotin zu nennen. Genetisch bedingte Erkrankungen in der Hämatologie lassen sich in folgende Gruppen einteilen:

- Hämoglobinopathien und Thalassämien

- Hereditäre Erkrankungen der Erythrozytenfunktion und –struktur
 - Hämophilien und anderen Erkrankungen der Hämostase
 - fetomaternale Blutgruppenkompatibilität
 - Leukämien, Lymphome und ähnliche Erkrankungen
- (Siegenthaler, 2000)

Die Ursachen der genetisch bedingten Erkrankungen sind Mutationen in Globulin-Genen und Punktmutationen wie auch Deletionen durch ungleiches Crossing-over. Im Fall einer Leukämie würde das Blutsystem durch die Ausreifung unreifer Blasten überschwemmt werden, das heißt, die Schleuse ist nicht beständig, da weniger gesunde Zellen gebildet wurden, als gebraucht werden. Es kommt zu einer abnormen Proliferation des leukozytären Zellstammes.

Nun besteht das Problem der Überschwemmung durch die weißen Blutkörperchen. Die Erythrozyten werden verdrängt und nicht mehr ausreichend gebildet. Als Definition gilt die: „systematisierte autonome Proliferation der Leukozytenrasse“. (Herold, Innere Medizin, 2010) Es entsteht das Krankheitsbild der Leukämie. Die Leukämien werden unterteilt in die myeloische (Granulozyten) oder lymphatische (Lymphozyten) Leukämie und je nach Phase der Erkrankung in akut, subakut und chronisch unterteilt wird.

Die akute Leukämie ist per Definition eine Lymphozytenpopulation, die eine unreife Blastenzahl von über 25% im Blut erreichen muss.

Die Bezeichnung „unreif“ bezieht sich auf die histologische Struktur der Zellpopulation. Die Blasten sind die unreifsten Zellen, die lichtmikroskopisch, erfasst werden können.

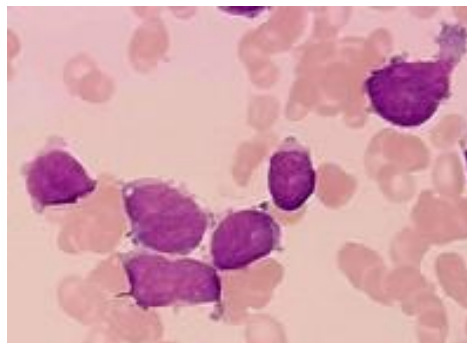


Abbildung 2: abnorme Blasten im peripheren Blut (Gasseman, 2004)

Natürlich besteht ein Spektrum an verschiedensten Pathologien, die eine Therapie durch Stammzelltransplantation zur möglichen Strategie haben können. Als solche sind die Lymphome und myeloproliferativen Erkrankungen ebenso zu nennen, wie Immundefekte und Speicherkrankheiten. (Bühling, Lepenies, Witt, & Seiffert, Knochenmark, 2000)

Zu den malignen Lymphomen zählen Morbus Hodgkin und Non Hodgkin Lymphome. Bei den malignen Lymphomen entarten die B- und T- Zellen des lymphatischen Systems bzw. des RES Systems. Das nach Ashoff und Landau bezeichnete RES System, ist heute unter der Bezeichnung RHS System bekannt. Prinzipiell wird damit die Zusammengehörigkeit der verschieden mononukleären Makrophagen, der Abwehrfunktion bestimmt. (Herold, 2011, S.54)

2. Stammzelltherapie/Stammzelltransplantation

Die Bedeutung der Stammzelle geht aus den 50er Jahren hervor und stand damals in Zusammenhang mit den ersten Untersuchungen, die zur In-vitro Fertilisation und zur Knochenmarktransplantation führten. (F.A. Brockhaus AG, 2006)

In diesem Einsatzgebiet von Stammzellen (HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation) versteht man primär die Übertragung von Blutstammzellen, die sich weiter differenzieren sollen. Das bedeutet, es gibt zwei große Anforderungsprofile an die Stammzelle. Die Stammzelle hat erstens die Fähigkeit zur Teilung und zweitens zur Spezialisierung in bestimmte Zelltypen und Gewebeformen. Je nachdem welche Art der Stammzelle, embryonal oder adulte, ist ihr Teilungspotential auch unterschiedlich ausgeprägt. Die embryonalen Stammzellen sind eigentlich nur das Innere der Blastozyste (Keimbläschen), die sich bei der Embryonalentwicklung in sämtliche, Körperzellen weiterentwickeln können. Die adulten Stammzellen sind Zellen, die sich aus der Nabelschnur, aus Blut oder aus dem Knochenmark gewinnen lassen. Die Stammzelle selbst hat die Aufgabe sich zu teilen, Tochterzellen zu generieren und übernimmt keine bestimmten Funktionen. Die Tochterzellen häufen sich an, es entstehen Gewebe, Muskeln und neuronale Strukturen.

Zusammenfassend bedeutet die Transplantation von Stammzellen:

Den Versuch die Expansion von malignen Zellklonen und deren generalisierte Ausbreitung im Knochenmark zu verhindern, da die eigentliche Zellbildung gestört ist und leukämische Zellen in das periphere Blut ausgeschwemmt werden. Die Therapie mit Stammzellen soll die Zelllinien wieder in geordneter Form heranwachsen lassen. (Herold, Innere Medizin, 2010)

2.1. Indikation Stammzelltherapie

Innerhalb der onkologischen Therapien gibt es verschiedene Möglichkeiten, einerseits wird eine konventionelle Chemotherapie wie auch die Methode der Stammzelltherapie und Target Therapien verwendet. Die Target Therapie ist die zielgerichtete Anwendung von Antikörpern, benötigt wiederum eine charakterisierte Tumorstruktur, damit der Antikörper nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip passt.

Die allgemeinen Indikationen für eine Stammzelltherapie sind folgende:

- Akute oder Chronische lymphatische/myeloische Leukämie
 - Multiples Myelom
 - Aplastische Anämie inkludiert auch die Fanconie Anämie
 - Angeborene Erkrankungen wie: Thalassämie mayor; Sichelzellanämie
 - Andere Indikationen zb.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
 - Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom
- (Hoffbrand & Moss, 2011)

Die Chemotherapien werden allerdings als Konditionierung im Vorfeld der SCT verwendet.

Die Indikationen der Patienten aus der retrospektiven Studie innerhalb dieser Arbeit werden im Kapitel „Auswertung“ tabellarisch dargestellt.

2.2. Therapiedurchführung

Die Stammzelltherapie ist eine mögliche Variante der Therapie von hämatologischen Erkrankungen. In Kapitel 2.1 wird ein Auszug der möglichen

Indikationen beschrieben und je nach Patient/in stellt diese Therapie eine große Chance für den Einzelnen dar.

Transplantiert werden kann Knochenmark periphere Blutstammzellen und Nabelschnurblut. Der Spender dieser Zellen muss histokompatibel sein, das bedeutet HLA-ident. HLA, ist die Bezeichnung für das Humane Leukozyten Antigen, welches die entscheidende Rolle in der genetischen Beziehung zum Immunsystem darstellt und in zwei Klassen vorkommt. Die Klasse 1 liegt entweder in Bereich A, B oder C des HLA Genes und exprimiert auf den CD8+ T- Zellen. Die Klasse 2 präsentiert sich auf den Abschnitten DR, DQ, DP des HLA Genes und promotet die CD4+ T-Zellen. Die Ausbildung der Klassen ist unabhängig von Blutgruppe und dem Geschlecht zu finden. Die Kombinationen in die Klassen und Loci ist eine Kombination aus dem Genmaterial der Mutter und des Vaters. Das HLA Antigen wird durch den Major Histokompatibilitätskomplex Gen kodiert dieser sitzt auf dem kurzem Abschnitt des Chromosoms 6. Die Grundaufgabe der HLA Gene besteht in der Steuerung der T- Lymphozyten zur Abwehr gegen Antigene. Es gibt natürlich noch mehrere Verbindungen, die im Körper als Antigen angesehen werden wie zb.: der Minor Histokompatibilitätskomplex. Dieser ist polymorph und könnte im Falle der Lokalisation am Y-Chromosom und der Transplantation in eine weibliche Patientin eine Abstoßung provozieren. Prinzipiell gibt es die Möglichkeit einer autologen, allogenen und syngenen Transplantation. Als allogenen bezeichnet man eine Transplantation bei der Empfänger und Spender nicht dieselbe Person sind. Es wird eine Fremdspende gewählt. In diesem Fall muss die genannte genetische Übereinstimmung genau abgeglichen werden. Die syngene Transplantation bedeutet, die Spenderstammzellen stammen von einem Zwilling, mit identischem HLA - Komplex. Die autologe Transplantation bezieht sich auf den Patienten, der selbst zum Spender wird. Im Vorfeld müssen genügend zu transplantierte Zellen auf bearbeitet werden um danach rücktransferiert zu werden.

Die Möglichkeit einen Spender zu finden beruht auf der genauen Selektion, umso größer die Unterschiede der HLA Gene sind umso heftiger kann die Immunantwort im Patienten ausfallen.

Damit es überhaupt zur Einnistung der Stammzellen kommen kann, muss im Vorfeld eine Chemotherapie und/oder Radiotherapie statt finden. Dies wird als Konditionierung bezeichnet. Es gibt zwei verschiedenen Varianten, die Myeloablative

und die Nicht- Myeloablative Konditionierung. Der Unterschied besteht in der Dosis der Chemotherapie, bei einer Myeloablative Variante wird das gesamte Knochenmark des Empfängers mit seinen Zellen zerstört. Aus diesem Grund muss vor der geplanten Transplantation eine Pause von 36 Stunden liegen, um das Chemotherapeutikum auszuschwemmen. Ansonsten würde die Zerstörung der transplantierten Zellen riskiert werden. Die Nicht- Myeloablative Therapie ist eine niedrig dosierte Chemotherapie ohne komplette Zerstörung der patienteneigenen Zellen. Allerdings wird eine Begleitmedikation mit Antilymphozyten Globulinen und verschiedenen Antikörper zerstörende T- Zellen gewählt. Diese Variante wird gerne als Indikation für die allogene Transplantation angewendet.

Nach erfolgter Transplantation ist eine Panzytopenie (Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie) innerhalb der ersten drei Wochen zu erwarten. Dies bedeutet, dass die gesamten Zellreihen nicht in physiologischer Art und Weise vorhanden sind. Diese Minderheit an immunkompetenten Zellen hat Folgeerscheinungen und bedingt teilweise die Isolation der/des Patientin/en. Sollte die Transplantation erfolgreich sein, zeigt sich in erster Instanz eine Steigerung der Monozyten im Blutbild danach folgen die neutrophilen Granulozyten. Zur Verkürzung, der Neutropenie, werden teilweise G-CSF indiziert.

Effektiv sollte sich die Zellzahl innerhalb der ersten zwei Jahr normalisieren und ein Reservepool aufgebaut werden. Die Abwehrschwäche legt sich während der ersten drei Monate, kann aber bis zu einem Jahr anhalten.

2.3 *Komplikationen der Stammzelltransplantation*

Die Mortalität, einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation (SCT), liegt bei 10-35% pro Jahr. (Andreesen & Heimpel, 2009) In erster Linie kommt dies wegen der Inkompatibilität des Immunsystems zu Stande. Da durch die Konditionierung kein intaktes Immunsystem besteht, liegt eine Immunsuppression vor, die wiederum eine Annahme, der Stammzellen des Spenders begünstigen soll. Trotzdem kann es zur Abstoßung der Spenderzellen im Empfängerorganismus kommen. Die Graft versus Host Reaktion ist eine immunologische Reaktion der Spenderzellen (vor allem T-Lymphozyten) gegen den Empfängerorganismus. Die zuvor beschriebenen Konditionierungen bei den

Patienten/Innen haben natürlich mehrere Komplikationen zur Folge. Die Patienten/Innen werden deshalb soweit konditioniert, dass eine möglichst hohe Erfolgchance bezüglich der Spenderzellen gegeben ist.

Eine Konsequenz ist, dass hohe Risiko an Infektionen (bakteriell, viral oder fungale) zu erkranken, da wie bereits erwähnt wurde zu Anfang eine Panzytopenie besteht. Weiters kommt es zu Blutungen sowie Anämien beim Patienten/in. In diesem Sinne muss schon früh nach der Transplantation eine prophylaktische Therapie eingeleitet werden. Diese besteht aus Antibiotika, Erythrozytenkonzentraten, Thrombokonzentraten oder Glucocorticoiden.

(Hoffbrand & Moss, Principles of stem cell transplantation, 2011)

Die Komplikationen der SCT bezüglich der Immunantwort der Spenderzellen auf den Wirt wird auch therapeutisch als positive Reaktion der Graft versus Host Leukämie genutzt. Graft versus Host Leukämie, wird mittels einer toxizitätsreduzierten Konditionierung(eine Variante der allogenen SCT) ausgelöst werden. Hierbei verzichtet man auf eine hochdosierte Ganzkörperbestrahlung des Knochenmarks und rechnet mit Ergänzung zur Chemotherapie die Annahme der HLA- kompatiblen Spenderzellen. Es kommt ebenso zum vollständigen Ersatz der Empfänger Hämatopoese durch die Spenderzellen. Rezidive können erfolgreich mit „ donor lymphocyte Infusion“ (DLI) behandelt werden (=adaptive Immuntherapie).

Der Vorteil der beschriebenen Nicht-myeloablativen Konditionierung besteht in der verminderten therapieassoziierten Mortalität. Im Vergleich liegt die Mortalität hier bei 15% und bei der Hochdosis Variante (Myeloablativen Variante) bei 30%. Die Nicht- Myeloablative Konditionierung ist auch bei älteren Patienten/innen mit über 55 Jahren möglich. Der Nachteil dieser Form liegt bei dem höheren Risiko der GVHD im Vergleich zur Hochdosis Variante so gut wie nie beobachtet. (Herold & Mitarbeiter, G2) Allogene PBSCT nach toxizitätsreduzierten Konditionierungsprotokollen, 2010)

Die hauptsächlichen Organe die bei einer GVHD angegriffen werden, sind der Darm die Leber und die Haut. Graft versus Host im Darm wird im Kapitel „Diskussion“ näher erläutert.

