UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Direktor: Prof. Dr. Reinhard Schneppenheim

Klinische, laborchemische und neuroradiologische Merkmale einer zentralnervösen Beteiligung der hereditären hämophagozytischen Lymphohistiozytose

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Christin Schulte
aus Hamburg

Hamburg 2014

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.03.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. G. Janka-Schaub

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. C. Gerloff

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. J. Müller

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1
1.1 Beschreibung der Erkrankung 1
1.2 Einordnung der verschiedenen HLH-Formen 2
1.2.1 Mutationen 3
FHL-2 4
FHL-3 4
FHL-4 4
FHL-5 5
1.2.2 Immundefizienzsyndrome mit häufigem Auftreten von HLH 5
Chédiak-Higashi-Syndrom 5
Griscelli Typ 2 Syndrom 5
Hermansky-Pudlak Syndrom Typ 2 6
X-gebundene Lymphoproliferative Erkrankung Typ 1 6
X-gebundene Lymphoproliferative Erkrankung Typ 2 6
1.2.3 Sekundäre HLH(sHLH) 7
1.3 Diagnosestellung 8
1.4 Differenzialdiagnosen der HLH 9
1.5 Therapie der HLH 10
1.5.1 Induktionstherapie 10
1.5.2 Erhaltungstherapie 10
1.5.3 Ergänzende Therapiemaßnahmen 11
1.5.4 Stammzelltransplantation 11
1.6 Merkmale der neurologischen Symptomatik 12
1.6.1 Residuen, Spätfolgen und Prognose 12
1.6.2 Spezifische diagnostische Maßnahmen 13
1.6.3 Differenzialdiagnostische Überlegungen 13
Zerebrale MRT Diagnostik 13

2. Fragestellung 16

3. Material und Methoden 17
3.1 Studiendesign und Durchführung 17
3.2 Patientenkollektiv 17
3.2.1 Ein- uns Ausschlusskriterien 17
3.3 Auswahl und Dokumentation der Daten 18
3.4 Definition pathologischer Liquorbefunde 19
3.5 Definition Aktivität und Bereitschaft zu spielen 19

3.6 Einteilung des Patientenkollektivs in Gruppen und Untergruppen 19
3.7 Statistische Auswertung 20

4. Ergebnis Teil 21
4.1 Allgemeiner, das Patientenkollektiv beschreibender Teil 21
4.1.1 Konsanguinität und Vorkommen von HLH in der Familie 21
4.1.2 Zeitpunkt der Diagnosestellung 21
4.1.3 Diagnosekriterien 22
Klinische Merkmale 22
Laborchemische Merkmale 22
Hämophagozytose 22
NK-Zell-Aktivität 22
4.1.4 Genmutationen 22
4.1.5 Infektionen 23
4.2 Neurologische Symptomatik 24
4.2.1 Klinische Veränderungen 24
4.2.2 Liquorveränderungen 25
4.2.3 MRT Untersuchungen 28
MRT Befunde 29
MRT Nebenbefunde 30
MRT Resultate und medikamentöse Therapie 31
4.2.5 Ergänzende Funktionsdiagnostik 33
4.3 Therapie 35
4.3.1 Immunsuppressive Therapie 35
Cyclosporin A (CSA) 36
Intrathekale Therapie 37
Ergänzende systemische Behandlung 37
Therapieansprechen und Krankheitsaktivität 37
4.3.2 Stammzelltransplantation 38
4.4 Nachbeobachtung 38
4.4.1 Neurologische Untersuchungsresultate 100 Tage nach SZT 38
4.4.2 Neurologische Untersuchungsresultate ein Jahr nach SZT 39
4.4.3 Neurologische Untersuchungsresultate drei Jahre nach SZT 40
4.4.4 Neurologische Untersuchungsresultate fünf Jahre nach SZT 40
4.5 Allgemeine Untersuchungsmerkmale in der Nachbeobachtung 41
4.6 Nachbeobachtungsmerkmal Aktivität im Alltag 41
4.6.1 Aktivität im Alltag nach 100 Tagen 41
4.6.2 Aktivität im Alltag nach einem Jahr 41

4.6.3 Aktivität im Alltag nach drei und fünf Jahren 41
4.7 Tod und Todesursachen 41
4.8 Untergruppen Analyse 43
4.8.1 Einteilung der Patienten in drei Gruppen 43
Gruppe eins 44
Gruppe zwei 45
Gruppe drei 46
4.8.2 Vergleichende Untersuchung der Untergruppen 46
Alter bei Diagnosestellung 46
Mutationsspektrum in den einzelnen Gruppen 47
Therapie 49
Immunsuppressive Therapie 49
Stammzelltransplantation 49
Überleben und Todeszeitpunkte 50
Nachbeobachtung der Untergruppen 52
5. Diskussion 55
5.1 Neurologische Symptomatik 55
5.2 Liquordiagnostik 56
5.3 Zerebrale Magnetresonanztomographie 57
5.4 Therapie 58
5.4.1 Immunsuppressive Therapie 58
5.4.2 Stammzelltransplantation 60
5.5 Tod und Überleben 60
5.6 Nachbeobachtung 60
5.7 Untergruppenanalyse 62
5.7.1 Prognose 62
5.8 Limitationen der Arbeit - kritische Einordnung der angewandten Methoden 63
5.9 Ausblick 63
6. Zusammenfassung 64
7. Literaturverzeichnis 65
8. Anhang 73
8.1 Abbildungsverzeichnis 73
8.2 Tabellenverzeichnis 74
8.3 Abkürzungsverzeichnis 75
8.4 Danksagung 76
8.5 Lebenslauf 77
8.6 Eidesstattliche Erklärung 79

1. Einleitung

1.1 Beschreibung der Erkrankung

Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) gehört zum Formenkreis der Histiozytosen. Hierbei handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch eine verstärkte Proliferation histiozytärer Zellen gekennzeichnet ist (Gadner und Grois, 2006, Degar et al., 2009).

Erstmalig beschrieben wurde der Symptomkomplex 1952 von JW Farquhar und Claireaux. Die schottischen Kinderärzte hatten ein Geschwisterpaar gesunder Eltern betreut, welches im Abstand eines Jahres jeweils im Alter von wenigen Wochen erkrankte und schließlich verstarb (Farquhar und Claireaux,1952).

Die Häufigkeit der HLH wird für Schweden mit 1 auf 50.000 Lebendgeburten angegeben (Henter et al., 1991).

Vorwiegend sind Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark und ZNS betroffen. Hieraus ergeben sich auch die klinisch führenden Symptome. Zu diesen gehören Fieber, eine Vergrößerung von Leber, Milz und seltener eine Lymphadenopathie. Darüber hinaus wird bei einem Teil der Patienten das Vorliegen eines Ikterus beschrieben. Einige Kinder haben ein Exanthem (Janka, 1983).

Die Beteiligung des Knochenmarkes äußert sich in einer Zytopenie, die mindestens zwei Zellreihen betrifft, sich meist aber als Panzytopenie manifestiert (Henter et al., 1991). In der Knochenmarkpunktion findet sich typischerweise ein normo- bis hyperzelluläres Mark (Janka, 2007, Puliyel et al., 2009) sowie das für die Erkrankung typische Phänomen der Hämophagozytose, bei der Makrophagen, sowohl kernhaltige Zellen als auch Erythrozyten und Thrombozyten phagozytieren (Farquhar und Claireaux,1952, Risdall et al., 1979).

Ein Fibrinogenmangel kann zu einer Blutungsneigung führen. Zudem kommt es durch eine ausgeprägte Aktivierung monohistiozytärer Zellen zu einer Ferritinerhöhung. Die Triglyceride sind aufgrund einer verminderten Lipoproteinlipase-Aktivität ebenfalls erhöht (Lehmberg und Ehl, 2013). Zudem ist für gewöhnlich die Leber mitbetroffen (Fitzgerald und McClain, 2003). Bei mindestens einem Drittel der Patienten zeigen sich neurologische Auffälligkeiten, die auf eine Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS) hinweisen (Haddad et al., 1997, Yang et al., 2010).

Unter anderem kommt es zu fehlenden Fortschritten beziehungsweise zu Rückschritten in der Entwicklung. Eine gespannte Fontanelle, Somnolenz und Koma weisen auf einen erhöhten intrazerebralen Druck hin (Horne et al., 2008). Des Weiteren werden Symptome wie Paresen, Ataxie, muskuläre Hypotonie und Hirnnervenlähmungen beschrieben (Yang et

al., 2010, Decaminada et al., 2010). Die Patienten können sich mit einer opisthotonen Köperhaltung und Meningismus präsentieren, so dass die Abgrenzung von einer Meningitis schwer fallen kann. Auch werden zerebrale Krampfanfälle sowohl fokaler als auch generalisierter Art beobachtet. Häufig sind diese klinischen Befunde mit einer erhöhten Liquorzellzahl und oder einem erhöhten Proteingehalt assoziiert (Haddad et al. 1997, Horne et al., 2008). Der bei diesen Fällen vorherrschende Zelltyp ist zumeist lymphozytären Ursprungs. Ein Nachweis von aktivierten Makrophagen mit oder ohne Hämophagozytosephänomene ist möglich, aber nicht zwingend (Henter und Elinder, 1992).

Neben einer Erhöhung der Serumzytokine zeigt sich auch im Liquor einer Großzahl der Patienten eine Erhöhung verschiedener Zytokine. Dazu zählt der lösliche Interleukin-2-Rezeptor (Fujiwara et al., 1993), aber auch erhöhtes Neopterin kann nachgewiesen werden. Beide Parameter scheinen mit dem Aktivierungsgrad von T-Lymphozyten und NK-Zellen zu korrelieren und lassen Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität und Prognose zu (Howells et al., 1990).

Neben dem parallelen Auftreten von pathologischen Veränderungen des Liquors in Verbindung mit einer neurologischen Symptomatik können Erstere auch in Abwesenheit einer klinisch feststellbaren neurologischen Symptomatik vorkommen (Yang et al., 2010). Horne et al. 2008 beobachteten bei 52% (n=101/193) Patienten einen auffälligen Liquorbefund. 26% (n=50) hatten Liquorveränderungen ohne klinische Symptome (Horne et al., 2008).

Auf pathophysiologischer Ebene betrachtet handelt es sich bei der HLH um eine Hyperinflammation durch Immundysregulation. Dies resultiert unter anderem aus einer unzureichenden zytotoxischen T- und NK-Zellfunktion. Es kommt zu einer Proliferation von gutartigen Lympho- und Histiozyten. Diese sezernieren große Mengen Zytokine und infiltrieren die verschiedenen Organsysteme (Lehmberg und Ehl, 2013).

Der Erkrankungsbeginn liegt bei der Mehrzahl der Fälle in den ersten Lebensmonaten (Janka, 1983). Der Verlauf kann sich remittierend darstellen, das heißt zwischen Phasen der aktiven Erkrankung liegen symptomfreie Abschnitte. In Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden Ätiologie findet sich im Allgemeinen eine Progredienz der Symptomatik, die in Abwesenheit von geeigneten Therapiemaßnahmen zumeist letal endet (Janka, 2007).

1.2 Einordnung der verschiedenen HLH-Formen

Unterschieden wird grundsätzlich zwischen der familiären Form (FHL), die sich über einen autosomal rezessiven Erbgang von den Eltern auf das Kind überträgt, und einer erworbenen Variante, welche auch als sekundäre HLH (sHLH) bezeichnet wird (Henter et al., 2007).

Bei einer autosomal rezessiven Vererbung können die mutierten Allele denselben Gendefekt aufweisen (homozygote Mutation), insbesondere wenn die Eltern konsanguin sind. Weiterhin können zwei molekulargenetisch unterschiedliche Mutationen, die dasselbe Gen betreffen, ebenfalls zu einer manifesten Erkrankung des Betroffenen führen. Man spricht in diesem Fall von einer compound heterozygoten Mutation (Vogel und Motulsky,1986, Schaaf und Zschocke, 2008).

Bei einem Teil der Patienten deutet der klinische Verlauf mit frühzeitigem Beginn und rezidivierender Dynamik auf eine genetische Ursache der Erkrankung hin (Janka, 1983). Die Abwesenheit eines Auslösers im Sinne eines infektiösen Agens wie beispielsweise einer Epstein Barr Virusinfektion (EBV) sowie die Erkrankung von Familienangehörigen können ebenfalls auf einen genetischen Defekt hinweisen. Allerdings erlaubt der Umkehrschluss, also das Vorliegen einer Infektion, nicht den Ausschluss einer FLH (Risdall et al., 1979, Henter et al., 2007).

Seit 1999 wurden vier verschiedene Gene detektiert, deren Mutationen zum klinischen Bild der FLH führen (Freeman und Ramanan, 2011). Alle bisher bekannten Gene, die im Rahmen der HLH von einer Mutation betroffen sein können, sind an der zytolytischen Funktion von Effektorzellen des Immunsystems beteiligt (Janka, 2007).

Die Fähigkeit zur Expression zytotoxischer Granula und nachfolgende Degranulation werden auch als zytotoxische Aktivität bezeichnet. Diese kann in Folge der verschiedenen Genmutationen vermindert sein oder vollständig fehlen. Hieraus resultiert die Unfähigkeit, antigenpräsentierende Zielzellen zu eliminieren, was wiederum zu einer anhaltenden Immunstimulation mit persistierender zytotoxischer (CD8+) T- und (CD56+) NK-Zellaktivierung führt (Bryceson et al., 2012, Lehmberg und Ehl, 2013). In Folge dessen kommt es laborchemisch messbar zu einer vermehrten Ausschüttung von Zytokinen, die ein Schlüsselelement der Hyperinflammation darstellen. Zu diesen zählen unter anderem Interferon Gamma (INF-γ), Tumor Nekrose Faktor Alpha (TNF-a) sowie die Interleukine IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18 (Henter et al., 1991, Fujiwara et al., 1993, Sieni et al., 2012).

