



kinderkrebsinfo.de

Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Stammzelltransplantation

Copyright © 2017 www.kinderkrebsinfo.de

Autor: Dr. med. habil. Gesche Tallen, Dr. med. Jörn Kühl, Maria Yiallourous, erstellt am 01.01.2004,
Redaktion: Maria Yiallourous, Freigabe: PD Dr. med. S. Voigt, Zuletzt bearbeitet: 03.08.2017

Kinderkrebsinfo wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert





Inhaltsverzeichnis

1. Wann ist eine Stammzelltransplantation angezeigt?	7
1.1. Behandlung der Grunderkrankung	7
1.2. Ersatz von zerstörtem Knochenmark	8
1.3. Indikationsstellung	8
1.3.1. Vorgaben des Therapieplans	8
2. Welche Arten der Stammzell-Transplantation gibt es?	10
2.1. 1. Autologe Blutstammzelltransplantation	10
2.2. 2. Allogene Blutstammzelltransplantation	11
3. Wie werden Stammzellen gewonnen?	14
3.1. Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark	14
3.2. Stammzellgewinnung aus dem Blut	15
3.2.1. Vor- und Nachteile der peripheren Stammzelltransplantation	16
3.3. Stammzellgewinnung aus Nabelschnurblut	16
4. Was beinhaltet die Vorbereitung auf eine Stammzelltransplantation?	19
4.1. Wartezeit	20
4.2. Spendersuche (HLA-Typisierung)	20
4.2.1. Familienspender	21
4.2.2. Fremdspender	21
4.2.3. HLA-Typisierung	22
4.3. Voruntersuchungen	22
4.4. Anlegen eines zentralen Venenkatheters	23
5. Wie läuft die Stammzelltransplantation ab?	25
5.1. Konditionierungsbehandlung / Hochdosistherapie	25
5.1.1. Hochdosis-Chemotherapie	25
5.1.2. Bestrahlung	26
5.1.3. Nebenwirkungen der Konditionierung und Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung	26
5.2. Transplantationsphase (Tag 0)	28
5.2.1. Allogene Stammzelltransplantation	28
5.2.2. Autologe Stammzelltransplantation	29
5.3. Aplasie-Phase (Tag 0 bis ca. Tag+21)	29
5.3.1. Weitere Beeinträchtigungen in der Aplasie-Phase	30
5.4. Regenerationsphase – Engraftment (ca. Tag+10 bis Tag+28)	30
5.5. Ambulanzphase	31
5.5.1. Häufigkeit der ambulanten Kontrollen	32
6. Welche Komplikationen gibt es und wie werden sie behandelt?	34
6.1. Infektionen	34
6.1.1. Mögliche Infektionsursachen im Überblick	34
6.1.2. Infektionen in der Frühphase nach Stammzelltransplantation (etwa bis Tag+30)	35
6.1.2.1. Häufige Krankheitserreger	35



6.1.2.2. Vorbeugende Maßnahmen	36
6.1.2.3. Behandlung von Infektionen	36
6.1.3. Später auftretende Infektionen	37
6.1.3.1. Häufige Krankheitserreger	37
6.1.3.2. Vorbeugung und Behandlung	38
6.2. Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (GvHD)	38
6.2.1. Akute Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (aGvHD)	39
6.2.1.1. Symptome	39
6.2.1.2. Häufigkeit und Schweregrad	40
6.2.2. Chronische Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (cGvHD)	40
6.2.2.1. Symptome	40
6.2.2.2. Häufigkeit und Schweregrad	41
6.2.3. Vorbeugung und Behandlung der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion	41
6.2.3.1. Cyclosporin A	41
6.2.3.2. Steroidhormone und Methotrexat	42
6.2.3.3. Sonstige Maßnahmen	42
6.2.3.3.1. Antikörperbehandlung	42
6.2.3.3.2. T-Zell-Depletion	42
6.2.3.3.3. Extrakorporale Photopherese (ECP)	42
6.2.3.4. Dauer der Behandlung	43
6.3. Nicht-Anwachsen der Stammzellen oder Transplantatabstoßung	43
6.3.1. Risikofaktoren	43
6.3.2. Symptome	44
6.3.3. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung	44
6.4. Lebervenenverschlusskrankheit (VOD)	44
6.5. Rückfall der Erkrankung (Rezidiv)	45
6.5.1. Chimärismus-Untersuchung	45
6.5.2. Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD)	46
7. Welche Spätfolgen gibt es?	47
8. Überblick über das blutbildende System	49
8.1. Stammzellen	49
8.2. Differenzierung	49
8.3. Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)	51
8.3.1. Blutgruppenmerkmale	51
8.3.2. Blutgruppenwechsel	52
8.4. Blutplättchen (Thrombozyten)	52
8.5. Weiße Blutkörperchen (Leukozyten)	53
8.5.1. Granulozyten	53
8.5.2. Monozyten	53
8.5.3. Lymphozyten	54
8.5.4. T-Helferzellen, T-Killerzellen und T-Suppressorzellen	54
8.6. HLA-Merkmale	55
8.7. CD34-Antigen und Stammzellzählung	55



Literaturverzeichnis	57
Glossar	58



Stammzelltransplantation

Seit der ersten erfolgreichen *Stammzelltransplantation* (KMT) im Jahre 1972 hat diese Therapieform bei der Behandlung zahlreicher Krebserkrankungen, schwerer Erkrankungen des Blut- oder *Immunsystems* sowie mancher seltener Erbkrankheiten, die mit anderen Behandlungsmethoden nicht heilbar sind, stark an Bedeutung gewonnen.

Bei einer Stammzelltransplantation werden blutbildende Vorläuferzellen, so genannte "*Blutstammzellen*" oder "hämatopoetische Stammzellen" (HSZ), übertragen. Sie entstehen im *Knochenmark*, dem weichen, schwammartigen Gewebe im Inneren vieler Knochen. Dort reifen sie zu den verschiedenen Blutzellreihen heran, also beispielsweise zu weißen Blutzellen (*Leukozyten*), roten Blutzellen (*Erythrozyten*) und Blutplättchen (*Thrombozyten*). Anschließend werden sie in die Blutbahn ausgeschwemmt.

Lange Zeit wurden Blutstammzellen für eine *Transplantation* ausschließlich aus dem Knochenmark entnommen. Die Entnahme erfolgt dabei in *Vollnarkose* durch wiederholte *Punktionen* am Beckenkamm (so genannte *Knochenmarkpunktion*).

Alternativ dazu können durch eine Vorbehandlung mit bestimmten Wachstumsfaktoren Stammzellen aus dem Blutkreislauf des Spenders durch eine spezielle Blutwäsche (*Leukapherese*) gewonnen werden. Dieses Verfahren erfordert keine Narkose, aber gute Blutgefäße und oft auch eine große Venenkanüle. In seltenen Fällen transplantiert man auch Stammzellen aus dem Nabelschnurblut.

Gut zu wissen: Während oft nur von "Knochenmarktransplantation" gesprochen wird, gibt es auch die so genannte periphere Blutstammzelltransplantation (PBSCT) sowie die Nabelschnurbluttransplantation (CBT). Aus diesem Grund spricht man heute korrekterweise zusammenfassend von Blutstammzelltransplantation oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation, kurz HSZT oder SZT genannt (mit der englischen Abkürzung "HSCT"). Hämatopoetisch bedeutet "blutbildend".

Wir möchten Ihnen im Folgenden einen möglichst breiten Überblick über das Thema "hämatopoetische Stammzelltransplantation" geben, damit Sie eine Vorstellung von dieser Therapieform bekommen und sich auf ein künftiges Gespräch mit dem Transplantationsteam Ihres Kindes vorbereiten können.

Diese Informationen ersetzen nicht das ausführliche Gespräch mit den behandelnden Ärzten vor Ort. Auf die individuellen Besonderheiten Ihres Kindes und seiner Erkrankung muss im persönlichen Arztgespräch ebenso eingegangen werden wie auf eventuell in "Ihrer" Klinik abweichende Praktiken, die sich dort als besonders vorteilhaft erwiesen haben.



Da in den Arztgesprächen immer wieder auch die Fachausdrücke fallen, haben wir hier bewusst nicht auf deren Nennung verzichtet, sondern versucht, diese entweder direkt im Text oder im Glossar des Informationsportals zu erklären.

Basisliteratur

Ebell W Hämatopoetische Stammzelltransplantation. in: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J., Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer-Verlag, 2006, 66-85, 3540037020 isbn

Gutjahr P Krebs? Mein Kind? Leukämie und bösartige Tumoren bei Kindern, S. Hirzel Verlag Stuttgart - Leipzig 2000: 53, 3-7776-0979-X isbn

Klingebiel T Knochenmark- und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen., Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004:83, 3769104285 isbn

Pizzo P.A., Poplack D.G. (eds) Principles and Practise of Pediatric Oncology, Lippincott Williams & Wilkins Fifth edition 2006, 19-0-7817-5492-5 isbn



1. Wann ist eine Stammzelltransplantation angezeigt?

Es gibt zwei unterschiedliche Gründe (Indikationen), eine Blutstammzelltransplantation (auch hämatopoetische *Stammzelltransplantation*, HSZT, SZT) durchzuführen: Zum einen kann man krankes oder inaktives Knochenmark durch gesundes ersetzen, also eine Organtransplantation im eigentlichen Sinne durchführen. Zum anderen kann Knochenmark ersetzt werden, das infolge einer Behandlung wie der Chemo- oder Strahlentherapie zerstört wurde.

Da eine Blutstammzelltransplantation trotz der großen Fortschritte, die in den vergangenen Jahren erzielt wurden, noch immer mit erheblichen Risiken und Spätfolgen verbunden ist, werden die behandelnden Ärzte und das Transplantationsteam sich nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen für diesen Behandlungsweg entscheiden:

- Im Falle einer Krebserkrankung wird eine Stammzelltransplantation in der Regel nur dann durchgeführt, wenn die Wahrscheinlichkeit, an der Krankheit zu sterben, größer ist als die Risiken einer Transplantation.
- Bei nicht unmittelbar tödlichen Krankheiten (zum Beispiel nicht-bösartigen angeborenen oder erworbenen Blutkrankheiten) kann eine Stammzelltransplantation dann in Frage kommen, wenn ohne diese Behandlung die Erkrankung zu zunehmend schweren Leiden mit lebensbedrohlichen Folgen führt.

Eine Stammzelltransplantation stellt für die Kinder und ihre Angehörigen einen schweren Weg dar. Die Therapie kann jedoch eine Chance sein, von der lebensbedrohlichen Krankheit geheilt zu werden und ein neues Leben ohne Krankheit zu beginnen.

1.1. Behandlung der Grunderkrankung

Oftmals sind *Blutstammzellen* "krank". Das heißt, dass eine Blutzellreihe oder mehrere Blutzellreihen nicht richtig gebildet werden oder dass das *Knochenmark* so stark von bösartigen Zellen durchsetzt ist, dass man nicht mehr zwischen "gesunden" und "kranken" Blutstammzellen unterscheiden kann.

In solchen Fällen muss man Stammzellen eines anderen, gesunden Menschen (verwandter oder unverwandter Spender) transplantieren (so genannte *allogene Stammzelltransplantation*). Die Blutstammzelltransplantation dient dabei der Behandlung der Grunderkrankung, denn die fremden Blutstammzellen sollen die eigenen "kranken" oder fehlenden ersetzen. Man kann dies mit einer Organtransplantation wie der Nieren- oder Lebertransplantation vergleichen.

Eine Erkrankung der Blutstammzellen beziehungsweise des blutbildenden Systems im Knochenmark, wie sie hier beschrieben ist, liegt zum Beispiel bei den akuten *Leukämien* und bestimmten *Non-Hodgkin-Lymphomen* vor, darüber hinaus aber auch bei vielen – angeborenen und erworbenen – nicht bösartigen Blutkrankheiten (wie *Sichelzellerkrankheit*, *Beta- (β -)Thalassämie* oder schwere *aplastische Anämie*, SAA) und Störungen des Immun- oder Gerinnungssystems.

1.2. Ersatz von zerstörtem Knochenmark

Bei Kindern und Jugendlichen mit bestimmten Krebserkrankungen sind für den Behandlungserfolg oftmals kräftige Dosissteigerungen der *Chemotherapie* (in Form einer *Hochdosis-Chemotherapie*) und zum Teil auch der *Strahlentherapie* notwendig. Diese führen aber gleichzeitig auch zur Zerstörung des blutbildenden Systems im *Knochenmark*, so dass die lebensnotwendigen Blutzellen nicht mehr gebildet werden können. Auch in diesen Fällen ist eine hämatopoetische Stammzelltransplantation angezeigt.

Da das Knochenmark des Patienten an sich gesund ist, können dafür allerdings seine eigenen Stammzellen verwendet werden. Dazu entnimmt man dem Patienten noch vor Beginn der Hochdosistherapie *Blutstammzellen*, lagert sie zwischendurch ein und gibt sie ihm nach Abschluss dieser Behandlung zurück (so genannte *autologe Stammzelltransplantation*). Es handelt sich hier also nicht im eigentlichen Sinne um eine Transplantation, sondern um eine „Reinfundation“, also Rückübertragung der eigenen Zellen.

Die Stammzelltransplantation stellt in diesem Fall auch nicht die Therapie der Grunderkrankung dar; sie ist vielmehr ein Verfahren, um Knochenmark zu ersetzen und dadurch ein intensiveres Vorgehen mit Behandlungsformen wie der Chemo- oder Strahlentherapie zu ermöglichen.

Die hier beschriebene autologe Stammzelltransplantation kommt beispielsweise beim *Hodgkin-Lymphom* und manchen *soliden* Tumoren zum Einsatz.

1.3. Indikationsstellung

Bevor eine hämatopoetische *Stammzelltransplantation* (HSZT) durchgeführt wird, muss erstens geklärt sein, ob sie überhaupt angezeigt (indiziert) ist und zweitens, welche Form der Stammzelltransplantation bei dem betroffenen Patienten in Frage kommt (*autolog* oder *allogen*, nur *HLA-identisch* oder auch nicht *HLA-identisch*).

Fortschritte, die sowohl die herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten als auch die Transplantationsmedizin betreffen, werden diese schwierigen Fragestellungen stets beeinflussen. Da eine Stammzelltransplantation sehr aufwändig ist und außerdem mit Komplikationen verbunden sein kann, wird in der Regel gefordert, dass das zu erwartende Ergebnis der Transplantation in irgendeiner Form besser ist als das der wirksamsten herkömmlichen Therapie.

Die Studienzentralen, die die Behandlungspläne im Rahmen ihrer Therapiestudien erstellen, werten zu diesem Zweck fortwährend die Ergebnisse der laufenden und vorangegangenen Therapiestudien aus und vergleichen den Behandlungserfolg der Transplantation mit dem anderer Therapieformen. Die Ergebnisse wirken sich wiederum unmittelbar auf die zukünftigen Behandlungsempfehlungen aus.

1.3.1. Vorgaben des Therapieplans

Empfehlungen dazu, ob bei einer bestimmten Erkrankung oder während eines bestimmten Krankheitsstadiums eine Stammzelltransplantation als mögliche Behandlungsform in Frage kommt, finden sich zunächst im Therapieplan (Therapieprotokoll), nach dem Ihr Kind behandelt wird.



Ob letztlich tatsächlich eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab, unter anderem von der Verfügbarkeit eines passenden Spenders und dem Allgemeinzustand des Patienten. Die behandelnden Ärzte berücksichtigen diese und weitere Bedingungen bei Ihrer Entscheidung. Selbstverständlich müssen auch der Patient und/oder seine Angehörigen mit der Behandlung einverstanden sein.

Bei Krebserkrankungen wie den Leukämien wird eine Stammzelltransplantation meist nach gemeinsam erstellten, schriftlich fixierten, standardisierten Therapieplänen (Therapieprotokollen) durchgeführt. Dies kann, muss aber nicht, im Rahmen einer *Therapieoptimierungsstudie* erfolgen. Trotz aller "Standardisierung" wird jedoch jede Entscheidung ganz individuell auf die jeweilige Situation und Krankheitsgeschichte des einzelnen Patienten abgestimmt.

Gut zu wissen: Die Transplantationseinrichtung überprüft grundsätzlich vor der Durchführung einer Stammzelltransplantation noch ein weiteres Mal, ob für diese Behandlung eine *Indikation* besteht. Sie koordiniert außerdem die vorausgehenden Untersuchungen sowie die vorbereitende Behandlung (Konditionierung), die Stammzellentnahme und die Transplantationsnachsorge.

2. Welche Arten der Stammzell-Transplantation gibt es?

Ist nach eingehender Prüfung der Gesamtsituation eine hämatopoetische *Stammzelltransplantation* (HSZT) angezeigt, muss im nächsten Schritt die Form ausgewählt werden, die für Ihr Kind im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit am besten geeignet ist. Dabei spielt auch eine Rolle, ob ein geeigneter Stammzellspender zur Verfügung steht.

Grundsätzlich unterscheidet man nach Art des Spenders zwei Formen der HSZT:

- die *autologe Stammzelltransplantation*
- die *allogene Stammzelltransplantation*

Bei der autologen Stammzelltransplantation bekommt der Patient eigene *Blutstammzellen* übertragen, die ihm zuvor entnommen wurden. Bei der allogenen Stammzelltransplantation erhält der Patient Blutstammzellen von einer anderen Person. Eine besondere Form der allogenen Stammzelltransplantation ist die syngene Stammzelltransplantation, bei der der Patient Blutstammzellen eines eineiigen Zwillinges erhält.

Die verschiedenen Formen der Blutstammzelltransplantation werden im Folgenden ausführlicher erklärt.

2.1. 1. Autologe Blutstammzelltransplantation

Bei einer autologen Blutstammzelltransplantation ("auto-" ist eine griechische Silbe und bedeutet "selbst") erhält der Patient seine eigenen *Blutstammzellen* zurück, die ihm zu einem geeigneten Zeitpunkt vor der Behandlung aus Blut oder *Knochenmark* entnommen wurden.

Die Grundlage der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (autologe HSZT) ist die Annahme, dass bei der Behandlung einer Krebserkrankung mit herkömmlichen Therapieformen noch Resttumorzellen verbleiben. Wenn diese Resttumorzellen durch eine Intensivierung der *Chemotherapie* und/oder *Strahlentherapie* endgültig beseitigt werden sollen, sind so hohe Dosissteigerungen notwendig, dass es gleichzeitig zur kompletten Zerstörung des Knochenmarks kommt. Die Folge davon ist, dass die lebensnotwendigen Blutzellen nicht mehr gebildet werden können.

Durch die *autologe Stammzelltransplantation* soll das zerstörte Knochenmark ersetzt werden. Die autologe HSZT dient in der Regel also nicht der eigentlichen Behandlung der Grunderkrankung, sondern ist in erster Linie eine Schutzmaßnahme, die die Anwendung der Hochdosistherapie erst möglich macht. Sie ist im eigentlichen Sinne auch keine Transplantation, da bei ihr die Zellen des Patienten lediglich reinfundiert, also zurückübertragen (aber nicht transplantiert) werden.

Da bei der autologen HSZT körpereigene Blutstammzellen übertragen werden, lassen sich nur solche Erkrankungen behandeln, bei denen das Knochenmark gesund ist. Außerdem nützt die Hochdosistherapie nichts, wenn die Erkrankungen nicht grundsätzlich auch auf die herkömmliche Behandlung (zum Beispiel eine Standard-Chemotherapie) ansprechen.



Bei folgenden Erkrankungen oder Stadien/Formen dieser Erkrankungen kann eine autologe Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen angezeigt sein:

- *Hodgkin-Lymphom* und zum Teil *Non-Hodgkin-Lymphome*
- *Neuroblastom*
- Manche *Hirntumoren* (selten)
- Manche *Weichteilsarkome* (selten)
- *Akute lymphoblastische Leukämie* (in sehr seltenen Ausnahmefällen)
- *Akute myeloische Leukämie* (in sehr seltenen Ausnahmefällen)

Da die Krankheitsformen und Krankheitsstadien, für die eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommt, im Kindes- und Jugendalter eher selten vorkommen, wird dieses Verfahren auch relativ selten durchgeführt.

Bei der autologen Stammzelltransplantation gibt es keine körpereigenen Abwehrreaktionen (so genannte *immunologische* Reaktionen), wie sie bei der allogenen Stammzelltransplantation (aufgrund der Gewebeunterschiede zwischen einem fremden Stammzellspender und dem Patienten) auftreten können. Die Verträglichkeit einer autologen Stammzelltransplantation ist somit üblicherweise gut, ihre Wirksamkeit aber auch eingeschränkt. Die Wirksamkeit dieses Verfahrens befindet sich bei Kindern und Jugendlichen noch in der Prüfphase im Rahmen der entsprechenden *Therapieoptimierungsstudien*.

Hinweis zu Nabelschnurblut-Stammzellen: Der Einsatz eigener (autologer) Stammzellen aus Nabelschnurblut, die bei der Geburt gesammelt werden können, spielt zum heutigen Zeitpunkt in der Transplantationsmedizin keine nennenswerte Rolle. Nach bisherigem Kenntnisstand eignen sich die eigenen Nabelschnurblut-Stammzellen nicht für die Therapie einer eventuellen späteren Krebserkrankung. Sie werden, entgegen vieler Versprechungen kommerzieller Nabelschnurbanken, in der Regel auch nicht benötigt, da es im Falle einer autologen Stammzelltransplantation meistens die erwähnten Alternativen (Blut und Knochenmark als Stammzellquelle) gibt (*siehe auch Kapitel zur Stammzellgewinnung*).

2.2. 2. Allogene Blutstammzelltransplantation

Bei der allogenen Blutstammzelltransplantation (allogene HSZT) erhält der Patient *Blutstammzellen* von einem anderen Menschen ("allo-" ist eine griechische Silbe und bedeutet "anders" oder "fremd"). Es kann sich dabei um einen Verwandten oder um einen Fremden handeln (je nach Art des Spenders wird zum Teil auch, sprachlich nicht ganz korrekt, von Familienspender- beziehungsweise Fremdspender-Transplantation gesprochen) [1].

Entscheidend ist, dass der Spender mit dem Patienten bezüglich bestimmter Gewebemerkmale auf der Oberfläche der weißen Blutzellen, den so genannten *HLA*-Merkmalen (englische Abkürzung für: "human leukocyte antigens"), weitgehend übereinstimmt. Das ist wichtig:



- a. damit die Gefahr der Transplantatabstoßung (Empfänger-gegen-Transplantat-Reaktion oder Empfänger-gegen-Spender-Reaktion; englisch: "Host-versus-Graft"-Reaction, HvG) nicht zu groß ist und
- b. damit die Abwehrreaktionen der gespendeten Blutstammzellen gegen den Organismus des Empfängers nicht zu stark ausfallen. Die letztere, lebensgefährliche Immunreaktion wird als *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (englisch: Graft-versus-Host Disease, GvHD) bezeichnet.

Die *allogene Stammzelltransplantation* kommt vorzugsweise bei Krankheiten in Frage, bei denen das *Knochenmark* direkt von der Grunderkrankung betroffen ist oder bei denen die *Zellen*, die von Blutstammzellen gebildet werden (beispielsweise Abwehrzellen) nicht richtig funktionieren (zum Beispiel bei *Leukämien*). In solchen Fällen können keine gesunden eigenen Stammzellen gewonnen und transplantiert werden.

Bei Leukämien spielt darüber hinaus noch eine wichtige Rolle, dass bei der bereits erwähnten Spender-gegen-Empfänger-Reaktion die Abwehrzellen des Spenders neben den gesunden Zellen des Empfängers auch dessen Leukämiezellen als fremd erkennen und somit zerstören können. Diese so genannte *Spender-gegen-Leukämie-Reaktion* (englisch: "Graft-versus-Leukemia-Reaktion") führt dazu, dass das Rückfallrisiko einiger Leukämien nach einer allogenen Stammzelltransplantation geringer ist als nach alleiniger Chemotherapie oder einer autologen Stammzelltransplantation.