Am Beispiel Haut kommt es leider häufig zu einer GVHD Auslöser ist die Inkompatibilität des HLA Systems, weshalb im Vorfeld eine HLA Kompatibilität so wichtig ist. Dies zeigt sich histologisch in Apoptosen innerhalb der Epithelzellen

und der Abstoßung im Oberflächenepithel. Die folgende histologische Abbildung zeigt die Aufnahme eines Patienten aus dem Patientenkollektiv des Universitätsklinikum Graz, der zusätzlich zum Darm eine GVHD der Haut ausgebildet hat.

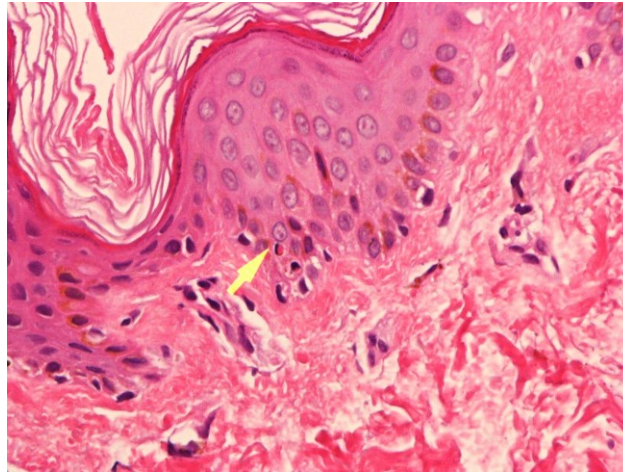


Abbildung 3: GVHD der Haut: (Histologie der Haut, HE Färbung) Pfeil – Zytotoxischer Lymphozyt und Apoptosen sind ersichtlich

Die nächste Abbildung stammt nicht vom Patienten des Universitätsklinikum Graz, soll aber auch als klinischer Bezug zur Ausbildung einer GVHD der Haut dienen.



Abbildung 4 GVHD der Haut: (Hillen, 2011): 3 Abbildungen Hände und Finger: Erytheme und Blasenbildung der Haut und im Vergleich dazu im unteren rechten Bild ein Arzneimittelexanthem

Durch die Verwendung der Chemotherapien im Vorfeld der HSCT sind natürlich alle Nebenwirkungen einer Chemotherapie möglich. Hauptsächlich werden die Substanzen Cyclophosphamid, Ifosfamid und Melphalon verwendet. Durch die

Kombination der Radiotherapie kommt es häufig zu fulminanten Auswirkungen in Haut Leber und Darm. Die folgende Tabelle fasst die möglichen Nebenwirkungen zusammen der Konditionierung zusammen.

Tabelle 1: Unerwünschte Nebenwirkungen von cytotoxischen Substanzen

Sofortreaktionen	Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Allergie, RR- Abfall, Herzrhythmusstörungen, Venenentzündungen
Verzögerte einsetzende Nebenwirkungen (reversibel)	KM-Depression, Schleimhautschäden, Stomatitis, Enteropathie mit Appetitverlust und Diarrhoe, Haarausfall, Hautveränderungen, Lungen-, Nieren-, Leberfunktionsstörungen, Gerinnungsstörungen, Amenorrhö, Azoospermie
Bleibende chronische Toxizität	Cardiotoxizität, Nierentoxizität, Lebertoxizität, Neurotoxizität, Mutagenität, Teratogenität, Karzinogenität (Zweitumor)
Indirekte Wirkungen	Immunsuppression durch Leukopenie, erhöhte Infektanfälligkeit, erhöhte Harnsäure mit akuter Nephropathie und Nierenversagen

(Aktories, Förstermann, Hoffman, & Starke, 2009)

Zusätzlich sehr belastende Nebenwirkungen, sind die oralen Schäden. (Xerostomie, Karies, Zahnausfall Mukositis, Zerstörung der Geschmacksknospen). Der Appetit nimmt ab, die Patienten/Innen verlieren zusätzlich an Gewicht. Dadurch muss häufig auf künstlicher Ernährung umgestellt werden, was wiederum eine psychische Belastung für den schwer kranken Menschen bedeutet.

2.4. Diarrhoe nach Stammzelltransplantation

Die Diarrhoe ist eine der häufigsten Komplikation nach SCT. Man unterscheidet in nicht-infektiöse und infektiöse Ursachen der Diarrhoen. Die Diarrhoe kann akut oder chronisch verlaufen. Die chronische Diarrhoe wird häufig durch eine GVHD ausgelöst, kann aber auch, wie seit der Studie von Herrera et al bekannt wurde, durch andere Krankheitsbilder wie z.B. der Cord Colitis ausgelöst werden. Zur Abklärung von chronischen Durchfällen ist häufig eine Endoskopie nötig, diese kann u.a. entzündliche Ursachen nachweisen. Da diese auch isoliert im Dünndarm und Colon ascendens vorkommen kann ist häufig eine komplette Ileocoloskopie notwendig. Die Unterscheidung der verschiedenen Ursachen wird mittels Biopsien und darauffolgenden histologischen Untersuchungen geklärt. (Einsele) . Die folgende Tabelle zeigt in der Übersicht die häufigsten Ursachen der Diarrhoe nach SCT.

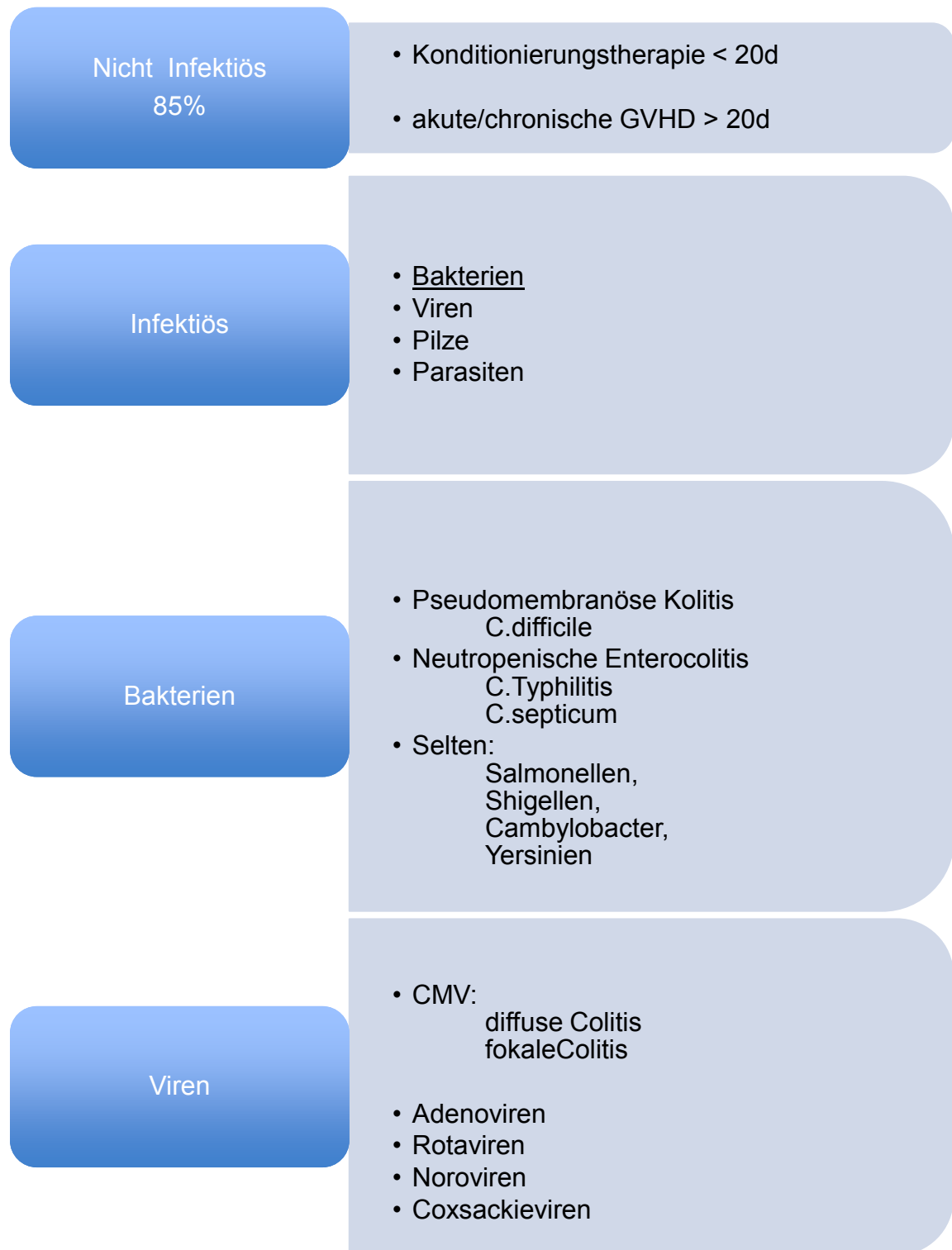


Abbildung 5

2.4.1 Colitis und Diarrhoe

Die Colitis ist eine Dickdarmentzündung die meist mit einer Diarrhoe einhergeht. Diese entsteht auf Grund der gestörten Wasserrückresorption durch die Entzündung. Die Unterteilung der einzelnen Colitiden wird an Hand der verschiedenen Ursachen getroffen:

- Infektiöse Colitis:
 - Viral
 - Bakteriell:
 - Pseudomembranöse Colitis (C. diff.)
 - Hämorrhagische Colitis (EHEC)
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)
 - Colitis ulcerosa
 - Morbus Crohn
- Ischämische Colitis
- Strahlenkolitis
- Kollagene Colitis
(Kolitis, 2013)

Die Diarrhoe ist zumeist das Leitsymptom der Colitis. Die Diarrhoe wird definiert als abnorme Stuhlentleerung über 3x/d. Die Konsistenz ist dabei vermindert oder flüssig, da ein Wassergehalt von über 75% bestehen kann. Die Stuhlmenge ist mehr als 250g/d.

Das Einteilungsprinzip ist die Ätiologie, die Lokalisation und der Verlauf.

Die Ätiologie besteht in:

1. Infektionen:
 - a. Bakterien: E. coli, Salmonellen, Shigellen, Campylobacter jejuni; V. cholerae, Enterotoxinbildende E. coli, Shigellen, Salmonellen
 - b. Viren: Norovirus, Rotaviren
 - c. Protozoen: E. histolytica, Giardia lamblia
2. Antibiotika induzierte Diarrhoe
 - a. Osmotische Diarrhoe
 - b. Sekretorische Diarrhoe
 - c. Clostridium difficile

- d. Segmental- hämorrhagische Colitis: nur nach Penicillin und Penicillinderivaten (Spontanheilung nach Absetzen des Medikamentes)
- 3. Lebensmittelvergiftung
- 4. Intoxikationen: Arsen, Quecksilber, Kupfer; Giftpilze
- 5. Medikamente: Laxantien, Colchizin, Chinidin, Zytostatika
- 6. Nahrungsmittelallergie
- 7. Übermäßiger Verzehr von Sorbit oder anderen osmotisch aktiven Substanzen (osmotische Diarrhoe)
- 8. Erkrankungen mit Folge von Maldigestion:
 - a. Postgastrektomie
 - b. Gallensäureverlustsyndrom
 - c. Exokrine Pankreasinsuffizienz
- 9. Erkrankungen mit Malabsorption
 - a. Einheimische tropische Sprue
 - b. Laktasemangel
 - c. M. Whipple
 - d. Strahlenenteritis
 - e. Störung der enteralen Durchblutung oder Lymphdrainage
- 10. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- 11. Adenome, Karzinome (selten)
- 12. Kollagene und mikroskopische Colitis
- 13. Hormonelle Ursachen z.B: Hyperthyreose
- 14. Autonome diabetische Neuropathie
- 15. Reizdarmsyndrom vom Diarrhoe Typ
- 16. Akute Graft versus Host
(vgl. Herold & Mitarbeiter, 2010)

Diese aufgezählten Erreger und Ursachen einer Colitis und Diarrhoe sind unabhängig von einer Immunsuppression zu sehen. Auf die Thematik der unterschiedlichen Colitiden bei Immunsuppression wird in der Diskussion genauer eingegangen.

Die weitere Einteilung kann auch nach Lokalisation erfolgen. Bei Ursachen im Dünndarm hierbei kommt es zu voluminöser Diarrhoe (mit oder ohne

Blutbeimengung). Sehr häufig kommt es zur Ausscheidung unverdauter Nahrungsreste. Grund dafür ist das Versagen der Eindickungsfunktion des Kolons durch die Hypersekretion des Dünndarms, oder ein Überschuss an osmotisch wirksamen Stoffen. Bei Entzündungen im Dickdarm ist die Diarrhoe von der Menge geringer und häufig auch blutig und schleimig. Nach dem Verlauf der Diarrhoe kann in akut oder chronisch unterteilt werden. Die akute Diarrhoe wird über einen Zeitraum von unter 2 Wochen definiert, alles was darüber geht wird als chronisch gesehen. Meist sind die Ursachen einer akuten Diarrhoe Infektionen, Lebensmittelvergiftungen oder medikamenteninduziert (häufig durch Antibiotika). Die chronische Diarrhoe hat ein großes Spektrum Ursachen wie Infektionen, chronische Krankheiten (z.B. Aids), bzw. alle übrigen nichtinfektiösen Ursachen, wie die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Mb. Crohn und C. ulcerosa). Die Diagnose der einzelnen Colitiden wird einerseits klinisch, laborchemisch und auch endoskopisch gestellt. Die weitere Diagnostik erfolgt mittels Stuhluntersuchungen auf Bakterien, Viren, CMV usw. Eine erweiterte Form der Untersuchung erfolgt mittels ELISA auf Rotaviren, G. lamblia, C. difficile Antigene. Natürlich kommt auch die mikroskopische Untersuchung auf Parasiten zum Einsatz. (Herold & Mitarbeiter, 2010)

2.4.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Die Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist auf Grund der Ähnlichkeit zur Cord Colitis im Detail zu besprechen. Sie zählen zu den idiopathischen chronisch entzündlichen Darmentzündungen. Die Ätiologie der CED konnte bis heute nicht klar definiert werden. Prinzipiell ist die CED eine Darmentzündung, die meist in der Pubertät und im jungen Erwachsenenalter erstmanifestiert. Als Ursache wird eine Autoimmunerkrankung angenommen, oder Infektionen bzw. eine genetische Disposition spielen eine Rolle. In der Literatur versteht man in der Genese der CED eine unbekannte Ursache, die die lymphatischen Zellen der Darmwand aktivieren. Bei Morbus Crohn spielen die Th-2 Lymphozyten eine Rolle, bei der Colitis ulcerosa die Th-1 Lymphozyten. Entzündungsmediatoren werden gebildet und es kommt zur Ausprägung lokaler Gewebeschädigungen mit Erosionen, Nekrosen und Ulzerationen. Klinisch leidet der Patient unter chronischen Durchfällen und abdominalen Schmerzen. Bei der

Colitis ulcerosa kommt es zu blutigen Durchfällen, nicht so beim Mb. Crohn, hier sind vorwiegend Diarrhoen und Schmerzen vorliegend.