1.2.1 Mutationen

Neben der autosomal rezessiven FHL (FHL2-5) sind auch andere autosomal rezessive und x-chromosomale Immundefektsyndrome mit dem Auftreten einer HLH assoziiert. Dazu gehören das Griscelli-Syndrom Typ 2, das Chédiak-Higashi-Syndrom und das Hermansky-Pudlak Syndrom Typ 2, die phänotypisch zudem mit einem partial Albinismus auffallen, sowie die x-gebundenen lymphoproliferativen Erkrankungen 1 und 2 (XLP1 und 2). Aktuell ist

davon auszugehen, dass bei 90% der Patienten mit hereditärer HLH ein Defekt identifiziert werden kann.

Die heute bekannten Genmutationen wurden nach ihrer Erstbeschreibung in chronologischer Reihenfolge mit FHL-2 bis FHL-5 benannt. Mittels Linkage-Analyse wurde die FHL-1 einem wahrscheinlichen chromosomalen Lokus zugeordnet, es konnte aber kein entsprechendes Gen identifiziert werden, so dass die FHL-1 aktuell als nicht existent gelten muss. Bei den autosomal rezessiven Formen beträgt die Wiederholungswahrscheinlichkeit bei Geschwistern 25%, bei den x-chromosomalen Formen 50% für Jungen.

FHL-2

Die FHL-2 (OMIM 603553) wird durch Mutationen im Perforin 1 Gen (PRF1; 170280) auf dem langen Arm des 10. Chromosoms verursacht (Dufourcq-Lagelouse et al., 1999). Es gibt ein relativ breites Mutationsspektrum. Im Phänotyp führt die Mutation zu einer verminderten oder fehlenden Perforin-1-Expression in zytotoxischen Zellen. In der Folge resultiert ein Verlust der zytolytischen Eigenschaften der betroffenen Zellen (Kogawa et al., 2002). Die Mutation wird in Abhängigkeit vom untersuchten Patientenkollektiv bei 20-50% der FHL-Fälle detektiert (Sieni et al., 2012).

FHL-3

Die FHL-3 (OMIM 608898) beruht auf Mutationen in Munc 13-4 (UNC13D; 608897), einem Gen auf dem langen Arm von Chromosom 17 (Feldmann et al., 2003). Diese führen zu einem gestörten intrazellulären Vesikeltransport, dem sogenannten „Priming an der immunologischen Synapse“, sowie einer fehlenden Verschmelzung der sezernierten Vesikel mit der Plasmamembran (Feldmann et al., 2003). Die Munc13-4-Mutationen betreffen zwischen 30-40% der genetisch bedingten HLH-Fälle (Sieni et al., 2012).

FHL-4

Das betroffene Gen, das bei einem Defekt zur FHL-4 (OMIM 603552) führt, befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 6; Syntaxin 11 (STX11; 605014) und wird vorwiegend bei Patienten mit kurdischer Herkunft beschrieben (zur Stadt et al., 2005). Das Gen kodiert für den *target synaptosome-associated protein receptor* (t-SNARE), Proteinkomplexen in Vesikeln. SNARE-Komplexe katalysieren bei der Fusion von biologischen Membranen den Transport von kleinen Molekülen (Bryceson et al., 2007).

FHL-5

Côte et al. 2009 und zur Stadt et al. 2009 beschrieben Mutationen auf Chromosom 19 im MUNC 18-2 Gen, welche das Syntaxin binding protein 2 (STXBP2; 601717) betreffen und die zur FHL-5 (OMIM 613101) führen (Côte et al., 2009, zur Stadt et al., 2009). Betroffen sind NK-Zellen und zytotoxische T-Zellen, bei denen die Freisetzung zytotoxischer Granula gestört ist. Außerdem konnte eine enge Assoziation von Syntaxin 11 und STXBP2 gezeigt werden, bei denen eine enge Genotyp Phänotyp Korrelation besteht. Bei komplettem Fehlen von STXBP2 kommt es zu einem frühen Krankheitsbeginn, der mit einem schweren Verlauf verbunden und mit einer Enteropathie assoziiert ist. Bei Patienten mit hypomorphen Mutationen kommt es zu einem vergleichsweise späten Krankheitsbeginn (Pagel et al., 2012).

1.2.2 Immundefizienzsyndrome mit häufigem Auftreten von HLH

Chédiak-Higashi-Syndrom (OMIM 214500)

Patienten mit einem Chédiak Higashi Syndrom (CHS) zeigen unterschiedlich stark ausgeprägte Zeichen eines Albinismus. Darüber hinaus lassen sich eine Blutungsneigung sowie eine progressive neurologische Symptomatik finden (Higashi, 1954). Ursächlich für die Erkrankung ist eine autosomal rezessiv vererbte Mutation im sogenannten CHS1 Gen, auch lysosomal trafficking regulator gene (LYST; 606897) genannt, welches auf dem langen Arm von Chromosom 1 lokalisiert ist. Das betroffene Gen ist wie auch die anderen mit der HLH assoziierten Gene am zellulären Vesikeltransport beteiligt. Pathognomonisch ist eine Vergrößerung der Lysosomen, die in den verschiedenen Zellen des Betroffenen nachgewiesen werden können (Kaplan et al., 2008). Im Krankheitsverlauf kommt es bei einer Vielzahl der Patienten zur sogenannten akzelerierten Phase, welche dem klinischen Bild einer HLH entspricht (Janka und zur Stadt, 2005).

Griscelli Typ 2 Syndrom (OMIM 607624)

Das Griscelli Syndrom Typ 2 ist durch einen partiellen Albinismus und eine Prädisposition zur HLH charakterisiert. Mittlerweile gelang die genaue Lokalisierung des Gendefektes in RAB 27 A (RAB27A) auf Chromosom 15 (Ménasché et al., 2000). Das betroffene Gen ist ebenfalls relevant für die Exozytose von zytotoxischen Granula. Von dem Defekt sind sowohl zytotoxische T-Lymphozyten als auch NK-Zellen betroffen (Klein et al.,1994, Sieni et al., 2012). Eine HLH ist bei vielen Patienten Erstmanifestation der Erkrankung, da der Albinismus übersehen werden kann oder nicht sehr ausgeprägt ist.

Hermansky-Pudlak Syndrom Typ 2 (HPS-2, OMIM 608233)

Das Hermansky-Pudlak Syndrom beinhaltet einen oculocutanen Albinismus und eine vermehrte Neigung zu einer hämorrhagischen Diathese (Hermansky und Pudlak, 1959). Der Genlocus konnte identifiziert werden (AP3B1) (Dell'Angelica et al., 1999). Bisher wurde ein Patient beschrieben (Enders et al., 2006).

X-gebundene Lymphoproliferative Erkrankung Typ 1 (XLP-1, OMIM 308240)

Anhand einer Fallstudie, die 16 Angehörige der Familie Duncan einschloss, beschrieben Purtilo et al. 1975 die wesentlichen klinischen Merkmale sowie das typische X-chromosomal rezessive Vererbungsmuster der Erkrankung (Purtilo et al., 1975).

Die Patienten fallen durch eine schwer verlaufende HLH bei Kontakt mit dem Herpesvirus EBV und einer Hypogammaglobulinämie auf. Eine Komplikation der XLP stellt das gehäufte Auftreten von Lymphomen dar (Marsh und Filipovich, 2011).

Im Jahr 1998 gelang es, der XLP-1 eine Mutation im SH2D1A Gen (SH2D1A) zuzuordnen (Coffey et al., 1998). Die Mutation führt zu einer gestörten Synthese des mit dem signalübertragenden Lymphozyten Aktivierungs Molekül (SLAM) assoziierten Proteins (SAP). Dieses wird auf T-Lymphozyten und NK-Zellen exprimiert und spielt eine wichtige Rolle in der Gewährleistung ihrer immunologischen Funktion. Es konnte gezeigt werden, dass der Funktionsverlust des mit SLAM verbundenen Rezeptors 2B4 zu einer Einschränkung der Zytotoxizität führt, welche unter anderem die fehlerhafte Eliminierung von EBV-infizierten Zellen bedingt (Cannons et al., 2011, Marsh und Filipovich, 2011).

X-gebundene Lymphoproliferative Erkrankung Typ 2 (XLP-2, OMIM 300635)

Rigaud et al. untersuchten im Jahr 2006 ein Patientenkollektiv, welches das für eine XLP-Erkrankung typische Vererbungsmuster und Symptomatik aufwies, ohne jedoch Träger der bisher bekannten Mutation zu sein. Sie konnten eine ebenfalls das X-Chromosom betreffende Mutation nachweisen, welche den X-linked inhibitor of apoptosis (BIRC4/XIAP) betrifft. Das entsprechende Gen codiert für einen Proteinkomplex, der an der Inhibition des kontrollierten Zelltodes (Apoptose) in Lymphozyten und somit an ihrer Homöostase beteiligt ist. Es konnte gezeigt werden, dass Lymphozyten von betroffenen Patienten empfänglicher für Apoptosevorgänge sind (Rigaud et al., 2006). Die genauen pathophysiologischen Folgen des Defektes sind nicht abschließend geklärt (Sieni et al., 2012).

1.2.3 Sekundäre HLH (sHLH)

Der sHLH liegt häufig eine schwere Infektion zu Grunde, die zu einer starken immunologischen Antwort führt (Henter et al., 2007). Als Auslöser kommen vorwiegend virale Infektionen vor (Risdall et al., 1979, Janka et al.,1998). Hier spielt EBV unter anderem eine wichtige Rolle. Aber auch bakterielle und parasitäre Erreger kommen in Betracht (Henter et al., 1991, 1997). Die Assoziation einer sHLH mit Erkrankungen aus dem rheumatoiden Formenkreis wird als Makrophagen Aktivierungssyndrom (MAS) bezeichnet (Ravelli et al., 2012). Auch kann sich eine sHLH als Komplikation eines malignen Krankheitsbildes manifestieren oder im Rahmen einer immunsuppressiven Therapie auftreten (Janka, 2007).

Die Differenzierung zwischen der familiären und sporadischen Form der HLH ist allein aufgrund des klinischen Verlaufs nicht sicher möglich. Eine infektassoziierte Exazerbation wird für beide Formen angegeben, ist allerdings bei der FHL nicht obligatorisch (Janka, 2007, Tothova und Berliner, 2014).

Folgende Krankheitsmerkmale können zur Unterscheidung zwischen der familiären und sporadischen Form herangezogen werden:

Kommt es rezidivierend zur Reaktivierung des Syndroms, erscheint eine genetische Ursache der Erkrankung wahrscheinlich. Des Weiteren können eine positive Familienanamnese, sowie ein Verwandschaftsverhältnis der Eltern auf eine FHLH hinweisen. Darüber hinaus spielt ein sichtbarer oder in der Haarmikroskopie zu detektierender oculocutaner Albinismus, der mit einem CHS, GSII und HPS II assoziiert sein kann, eine Rolle bei der Diagnosestellung (Lehmberg und Ehl, 2013).

Zum Teil kann auch das Alter der Patienten einen Hinweis auf die Art der Erkrankung geben. Ein frühzeitiger Beginn spricht für die genetische Form (Kogawa et al., 2002). Allerdings sind für alle Subtypen der hereditären HLH Patienten mit deutlich späterer Erstmanifestation beschrieben (Zhang et al., 2011).

Zusammenfassend handelt es sich um eine Vielzahl von klinischen Merkmalen, die in der Summe auf eine bestimmte genetische oder sekundäre Form der HLH hinweisen. Aus diesem Grund werden zusätzliche funktionelle immunologische Tests durchgeführt, die sich unter anderem mit dem Degranulationsverhalten von NK- und zytotoxischen T-Zellen beschäftigen. Bryceson et al. 2012 konnten beispielsweise zeigen, dass bei verminderter NK-Zell-Aktivität (<5%) das Vorliegen einer FHLH sehr wahrscheinlich ist (Bryceson et al., 2012).

1.3 Diagnosestellung

1991 wurden von der Histiocyte Society erstmals diagnostische Leitlinien veröffentlicht. Diese basieren auf klinischen Beobachtungen sowie laborchemischen und histopathologischen Gemeinsamkeiten der bekannten Fälle. Auf dieser Grundlage entstand das erste, 1994 veröffentlichte internationale Studienprotokoll (Henter et al., 1997).

Grundsätzlich ist zwischen dem klinischen Syndrom HLH und genetisch prädisponierenden Gendefekten zu unterscheiden. In nachfolgender Auflistung (Tab. 1) finden sich die aktuellen Diagnosekriterien, wobei zu berücksichtigen gilt, dass eine genetische HLH auch ohne Vollbild der Erkrankung zu diagnostizieren ist und das klinische Syndrom HLH auch ohne Mutation vorliegen kann.

1. Molekulargenetischer Nachweis einer der bekannten Genmutationen ***oder***
2. Fünf von acht Diagnosekriterien sind erfüllt
    a. Eine relevante Minderung, die mindestens zwei oder mehr Zellreihen des Blutes betrifft
        Hb <9 g/dl
        Thrombozyten <100/μl
        Neutrophile <1/μl
    b. Fieber
    c. Splenomegalie
    d. Hypertriglyceridämie ≥3 mmol/l und/oder Hypofibrinogenämie ≤1,5 g/L
    e. Hämophagozytose in Knochenmark, Milz, Lymphknoten oder anderen Organen ohne den Hinweis auf Malignität
    f. Hyperferritinämie >500ng/ml
    g. Verminderung oder Fehlen der NK-Zell-Aktivität
    h. Erhöhung des löslichen IL-2-Rezeptors (CD25) >2400 U/ml

Tab. 1 Diagnosekriterien, HLH-2004 Protokoll

Eine genetische Diagnosestellung ist mittlerweile für die überwiegende Anzahl der FHLH Fälle möglich (Lehmberg und Ehl, 2013). Aufgrund der molekularen Heterogenität der HLH spielen neben klinischen Merkmalen funktionelle immunologische Untersuchungen, die eine Priorisierung der zu untersuchenden Genabschnitte erlauben, eine wichtige Rolle. Zytotoxische Assays geben in diesem Zusammenhang Aufschluss über die Aktivität von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und zytotoxischen T-Zellen (CTL). Des Weiteren lässt sich mit Hilfe der intrazellulären Flowzytometrie die Proteinexpression von Perforin, XIAP

und SAP in oben genannten Zellen ermitteln. Degranulations Assays ermöglichen eine Aussage bezüglich der Quantität und Qualität von degranulierenden Zellen (Bryceson et al., 2012, Lehmberg und Ehl, 2013).