Typischerweise werden allogene Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit folgenden Krankheiten durchgeführt:

- bestimmten ungünstigen Formen und Rückfällen von akuten Leukämien (*akute lymphoblastische Leukämie* und *akute myeloische Leukämie*) und von *Non-Hodgkin-Lymphomen*
- schweren angeborenen Erkrankungen des körpereigenen *Immunsystems* (so genannte *Immundefekte* wie *Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)*, *Kostmann-Syndrom*, *Wiskott-Aldrich-Syndrom*)
- angeborenen oder erworbenen Erkrankungen der Blutbildung (zum Beispiel *Fanconi-Anämie*, *Sichelzellkrankheit*, *Beta- (β-)Thalassämie*)
- bestimmten angeborenen Stoffwechselerkrankungen (wie Leukodystrophien)

Für angeborene Erkrankungen mit "defekten" Blutstammzellen entspricht die allogene Stammzelltransplantation einer Art *Gentherapie*. Die direkte "*genetische Korrektur*" der eigenen kranken Stammzellen mittels Gentherapie wirft noch viele Probleme auf und hat sich bisher leider noch nicht als erfolgversprechender Behandlungsansatz erwiesen.



Sonderform syngene Stammzelltransplantation: Unter einer syngenen Blutstammzelltransplantation (syngene HSZT) versteht man die Übertragung von Blutstammzellen, deren Spender der eineiige Zwilling des Patienten ist. Da eineiige Zwillinge dieselben *Gene* haben und damit auch dieselben Gewebemerkmale aufweisen, ist die syngene Stammzelltransplantation somit der sehr seltene Sonderfall einer völlig *HLA*-identischen allogenen Transplantation. Syngene Transplantationen sind sehr gut verträglich. In den seltensten Fällen erfolgt eine Abstoßung des Transplantats. Ihr sinnvolles Einsatzgebiet entspricht am ehesten dem der *autologen Stammzelltransplantation*.

3. Wie werden Stammzellen gewonnen?

Sowohl für die *allogene Stammzelltransplantation* als auch für die *autologe Stammzelltransplantation* gibt es verschiedene Möglichkeiten, Stammzellen zu gewinnen. Es gibt also unterschiedliche Stammzellquellen.

Die *Blutstammzellen* können entweder aus dem *Knochenmark*, dem Ort ihrer Entstehung, oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Eine besondere Art der Stammzellgewinnung aus peripherem Blut ist die Nutzung von Plazentarest- oder Nabelschnurblut.

Bei Kindern und Jugendlichen wird meist das Knochenmark als Stammzellquelle genutzt, insbesondere dann, wenn die Spende von einem Geschwister kommt. Für dieses Vorgehen spricht unter anderem, dass schwere Fälle der chronischen *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* beim Empfänger etwas seltener vorkommen, wenn Knochenmark übertragen wird.

Die aus Knochenmark oder Blutbahn isolierten Stammzellen werden – je nach Situation und Art der Transplantation – entweder direkt übertragen (sie sind nach Entnahme 72 Stunden haltbar) oder bis zum Zeitpunkt der Transplantation in speziellen Anlagen bei minus 196°C tiefgefroren (“Kryokonservierung”) und in flüssigem Stickstoff gelagert. In letzterem Fall wird das Stammzellmaterial unmittelbar vor der Transplantation wieder aufgetaut.

3.1. Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark

Der ideale Ort zur Gewinnung von *Blutstammzellen* aus dem *Knochenmark* ist der Beckenkamm. Denn dort ist das Knochenmark nur durch eine relativ dünne Knochenschicht von der Haut getrennt, so dass die Entnahme ohne wesentliches Risiko erfolgen kann.

Durch mehrfache *Punktionen* an beiden Beckenkammknochen werden dem Spender, nach vorheriger eingehender Untersuchung, zwischen 30 und 1500 ml Knochenmarkblut entnommen. Entscheidend ist dabei die Zahl der Stammzellen im Transplantat. Die benötigte Entnahmemenge richtet sich nach dem Gewicht des Empfängers; allerdings hat der Schutz des Spenders dabei immer Vorrang.

Für den Empfänger des Transplantats ist wichtig, dass die Zahl der blutbildenden Stammzellen für den Wiederaufbau der Blutbildung ausreicht. Beim Spender wird berücksichtigt, dass höchstens 20 % seines Gesamt-Blutvolumens für die Transplantation entnommen werden und er möglichst nicht auf eine Fremdblutspende zum Ausgleich des Blutverlustes angewiesen ist. Möglicherweise erhält der Spender als Ersatz aber Eigenblut zurück, das ihm vorsorglich vor der Stammzellgewinnung entnommen wurde.

Die Punktionen zur Stammzellgewinnung unterscheiden sich in ihrer Durchführung nicht von den *Knochenmarkpunktionen*, die bei den meisten Patienten im Rahmen der Krebsbehandlung vorgenommen werden. Allerdings sind unter Umständen viele Punktionen notwendig, um



genügend Stammzellen für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) zu gewinnen. Damit dabei keine Schmerzen auftreten, erfolgt der Eingriff nur in *Vollnarkose*.

Rechtzeitig vor einer solchen Narkose untersucht zunächst ein Narkosearzt (*Anästhesist*), ob der Spender überhaupt narkosefähig ist. Die Befunde der Voruntersuchungen werden diesbezüglich genau überprüft.

Außerdem darf der Eingriff nur durchgeführt werden, wenn der Knochenmarkspender zuvor durch den Narkosearzt und durch den Arzt, der die Punktion durchführen wird, ausführlich über die Risiken des Eingriffs aufgeklärt wurde und schriftlich sein Einverständnis gegeben hat. Bei minderjährigen Spendern beziehungsweise bei betroffenen Kindern und Jugendlichen, bei denen eine *autologe Stammzelltransplantation* angezeigt ist, sind es deren Eltern / Erziehungsberechtigten, die entsprechend aufgeklärt werden und einwilligen müssen.

Das gewonnene Knochenmark ist wie normales fließendes Blut flüssig und ähnelt diesem auch in seinen Bestandteilen. Es hat lediglich einen höheren Anteil an weißen Blutzellen (*Leukozyten*) und deren Vorläuferzellen, zu denen auch die beschriebenen Stammzellen gehören. Genau diese Zellen werden benötigt, denn sie sind für die Regeneration des Empfänger-Knochenmarks, wie sie mit einer Stammzelltransplantation angestrebt wird, verantwortlich.

Die im Transplantat enthaltenen reifen roten Blutkörperchen werden nicht benötigt und können daher mit Hilfe bestimmter labortechnischer Verfahren abgetrennt und dem Spender zurück transfundiert werden. Damit wird der Blutverlust gering gehalten. Wenn Spender und Empfänger nicht die gleiche *Blutgruppe* haben, ist diese Abtrennung sogar unbedingt erforderlich.

Wichtig für den Spender: Die Zellen des gesunden Knochenmarks besitzen die außerordentliche Fähigkeit, sich selbst zu vermehren. Deshalb kann das Knochenmark auch nach zahlreichen Punktionen den entstandenen Zellverlust in kurzer Zeit wieder ausgleichen. Das entnommene Knochenmark bildet sich innerhalb von zwei Wochen wieder nach, so dass dem Spender durch die Knochenmarkspende kein bleibender Schaden zugefügt wird. Zur Unterstützung der Blutnachbildung kann für einige Wochen die Einnahme von Eisen sinnvoll sein. Die Knochenmarkentnahme kann für den Spender vorübergehend mit leichten Befindlichkeitsstörungen (wie Müdigkeit oder Schmerzen an den Punktionsstellen) verbunden sein.

3.2. Stammzellgewinnung aus dem Blut

Alternativ zur Knochenmarktransplantation findet heute zunehmend die Übertragung von Stammzellen statt, die aus dem Blutkreislauf des Spenders gewonnen werden. Man spricht in diesem Fall auch von "peripherer Stammzelltransplantation". Denn: Stammzellen der Blutbildung finden sich nicht nur im *Knochenmark*, sondern auch im zirkulierenden (peripheren) Blut.

Allerdings sind Stammzellen im Blut unter normalen Bedingungen nur in geringen Mengen vorhanden. Daher wird dem Spender vier bis fünf Tage vor der Stammzellentnahme ein- bis zweimal



täglich eine körpereigene *Hormon*-ähnliche Substanz, ein so genannter Wachstumsfaktor, unter die Haut (subkutan) gespritzt. Dieser Wachstumsfaktor (zum Beispiel *G-CSF*) regt die *Blutstammzellen* dazu an, vermehrt aus dem Knochenmark in die Blutbahn überzutreten.

Anschließend werden die Stammzellen mit Hilfe einer speziellen Zentrifugeneinrichtung, dem so genannten Blutzell-Separator, aus dem Venenblut des Spenders gesammelt. Um genügend Stammzellen für eine erfolgreiche Transplantation zu erhalten, muss dieser Vorgang, die so genannte Stammzellapherese (oder auch *Leukapherese*), an einem oder auch zwei (aufeinanderfolgenden) Tagen über jeweils zwei bis vier Stunden durchgeführt werden. Die im Transplantat enthaltenen reifen roten Blutzellen werden dem Spender zurückübertragen; sie werden nicht benötigt.

Manchmal ist es sinnvoll, das Stammzelltransplantat noch weiter aufzutrennen, zum Beispiel um auch noch die reifen *Lymphozyten* aus dem Transplantat zu entfernen. Denn diese können beim Empfänger eine *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* auslösen. Die Anwendung und Notwendigkeit dieser besonderen Verfahren hängt jedoch von der individuellen Situation des Patienten ab. Entsprechend müssen diese Fragestellungen immer in einem persönlichen Gespräch erläutert werden.

3.2.1. Vor- und Nachteile der peripheren Stammzelltransplantation

Die Transplantation von peripheren Blutstammzellen ist erst durch die Verfügbarkeit von Wachstumsfaktoren der Blutbildung möglich geworden. Der Vorteil der Stammzellapherese gegenüber der Stammzellgewinnung aus Knochenmark ist, dass sie ohne *Narkose* erfolgen kann. Außerdem hat sich gezeigt, dass beim Empfänger die Blutbildung nach der Transplantation schneller wieder in Gang kommt. Die Phase der akuten *Infektionsgefahr* ist dadurch verkürzt.

Gewisse Nebenwirkungen bei der Stammzellentnahme sind allerdings möglich: So kann es durch die Gabe des Wachstumsfaktors zu einem deutlichen Anstieg der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und damit einhergehend zu Knochenschmerzen kommen. Für die Stammzellgewinnung sind zudem zwei ausreichend große Venenzugänge nötig; bei manchen Spendern kann dies Kreislaufbeschwerden, Kopfschmerzen und andere Allgemeinsymptome verursachen.

Beim Empfänger ist diese Stammzellquelle mit einem erhöhten Risiko der *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* verbunden.

Gut zu wissen: Über die genauen Einzelheiten der Blutstammzellspende werden die Betroffenen zuvor im Rahmen einer Vorstellung in der Blutbank des Transplantationszentrums genau informiert.

3.3. Stammzellgewinnung aus Nabelschnurblut

Eine besondere Art der Stammzellgewinnung aus peripherem Blut ist die Nutzung von Plazenta- oder Nabelschnurblut.



In der Nabelschnur und im kindlichen Anteil des Mutterkuchens (Plazenta) befindet sich nach der Abnabelung eines Neugeborenen eine Stammzellzahl, die für eine *allogene Stammzelltransplantation* bei einem Kind ausreichen kann. Dieses Stammzellmaterial wird normalerweise verworfen. Wenn die Eltern einverstanden sind, kann es aber auch anonym an eine öffentliche, zentrale Nabelschnurbank gespendet werden. In diesem Fall werden die Nabelschnur-Stammzellen direkt nach der Geburt des Kindes gesammelt und für die Aufbewahrung in der Nabelschnurbank tiefgefroren.

Das gewonnene Material hat zwar durch die noch ausgeprägte Unreife der Zellen sowohl Vor- als auch Nachteile; es stellt aber dennoch eine zusätzliche Möglichkeit oder auch Reserve für Kinder dar, die anderweitig keinen Spender haben.

Gut zu wissen: Derzeit werden Stammzellen aus Nabelschnurblut nur allogon transplantiert. Für die Behandlung einer späteren Krebserkrankung des Spenderkindes eignen sie sich nach heutigem Kenntnisstand nicht.

Im Übrigen ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind zu einem späteren Zeitpunkt seine eigenen Stammzellen benötigt, sehr gering. Bei den häufigsten Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter, den *Leukämien*, sowie auch bei angeborenen *Immundefekten* und Stoffwechselerkrankungen kommt eine *autologe Stammzelltransplantation* nicht in Frage. In den Fällen, in denen ein Kind eigene Stammzellen benötigt, zum Beispiel im Rahmen der Behandlung eines soliden Tumors [*solider Tumor*], können diese Stammzellen zum gegebenen Zeitpunkt auch aus dem peripheren Blut gewonnen werden (*siehe Kapitel "Stammzellgewinnung aus dem Blut"*).

Eindeutige Statistiken im Hinblick auf den individuellen zukünftigen Bedarfs an eigenen Nabelschnurblut-Stammzellen gibt es nicht. Schätzungen aus den USA bewegen sich beispielsweise zwischen 1 : 1.000 bis 1 : 200.000. Da somit konkrete Zahlen im Hinblick auf den individuellen zukünftigen Bedarfs an eigenen Nabelschnurblut-Stammzellen fehlen, ist es nicht sinnvoll, deren Aufbewahrung als eine "biologische Lebensversicherung", zum Beispiel für den Fall einer späteren Krebserkrankung, zu betrachten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es zum heutigen Zeitpunkt nicht angemessen ist, Eltern die Aufbewahrung von Nabelschnurblut ihres neugeborenen Kindes für das Kind selbst zu empfehlen. Nabelschnurblut kann aber für andere Patienten gespendet werden.

Basisliteratur

Cohena Y, Nagler A *Hematopoietic stem-cell transplantation using umbilical-cord blood.*, *Leukemia & lymphoma* 2003 Aug;44(8):1287-99, 12952221 pubmed

Cohen Y, Nagler A *Umbilical cord blood transplantation--how, when and for whom?*, *Blood reviews* 2004 Sep;18(3):167-79, 15183901 pubmed

Meisel R, Enczmann J, Balzer S, Bernbeck B, Kramm C, Schönberger S, Sinha K, Tröger A, Wernet P, Göbel U, Laws HJ, Dilloo D *Similar survival following HLA-identical sibling transplantation for standard indication in children with haematologic malignancies: a single center comparison of*



mobilized peripheral blood stem cell with bone marrow transplantation., Klinische Padiatrie 2005 May-Jun;217(3):135-41, 15858704 pubmed

Reimann, V Stammzellen aus Nabelschnurblut in der Transplantations- und regenerativen Medizin, Dtsch Arztebl 2009, 106(50): 831-6, 10.3238/arztebl.2009.0831 doi

Schönberger S,Niehues T,Meisel R,Bernbeck B,Laws HJ,Kögler G,Enzmann J,Wernet P,Göbel U,Dilloo D Transplantation of haematopoietic stem cells derived from cord blood, bone marrow or peripheral blood: a single centre matched-pair analysis in a heterogeneous risk population., Klinische Padiatrie 2004 Nov-Dec;216(6):356-63, 15565551 pubmed

Vormoor J,Klingebiel T,Jürgens H [Current state of cord blood transplantation in childhood]., Klinische Padiatrie 2002 Jul-Aug;214(4):195-200, 12165901 pubmed

4. Was beinhaltet die Vorbereitung auf eine Stammzelltransplantation?

Die *Stammzelltransplantation* ist eine aufwändige und langwierige Behandlungsmethode. Sie muss daher gut vorbereitet und geplant werden, damit die Transplantation möglichst erfolgreich und komplikationsarm verläuft.

Einige Aspekte, die im Rahmen der Therapievorbereitung eine Rolle spielen, werden im Folgenden aufgeführt.

- **Zeitpunkt der Transplantation:** Der erste Schritt besteht darin, dass die behandelnden Ärzte und das Transplantationsteam darüber entscheiden, zu welchem Zeitpunkt eine Transplantation ratsam ist und welche Art der Transplantation in Frage kommt.
- **Spendersuche:** Ist eine *allogene Stammzelltransplantation* geplant, muss ein geeigneter Spender gefunden werden, also ein Spender mit möglichst passenden Gewebemerkmale (*HLA*-Merkmalen; *HLA* ist die englische Abkürzung für "human leukocyte antigens"; deutsch: menschliche Leukozytenantigene). Für die dafür erforderliche Blutuntersuchung wird dem Patienten und seinen Angehörigen Blut entnommen. Ist kein *HLA*-identisches Geschwisterkind als Spender vorhanden, wird nach einem passenden Fremdspender gesucht. Dies kann mehrere Wochen oder unter Umständen Monate dauern, so dass mit einer gewissen Wartezeit zu rechnen ist. Wenn ein geeigneter Stammzellspender gefunden ist, muss durch verschiedene Blutuntersuchungen sichergestellt werden, dass dieser auch völlig gesund ist.
- **Voruntersuchungen:** Vor jeder Stammzelltransplantation sind bestimmte Untersuchungen erforderlich, um den Gesundheitszustand des Patienten zu überprüfen. Wichtig sind unter anderem das aktuelle Krankheitsstadium und die Funktion der wichtigsten Organe. Darüber hinaus sollen bestehende *Infektionen* ausgeschlossen werden.
- **Zentraler Venenzugang:** Einige Wochen vor der Transplantation muss der Patient einen zentralen Venenzugang (zum Beispiel einen *Hickman-Katheter*) erhalten. Das ist wichtig, weil im Rahmen der Behandlung viele Medikamente sowie Blutkonzentrate und Nährstoffe verabreicht werden und außerdem zahlreiche Blutuntersuchungen notwendig sind.
- **Dekontamination:** Um die mit der Behandlung (Hochdosistherapie, Stammzelltransplantation, *Immunsuppression*) einhergehende Infektionsgefahr so gering wie möglich zu halten, wird der Patient meist zwei Wochen vor der Transplantation auf die Transplantationsstation aufgenommen und von Keimen befreit ("dekontaminiert"). Um gegen Darmkeime vorzugehen, erhält der Patient *Antibiotika* und keimfreie Kost. Das Waschen mit sterilisierender Seife dient der Zerstörung von Hautkeimen. Um neue Infektionen zu verhindern, wird der Patient bis zur Transplantation in einem keimarmen Einzelzimmer gepflegt.
- **Konditionierung:** Jeder Art von Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) geht eine so genannte Konditionierungsbehandlung voraus. Bei bösartigen Erkrankungen handelt es sich dabei in der Regel um eine Hochdosistherapie.



Auf den folgenden Seiten finden Sie weitere Informationen zu den Themen, die in der Vorbereitungsphase einer Stammzelltransplantation für Sie wichtig sein können.

4.1. Wartezeit

Die Hämatopoetische *Stammzelltransplantation* (HSZT, Blutstammzelltransplantation) hat in den letzten Jahren als Behandlungsmethode zahlenmäßig stark zugenommen. Obwohl viele neue Transplantationszentren entstanden sind und die älteren Transplantationszentren weiter ausgebaut wurden, kann es zu Wartezeiten für die Patienten kommen.

Unterschiedliche Erkrankungen stellen eine unterschiedliche Dringlichkeit für die Durchführung einer Stammzelltransplantation dar. In manchen Fällen sollte die Transplantation so zügig wie möglich erfolgen, so beispielsweise wenn es um die Behandlung einer akuten *Leukämie*. Bei einer *chronischen* myeloischen Leukämie (CML) oder auch bei einigen Blut- oder Stoffwechselerkrankungen sind hingegen einige Monate Wartezeit weniger kritisch.

In jedem Fall wird Sie das verantwortliche Transplantationsteam über die Dringlichkeit und die entsprechend weitere Behandlungsplanung engmaschig informieren.

4.2. Spendersuche (HLA-Typisierung)

Während bei einer autologen Stammzelltransplantation der Patient die eigenen *Blutstammzellen* wieder zurückübertragen erhält, werden ihm bei einer allogenen Transplantation die Stammzellen von einem verwandten oder nicht verwandten Spender (Familien- beziehungsweise Fremdspender) transplantiert.

Ein anderer Mensch hat andere Eigenschaften, darunter auch andere Gewebemerkmale auf seinen weißen Blutkörperchen (*Leukozyten*), es sei denn, es handelt sich um einen eineiigen Zwilling. Wie wir wissen, kann fremdes Gewebe oder ein fremdes Organ (zum Beispiel eine Niere) durch das körpereigene Abwehrsystem des Empfängers abgestoßen werden (Wirt-gegen-Transplantat-Reaktion). Umgekehrt kann das Transplantat (hier die Stammzellen) eines Spenders auch die Körperzellen des Empfängers als "fremd" erkennen und dagegen reagieren (*Spender-gegen-Empfänger-Reaktion*).

Um solchen Abstoßungsreaktionen vorzubeugen, wäre der optimal "passende" Spender für eine *allogene Stammzelltransplantation* also die Person, deren Leukozytenmerkmale oder "*HLA-Merkmale*" mit denen des Patienten absolut identisch sind.

Hinweis: Es gibt allerdings auch Situationen, in denen eine gewisse Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion erwünscht ist, weil diese sich auch gegen im Körper verbliebene Krebszellen richtet. Das gilt zum Beispiel für akute Leukämien. Um diese *Transplantat-gegen-Leukämie-Reaktion* zu nutzen, dürfen die HLA-Merkmale des Spenders nicht völlig mit denen des Empfängers identisch sein. Dies wäre allerdings nur bei einem Zwilling der Fall (*mehr dazu im Anschluss*).



4.2.1. Familienspender

Im Idealfall ist der Spender – mit Ausnahme der oben beschriebenen Situation – also ein eineiiger Zwilling, der die gleichen *Gene* und somit auch die gleichen Gewebemerkmale wie der Patient aufweist (*siehe auch Abschnitt zur syngeneten Transplantation*). Aufgrund der Seltenheit (Häufigkeit 1:89) spielen *HLA*-identische Zwillinge als Stammzellspender jedoch eine untergeordnete Rolle.

Da aber die *HLA*-Merkmale je zur Hälfte von beiden Eltern vererbt werden, besteht auch bei jedem anderen Geschwister eine 25-prozentige Chance, dass es mit dem Patienten in den *HLA*-Merkmalen übereinstimmt, das heißt *HLA*-identisch ist.

Die Wahrscheinlichkeit, im weiteren Familienkreis passende Spender zu finden, ist hingegen gering (unter 10 %). In der Regel finden sich dort dann nur Spender, die lediglich teilweise übereinstimmen, also nicht *HLA*-identisch (*HLA*-different) sind. Aus diesem Grund ziehen es die meisten Transplantationszentren inzwischen vor, bei Fehlen eines passenden Geschwister-Spenders nach einem gut passenden unverwandten Spender zu suchen (*siehe unten*). Stammzelltransplantationen mit *HLA*-differenten verwandten Spendern sind im Allgemeinen experimenteller Natur und werden nur unter ganz bestimmten Umständen in Betracht gezogen.

Ein Sonderfall ist die so genannte *HLA-haploidentische Stammzelltransplantation*, bei der in der Regel ein Elternteil als Spender fungiert. "Haplo" bedeutet „halb“, das heißt, dass bei dieser Form der Transplantation genau 50 % der *HLA*-Merkmale übereinstimmen. Die haploidentische Stammzelltransplantation kann dann in Frage kommen, wenn weder ein *HLA*-identischer Geschwisterspender noch ein passender Fremdspender vorhanden ist, jedoch eine Transplantation zur Behandlung der Erkrankung unbedingt erforderlich ist. Nicht in allen Kliniken werden haploidentische Stammzelltransplantationen durchgeführt.

Gut zu wissen: Ein passender Spender aus der Familie wird auch als "Matched-Related Donor" (kurz: MRD) bezeichnet. Handelt es sich dabei um ein Geschwister, spricht man auch von "Matched-Sibling Donor" (kurz: MSD). Ein nur teilweise passender Familienspender wird "Mismatched-Related Donor" (MMRD) genannt. Dies wäre zum Beispiel ein haploidentischer Elternteil als Spender. Ein passender Spender, der nicht aus der Familie kommt (so genannter Fremdspender), wird als Matched-Unrelated Donor (MUD) bezeichnet (*siehe unten*).

4.2.2. Fremdspender

Wenn kein passender verwandter Spender im Familienkreis zu finden ist und auch eine SZT von einem Fremdspender in Frage kommt, wird das Transplantationsteam Ihres Kindes in nationalen und internationalen Spenderdatenbanken nach nicht verwandten, freiwilligen Spendern ("Fremdspendern") mit weitgehend identischen Gewebemerkmale suchen. Da der nicht verwandte Spender nie komplett "identisch" sein kann, spricht man in diesem Zusammenhang von *HLA*-verträglich oder *HLA*-kompatibel (auch Matched-Unrelated Donor, kurz: MUD).