Histologisch zeigt sich beim Morbus Crohn ein lymphoplasmazelluläres, granulozytäres und histiozytäres Entzündungsinfiltrat. Die Ulzera reichen in die Tiefe und sind diskontinuierlich und disproportional im Aussehen. In 50% der Fälle sind Granulome nachweisbar.

Das Bild der floriden C. ulcerosa präsentiert sich in einer mukosalen Entzündung. Diese ist gekennzeichnet durch Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. (Böcker, Denk, Heitz, & Moch, 2008)

Klinisch leidet der Patient unter chronischen Durchfällen und abdominalen Schmerzen.

Lokalisation der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Überblick:

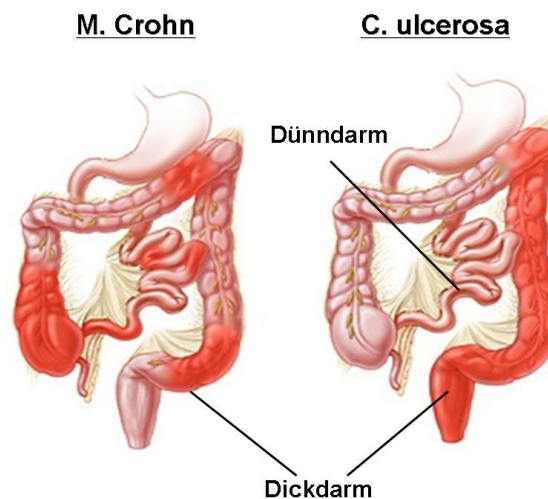


Abbildung 6: (Bitter-Suermann): C. ulcerosa diffuser Befall des Dickdarmes im Gegensatz zum Mb. Crohn, diskontinuierlicher segmentaler Befall des Darmes – meist im Dickdarm und/oder Ileum zu finden.

3. Aufgabe der Diplomarbeit

Zur Aufgabe wurde die Erhebung der Darmentzündungen nach SCT bei Patienten/Innen an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz. In diesem Zusammenhang wurde die Häufigkeit des „Cord- Colitis“ Syndrom nach allogener SCT festgehalten und analysiert ob dieses Syndrom auch bei Nicht-Nabelschnurblutstammzell-transplantationen auftritt.

4. Datenanalyse

4.1. Methodenteil

Die Retrospektive Datenanalyse konnte durch eine Liste aller Patienten/innen nach Stammzelltransplantationen an der UKIM durchgeführt werden. Über eine Medocs-Recherche wurden alle Patienten/innen mit SCT identifiziert, die einer endoskopischen Abklärung unterzogen werden mussten.

Alle relevanten Befunde wurden anschließend in einer Excel Tabelle erfasst und ausgewertet. Diese Daten wurden durch Zahlencodes verschlüsselt, damit keine Rückverfolgung zu den Patienten/Innen möglich ist. Der Medocs Zugang war soweit gültig, dass nach endoskopischen und histologischen Befunden bzw.: Arztbriefen gesucht werden konnte.

Die Studie wurde bei der Ethikkommission eingereicht und genehmigt (EK-NR.:25-056 ex 12/13).

4.2 Demographische Daten

Die Daten von 798 Patienten wurden von der Hämatologie des Universitätsklinikum Graz zur Verfügung gestellt. Die Gesamtzahl bezieht sich auf alle transplantierten Patienten/innen aus den Jahren 2000 bis 2011. Diese Liste diente als Basis für die retrospektive Analyse. Die folgende Tabelle zeigt primär die demographische Daten der Stammzelltransplantierten Patienten/inne in diesem Zeitraum die für die Studie herangezogen wurden und die Anzahl der Patienten nach allogener Transplantation. Weiters wird die Verteilung innerhalb der Geschlechter und die Art der Stammzelltransplantationen dargestellt.

Der Anteil der allogenen transplantierten Patienten/innen liegt mit einer Zahl von 182 Patienten/Innen bei 22.8% aller Patienten/innen mit SCT. Diese Zahl bezieht sich auf Patienten/inne mit Stammzelltransplantation mit Nicht- Nabelschnur-SC als auch auf SC vom Nabelschnurblut. Das Durchschnittsalter der 798

Patienten/innen mit SCT lag bei 58 Jahren. Im Vergleich ist das Durchschnittsalter der allogenen transplantierten Patienten/innen mit 52 Jahren etwas geringer.

Die Quote der Frauen lag in der Gesamtanzahl der Patienten bei 58% und in der Gruppe der allogenen SCT bei 44%.

Tabelle 2: Demographische Daten aller Patienten/innen mit SCT sowie der Subgruppe mit allogener SCT die an der MUG zwischen 2000-2011 durchgeführt wurden . Die Prozentangaben beziehen sich immer auf die Gesamtzahl der 798 Patienten/innen mit Ausnahme der Geschlechterverteilung bei allogener SCT

	Gesamtzahl aller Patienten nach SCT (allogen+ autolog)	Gesamtzahl der allogener SCT
	n=798	n=182
<u>Alter</u>		
Mittelwert	58	52
<u>Geschlecht (%)</u>		
Weiblich	461 (58%)	80 (44%)
Männlich	337 (42%)	102 (56%)
<u>Art der TX</u>		
<u>Allogene SCT (Häufigkeit)</u>		
-BMT		13 (1.6%)
-sibl. BMT		1 (0.1%)
-BMT (A miss match)		1 (0.1%)
-PBSCT		3 (0.3%)
-NST sibl.		23 (3%)
-RIST		1 (0.1%)
-SCT		5 (0.6%)
-sibl.		6 (0.7%)
-sibl. SCT		30 (3.7%)
-sibl. RIC		16 (2%)
-sibl. RIST		1 (0.1%)
Sibl. SCT		2 (0.2%)
Sibl. NST		16 (2%)
MUD:		99 (12.4%)
-RIST		
-UCB		
-SCT		
-PBSCT		
-NST		
-BMT		
-UCB-RIC		1 (0.1%)
-UCB- SCT		11 (1.3%)
<u>Autologe SCT (Häufigkeit)</u>		

ASCT	493 (62%)	
UCB- RIC	3 (0.3%)	
UCB- SCT	2 (0.2%)	
DLI	3 (0.3%)	
CBT	7 (0.8%)	
<u>Syngene SCT</u>	1 (0.1%)	

Die Grunderkrankungen die eine Indikation für eine SCT zur Folge hatten wurden in der folgenden Tabelle dargestellt und in ihrer Häufigkeit berechnet.

Tabelle 3: Diagnosen der Grunderkrankung von 798 Patienten mit SCT
{Stammzelltransplantation}

<u>Diagnose</u>	<u>Fälle</u>	<u>%</u>
ALL	49	4.1
AML	215	26,9
Anapl. PC.	1	0.1
Apl. Anämie	1	0.1
Blastäre- plasmazytoide Zellneoplasie	4	0.5
CB-CC	2	0.3
CLL	28	3.5
CML	22	2.75
CMML	3	0.3
Foll.Lymphom	28	3.5
Hämatodermische Neoplasie	1	0.1
Histiozytose	1	0.1
Aenteratom		
N- Mammae	2	
ZNS Lymphom	1	
	6	
	1	

	Gesamt: 10	1.2
Immunozytom	1	0.1
Lymphom (andere)	7	0.8
Mb. Hodgkin	15	1.9
Mantelzelllymphom	16	2
MDS	13	1.6
NHL	102	12.7
OMS	1	0.1
PC	6	0.8
Prim. Myelofibrose	1	0.1
PZL	1	0.1
Richtersyndrom	2	0.3
SAA	4	0.5
SAML	2	0.3
Sklerodermie	1	0.1
Szezary-Syndrom	1	0.1
TPLL	1	0.1
AUL	1	0.1
MM/ Amyloidose	257	32.2

Die häufigste Diagnose, als Indikation für alle SCT, war das Multiple Myelom (MM inklusive der Amyloidose) mit einer Gesamtzahl von 256 Fällen (32%). Die zweithäufigste Grunderkrankung stellte mit 205 Fällen (25.7%) die AML dar. Kurz beschrieben sei die Verteilung innerhalb der extrahierten Gruppe für allogene Transplantationen. Hier war mit 63 Patienten die AML (Akute myeloische Leukämie) die häufigste Indikation zur SCT. Ansonsten war die Verteilung der Diagnosen in prozentuellen Anteil ähnlich verteilt wie bei allen 798 Patienten/innen die innerhalb der Tabelle angeführt sind.

4.3 Patientengruppe nach allogener Stammzelltransplantation

Die Anzahl der Patienten/innen mit allogener SCT an der UKIM Graz zwischen 2000 bis 2011 lag bei 182 Patienten. Von diesen 182 Patienten/innen wurden 175 Patienten/innen aus unterschiedlichen Gründen im Follow-Up endoskopiert (Gastroskopie bzw. Koloskopie). Bei 43 der 175 Patienten war ein signifikanter Befund entweder oder histologisch zu erheben. Die Befunde dieser 43 Patienten/innen wurden für die weitere Auswertung für die Studie verwendet. Ein weiterer Punkt war die Unterteilung der 175 Patienten/innen in Nicht-Nabelschnurblut SCT und in Nabelschnurblut SCT. Dabei fand sich eine Gruppe von 41 Patienten mit relevanten Endoskopiebefunden bei Nicht-NS-SCT. Der Anteil der Gruppe mit NS-SCT war bei 25 Patienten/innen, davon waren 2 Befunde von Relevanz. Die Zahl der nicht relevanten Diagnosen wurde aus der weiteren statistischen Auswertung entfernt.

Resultat von Patienten nach SCT {Stammzelltransplantation}

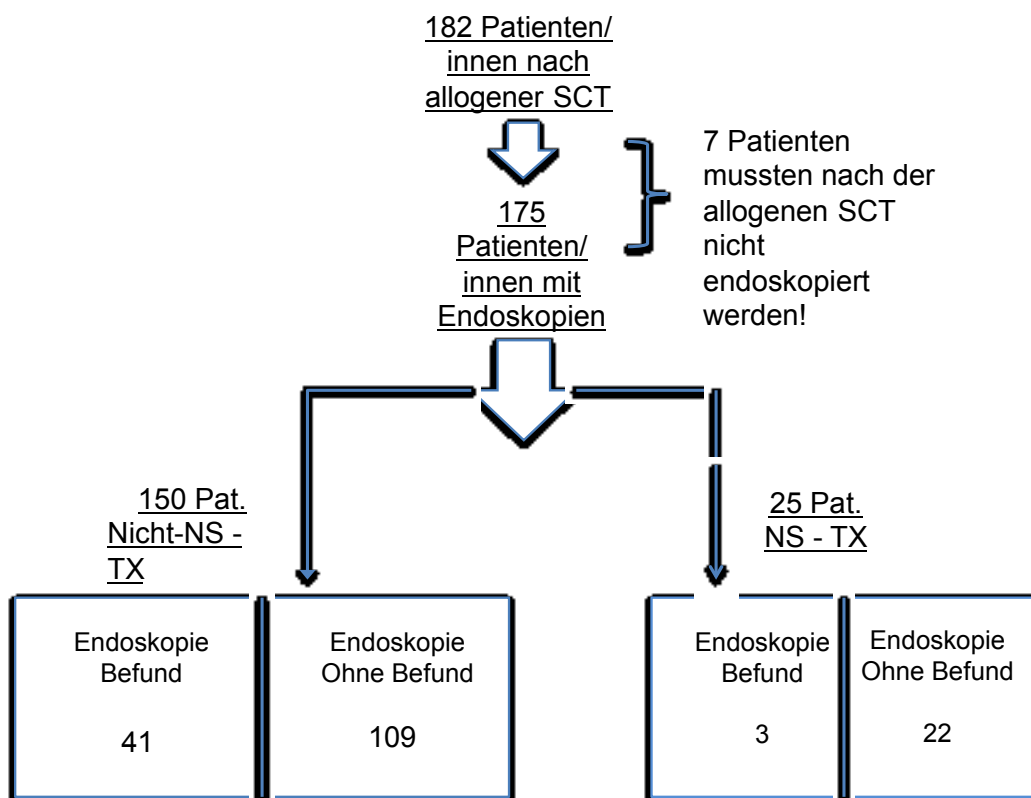
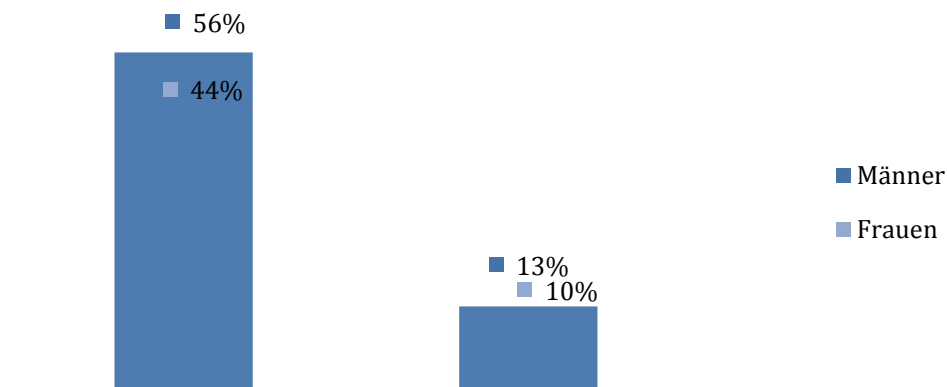


Abbildung 7: Patienten mit Endoskopie nach allogener SCT (Stammzelltransplantation)

4.3.1 Geschlechtsspezifische Auswertung

Ausgehend von der Gesamtzahl (798 Patienten/innen) der allogenen transplantierten Patienten/innen ergab sich ein Frauenanteil von 44%. Die relevanten Patienten/innen nach Endoskopie zeigten einen Frauenanteil von 10% berechnet auf die Gesamtzahl der allogenen transplantierten Patienten/innen und 13% bei den Männern wiederum bezogen auf die Gesamtzahl der allogenen transplantierten Patienten/innen.