Zum diagnostischen Vorgehen veröffentlichten Bryceson et al. 2012 nachfolgend dargestellten Algorithmus.

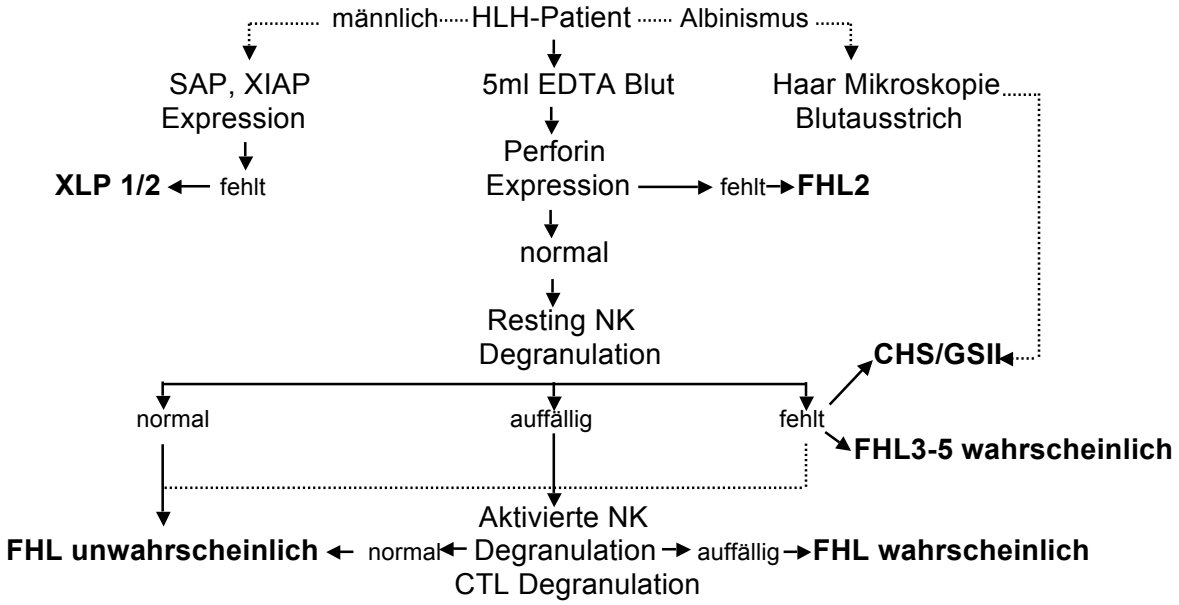

Abb.: 1.3 Diagnostik Algorithmus

Trotz der bestehenden Diagnosekriterien gestaltet sich eine zügige Diagnosestellung in vielen Fällen schwierig. Oftmals sind anfänglich weniger Kriterien als die geforderten fünf feststellbar (Weisfeld-Adams et al., 2009). Nicht selten führt dieser Umstand zu einer verzögerten oder fehlerhaften Diagnose. Es besteht ein Konsens, dass unabhängig von den geforderten Einflussgrößen bei dringendem klinischen Verdacht ein frühzeitiger Therapiebeginn indiziert ist (Henter et al., 1997).

1.4 Differenzialdiagnosen der HLH

Eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen bei immunologisch gesunden Patienten ist eine gewöhnliche Infektion (Janka, 2007). Morbus Gaucher, die neonatale Hämochromatose und das Wolman-Syndrom sind weitere Differenzialdiagnosen (Janka und Lehmberg, 2014). Darüber hinaus sollten maligne Erkrankungen, die bereits im Kleinkindalter eine Rolle spielen, wie verschiedene Leukämien, seltener ein malignes Lymphom und andere solide Tumore in differentialdiagnostische Überlegungen integriert werden (Freeman und Ramanan, 2011). Krankheiten aus dem rheumatoiden Formenkreis, wie periodische

Fiebersyndrome und die systemische juvenile Arthritis sind von der HLH abzugrenzen (Atteritano et al., 2012). FHL sollte zudem sowohl als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden, wenn eine chronische Enzephalitis unklarer Genese vorliegt (Feldmann et al., 2005), als auch bei zerebralen Vaskulitiden und ADEM (Deiva et al., 2012).

1.5 Therapie der HLH

Ziel der HLH Therapie ist die Unterdrückung der überschießenden Immunreaktion unter Anwendung von Immunmodulatoren und Chemotherapeutika (Janka, 2007).

Der wesentliche Unterschied zwischen dem Therapieprotokoll von 1994 und der revidierten Version von 2004 besteht in einer erhöhten Behandlungsintensität innerhalb der ersten acht Therapiewochen. Diese wurde durch einen frühzeitigen Einsatz von Cyclosporin A (CSA) erzielt, der im HLH-1994 Protokoll erst nach abgeschlossener Induktionsbehandlung (in der neunten Therapiewoche) vorgesehen war.

1.5.1 Induktionstherapie

Die Induktionstherapie nach dem als Therapiestandard anzusehenden Protokoll HLH-2004 besteht aus parenteral oder oral verabreichtem Dexamethason über acht Wochen in absteigender Dosierung, Etopsid (VP16) parenteral zunächst zweimal wöchentlich, dann einmal wöchentlich über acht Wochen und spiegeladaptiertem CSA (Henter et al., 2007).

Wird eine ZNS Beteiligung einschließlich einer pathologischen Liquorveränderung nachgewiesen, sollte zwei Wochen nach Therapiebeginn eine erneute Lumbalpunktion (LP) vorgenommen werden. Bei Normalisierung des Liquorbefundes (Eiweißerhöhung und oder Pleozytose) kann zunächst auf eine intrathekale Therapie verzichtet werden. Sollten die Zellzahlvermehrung im Liquor oder die neurologischen Symptome jedoch persistieren oder neuartige Veränderungen auftreten, ist eine intrathekale Therapie empfehlenswert (Henter et al., 2007).

1.5.2 Erhaltungstherapie

Patienten mit einer genetisch bedingten Form werden nach Beendigung der achtwöchigen Induktion und Vorliegen einer Remission in Deutschland in Abweichung vom Protokoll HLH-2004 aktuell mit einer Erhaltungstherapie mit CSA bis zur Stammzelltransplantation (SZT) behandelt. Bei Patienten mit einer erworbenen Form kann bei Vorliegen einer Remission die Therapie beendet werden.

1.5.3 Ergänzende Therapiemaßnahmen

Positive Effekte bezüglich einer supportiven Immunglobulin-Gabe wurden berichtet (Stephan et al., 1993). Mit spezifischen monoklonalen (anti-CD52) Antikörpern wie Alemtuzumab konnten insbesondere bei unzureichendem Ansprechen auf die protokollgerechte Behandlung gute Erfahrungen gemacht werden (Marsh et al., 2013). Neben der immunmodulierenden Zytostatika Therapie ist bei behandelbaren Infektionen die Gabe des entsprechenden Antibiotikums, Virostatikums beziehungsweise Antimykotikums sehr wichtig (Henter et al., 1997).

1.5.4 Stammzelltransplantation

Bei der Diagnose einer familiären HLH wird eine frühzeitige SZT angestrebt. Diese stellt den einzigen kurativen Behandlungsansatz dar (Henter et al., 1997, Henter et al., 2007). Bereits ein Spenderchimärismus von >20% bedeutet in der Regel einen stabilen Zustand der Remission (Terell und Jordan, 2013).

Trotz der Aussicht auf Heilung ist die SZT selbst mit einer hohen Komplikationsrate und Mortalität behaftet (Horne et al., 2005). Allerdings hat sich das Langzeitüberleben aufgrund der angepassten Behandlungsregime mit verminderter Intensität der Konditionierung deutlich verbessert. Marsh et al. 2010 beschreiben für ein Teilkollektiv von 26 Patienten drei Jahre nach SZT eine Überlebensrate von 92% (KI ±11%) (Marsh et al., 2010). Lehmberg et al. 2014 beobachten nach Treosulfan basierter Konditionierung ein krankheitsfreies Gesamtüberleben von 100% (n=19) in einem medianen Beobachtungszeitraum von 16 Monaten (Lehmberg et al., 2014).

Bei Betrachtung der Komplikationen ist zwischen frühzeitigen und im weiteren Verlauf eintretenden Ereignissen zu unterscheiden. Zur ersteren Gruppe gehören Sepsis, primäres und sekundäres Transplantatversagen, akute *Graft versus host disease* (GVHD), therapieabhängige Toxizität, insbesondere die *venoocclusive disease* (VOD) (Horne et al., 2005, Ouachée-Chardin et al., 2006).

Zu den Spätschäden zählen eine chronische GVHD, sekundäres Transplantatversagen sowie ein erhöhtes Malignomrisiko (Fitzgerald und McClain, 2003, Nishiguchi et al., 2009). Es konnte gezeigt werden, dass einer der Hauptrisikofaktoren für ein Transplantatversagen und den Tod des Patienten die Aktivität der Erkrankung bei Transplantation darstellt (Horne et al., 2005). Eine Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger scheint weniger entscheidend.

1.6 Merkmale der neurologischen Symptomatik

In der Literatur wird eine neurologische Beteiligung bei 30% bis 70% der Patienten im Rahmen der Erstdiagnose einer HLH festgestellt (Horne et al., 2008). Es finden sich Fälle, bei denen anfänglich ausschließlich neurologische Auffälligkeiten vorliegen, welche die Diagnosestellung erschweren (Henter und Elinder, 1992, Kieslich et al., 2001, Beaty et al., 2008,). Eine andere Patientengruppe entwickelt im weiteren Krankheitsverlauf eine das ZNS betreffende Symptomatik (Janka, 1983). Neben diesen entweder initial oder im Verlauf entstandenen Symptomen können neurologische Veränderungen auch im Rahmen einer Reaktivierung auffallen (Gurgey et al., 2008). Auch eine ZNS-Beteiligung ohne klinisches Korrelat wird beobachtet, so beschränken sich die pathologischen Befunde bei diesem Patientenkollektiv auf Veränderungen des Liquors und oder der zerebralen MRT (Janka, 2007, Yang et al., 2010).

1.6.1 Residuen, Spätfolgen und Prognose

Wie zuvor beschrieben, handelt es sich bei der neurologischen Beteiligung um ein häufiges Phänomen. Allerdings ist bisher wenig über den Zusammenhang zwischen den einzelnen klinischen beziehungsweise laborchemischen Parametern und dem mit ihnen verbundenen Risikoprofil bekannt. Trottestam et al. 2012 konnten zeigen, dass neben einer Hyperbilirubinämie und Hyperferritinämie, eine Liquorpleozytose bei Diagnosestellung mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Mortalität einhergehen (Trottestam et al., 2012).

In der Langzeit-Evaluation der bekannten Fälle konnte beobachtet werden, dass eine neurologische Beteiligung nicht nur zu einem vorzeitigen Versterben, sondern auch zu schwerwiegenden Spätfolgen führen kann (Horne et al., 2008).

Als typische Residuen einer mit ZNS-Beteiligung einhergehenden HLH gelten psychomotorische Retardierung mit Teilleistungsschwächen, Apraxie und Schwierigkeiten im Aufbau sozialer Kontakte. In vielen Fällen wird eine behandlungsbedürftige Epilepsie beobachtet (Horne et al., 2008).

Des Weiteren können Paresen bestehen bleiben bis hin zu einer Tetraplegie. Auch von stuporösen bis hin zu komatösen Bewusstseinszuständen wird berichtet (Akima und Sumi, 1984, Henter und Elinder, 1991). Ferner können zerebrale Läsionen auftreten, die trotz vollständigen Rückgangs der Grundsymptomatik zum Versterben des Patienten führen (Rostasy et al., 2004, Yang et. al., 2010). Verschiedene Autoren empfehlen daher eine frühzeitige, das ZNS berücksichtigende Diagnostik (Kieslich et al., 2001, Decaminada et al., 2010).

1.6.2 Spezifische diagnostische Maßnahmen

Die zu ergreifenden Maßnahmen umfassen neben einer ausführlichen klinischen Untersuchung eine LP (einschließlich mikroskopischer Beurteilung des Zytospins) sowie eine zerebrale Bildgebung mittels einer MRT des Neurokraniums. In der Literatur wurde wiederholt auf den Stellenwert der zerebralen Bildgebung mittels MRT hingewiesen (Fitzgerald und McClain, 2003, Horne et al., 2008, Yang et al., 2010, Rego et al., 2012, Filipovich, 2011).

Weitere diagnostische Schritte wie eine Sonographie des Schädels bei sehr kleinen Kindern mit offener Fontanelle und ein Elektroenzephalogramm (EEG) sollten erfolgen.

1.6.3 Differenzialdiagnostische Überlegungen

Da die mit einer ZNS Beteiligung in Erscheinung tretende HLH mit anderen neurologischen Erkrankungen verwechselt werden kann (Henter und Elinder, 1992, Shinoda et al., 2004), sollten jene Krankheitsbilder, die ebenfalls zu entzündlichen Läsionen im ZNS führen, mit in Betracht gezogen werden. Zu diesen gehören die nicht infektiösen Erkrankungen Multiple Sklerose (MS), Langerhanszell Histiozytose und die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) (Janka, 2007, Weisfeld-Adams et al., 2009). Aber auch therapieassoziierte Komplikationen wie das *posteriore reversible Enzephalopathiesyndrom* (PRES) sind relevant. Des Weiteren sind Erkrankungen wie eine Meningitis oder Enzephalitis zu bedenken, deren Auftreten mit einem infektiösen Erreger verbunden sein kann (Feldmann et al., 2005). Zudem sollten Vaskulitiden der cerebralen Gefäße in differentialdiagnostische Überlegungen miteinbezogen werden (Moshous et al., 2007).

Zerebrale MRT Diagnostik

Ähnlich der klinischen Symptomatik gestaltet sich auch die bildmorphologische Abgrenzung der HLH von anderen inflammatorischen das ZNS betreffenden Erkrankungen schwierig, da diese typischerweise ebenfalls Läsionen in der weißen Substanz verursachen.