Die Chance, auf diese Weise einen geeigneten Spender zu finden, liegt heute bei 80 bis 90 %, da weltweit mehrere Millionen freiwillige Spender registriert sind und monatlich Tausende



hinzukommen. Für etwa drei von vier Patienten lässt sich innerhalb von durchschnittlich drei Monaten ein *HLA*-kompatibler Fremdspender identifizieren.

Die Fremdspendersuche, der eventuell notwendige Transport des Transplantats, die Koordination des zeitlichen Ablaufs der Stammzellgewinnung mit dem Transplantationsteam des Empfängers bis hin zur Durchführung der Transplantation ist eine verantwortungsvolle und zeitaufwändige Tätigkeit, die in ihrem Ablauf mit dem "Countdown" eines Raketenstarts zu vergleichen ist. In den meisten Transplantationszentren ist damit ein professioneller Transplantations-Koordinator in Zusammenarbeit mit der so genannten Fremdspendersucheinheit beauftragt.

Wie sind die Prioritäten bei der Spendersuche?

1. **Wahl:** HLA-identische Geschwister
2. **Wahl:** HLA-identische Fremdspender
3. **Wahl:** teilweise passender Familienspender (z.B. haploidentische SZT)

Gut zu wissen: Die Transplantationsergebnisse sind, wenn ein passender Fremdspender gefunden wird, heute vergleichbar mit den Ergebnissen, die mit einem passenden Geschwisterspender erzielt werden. Eine nicht HLA-kompatible (HLA-differente) Stammzelltransplantation hingegen ist immer mit höheren Risiken verbunden, unabhängig davon, ob es sich um einen verwandten oder unverwandten Spender handelt. Aus diesem Grund wird eine HLA-differente Transplantation nicht bei allen Erkrankungen beziehungsweise Krankheitsstadien durchgeführt, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation im Prinzip sinnvoll wäre.

4.2.3. HLA-Typisierung

Die Bestimmung der individuellen *Leukozytenmerkmale* *HLA*-Merkmale nennt man *HLA-Typisierung*. Hierzu wird im Labor nach einer Blutentnahme von Spender und Empfänger das Muster der einzelnen Leukozyten-*Antigene* an verschiedenen Stellen auf der Oberfläche der weißen Blutzellen untersucht. In manchen Fällen überprüft man zusätzlich, ob sich die Leukozyten von Spender und Empfänger "vertragen".

Dazu werden die Blutproben im Labor miteinander vermischt und anschließend das Verhalten der weißen Blutzellen beobachtet (gemischte *Lymphozytenkulturen*). Eine noch spezifischere Methode ist die so genannte *DNA*-Typisierung, bei der nach Übereinstimmungen beziehungsweise Unterschieden des Erbmateriale von Empfänger und Spender gesucht wird.

4.3. Voruntersuchungen

Bevor eine *Stammzelltransplantation* stattfinden kann, sind bestimmte Voruntersuchungen notwendig. Sie dienen zum einen der Bestimmung des aktuellen Krankheitsstadiums. Zum anderen werden der Allgemeinzustand des Patienten und die Funktion der wichtigsten Organe (Herz, Leber, Nieren) überprüft, um festzustellen, ob der Patient zum gegebenen Zeitpunkt für die intensive Behandlung stabil genug ist beziehungsweise worauf die behandelnden Ärzte während der Therapie achten müssen.

Die Untersuchungsergebnisse dienen außerdem als Ausgangsbefunde, um Veränderungen im Verlauf der Therapie besser beurteilen zu können. Im Rahmen der Voruntersuchung sollen auch eventuell bestehende *Infektionen* ausgeschlossen werden.

Ein Großteil der Untersuchungen kann bereits bei der *ambulanten* Vorstellung Ihres Kindes in dem zuständigen Behandlungszentrum erfolgen. Weitere Voruntersuchungen und vorbereitende Maßnahmen werden dann in der Regel nach der *stationären* Aufnahme in die Transplantationsstation vorgenommen.

Zu den vorbereitenden Untersuchungen gehören im Allgemeinen:

- Blut- und Knochenmarkuntersuchungen (nach Blutentnahme und *Knochenmarkpunktion*)
- Herzuntersuchungen mittels *Elektrokardiographie* (EKG) und *Echokardiographie*
- Untersuchungen der Lunge durch Lungenfunktionsprüfung und apparative Methoden (zum Beispiel *Röntgenuntersuchung*)
- Ultraschall (*Sonographie*) des Bauchraumes zur Überprüfung innerer Organe (wie Leber, Niere, Milz)
- Untersuchung der Nasennebenhöhlen (durch HNO-Arzt)
- Untersuchung des Zahnstatus (durch Zahnarzt)

Mit der Untersuchung von Nasennebenhöhlen und Zähnen soll festgestellt werden, ob der Körper frei von Infektionsherden ist. Das ist wichtig, da jede Infektion während und nach der Stammzelltransplantation aufgrund der behandlungsbedingten Immunschwäche des Patienten eine Gefahr darstellen kann. Falls notwendig, muss vor der eigentlichen Therapie noch eine entsprechende Behandlung stattfinden (zum Beispiel eine Zahnsanierung).

Abhängig von der Grunderkrankung und eventuell bestehenden Begleiterkrankungen muss dieses Voruntersuchungsprogramm natürlich auf die individuelle Situation des Patienten abgestimmt sein.

4.4. Anlegen eines zentralen Venenkatheters

Einige Wochen vor der Stammzelltransplantation muss der Patient einen zentralen Venenzugang (zum Beispiel einen "*Hickman-Katheter*") erhalten, der für die Dauer der Behandlung angelegt wird. Man spricht daher auch von einem „*Venen-Verweilkatheter*“.

Ist aus einer vorangegangenen Behandlung bereits ein zentraler Venenkatheter vorhanden, muss dieser aus hygienischen Gründen vor der Stammzelltransplantation entfernt und durch einen neuen Katheter ersetzt werden. Damit soll ein vom Katheter ausgehendes *Infektionsrisiko* möglichst gering gehalten werden.

Das Anlegen des Katheters (Infusionsschlauch aus Kunststoff) erfolgt in einem kleinen operativen Eingriff unter *Narkose*. Der Kinderchirurg schiebt dabei das Schlauchsystem über eine große *Vene* im Bereich der oberen Körperhälfte bis in die Nähe des Herzens vor. Das äußere Ende des



Katheters tritt als kleiner, weicher Schlauch unterhalb des Schlüsselbeins durch die Haut aus und kann direkt an das Infusionssystem angeschlossen werden.

Vorteile: Über einen Venen-Verweilkatheter ist es möglich, dem Patienten alle wichtigen Flüssigkeiten, vor allem das Transplantat und notwendige Blut-*Transfusionen*, aber auch Nährstoffe und Medikamente zukommen zu lassen. Weiterhin können über den Katheter die (teilweise sogar mehrmals täglich) notwendigen Blutentnahmen erfolgen, ohne dass der Patient jedes Mal "gepiekst" werden muss.

Der Katheter kann bei sauberer (steriler) Handhabung in der Regel mehrere Monate belassen werden. Erfahrungsgemäß bereitet er den Patienten keine Schmerzen. Die Katheterpflege können die Eltern nach fachgerechter Anweisung durch das Pflegepersonal problemlos selbst durchführen.



5. Wie läuft die Stammzelltransplantation ab?

Eine *Stammzelltransplantation* lässt sich in verschiedene Phasen unterteilen.

Die eigentliche Behandlung besteht aus zwei Abschnitten: der Konditionierung, mit der das *Knochenmark* für die neuen *Blutstammzellen* „vorbereitet“ wird, und der Übertragung der Stammzellen selbst.

Aber auch nach der Transplantation ist der Patient noch behandlungsbedürftig. Denn es dauert einige Zeit, bis die transplantierten Stammzellen angewachsen sind, die Blutbildung wieder in Gang kommt und das *Immunsystem* des Patienten vollständig wiederhergestellt ist. Auch mit verschiedenen Komplikationen muss gerechnet werden, die vorbeugender oder behandelnder Maßnahmen bedürfen.

Die verschiedenen Phasen der Behandlung und Nachbehandlung werden im Folgenden näher beschrieben.

5.1. Konditionierungsbehandlung / Hochdosistherapie

Voraussetzung für eine erfolgreiche *Stammzelltransplantation* ist, dass die gesunden Spenderzellen nach ihrer Übertragung

- a. genügend Raum zur Einnistung im *Knochenmark* des Empfängers finden,
- b. von den Blutzellen des Empfängers nicht als "Fremdlinge" abgestoßen werden, sondern sich erfolgreich vermehren können.

Um dies zu erreichen, muss der Empfänger so vorbehandelt werden, dass seine eigenen Knochenmarkszellen und damit die eigene Blutbildung mehr oder weniger vollständig ausgelöscht werden. Sein *Immunsystem* wird damit unterdrückt. Die Vorbehandlung zielt außerdem darauf ab, vorhandene Tumorzellen zu vernichten oder zumindest in ihrer Zahl zu reduzieren.

Die Vorbereitung des Empfängers auf die Transplantation nennt man Konditionierung. Sie besteht im Allgemeinen aus einer *Hochdosis-Chemotherapie*, einer *Ganzkörperbestrahlung* oder beidem. In manchen Fällen erhält der Patient außerdem Antikörper gegen seine Immunzellen (so genanntes *Anti-Thymozyten-Globulin*, ATG). Die Wahl des Konditionierungsschemas richtet sich in der Regel nach Art und Stadium der Erkrankung sowie nach dem zur Verfügung stehenden Spendertyp. Im Anschluss an die Konditionierung erfolgt die eigentliche Transplantation.

5.1.1. Hochdosis-Chemotherapie

Der chemotherapeutische Teil der Konditionierungsbehandlung besteht in der Gabe von *Zytostatika*, die auch sonst in der Krebsbehandlung eingesetzt werden. Bei der Konditionierung werden jedoch viel höhere Medikamentendosen gegeben, daher spricht man in diesem Fall



von einer *Hochdosis-Chemotherapie*. Häufig verwendete Substanzen sind unter anderem Cyclophosphamid, Etoposid, Fludarabin, Melphalan, Busulfan und Thiotepa.

Informationen zu den einzelnen Zytostatika finden Sie in unserem [Zytostatika-Glossar](#).

5.1.2. Bestrahlung

Bei manchen Krankheiten (zum Beispiel *Leukämien* oder einem *Non-Hodgkin-Lymphom*) zusätzlich zur Hochdosis-Chemotherapie in Frage kommen. Dabei wird der gesamte Körper des Patienten in mehreren Einzelsitzungen innerhalb von wenigen Tagen mit energiereicher Strahlung behandelt. Besonders empfindliche Organe wie die Lunge können durch bestimmte Maßnahmen (zum Beispiel Bleiblöcke) so geschützt werden, dass sie einer geringeren Strahlendosis ausgesetzt sind als der Rest des Körpers.

Das Ziel der Bestrahlung ist die Abtötung der im Allgemeinen sehr strahlenempfindlichen bösartigen Zellen (das gilt insbesondere für Leukämie- oder Lymphomzellen) sowie die Zerstörung der Knochenmarkzellen und des Immungedächtnisses.

Patienten mit einer akuten Leukämie, deren Zentralnervensystem oder Hoden ebenfalls befallen sind oder waren, erhalten eventuell zusätzlich zur Ganzkörperbestrahlung einen Strahlenboost auf die jeweilige Region. Bei manchen Tumorerkrankungen kann an Stelle einer Ganzkörperbestrahlung auch lediglich eine lokale Bestrahlung der betroffenen Tumorregionen ausreichen (zum Beispiel beim *Hodgkin-Lymphom*).

Unter Umständen kann eine Ganzkörperbestrahlung auch vollständig durch Medikamente ersetzt werden. Diese Methode wird für Patienten mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie in einer Studie geprüft (siehe auch Studie [ALL SCTped 2012 Forum](#)).

Ihr Transplantationsteam wird Ihnen ausführlich erklären, bei welcher Krankheit eine Kombination von Strahlen- und Chemotherapie an Stelle einer alleinigen Chemotherapie sinnvoll ist beziehungsweise welches Konditionierungsschema grundsätzlich für Ihr Kind in Frage kommt.

5.1.3. Nebenwirkungen der Konditionierung und Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung

Die intensive Chemotherapie und Strahlentherapie, die im Rahmen der Konditionierungsbehandlung eingesetzt werden, sind mit verschiedenen akuten (und chronischen) Nebenwirkungen verbunden. Manche dieser Nebenwirkungen treten praktisch immer auf, andere sind sehr selten. Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen gehören:

- Übelkeit und Erbrechen
- Haarausfall (Alopezie)
- (Schmerzhafte) Schädigung der Schleimhäute von Mund, Rachen und Magen-Darm-Trakt (*Mukositis*)



- Mundtrockenheit (bei einer Ganzkörperbestrahlung)
- Schädigung der Blutbildung und infolgedessen Mangel an roten und weißen Blutzellen sowie Blutplättchen (*Knochenmarkaplasie*)
- Unfruchtbarkeit

In selteneren Fällen werden auch andere Organe (wie Leber, Nieren und Herz) in Mitleidenschaft gezogen. Bei Kindern, die mit *Anti-Thymozyten-Globulin* (ATG) behandelt werden, kann es zu allergischen Reaktionen mit Hautausschlag und Fieber kommen.

Gut zu wissen: Um den Nebenwirkungen der Konditionierung vorzubeugen oder diese zu lindern, wird das Behandlungsteam verschiedene unterstützende Behandlungsmaßnahmen ergreifen (so genannte *Supportivtherapie*). Ein Teil der Nebenwirkungen wird darüber hinaus nach der Beendigung der Therapie wieder von selbst abklingen.

- Übelkeit und Erbrechen können durch eine vorbeugende Behandlung mit gut verträglichen Medikamenten (Antiemetika) verhindert oder gemildert werden.
- Ein vorübergehender Haarausfall lässt sich nicht verhindern. Er kann aber unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Meist wachsen die Haare drei bis sechs Monate nach Therapieende wieder vollständig nach. Bis es soweit ist, kann das Tragen von Mützen, Kappen oder Tüchern dazu beitragen, dass sich die Patienten wohler fühlen.
- Gegen die schmerzhaften und mit Schluckbeschwerden einhergehenden Entzündungen der Mund- und Darmschleimhaut werden lindernde Schmerzmittel gegeben. Meist ist in dieser Zeit auch eine künstliche Ernährung notwendig, damit der Patient ausreichend mit Nährstoffen versorgt ist. Je nach Ausmaß und Schweregrad der *Mukositis* kann dies über eine Magensonde oder über den zentralen Venenkatheter erfolgen.
- Der Mangel an roten Blutzellen (*Anämie*) oder Blutplättchen (*Thrombozytopenie*) werden durch die Gabe entsprechender Blutkonserven (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate) ersetzt.
- Um den Patienten vor *Infektionen* (durch *Bakterien*, Pilze und *Viren*) zu schützen oder diese zu behandeln, werden *Antibiotika*, *Virostatika* sowie Pilzmedikamente verabreicht. Während der Phase der *Knochenmarkaplasie* wird der Patient außerdem in einem "Sterilzimmer" untergebracht und keimarm ernährt (*siehe auch Kapitel zur*).
- Durch die Hochdosistherapie kann die Funktion der männlichen und weiblichen *Keimdrüsen* – der Eierstöcke und der Hoden – beeinträchtigt werden. Aus diesem Grund ist es ratsam, möglichst schon *vor* der Therapie über Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit zu sprechen. *Weitere Informationen zum Thema erhalten Sie im Kapitel „Spätfolgen“*.

[Ausführliche Informationen zur Supportivtherapie erhalten Sie hier.](#)

Auch der Patient selbst beziehungsweise seine Angehörigen können durch verschiedene (vorbeugende) Maßnahmen dazu beitragen, Nebenwirkungen zu mildern und Komplikationen so gut wie möglich zu vermeiden. Dies gilt vor allem für Behandlungszeiten, die der Patient zu Hause



verbringt (zum Beispiel während der *ambulanten* Behandlungsphase). Individuelle Empfehlungen erhalten Sie von Ihrem Behandlungsteam.

Hinweis: Neben den akuten Folgen der Behandlung muss mit verschiedenen Spätfolgen gerechnet werden. Informationen dazu finden Sie im Kapitel [Spätfolgen](#).

5.2. Transplantationsphase (Tag 0)

Die *Stammzelltransplantation* findet in der Regel ein bis zwei Tage nach der Beendigung der Konditionierungsbehandlung (Hochdosistherapie) statt. Der Vorgang an sich ähnelt einer Bluttransfusion und ist somit relativ unspektakulär: Der Empfänger erhält die *Blutstammzellen* durch eine *Infusion* in die *Vene*, meist über einen zentralen Venenkatheter (*Hickman-Katheter*). Ihren Weg in das *Knochenmark* finden die Stammzellen dann von allein.

Um eventuell auftretenden Komplikationen – zum Beispiel infolge einer Reaktion auf das Transplantat oder das darin (nach *Kryokonservierung*) enthaltene Konservierungsmittel – unverzüglich entgegenzuwirken, wird der Patient während und nach der Transplantation permanent mit Hilfe eines EKG-Monitors überwacht.

Je nachdem, welche Art der Transplantation stattfindet (*autolog*, *allogen*, *HLA-kompatibel* oder *HLA-different*), gibt es darüber hinaus gewisse Unterschiede bei der Vorbereitung des Stammzellpräparates und bei der eigentlichen Übertragung.

5.2.1. Allogene Stammzelltransplantation

Bei einer allogenen Stammzelltransplantation werden vorzugsweise frisch gewonnene Stammzellen übertragen. Das Blutstammprodukt wird unmittelbar vor der Transplantation in einer Lösung aufgeschwemmt, die den körpereigenen Flüssigkeiten ähnlich ist (physiologische Lösung). Anschließend lässt man das Transplantat über den Hickman-Katheter in den Blutkreislauf des Patienten tropfen. Dieser Vorgang dauert etwa zwei bis vier Stunden.

In bestimmten Situationen wird tiefgefrorenes, konserviertes Stammzellmaterial verwendet. Das gilt zum Beispiel prinzipiell für allogene Stammzellen, die aus Nabelschurblut stammen. Tiefgefrorene Stammzellpräparate müssen vor ihrer Übertragung aufgetaut und von dem enthaltenen Konservierungsmittel befreit werden. Anschließend wird das Transplantat zügig über den Hickman-Katheter gespritzt.

Unter Umständen muss das Stammzellpräparat vor der Gabe noch im Stammzell-Labor "bearbeitet" werden.

Wenn sich, zum Beispiel, die Gewebemerkmale von Spender und Empfänger zu sehr unterscheiden, kann es nötig sein, dass vorab die Immunzellen (*T-Lymphozyten*) des Spenders aus dem Transplantat entfernt werden, damit diese nicht den Organismus des Empfängers angreifen. In diesem Fall werden auch die roten Blutkörperchen mit entfernt, so dass das Transplantat hinterher weiß aussieht und nur noch ein Volumen von etwa 50 ml umfasst.



Diese Restmenge des Transplantats wird dann in nur wenigen Minuten von Hand in den Hickman-Katheter gespritzt. Auch bei Unterschieden in der *Blutgruppe* (ABO-Blutgruppe) werden, wenn notwendig, die roten Blutkörperchen, das *Blutplasma* oder beides aus dem Transplantat entfernt.

5.2.2. Autologe Stammzelltransplantation

Für eine *autologe Stammzelltransplantation* wird immer tiefgefrorenes Stammzellmaterial verwendet. Das Stammzellpräparat wird mit einem speziellen Gerät direkt am Bett aufgetaut und infundiert. Es ist dann immer noch sehr kalt, was für den Patienten schmerzhaft sein kann. Auch Kreislaufbeschwerden sind möglich.

Der Patient erhält daher für die Dauer der *Transfusion* eine kurze *Narkose* oder eine tiefe *Sedierung* sowie bestimmte Medikamente. Das im Transplantat enthaltene Konservierungsmittel (Dimethylsulfoxid, DMSO) atmet der Patient über die Lunge ab, was mehrere Tage lang wegen des Geruchs unangenehm sein kann.

Gut zu wissen: Der Tag der Transplantation wird als Tag 0 bezeichnet, da das Leben an diesem Tag mit einem neuen, gesunden Immunsystem beginnt. Die Tage, die auf die Transplantation folgen, nennt man entsprechend Tag+1, Tag+2, Tag+3, usw.

5.3. Aplasie-Phase (Tag 0 bis ca. Tag+21)

Die in die Blutbahn infundierten *Blutstammzellen* suchen sich ihren Weg in das *Knochenmark* des Patienten, siedeln sich dort an und beginnen, neue funktionstüchtige Blutzellen zu bilden. Dieser Vorgang dauert zwei bis drei Wochen. Manchmal wird das Anwachsen der Stammzellen durch die Gabe von Wachstumsfaktoren (wie G-CFS), die die Blutbildung fördern, unterstützt.

Der gesamte Zeitraum bis zum Anwachsen der neuen Stammzellen ist durch einen ausgeprägten Mangel an roten und weißen Blutzellen sowie Blutplättchen gekennzeichnet. Denn in dieser Zeit funktioniert das alte Knochenmark (infolge der Konditionierungsbehandlung) nicht mehr und das neue Knochenmark hat seine Arbeit – die Blutbildung – noch nicht aufgenommen. Diese Phase der herabgesetzten Knochenmarkfunktion wird Aplasie-Phase (*Knochenmarkaplasie*) genannt.

Der Mangel an roten Blutkörperchen (*Erythrozyten*) und Blutplättchen (*Thrombozyten*) kann durch geeignete *Transfusionen* leicht ausgeglichen werden. Dagegen lassen sich die weißen Blutkörperchen (*Leukozyten*), also die Zellen des *Immunsystems*, durch eine Transfusion nicht in ausreichendem Maße ersetzen.

Dieser Mangel an Abwehrzellen (insbesondere an *Granulozyten*) führt dazu, dass die *Immunabwehr* des Patienten fast gänzlich zum Erliegen kommt. Die Anfälligkeit gegenüber *Infektionen* nimmt infolgedessen stark zu. *Bakterien-* und *Pilzinfektionen* spielen in dieser Phase eine besonders bedeutende Rolle.

Obwohl es leistungsfähige *Antibiotika* und auch Medikamente gegen Pilzinfektionen (*Antimykotika*) gibt, stellt diese Periode eine Gefährdung für die Patienten dar, die nicht unterschätzt werden darf.



Aus diesem Grund wurden wichtige Schutzmaßnahmen entwickelt. Die wirksamste Maßnahme ist die Unterbringung des Patienten in einem so genannten "Sterilzimmer" sowie die *Sterilisation* oder *Desinfektion* aller Dinge, die in diesen Raum gebracht werden. Auch der keimarmen Ernährung kommt in diesem Zusammenhang eine wichtige Bedeutung zu.

Gut zu wissen: Die Angehörigen können auch während der Aplasie-Phase beim Patienten sein. Sie müssen allerdings eine spezielle Kleidung und einen Mundschutz anlegen und regelmäßig eine gründliche Desinfektion der Hände vornehmen, bevor sie das Patientenzimmer betreten. Schlafen sollten die Angehörigen nur in Ausnahmefällen im Zimmer des Patienten. Zur Unterbringung stehen in der Regel Elternwohnungen in unmittelbarer Nähe der Klinik zur Verfügung. Einzelheiten zu diesen und weiteren Schutzmaßnahmen erhalten Sie von Ihrem Transplantationsteam.

Trotz aller dieser Maßnahmen treten bei den meisten Patienten in der Zeit der *Knochenmarkaplasie* Fieberphasen als Zeichen einer Infektion auf. Bei Fieber werden unverzüglich Antibiotika über den Venenverweilkatheter [*zentraler Venenkatheter*] verabreicht. Lebensbedrohliche Infektionen zur Zeit der Aplasiephase sind insgesamt selten. Weitere Informationen zu Infektionen und deren Behandlung während der Aplasie-Phase finden Sie [hier](#).