Endoskopien: 43 mit signifikantem Befund (statt Koloskopien in Graphik)

Abbildung 8: Geschlechterverteilung innerhalb der Patienten/innen mit allogener SCT- Darstellung im Vergleich zu den Patienten/innen nach Endoskopie (Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der 182 Patienten/innen)

4.4 Befundanalyse

Die endoskopischen und histologischen Befunde zeigten bei 27 (14.5%) der Patienten/inne eine Graft versus Host Erkrankung, diese ist somit die häufigste Diagnose .

Der Anteil der CMV Colitis, Candida Colitis und der unspezifischen Colitiden lag bei 1 (0.5%) Patienten/in. Letztlich konnte bei 2 (1%) der Patienten/innen die Diagnose Cord Colitis gestellt werden. Die Prozentangaben in Klammer wurden auf die Gesamtzahl der 182 allogenen transplantierten Patienten/innen bezogen.

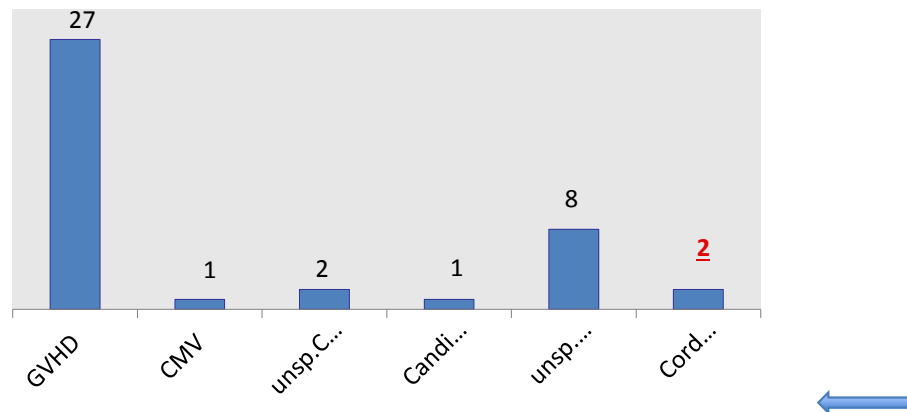


Abbildung 9: Diagnosen aus den endoskopischen Befunden- Angaben in Anzahl an Patienten/innen

4.4.1 Patienten/Innen mit GvHD

Die GVHD wird im Kapitel 6.1. näher erläutert. Im untersuchten Patientenkollektiv der MUG wurden 27 Patienten/innen mit GVHD festgestellt. Insgesamt konnten 38 makroskopische und histologische Befunde der Patienten erhoben werden. Da sich die GVHD teilweise innerhalb der Patienten/innen in verschiedenen Darmabschnitten befand, fanden sich 7 Befunde einer akuten GVHD und insgesamt 31 Befunde mit chronischer GVHD.

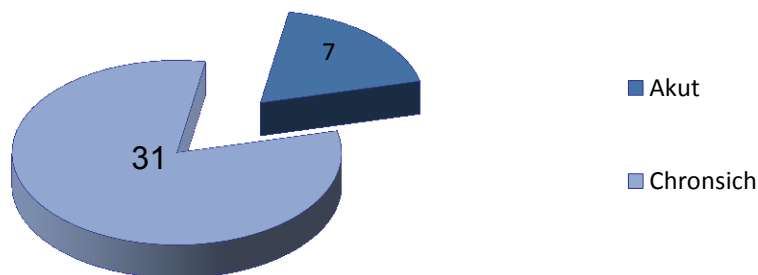


Abbildung 10: Verteilung der histologischen Befunde mit Nachweis einer GVHD (38 Befunde bei 27 Patienten)

Aus den Befunden wurde in weiterer Folge die Bestimmung der einzelnen Schweregrade vorgenommen, da es sich teilweise um ältere Befundberichte handelte, sind nicht alle Gradeinteilungen nachvollziehbar gewesen, darum ein

Auszug aus den vorhandenen Angaben. Insgesamt konnte eine Gradierung bei 16 der 38 Befundberichte erhoben werden.

Tabelle 4: Graduierung der GVHD im Darm (nach NIH Kriterien).

<u>Stadium</u>	<u>Fälle in Zahlen</u>
Grad I	1
Grad II	3
Grad II- III	2
Grad III	5
Grad III-IV	2
Grad IV	3
Keine Angaben:	22
<u>Gesamt:</u>	<u>38</u>

Tabelle 5: Übersicht des zeitlichen Auftretens der GVHD und Therapievarianten innerhalb der 27 gefundenen Patienten

<u>Alter</u>	<u>Diagnose</u>	<u>Auftreten nach SCT</u>	<u>Therapie</u>	<u>GVHD der Haut</u>
62	Sek. AML	28 Tage	Syst. Steroid	Nein
42	Sek. AML	5 Tage	Infliximab	Nein
45	Sek. AML	2 Monat	Top.Steroid/	JA
		3 Wochen	Syst. Steroid	
54	Pro-B-ALL	9 Monate	Steroid	Nein
			Infliximab, 2 Zyklen	
50	AML	3 Monate	Syst. Steroid	Nein

Idiopathische Cord Colitis

54	AML	2 Monate	Keine Angabe	Nein
49	PL	10 Monate	Syst. Steroid	Nein
51	MDS/AML	7 Monate	Syst. Steroid	Nein
54	Sek. AML aus MDS	7 Monate	Infliximab	JA
49	AML	5 Monate	Top. Steroid	Nein
45	MM	1 Monat	Keine Angabe	Nein
56	AML	7 Tage	Syst. Steroid	Nein
45	AML	7 Monate	Syst. Steroid	Nein
54	MM	1 Monat	Melphalan	JA
32	Sek. Aml aus CMPE	16 Tage	Methotrexat	JA
47	T-Zell Lymphom	1 Monat	Syst. Steroid	JA
48	CAML	3 Monate	Syst. Steroid	Nein
28	SSA	2 Monate	Syst. Steroid	JA
56	AML	1 Monat	Syst. Steroid	JA
51	Pro- B- All	1 Monat	Syst. Steroid	JA
33	AML	4 Monate	Syst. Steroid Zyklen	JA
42	Hämatodermische N.	3 Monate	Syst. Steroid	JA
65	AML	9 Monate	Syst. Steroid	JA
48	MDS	3 Monate	Mabthera Syst. Steroid	JA
65	AML	10 Monate	Syst. Steroid	JA
63	PZL	2 Monate	Syst. Steroid	JA
58	Sek. AML aus MDS	7 Monate	Keine Angabe	Nein

Innerhalb dieser Patientengruppe mit GvHD verstarben 12 von 27. Die Haupttodesursachen waren Infektionen, bakterieller oder viraler Genese. Teilweise kam es auch zu Rezidiven der Grunderkrankungen.

Im Vergleich lag die Gesamtmortalität (798 Patienten/innen) innerhalb der Pat. mit SCT an der MUG bei 20% und die Mortalität der rein allogenen transplantierten

Patienten bei 53%. Diese 53% beziehen sich auf die Gesamtzahl 182 Patienten/innen nach allogener SCT. Das bedeutet 12% der Mortalität bei rein allogenen transplantierten Patienten waren auf Grund der GVHD.

Die nächste Tabelle zeigt die Lokalisationen der insgesamt 27 GVHD Fälle. Die Zahlen sind deshalb nicht kohärent, da oft ein Befall mehrerer Abschnitte des Darmes zu finden war.

Tabelle 6: Lokalisation der GVHD im Gastrointestinal-Trakt nach Endoskopie

<u>Lokalisation</u>	<u>Fälle</u>
Ösophagus	1
<u>Magen:</u>	
1. Antrum	6
2. Corpus	6
Duodenum	14
Terminales Ileum	1
Colon	26
Rektum	4 !!

Die Hauptlokalisierung befand sich bei den vorhandenen Patienten/innen im Colon mit 26 positiven Befunden.

Die folgenden histologischen Bilder stammen von den diagnostizierten 27 GVHD Fällen. Das typische histologische Bild einer GVHD sind Apoptosen. Teilweise

sind auch Kryptendistorsionen und Untergänge der Krypten an der Basis zu beobachten, letztere stimmen mit dem Bild einer chronischen Colitis überein.

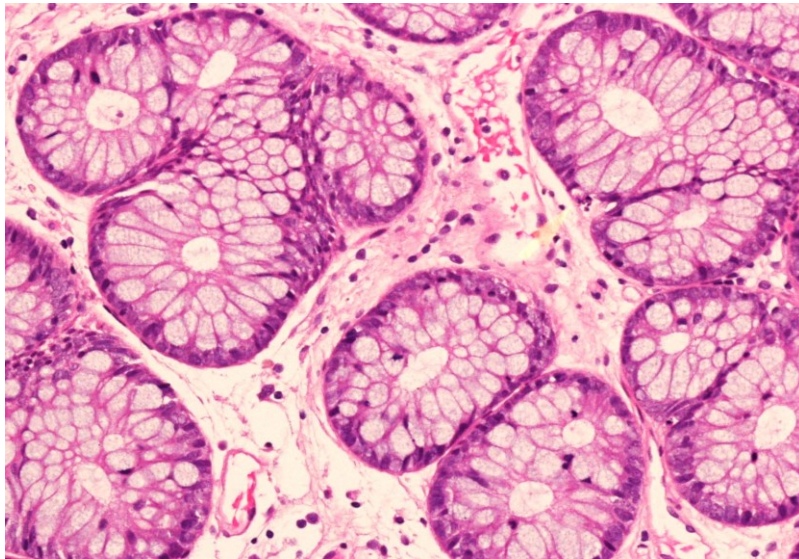


Abbildung 11: Histologie Colon(HE Färbung) bei chronischer GVHD- Apoptosen und Kryptendistorsion (Aufteilung der Krypte als ein Zeichen der chronischen Colitis)

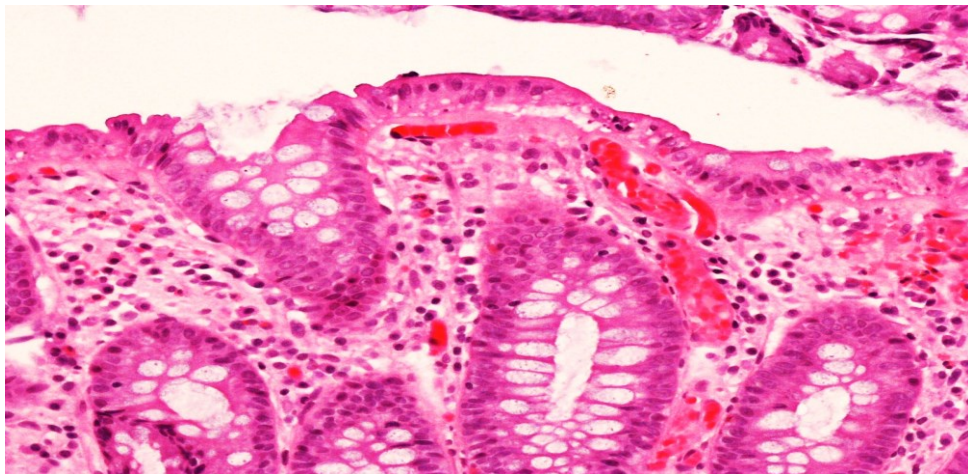


Abbildung 12: Histologie Colon(HE Färbung): GVHD- Apoptosen und Einblutung in die Mucosa

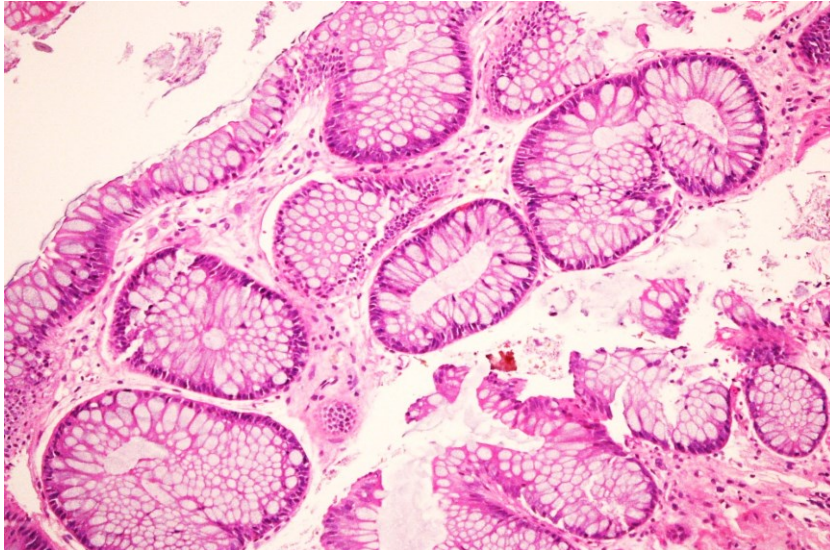


Abbildung 13: Histologie Colon(HE Färbung): Zeichen einer chronischen Colitis V.m. chron. GVHD des Darmes; typisch die Verschmelzung und Aufteilung der Krypten

5.1. Fallanalyse – „Cord Colitis“

Insgesamt konnten drei Fälle in die Kategorie der Cord Colitis eingeordnet werden. Der dritte Patient wurde nicht in der Statistik berücksichtigt, da es sich um einen Fall aus dem Jahr 2012 handelt.

FALL 1: A.S.

April 2004

Eine 47 Jahre junge Patientin wurde auf Grund einer, Akuten lymphatischen Leukämie (ALL), mittels allogener SCT mit Nicht- Nabelschnurblutstammzellen behandelt.

Mai 2004

Die Patientin leidet unter wässrigen nicht blutigen Diarrhoen, diese treten erstmals 1 Monat nach der SCT auf. Sie hielten über 1 Woche an, ca 2-3 x tgl.

Begleitsymptome wie Fieber, Blut im Stuhl oder Bauchkrämpfe fehlten.

Da die Diarrhoe selbstlimitierend war und keine direkten Ursachen ermittelt werden konnten, wurde keine medikamentöse Therapie, eingeleitet. Kurz darauf wurde bei der Patientin eine GVHD der Leber diagnostiziert. Die Therapie wurde mit Steroiden begonnen, die Patientin sprach gut an.