Zu den häufig beschriebenen Befunden zählen Demyelinisierungen (Puliyel et al., 2009), die am ehesten entzündlich bedingten Zerstörungen der aus Myelin bestehenden Nervenscheiden entsprechen (Akima und Sumi, 1984, Haddad et al., 1997). Sie stellen sich im MRT in der T2-Wichtung und der *Fluid attentuated inversion recovery* (FLAIR) am eindrücklichsten als hyperintense Areale dar. In der T1-Wichtung lassen sie sich hypointens abbilden (Feldmann et al., 2005). Sie betreffen vorwiegend die weiße, jedoch in geringerem Ausmaß auch die graue Substanz. (Puliyel et al., 2009, Yang et al., 2010). Kommen jene Befunde als diffuse kleine Demyelinisierungsareale im Bereich der subkortikalen und

periventrikulären weißen Substanz zur Abbildung, so gestaltet sich die Unterscheidung von einer ADEM schwierig (Weisfeld-Adams et al., 2009). Das Auftreten von frühen nekrotischen Läsionen ist verdächtig auf eine HLH und kann der Abgrenzung von zuvor genannter Erkrankung dienen (Tardieu und Mikaeloff, 2004).

Bei der Verteilung der Läsionen unterscheiden Rego et al. 2012 zwischen einem fokalen, diffusen und gemischt fokal/diffusem Muster, wobei letztere Gruppe die Mehrzahl der Fälle beinhaltet (Rego et al. 2012).

Eine Häufung der periventrikulären supratentoriellen Lokalisierungen zuvor beschriebener Befunde findet sich bei den meisten Autoren. Allerdings können sich die Läsionen im gesamten ZNS einschließlich des Hirnstamms und Rückenmarks manifestieren. (Feldmann et al., 2005, Yang et al., 2010)

Fitzgerald und McClain, 2003 beschrieben bei einem ihrer an HLH erkrankten Patienten Veränderungen der subkortikalen weißen Substanz in posterior-parietaler und okzipitaler Lokalisation, ähnlich dem Bild eines PRES. Eine sichere Differenzierung zwischen Grunderkrankung und Therapiekomplikation nach protokollgerechter CSA Behandlung gelang nicht (Fitzgerald und McClain, 2003). McKinney et al. 2007 untersuchten eine Kohorte von 76 Patienten, die ein PRES aufwiesen. Keiner dieser Patienten war an einer HLH erkrankt. Unter anderem beschrieben die Autoren ein atypisches PRES mit hyperintensen Läsionen im Hirnstamm, Kleinhirn und den Basalganglien, ähnlich den für die HLH beschriebenen MRT Befunden. Circa die Hälfte der untersuchten Kohorte, die innerhalb der Studie ein PRES entwickelte, war im Vorfeld mit CSA behandelt worden (Mc Kinney et al., 2007).

Bezüglich der Kontrastmittelanreicherung nach Gadoliniumgabe unterscheiden sich die Angaben in der Literatur. Puliyel et al. 2009 konnten diese in ihren Untersuchungen nicht beobachten, wohingegen die Eigenschaft der Kontrastmittelaufnahme einzelner Läsionen bei anderen Autoren wiederholt beschrieben wird (Feldmann et al., 2005, Haddad et al., 1997).

Uni- oder bilaterale subdurale Flüssigkeitsansammlungen im Sinne von Hygromen wurden beschrieben. Zudem wurden hämorrhagische Umwandlungen in den Arealen festgestellt, wo zuvor genannte Läsionen beobachtet worden waren (Goo und Weon, 2007). Kalzifizierungen wurden für spätere Stadien in Verlaufskontrollen beschrieben (Kollias et al., 1994).

Des Weiteren wurden regelmäßig eine Verplumpung der Ventrikel beobachtet und in verschiedenen Studien entweder der Grunderkrankung oder einer Behandlungsnebenwirkung zugeschrieben (Horne et al., 2008, Fitzgerald und McClain, 2003). Die Termini Ventrikelerweiterung und Hirnatrophie wurden überwiegend synonym verwendet. Yang et al. 2010 differenzierten jedoch ausdrücklich zwischen reversibler Erweiterung der Sulci und irreversibler Atrophie. Den Autoren zu Folge wiesen die meisten

Patienten bereits vor Therapiebeginn eine Vertiefung und Erweiterung der Sulci auf. Nach der Behandlung gingen diese bei der Mehrzahl der Patienten zurück (Yang et al., 2010). Rego et al. 2012 beschrieben ähnliche Beobachtungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für einen Großteil ihres Patientenkollektivs, bezeichneten den Befund jedoch als Hirnatrophie (Rego et al., 2012).

Im MRT kann eine Kombination aus leptomeningealer und oder perivaskulärer Anreicherung mit diffusen Veränderungen der weißen Substanz auf eine zerebrale HLH-Beteiligung hinweisen (Forbes et al, 2000). Die leptomeningeale Kontrastverstärkung korrelierte mit dem klinischen Symptom des Meningismus. Es sollten gezielt T1-gewichtete- und postkontrast FLAIR-Sequenzen zum Einsatz kommen (Goo und Weon, 2007, Rego et al., 2012). Andere Autoren fanden explizit keine meningeale Kontrastverstärkung innerhalb ihres Patientenkollektivs (Fitzgerald und McClain, 2003).

Für das Griscelli Syndrom wurde wiederholt eine bilaterale Beteiligung der Basalganglien beschrieben (Sarper et al., 2002, Ashrafi et al., 2006).

Die Korrelation zwischen Bildgebung und klinischem Zustandsbild differiert in der Literatur stark. Rego et al. 2012 sowie Goo und Weon 2007 beobachteten eine korrespondierende Abhängigkeit von klinischen und neuroradiologischen Befunden. Wohingegen Studien vorliegen, die schwere neuroradiologische Veränderungen ohne klinisches Korrelat (Deiva et al., 2012) oder aber schwerste neurologische Störungen bei unauffälliger Bildgebung beschrieben (Henter und Nennesmo, 1997).

2. Fragestellung

Bei der HLH handelt es sich um eine seltene jedoch schwerwiegende Erkrankung. Wie beschrieben gestaltet sich die Diagnosestellung oftmals schwierig. Insbesondere, wenn vorwiegend neurologische Symptome das Krankheitsbild bestimmen, können sich Diagnose und Therapiebeginn verzögern.

Die Fragestellung, der diese Arbeit nachgeht, richtet sich aus diesem Grund auf den klinischen Sachverhalt mit Hauptaugenmerk auf die neurologische Beteiligung der Erkrankung. Es sollen prognostisch relevante Faktoren hinsichtlich Morbidität und Letalität identifiziert werden. Diesbezüglich werden neurologische Symptomatik, zerebrale Diagnostik, Kriterien der Diagnosestellung, Mutationen, Therapie, Tod, Überleben und Nachbeobachtung untersucht. Zudem soll mit Hilfe einer Subgruppenanalyse das Ausmaß und die Bedeutung der neurologischen Manifestationsart verglichen werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Durchführung

Grundlage dieser retrospektiven multizentrischen Studie bilden die im Rahmen der internationalen Studien HLH-94 und HLH-2004 erhobenen Daten von Patienten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Für beide Studien liegt ein Votum der Ethikkommission Hamburg vor. Die Daten werden in Aktenform im nationalen Studienbüro in der Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie am UKE Hamburg archiviert. Die Datenakquirierung erfolgte vom 01.02.2009 bis zum 01.04.2012.

In den Dokumentationsbögen werden die Ätiologie der HLH (einschließlich molekulargenetischer Befunde), klinische und laborchemische Daten, sowie radiologische Untersuchungen unter anderem des ZNS erfasst. Darüber hinaus werden Art und Dauer der Therapie sowie individuelle Dosierungen der Medikamente festgehalten. Weiterhin liegt eine in regelmäßigen Abständen vorgenommene Verlaufsdokumentation vor, die sowohl Therapieerfolg und Krankheitsaktivität als auch die Entwicklung der Kinder dokumentiert.

3.2 Patientenkollektiv

3.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die wesentlichen Einschlusskriterien sind:

A. Teilnahme an der HLH-94 oder HLH-2004 Studie

Es wurde die Erfüllung der zur jeweiligen Zeit gültigen Diagnosekriterien gefordert. Im Rahmen des Studienprotokolls von HLH-94 waren hierzu fünf von fünf Diagnosekriterien notwendig. Dabei handelt es sich um Fieber >7 Tage, Splenomegalie, Zytopenie in mindestens zwei Zellreihen, Hypofibrinogenämie (≤1,5 g/l), Hypertriglyceridämie (≥2 mmol/l), Hämophagozytose im Knochenmark, den Lymphknoten oder der Milz.

Im revidierten Protokoll der HLH-2004 Studie wurden die Kriterien um eine verminderte NK-Zell-Aktivität, Hyperferritinämie (>500 ng/ml) und sIL-2 (>2400 U/ml) ergänzt und die Grenze der Hypertriglyceridämie (≥3 mmol/l) nach oben korrigiert. Außerdem genügt die alleinige Sicherung einer genetischen Mutation zur Diagnosestellung einer HLH.

B. Eine akute familiäre Form der HLH

Es wurden ausschließlich Patienten mit bereits detektierter genetischer Mutation (FHL2, FHL3, FHL4, FHL5, Griscelli, CHS, XLP) und/oder einem konkreten Verdacht auf eine

familiäre Erkrankung ohne gesicherte Mutation, zum Beispiel mit erkrankten Familienmitgliedern oder Rezidiv nach Absetzen der Therapie in die Studie eingeschlossen.

C. Diagnose einer zentralvenösen Beteiligung

Die Definition einer ZNS-Beteiligung war erfüllt, wenn Patienten eines der nachfolgenden Merkmale aufwiesen:

Einen pathologischen Liquorbefund, der sich durch eine erhöhte Liquorzellzahl, eine erhöhte Liquorproteinkonzentration und oder Hämophagozytose Phänomene im Liquor bermerkbar machen kann.

Erkrankungstypische Auffälligkeiten in der zerebralen Bildgebung (CMRT, CCT, Schädelsonographie).

Zudem das Auftreten von neurologischen Symptomen, wie zerebralen Krampfanfällen, Opisthotonus, Irritabilität, Paresen, Vigilanzstörungen.

D. Alter bei Diagnosestellung unter 16 Jahren, da es sich um die familiäre Form der Erkrankung handelt

Im Erfassungszeitraum wurden die Akten von 296 Patienten auf die Erfüllung der Einschlusskriterien, ihre Kompatibilität bezüglich der Studie überprüft. Schließlich konnten 72 Patienten eingeschlossen werden. Es handelte sich um Patienten, die im Zeitraum zwischen 07/1991 und 03/2012 an einer HLH erkrankten und in diesem Zusammenhang der deutschen Studienzentrale gemeldet wurden.

3.3 Auswahl und Dokumentation der Daten

Es erfolgte die Anlage einer Excel Tabelle (Microsoft Excel® für Mac-Computer aus 2008, Version 12.3.2 Microsoft Corporation Redmond, WA, USA) zur systematischen Dokumentation und Gliederung der Informationen. Die Erfassung erfolgte pseudonymisiert durch einen Nummerncode.

Erfasst wurden die für die Definition des Krankheitsbildes erforderlichen Daten, das heißt, die typische Symptomkonstellation oder, soweit beschrieben, die genetische Mutation. Dazu gehören der Beginn der Symptome und der Diagnosezeitpunkt, Therapiebeginn, Stammzelltransplantation sowie ein etwaiges Versterben sowie Krankheitsaktivität und Therapiemaßnahmen. Hierbei wurden sowohl im Rahmen des Protokolls vorgeschriebene als auch abgewandelte Therapieansätze erfasst. Weiterhin zählten klinische Untersuchungsbefunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im Verlauf hinzu, die auf eine neurologische Pathologie hinwiesen. Darüber hinaus wurden verschiedene Untersuchungen des ZNS eingeschlossen. Zu diesen zählen LP zur Liquorgewinnung vor

und nach Therapiebeginn, im Intervall oder bei Reaktivierung der HLH, Sonographien des Schädels, die bei noch offener vorderer Fontanelle, das heißt noch jungen Kindern, durchgeführt wurden. Außerdem wurden EEG-Untersuchungen zur Messung der elektrischen Aktivität des ZNS und Erfassung einer möglichen zerebralen Anfallsbereitschaft, CT-Untersuchungen des Gehirns und MRT-Untersuchungen durchgeführt.

Der Gesundheitszustand der einzelnen Patienten wurde im Sinne einer Nachuntersuchung zu festgelegten Zeitpunkten 100 Tage, ein Jahr, drei Jahre und fünf Jahre nach SZT dokumentiert. Zusätzlich wurde der aktuellste Untersuchungszeitpunkt/-befund erfasst.

3.4 Definition pathologischer Liquorbefunde

Zur Festlegung der Grenze eines pathologischen Liquorbefundes erfolgte eine Auseinandersetzung mit der aktuellen fachspezifischen Literatur. Ein Liquor wurde als auffällig beziehungsweise pathologisch gewertet, wenn eine Zellzahlerhöhung >5/μl beobachtet werden konnte. Für Neugeborene innerhalb der ersten 28 Lebenstage werden höhere Grenzwerte angegeben <50/μl (Illing und Claßen, 2006). Kestenbaum et al. 2010 beschrieben für diese Altersgruppe eine mediane Zellzahl von 3/μl mit einer 95. Perzentile von 19/μl (Kestenbaum et. al. 2010).

Die Grenzwerte der Liquorproteinkonzentration wurden ebenfalls anhand von Publikationen festgelegt und richten sich nach dem Alter der Patienten. In den ersten Lebensmonaten ist demzufolge eine höhere Liquorproteinkonzentration zulässig als bei älteren Kindern (Biou et. al, 2000). Diese Grenzen entsprechen den in der HLH-Literatur üblicherweise angewendeten Grenzen (Horne et al., 2008).

3.5 Definition Aktivität und Bereitschaft zu spielen

Als orientierender Parameter für den Allgemeinzustand wurde die Aktivität und Bereitschaft zu spielen (keine Einschränkung, leichte Beeinträchtigung, schwere Beeinträchtigung im Spiel) sowohl in der Aufnahmeuntersuchung als auch im weiteren Verlauf regelmäßig abgefragt. Hierbei handelte es sich um die subjektive Einschätzung des Untersuchers und somit um ein weiches diagnostisches Kriterium.