5.3.1. Weitere Beeinträchtigungen in der Aplasie-Phase

Während der Zeit der *Knochenmarkaplasie* ist der Patient noch durch weitere Auswirkungen der Konditionierungsbehandlung beeinträchtigt. So verursachen *Chemotherapie* und *Strahlentherapie* unter anderem auch Übelkeit und Schäden an der Mund- und Darmschleimhaut (Mukositis), die sehr schmerzhaft sein können und dazu führen, dass das Kind nicht essen kann oder mag. Fast alle Patienten müssen daher in dieser Phase über eine Magensonde oder über den zentralen Venenzugang ernährt und mit Schmerzmitteln versorgt werden. Weitere Informationen zur Konditionierungsbehandlung und ihre möglichen Nebenwirkungen finden Sie [hier](#).

Anmerkung: Trotz der Schleimhautentzündung ist es wichtig, dass die Patienten die notwendigen Medikamenten weiterhin regelmäßig einnehmen und auf regelmäßige und sorgfältige Mundspülungen nach Anleitung durch das Transplantationsteam achten. Die Mundschleimhautschäden dauern in der Regel acht bis zehn Tage an und heilen ab, sobald die transplantierten Stammzellen begonnen haben, wieder Blutzellen zu produzieren.

5.4. Regenerationsphase – Engraftment (ca. Tag+10 bis Tag +28)

Zehn bis zwanzig Tage nach der Transplantation sind die übertragenen Stammzellen in Knochenmark des Patienten angewachsen und beginnen, neue Blutzellen zu bilden. Diese Phase der Regeneration (englisch: engraftment) zeigt sich im *Blutbild* zunächst durch einen Anstieg der weißen Blutkörperchen (Leukozyten), dann der Blutplättchen und schließlich der *Hämoglobinwerte* (Hb).



Die Zahl der *Granulozyten* (einer Untergruppe der Leukozyten), ist zu diesem Zeitpunkt besonders entscheidend: Denn sobald wieder ausreichend Granulozyten vorhanden sind (das heißt, mehr als 500/ μ l), ist die erste kritische Phase der Stammzelltransplantation vorüber und die Isolation des Patienten kann aufgehoben werden. Durchschnittlich ist es etwa vier Wochen nach dem Tag der Transplantation soweit.

Gut zu wissen: Dass die Transplantation tatsächlich funktioniert hat und die neuen Blutzellen von den gespendeten Stammzellen kommen, kann mit besonderen Untersuchungen an den *Leukozyten* (der so genannten *Chimärismus-Analyse*) nachgewiesen werden. Außerdem wird am Tag+28 eine *Knochenmarkpunktion* durchgeführt. In ganz seltenen Fällen wachsen die Stammzellen nicht an, das heißt sie werden abgestoßen. Man kann dann, in einem zweiten Anlauf, eine erneute Transplantation versuchen.

In aller Regel klingen mit dem Anwachsen der Stammzellen und der Produktion von ausreichend eigenen, funktionierenden Abwehrzellen die *Infektionen* ab, die den Patienten während der Phase der *Knochenmarkaplasie* belastet haben. Auch Mundschleimhautschäden heilen mit der beginnenden Blutbildung ab und der Patient erholt sich rasch von den Nebenwirkungen der Chemo- und Strahlentherapie.

Bei Patienten, die eine *autologe Stammzelltransplantation* erhalten haben, kann mit dem Ende der kritischen Phase bereits eine Entlassung aus der Klinik ins Auge gefasst werden. Eine *allogene Stammzelltransplantation* kann dagegen mit verschiedenen Komplikationen einhergehen, die einen längeren Klinikaufenthalt erforderlich machen.

Das größte Risiko besteht darin, dass sich mit dem Anwachsen des Transplantats und der Regeneration der Blutbildung Immunzellen (*T-Lymphozyten*) des Spenders gegen den Organismus des Empfängers richten, es also zu einer *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (Graft-versus-Host Disease, GvHD) kommt. In seltenen Fällen kann diese Erkrankung so schwer verlaufen, dass eine wochen- oder monatelange stationäre Behandlung (*Infusion* von Medikamenten und Nährstoffen) notwendig ist.

Weitere Informationen zur Spender-gegen-Empfänger-Reaktion finden Sie im Kapitel "Komplikationen – GvH-Krankheit".

5.5. Ambulanzphase

Nach der Entlassung aus der Transplantationsstation sind über mehrere Wochen und Monate regelmäßige *ambulante* Kontrollen notwendig.

Denn nach wie vor bedarf es vieler Blutuntersuchungen, um den Krankheitsverlauf zu überwachen, und meist müssen noch zahlreiche Medikamente eingenommen werden, zum Beispiel zur Vorbeugung von *Infektionen*, zur Vorbeugung der *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (GvHD) und zur Unterstützung der Nierenfunktion.

Manche Patienten sind auch noch ein paar Wochen lang auf die Übertragung von *Erythrozyten-* und *Thrombozytenkonzentraten* angewiesen, bis die neuen Stammzellen ausreichend eigene



rote Blutkörperchen und Blutplättchen produzieren. Auch werden innerhalb der ersten 100 Tage (abhängig von der Grunderkrankung) noch Knochenmarkpunktionen durchgeführt, um zu überwachen, ob beziehungsweise wie gut das neue Knochenmark funktioniert (*Chimärismus-Analyse*).

Auch das neue *Immunsystem* ist in der ersten Zeit noch nicht voll funktionsfähig. Zwar hat sich zu diesem Zeitpunkt die Zahl der *Granulozyten* wieder erholt (*siehe Regenerationsphase*), es fehlt jedoch noch an ausreichend funktionstüchtigen *Lymphozyten*, jenen Abwehrzellen, die für die gezielte Bekämpfung von Krankheitserregern und für das Immungedächtnis zuständig sind.

Die neuen Immunzellen müssen erst wieder "lernen", sich gegen die verschiedenen Infektionen zu wehren. Vor allem die für die Virusbekämpfung notwendigen *T-Lymphozyten* benötigen dafür einige Zeit:

Bei einer autologen Stammzelltransplantation dauert es etwa drei Monate (100 Tage), bei der allogenen Stammzelltransplantation etwa sechs Monate (200 Tage), bis sich die Funktion der T-Lymphozyten erholt hat. Denn nach einer allogenen Stammzelltransplantation wird das Immunsystem zusätzlich durch die immunschwächenden Medikamente unterdrückt, die gegen die Spender-gegen-Empfänger-Reaktion verabreicht werden.

Aus den genannten Gründen sind die meisten Patienten – trotz vorbeugender Behandlung mit *Antibiotika*, *Virostatika* und *Antimykotika* – in den ersten Monaten nach der Transplantation noch sehr anfällig für Infektionen. Sie sind deshalb von vielen Aktivitäten ausgeschlossen und müssen unter bestimmten hygienischen Auflagen (zum Beispiel Einhaltung von Nahrungsempfehlungen, Vermeidung von Kontakt zu Haustieren oder Grünpflanzen) zu Hause oder in der Elternwohnung des Klinikums isoliert werden. Auch der Besuch von Schule oder Kindergarten ist in diesem Zeitraum nicht erlaubt.

Wichtig: Vermeiden Sie unbedingt den Kontakt mit großen Menschenmengen (zum Beispiel in öffentlichen Verkehrsmitteln, Einkaufszentren, auf Spielplätzen) und beachten sie auch alle weiteren Empfehlungen und Verhaltenshinweise, die der Verminderung des Infektionsrisikos dienen. Der Arzt und das Pflegepersonal werden Sie ausführlich beraten. In der Regel ist das neue Immunsystem etwa ein Jahr nach der Transplantation wieder so stark, dass das Kind ein normales Leben führen kann.

5.5.1. Häufigkeit der ambulanten Kontrollen

Wie häufig sich der Patient zur Kontrolle in der Ambulanz vorstellen muss, hängt vor allem von der Grunderkrankung, der Art der Stammzelltransplantation und vom Krankheitsverlauf ab. Eine *allogene Stammzelltransplantation* erfordert im Allgemeinen häufigere und langfristige Kontrollen als eine *autologe Stammzelltransplantation*.

Die ersten drei bis sechs Monate nach einer allogenen Stammzelltransplantation sind eine besonders kritische Phase, weil in diesem Zeitraum die meisten Komplikationen (vor allem Infektionen und die akute und chronische Spender-gegen-Empfänger-Reaktion) auftreten. Da diese den Behandlungserfolg gefährden können, sind die Vorstellungstermine in der Ambulanz in dieser



Zeit besonders engmaschig (mindestens alle 14 Tage). Später können die Abstände zwischen den Kontrollen dann – je nach Verlauf – verlängert werden.



6. Welche Komplikationen gibt es und wie werden sie behandelt?

Auf den folgenden Seiten möchten wir einen allgemeinen Überblick über die häufigsten Komplikationen geben, die bei einer hämatopoetischen *Stammzelltransplantation* (HSZT) auftreten können. Hierzu gehören beispielsweise akute und chronische *Infektionen*, die *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion*, die Transplantatabstoßung, die Venenverschlusskrankheit, Schmerzen, die so genannte *minimale Resterkrankung* (MRD) und das Wiederauftreten der Grundkrankheit (Rückfall).

6.1. Infektionen

Die Luft, die wir einatmen, die Nahrung, die wir zu uns nehmen, die Hände, die wir schütteln, die Dinge, die wir anfassen – alles, mit dem wir im täglichen Leben in Berührung kommen, enthält *Bakterien*, *Viren*, Pilze und andere Organismen, die *Infektionen* auslösen können.

Für einen gesunden Menschen mit einem normalen körpereigenen Abwehrsystem (*Immunsystem*) sind diese alltäglichen Auseinandersetzungen mit Infektionsquellen in der Regel kein großes Problem. Das gesunde Immunsystem sorgt ununterbrochen dafür, dass der Körper einerseits vor Infektionen geschützt wird und andererseits eingedrungene Infektionserreger erfolgreich vernichtet werden.

Bei Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten haben, sieht das allerdings ganz anders aus, denn ihre *Immunabwehr* ist durch die Behandlung geschwächt. Wie lange diese Immunschwäche andauert, hängt insbesondere von der Art der Transplantation (*autolog* oder *allogen*) ab.

Prinzipiell besteht eine erhöhte Infektgefährdung in den Phasen unmittelbar vor und nach der Transplantation durch die Hochdosistherapie. Bei Patienten, die eine *allogene Stammzelltransplantation* erhalten, hält die Gefahr für Infektionen länger an, denn sie erhalten zusätzliche Medikamente zur Unterdrückung ihres Immunsystems. Diese so genannte *Immunsuppression* soll verhindern, dass das Transplantat abgestoßen wird.

6.1.1. Mögliche Infektionsursachen im Überblick

Infektionen treten auf, wenn das körpereigene Abwehrsystem des Patienten nicht richtig funktioniert oder geschwächt ist. Eine behandlungsbedingte Verletzung von Haut und Schleimhäuten kann das Eindringen von Krankheitserregern zusätzlich erleichtern. Im Rahmen einer HSZT gibt es verschiedene Ursachen für eine gestörte Infektabwehr. Dazu gehören

nach autologer und allogener HSZT:

- eine verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen, zum Beispiel während der Phase der *Knochenmarkaplasie*
- Schleimhautschäden (Mukositis) in Mund und Magen-Darm-Trakt infolge der Hochdosistherapie



- Fremdkörper wie Venenverweilkatheter oder Urinkatheter

nur nach allogener HSZT:

- eine verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen infolge der immunsuppressiven Vorbeugung / Behandlung der *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion*
- eine gestörte Funktionen der weißen Blutkörperchen, insbesondere der *T-Lymphozyten* und *B-Lymphozyten*
- ein zahlenmäßiges Ungleichgewicht zwischen jenen weißen Blutkörperchen, die Abwehrreaktionen ausführen und jenen, die solche Abwehrreaktionen unterdrücken
- eine verzögerte Regeneration des Knochenmarks durch eine Spender-gegen-Empfänger-Reaktion

6.1.2. Infektionen in der Frühphase nach Stammzelltransplantation (etwa bis Tag+30)

Die ersten Wochen nach der Hochdosistherapie (Konditionierung) und der Stammzelltransplantation sind durch einen ausgeprägten Mangel an weißen Blutzellen (Leukozyten), roten Blutzellen (Erythrozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) gekennzeichnet.

Grund dafür ist die herabgesetzte Knochenmarkfunktion, die so genannte *Knochenmarkaplasie*. Sie kann durchschnittlich zwei bis vier Wochen anhalten, bevor sie, mit dem Anwachsen der neuen Stammzellen und der Wiederaufnahme der Blutbildung, in die so genannte Regenerationsphase übergeht (*siehe hierzu auch die Informationen zu und*).

Während der Mangel an *Thrombozyten* und *Erythrozyten* durch geeignete *Transfusionen* ausgeglichen werden kann, lässt sich die Funktion der *Leukozyten* durch eine Transfusion nicht in ausreichendem Maße ersetzen. Am gravierendsten ist in dieser Phase der Mangel an *Granulozyten*, einer Untergruppe der Leukozyten, die als so genannte Fresszellen vor allem für die Bekämpfung von *Bakterien* und Pilzen zuständig sind.

Damit beginnt eine Phase der deutlich erhöhten Anfälligkeit für *Infektionen*. Behandlungsbedingte Schleimhautschäden im Mund- und Darmbereich erleichtern zusätzlich das Eindringen von Krankheitserregern.

6.1.2.1. Häufige Krankheitserreger

Folgende Arten von Infektionen kommen in dieser Phase am häufigsten vor:

- Infektionen durch Haut- und Darmbakterien
- Infektionen durch Schimmelpilze (*Aspergillus*) und Hefepilze (*Candida* spezie)
- Infektion durch *Herpes-simplex-Viren*



Die Hauptinfektionsquelle ist der Darm. Seltener werden Krankheitserreger über die Nahrung oder eine andere Person übertragen.

6.1.2.2. Vorbeugende Maßnahmen

Obwohl es leistungsfähige *Antibiotika*, Antipilzmittel (Antimykotika) und Virusmedikamente (Virostatika) gibt, die zum Teil auch vorbeugend verabreicht werden, stellt diese Periode eine Gefährdung für die Patienten dar, die nicht unterschätzt werden darf. Aus diesem Grund wurden wichtige Schutzmaßnahmen entwickelt.

Die wirksamste Maßnahme ist die Unterbringung des Patienten in einem so genannten "Sterilzimmer". Eine bedeutende Rolle spielen in diesem Zusammenhang:

- Filterluftanlagen ("Laminar-Airflow-Einheiten") in den Patientenzimmern
- die *Sterilisation* oder *Desinfektion* aller Dinge, die in das Patientenzimmer gebracht werden
- eine keimarme Ernährung
- Zugang für die Angehörigen nur mit spezieller Schutzkleidung und Mundschutz sowie nach gründlicher und regelmäßiger Hände-Desinfektion
- die Vermeidung von Kontakt zu bestimmten Pflanzen oder Tieren
- besonders aufbereitete Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate für eventuell notwendige Transfusionen

Gut zu wissen: Einzelheiten zu diesen und weiteren Schutzmaßnahmen erhalten Sie von Ihrem Transplantatationsteam.

6.1.2.3. Behandlung von Infektionen

Trotz all dieser Maßnahmen treten bei den meisten Patienten in der Zeit der *Knochenmarkaplasie* Fieberphasen als Zeichen einer *Infektion* auf.

Da die Ärzte zunächst immer von einer bakteriellen Infektion ausgehen, werden unverzüglich Antibiotika über den Venenverweilkatheter [*zentraler Venenkatheter*] verabreicht. In der Regel handelt es sich zunächst um Breitspektrumantibiotika, die gegen verschiedene Bakterien wirksam ist. Wenn sich ein bestimmter Erreger feststellen lässt, kann die Antibiotika-Therapie entsprechend angepasst werden. Ist der zentrale Venenkatheter Ausgangspunkt der Infektion, muss er in der Regel umgehend entfernt beziehungsweise ersetzt werden.

Infektionen durch Fadenpilze (Schimmelpilze, Aspergillus) und Hefepilze (Candida-Arten) führen häufig zu Lungenentzündungen oder Blutvergiftungen. Sie sind prinzipiell lebensbedrohlich, daher erhält der Patient bereits vorbeugend bestimmte Medikamente. Wird trotz der Prophylaxe eine Pilzinfektion der Lunge festgestellt, zum Beispiel bei einer *Röntgenuntersuchung* des Brustkorbs, werden andere Pilzmedikamente gegeben. Die Mehrzahl der Pilzinfektionen lässt sich dadurch erfolgreich behandeln.



Herpes-simplex-Viren sind bei vielen Patienten schon im Körper und werden, wenn das *Immunsystem* geschwächt ist, häufig reaktiviert. Es bilden sich dann Bläschen oder offene Stellen im Mund, die mit erheblichen Schluckbeschwerden einhergehen können. Um schwere Schleimhautschäden infolge einer Virusinfektion beziehungsweise Virusreaktivierung zu verhindern, erhalten alle Patienten eine vorbeugende Therapie mit Aciclovir. Wenn sich trotz dieser Behandlung Herpes-simplex-Viren zeigen, werden andere Virusmedikamente eingesetzt.

In den meisten Fällen klingen vor allem bakterielle Infektionen mit der Regeneration des Knochenmarks, also ungefähr vier Wochen nach der Transplantation, wieder ab. Die transplantierten Stammzellen sind dann in der Lage, ausreichend eigene, funktionierende Abwehrzellen (in erster Linie *Granulozyten*) zu bilden.

Gut zu wissen: Lebensbedrohliche Infektionen zur Zeit der Knochenmarkaplasie sind insgesamt selten.

6.1.3. Später auftretende Infektionen

Die Infektionsgefahr ist mit der Erholung der *Granulozytenzahlen* (in der Regenerationsphase) noch nicht vorüber. Zwar sinkt das Risiko für bakterielle Infektionen, es besteht aber noch über längere Zeit eine große Gefahr, an Viren-, Pilz- und Parasiteninfektionen zu erkranken. Grund dafür ist die verzögerte Regeneration der *T-Lymphozyten*; das sind jene Abwehrzellen, die für die gezielte Bekämpfung von Krankheitserregern und für das Immungedächtnis zuständig sind.

Die meisten Infektionen treten innerhalb von drei Monaten nach der Transplantation auf. Im Vordergrund stehen so genannte opportunistische Infektionen. Das sind Infektionen, die einem gesunden Menschen wenig anhaben können, die aber bei einem Patienten mit geschwächtem Abwehrsystem lebensbedrohlich verlaufen können.

Bei Patienten, die eine *allogene Stammzelltransplantation* erhalten, ist dieser Immundefekt deutlich ausgeprägter und anhaltender als bei Patienten nach autologer Stammzelltransplantation. Das hängt damit zusammen, dass sie während der Konditionierungsbehandlung und nach der Transplantation Medikamente erhalten, die das *Immunsystem* unterdrücken (*Immunsuppression*). Damit sollen Abstoßungsreaktionen wie zum Beispiel die akute *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) vermieden oder abgeschwächt werden (*siehe Kapitel*).

Wenn sich eine chronische Spender-gegen-Empfänger-Reaktion entwickelt, die eine länger dauernde immunsuppressive Therapie erforderlich macht, besteht die Infektgefährdung oft über Monate hinaus, also auch dann noch, wenn der Patient bereits aus der Klinik entlassen ist.

6.1.3.1. Häufige Krankheitserreger

Am bedeutsamsten innerhalb der ersten Monate nach der Stammzelltransplantation sind Infektionen, die durch verschiedene Pilze (wie Faden- oder Hefepilze) und *Viren* ausgelöst werden.

Zu letzteren gehören beispielsweise *Herpes-simplex-Viren*, das *Varizella-Zoster-Virus*, das *Epstein-Barr-Virus* sowie das *Zytomegalie-Virus*. Diese Viren werden in der Regel nicht erst zu

diesem Zeitpunkt von außen übertragen, sondern befinden sich infolge früherer, meist harmloser Infektionen schon länger im Körper des Patienten, allerdings in inaktiver Form. Durch die gedämpfte Abwehrlage des Patienten werden sie wieder angeregt und können vor allem lebensbedrohliche Lungenentzündungen (Pneumonien) hervorrufen.

Weitere Infektionserreger können seltenere Organismen wie *Toxoplasma gondii* (ein einzelliger Parasit und Erreger der *Toxoplasmose*) oder *Pneumocystis jirovecii* sein, die ebenfalls zu Lungen- oder auch Hirnhautentzündungen (Meningitiden) führen können.

6.1.3.2. Vorbeugung und Behandlung

Der Vorbeugung solcher Infektionen dienen, in der frühen Transplantationsphase, zunächst wiederum die beschriebenen Schutzmaßnahmen (*siehe oben*). Darüber hinaus wird aber noch über einen längeren Zeitraum nach der Transplantation die rechtzeitige und regelmäßige Einnahme von Medikamenten empfohlen, die sich gegen Viren (Virostatika) und Pilze (Antimykotika) richten. Zum Einsatz kommen weitere antibiotische Medikamente sowie bestimmte Eiweißsubstanzen, die die körpereigene Abwehr unterstützen (Immunglobuline).

Durch die geschilderten vorbeugenden und therapeutischen Maßnahmen konnten infektionsbedingte tödliche Komplikationen der Stammzelltransplantation deutlich verringert werden.

6.2. Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (GvHD)

Die *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (englisch: "Graft-versus-Host-Disease", "GvHD") ist eine Komplikation, die speziell bei der allogenen Blutstammzelltransplantation [*allogene Stammzelltransplantation*] auftritt. Sie kommt bei der autologen HSZT [*siehe autologe Stammzelltransplantation*] nicht vor.

Die Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (auch „Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion“ oder „Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion“ genannt) stellt eine genaue Umkehrung der zum Beispiel aus der Organtransplantation bekannten Abstoßungsreaktion dar.

Denn während sich bei der Transplantatabstoßung die *Immunabwehr* des Empfängers gegen Zellen des Spenders richtet (Empfänger-gegen-Transplantat-Reaktion oder Empfänger-gegen-Spender-Reaktion), greifen im umgekehrten Fall – also bei der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion – die Immunzellen (die *T-Lymphozyten*) des Spenders den Körper des Empfängers an.

Auch wenn die entscheidenden Gewebemerkmale von Spender und Empfänger übereinstimmen (das ist die Grundvoraussetzung für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation, HSZT), unterscheidet sich das „neue“ *Knochenmark* in manchen Eigenschaften von dem des Patienten. Die Abwehrzellen des Spenders, die im Transplantat enthalten sind, können daher einige Gewebemerkmale des Empfängers als "fremd" erkennen und versuchen, sie wie eingedrungene Fremdstoffe (Antigene) zu vernichten.

Da es sich bei dem Gewebe des Patienten aber nicht um *Antigene* handelt, die durch die Abwehrzellen des Spenders – wie bei einer normalen Immunantwort – beseitigt werden



können, muss das Transplantat "lernen", sich an seine neue Umgebung zu "gewöhnen" und sie anzunehmen. Die Experten sprechen auch von Immuntoleranz. Ist diese Immuntoleranz nicht gegeben, wird der Empfänger des Transplantats krank.

[Die Krankheit ist Ausdruck dieser Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (englisch: Graft-versus-Host Reaction, GvHR) und wird entsprechend auch Graft-versus-Host-**Krankheit bzw. Disease** (GvHD) genannt.]

Die Spender-gegen-Empfänger-Reaktion beginnt in der Regel zeitgleich mit dem "Anwachsen" des Transplantats beim Empfänger, also mit der so genannten Regeneration des Knochenmarks nach der Transplantation. Sie macht sich zunächst durch eine Rötung der Haut bemerkbar und kann im weiteren Verlauf zu Schädigungen der Darmschleimhaut und der Leber führen.

Die Krankheit kann, wenn sie unbehandelt bleibt, ein lebensbedrohliches Ausmaß annehmen. Aus diesem Grund wird im Rahmen einer allogenen HSZT immer eine vorbeugende Behandlung (GvH-Prophylaxe) durchgeführt. Diese Prophylaxe kann zwar in der Regel das Auftreten einer Spender-gegen-Empfänger-Reaktion nicht verhindern, jedoch deren Schweregrad deutlich vermindern (*siehe unten*).

Gut zu wissen: Es gibt eine akute und eine chronische Form der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (GvHD). Als Unterscheidungskriterium dient in erster Linie der Zeitpunkt, zu dem die Reaktion stattfindet. Eine GvHD bis 100 Tage nach der Transplantation ist definitionsgemäß „akut“, anschließend „chronisch“.