2004-2006

Es kam zu rezidivierende Diarrhoeepisoden über mehrere Tage. Neuerlich wurden die mikrobiologischen sowie die serologischen Untersuchungen wiederholt. Es fand sich kein Hinweis auf eine bakterielle Infektion oder Viren wie CMV, Noroviren, Rotaviren als Ursache. Eine Koloskopie wurde vorgenommen und zeigte eine Colitis die jedoch ohne eindeutiges klinisches Bild. Die Histologie war unspezifisch und nicht typisch für eine GVHD zeigte jedoch ein lymphohistiozytäres Infiltrat.

Die Patientin gibt an, nur in den frühen Morgenstunden und am Vormittag verteilt unter den Durchfällen zu leiden, der restliche Tag wie auch die Nacht seien beschwerdefrei. Im Jahr 2006 versuchte man eine Antibiotische Therapie bei Verdacht auf eine bakterielle Genese mit Metronidazol 2x tgl. für 2 Wochen. Auf diese Therapie stellt sich kurzzeitig eine Besserung ein. Nach Beendigung der Therapie kam es neuerlich zum Rezidiv.

2007:

Die erneute endoskopische Untersuchung zeigte eine chronische nicht spezifische Entzündung. Die Histologie erbrachte folgenden Befund: Fokal akzentuierte Colitis mit überwiegend histiozytärer Reaktion sowie leichter Eosinophilie bei gering gradiger Kryptenarchitekturstörung. Der Befund ist auch hier nicht eindeutig. Man sieht eine zweifellos länger bestehende Entzündung zum Teil zeigt sich eine Rarefizierung der Krypten, sodass man eine chronische GVHD in Betracht ziehen könnte. Allerdings ist das Stroma zu zellreich und auch Befunde aus dem Magen deuteten auf eine infektiöse Genese hin. Die Mucosa im Antrum zeigte damals eine fokal akzentuierte basalbetonte Gastritis mit epitheloid- und riesenzelliger Reaktion sowie fokaler Drüsenatrophie. Die Duodenalmucosa war unauffällig.

Die Patientin leidet weiterhin unter chronischen Diarrhoen, abermals wurde der Versuch einer Antibiose gestartet. Dieses Mal erhält die Patientin eine

Monotherapie mit Ciprofloxacin p.o. über 10 Tage. Unter dieser Therapie kam es einige Wochen kurzzeitig zu einer vollständigen Beschwerdefreiheit.

2008:

Nach einem neuerlichen Rezidiv erleidet die Patientin auf Grund der massiven Durchfälle ein prärenales Nierenversagen. Die Diarrhoe wird nur unter Antibiose mit Ciprofloxacin besser.

2009-2011

Die Patientin hatte regelmäßige Durchfallepisoden. Die wiederholten Stuhlkulturen waren negativ auf alle bekannten pathogenen Erreger.

Im Juli 2009 erhielt die Patientin eine 3er Kombination mit Ciprofloxacin, Doxycyclin, Rifampicin. Die Patientin sprach gut auf die Therapie an und es stellte sich eine komplette Beschwerdefreiheit ein. Nach Absetzen der Therapie kam es erneut zu den Durchfällen. Die Patientin erhielt letztendlich eine Dauertherapie mit Ciprofloxacin und intermittierend Doxycyclin.

2011- 2012

Nach Durchsicht der Befunde wird die Verdachtsdiagnose der beschriebenen Cord Colitis gestellt.

Die Tatsache der klinischen Symptomatik, der wässrigen chronische nicht blutige Diarrhoe und der chronischen teilweise selbstlimitierenden Durchfälle, wie auch die Ansprache auf die Antibiose ohne Nachweis eines pathogenen Bakteriums sind wichtige Indikatoren. Makroskopisch ähnelte das Bild einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung mit chronischem Entzündungsgeschehen und Histozytenvermehrung und der Bildung von Granulomen.

Die Histologie war nicht typisch für eine GVHD da die typischen Apoptosen und Kryptendistorsionen fehlten.

Februar 2012 wird ein Therapieversuch einer fäkalen Mikrobiomtransplantation (Stuhltransplantation) unternommen. Danach ist die Patientin für mehrere Wochen

ohne Antibiotika beschwerdefrei. Nach einigen Wochen folgt erneut ein Rezidiv der Diarrhoen.

Für die Diagnose Cord Colitis spricht, primär die Klinik und die Ansprache einer Antibiose ohne Anhalt auf ein pathogenes Bakterium nach allogener SCT und fehlenden Hinweisen im klinischen Verlauf und den endoskopischen und histologischen Befunden auf etablierte Diagnose wie GVHD oder CED. Die Histologie zeigt sich nur teilweise ident mit der Beschreibung aus der Arbeit von Herrera et al. Die Zeichen von Paneth- Zellmetaplasie fehlen dafür sind teilweise Granulome vorhanden. Der Befund zeigt auch eine länger andauernde Entzündung mit Kryptenarchitekturstörung, die auch bei einer chronischen GVHD zu sehen ist. Die typischen Zeichen der GVHD, beispielsweise Apoptosen sind nicht in typischer Form vorhanden gewesen.

Die nun folgenden makroskopischen und histologischen Bilder stammen von der Patientin.

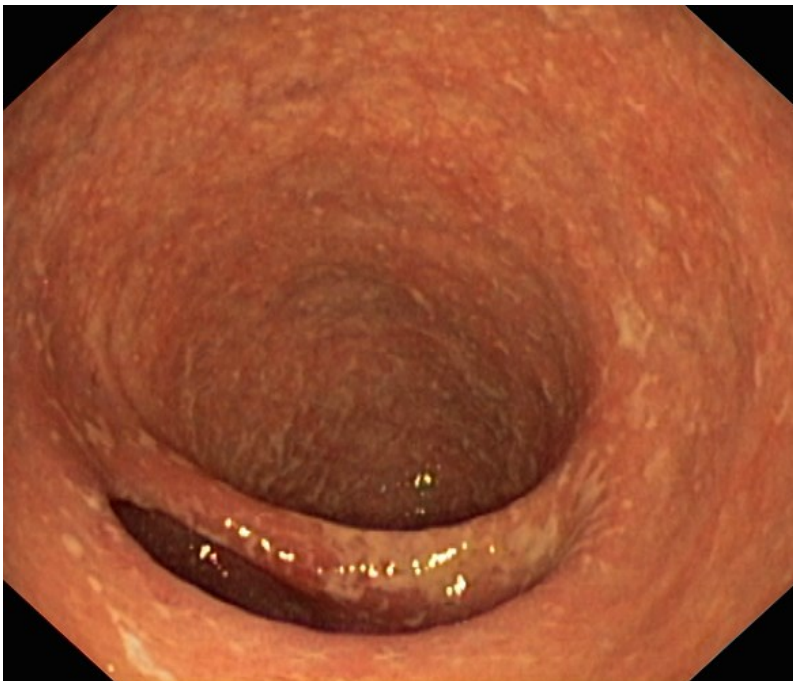


Abbildung 14 Pat. A.S.: Endoskopischer Aspekt des Zökums: Diffuse Colitis mit Verlust der Gefäßzeichnung und diffuser Schleimhautrötung, sowie Fibrinbelägen. Auffällig ist auch eine klaffende Ileozökalklappe.

:

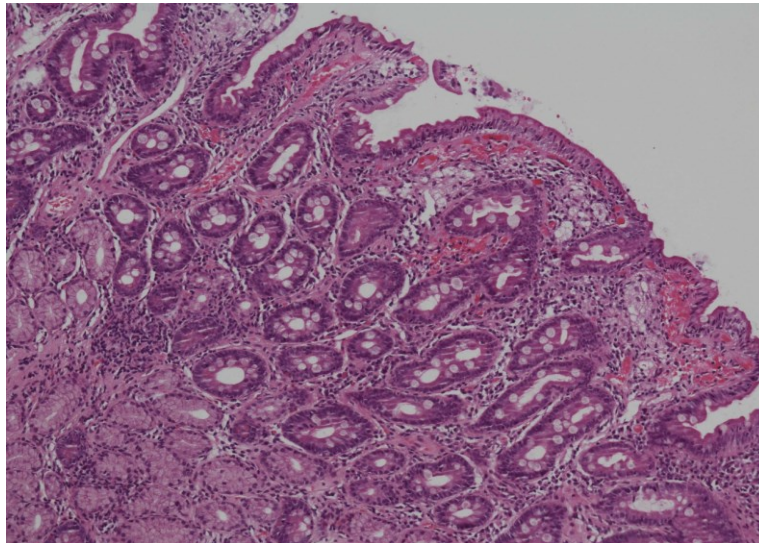


Abbildung 15: Pat. A.S.: (Duodenum HE- Färbung):Kryptendilatation und Einblutung in die Mucosa sichtbar. Histiocytensaggregaten und Epitheloidzellherden. Geringe Erhöhung der intraepithelialen Lymphozyten

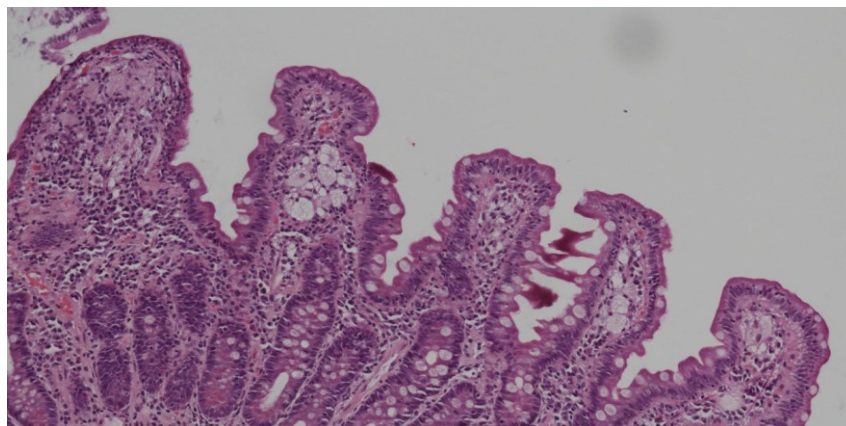


Abbildung 16: Pat. A.S.: (Detailaufnahme im Duodenum, HE- Färbung) Herdförmig abgeflachtes Zottenrelief. Geringe Erhöhung der intraepithelialen Lymphozyten

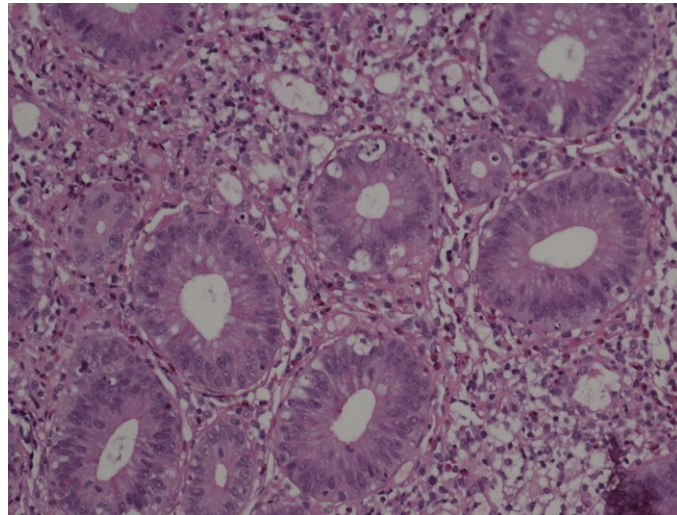


Abbildung 17:Pat. A.S. (Caecum/Ascendens, HE- Färbung): Erweiterte Krypten und teilweise Apoptosen sichtbar- Zeichen einer chronischen Entzündung mit vorwiegend Histiocyten (teilweise Schaumzellen)

Fall 2 W. N.

Eine 52 jährige Patientin wurde mittels SCT von Nabelschnurblut, bei der Diagnose einer sekundären AML, behandelt. Die Patientin erhielt insgesamt zweimal die Gabe von Stammzellen von Nabelschnurblut. Es waren jeweils zwei unterschiedliche Spender. Die erste Gabe erfolgte im Februar 2010 und erneut im Juni 2011. Im Zeitraum von zwei Monaten nach der zweiten Transplantation im Jahr 2011 entwickelten sich bei der Patientin die für die Cord Colitis typischen klinischen Symptome. Die Patientin litt unter wässrigen, chronisch, nicht blutigen Durchfällen, ohne Fieber, über mehrere Tage. Die mikrobiologischen und laborchemischen Untersuchungen ergaben keine Ursache für die Diarrhoen. Die endoskopische Untersuchung zeigte eine linksseitige Colitis. Die entnommen Biopsien ergaben keinen Hinweis auf eine GVHD, das histologische Bild entsprach einer chronischen Entzündung ähnlich einer CED. Der Versuch einer Antibiose mit Metronidazol wurde gestartet und die Patientin wurde beschwerdefrei unter der Therapie. Ein Absetzen des Antibiotikums löste erneut ein Rezidiv aus. Die Patientin hatte insgesamt zwei Rückfälle. Nach einer Kombinationstherapie mit Ciprofloxacin und Metronidazol war die Patientin dauerhaft beschwerdefrei und erhielt kein weiteres Rezidiv. Die nun folgenden makroskopischen und histologischen Bilder stammen von der beschriebenen

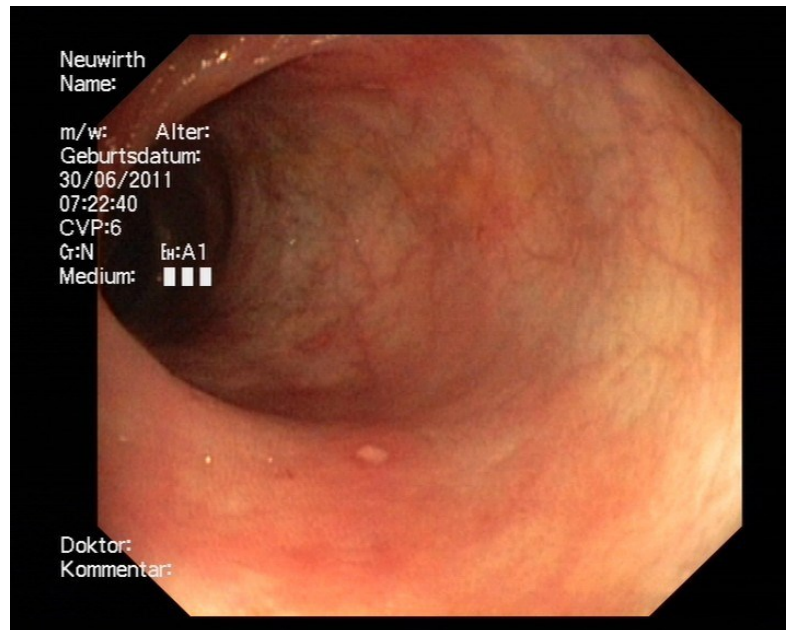


Abbildung 18: Pat. W.N.: Endoskopischer Aspekt der Cord Colitis im linken Colon (Sigma). Makroskopisch mäßiggradige Colitis mit fleckförmiger Schleimhautrötung mit Rarefizierung der Gefäßzeichnung und einzelnen Erosionen