3.6 Einteilung des Patientenkollektivs in Gruppen und Untergruppen

In Anlehnung an die Arbeit von Horne et al., 2008 wurde zusätzlich eine Einteilung der Studienteilnehmer in drei Gruppen und Subgruppen vorgenommen (Horne et al., 2008).

In der ersten Gruppe wurden Patienten zusammengefasst, die neben 1.) einem auffälligen Liquorstatus und 2.) MRT-Resultat 3.) auch klinische Symptome zeigten. Des Weiteren wurde eine zweite Gruppe mit Erkrankten formiert, welche zwei der zuvor genannten Kriterien erfüllten. In einer dritten Gruppe erfüllten die Patienten einen dieser Aspekte.

3.7 Statistische Auswertung

Zur weiteren Auswertung einschließlich der statistischen Datenanalyse erfolgte die Übertragung der Excel-Tabelle in PASW Statistics Version 18.0.3 für Mac Computer (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Die Daten wurden auf das Vorliegen der Normalverteilung kontrolliert. In diesem Fall wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben [Schreibweise: Mittelwert (± Standardabweichung)]. Bei den nicht normalverteilten Werten wurden Median sowie erstes und drittes Quartil ermittelt [Schreibweise: Median (erstes Quartil; drittes Quartil)].

Die deskriptive Datenauswertung wurde mittels Tabellenanalysen anhand von absoluten, prozentualen und kumulativ-prozentualen Häufigkeiten sowie Kreuztabellenanalysen durchgeführt.

Den statistischen Normen entsprechend wurde ein Konfidenzintervall (KI) von 95% festgelegt und Ergebnisse mit $p < 0{,}05$ als statistisch signifikant interpretiert. Da es sich um eine explorative Untersuchung handelte, wurde keine Anpassung für multiples Testen vorgenommen.

Die graphische Abbildung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Tabellen, Balkendiagrammen, Kreisdiagrammen und Boxplots.

Für die Untersuchung der stochastischen Unabhängigkeit zweier kategorial skalierter Variablen einer Kreuztabelle wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen.

Für die Ermittlung statistisch signifikanter Unterschiede bezogen auf die Verteilung verschiedener Mutationen wurde der Test nach Berry verwendet (Nettleton, 2009).

Unabhängige, normaverteilte Werte wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben nach Student auf ihre Signifikanz überprüft, während für nicht normalverteilte Variablen der U-Test nach Mann&Whitney Verwendung fand.

Abhängige, nicht normalverteilte Werte, wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf ihre Signifikanz geprüft.

Die Kaplan-Meier Methode wurde zur Beschreibung des Überlebens und der Freiheit von Ereignissen angewendet.

4. Ergebnis Teil

4.1 Allgemeiner, das Patientenkollektiv beschreibender Teil

Im Rahmen der Datenerhebung konnten 72 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Es handelt sich um 33 (45,8%) weibliche und um 39 (54,2%) männliche Patienten. Die Verteilung der ethnischen Herkunft ist in Abbildung 4.1 zu ersehen.

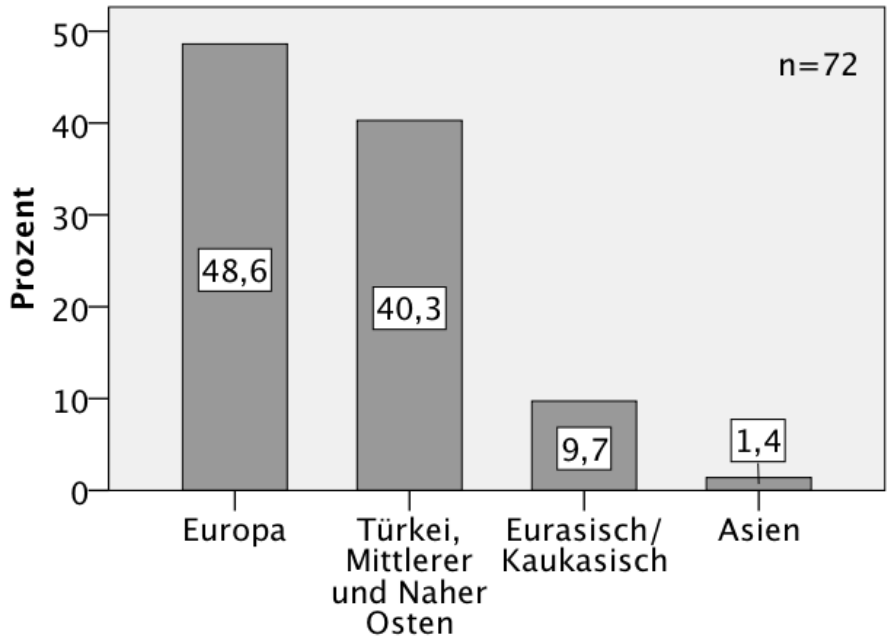

Abb.: 4.1 Ethnische Herkunft

4.1.1 Konsanguinität und Vorkommen von HLH in der Familie

In 31,9% (n=23) der Fälle bestand bei den Eltern des erkrankten Patienten Konsanguinität. Mit 18,1% (n=13) handelte es sich am häufigsten um eine Partnerschaft zwischen Cousin und Cousine. Drei (4,2%) der Patienten hatten jeweils ein Geschwisterkind, welches ebenfalls in die Studie eingeschlossen werden konnte.

4.1.2 Zeitpunkt der Diagnosestellung

Der Median, bezogen auf den Zeitraum von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung, betrug 30,5 Tage (9 Tage; 56,5 Tage), das Alter der Patienten lag zu diesem Zeitpunkt bei 4,5 Monaten (2,4 Monate; 16 Monate). Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 2 Tage alt, der älteste 15,2 Jahre.

4.1.3 Diagnosekriterien

Bei Diagnosestellung erfüllten 69 der Patienten (95,8%) mindestens fünf Diagnosekriterien. Im Mittel waren 7 (6; 8) Diagnosekriterien nachweisbar.

Klinische Merkmale

Bei 70 (97,2%) Patienten bestand zum Diagnosezeitpunkt Fieber. Eine Hepatosplenomegalie konnte bei 71 Patienten (98,6%) nachgewiesen werden.

Laborchemische Merkmale

Für das untersuchte Patientenkollektiv finden sich die typischerweise veränderten Laborparameter in unten genannter Tabelle zwei.

Parameter	**Median**	**Normwerte (für ein 12 Monate altes Kind)**
Hämoglobin (Hb) in g/dl	7,2 (6,3; 8,5)	12 ± 0,8
Thrombozyten /µl	39 (22; 59)	218-470
Neutrophile /µl	0,84 (0,43; 3,1)	1,5-8,5
Triglyceride in mmol/l	4,5 (2,9; 5)	0,5-2,3
Fibrinogen in g/l	0,9 (0,6; 1,4)	1,5-4,5
Ferritin ng/ml	2400 (1204; 5875)	20-140
sCD25 Rezeptor in U/ml	17098 (8820; 26150)	220-700

Tab. 2 Laborchemische Merkmale

Hämophagozytose

Es fanden sich bei 62 (86,1%) Patienten Hämophagozytosephänomene. Sie konnten vorwiegend im Knochenmark bei 81,9% (n=59) und im Liquor bei 37,5% (n=27) nachgewiesen werden.

NK-Zell-Aktivität

Eine verminderte NK-Zell-Aktivität ließ sich bei 41 (56,9%) Patienten feststellen. Bei fünf (6,9%) Betroffenen ergab sich ein regelrechter Befund. Die übrigen 26 (36,1%) Patienten wurden diesbezüglich nicht untersucht.

4.1.4 Genmutationen

Bei 54 (75%) Patienten konnte bereits eine genetische Mutation gesichert werden. Es konnten weder eine LYST noch eine SH2D1A Mutation nachgewiesen werden. Die Munc13-

4 Mutation wurde am häufigsten beobachtet. Mit Hilfe des Berry Tests ließ sich zeigen, dass diese jedoch nicht signifikant (p=0,3) häufiger als die übrigen Mutationen auftrat. In nachfolgender Graphik (Abbildung 4.2) wird das vorliegende Mutationsspektrum dargestellt.

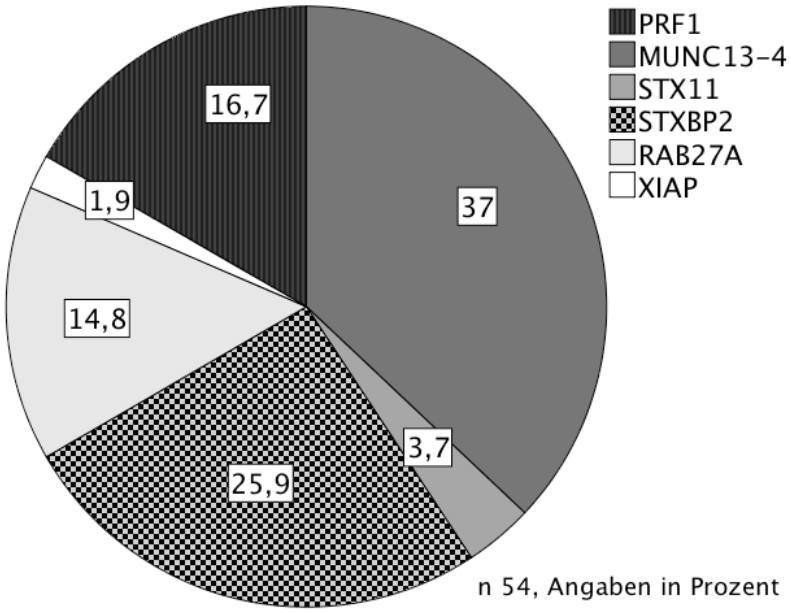

Abb.: 4.2 Verteilung der Mutationen im Patientenkollektiv (in Prozent)

4.1.5 Infektionen

Bei 21 Patienten konnte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein infektiöses Agens identifiziert werden. In 15 (20,83%) Fällen und somit am häufigsten ließen sich Erreger aus der Gruppe der Herpes viridae nachweisen. In nachfolgender Tabelle drei findet sich eine Auflistung der nachgewiesenen Erreger.

Infektion	Anzahl der Patienten (in Prozent)
Epstein Barr Virus (EBV)	8 (11,1%)
Cytomegalie Virus (CMV)	5 (7%)
Humanes Herpes Virus Nr. 6 (HHV-6)	2 (2,8%)
Respiratory Syncytial Virus (RSV)	1 (1,4%)
Picorna viridae	1 (1,4%)
Pseudomonas aeruginosa	1 (1,4%)
Staphylococcus aureus	1 (1,4%)
Mischinfektionen	2 (2,8%)

Tab. 3 Erregernachweis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

4.2 Neurologische Symptomatik

4.2.1 Klinische Veränderungen

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten 40 (55,6%) Patienten neurologische Auffälligkeiten. Zusätzlich entwickelten im Verlauf 17 (23,6%) weitere Patienten klinisch dokumentierte neurologische Veränderungen, so dass sich die Gesamtzahl auf 57 Patienten (79,2%) beläuft. In den nachfolgenden Abbildungen findet sich eine graphische Darstellung der Verteilung der neurologischen Symptome (Abb. 4.3) sowie der Aktivität und Bereitschaft zu spielen bei Erstdiagnose (Abb 4.4).

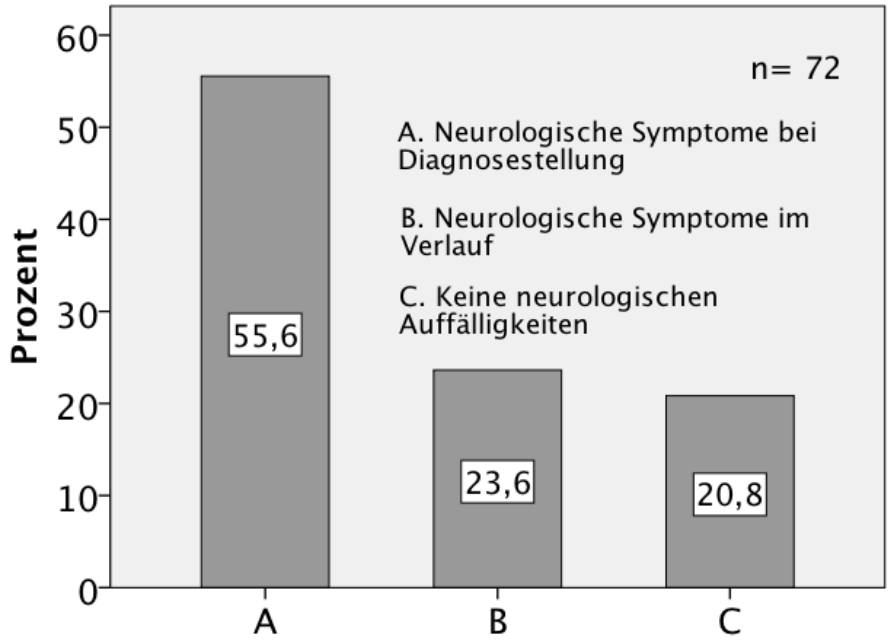

Abb.: 4.3 Neurologische Symptomatik bei Diagnosestellung

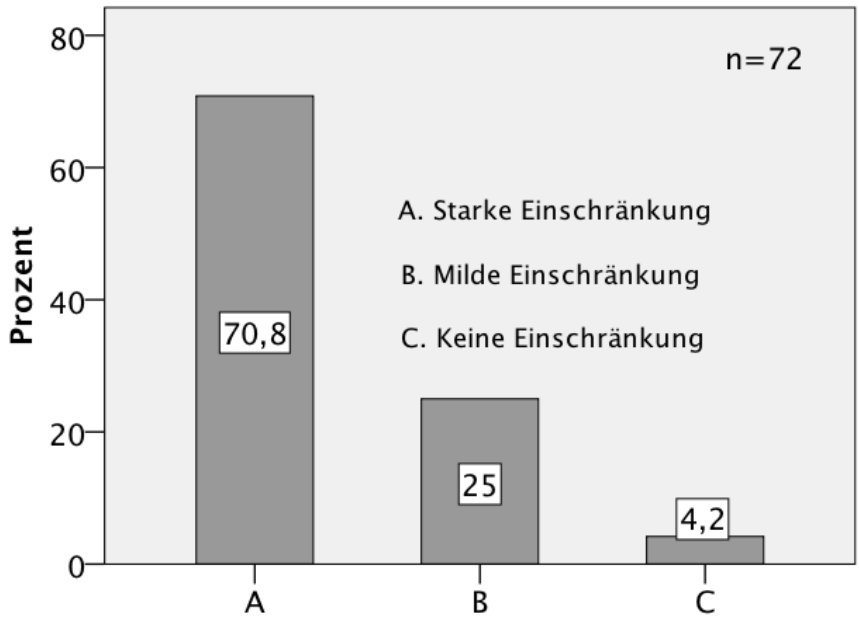

Abb.: 4.4 Aktivität und Bereitschaft zu spielen bei Diagnosestellung

Zu den im Registrierungs- und Nachverfolgungsbogen regelmäßig erhobenen neurologischen Auffälligkeiten zählen nachfolgende in Tabelle vier zusammengefasste Befunde.