6.2.1. Akute Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (aGvHD)

Von einer akuten *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (acute Graft-versus-Host-Disease, aGvHD) spricht man in der Regel dann, wenn sich die Reaktion der Spenderzellen gegen den Organismus des Empfängers innerhalb der ersten 100 Tage nach der Blutstammzelltransplantation bemerkbar macht.

6.2.1.1. Symptome

Die akute GvHD befällt vor allem Haut, Darm und Leber. Am häufigsten kommt es zu einem Hautausschlag, der sich – je nach Schweregrad – als leichte Rötung, aber auch in Form schwerer entzündlicher Hautveränderungen äußern kann. Ein Befall des Darmes zeigt sich durch Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle, die von Bauchschmerzen begleitet sein können.

Bei einem Teil der Patienten kommt es außerdem zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion, die mit einem Anstieg der Leberwerte und zum Teil auch mit Gelbsucht einhergehen kann. In



selteneren Fällen kann (trotz Behandlung) die Leberfunktionsstörung lebensbedrohliche Ausmaße annehmen und/oder es kann zu schweren Blutungen aus dem Darm kommen.

6.2.1.2. Häufigkeit und Schweregrad

Etwa 20 bis 40 % der Kinder sind nach der Stammzelltransplantation von einer akuten GvHD betroffen. Im Allgemeinen ist das Auftreten dieser Reaktion vom Alter und vom Transplantat abhängig, aber auch individuelle Faktoren des Patienten spielen eine Rolle.

Je nachdem, welche Organe betroffen sind und wie schwer sich die Erkrankung äußert, werden vier verschiedene Grade der aGvHD unterschieden (I-IV) [2]. Die leichteren Formen, Grad I-II, sind bei bösartigen Erkrankungen wie beispielsweise Leukämien durchaus erwünscht, da sie sich auch gegen den Tumor/die Leukämie richten (*Spender-gegen-Leukämie-Reaktion*). Die schweren Formen (Grad III-IV) der aGvHD sind bei einem gut passenden Spender im Kindes- und Jugendalter eher selten.

6.2.2. Chronische Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (cGvHD)

Als chronische *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (chronic Graft-versus-Host-Disease, cGvHD) bezeichnet man eine Reaktion, die zu einem späteren Zeitpunkt, also nach Tag+100 auftritt. Die chronische GvHD kann sich direkt aus einer akuten GvHD entwickeln. Sie kann aber auch im Anschluss an eine beschwerdefreien Phase nach der akuten GvHD oder sogar ohne eine vorangegangene akute GvHD entstehen.

Zu einer chronischen GvHD kommt es dann, wenn sich die Spenderzellen nicht an das Empfängergewebe gewöhnen, der immunologische Lernprozess der Spenderzellen also nicht gelingt und damit die erwünschte Immuntoleranz nicht erreicht wird. Diese Komplikation ist umso wahrscheinlicher, je weniger nahe der Spender dem Empfänger bezüglich seiner Gewebemerkmale steht.

6.2.2.1. Symptome

Die chronische GvHD ist ein eigenes Krankheitsbild. Sie gleicht in vielerlei Hinsicht einer Abwehrschwächekrankheit (*Immundefekt*), in anderer Hinsicht aber auch Krankheiten, bei denen sich das *Immunsystem* gegen den eigenen Körper wendet, wie es bei den so genannten *Autoimmunkrankheiten* der Fall ist.

Häufig betroffene Organe sind die Haut, die Augen, die Mundschleimhaut, die Speicheldrüsen, der Darm, die Leber und die Lunge. Die Krankheit kann lokal begrenzt sein (zum Beispiel auf Haut, Schleimhäute, Bindehäute) und die Lebensqualität des Patienten entsprechend beeinträchtigen. Sie kann aber auch auf *systemische* Weise gleich mehrere Organsysteme betreffen und damit zu einer schweren, lebensbedrohlichen Komplikation werden.

Am häufigsten führt die chronische GvHD zu Hautveränderungen (zum Beispiel mit Rötung, Trockenheit, Juckreiz, Veränderung der Hautfarbe, Hautverhärtung) sowie zu ausgeprägter Trockenheit von Mundschleimhaut und Bindehaut. Die Mundschleimhaut ist dann sehr empfindlich gegenüber Säuren und Gewürzen; außerdem kommt es häufiger zu Karies und Parodontose.



Ist der Darm betroffen, kann es, wie bei einer akuten GvHD, zu Übelkeit, Erbrechen, schmerzhaften Durchfällen und infolgedessen zu einer verminderten Nährstoffaufnahme und Gewichtsverlust kommen. Eine Leberbeteiligung zeigt sich durch steigende Leberwerte und zum Teil Gelbsucht. Eine chronische GvHD der Lunge führt zu entzündlichen Veränderungen des Lungengewebes und kann sich durch Reizhusten und Atemnot bemerkbar machen. Auch Muskel- und Gelenkbeschwerden kommen vor.

6.2.2.2. Häufigkeit und Schweregrad

Auch bei der schweren chronischen GvHD werden verschiedene Schweregrade unterschieden [2]. Die Erkrankung kann „subklinisch“ sein, das heißt, sie ist noch ohne *Symptome*, lässt sich aber feingeweblich nachweisen. Bei einer begrenzten (limitierten) cGvHD ist die Haut lokal befallen und/oder es liegt eine Funktionsstörung der Leber vor. Sind mehrere Organe oder Organsysteme betroffen, sprechen die Experten von einer ausgedehnten (extensiven) cGvHD. Bei etwa 10-15 % aller Patienten im Kindesalter kommt es zu einer schwereren chronischen GvHD.

Gut zu wissen: Da die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer chronischen GvHD größer ist, wenn ihr eine akute GvHD vorausgeht, wird das Behandlungsteam besonderes Augenmerk darauf legen, der Krankheit von vornherein durch entsprechende vorbeugende und behandelnde Maßnahmen entgegenzuwirken (*siehe Informationen im Anschluss*).

6.2.3. Vorbeugung und Behandlung der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion

Um der akuten *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (GvHD) vorzubeugen oder diese zu behandeln, wird im Allgemeinen eine Therapie durchgeführt, die die Abwehrreaktionen des Transplantats unterdrückt. Es handelt sich um eine so genannte **immunsuppressive Therapie** (*Immunsuppression*).

Derzeit gibt es mehrere Verfahren zur GvH-Prophylaxe, die unterschiedliche Vor- und Nachteile haben. Zum Einsatz kommen dabei unter anderem Substanzen wie Cyclosporin A, das *Anti-Thymozyten-Globulin* und Methotrexat. Tritt dennoch eine akute GvHD auf, besteht die Ersttherapie in der Gabe von Kortison, das die meisten Reaktionen zum Abklingen bringt.

Das Transplantationsteam wählt – je nach der Krankheitssituation Ihres Kindes – die individuell passende Behandlung aus. Ausführlichere Informationen zu den verschiedenen Maßnahmen finden Sie im Anschluss.

6.2.3.1. Cyclosporin A

Das wichtigste Mittel zur Vorbeugung einer Spender-gegen-Empfänger-Reaktion ist Cyclosporin A (CSA). Es handelt sich dabei um ein *Antibiotikum*. Cyclosporin A verhindert, dass die *Lymphozyten* zu bestimmten Abwehrreaktionen angeregt werden und hemmt damit auch die Abwehrreaktion der Spenderlymphozyten gegen das Gewebe des Patienten.

Das Medikament besitzt jedoch eine ganze Reihe von Nebenwirkungen; insbesondere schädigt es die Leber und die Nieren. Diese Nebenwirkungen treten allerdings in den meisten Fällen nur dann auf, wenn die Konzentration des Medikaments im Blut (Blutspiegel des Medikaments) zu hoch ist.

Da die Cyclosporin A-Menge, die für eine ausreichende GvH-Prophylaxe notwendig ist, von Patient zu Patient stark schwankt, muss der Blutspiegel der Substanz regelmäßig kontrolliert werden.

Eine weitere Nebenwirkung von Cyclosporin A ist beispielsweise das Auftreten von Zittern, meist jedoch nur zu Beginn der Behandlung und bei hohen Blutspiegeln. Oft wird auch beobachtet, dass die Körperbehaarung zunimmt und das Zahnfleisch sich verändert. Diese Nebenwirkungen können sich nach dem Absetzen des Medikaments allerdings wieder zurückbilden.

6.2.3.2. Steroidhormone und Methotrexat

Neben Cyclosporin A werden auch *Glukokortikoide* (wie *Kortison*) und das *Zytostatikum* Methotrexat (MTX) eingesetzt, letzteres allerdings in niedrigeren Dosierungen als bei der Behandlung von Krebserkrankungen. Damit treten die schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie sie von einer Behandlung mit hohen Dosen Methotrexat bekannt sind, nicht auf. Methotrexat kann allerdings zu den Mundschleimhautschädigungen beitragen, die in der Frühphase nach Stammzelltransplantation regelmäßig auftreten.

Im Allgemeinen kann mit den genannten Substanzen in der überwiegenden Zahl der Fälle eine *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* wirksam unterdrückt werden. Führt die Behandlung zunächst nicht zum Erfolg, kann dies durch zwischenzeitlich häufigere Gaben von Glukokortikoiden angestrebt werden.

6.2.3.3. Sonstige Maßnahmen

6.2.3.3.1. Antikörperbehandlung

Wenn die Spender-gegen-Empfänger-Reaktion auch auf diese Maßnahmen nicht anspricht, können bestimmte *Antikörper* (*Anti-Thymozyten-Globulin*, ATG) verabreicht werden, die die *Lymphozyten* des Spenders erkennen und zerstören können.

6.2.3.3.2. T-Zell-Depletion

Eine weitere Methode zur Vorbeugung der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion ist, die für die Krankheit verantwortlichen *T-Lymphozyten* noch vor der Stammzelltransplantation aus dem Transplantat zu entfernen. Diese effektive Maßnahme wird T-Zell-Depletion genannt und vor allem dann eingesetzt, wenn sich Spender und Empfänger in wesentlichen Gewebemerkmale unterscheiden.

Das Verfahren bringt jedoch auch Probleme mit sich, denn die möglichen Abwehrreaktionen zwischen Spender und Empfänger werden nunmehr wieder in Richtung des Empfängers verschoben, was ein erhöhtes Risiko der Transplantatabstoßung zur Folge hat.

6.2.3.3.3. Extrakorporale Photopherese (ECP)

Eine weitere Maßnahme, die zunehmend für die Behandlung der akuten und chronischen GvHD zum Einsatz kommt, ist die *Extrakorporale Photopherese* (ECP). Bei diesem Verfahren werden mittels eines Blutzellseparators (Photopheresegerät) die weißen Blutkörperchen, welche die GvHD verursachen, vom Rest des Blutes getrennt (abzentrifugiert) und mit einem Medikament (8-Methoxypsoralen, Präparat Uvadex®) versetzt.

Anschließend werden diese Zellen speziellen langwelligen *UV-Strahlen* (UVA, ähnlich wie Sonnenlicht) ausgesetzt und dann über den zentralen Venenkatheter zurückgegeben. Medikamente und Strahlen führen zur Zerstörung der krankheitsverursachenden weißen Blutzellen.

Photopherese-Behandlungen werden von Ärzten und Krankenschwestern durchgeführt, welche in diesem Verfahren geschult sind. Sie sind nicht in jeder Klinik möglich. Die Behandlungen erfolgen je nach dem Gesundheitszustand des Patienten ambulant oder stationär.

Die ECP findet an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (entspricht einem Zyklus) statt. Die Zyklen werden alle zwei, später alle vier Wochen wiederholt. Häufig kann durch den Einsatz der ECP die Einnahme von *Glukokortikoiden* zur Therapie der GVHD reduziert oder gar beendet werden.

6.2.3.4. Dauer der Behandlung

Die Behandlung einer *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* muss so lange erfolgen, bis diese eindeutig abgeklungen ist. Dies dauert oftmals mehrere Wochen, bei einer chronischen Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit manchmal auch Jahre. Bei letzterer können weitere, hier noch nicht genannte Therapieverfahren zur Anwendung kommen. Nicht alle schweren Formen der chronischen GvHD sind jedoch behandelbar.

6.3. Nicht-Anwachsen der Stammzellen oder Transplantatabstoßung

In seltenen Fällen (etwa 3-5 %) können trotz der intensiven vorbereitenden Konditionierungsbehandlung ausreichend Immunzellen (*T-Lymphozyten*) im Körper des Patienten (= Transplantat-Empfängers) überleben. Diese Immunzellen können die transplantierten Stammzellen des Spenders als fremd erkennen und bekämpfen.

Es kommt dann entweder gar nicht erst zum Anwachsen der neuen Stammzellen und somit auch nicht zu einer Erholung der Blutbildung (so genanntes Non-Engraftment) oder aber, nach einer Regenerationsphase, zu einer echten Abstoßungsreaktion.

6.3.1. Risikofaktoren

Das Risiko für ein Nicht-Anwachsen oder eine Abstoßung der Spender-Stammzellen ist umso größer, je weniger die Gewebemerkmale (*HLA-Merkmale*) von Spender und Empfänger übereinstimmen. (Das heißt zum Beispiel, dass eine *haploidentische Stammzelltransplantation* mit einem höheren Abstoßungsrisiko verbunden ist als eine HLA-identische oder HLA-kompatible Transplantation durch einen passenden Geschwister- oder Fremdspender.)

Auch bei Stammzellen aus Nabelschnurblut oder einem Transplantat, aus dem zuvor die T-Lymphozyten des Spenders entfernt wurden (T-Zell-Depletion), besteht ein erhöhtes Risiko der Abstoßung. Darüber hinaus kann der Empfänger durch vorangegangene Blutstammzell-



Transfusionen empfindlich auf eine weitere Transfusion reagieren (so genannte HLA-Sensibilisierung).

6.3.2. Symptome

Ein Nicht-Anwachsen oder eine Abstoßung des Transplantats kann der Arzt am *Blutbild* erkennen, zum Beispiel an einem fortdauernden beziehungsweise neu auftretenden Mangel an Blutzellen oder auch an bestimmten Entzündungsparametern im Blut (*C-reaktives Protein*, CRP; *Lymphozytose*). Häufig sind Abstoßungsreaktionen mit Fieber verbunden. Auch Zeichen eines allergischen Schocks (wie Blässe, Schweißausbrüche, Muskelzittern, kalte Haut, Kreislaufbeschwerden bis hin zu Kreislaufversagen) sind möglich.

Meist treten Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten fünfzig Tage nach der Transplantation auf, selten später. Da eine Abstoßungsreaktion schwerwiegend und unter Umständen lebensbedrohlich sein kann, wird das Behandlungsteam frühzeitig Maßnahmen ergreifen, um einer solchen Komplikation entgegenzuwirken.

6.3.3. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung

Folgende Möglichkeiten der Vorbeugung beziehungsweise Behandlung stehen zur Verfügung:

- Liegt von vornherein ein erhöhtes Abstoßungsrisiko vor (zum Beispiel bei einem nicht vollständig passenden Spender), werden bereits im Rahmen der Konditionierungsbehandlung *Antikörper* verabreicht, die sich gegen die *T-Lymphozyten* des Empfängers richten (*Anti-Thymozyten-Globulin*, ATG). Anschließend erfolgen regelmäßige Blutkontrollen (so genannte *Chimärismus-Analysen*), um eine Neubildung von T-Lymphozyten beim Empfänger rechtzeitig zu erkennen [3].
- Wenn es nach der Transplantation zu einer Abstoßungsreaktion kommt und diese rechtzeitig diagnostiziert wird, kann man mit Hilfe von immunschwächenden Medikamenten (zum Beispiel *Kortison*) versuchen, dieser entgegenzusteuern.
- Unter Umständen muss die Transplantation nach einer erneuten Konditionierungsbehandlung wiederholt werden. In der Regel werden dann Stammzellen eines anderen Spenders gegeben.

6.4. Lebervenenverschlusskrankheit (VOD)

Die Lebervenenverschlusskrankheit (englisch: veno-occlusive disease, VOD) ist eine besonders schwerwiegende Komplikation, die in den ersten vier Wochen nach der Stammzelltransplantation auftreten kann. Es handelt sich dabei um eine schwere Leberschädigung.

Ausgelöst wird die Erkrankung durch Medikamente (wie Busulfan), die bei der Konditionierungsbehandlung und auch nach der Transplantation eingesetzt werden. Die Leber als die Entgiftungszentrale des Körpers ist dadurch besonders belastet, so dass es häufig zu Leberfunktionsstörungen kommt. Meist handelt es sich dabei nur um leichte Leberschäden, die sich fast immer vollständig zurückbilden. In selteneren Fällen (5-10 %) tritt eine Venenverschlusskrankheit auf.

Bei der Venenverschlusskrankheit kommt es in der Leber, vermutlich durch eine Schädigung der Blutgefäßwände, zu einem Verschluss kleiner Venen und infolgedessen zu einem Blutstau (so genannte akute Stauungsleber), der zu Lebervergrößerung, einer gestörten Leberfunktion und Zerstörung von Lebergewebe führt. Der Blutstau in der Leber verursacht auch einen Mangel an Blut im großen Körperkreislauf. Die Krankheit führt somit letztlich zu einer enormen Beeinträchtigung des gesamten Blut- und Nährstoffkreislaufs.

Gut zu wissen: Frühzeichen einer VOD ist die rasche Gewichtszunahme. Das regelmäßige Wiegen des Patienten ist daher sehr wichtig, damit die Krankheit frühzeitig erkannt und behandelt werden kann. Die Krankheit äußert sich zudem durch Schmerzen im (rechten) Oberbauch, Bauchwassersucht (*Aszites*), Gelbsucht und, bei schweren Verläufen, einer gestörten Nierenfunktion. Im *Blutbild* lässt sich die VOD auch an einem akuten Abfall der Blutplättchen erkennen, der durch einen erhöhten Abbau in der Milz verursacht wird.

Eine Venenverschlusskrankheit lässt sich meist gut mit Medikamenten behandeln. Ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn erhöht den Erfolg der Therapie. Wenn die Krankheit überstanden ist, erholt sich die Leber in der Regel wieder vollständig. Sehr schwere Krankheitsverläufe sind allerdings lebensbedrohlich und können auch tödlich enden.

6.5. Rückfall der Erkrankung (Rezidiv)

Auch wenn die Stammzelltransplantation bei bestimmten Krankheiten oder Krankheitsstadien die bestmögliche oder unter Umständen auch die einzige erfolgversprechende Behandlungsform darstellt, ist sie keine Garantie für eine dauerhafte Heilung des Patienten von seiner Erkrankung.

Denn auch nach einer Stammzelltransplantation kann ein Krankheitsrückfall (Rezidiv) auftreten. Wie hoch das Rückfallrisiko ist, hängt unter anderem von der Art der Grunderkrankung und dem Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation ab.

Jeder Rückfall, der nach einer Stammzelltransplantation auftritt, stellt eine lebensbedrohliche Komplikation dar. Das Behandlungsteam wird den Patienten daher nach der Transplantation genau überwachen und gegebenenfalls bestimmte Maßnahmen ergreifen, um ein drohendes *Rezidiv* frühzeitig zu erkennen und / oder abzuwenden.

Welche Art der Maßnahmen zur Rezidivüberwachung beziehungsweise -vorbeugung in Frage kommt, richtet sich unter anderem nach der Art der Transplantation. In Frage kommen zum Beispiel die **Chimärismus-Untersuchung** und die **Bestimmung der minimalen Resterkrankung** (MRD) [3].

6.5.1. Chimärismus-Untersuchung

Nach einer allogenen Stammzelltransplantation eignet sich die so genannte *Chimärismus-Analyse* um festzustellen, wie viele der Blutzellen vom neuen *Knochenmark* gebildet werden, also in welchem Ausmaß das neue Knochenmark funktioniert. Dabei wird der Spenderanteil im Blut untersucht.



Die Überwachung des Chimärismus nach allogener Blutstammzelltransplantation ist ein wichtiges diagnostisches Verfahren, nicht nur um frühzeitig ein Transplantatversagen, sondern auch ein Rezidiv der Grunderkrankung zu erkennen. Der Chimärismus kann im peripheren Blut oder direkt im Knochenmark bestimmt werden.

Für den Fall, dass sich eine komplette *autologe* Regeneration einstellt, das heißt, dass die Blutbildung wieder komplett vom eigenen Knochenmark übernommen wird, muss unter Umständen eine erneute Stammzelltransplantation versucht werden. Dies gilt auch im Rezidivfall.

Wie gut die Aussichten auf eine dauerhafte Heilung nach einem Rückfall jedoch sind, hängt von der Art der Grunderkrankung, der Art des Rezidivs und dem Zeitpunkt des Rezidivauftritts ab. In der Regel gilt, dass die Aussichten umso schlechter sind, je früher das Rezidiv nach der Erstbehandlung auftritt und je aggressiver die Krebserkrankung ist.

6.5.2. Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD)

Je nach Grunderkrankung erfolgt außerdem eine Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) [siehe *minimale Resterkrankung*]. Wenn sich bei diesen Untersuchungen noch Restleukämiezellen oder ein zu hoher Anteil an Empfänger-Blutzellen nachweisen lassen, werden unter Umständen die immunsuppressiven Medikamente abgesetzt und darüber hinaus Spender-Immunezellen (Spender-*Lymphozyten*) verabreicht, um eine *Spender-gegen-Leukämie-Reaktion* hervorzurufen.



7. Welche Spätfolgen gibt es?

Eine hämatopoetische *Stammzelltransplantation* (HSZT), insbesondere die *allogene Stammzelltransplantation*, ist noch immer mit erheblichen akuten Nebenwirkungen und Langzeitfolgen behaftet. Sie sind auf die *Hochdosis-Chemotherapie* und die *Ganzkörper-Bestrahlung* (Konditionierung) sowie auf die Stammzelltransplantation selbst zurückzuführen.

- Durch die allogene Stammzelltransplantation kommt es bei etwa 10 % der Patienten zu einer *chronischen Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (englisch: „Graft-versus-Host-Disease“, abgekürzt: GvHD), die sich gegen verschiedene Organe und Organsysteme richten kann. Betroffen sind hauptsächlich Haut, Leber und der Magen-Darm-Trakt (*siehe Kapitel "Komplikationen"*).
- Aufgrund der Therapie sind auch Schädigungen von Lunge, Herz, Nieren, *Nervensystem*, *Knochenmark* und Muskulatur möglich.
- Besonders gefährdet ist das *Hormonsystem* (endokrine System) des Patienten; es kann teilweise oder komplett ausfallen. Häufig tritt eine Schilddrüsenunterfunktion auf. Nicht selten sind auch Wachstumsverzögerungen (durch eine Störung der Wachstumshormonausschüttung) sowie eine Verzögerung der *Pubertät* (durch beeinträchtigte Bildung von Geschlechtshormonen). Aus diesem Grund ist die langfristige hormonelle Nachsorge von HSZT-Patienten besonders wichtig. Sie umfasst die regelmäßige Untersuchung des Patienten und, gegebenenfalls, eine Behandlung mit entsprechenden Hormonen.
- Die intensive Chemotherapie und die Ganzkörperbestrahlung führen, anders als in der Regel eine Standard-Chemotherapie, oft zu einer bleibenden Unfruchtbarkeit. Insgesamt reagieren die Hoden empfindlicher auf die Behandlung als die Eierstöcke. Dementsprechend ist die Fruchtbarkeit bei männlichen Patienten häufiger eingeschränkt als bei weiblichen. Für männliche Patienten nach Eintritt der Pubertät besteht unter Umständen vor Therapiebeginn die Möglichkeit, Spermien zu sammeln und einzufrieren (so genannte *Kryokonservierung*).
- Etwa 20-25 % der Patienten entwickeln fünf bis zehn Jahre nach der Ganzkörperbestrahlung eine Trübung der Augenlinse, einen grauen Star (Katarakt). Wenn dieser zu einer stärkeren Sehbehinderung führt, kann er wie bei älteren Menschen durch eine ambulante Operation leicht behoben werden.
- Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko, dass zu einem späteren Zeitpunkt eine zweite bösartige *Tumorerkrankung* eintritt. Das Risiko ist bei einer Kombination von Chemo- und Strahlentherapie höher als bei alleiniger Chemotherapie [4] [5]. Auch eine chronische Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (GvHD) begünstigt die Entstehung von Zweittumoren, denn sie führt zu einer anhaltenden Beeinträchtigung des *Immunsystems*. Vor allem Zweitkrebserkrankungen der Haut spielen hier eine Rolle.
- Durch die Stammzelltransplantation können sich zudem Störungen des Zuckerstoffwechsels, des Geschmackssinns sowie psychische Beeinträchtigungen einstellen.