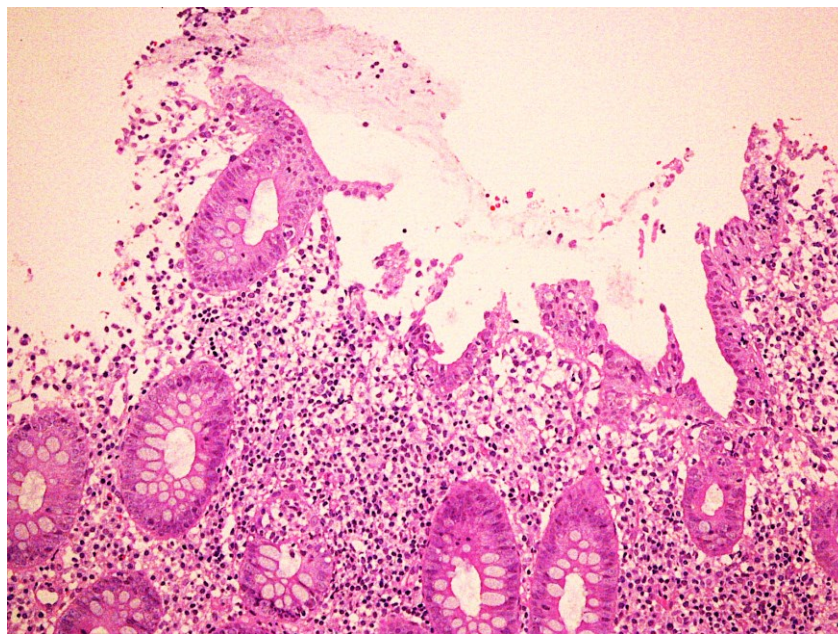


Abbildung 19: Pat. W. N. (Histologie Dickdarm, HE Färbung)
Übersichtsaufnahme zeigt Erosionen- typisch mit entzündlichen Infiltrat

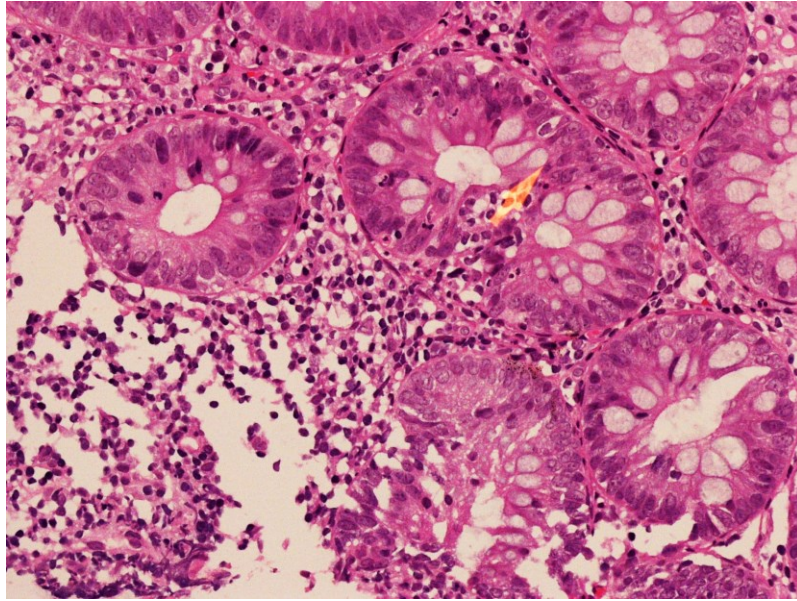


Abbildung 20: Pat. W. N. (Histologie Dickdarm, HE Färbung) erweiterte Krypten mit sichtbaren Apoptosen; Zeichen einer chronischen Entzündung mit diffusem entzündlichen Infiltrat

Fall 3 aus dem Jahr 2012 Pat. J.T.

Es handelt sich um einen 56 jährigen Patienten, der auf Grund eines Non-Hodgkin Lymphom im Juni 2012 mit SCT- NS behandelt wurde. Innerhalb von 3 Monaten nach SCT kam es zu Durchfällen, diese waren wässrig nicht blutig und dauerten über mehrere Tage an. Die Diagnostik auf ein bakterielles, virales Geschehen bzw. eine Pilzinfektion blieben negativ. Die endoskopische Untersuchung zeigte ein Entzündungsgeschehen im linken Kolon. Die Histologie wurde zeigte das Bild einer chronischen Entzündung mit Granulomen vereinbar mit Cord Colitis, gleichzeitig fehlten histologische Zeichen einer GvHD. Die Gabe von Ciprofloxacin führte zu einer Beschwerdefreiheit des Pat.

Im Oktober 2012 erleidet der Patient ein Rezidiv des Lymphoms und zusätzlich eine bakterielle Infektion mit Sepsis. Auf Grund der Sepsis verstarb der Patient im Herbst 2012. Dieser Fall wurde zusätzlich in der Arbeit erwähnt, da auch hier eine Cord Colitis an Hand der Klinik vermutet wurde.



Abbildung 21: Pat. J.T.: Endoskopischer Aspekt der Cord Colitis im linken Colon (Sigma). Diffuse Colitis mit Schleimhautrötung, Verlust der Gefäßzeichnung und multiple Aphten.

6. Diskussion

Die Diarrhoe wird in 30% der Fälle nach HSCT(Hämatopoetischer Stammzelltransplantation) durch infektiöse Erreger ausgelöst. Führend dabei ist das Bakterium *Clostridium difficile*, danach kommen Viren wie Adenoviren, Rotaviren, Noroviren oder das Coxsackievirus zum Tragen. Das CMV Virus ist gleichfalls eine häufige Komplikation bei immunsupprimierten Patienten, vor allem nach soliden Organtransplantationen und jedoch selten nach SCT. Neben den GIT- Infektionen kann es natürlich auch zu einer Schädigung der Mukosa im Darm durch die Konditionierung der im Vorfeld abgelaufenen Chemotherapie oder Radiotherapie kommen. Neben den Infektionen kommt es durch die SCT auch zu einer Abstoßungsreaktion der Spenderzellen im Empfänger, dies wird als Graft versus Host bezeichnet. Die Graft versus Host ist hauptsächlich in der Haut im Darm und in der Leber zu finden. Im Darm ist sie die zweithäufigste Komplikation nach SCT.

6.1. Kolitiden bei immunsupprimierten Patienten nach Stammzelltransplantation

6.1.1. GVHD

Die Graft versus Host ist eine alloreaktive Reaktion der T- Lymphozyten des Spenders im Empfänger diese tritt in unterschiedlichen zeitlichen Abständen nach SCT auf. Man unterscheidet zwischen akuter GVHD und chronischer GVHD. In 50% aller GVHD Fälle zeigt sich eine akute Form und in 25% der Fälle eine chronische GVHD, die restlichen 25% sind meist nicht klar voneinander trennbar, da sie von chronisch in akut und umgekehrt übergehen. (Herold & und Mitarbeiter, Innere Medizin, 2010)

Die akute GVHD tritt bis 100 Tage nach SCT auf. Die Lokalisation ist hierbei der Gastrointestinaltrakt sowie Leber, Haut und Lunge. Die Haut zeigt beginnend im Gesicht den Fußsohlen und Handinnenflächen einen Ausschlag/Ekzem. Dieser greift relativ rasch auf den ganzen Körper über. Beim Darm treten wässrige teils blutige Durchfälle auf. Das Bilirubin steigt rasch an, ebenso die alkalische Phosphatase. Die Leberenzyme verbleiben relativ lange im Normbereich. Diagnostisch ist ein histologischer Befund entscheidend. Die Lokalisation der GVHD im Darm ist häufig im Colon und Rektum. Bei 20% der Fälle kann sie isoliert im terminalen Ileum mit Aussparung des Kolons auftreten. (Herold & und Mitarbeiter, Innere Medizin, 2010)

Die folgende Tabelle fasst die klinischen Symptome der GVHD in Haut Leber und Darm zusammen.

Tabelle 7: Akute GVHD (Hoffman & Moss, 2010)

Stadium	Haut	Bilirubin $\mu\text{mol/L}$	
		Normalwert: 3.4-18.8 $\mu\text{mol/L}$ (Hellmich, 2007)	Diarrhoe L/d
I	Exanthem <25%	20-35	0.5-1.0

II	Exanthem	35-80	1.0-1.5
III	Diffuses Erythem	80-150	1.25-2.5
IV	Bullae, Desquamation	>150	>2.5, Ileus

Histologisch ist die GVHD ebenfalls in Schweregrade zu gliedern, dies wird in der Tabelle 8 beschrieben

Tabelle 8 Makroskopische und histologische Einteilung

Milde GVHD	Schwere GVHD
<ul style="list-style-type: none">• Mucosa normal bis leicht verändert; Apoptosen• Erosionen und Erytheme sichtbar	<ul style="list-style-type: none">• Epithel in seiner Architektur zerstört; Apoptotische Körperchen in den Epithelzellen• Ulcera,• Erosionen ,• Sichtbare Einblutungen• Zellnekrosen• Neutrophile Invasion• Kapillarbündel

Die makroskopische und histologische Unterscheidung sollen die nächsten Abbildungen präsentieren. Die erste Abbildung zeigt den oberen GI-Trakt in den unterschiedlichen Stadien anhand endoskopischer und histologischer Befunde.

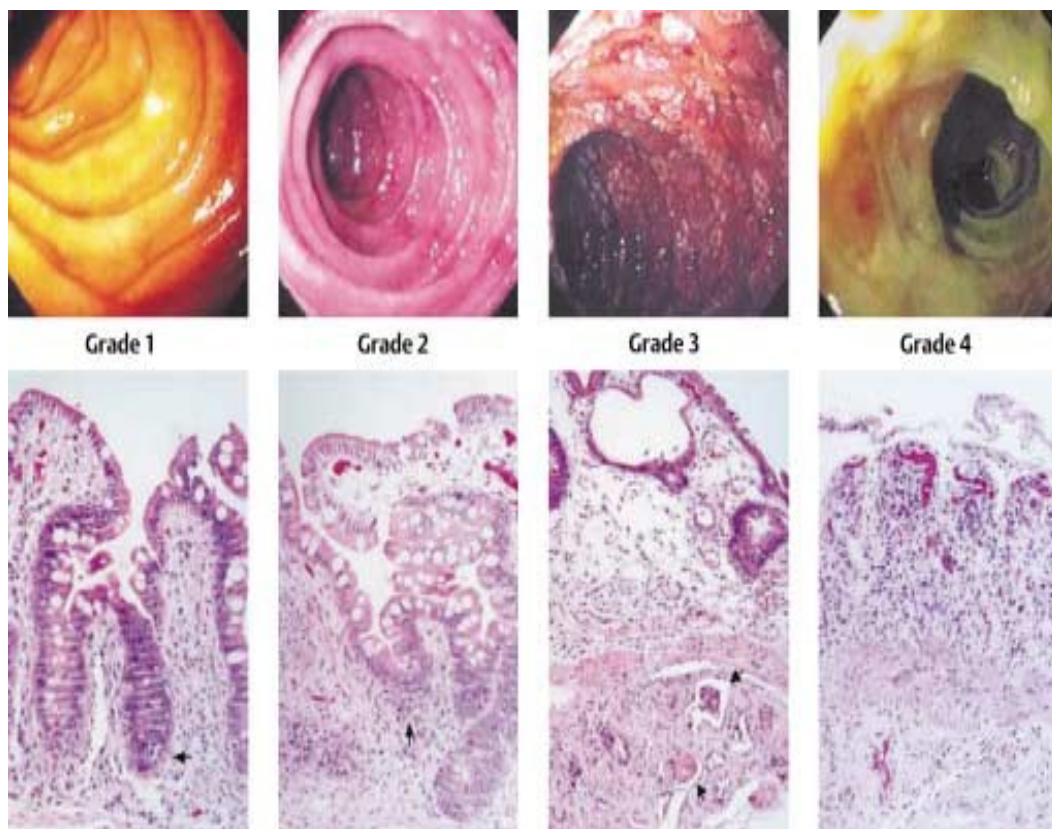


Abbildung 20: (Cruz-Correra Met al.)Endoskopische und histologische Einteilung der Stadien der GVHD im oberen GI- Trakt. Abbildung zeigt den oberen GIT Trakt inklusive Blick auf den oberen Teil des Duodenums; Endoskopie: GvHD: Grad 1=vereinzelte Vaskularisierung und oder Erytheme (Leicht); Grad 2= Leichte Wandschäden oder Erytheme; Grad 3=Ödeme, Erytheme und Einblutung; Grad 4=Ulzera, Einblutung und Exsudat. Histologische Aufarbeitung:Grad1=Kryptenapoptose und Untergang Grad 2=Kryptenabszesse; Grad 3=Necrosezeichen der Krypten Grad 4=Zerstörung der gesamten Mucosa mit Wandeinbrüchen (Hematoxylinandeosin[H&E; 200];

Die nächste Abbildung zeigt die unterschiedlichen Grade und histologischen Auswirkungen im unteren GI- Trakt..