Befund	Anzahl der Patienten
Irritabilität	20 (27,8%)
Meningismus/ opistothone Körperhaltung	7 (9,7%)
Hirndruckzeichen	6 (8,3%)
Zerebrale Krampfanfälle (fokal und generalisiert)	11 (15,3%)
Ataxie	4 (5,6%)
Hemi-, Tetra-, Paraplegie	3 (4,2%)
Hirnnervenlähmungen	7 (9,7%)
Bewusstseinsstörungen	13 (18,1%)
Psychomotorische Retardierung	21 (29,2%)

Tab. 4 Neurologische Symptome

4.2.2 Liquorveränderungen

Bei 71 Patienten wurde mindestens eine Lumbalpunktion vorgenommen. In 60 (84,5%) der lumbalpunktierten Fälle erfolgte dies bereits vor Einleitung der Therapie, bei sieben (9,9%) weiteren Patienten innerhalb der ersten 12 Tage nach Therapiebeginn. Die längste Zeitspanne zwischen Therapieeinleitung und Punktion betrug vier Monate. Im Mittel wurde ein Patient dreimal punktiert (Maximum 8; Minimum 1). Es fanden sich bei 133 von 205 dokumentierten Punktionen (64,9%) pathologische Veränderungen, wobei sich bei 45 (22%) Untersuchungen eine Zellzahlerhöhung und bei 27 (13,2%) eine Proteinvermehrung darstellte. Bei 61 (29,8%) konnten sowohl Zellzahl als auch Liquorproteinveränderungen beobachtet werden.

Bezogen auf den einzelnen Patienten ließen sich bei 65 (von 71 dokumentiert untersuchten = 91,5%) Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt Auffälligkeiten des Liquors feststellen. Bei 14 (21,5%) waren isoliert die Zellzahl, bei sieben (10,8%) der Proteingehalt betroffen. Bei 44 (67,7%) Betroffenen waren beide Parameter verändert. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass sich zuvor genanntes Resultat nicht auf die einzelne Untersuchung bezieht, sondern für die gesamte Untersuchungsreihe eines Patienten gilt. Dies wiederum bedeutet, Proteinerhöhung und Zellzahlerhöhung sind häufiger isoliert aufgetreten, als das

Gesamtergebnis des einzelnen Patienten vermuten lässt. Traumatische Punktionen konnten nicht ausgewertet werden. Unten genannte Darstellung (Abbildung 4.5) bildet die erhobenen Ergebnisse der ersten Lumbalpunktion ab.

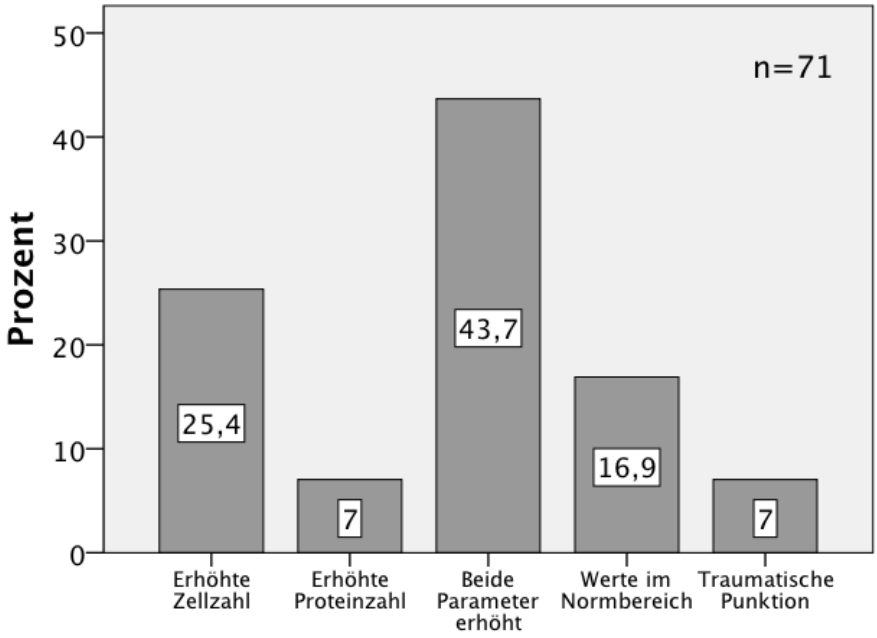

Abb.: 4.5 Erste Lumbalpunktion im Überblick

Wie bereits beschrieben, wurden nicht alle Patienten punktiert, so dass sich die Zahl der untersuchten Patienten von der Gesamtzahl der inkludierten Patienten unterscheidet. Dabei wurde nicht jeder erhobene Parameter auch dokumentiert. Bei einigen wurde ausschließlich die Qualität (Liquoreiweiß beziehungsweise Zellzahl erhöht oder nicht) festgehalten, so dass jene Werte in der unten gezeigten Tabelle nicht abgebildet werden konnten.

In der Zusammenschau der Befunde zeigt sich eine moderate Zellzahl- und Proteinerhöhung. Eine detaillierte Übersicht von Zellzahl und Protein im Liquor der Patienten findet sich in nachfolgenden Tabellen fünf und sechs.

Mediane der Zellzahl im Liquor pro µl							
Unauffälliger Befund				Pathologischer Befund			
1. LP	2. LP	3. LP	4. LP	1. LP	2. LP	3. LP	4. LP
3,0 [2,0; 4,0]	2,0 [0,5; 3,5]	1,0 [1,0; 5,0]	2,0 [1,0; 4,0]	17,5 [8,3; 31,8]	9,5 [2,0; 30,5]	14,0 [8,5; 62,5]	15,0 [4,5; 95,0]

Tab. 5 Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Zellzahl im Liquor

Mediane des Proteingehaltes im Liquor in mg/dl							
Unauffälliger Befund				Pathologischer Befund			
1. LP	2. LP	3. LP	4. LP	1. LP	2. LP	3. LP	4. LP
34,0 [22,3; 40,8]	26 [19,4; 40,5]	22,5 [15,2; 27,3]	24,1 [13,0; 30,0]	104,2 [61,9; 203,5]	146,0 [53,0; 250,0]	60 [45,4; 169,7]	120 [46,0; 300,0]

Tab. 6 Mediane sowie 1. und 3. Quartil des Proteingehalts im Liquor

Die individuell für den einzelnen Patienten erfassten Resultate werden in den folgenden Abbildungen 4.6 und 4.7 dargestellt.

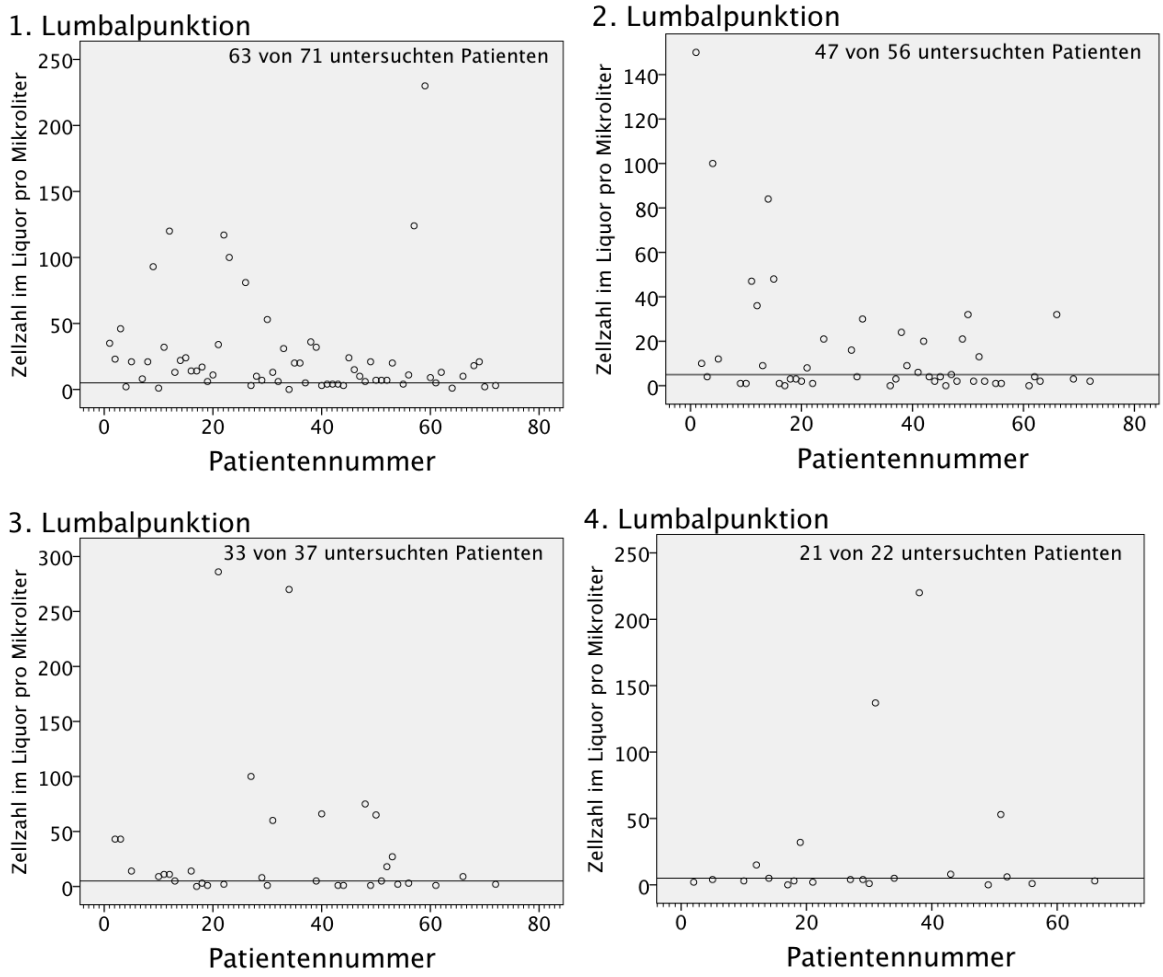

Abb.: 4.6 Zellzahl im Liquor erste bis vierte Lumbalpunktion

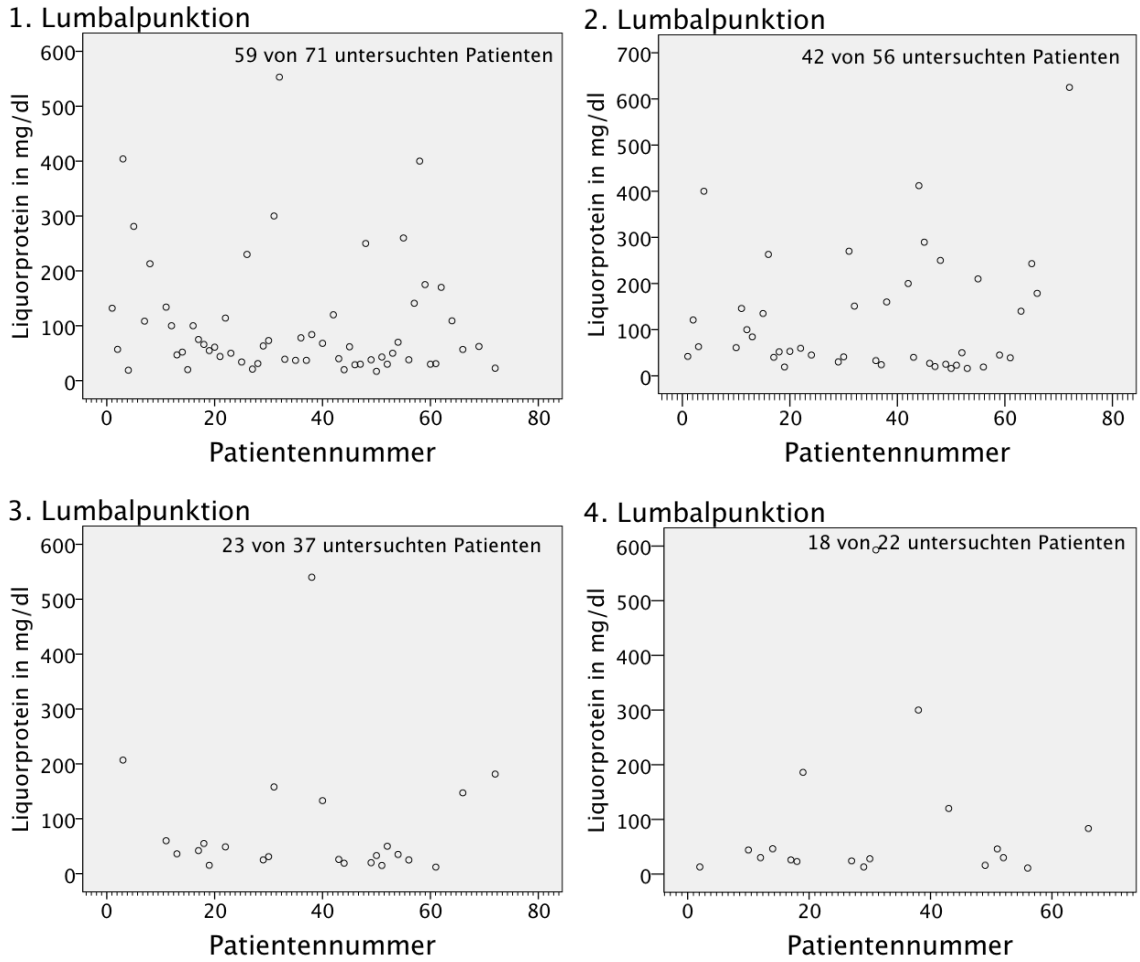

Abb.: 4.7 Liquorproteingehalt erste bis vierte Lumbalpunktion

4.2.3 MRT Untersuchungen

Es wurden 170 MRT Untersuchungen bei 67 Patienten (93,1%) durchgeführt (min 1, max 11, Median 2). Fünf (6,9%) von 72 Patienten wurden nicht mittels MRT untersucht. Im Folgenden beziehen sich alle Prozentangaben auf die 67 (93,1%) untersuchten Patienten.