Weitere, allgemeine Informationen zu möglichen Spätfolgen an Organen oder Organsystemen (wie Fortpflanzungsorgane, Niere, Herz) erhalten Sie in unserer Patienteninformation zum Thema „[Spätfolgen - Betroffene Organe](#)“.

Basisliteratur

Leiper A Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood, British J Haematol 2002, 118:3-43, 12100125 pubmed

Brennan BM, Shalet SM Endocrine late effects after bone marrow transplant, British J Haematol 2002; 118: 58-66, 12100128 pubmed



8. Überblick über das blutbildende System

8.1. Stammzellen

Blutstammzellen (hämatopoetische Stammzellen, HSZ) sind Vorläuferzellen der blutbildenden Zellen. Sie verfügen über zwei wesentliche Eigenschaften:

- a. Sie können sich selbst erneuern.
- b. Sie können zu Zellen der verschiedenen Blutzellreihen ausreifen.

Aufgrund dieser Eigenschaften werden Blutstammzellen auch "pluripotente" Zellen genannt. Sie befinden sich im *Knochenmark* (nicht zu verwechseln mit dem Rückenmark, welches ein Teil des zentralen Nervensystems ist und mit der Blutbildung nichts zu tun hat).

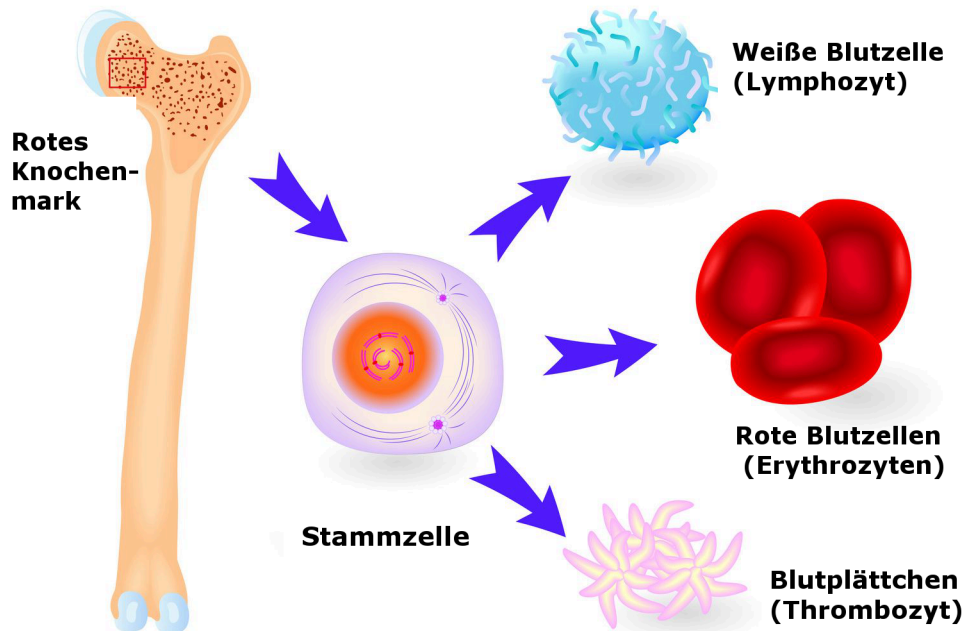
Das Knochenmark ist ein weiches, schwammartiges Gewebe im Inneren vieler Knochen (Wirbelkörper, Becken-, Oberschenkelknochen, Rippen, Brustbein, Schulterblatt, Schlüsselbein). Dort bilden die Blutstammzellen einen Stammzell-Vorrat, den so genannten Stammzell-Pool.

Gut zu wissen: Im Beckenknochen ist das Knochenmark nur durch eine relativ dünne Knochenschicht von der Haut getrennt. Aus diesem Grund kann aus diesem Knochen ohne wesentliche Risiken Knochenmark für Untersuchungszwecke und zur Transplantatgewinnung entnommen werden (Beckenkammstanze, Beckenkammpunktion).

8.2. Differenzierung

Jede Stammzelle kann viele Millionen von Nachkommen bilden. Diese reifen heran, um die natürlich absterbenden, lebensnotwendigen Blutzellen – mehrere Milliarden am Tag – regelmäßig wieder zu ersetzen.

Stammzellen und Blutbildung (Hämatopoese)



Wenn der Reifungsprozess einer Stammzelle begonnen und eine bestimmte Richtung eingeschlagen hat, zum Beispiel in die Zellreihe der roten Blutkörperchen, dann geht sie allmählich als Vorratzzelle verloren. Ihre weitere Zukunft ist vorprogrammiert und sie kann sich nicht mehr in eine andere Richtung, zum Beispiel in die Zellreihe der weißen Blutkörperchen, entwickeln. Dieser Entwicklungsprozess wird *Differenzierung* genannt.

Nach heutigem Wissen sind verschiedene wachstumsstimulierende Faktoren, so genannte *Zytokine*, mit unterschiedlichen Mechanismen an der Differenzierung der Blutstammzellen beteiligt. Manche dieser Zytokine, beispielsweise *G-CSF* (engl.: "growth-colony-stimulating-factor"), *Erythropoetin* und *Thrombopoetin*, können bereits künstlich hergestellt werden. In der Transplantationsmedizin können sie zur Stimulation des *Knochenmarks*, also zur Anregung der Stammzellendifferenzierung eingesetzt werden.

Wenn die Blutzellen ausgereift sind, gelangen sie aus dem Knochenmark in das in unseren Blutgefäßen fließende Blut. Dieses "periphere Blut" setzt sich aus einem flüssigen Anteil (*Blutplasma*) und aus den Blutzellen zusammen. Es werden drei Hauptgruppen von Blutzellen unterschieden:

- rote Blutkörperchen (Erythrozyten)
- weiße Blutkörperchen (Leukozyten)
- Blutplättchen (Thrombozyten)

8.3. Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)

Die roten Blutkörperchen, auch rote Blutzellen oder *Erythrozyten* genannt, bilden den Hauptanteil an den Zellbestandteilen des Blutes. Sie machen 99 % aller Blutzellen aus. Die roten Blutzellen und der in ihnen enthaltene rote Blutfarbstoff, das *Hämoglobin*, geben dem Blut seine rote Farbe.

Die wichtigste Aufgabe der Erythrozyten ist es, den Sauerstoff von der Lunge in die Organe und Gewebe des Körpers zu transportieren. Wenn die Zahl der roten Blutkörperchen verringert ist (Anämie), erhalten Körperorgane nicht genügend Sauerstoff. Leistungsminderung, Müdigkeit und Kurzatmigkeit bei nur geringen Belastungen können die Folge sein.

Um die Erythrozytenfunktion zu überprüfen, wird nicht in erster Linie die Zahl der Zellen im Blut untersucht; entscheidend sind vielmehr ihr Volumen, der so genannte *Hämatokrit* (abgekürzt: "Hk-Wert"), und die Menge des Hämoglobins, das sie enthalten (abgekürzt: "Hb-Wert"). Wenn diese Werte deutlich sinken und Zeichen einer *Anämie* auftreten, kann eine Übertragung (Transfusion) von Erythrozytenkonzentraten (abgekürzt: "EK-s") notwendig sein, um die fehlenden Blutzellen zu ersetzen. Je nach Ursache der Anämie kann in manchen Fällen auch die Gabe von *Erythropoetin* angezeigt sein. Die Substanz regt die Bildung roter Blutkörperchen an.

8.3.1. Blutgruppenmerkmale

Die *Erythrozyten* tragen an ihrer Oberfläche die so genannten Blutgruppenmerkmale (Blutgruppenantigene). Es handelt sich dabei um bestimmte Strukturen (zum Beispiel Eiweiß-Zucker-Moleküle), die – je nach *Blutgruppe* – charakteristisch sind und die man von den Eltern geerbt hat. Beim Menschen unterscheidet man unter anderem die Blutgruppen A, B, AB und 0 (Null).

Gut zu wissen: Ein Mensch mit Blutgruppe A trägt auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen das Antigen A. Bei Blutgruppe B befindet sich auf der Erythrozytenoberfläche das Antigen B. Menschen mit der Blutgruppe AB haben auf ihren roten Blutzellen Antigen A und Antigen B. Blutgruppe Null bedeutet, dass der Mensch weder Antigen A noch B hat.

Im *Blutplasma* jedes Menschen befinden sich bestimmte Abwehrzellen, die *Antikörper* gegen fremde Blutgruppen-Antigene bilden. Wenn solche Blutgruppen-Antikörper mit fremden Antigenen in Kontakt kommen, binden sie sich an diese und können so eine Abwehr- und damit Unverträglichkeitsreaktion auslösen. Experten sprechen auch von einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Kein Mensch hat Antikörper gegen die Antigene seiner eigenen Blutgruppe. Aber:

- Menschen mit der Blutgruppe A haben Antikörper gegen Blutgruppe B (Anti-B).
- Menschen mit der Blutgruppe B haben Antikörper gegen Blutgruppe A (Anti-A).
- Menschen mit der Blutgruppe Null haben Antikörper gegen die Blutgruppen A und B.
- Menschen mit der Blutgruppe AB haben keine Blutgruppenantikörper.

Bevor Erythrozytenkonzentrate (und ebenso Leukozyten- und Thrombozytenkonzentrate) von Spendern mit der Blutgruppe A, B oder AB übertragen (transfundiert) werden, muss der Arzt mit



Hilfe einer einfachen labortechnischen Methode, der so genannten *Kreuzprobe*, sicherstellen, dass die Blutgruppe des Empfängers mit der des Spenders übereinstimmt.

Gut zu wissen: Blutprodukte der Blutgruppe Null nennt man auch "Universalspenderblut", da gegen dieses Blutgruppenmerkmal keine Antikörper existieren. (zur Erinnerung: Erythrozyten mit der Blutgruppe Null besitzen weder Antigen A noch B auf ihrer Oberfläche. Dadurch kann es auch zu keiner Antigen-Antikörper-Reaktion kommen). „Universalempfänger“ für Erythrozytenkonzentrate sind Menschen mit Blutgruppe AB, da ihr Blutplasma keine Antikörper gegen Erythrozyten anderer Blutgruppen enthält

8.3.2. Blutgruppenwechsel

Im Rahmen einer allogenen *Stammzelltransplantation* (SZT) ist es für viele Betroffenen überraschend, dass zwar die Gewebemerkmale von Spender und Empfänger übereinstimmen müssen, nicht aber deren Blutgruppenmerkmale (Blutgruppenantigene). Das heißt, dass Patient und Spender völlig unterschiedliche *Blutgruppen* haben können.

Erhält der Patient Blutstammzellen von einem Spender mit anderer Blutgruppe, so kommt es im Verlauf der Transplantation zu einem langsamen Wechsel der Blutgruppenmerkmale. Etwa sechs Monate nach der Stammzelltransplantation weist der Patient schließlich die Blutgruppe des Stammzellspenders auf. Wenn während der Übergangszeit eine Bluttransfusion notwendig ist, muss Blut der Blutgruppe Null übertragen werden, damit keine Unverträglichkeitsreaktionen auftreten können.

Achten Sie gemeinsam mit dem Transplantationsteam darauf, dass Ihr Kind bei Bedarf und zum gegebenen Zeitpunkt einen neuen Blutgruppenausweis erhält.

8.4. Blutplättchen (Thrombozyten)

Die Blutplättchen, auch *Thrombozyten* genannt, machen gemeinsam mit den weißen Blutkörperchen (Leukozyten) lediglich 1 % aller Blutzellen aus. Sie sind hauptsächlich für die *Blutgerinnung* und somit für die Blutstillung verantwortlich. Die Thrombozyten sorgen dafür, dass bei einer Verletzung die Wände der Blutgefäße innerhalb kürzester Zeit abgedichtet werden und somit die Blutung zum Stillstand kommt. Sie erfüllen diese Aufgabe im Zusammenwirken mit bestimmten Gerinnungsfaktoren, die im *Blutplasma* enthalten sind.

Wenn die Zahl der Thrombozyten im Blut stark abfällt, bedeutet dies, dass die Gefahr für Blutungen erhöht ist. Hinweise auf eine erhöhte Blutungsgefährdung durch Blutplättchenmangel, beispielsweise im Rahmen einer *Chemotherapie*, sind kleine punktförmige Haut- oder Schleimhautblutungen. Durch die Übertragung (Transfusion) von Blutplättchen (Thrombozytenkonzentrat, abgekürzt: "TK-s") kann in den meisten Fällen eine ausreichende Thrombozytenzahl aufrecht erhalten werden.

Bei Patienten, die schon viele *Transfusionen* erhalten haben, kann es gelegentlich zu einer so genannten „Sensibilisierung“ gegen die Oberflächenmerkmale fremder Thrombozyten kommen. Sensibilisierung bedeutet in diesem Zusammenhang, dass der Körper des Patienten



Antikörper gegen diese Art von Thrombozyten gebildet hat. Dies hat wiederum zur Folge, dass die übertragenen Thrombozytenkonzentrate nach der Transfusion schnell wieder abgebaut werden und daher nur in geringem Maße ihre Aufgabe erfüllen können. In solchen Fällen werden Thrombozyten von ausgewählten Spendern transfundiert, deren Gewebemuster eng mit dem des Patienten übereinstimmt.

Wenn die Thrombozytenzahl nach einer Transfusion nur geringfügig ansteigt, muss dies jedoch nicht in jedem Fall auf eine Sensibilisierung hindeuten. In vielen Situationen, die im Rahmen einer *Stammzelltransplantation* auftreten können, beispielsweise bei *Infektionen* oder Schleimhautschäden, werden Thrombozyten einfach schneller verbraucht, so dass entsprechend häufiger Thrombozytenkonzentrat transfundiert werden muss.

8.5. Weiße Blutkörperchen (Leukozyten)

Die weißen Blutkörperchen oder *Leukozyten* machen gemeinsam mit den Blutplättchen lediglich 1 % aller Blutzellen aus. Sie werden – abhängig von ihren Aufgaben – in weitere Untergruppen aufgeteilt: Mit einem Anteil von 60 bis 70 % am stärksten vertreten sind die so genannten *Granulozyten*; 20 bis 30 % sind *Lymphozyten* und 2 bis 6 % *Monozyten* („Fresszellen“). Diese Unterteilung und auch die Auszählung erfolgt im Blutaussstrich durch mikroskopische Betrachtung der Blutzellen nach einer speziellen Anfärbung (*Differentialblutbild*).

8.5.1. Granulozyten

Die *Granulozyten* sind wesentlich für die Abwehr von *Infektionen*, insbesondere von *Bakterien* und Pilzen. Je nach ihrem Färbeverhalten unterscheidet man basophile, eosinophile und neutrophile Granulozyten.

Die Zahl der Granulozyten im peripheren Blut spielt allgemein bei der Krebsbehandlung eine wesentliche Rolle. Nach allgemeiner Erfahrung kann man davon ausgehen, dass der Patient bei einer Granulozytenzahl von unter 500 bis 1000 pro Mikroliter deutlich gefährdet ist, auch durch Krankheitserreger, die für einen gesunden Menschen harmlos sind.

Gut zu wissen: Im Rahmen einer *Stammzelltransplantation* nennt man die Zeit, in der die Granulozytenzahlen des Patienten entsprechend erniedrigt sind, *Aplasi*phase. Während dieser Phase ist es wichtig, dass der Patient vor *Infektionen* geschützt wird. Diese Vorbeugung wird durch Isolationsmaßnahmen und durch Behandlung mit *Antibiotika* erzielt, bis die Granulozytenzahlen wieder ansteigen.

8.5.2. Monozyten

Monozyten sind Blutzellen, die in die Gewebe wandern und dort als „große Fresszellen“ (*Makrophagen*) Krankheitserreger, Fremdkörper und abgestorbene Zellen aufnehmen



und beseitigen. Außerdem präsentieren sie Teile der aufgefressenen und verdauten Organismen auf ihrer Oberfläche und regen auf diese Weise die *Lymphozyten* zur *Immunabwehr* an.

8.5.3. Lymphozyten

Die dritte Untergruppe der weißen Blutkörperchen sind die *Lymphozyten*. Diese Blutzellen lassen sich nicht nach ihrem Aussehen, jedoch nach ihren Aufgaben weiter unterteilen. Mit Hilfe bestimmter (immunologischer) Labormethoden werden *T-Lymphozyten*, *B-Lymphozyten* sowie einigen weitere, seltenere Untergruppen unterschieden.

Bei einer Stammzelltransplantation spielen insbesondere die T-Lymphozyten eine bedeutende Rolle: Ihre Hauptaufgabe ist zum einen die Bekämpfung von *Virusinfektionen*, zum anderen die Unterscheidung zwischen fremden und eigenen Körperzellen. Somit sind die T-Lymphozyten die Zellen, die wesentlich sowohl für eine Abstoßung des Transplantats als auch für eine Reaktion der Spenderzellen gegen den Organismus des Empfängers (*Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit*, GvHD) verantwortlich sind.

8.5.4. T-Helferzellen, T-Killerzellen und T-Suppressorzellen

Eine Abwehrreaktion des Körpers (Immunantwort) läuft in mehreren Schritten und unter Beteiligung verschiedener Arten von *T-Lymphozyten* (T-Zellen) ab:

- a. Zunächst erkennen so genannte "T-Helferzellen" die eingedrungenen fremden Zellen, also beispielsweise Krankheitserreger oder fremde menschliche Körperzellen. Sie regen daraufhin die Bildung von "T-Killerzellen" an.
- b. Die T-Killerzellen spüren den Eindringling auf und zerstören ihn.
- c. Sobald die Killerzellen erfolgreich waren, sorgen so genannte "T-Suppressorzellen" dafür, dass die Immunantwort unterdrückt und beendet wird.
- d. Die T-Helferzellen haben noch eine weitere Fähigkeit: Sie können die Tätigkeit von *B-Lymphozyten* anregen, indem sie diesen die Eigenschaften der fremden Zellen (Antigene) präsentieren.
- e. Die B-Lymphozyten können daraufhin gezielt *Antikörper* produzieren.
- f. Die Antikörper wiederum binden an die körperfremden Strukturen (Antigene) und aktivieren eine Gruppe bestimmter Eiweiße im Blut (das so genannte Komplementsystem) dazu, die fremde Zelle zu attackieren und aufzulösen.
- g. Sobald diese Auflösung (Lyse) beendet ist, nähern sich andere weiße Blutkörperchen (*Makrophagen*, *Monozyten*), die die Abfallprodukte der Lyse beseitigen.
- h. Gleichzeitig beenden die T-Suppressorzellen die Antikörperproduktion.

Der Mensch produziert im Laufe seines Lebens Millionen von Antikörper durch die Tätigkeit der B-Lymphozyten. Sobald einmal ein bestimmter Antikörper als Reaktion auf eine bestimmte



Fremdzelle produziert wurde, kann er sich über mehrere Jahre im Blutkreislauf aufhalten und dadurch vor einer erneuten "Attacke" durch diese bestimmte Zellart schützen.

Während die *Transfusion* von *Erythrozyten* und *Thrombozyten* heute technisch kein Problem mehr darstellt, stehen für den Ersatz von Leukozyten im Falle einer Mangelsituation noch keine vergleichbaren Verfahren zur Verfügung.

Die Gabe von künstlich hergestellten Wachstumsfaktoren (Zytokinen) kann in bestimmten Situationen helfen, die *Stammzell-Differenzierung* im Knochenmark zu beschleunigen. Die *Aplasiaphase* (nach einer Stammzelltransplantation) kann aber mit den derzeit verfügbaren Techniken nicht verhindert werden. Möglicherweise können in Zukunft Verfahren zur Vermehrung von Stammzellen und Vorläuferzellen außerhalb des Körpers (so genannte "Ex-vivo-Expansionen") dazu beitragen, diese Aplasiaphase weiter zu verkürzen.

8.6. HLA-Merkmale

Jedes Lebewesen erbt bestimmte körperliche Eigenschaften von seinen Vorfahren. Manche dieser erblichen Eigenschaften, beispielsweise die Haut- oder Augenfarbe, sind für jedermann mit dem bloßen Auge erkennbar. Andere vererbte Merkmale wiederum, wie die *Blutgruppe* und die *HLA*-Merkmale, müssen mit Hilfe bestimmter labortechnischer Methoden nachgewiesen werden.

Der Begriff "*HLA-System*" steht für "human leukocyte-antigen system" – das ist die englische Bezeichnung für das Zusammenwirken verschiedener erblicher Merkmale auf den *Leukozyten* des Menschen. Diese Merkmale bestehen aus vielen verschiedenen Kombinationen von Paaren zahlreicher Eiweiße (HLA-Antigene), die sich an unterschiedlichen Orten (genannt A, B, C, E, DP, DQ, DR) auf der Oberfläche der weißen Blutkörperchen befinden.

Von den Orten HLA-A, HLA-B und HLA-DR weiß man, dass sie eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Infektionserregern und körperfremden Stoffen spielen (Letzteres zeigt sich zum Beispiel auch als Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion bei der allogenen *Stammzelltransplantation*). Ein Partner eines solchen Eiweißpaares wird jeweils von der Mutter, der andere vom Vater vererbt.

Zum heutigen Zeitpunkt sind ungefähr 20 verschiedene HLA-A, 50 verschiedene HLA-B- und 20 verschiedene HLA-DR-Antigene bekannt. Da jeder Mensch über zwei dieser Antigene an jedem HLA-Ort verfügt, kann man sich kaum vorstellen, wie viele Kombinationen (mehr als 600 Millionen) von HLA-Antigenen in der Gesamtbevölkerung theoretisch möglich sind.

Um bei einer allogenen Stammzelltransplantation Abstoßungsreaktionen vorzubeugen, wird der richtige, also "passende" Spender durch eine so genannte Gewebe-Typisierung (*HLA-Typisierung*) ermittelt.

8.7. CD34-Antigen und Stammzellzählung

Im *Knochenmark* kann noch eine weitaus größere Zahl von Blutzellen unterschieden werden. Es handelt sich hierbei um unreife Vorläuferzellen aller zuvor beschriebenen Zellen des peripheren Blutes.



Die unreifsten Zellen des Knochenmarks sind die mehrfach erwähnten *Blutstammzellen*, aus denen sich alle Zellen des peripheren Blutes entwickeln. Gerade wegen ihrer Unreife können diese Zellen allerdings nicht aufgrund ihres Aussehens allein bestimmt werden. Mit einer *immunologischen* Methode, nämlich dem Nachweis eines bestimmten Eiweißes auf den Stammzellen – dem so genannten CD34-Antigen – ist es jedoch möglich, deren Anzahl ungefähr abzuschätzen.

Dies ist besonders bei der Transplantation von Stammzellen aus dem peripheren Blut von Bedeutung, da durch die Bestimmung der CD34-positiven Zellen sichergestellt werden kann, dass das Transplantat eine ausreichende Menge an Stammzellen enthält. Vor der Transplantation von Stammzellen aus dem Knochenmark ist dieser Nachweis nicht zwingend. Hier reicht es in der Regel, die Gesamtzahl aller kernhaltigen Zellen zu bestimmen.