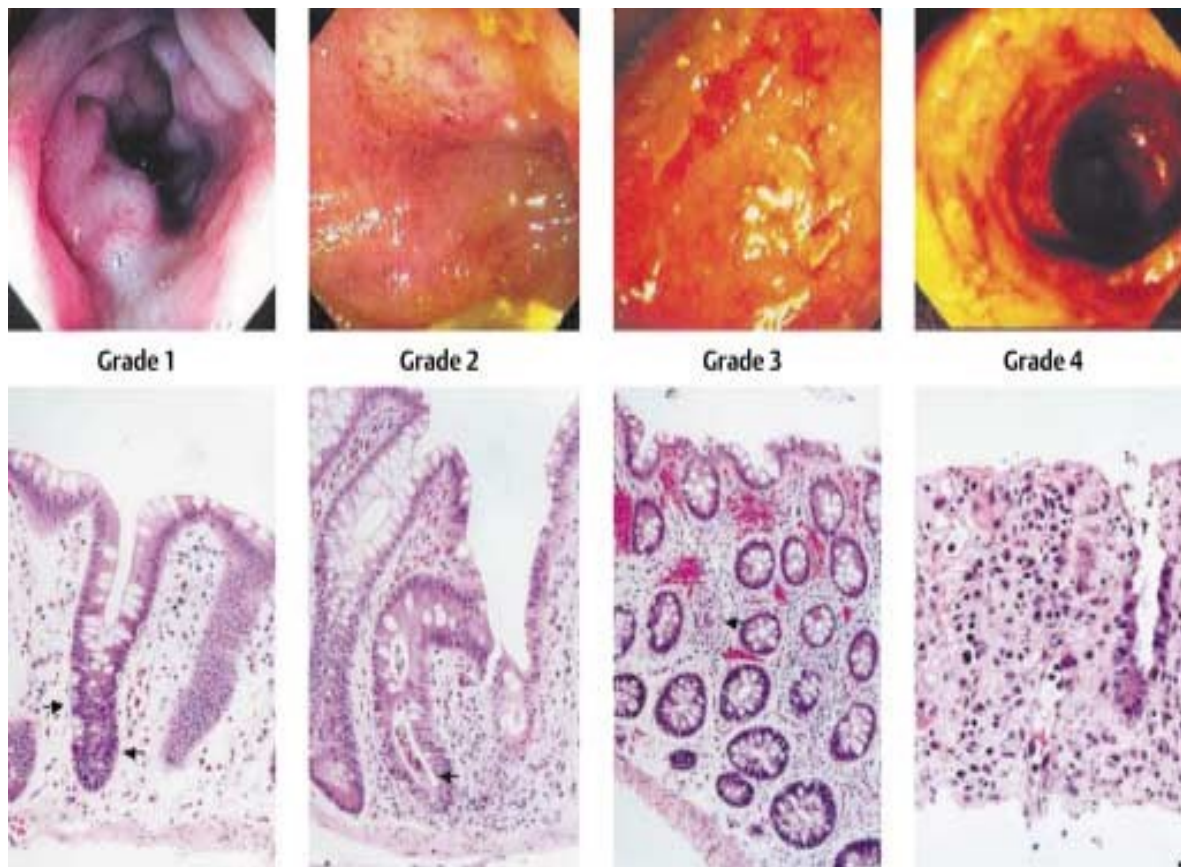


Abbildung 21 (Cruz-Correra Met al.)

Endoskopische und histologische Beurteilung des unteren GIT- Trakt bei GVHD: Blick auf Colon und Rektum: Grad 1=vereinzelt Vaskularisierung/und milde Erytheme; Grad 2=Leichte Wanddefekte und oder Erytheme; Grad 3= Ödeme, Erytheme Erosionen und Einblutungen Grad 4=Ulzera, Einblutungen;.Histologisch: Grad 1=Apoptosen; Grad 2=Kryptenabszesse);Grad 3=Nekrosezeichen; Grad 4= Wandinbrüche der gesamten Mucosa mit Wandinbrüchen(H&E;220).

Von einer chronischen GVHD spricht man nach einem Auftreten circa über 100 Tage nach SCT und folgt in den meisten Fällen nach einer akuten GVHD. Verlauf ist ähnlich einer Kollagenose, ein Beispiel wäre das Sicca Syndrom. Die Symptome sind diesem sehr ähnlich, es kommt zu Hautveränderungen wie papulösem Exanthem die Schleimhaut verändert sich ähnlich wie beim Lichen ruber. Organbeteiligungen der Lunge, Leber und Darm sind ebenso zu finden. In dieser Phase zeigt die Medikation mit Cyclosporin und Corticoiden eher schlechte Ergebnisse. (Hoffbrand & Moss, Stem Cell Transplantation Chapter 23, 2010)

Die folgende Abbildung zeigt die Therapieoptionen, die sich für die akute wie auch die chronische GVHD bieten.

Therapieoptionen der Darm-GVHD:

- ❖ Steroide (Methylprednisolon oder Prednisolon)
 - 2-20 mg/kg pro Tag
- Cyclosporin A
 - 3-5 mg/kg i.v.
 - 10-15mg/kg p.o.
- ❖ Antithymocyten Globulin
- ❖ Budesonide
 - 9mg pro Tag
- ❖ TNF α - Antikörper (Infliximab)
 - 10mg/d alle 4 Wochen
- ❖ Kombinationen möglich

Abbildung 23

6.1.2. Neutropenische Kolitis

Neutropenie bedeutet eine Zellzahl unter 500 $\mu\text{g/L}$ und kann bei Patienten nach Chemotherapie und anderen Erkrankungen auftreten. Die neutropenische Colitis ist charakterisiert durch Fieber und abdominalen Schmerzen. Die Häufigkeit liegt bei 5 % der Fälle nach einer Hochdosis Chemotherapie bei hämatologischen Erkrankungen. Die genaue Pathogenese konnte nicht klar definiert werden. Es wird angenommen, dass die Mukosa durch das Chemotherapeutikum geschädigt wird. Sobald eine Schädigung vorliegt, ist die Barriere für andere Noxen durchbrochen und eine Entzündung die weitere Folge. Die Lokalisation ist hauptsächlich im Coecum und im terminalen Ileum zu finden. Andere Abschnitte des Colons können ebenso betroffen sein.

Die Symptome einer neutropenischen Colitis sind Schmerzen mit einem Punktum Maximum im rechten Unterbauch und Diarrhoe die teilweise blutig verläuft. Die Diagnose wird mit CT oder Ultraschall gestellt. Die Therapie sollte rasch in Form von Antibiose und parenteraler Ernährung begonnen werden. Als weitere Medikation wird die Gabe von G- CSF beschrieben.

Als ultima ratio ist in schweren Fällen bei Blutungen oder Perforationen des Darmes, eine Hemikolektomie erforderlich. (vgl. Hoegenauer & Krones, 2011)

6.2. Infektiöse Ätiologie

6.2.1 Bakterien

Klassische Erreger einer Colitis sind pathogene Escherichia coli, Salmonellen, Shigellen und Campylobacter spp. , in der Ätiologie der Infektionen. Speziell Clostridium difficile ist bei immunsupprimierten Patienten/innen als wichtiger Auslöser zu sehen ist.

6.2.1.1. Clostridium difficile

C. difficile ist ein gram positives sporenbildendes Stäbchen. Es bildet zwei Toxine (A und B) und zählt zu den nosokomialen Erregern einer Diarrhoe. Eine Resistenz der Sporen auf alkoholbasierende Desinfektionsmittel besteht, diese können aber bis zu 6 Monate überleben. Als Übertragungsquelle nimmt man die Hände von Patienten/innen bzw. Personal an bzw. Oberflächen. Nach heutigem Wissenstand tritt eine Infektion von C. difficile in 9% der Fälle nach Stammzelltransplantation auf. Bis zu 20% der an Clostridien erkrankten Patienten entwickeln im Verlauf eine Pseudomembranöse Kolitis. Diese kann typischerweise auch nach Gabe von Antibiotika wie Ampicillin, Clindamycin und Cephalosporinen auftreten.

Klinisch zeigen die Patienten/innen Symptome einer Diarrhoe, auf Grund der entstehenden Colitis. Der Goldstandard in der Diagnostik ist die Anzüchtung einer anaeroben Kultur des Bakteriums mit anschließender Toxinbestimmung. Weitere Möglichkeit besteht im Nachweis der Toxine durch Immuno Essays EIA welche aber in vielen Fällen falsch negativ sind. Die Pseudomembranöse Colitis kann als Blickdiagnose in der Koloskopie festgestellt werden. Zu finden sind weißlich-gelbe,

mehrere Millimeter große (propfartige) Plaques. (Schmitt, 2008) Bei immunsupprimierten Patienten sind diese jedoch selten zu finden. (Groß, 2010) Das Mittel der Wahl ist die Gabe von Metronidazol (p.o. über 10-14 Tage). Bei schweren Formen der Clostridium Infektion wird die Gabe von Vancomycin empfohlen.

6.2.1.2. Atypische Mykobakterien

Mycobacterium avium intracellulare ist ein atypisches Mycobacterium, dass im GI-Trakt Infektionen auslöst. An diesem Erreger erkrankten Patienten mit einer CD 4-Zellzahl unter 50/ μ L. Die Lokalisation im Befall der Darmabschnitte ist variabel. Die Beschwerden sind je nach Grad des Befalles unterschiedlich. Es können Symptome, wie Fieber und Gewichtsabnahme, auftreten. Die Diarrhoe ist häufig durch Steatorrhoen oder exsudativer Enteropathie erschwert. Die Lamina propria ist durchsetzt mit PAS positiven Makrophagen und es zeigen säurefeste Stäbchen in der Mikroskopie. (Caspary, W.F.;) Die Diagnose der disseminierten Form besteht in dem Nachweis der MAI in Blutkulturen, Lymphknoten, Knochenmark und Körperflüssigkeiten. Im Stuhl kann man bei einem Nachweis nicht ausschließlich von einer Infektion sprechen, da es auch zu einer Anhäufung, der Mykobakterien auch ohne manifeste Infektion kommen kann. Therapeutisch werden Makrolide, Rifbutin und Ethambutol eingesetzt. (vgl.Hammond, Pasker, Segmiller, Eser, & Mayr, 2012)

6.2.2. Viren

Neben den Bakterien können auch Viren als Auslöser von Diarrhoe beim immunsupprimierten Patienten genannt werden. Das Cytomegalievirus (CMV) kann bei immunsupprimierten Patienten schwere Verläufe induzieren. Rotaviren, Adenoviren und Noroviren sind bei dieser Patientengruppe ebenso als Ursache zu betrachten.

6.2.2.1 CMV induzierte Kolitis

Diese Art der Colitis tritt eigentlich kaum bei nicht immunsupprimierten Patienten auf. Die Prädisposition kann durch Aids, Chemotherapie,

Stammzelltransplantation und ähnliche Faktoren ausgelöst werden. Es handelt sich zu meist um eine Lokalisation im rechten Kolonabschnitt. Die Colitis kommt zu Stande, wenn die Zellzahl der CD4 T- Zellen, unter einen Wert von $50 \times 10^9/L$ fällt. (Hoegenauer & Krones, 2011)

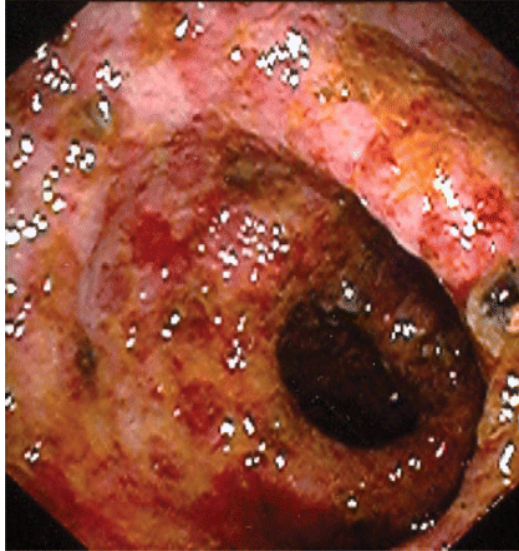


Abbildung 22: (CMV Colitis, 2012)

Die Colitis ist meist hämorrhagisch, selten pseudomembranös und in Kombination mit Ulcera zu finden. Prinzipiell gilt, dass die infizierten Zellen durch das CMV Virus an Größe zunehmen und das typische histologische Bild der Eulenaugen präsentieren. Die Übertragung findet durch Körperflüssigkeiten wie z.B. Blut, Muttermilch, Urin, Speichel, Sperma oder vaginales Sekret statt.

Hauptsächlich sind es Makrophagen, Monozyten und das Epithel die das Virus einkapseln. Dies begünstigt wiederum die Entwicklung einer CMV induzierten Vaskulitis. Die Therapie besteht in der Gabe von Gancyclovir, da es sich bei dem Virus um einen Abkömmling der Herpesviridae handelt. Weitere Behandlungsmöglichkeiten wären Valgancyclovir oder oral mit Gancyclovir in Kombination mit Foscarnet. Die neueste Option ist die Gabe von Cidovir, es gibt jedoch bis dato keine relevanten Daten in Bezug auf das Outcome bei CMV Colitiden. (vgl. Hoegenauer & Krones, 2011)

6.2.3. Pilze

Diese Ursache der Diarrhoe ist äußerst selten. Hauptvertreter ist *Candida albicans*. Weitere Infektionen können als Ursache *Histoplasma capsulatum* haben,

diese finden sich vorrangig bei AIDS Patienten und seltener bei anderen immunsupprimierten Patienten/innen. Die Therapie erfolgt durch die Gabe von Antimykotika.

6.3. Cord Colitis

Auf die detailliert Beschreibung der Cord Colitis wird auf die Einleitung verwiesen.

7. Zusammenfassung

Es wurden von den 798 Patienten/innen die an der MUG in den Jahren 2000-2011 mittels SCT behandelt wurden, 182 Patienten/innen identifiziert die mit allogener Stammzelltransplantation behandelt wurden. Aus dieser Gruppe mussten insgesamt 175 Patienten/innen endoskopiert werden, davon hatten 43 Patienten/innen einen signifikanten Befund. 2 der 43 Patienten/innen mit signifikanten Befund wurden mit NS-SCT transplantiert. Die Auswertung zeigte bei 27 Patienten/innen als häufigste Diagnose die GVHD als Ursache einer chronischen Darmentzündung nach SCT in der Gruppe von Pat der MUG. Die Hauptlokalisierung der GVHD war das Colon (26 von 27 Pat.). Die Mortalität bei der Gruppe mit Darm-GVHD betrug 12 von 27 Fällen (44%). Bei einer Gesamtmortalität der 798 Patienten/innen von 20% und einer Mortalität von 53% von 182 Patienten/innen nach allogener SCT dies bedeutet 7% der allogenen transplantierten Patienten verstarben an einer GVHD. Die häufigste Todesursache der GVHD waren bakterielle und virale Infektionen. Die weitere Analyse bezüglich Ursachen einer chronischen Diarrhoe nach SCT zeigte 3 Patienten/innen die klinisch dem Bild der Cord Colitis zugeordnet werden konnten.