Bei 42 (62,7%) wurde mindestens eine zweite Untersuchung im Sinne einer Verlaufskontrolle durchgeführt.

32 (47,8%) Patienten erhielten ein MRT vor Therapiebeginn, während bei 35 (52,2%) ein MRT nach Einleitung der medikamentösen Behandlung durchgeführt wurde. Bei letzteren Patienten lag der Median zwischen Therapiebeginn und erster MRT-Untersuchung bei 15 Tagen (6; 57 Tage).

Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung war sechs Monate (3; 17,7 Monate).

53 (79,1%) der 67 Untersuchten hatten mindestens einmalig einen auffälligen MRT Befund. Hierunter fanden sich neben 39 (58,2%) sicher pathologischen Untersuchungsbefunden 14 (20,9%) unklare Fälle, bei denen sich eine auffällige Veränderung im Zusammenhang mit der

HLH oder aber ihrer Therapie nicht sicher ausschließen ließ. Vorwiegend handelte es sich bei diesen Fällen um isolierte Liquorraumerweiterungen bzw. eine Hirnatrophie.
Darüber hinaus wurden Untersuchungen von 13 (19,4%) Patienten als unauffällig eingeordnet.

Erstes MRT
Bezogen auf die Abfolge der Untersuchungsserien ließen sich im Rahmen der ersten Untersuchung 26 (38,8%) pathologische Befunde zeigen, während 27 (40,3%) Untersuchungen regelrechte Befunde ergaben. In 11 (16,4%) Fällen blieb das Ergebnis unklar, das heißt es ist keiner der zuvor genannten Gruppen zuzuordnen. Des Weiteren lagen die Resultate von drei (4,5%) durchgeführten Untersuchungen nicht vor.

Zweites MRT
Ein zweites MRT erhielten 43 Patienten, 41 (95,3%) Ergebnisse lagen vor. Anteilig konnten 30 (70%) pathologische Befunde sowie fünf (11,6%) unauffällige beobachtet werden. Die Ergebnisse von sechs (14%) weiteren Untersuchungen blieben bezüglich einer möglichen Pathologie unklar.

Drittes MRT
Eine dritte Untersuchung wurde bei 25 Patienten durchgeführt; 22 (88%) dieser Befunde konnten dokumentiert werden. Es lagen 20 (80%) pathologische Ergebnisse und zwei (8%) unauffällige vor.

MRT Befunde

Die am häufigsten dokumentierten Befunde befinden sich in unten aufgeführter Tabelle sieben. Besonders oft wurden Signalalterationen bei 21 der 67 untersuchten Patienten (31,3%) beobachtet, welche sowohl die graue als auch die weiße Substanz betrafen. Das bedeutet, sie waren kortikal, subkortikal und im Marklager lokalisiert. Somit waren alle Hirnanteile (sowohl supra- als auch infratentoriale Areale) von den Großhirnhemisphären über die Stammganglien betroffen.
Die Verteilung auf die einzelnen Hirnregionen ergab in 12 (17,9%) Fällen zerebelläre Läsionen, in acht (11,9%) okzipitale und in vier (6%) parietale Auffälligkeiten. Darüber hinaus war bei 7 (10,4%) Patienten die periventrikuläre Region betroffen. Bei einem Patienten fanden sich auch spinale Läsionen (Patient Nr. 69).
Das Verteilungsmuster war in der Regel disseminiert, die einzelnen Läsionen wurden bei einem Teil der Patienten als fleckig und lokal beschrieben, bei anderen als konfluierend bezeichnet.
Ebenfalls ergab sich eine Häufung von Liquorraumerweiterungen bei 16 (23,9%) Patienten, eine Betonung der Ventrikel bei zwei (3%) beziehungsweise Hirnvolumenminderungen bei

10 (14,9%), die untersucherabhängig in vier Fällen (6%) der Kortikoidtherapie zugeschrieben wurden.

De -, Hypo- und Myelinisierungsstörungen fanden sich bei insgesamt 10 (14,9%) Patienten.

In zwei Fällen wurde der Verdacht auf ein ADEM (Patient Nr. 61, 69) geäußert. Einmalig wurde von einer Multiplen Sklerose (Patient Nr. 69) beziehungsweise im weiteren Verlauf von einer Neurosarkoidose (Patient Nr. 69) ausgegangen.

Zudem bestand bei drei Patienten Anhalt für eine Enzephalitis (Patient Nr. 34, 66, 67). Des Weiteren wurde die vorliegende Symptomatik bei zwei Patienten einem PRES (Patient Nr. 46, 72) zugeordnet, differenzialdiagnostisch aber auch eine vaskulitische Komponente beschrieben (Patient Nr. 72).

Einblutungen wurden bei insgesamt sieben (10,5%) Fällen beobachtet. Sie betrafen sowohl die Kortikal- als auch Subkortikalregionen. Eine spezifische Verteilung oder Prädilektionsstelle ließ sich nicht ausmachen.

Bei acht (11,9%) Patienten bestanden Hygrome. Ein meningeales Enhancement wurde bei zwei (3%) Betroffenen beschrieben.

Symmetrische Läsionen der Stammganglien wurden bei vier (6%) Patienten beobachtet (Patient Nr. 2, 5, 42, 61).

MRT Nebenbefunde

Bei zwei Patienten (3%) wurde ein schmächtiges Corpus callosum (Balkenstruktur) beschrieben. Ein Patient (1,5%) hatte eine Thrombose des Sinus transversus sigmoideus. Drei (4,5%) Patienten hatten eine zerebrale Ischämie mit Läsionen in parasagittaler Lokalisation (n=1), den vorderen Kapselschenkel (n=1) und die Thalamusspitze (n=1) betreffend.

MRT Befund	**Anzahl der betroffenen Patienten**
Signalalterationen	21
De-, Hypo- und Myelinisierungsstörung	10
Einblutungen	7
Hygrome	8
Betonung der Ventrikel	2
Liquorraumerweiterung	16
Hirnvolumenminderung	10
Nekrosen	4
Diffusionsstörung	3
Aufhebung der Rinden- und Markdifferenzierung	1
Hirnödem	1
Meningeales Enhancement	2

Tab. 7 häufige MRT Befund

MRT-Resultate und medikamentöse Therapie

Es erhielten 32 (47,8%) Patienten vor Therapiebeginn ein MRT. 13 (40,6%) Untersuchungen zeigten von der Norm abweichende Auffälligkeiten. Hierbei handelte es sich in fünf Fällen (38,5%) um supra-, infratentoriell und zerebellär lokalisierte Signaveränderungen, die teilweise fleckförmig, teilweise als flächig konfluierend beschrieben wurden. Bei mehr als einem Drittel der pathologischen Fälle (38,5%) fand sich eine Erweiterung der äußeren Liquorräume. Myelinisierungsstörungen konnten in vier Fällen (30,8%) dargestellt werden.
Nach Therapiebeginn erhielten weitere 35 Patienten ein MRT. Hiervon wurden 26 (74,3%) Untersuchungen innerhalb der ersten 60 Tage nach Therapieeinleitung vorgenommen. Bei 18 (51,4%) Patienten erfolgte diese Untersuchung innerhalb eines Zeitraums von 10 Tagen nach Therapiebeginn.
Isoliert betrachtet fanden sich bei letzterem Patientenkollektiv sieben auffällige Untersuchungen, wobei es sich in sechs Fällen um eine Erweiterung der Liquorräume beziehungsweise Hirnatrophie handelte.

Bilder typischer MRT Befunde

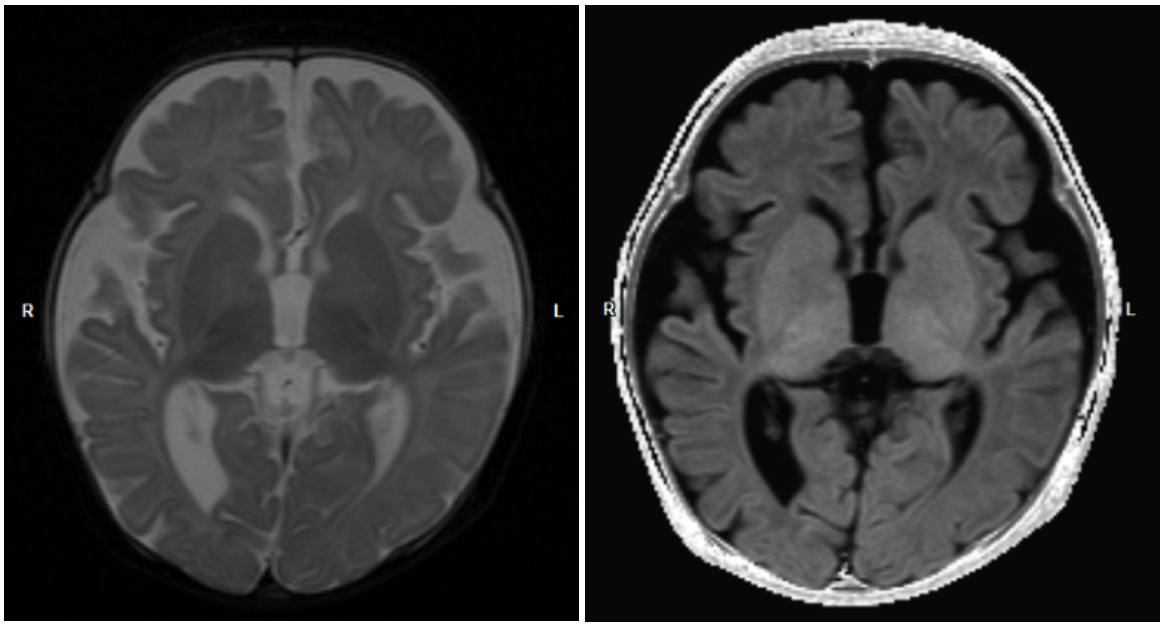

Abb.: 4.8 MRT - Hirnatrophie, Erweiterung der äußeren Liquorräume axial in T2 und T1

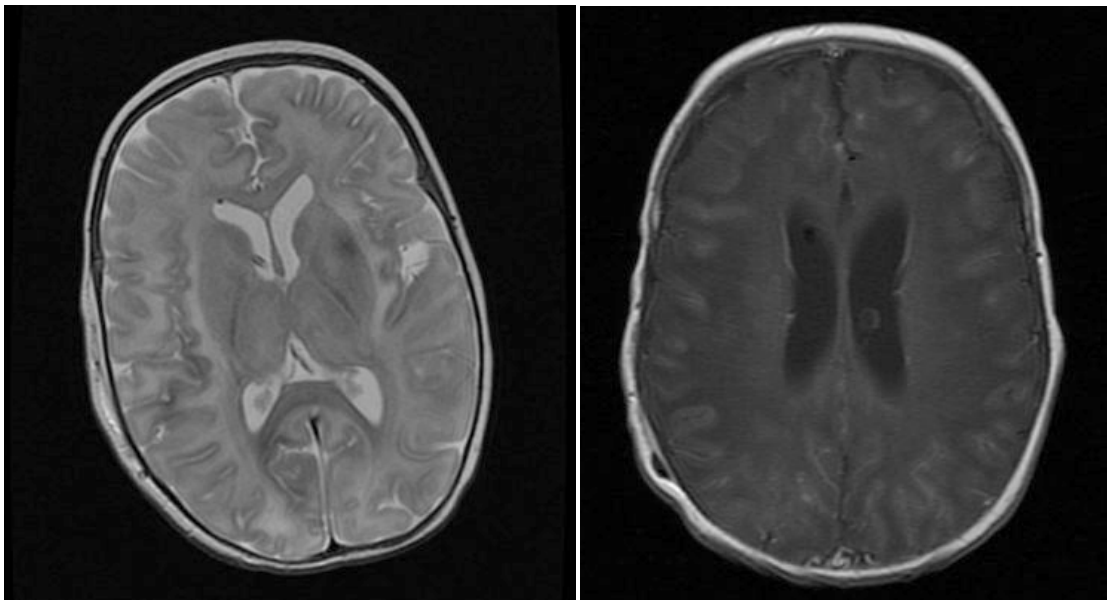

Abb.: 4.9 MRT - Demyelinisierung sowie Thalamusläsion links axial in T2 und T1+KM

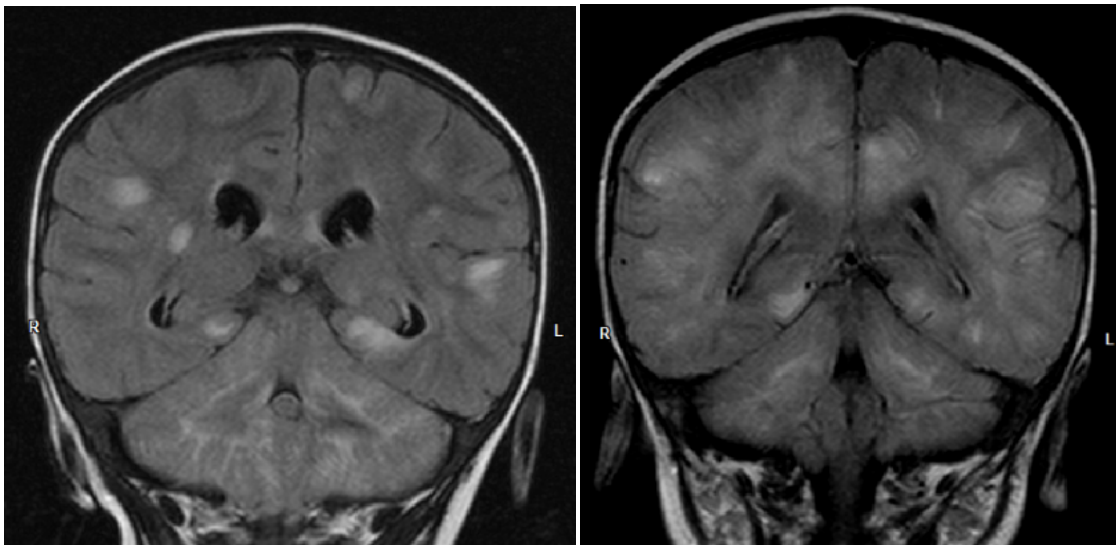

Abb.: 4.10 MRT - multiple Läsionen in der grauen und weißen Substanz saggital in T2 FLAIR und T1