Literaturverzeichnis

- [1] Ottinger HD et al „Empfehlungen zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Transplantation von Knochenmark und peripheren Blutstammzellen“, *Leitlinien und Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik* 1999, <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/056-002.htm> uri
- [2] Ebell W „Hämatopoetische Stammzelltransplantation. in: Gardner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J:“, *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer-Verlag*, 2006, 66-85, 3540037020 isbn
- [3] Bader P, Bornhäuser M, Grigoleit G-U, Kröger N „Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) - Allogene Stammzelltransplantation“, *Onkopedia Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen* 2016, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monitoring-chimaerismusanalysen-und-bestimmung-der-minimalen-resterkrankung-mrd/@@view/html/index.html> uri
- [4] Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, Neglia JP, Robison LL „New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors.“, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003 Apr 1;21(7):1352-8, 12663726 pubmed
- [5] Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G, Möricke A, Henze G, von Stackelberg A, ALL-REZ BFM Study Group „Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood.“, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2008 ;44(2):257-68, 17981026 pubmed



Glossar

akute lymphoblastische Leukämie	Lymphoblastenleukämie, überwiegende Leukämieform des Kindes- und Jugendalters
akute myeloische Leukämie	Myeloblastenleukämie, zweithäufigste Leukämieform des Kindes- und Jugendalters
allogen	hier: Spende zwischen zwei Menschen; die griechische Silbe „allos-“ bedeutet „anders“, „verschieden“; genetisch unterschiedliche Individuen der gleichen Art
allogene Stammzelltransplantation	Übertragung von Stammzellen von einem Spender auf einen Empfänger. Voraussetzung für eine allogene Transplantation ist, dass die Gewebemerkmale von Spender und Empfänger weitestgehend übereinstimmen. Die Stammzellen werden aus dem Blut oder Knochenmark gewonnen.
ambulant	nicht-stationäre medizinische Versorgung: Der Patient bleibt für Diagnose- und/oder Behandlungsmaßnahmen nicht über Nacht in der medizinischen Einrichtung, sondern kann am selben Tag wieder nach Hause gehen.
Anämie	Blutarmut; Verminderung des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin) und/oder des Anteils der roten Blutkörperchen (Hämatokrit) im Blut unter den für ein bestimmtes Alter typischen Normwert. Zeichen einer Anämie sind z.B. Blässe, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläppheitsgefühl.
Anästhesist	Facharzt, der u.a. für die Vorbereitung und Durchführung von Narkosemaßnahmen (Voll- und Teilnarkosen), für die Überwachung im Aufwachraum nach einer Operation, für die Schmerztherapie bei akuten und chronischen Schmerzen, für Intensivmedizin und Notfallmedizin zuständig ist.
Anti-Thymozyten-Globulin	Antikörper, der sich gegen T-Lymphozyten richtet und dadurch das Immunsystem unterdrückt. ATG kann im Rahmen einer allogenen (Stammzell-)Transplantation dem Patienten verabreicht werden, um eine Abstoßung des empfangenen Transplantats zu verhindern. Das in der Medizin eingesetzte Anti-Thymozyten-Globulin wird vom Pferd oder Kaninchen gewonnen.
Antibiotika	natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien, Pilzen, Algen, Flechten und höheren Pflanzen, die eine (z.T. spezifisch) wachstumshemmende oder zelltötende Wirkung gegen kleinste Krankheitserreger und andere Zellen haben und deshalb als



	<p>Medikamente bei der Behandlung von Infektions- und/oder Krebserkrankungen eingesetzt werden;</p>
Antibiotikum	<p>Antibiotika sind natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien, Pilzen, Algen, Flechten und höheren Pflanzen, die eine (z.T. spezifisch) wachstumshemmende oder zelltötende Wirkung gegen kleinste Krankheitserreger und andere Zellen haben und deshalb als Medikamente bei der Behandlung von Infektions- und/oder Krebserkrankungen eingesetzt werden</p>
Antigen	<p>Substanz, die von außen kommt und dem Körper fremd erscheint; sie regt das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern an und kann eine allergische Reaktion auslösen.</p>
Antikörper	<p>Eiweiße (Proteine) aus der Gruppe der Globuline, die das körpereigene Immunsystem als Abwehrreaktion auf eingedrungene Fremdstoffe bzw. fremdartige Strukturen (Antigene) bildet. Die Antikörper binden gezielt an diese Antigene und führen (auf verschiedene Weise) zur Beseitigung des Fremdkörpers. Antikörper werden von einer Gruppe der weißen Blutzellen, den B-Lymphozyten, produziert, die im Stadium der Antikörperproduktion als "Plasmazellen" bezeichnet werden.</p>
Antimykotika	<p>Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen, die durch Pilze verursacht werden</p>
Aplasie	<p>Unter Aplasie versteht man den Umstand, dass zwar die Anlage eines Gewebes oder Organes vorhanden ist, jedoch keine Entwicklung desselben erfolgt.</p>
aplastische Anämie	<p>Versagen der Knochenmarksfunktion mit stark eingeschränkter Bildung bestimmter weißer Blutzellen (Granulozyten) sowie roter Blutzellen und Blutplättchen; Kennzeichen sind erhöhte Blutungs- und Infektneigung sowie Blutarmut (Anämie). Patienten mit aplastischer Anämie haben ein erhöhtes Risiko, an einer akuten myeloischen Leukämie zu erkranken. Die aplastische Anämie kann angeboren (z.B. Fanconi-Anämie) oder erworben sein.</p>
Aszites	<p>krankhafte Flüssigkeitsansammlung in der freien Bauchhöhle; größere Flüssigkeitsmengen machen sich durch eine schmerzlose Schwellung des Bauches bemerkbar. Hervorgerufen wird eine Aszites dadurch, dass Flüssigkeit aus den Blutgefäßen in die Bauchhöhle übertritt. Die Ursache dafür können verschiedene Krankheiten sein, zum Beispiel Tumorerkrankungen mit Befall des Bauchraumes oder eine Bauchfellentzündung.</p>



Autoimmunkrankheit	Krankheit, bei der sich das Immunsystem gegen körpereigenes Gewebe richtet; Der Begriff "Autoimmunkrankheit" umfasst eine große Anzahl von Erkrankungen, die alle durch eine ähnliche Entstehung gekennzeichnet sind. Das Abwehrsystem des Menschen (Immunsystem) spielt dabei eine zentrale Rolle. Es schützt den Organismus vor äußeren Einflüssen, wie Viren, Bakterien und anderen Fremdstoffen. Bei Autoimmunkrankheiten kommt es aus unterschiedlichen Gründen zu einer Ausrichtung des Abwehrsystems gegen körpereigenes Gewebe: Teile des eigenen Körpers werden als „fremd“ angesehen, bekämpft und beseitigt. Autoimmunkrankheiten können, je nach Zielvorgabe, jedes Organ des menschlichen Körpers betreffen. Ein solcher Fehlgriff des Abwehrsystems besteht ohne Behandlung in der Regel lebenslang und kann zur vollständigen Zerstörung des betroffenen Organs führen.
autolog	Die griechische Silbe „auto-“, bedeutet „selbst“; übereinstimmend, vom selben Individuum.
autologe Stammzelltransplantation	(Rück-)Übertragung von Blutstammzellen, z.B. nach einer Chemo- oder Strahlentherapie; der Patient erhält dabei eigene Zellen zurück, die ihm zuvor aus Knochenmark oder Blut entnommen wurden (Eigenspende).
B-Lymphozyten	Unterform der Lymphozyten; entwickeln sich im Knochenmark (englisch: bone marrow) und sind für die Erkennung von Krankheitserregern und die Bildung von Antikörpern verantwortlich.
Bakterien	kleinste Lebewesen, die aus einer einzigen Zelle ohne Zellkern bestehen und zahlreiche Krankheiten (bakterielle Infektionen) auslösen können; diese kann man allerdings größtenteils erfolgreich mit Antibiotika behandeln.
Bestrahlung	kontrollierte Anwendung ionisierender Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen
Beta- (β)-Thalassämie	Erbliche Erkrankung der roten Blutkörperchen, die durch eine Veränderung des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin gekennzeichnet ist. Bei der β-Thalassämie wird eine der Eiweißketten des Hämoglobins, die β-Globinkette-, nicht oder nur eingeschränkt gebildet. Die roten Blutkörperchen sind als Folge dieser Mutation entweder gar nicht lebensfähig oder viel kleiner als normal und enthalten weniger roten Blutfarbstoff. Die Patienten leiden an den Folgen des Sauerstoffmangels. Es gibt verschiedene Schweregrade der Krankheit. Menschen mit der



schwersten Form der β -Thalassämie (Thalassämia major) sind nur durch regelmäßige Bluttransfusionen lebensfähig.

Blutbild	Blutanalyse zur Bestimmung der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des Blutes in einer Blutprobe: Untersucht werden u.a. die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen, der Hämoglobingehalt (Hb-Wert) des Blutes und der Volumenanteil der roten Blutkörperchen am Gesamtblut (Hämatokrit). Das "große Blutbild" beinhaltet zusätzlich ein so genanntes Differentialblutbild, bei dem speziell die weißen Blutzellen genauer auf ihre Zusammensetzung (prozentuale Anteile der verschiedenen Unterformen) und ihr Aussehen überprüft werden.
Blutgerinnung	phasenweises Erstarren des flüssigen Blutes; eine intakte Blutgerinnung ist z.B. wichtig bei der Blutstillung und Wundheilung während bzw. nach Operationen. Der Vorgang der Blutgerinnung ist vom Gleichgewicht vieler verschiedener Faktoren (Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenfaktoren) abhängig. Eine herabgesetzte Blutgerinnung führt zu erhöhter Blutungsneigung und/oder verlängerter Blutungszeit (z.B. nach einer Verletzung). Eine erhöhte Blutgerinnung kann z.B. Thrombosen verursachen.
Blutgruppe	erbliche, meist stabile, auf den Zellwänden von Blut- und anderen Gewebezellen befindlichen Struktureigenschaften (Blutgruppenantigene) von Blutbestandteilen (z.B. ABNull-Blutgruppen);
Blutplasma	Bestandteil (etwa 60 %) des Blutes; gelblich-weiße Flüssigkeit, die sich v.a. aus Wasser (etwa 90 %), Eiweißen, Salzen, Spurenelementen und Vitaminen zusammensetzt
Blutstammzellen	Vorläuferzellen aller Blutzellen; aus ihnen entstehen die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) sowie die Blutplättchen (Thrombozyten) und einige andere Zellen. Dieser Prozess wird als Blutbildung bezeichnet. Die verschiedenen Blutzellen werden im Knochenmark gebildet und von dort teilweise ins Blut ausgeschwemmt.
C-reaktives Protein	Eiweiß, das in der Leber hergestellt wird und eine wichtige Rolle bei (infektiösen und nicht-infektiösen) Entzündungen spielt. Erhöhte CRP-Werte lassen sich im Blut (Serum oder Blutplasma) nachweisen. CRP steigt bei akuten Entzündungen innerhalb von Stunden um das 10- bis 1000-fache an. Wenn die Entzündung vorbei ist, fällt es rasch wieder ab (so genanntes Akut-Phase-Protein). CRP wird auch bei den meisten (Bakterien-)Infektionen



	<p>neu gebildet. Das Protein hilft, tote Zellen, Zelltrümmer und giftige Substanzen aus geschädigtem Gewebe zu entfernen und bindet an körperfremde Strukturen, zum Beispiel von Bakterien und Pilzen.</p>
Chemotherapie	<p>hier: Einsatz von Medikamenten (Chemotherapeutika, Zytostatika) zur spezifischen Hemmung von Tumorzellen im Organismus</p>
Chimärismus-Analyse	<p>Quantitative Messung der Spender- und Empfänger-Leukozyten im Blut oder im Knochenmark nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Die Untersuchung ermöglicht durch die Überwachung der Blutzellbildung, das Anwachsen des Transplantats zu verfolgen. Stammen die gesamten blutbildenden Zellen vom Spender ab, spricht man von einem vollständigen oder kompletten Chimärismus. Chimärismus-Analysen werden vor allem in der Frühphase nach Stammzelltransplantation in regelmäßigen Abständen durchgeführt, zum Einsatz kommen vor allem molekularbiologische Methoden wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR). [Als Chimäre wird in Medizin und Biologie ein Organismus bezeichnet, der aus genetisch unterschiedlichen Zellen/Geweben aufgebaut ist, jedoch ein einheitliches Individuum darstellt.]</p>
chronisch	<p>langsam sich entwickelnd, schleichend, von langer Dauer</p>
Desinfektion	<p>Maßnahme, bei der die Zahl der Infektionserreger (auf Materialien, Gegenständen, Körperteilen) so weit reduziert wird, dass eine Übertragung bzw. Infektion ausgeschlossen werden kann. Eine vollständige Keimreduzierung findet nicht statt. Von 1 Million vermehrungsfähiger Keime überleben 10 (vgl. Sterilisation). Zur Desinfektion können chemische oder physikalische (Wärme, Bestrahlung) Verfahren eingesetzt werden.</p>
Differentialblutbild	<p>Methode zur Zählung und Unterscheidung der verschiedenen Formen weißer Blutkörperchen (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten) in einer Blutprobe, z. B. in einem speziell gefärbten Blutausschlag; ggf. kann auch die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und der Blutplättchen (Thrombozyten) beurteilt werden. Da weiße Blutkörperchen (Leukozyten) ein wichtiger Teil des Immunsystems sind, ermöglichen die Bestimmung der prozentualen Anteile der einzelnen Unterarten und das Aussehen der Zellen Rückschlüsse auf Krankheiten.</p>



Differenzierung	hier: Entwicklung von unreifen Zellen / unreifem Gewebe zu reifen Strukturen mit spezialisierten Aufgaben. Die Differenzierung erfolgt nach einem erblichen Bauplan.
DNA	englische Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure (DNS); sie trägt die Erbinformation und kommt in allen Lebewesen vor. Die DNA enthält die Gene, die die Information für die Herstellung der Ribonukleinsäuren (RNA) bzw. Proteine enthalten. Es handelt sich um ein großes Molekül, bestehend aus zwei zu einem Doppelstrang (Doppelhelix) verdrehten Nukleinsäureketten. Die einzelnen Ketten bestehen aus einer Abfolge von vier verschiedenen Bausteinen (Basen), deren Reihenfolge (Sequenz) den genetischen Code bestimmt.
Echokardiographie	Ultraschalluntersuchung des Herzens zur Überprüfung seiner Leistungsfähigkeit (Herzfunktion); untersucht und beurteilt werden u.a. die Lage bzw. Struktur der Herzklappen und -wände, die Wanddicke des Herzmuskels, die Größe des Herzens und das ausgeworfene Blutvolumen (Pumpfunktion des Herzens).
Elektrokardiographie	Methode zur Registrierung der elektrischen Herzaktivität
Epstein-Barr-Virus	Erreger des Pfeifferschen-Drüsenfiebers
Erythropoetin	in der Niere gebildetes Hormon, das zusammen mit anderen Wachstumsfaktoren die Reifung der Blutzellen kontrolliert und die Bildung der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) beschleunigt; Erythropoetin kann heute gentechnisch hergestellt und als Medikament eingesetzt werden, um die Bildung der Erythrozyten anzuregen.
Erythrozyten	rote Blutkörperchen, die häufigsten Zellen im Blut, sie dienen vor allem dem Sauerstoff-Transport im Organismus; Erythrozyten werden im Knochenmark gebildet (Erythropoese). Für die Bindung und den Transport des in der Lunge aufgenommenen Sauerstoffs ist der rote Blutfarbstoff (Hämoglobin) im Inneren der Erythrozyten verantwortlich. Sind rote Blutkörperchen nicht in ausreichender Menge vorhanden oder, aus Mangel an Hämoglobin, nicht funktionstüchtig, spricht man von einer Anämie, einer Blutarmut.
Extrakorporale Photopherese	eine Form der Apherese, bei der das Blut bzw. bestimmte Blutzellen (zum Beispiel T-Lymphozyten) mit lichtaktivierbaren Medikamenten behandelt wird, welche anschließend mit UV-Licht aktiviert werden; anschließend werden die so behandelten Zellen



	dem Patienten wieder injiziert oder infundiert. Die Lichtaktivierung führt zur irreparablen Schädigung der behandelten Zellen.
Fanconi-Anämie	erbliche Blutbildungsstörung; sie ist u.a. gekennzeichnet durch eine fortschreitende Funktionsstörung des Knochenmarks, die zu einer verminderten Bildung von Blutzellen führt (Knochenmarkinsuffizienz), sowie durch chronische Anämie und ein hohes Krebsrisiko (v.a. für akute myeloische Leukämien). Zu den weiteren Begleiterscheinungen gehören Skelettfehlbildungen (z.B. Kleinwuchs, Fehlbildungen der Daumen und Arme). Die Fanconi-Anämie zählt zu den erblichen Krebsyndromen. Auf zellulärer Ebene zeigt sich eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit; diese führt zu Chromosomenveränderungen und, damit einhergehend, zu Störungen der Zellzykluskontrolle.
G-CSF	Abk. für Granulozyten-stimulierender Faktor: gentechnologisch herstellbarer Wachstumsfaktor, der die Bildung von Granulozyten im Knochenmark fördert und schließlich zu einer Ausschwemmung von Blutstammzellen aus dem Knochenmark in das Blut führt.
Ganzkörperbestrahlung	Bestrahlungsmethode, die den ganzen Körper des Patienten umfasst; oft eingesetzt vor einer allogenen Stammzelltransplantation im Rahmen der vorbereitenden Hochdosistherapie zur Abtötung bösartiger Zellen sowie zur Ausschaltung der Knochenmarkzellen und des Immunsystems. Die Behandlung erfolgt mit ionisierenden Strahlen, die in der Regel in mehreren Fraktionen und über mehrere Tage von außen (perkutan) auf den Körper des Patienten eingestrahlt werden.
Gen	Einheit der Erbinformation im Erbgut der Lebewesen; ein Gen enthält die genetische Information – den Bauplan – für ein bestimmtes Genprodukt (Eiweiß oder RNA). In den meisten Organismen liegt die Gesamtheit aller Gene, das Genom, als Desoxyribonukleinsäurekette (DNS; engl: DNA) vor, die im Zellkern die Chromosomen bildet. Die Information eines Gens wird durch eine bestimmte Reihenfolge der Nukleinsäure-Bausteine Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin vermittelt.
genetisch	die (Ebene der) Vererbung bzw. Gene betreffend; vererbt
Gentherapie	experimentelle Therapieform zur Ausschaltung von genbedingten Fehlfunktionen bzw. zur Wiederherstellung einer normalen Genfunktion bei Erkrankungen, die durch die Ausschaltung oder Bereitstellung eines bestimmten Proteins zu beeinflussen sind



Glukokortikoid	Steroidhormon (Kortikosteroid) mit entzündungshemmender Wirkung. Glukokortikoide werden in der Nebennierenrinde gebildet und nach Anregung durch das Hormon Corticotropin (ACTH) aus der Hirnanhangsdrüse in den Blutkreislauf abgegeben. Sie haben ihre Hauptwirkungen im Zucker- und Fettstoffwechsel sowie beim Abbau von Körpereiweißen.
Granulozyten	Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Leukozyten); sie sind vor allem für die Abwehr von Bakterien und anderen Krankheitserregern (wie Viren, Parasiten und Pilze) zuständig; Granulozyten sind auch an allergischen und entzündlichen Reaktionen sowie an der Eiterbildung beteiligt. Die Granulozyten machen ca. 60-70% der Leukozyten im Blut aus. Aufgrund ihrer unterschiedlich anfärbbaren Körnchen (Granula) und ihrer unterschiedlichen Aufgaben werden sie in drei Unterformen eingeteilt: neutrophile (90%), eosinophile (2-4%) und basophile Granulozyten (bis 1%). Die neutrophilen Granulozyten (kurz: Neutrophile) spielen die wichtigste Rolle bei der Infektabwehr.
Hämatokrit	Anteil aller zellulären Bestandteile am Volumen des Blutes; der Hämatokrit hängt vor allem von der Konzentration der roten Blutzellen (Erythrozyten) ab. Da diese etwa 99 % der Zellbestandteile des Blutes ausmachen, erlaubt die Bestimmung des Hämatokrit-Wertes vor allem Rückschlüsse auf den Anteil der Erythrozyten im Blut.
Hämoglobin	roter Blutfarbstoff in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten); er besteht aus einem eisenhaltigen Protein und ist für den Sauerstofftransport im Organismus verantwortlich.
haploidentische Stammzelltransplantation	spezielle Form der allogenen Stammzelltransplantation, bei der die Hälfte der Zelloberflächenmerkmale (HLA-Merkmale) übereinstimmen; als haploidente Spender kommen in der Regel die Eltern des Patienten in Frage. Da sämtliche Erbmerkmale - also auch die HLA-Gewebsantigene - zu gleichen Teilen von Vater und Mutter stammen, kann der Patient (hier: das Kind oder der Jugendliche) jeweils nur in der Hälfte seiner Gene mit seinem Vater oder seiner Mutter übereinstimmen. Man spricht deswegen von haplo- (=halb) ident.
Herpes-simplex-Viren	verursachen Infektionen, die sich lokal (z.B. in Form von Lippenherpes) oder generalisiert (z.B. als Herpes-Enzephalitis = Hirnhautentzündung) äußern können. Zu den Herpes-simplex-Viren gehören zwei eng verwandte Virusspezies aus der Familie der Herpesviren: das Humane Herpesvirus 1 (HSV-1) und das Humane Herpesvirus 2 (HSV-2). Sie verursachen verschiedene



	Erkrankungen, die meist durch Tröpfcheninfektion übertragen werden.
Hickman-Katheter	zentraler Venenkatheter; Infusionsschlauch, dessen Ende in einem großen, herznahen Blutgefäß liegt. Das äußere Ende wird unterhalb des Schlüsselbeins durch die Haut heraus geleitet und kann, wenn eine Infusion erfolgen soll, mit dem Schlauchsystem des Infusionsbehälters verbunden werden. Bei Nichtgebrauch wird das nach außen ragende Katheterende verschlossen und steril verpackt.
Hirntumor	Tumor des Zentralnervensystems; Ein primärer ZNS-Tumor ist ein solider Tumor, der in Gehirn- oder Rückenmarksgewebe entsteht. Bei sekundären ZNS-Tumoren handelt es sich um Metastasen von Tumoren anderer Organe oder Gewebe.
HLA	HLA: Abkürzung für (englisch) human leukocyte antigen (menschliches Leukozytenantigen) HLA sind Eiweißstrukturen (Antigene) auf der Oberfläche der meisten Körperzellen, die von T-Lymphozyten, einer Unterart der weißen Blutzellen, erkannt werden. Sie dienen dem Immunsystem u.a. zur Unterscheidung zwischen „körpereigenen“ und „körperfremden“ Strukturen/Substanzen.
HLA-System	Abkürzung für (englisch) human leukocyte antigen system; ein für die Immunabwehr wichtiges Regulationssystem des Organismus; komplexes, erbliches System von Histokompatibilitäts-Antigenen (HLA-Moleküle) des Menschen, die auf der Oberfläche fast aller Zellen, u.a. auch der weißen Blutzellen (Leukozyten), vorkommen, von T-Lymphozyten erkannt werden und daher für die Gewebeverträglichkeit von Transplantaten von großer Bedeutung sind; die HLA-Moleküle können mit bestimmten labortechnischen Methoden nachgewiesen werden (HLA-Typisierung).
HLA-Typisierung	die vor einer Transplantation von Organen und Geweben erfolgende Bestimmung von Histokompatibilitäts-Antigenen zur Auswahl einer geeigneten Spender-Empfänger-Kombination; untersucht wird das Antigenmuster des HLA-Systems bei Spender und Empfänger, dessen weitgehende Übereinstimmung für die Gewebeverträglichkeit (Histokompatibilität) und damit das Anwachsen des Transplantats von großer Bedeutung ist.
Hochdosis-Chemotherapie	Einsatz einer besonders hohen Dosis zellwachstumshemmender Medikamente (Zytostatika); bei einer Krebserkrankung zielt sie darauf ab, sämtliche bösartigen Zellen zu vernichten.



Da dabei auch das blutbildende System im Knochenmark zerstört wird, müssen im Anschluss eigene oder fremde Blutstammzellen übertragen werden (autologe bzw. allogene Stammzelltransplantation).