Die Patienten/innen mit Verdacht auf Cord Colitis wiesen die dafür typischen wässrigen, nicht blutigen, mit erheblichen Gewichtsverlust verbundene Durchfälle auf. Der Beginn war ca. 3-4 Monaten nach der Transplantation im Durchschnitt und alle Patienten/innen sprachen auf Antibiotikatherapie an, obwohl keine bakterielle Ursache gefunden wurde. Im Artikel des New England Journal of Medicine wurde Cord Colitis zuerst beschrieben. Über ihre Ursachen wurde in dieser Arbeit spekuliert und folgende Hypothesen erstellt:

Zum Ersten wurde über den Zusammenhang der TRAGI spekuliert. TRAGI, bedeutet (Transfusion-Related Acute Gut Injury), sie tritt bei Frühgeburten mit

niedrigem Ausgangsgewicht auf. Nach Gabe von Erythrozytenkonzentraten kommt es innerhalb kürzester Zeit zu abdominellen Beschwerden wie: Emesis und blutigen Stühlen. Diese Frage wurde von Herrera et al als möglich gesehen konnte aber dadurch widerlegt werden, dass nicht die geringste Übereinstimmung innerhalb der Klinik besteht. (Cid & Lozano, 2011)

Auch die Möglichkeit von *Tropheryma whipplei* wurde als Auslöser der chronischen Durchfälle in Betracht gezogen. Dieses Bakterium wäre eine Erklärung für die Ansprechen auf die Antibiose bei den Patienten. Außerdem wäre es ein Anhaltspunkt auf die Bildung der Granulome bei Cord Colitis Patienten/innen. *Tropheryma Whipplei* ist bekannt als Auslöser von Mb. Whipple. Diese Pathologie tritt meist bei Männern zwischen 30tem und 60tem Lebensjahr auf. Ein Keim der bei vielen Menschen als oraler Kommensale zu finden ist das heißt apathogen in der Schleimhaut vorkommt. Als pathogener Erreger wirkt sich *T. whipplei* durch Diarrhoe und Steatorrhoe aus. Die Patienten entwickeln zusätzlich eine extraintestinale Symptomatik. 60 % der Patienten/innen leiden unter einer seronegativen Arthritis oder einer Sakroilitis. Die Arthritis ist meist das erste Symptom bevor es zu gastrointestinalen Beschwerden kommt. Die Arthritis kann bis zu 10 Jahre im Voraus bestehen. In Bezug auf die Cord Colitis war bei keinem der Patienten eine extraintestinale Symptomatik zu beobachten. Trotzdem konnte nicht definitiv die Behauptung entkräftet werden, es wurden die meisten Patienten nicht explizit auf *T. whipplei* untersucht. Bei zwei Patienten von insgesamt 11 Patienten, wurde *T. whipplei* ausgeschlossen. (Matuchansky, 2011)

Die nächste Frage war, ob die Gabe der Transfusion von Stammzellen als Auslöser gesehen werden kann. Genauer gesagt die wiederholte Verabreichung der SCT und nicht die Erstanwendung. Die Frage richtete sich dahingegen ob eine Immunreaktion durch die Konditionierung, die nach der Erstgabe erfolgte, schuld an der Reaktion im Darm war. Typischerweise erfolgt bei diesen Patienten im Vorfeld eine Konditionierung in Form von Interferon γ . Die Autoren Herrera et al beziehen sich wiederum auf die Tatsache, dass es hierbei im Vorfeld zu einer GVHD kommen müsste. Ein einziger Patient zeigte primär vor der Cord Colitis eine GVHD.. Die extraintestinale Abstoßungsreaktion (Haut, Leber) tritt häufig in Kombination mit dem Darm auf. (Masuda, 2011)

Besonderes Augenmerk dieser Diplomarbeit war ob die Cord Colitis nur nach Nabelschnurtransplantation zu finden ist, oder ob es doch um eine Variation der

GVHD handeln könnte. Da 11 Patienten/inne in der Studie von Herrera et al gefunden wurden und die Studien nicht 100% aussagekräftig in Bezug auf die dazu erhobenen GVHD Fälle war, wäre eine Abwandlung oder Unterform der chronischen GVHD nicht widerlegt. Die typischen Zeichen einer GVHD in der Histologie sind die Apoptosen, diese wurden in der Arbeit von Herrera et al als minimal beschrieben, aber waren vorhanden.

Wichtig ist die Unterscheidung, der histologischen Befunde und die dazugehörige Klinik. Die Patienten mit GVHD zeigen histopathologisch Apoptosen und den Untergang der Krypten bzw. die Ausweitung und Verschmelzung der Krypten. Im weiteren Verlauf und bei der schweren GVHD kommt der Untergang der Krypten an der Basis hinzu. Die Cord Colitis wurde histologisch mit Häufung von Granulomen, Zeichen der Erosion und Paneth-Zell Bildung beschrieben. Die Apoptosen waren mäßig bis gar nicht zu finden.

Zusammenfassend konnten an der Universitätsklinik Graz drei Patienten/innen mit Verdacht auf ein klinisches Bild der Cord Colitis gefunden werden. Histologisch stellt sich die Frage, ob es sich unter dem neuen Begriff Cord Colitis, nicht um eine chronische GVHD handelt die durch eine Superinfektion verändert ist. Dies würde das Ansprechen der Antibiose erklären. Interessant ist auf jeden Fall der klinische Aspekt in Bezug auf die Unterscheidung der GVHD und der Cord Colitis. Zusätzlich unterscheidet sich die Cord Colitis dahingehend, dass sie früher auftritt als die GVHD.

In jedem Fall stellte sich bei einem der drei Patienten heraus, dass es sich um eine Patientin mit allogener Stammzellentransplantation von Nicht-Nabelschnurblut handelte. Weiteres war auffällig das im Verlauf ein Patient mit „Cord Colitis“ an einem Rezidiv der Grunderkrankung verstorben ist und ein Patient dauerhaft mit Antibiotika behandelt werden muß. Die dritte Patientin ist momentan beschwerdefrei.

Zusammenfassend wurde das neue Krankheitsbild der Cord Colitis auch im Patientenkollektiv der MUG gefunden. Ob es zusätzlich auch bei allogener SCT mit Nicht-Nabelschnurblut vorkommt erscheint durch den von uns beschriebenen Fall möglich. Das Auftreten von speziellen Darmentzündungen nach HSCT ist daher in Zukunft ein weiter zu erforschendes Thema.

7.Literaturverzeichnis

1. Aktories, K., Förstermann, U., Hoffman, F., & Starke, K. (2009). Mittel zur Behandlung von Tumoren - Tumorchemotherapie/Unerünschte Wirkungen der Cytostatikatherapie. In *Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* München: Urban & Fischer (2. Ausg., S. 382).
2. Andreesen, R., & Heimpel, H. (2009). Stammzelltransplantation. In *Klinische Hämatologie* München, Bayern, Deutschland: Elsevier GmbH: Urban&Fischer (3. Ausg., S. 80-81).
3. Arasteh, A., K., Bänkler, H.-W., Bieber, C., & et.al. (2009). Duale Reihe. In G. Thieme, *Innere Medizin* Stuttgart, Deutschland: Thieme Verlag KG (S.1141)
4. Bhatt et al.; Sequence- Based Discovery of Bradyrhizobium enterica in Cord Colitis Syndrome. *The New England Journal of Medicine*; (S. 517-528)
5. Böcker, W., Denk, H., Heitz, U., & Moch, H. (2008). Kolitis. In Böcker , Denk, Heitz, & Moch *Repetitorium Pathologie* München: Urban & Fischer (2. Ausg., S. 301-303)
6. Bühling, K. D., Lepenies, J. D., Witt, K. D., & Seiffert, K. D. (2000). Knochenmark. In J. D. Lepenies, *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie* München-Jena : Urban&Fischer (S. 377-390).
7. Bühling, K. D., Lepenies, J. D., Witt, K. D., & Seiffert, K. D. (2000). Knochenmark. In J. D. Lepenies, *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie* ;Urban& Fischer (S. 377-390).
8. Bitter-Suermann, D. P. *MHH- Medizinische Hochschule Hannover* <http://www.mh-hannover.de/kch-ced.html>; Abgerufen am 21. 01 2013
9. Caspary, W.F.;. *MAI Infektion* (Bd. 1). (J. Riemann, W. Fischbach, P. Galle, & J. Mössner, Hrsg.) Stuttgart New York: Georg Thieme.
10. Cid, J. M., & Lozano, M. M. Cord Colitis Syndrom in Cord Blood Stem- Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine* , (S. 365;24)
11. Cruz-Correra Met al. Endoscopic Diagnosis of GvHD. *Endoscopy* 2002 , (34:808-813)

12. Einsele, H. *Gastrointestinale Infektionen nach allogener Stammzelltransplantationen aus Sicht des Transplantateurs* ; www.dgho-infektionen.de; Abgerufen am 08. 01 2013.
13. F.A. Brockhaus AG, M. (2006). *Brockhaus Enzyklopädie* Mannheim, Leipzig, Deutschland: F.A. Brockhaus GmbH; (21. Ausg., Bde. 26:3-7653-4126-6).
14. Gasseman, W. (29. 07 2004). *OnkoDIN*. (P. Link., & C. M. Klinikum, Hrsg.) Bildatlas: http://www.hemato-images.eu/content/e8/e351/index_ger.html; Abgerufen am 24. 09 2012
15. Groß, V. P. (2010). Dickdarm. In C. P. Ell, P. P. Layer, W. P. Fischbach, & H. P. Zirngibl; *Gastro Update* Springer Medizin Verlag; (18. Ausg., S. 29).
16. Hellmich, B. (2007). Normalwerte. In B. Hellmich , *Fallbuch Innere Medizin* Stuttgart: Thieme; (3. Ausg., S. 437).
17. Herold, G. (2010). Innere Medizin. In G. Herold, *Innere Medizin* Köln: Dr. med. Gerd Herold; (S. 85).
18. Herold, G., & Mitarbeiter. (2010); Allogene PBSCT nach toxisitätsreduzierten Konditionierungsprotokollen. In G. Herold, Mitarbeiter, & G.; Dr. med. Herold; *Innere Medizin* (S. 90)
19. Herold, G., & und Mitarbeiter. (2010). In G. Herold, & und Mitarbeiter, *Innere Medizin* (S. 90).
20. Herrera, A., & et al. (09/2011). Cord Colitis Syndrome in Cord Blood Stem-Cell Transplantation. *The New England Journal of Medicine* .
21. Herrera, A., & et al. (2011). Results. *Cord Colitis Syndrome in Cord- Blood Stem Cell Transplantation* (S. 815-824).
22. Hillen, U. (01. 01 2011). *Aktuelle Dermatologie*. (Thieme, Hrsg.) <http://www.thieme-connect.de/ejournals/html10.1055>; Abgerufen am 21. 01 2013
23. Hoffbrand, A. M., & Moss, P. P. (2011). Stem cell transplantation indications. In A. Hoffbrand, & P. Moss, *Essential Haematology* Oxford, West Sussex, UK: Wiley- Blackwell; (6. Ausg., S. 298).
24. Hoffbrand, A., & Moss, P. (2011). Principles of stem cell transplantation. In A. Hoffbrand, & P. Moss, *Essential Haematology* UK: Wiley-Blackwell; (6. Ausg., S. 298-305).

25. Hoffbrand, A., & Moss, P. (2010). Stem Cell Transplantation Chapter 23. In A. M. Hoffbrand, & P. P. Moss, *Essential Haematology* Oxford, West Sussex, UKJ: Wiley-Blackwell; (6. Ausg., S. 306-307).
26. Hoffman, A., & Moss, P. (2010). Stem cell transplantation. In A. M. Hoffman, & P. P. Moss, *Essential Haematology* UK: Wiley- Blackwell(6. Ausg., S. 306).
27. *Journal of Online Hepatology*. (2012). Blog at Word Press.com: <http://thebileflow.com/2012/08/03/pathology-cmv-colitis/> Abgerufen am 21. 01 2013.
28. Masuda, S. M. (2011). Cord Colitis Syndrom in Cord Blood Stem-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*: (S. 365;24).
29. Matuchansky, C. (2011). Cord Colitis Syndrom in Cord Blood Stem-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*; (S. 365;24).
30. Michl, M. (2011). Zelldifferenzierung. In M. Michl, *Basics Hämatologie* Urban& Fischer (2. Ausg., S. 2-3).
31. *Pschyrembel; Medizinisches Wörterbuch* (1993). Hamburg: Walter de Gruyter; (257. Ausg.;)
32. Schmitt, W. (2008). Infektionen . In J. Riemann, W. Fischbach, P. Galle, & J. Mössner (Hrsg.), *Gastroenterologie Das Referenzwerk für Klinik und Praxis /Intestinum*; Georg Thieme; (Bd. 1, S. 687).
33. Siegenthaler, W. (2000). Blut. In W. Siegenthaler, *Klinische Pathophysiologie* Georg Thieme Verlag; (8. Ausg., S. 37).
34. Van Aken, Hugo; Reinhart, Konrad; Zimpfer, Michael; Weite, Tobias;. (2007). Hämatologisch-onkologische Probleme. In H. Van Aken, *Intensivmedizin*; Thieme Verlag; (2. Ausg., S. 1354).
35. vgl. Hoegenauer, C. P., & Krones, E. D. (2011). Diarrhea in the immunocompromised Patient; (S. 23-24).
36. vgl. Hammond, A., Pasker, S., Segmiller, T., Eser, P., & Mayr, K. (2012). Infektionserkrankungen des Dün- und Dickdarmes. In H. Messmann (Hrsg.), *Klinische Gastroenterologie/Das Buch für Fort und Weiterbildung*; Thieme Verlag; (S. 367).
37. vgl. Herold, G., & Mitarbeiter. (2010). Diarrhoe= Durchfall. In G. Herold, Mitarbeiter, & G. Dr. med. Herold; *Innere Medizin* (S. 442-445).

38. *Wikipedia Die freie Enzyklopädie*. (2013);Wikipedia Foundation Inc.:
<http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=kolitis>