Hodgkin-Lymphom	bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems; gehört zu den malignen Lymphomen und macht etwa 5% der bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus.
Hormon	Hormone sind chemische Signalstoffe (Eiweiße), die in unterschiedlichen Körperdrüsen produziert werden und verschiedene Aufgaben haben (zum Beispiel Schilddrüsenhormon, Wachstumshormon, Geschlechtshormone).
Immunabwehr	Fähigkeit des Körpers, Krankheitserreger und andere, dem eigenen Organismus fremde Substanzen (Antigene) durch das Immunsystem mit Hilfe spezifischer Antikörper bzw. bestimmter Abwehrzellen (z.B. zytotoxischer T-Lymphozyten) abzuwehren
Immundefekt	angeborene oder erworbene Störung des Immunsystems, die eine Schwächung der körpereigenen Immunantwort zur Folge hat; dies führt dazu, dass Krankheitserreger und folglich Infekte nicht ausreichend oder adäquat abgewehrt werden können.
immunologisch	Struktur und Funktion des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystem) betreffend; beinhaltet die Erkennungs- und Abwehrmechanismen eines Organismus für körperfremde und körpereigene Substanzen und Gewebe
Immunsuppression	Unterdrückung der körpereigenen Abwehr
Immunsystem	körpereigenes System zur Erhaltung des gesunden Organismus durch Abwehr körperfremder Substanzen und Vernichtung anomaler Körperzellen (z.B. Krebszellen); das Immunsystem hat die Fähigkeit, zwischen selbst und fremd bzw. gefährlich und harmlos zu unterscheiden; beteiligt sind hauptsächlich die Organe des lymphatischen Systems sowie im ganzen Körper verteilte Zellen (z.B. Leukozyten) und Moleküle (z.B. Immunglobuline).
Indikation	Grund für die Anwendung bestimmter Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die für den jeweiligen Krankheitsfall hinreichend gerechtfertigt sind und für die grundsätzlich Aufklärungspflicht besteht.
Infektion	Eindringen kleinster Organismen (z.B. Bakterien, Viren, Pilze) in den Körper und anschließende Vermehrung in diesem. Je nach Eigenschaften der Mikroorganismen und der Abwehrlage



des Infizierten kann es nach Infektionen zu verschiedenen Infektionskrankheiten kommen.

Infusion	Einbringen von Flüssigkeiten in den Körper, meist über einen längeren Zeitraum und über einen zentralen Venenkatheter; eine Infusion erfolgt zum Beispiel zur Zufuhr von Wasser, Elektrolyten, Eiweißen und/oder Medikamenten im Rahmen einer intensiven Behandlung.
Keimdrüsen	Drüsen, die die männlichen und weiblichen Keimzellen hervorbringen (Eierstöcke bei der Frau, Hoden beim Mann)
Knochenmark	Ort der Blutbildung. Schwammartiges, stark durchblutetes Gewebe, das die Hohlräume im Innern vieler Knochen (z.B. Wirbelkörper, Becken- und Oberschenkelknochen, Rippen, Brustbein, Schulterblatt und Schlüsselbein) ausfüllt. Im Knochenmark entwickeln sich aus Blutvorläuferzellen (Blutstammzellen) alle Formen von Blutzellen.
Knochenmarkaplasie	Zustand eines funktionsunfähigen Knochenmarks, das keine Blutzellen bilden kann. Die Zeit, in der die Bildung von Blutzellen brach liegt, wird als „Aplasie-Phase“ (Zelltief) bezeichnet. Während der Mangel an roten Blutzellen und Blutplättchen durch Bluttransfusionen ausgeglichen werden können, lässt sich der Mangel an weißen Blutzellen, den Zellen des Immunsystems, nicht so einfach beheben. Die Aplasie-Phase ist daher durch eine deutlich erhöhte Infektionsgefahr gekennzeichnet.
Knochenmarkpunktion	Entnahme von Knochenmarkgewebe zur Untersuchung der Zellen; bei der Punktion werden mit Hilfe einer dünnen Hohlnadel wenige Milliliter flüssiges Knochenmark aus Beckenknochen oder Brustbein in eine Spritze gezogen. Die Punktion erfolgt bei größeren Kindern unter örtlicher Betäubung; eventuell wird zusätzlich ein Beruhigungsmittel verabreicht (Sedierung). Bei kleineren Kindern kann unter Umständen eine kurze Narkose zweckmäßig sein.
Kortison	Hormon und Medikament; als Arzneimittel hat Kortison verschiedene Wirkungen: Es hemmt z.B. Entzündungen, unterdrückt allergische / immunologische Reaktionen und verlangsamt eine beschleunigte Zellteilung. Das körpereigene Hormon Kortison (es basiert auf Kortisol) wird in der Nebennierenrinde u.a. aus Cholesterin gebildet und gehört zu den Glukokortikoiden.
Kostmann-Syndrom	angeborene Störung der Knochenmarksfunktion, die mit akuten, lebensbedrohlichen Infektionen einhergeht. Außerdem besteht



	<p>ein erhöhtes Risiko, an einem Myelodysplastischen Syndrom oder einer akuten myeloischen Leukämie zu erkranken.</p>
Kreuzprobe	<p>Labortest, mit dem vor jeder Bluttransfusion geprüft wird, ob sich das Empfängerblut mit dem Spenderblut verträgt; Unverträglichkeiten aufgrund unterschiedlicher Blutgruppen (v.a. ABO-Blutgruppen, Rhesus-Faktor) sollen ausgeschlossen werden. Bei der so genannten "großen Kreuzprobe" (Major-Probe) werden rote Blutkörperchen (Erythrozyten) des Spenders mit dem Blutserum des Empfängers vermischt. Bei Blutgruppenunverträglichkeiten (wenn das Serum des Empfängers Antikörper gegen die Erythrozyten-Antigene des Spenders enthält) kommt es zu einer meist schon mit bloßem Auge sichtbaren Verklumpung (Agglutination) der Erythrozyten. In diesem Fall darf eine Transfusion nicht erfolgen.</p>
Kryokonservierung	<p>Gefrierkonservierung von Zellen in flüssigem Stickstoff bei -196°C</p>
Leukämie	<p>bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems und häufigste Krebserkrankung bei Kindern und Jugendlichen (mit ca. 33%); je nach Herkunft der bösartigen Zellen unterscheidet man lymphoblastische und myeloische Leukämien. Abhängig vom Krankheitsverlauf (schnell oder langsam) werden akute und chronische Leukämien unterschieden.</p>
Leukapherese	<p>Verfahren zur Abtrennung von weißen Blutzellen (Leukozyten) aus dem Blutkreislauf. z.B. im Rahmen der Gewinnung von Blutstammzellen für eine Stammzelltransplantation</p>
Leukozyten	<p>weiße Blutkörperchen; sie dienen, als Zellen des Immunsystems, der Abwehr von Krankheitserregern und der Bekämpfung von Infektionen. Außerdem beseitigen sie die durch den Zerfall von Körperzellen anfallenden Zelltrümmer. Zu den Leukozyten gehören die Granulozyten (mit 60-70%), die Lymphozyten (20-30%) und die Monozyten (2-6%). Leukozyten werden hauptsächlich im Knochenmark gebildet. Dieser Vorgang wird Leukopoese genannt.</p>
Lymphozyten	<p>Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die für die körpereigene Abwehr, insbesondere die Abwehr von Viren, zuständig sind. Es gibt B- und T-Lymphozyten. Sie werden im Knochenmark gebildet, reifen aber z. T. erst im lymphatischen Gewebe (z. B. Lymphknoten, Milz, Thymusdrüse) zu voller Funktionsfähigkeit heran. Über die Lymphbahnen gelangen sie schließlich ins Blut, wo sie ihre jeweiligen Aufgaben übernehmen.</p>



Lymphozytose	Befund bei der Blutbilduntersuchung, der durch eine erhöhte Lymphozytenzahl charakterisiert ist. Ursache einer Lymphozytose können u.a. sein: Virusinfektionen, Erkrankungen des Blut bildenden Systems (wie ALL), Entzündungen, chronische Infektionskrankheiten und chronische Allergien.
Makrophagen	Unterform der weißen Blutzellen (Leukozyten) und somit Zellen des Immunsystems; Makrophagen werden auch "große Fresszellen" genannt. Sie gehören zu jenen Immunzellen, die belebte oder unbelebte Teilchen (z.B. Mikroorganismen) aufnehmen und verdauen können (Phagozytose). Makrophagen halten sich in den Körpergeweben auf und bilden, gemeinsam mit den im Blut zirkulierenden Monozyten (aus denen sie hervorgehen), ein Abwehrsystem gegen körperfremde feste Teilchen (z.B. Bakterien, andere Krankheitserreger, Fremdkörper), aber auch gegen abgestorbene Zellen und Zelltrümmer. Darüber hinaus regen sie die Lymphozyten zur Immunabwehr an, indem sie Teile der aufgefressenen und verdauten Organismen auf ihrer Oberfläche präsentieren.
minimale Resterkrankung	Der Begriff bezeichnet (nach erfolgter Chemo- und Strahlentherapie) verbliebene (residuelle) Tumorzellmengen, die sich mit morphologischen Untersuchungsmethoden (Mikroskopie) nicht nachweisen lassen; diese Zellen können sich erneut vermehren und zu einem Wiederauftreten der Krankheit führen. Der MRD-Nachweis erfolgt mittels molekulargenetischer Methoden.
Molekül	chemische Verbindung aus zwei oder mehr miteinander verbundenen Atomen
Monozyten	Unterform der weißen Blutzellen (Leukozyten); nach ihrer Ausreifung im Knochenmark zirkulieren sie zunächst ein bis zwei Tage im Blut und dienen dort der Immunabwehr. Anschließend wandern sie in verschiedene Gewebe ein und entwickeln sich dort zu ortsständigen, gewebetypischen Makrophagen („große Fresszellen“) weiter.
Mukositis	Entzündung der Schleimhaut (Mukosa). Schleimhäute sind Gewebe, welche die inneren Organe auskleiden und beispielsweise in Nase, Mund, Magen und Darm zu finden sind.
Narkose	Narkoseart, bei der der Patient schläft und die Reflexaktivität vermindert ist (= Voll- oder Allgemeinnarkose); führt zu einer völligen Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz-, Temperatur- und Berührungseizen (Betäubung). Aufgrund der verminderten



		Reflexaktivität wird der Patient während einer Operation i.d.R. über ein Beatmungsrohr (Tubus) beatmet (sog. Intubation).
Nervensystem		Gesamtheit des Nervengewebes. Die wichtigsten Funktionen des Nervensystems stehen im Dienste der Wahrnehmung, der Integration des Wahrgenommenen, des Denkens und Fühlens sowie der Auslösung angemessener Verhaltensweisen. Man kann das Nervensystem auf verschiedene Weise unterteilen: 1) in ein „zentrales Nervensystem (= Zentralnervensystem)“ und ein „peripheren Nervensystem“; 2) Eine weitere Unterteilung sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem ist diejenige in „somatisches Nervensystem“ und „vegetatives Nervensystem“.
Neuroblastom		bösartiger solider Tumor des sympathischen Nervensystems; tritt gehäuft vor dem 5. Lebensjahr und vor allem bei Säuglingen und Neugeborenen auf und ist mit einem Anteil von etwa 8 % aller bösartigen Erkrankungen der zweithäufigste solide Tumor im Kindes- und Jugendalter (nach den Tumoren des Zentralnervensystems)
Non-Hodgkin-Lymphom		große Gruppe bösartiger Erkrankungen des lymphatischen Systems, die als ein Hauptmerkmal Lymphknotenschwellungen hervorrufen können. NHL zählen wie das Hodgkin-Lymphom zu den malignen Lymphomen. Sie machen etwa 7 % der bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus.
Pubertät		Geschlechtsreife
Punktion		Entnahme von Flüssigkeiten und Gewebstückchen aus dem Körper mit Spezialinstrumenten (z.B. Hohlnadeln) für diagnostische oder therapeutische Zwecke
Rezidiv		Rückfall, Wiederauftreten einer Erkrankung nach Heilung
Röntgenuntersuchung		bildgebendes Verfahren, das durch Anwendung von Röntgenstrahlen Organe bzw. Organteile sichtbar macht.
Schwerer Immundefekt	kombinierter	Sammelbegriff für angeborene Immundefekte, die durch fehlende oder nicht funktionsfähige T-Lymphozyten verursacht werden. Folge ist eine ungenügend ausgebildete Immunabwehr, die sich bei betroffenen Kindern schon im Säuglings- oder Kleinkindalter durch wiederholte und z.T. schwere Infektionen äußert (durch Viren, Pilze u.a. Mikroorganismen). Patienten mit SCID (für engl. severe combined immunodeficiency Syndrome) erkranken z.B. an Mittelohrentzündung, Bronchitis, Lungenentzündung, Durchfall, Verdauungsstörungen. Es kann zu Blutvergiftungen sowie zu Wachstums- und Entwicklungsstörungen kommen.



	<p>Es gibt verschiedene Formen von SCID; sie werden durch genetische Defekte ausgelöst, die autosomal-rezessiv oder über x-chromosomal vererbt werden.</p>
Sedierung	<p>Verabreichen von Beruhigungsmitteln (Sedativa), die eine dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben, z.B. bei Schmerzen oder als Teil der Beruhigungs-/ Betäubungsmaßnahmen vor einem operativen Eingriff (Anästhesie)</p>
Sichelzellkrankheit	<p>erbliche Erkrankung der roten Blutkörperchen, die durch eine Veränderung des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin gekennzeichnet ist. Das abnorme Hämoglobin (Sichelzell-Hämoglobin, HbS) führt bei Sauerstoffmangel zu einer sichelförmigen Verformung der roten Blutzellen (Erythrozyten). Diese verstopfen die kleinen Blutgefäße. Die Betroffenen leiden an Blutarmut (Anämie) und z.T. lebensgefährlichen Durchblutungsstörungen, die mit starken Schmerzen und Organschäden einhergehen können. Es gibt verschiedene Formen und Schweregrade der Sichelzellkrankheit. Die Krankheit erfordert eine lebenslange Behandlung.</p>
solide	fest
solider Tumor	<p>feste (solide), örtlich umschriebene Zunahme von körpereigenem Gewebe; solide Tumoren können von verschiedenen inneren Organen ausgehen und gut- oder bösartig sein, wobei nur die bösartigen zu den Krebserkrankungen gehören.</p>
Sonographie	<p>bildgebendes Verfahren, bei dem zur Untersuchung von Organen Ultraschallwellen durch die Haut in den Körper eingestrahlt werden. An Gewebs- und Organgrenzen werden die Schallwellen zurückgeworfen (reflektiert), von einem Empfänger aufgenommen und mit Hilfe eines Computers in entsprechende Bilder umgewandelt.</p>
Spender-gegen-Leukämie-Reaktion	<p>Reaktion im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation, bei der sich die Spenderlymphozyten gegen Leukämiezellen im Körper des Empfängers richten und diese dadurch vernichten. Diese Reaktion trägt dazu bei, dass sich die Gefahr eines Krankheitsrückfalls beim transplantierten Patienten verringert.</p>
Stammzelltransplantation	<p>Übertragung blutbildender (hämatopoetischer) Stammzellen nach vorbereitender Chemotherapie, Bestrahlung oder Immunsuppression des Empfängers. Die Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren</p>



	<p>ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Nach Art des Spenders unterscheidet man zwei Formen der SZT: die allogene SZT (Stammzellen von einem Fremdspender) und die autologe SZT (eigene Stammzellen).</p>
stationär	<p>hier: medizinische Behandlung mit Unterbringung in einem Krankenhaus</p>
Sterilisation	<p>Verfahren, mit dem Gegenstände und Materialien (z.B. Lebensmittel) von lebenden Mikroorganismen befreit werden, im Idealfall gänzlich. Auch Ruhestadien von Mikroorganismen (z. B. Sporen) werden abgetötet. Zur Sterilisation werden chemische und physikalische (Wärme, Bestrahlung) Verfahren verwendet. Die so behandelten Materialien werden als "steril" bezeichnet. Bei einer Sterilisation darf von 1 Million vermehrungsfähiger Keime maximal einer überleben. Sie ist somit wesentlich effektiver als eine Desinfektion.</p>
Strahlentherapie	<p>kontrollierte Anwendung ionisierender (hochenergetischer) Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen</p>
Supportivtherapie	<p>unterstützende Behandlungsmaßnahmen zur Vorbeugung, Linderung oder Behandlung krankheits- und/oder behandlungsbedingter Nebenwirkungen oder Komplikationen; die Supportivtherapie dient der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten.</p>
Symptom	<p>Krankheitszeichen</p>
systemisch	<p>den gesamten Körper erfassend</p>
T-Lymphozyten	<p>Unterform der Lymphozyten (eine Form der weißen Blutzellen); sie entwickeln sich in der Thymusdrüse und sind für die so genannte zelluläre Immunantwort verantwortlich; T-Lymphozyten spielen eine wichtige Rolle bei der direkten Abwehr von Virus- und Pilzinfektionen und steuern die Aktivitäten anderer Abwehrzellen (z.B. der Granulozyten).</p>
Therapieoptimierungsstudie	<p>kontrollierte klinische Studie, die der optimalen Behandlung der Patienten und gleichzeitig der Verbesserung und Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten dient. Die Therapieoptimierung ist dabei nicht nur auf eine Verbesserung der Heilungsaussichten, sondern auch auf eine Begrenzung behandlungsbedingter Nebenwirkungen und Spätfolgen ausgerichtet.</p>



Thrombopoetin	Hormon, das u.a. die Bildung und Differenzierung der Blutplättchen-bildenden Zellen (Megakaryozyten) stimuliert und somit (im Rahmen der Thrombopoese) für die Produktion von Blutplättchen (Thrombozyten) verantwortlich ist. Thrombopoetin wird in der Leber, der Niere und im Knochenmark gebildet. Es kann (z.B. bei einem Blutplättchen-Mangel) als Medikament eingesetzt werden, um die Bildung von Thrombozyten anzuregen.
Thrombozyten	Blutzellen, die für die Blutstillung verantwortlich sind; sie sorgen dafür, dass bei einer Verletzung die Wände der Blutgefäße innerhalb kürzester Zeit abgedichtet werden und somit die Blutung zum Stillstand kommt.
Thrombozytopenie	Verminderung der Blutplättchen (Thrombozyten) im Blut auf Werte unterhalb der altersentsprechenden Norm (unter 150.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut)
Toxoplasmose	Infektionskrankheit, die in erster Linie Katzen befällt und von einem einzelligen Parasiten (<i>Toxoplasma gondii</i>) ausgelöst wird. Verläuft bei Menschen mit gesundem Immunsystem meist beschwerdefrei und symptomlos. Selten treten Beschwerden wie leichtes Fieber, Lymphknotenschwellungen im Halsbereich, Müdigkeit sowie Kopf- und Gliederschmerzen auf. Gefährlicher ist eine Infektion bei geschwächtem Immunsystem (z. B. AIDS-Patienten oder Patienten nach Transplantation). Es kann zu Entzündungsherden in allen Organen, am häufigsten im Gehirn kommen, die wiederum zu Wesensveränderungen, Lähmungserscheinungen und Krampfanfällen führen können. Auch Lungenentzündung und Hirnhautentzündung können auftreten. Eine Infektion während der Schwangerschaft kann zu schwerer Schädigung des ungeborenen Kindes führen. Die Ansteckung erfolgt vor allem über infizierte Katzen sowie über rohes Schweine und Schaffleisch.
Transfusion	Übertragung von Vollblut oder Blutbestandteilen (z.B. Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat) von einem Spender auf einen Empfänger.
Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit	(englisch: Graft-versus-Host-Disease, GvHD); eine der problematischsten Komplikationen bei der allogenen Stammzelltransplantation. Sie betrifft vor allem Haut (sonnenbrandähnliche Symptome), Leber (Einschränkung der Leberfunktion) und Darm (wässrige Durchfälle) und kann unter Umständen lebensgefährliche Ausmaße annehmen. Ausgelöst wird die Krankheit dadurch, dass die im Transplantat enthaltenen T-Lymphozyten eines Spenders den Organismus



des Empfängers angreifen (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion, GvHR). Die GvHD wird je nach Ausprägung und Anzahl der befallenen Organe in vier Schweregrade eingeteilt. Abhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens spricht man von akuter GvHD (innerhalb der ersten 100 Tage) und chronischer GvHD (nach 100 Tagen). Durch bestimmte Maßnahmen und die Gabe von Medikamenten wird versucht, der GvHD so gut wie möglich vorzubeugen bzw. ihren Schweregrad zu vermindern.

Transplantation	Übertragung von Geweben, Organen oder Zellen
Tumor	Geschwulst, sowohl gutartig (benigne) als auch bösartig (maligne)
UV-Strahlen	für Menschen unsichtbare, kurzwellige elektromagnetische Strahlung. Sie hat biologisch und medizinisch eine große Bedeutung, da ihre Energie imstande ist, biochemische Veränderungen in Zellen und somit Zellschäden hervorzurufen. Die Wellenlänge der Ultraviolett-Strahlung ist kürzer als die des sichtbaren Lichtes. Als ultraviolett wird sie bezeichnet, weil sie sich an den blauvioletten Bereich des sichtbaren Lichtes anschließt.
Varizella-Zoster-Virus	DNS-Virus aus der Familie der Herpesviren; Erreger der Windpocken (Varizellen) und der Gürtelrose (Zoster); Übertragung durch Tröpfchen- und Schmierinfektion
Vene	Blutader; nicht pulsierendes Blutgefäß mit zum Herzen führender Strömungsrichtung des Blutes; führt i.d.R. sauerstoffarmes (verbrauchtes) Blut von den Organen zum Herzen hin, nur die Lungenvenen haben sauerstoffreiches Blut
Viren	infektiöse Partikel, die keinen eigenen Stoffwechsel haben und daher für ihre Vermehrung auf Wirtszellen angewiesen sind; auf diese wirken sie häufig krankheitserregend.
Virostatika	Medikamente, die die Vermehrung von Viren hemmen und zur Behandlung oder Vorbeugung von Erkrankungen eingesetzt werden, die durch Viren verursacht werden
Virus	infektiöser Partikel ohne eigenen Stoffwechsel, der für seine Vermehrung auf Wirtszellen angewiesen ist, auf die er meist krankheitserregend wirkt (lateinisch virus bedeutet Schleim, Gift)
Vollnarkose	Narkoseart, bei der der Patient schläft und die Reflexaktivität vermindert ist (= Narkose oder Allgemeinnarkose); führt zu einer völligen Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz-, Temperatur- und Berührungseizen (Betäubung). Aufgrund der verminderten



	<p>Reflexaktivität wird der Patient während einer Operation i.d.R. über ein Beatmungsrohr (Tubus) beatmet (sog. Intubation).</p>
Weichteilsarkome	<p>Vielzahl sehr verschiedener bösartiger Erkrankungen, die von Weichgeweben - zum Beispiel Binde-, Fett- und Muskelgewebe oder Gewebe der peripheren Nerven – ausgehen; machen knapp 7 % der bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus; häufigstes Weichteilsarkom bei Kindern und Jugendlichen ist das Rhabdomyosarkom.</p>
Wiskott-Aldrich-Syndrom	<p>angeborene Erkrankung mit Gerinnungsstörung und Immundefekt; typische Kennzeichen sind u.a. Hautblutungen, erhöhte Infektanfälligkeit, ekzemartige Hautveränderungen und Neigung zu allergischen Reaktionen sowie ein erhöhtes Krebsrisiko.</p>
Zelle	<p>kleinste Bau- und Funktionseinheit von Organismen mit der Fähigkeit zu Stoffwechsellleistungen, Reizbeantwortung, unwillkürlicher Muskelbewegung und Vermehrung; jede Zelle enthält einen Zellkern und einen Zellkörper (Zytoplasma) und ist äußerlich begrenzt durch die Zellmembran.</p>
zentraler Venenkatheter	<p>Kunststoffkatheter (Infusionsschlauch), der meist nach Punktion (Einstich) einer Vene im Bereich der oberen Körperhälfte in das venöse Gefäßsystem eingeführt und herznah vorgeschoben wird. Das äußere Ende des Katheters ist entweder über eine unter der Haut befestigten Kammer (Port-System) mit einer Nadel zugänglich oder kann als Schlauch außerhalb des Körpers an das Infusionssystem angeschlossen werden (Broviac-Katheter, Hickman-Katheter).</p>
Zytokine	<p>Proteine, die das Wachstum und die Reifung (Differenzierung) von Zellen regulieren.</p>
Zytomegalie-Virus	<p>DNS-Virus aus der Familie der Herpesviren; wird meist über Tröpfcheninfektion übertragen</p>
Zytostatika	<p>zellwachstumshemmende Medikamente; sie können verschiedenartige Zellen, insbesondere solche, die sich häufig teilen, vernichten und/oder deren Vermehrung verhindern oder erheblich verzögern, indem sie den Zellstoffwechsel beeinflussen.</p>
Zytostatikum	<p>zellwachstumshemmendes Medikament; es kann verschiedenartige, insbesondere sich häufig teilende Zellen durch Beeinflussung ihres Stoffwechsels vernichten und / oder deren Vermehrung verhindern oder erheblich verzögern.</p>