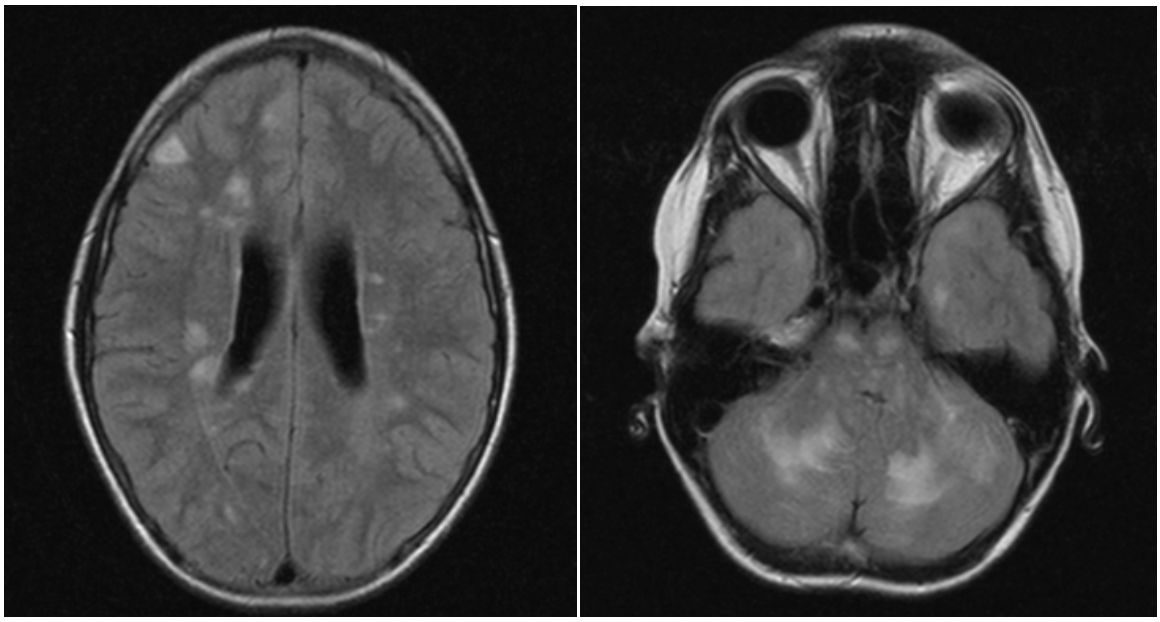

Abb.: 4.11 MRT - disseminierte Läsionen, die weiße und die graue Substanz betreffend axial in T2 FLAIR

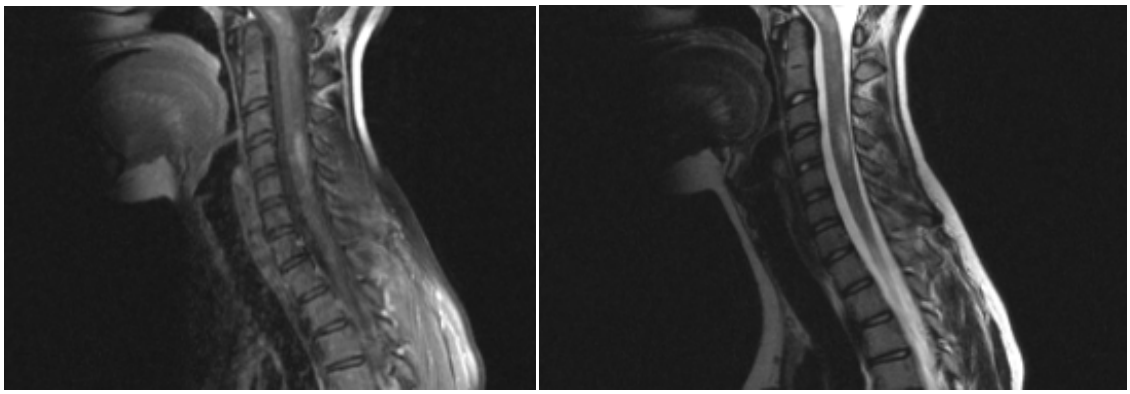

Abb.: 4.12 MRT - spinale Läsionen coronar in T1 und T2

4.2.5 Ergänzende Funktionsdiagnostik

Zusätzlich zur MRT erhielt ein Teil der Patienten ergänzende, gerätetechnische Diagnostik. Hierzu zählten CT-Untersuchungen des Neurokraniums (n=22; 30,6%), sonographische Untersuchungen des Schädels (n=34; 47,2%), sowie mittels EEG vorgenommene Messungen der Hirnströme (n=45; 62,5%).

Befund-CCT		Anzahl der betroffenen Patienten
Erweiterung der Liquorräume	innere (isoliert)	1
	äußere (isoliert)	0
	beide	11
Hirnatrophie		7
Hygrome		1
Marklagerödem		1
Beginnende Einklemmung		2
Gyri verschwommen als Ausdruck des Hirnödems		2
Parenchymblutung infra– und supratentoriell (Hyperdense)		3
Kleine Hyperdensitäten		1
Raumforderungen bds. infratentoriell		1
Signaleerhöhte Läsionen		2
Hypodensitäten (z. B. Hinweis auf Demyelinisierung)		4
Demyelinisierung		1
Multiple, gruppierte Verkalkungen		1

Tab. 8 CCT Befunde

Von fünf Patienten, bei denen keine MRT durchgeführt wurde, hatten zwei mindestens eine Schnittbildgebung im Sinne einer CCT. Bei einem fand sich ein auffälliger Befund mit ausgeprägter Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume.

Insgesamt lagen 32 Untersuchungsserien vor. Es hatten 18 (81,8%) von 22 Patienten ein pathologisches Resultat. Die häufigen Befunde fasst obenstehende Tabelle acht zusammen.

Befund-Schädelsonographie		Anzahl der betroffenen Patienten
Erweiterung der Liquorräume	äußere Liquorräume	1
	innere Liquorräume	3
	beide	8
	Interhemisphärenspalt	3
Bds. subdurale Hygrome, das Hirnparenchym ist verschmälert		1
Hyperperfusion in der Peripherie des Gehirns als Ausdruck des zunehmenden Hirnödems		1
Pathologisches Flussprofil der A. cerebri media mit Verlangsamung und Flussumkehr		1
Farbdopplersono – erhöhter enddiastolischer Fluss		3
Veränderte Echogenität des Hirnparenchyms		1
Hyperechogenität der vorderen Stammganglien		1
Verwaschene Marklagerstrukturen mit erhöhter Echogenität – passend zur Leukenzephalopathie		1
Verwischte Rinden-Mark-Grenze, Marklagerblutung und Ödem		1
V. a. kleine Thalamusblutung links		1
In beiden Plexuus im Hinterhornbereich 3mm große Zyste		1
Echoreicherbefund im dorsalen Anteil beider Hinterhörner		1

Tab. 9 Sonographie Befunde

Neben der MRT- und CT-Diagnostik bietet die Schädelsonographie im Säuglingsalter eine zusätzliche Möglichkeit der morphologischen Beurteilung von zerebralen Strukturen. Etwa die Hälfte der Patienten wurde auf diese Weise untersucht. Die Untersuchungsresultate finden sich obenstehender Tabelle neun.

Bei 27 (60%) von 45 untersuchten Patienten fand sich mindestens einmalig ein pathologischer EEG-Befund. Die beobachteten Veränderungen bildet untenstehende Tabelle 10 ab.

EEG-Befund	Verteilung, der häufig beschriebenen Befunde
Verlangsamungsherd	19
Herdbefund temporo-okzipital	6
Herdbefund temporo-frontal	7
Epilepsietypische Potenziale	14
Hypersynchrone Aktivität	6
Amplitudenminderung (Abflachung)/ Niedervoltage	13
Verlangsamung der Hintergrundaktivität	14
Theta und/oder Delta Wellen (Enzephalopathie)	6
Schwere Allgemeinveränderungen	14

Tab. 10 EEG Befunde

4.3 Therapie

4.3.1 Immunsuppressive Therapie

Zwischen Symptombeginn und Therapieeinleitung lag ein medianer Zeitraum von 33 Tagen (12,8 Tage, 72 Tage). Für den Zeitraum von Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn fand sich der Median bei einem Tag (0 Tage; 4 Tage). Der Median für das Alter der Patienten bei Therapiebeginn betrug 4,7 Monate (2,4 Monate; 15,4 Monate).

Es wurden 26 (36,1%) Patienten nach dem HLH-94 Therapieschema und 41 (56,9%) nach dem Protokoll von 2004 behandelt. Drei Patienten wurden in Anlehnung an das HLH Therapieregime behandelt, so dass 70 (97,2%) Patienten den Empfehlungen der Histiocyte Society entsprechend therapiert wurden. Ein (1,4%) Patient erhielt ausschließlich VP16 und ein (1,4%) Patient wurde nicht medikamentös behandelt. Abbildung 4.13 stellt die Verteilung der gewählten Therapieform dar.

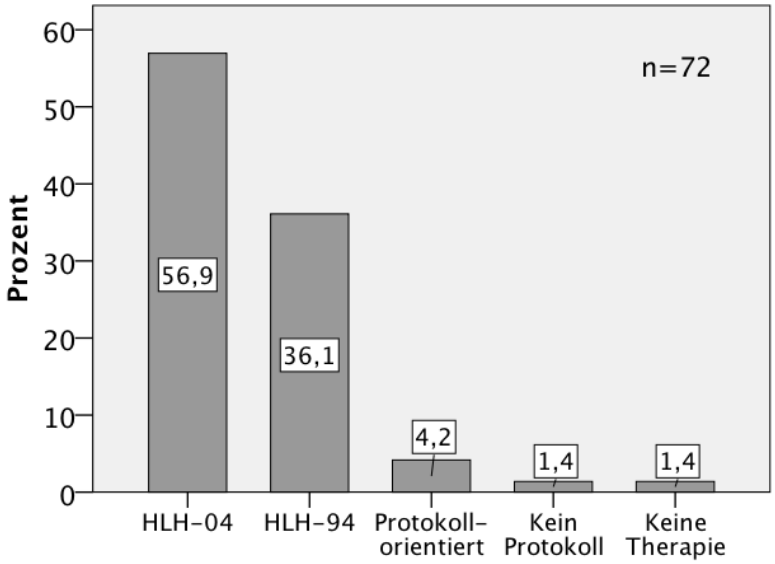

Abb.: 4.13 Angewendetes Therapie-Protokoll

Cyclosporin A (CSA)

Bei 44 (61,1%) Patienten enthielt das Therapieschema ab der ersten Woche CSA, bis zur zehnten Therapiewoche hatten 62 (86,1%) Patienten CSA bekommen. Die nachfolgende Abbildung 4.14 gibt einen Überblick über den Behandlungsbeginn des einzelnen Patienten mit CSA nach Therapiebeginn in Wochen.

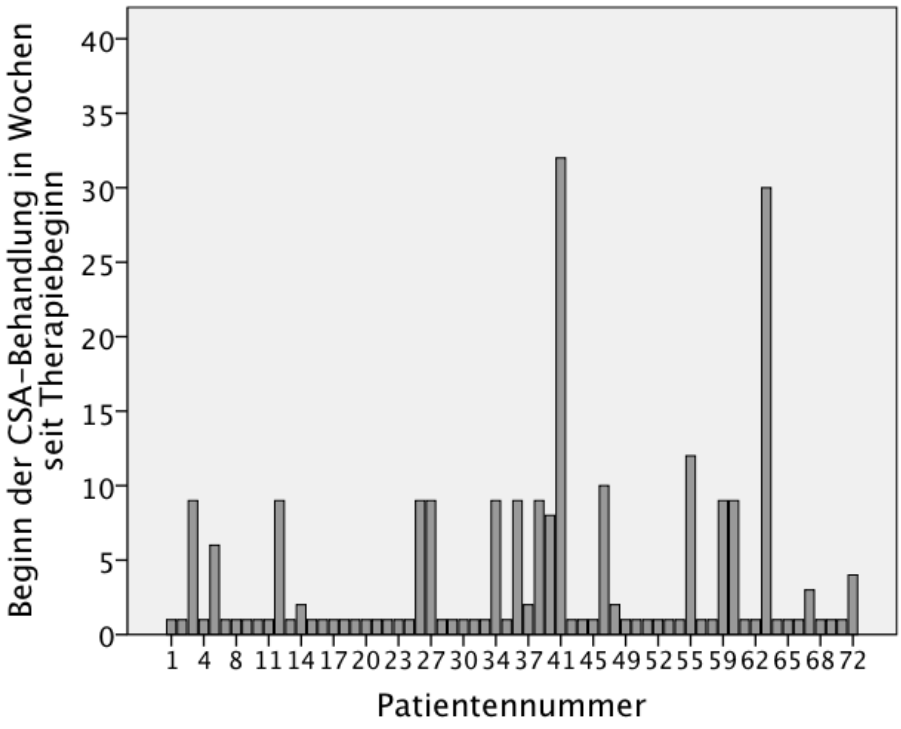

Abb.: 4.14 Zeitraum bis zum Beginn der CSA Behandlung in Wochen

Intrathekale Therapie

35 (48,6%) Patienten erhielten zusätzlich zur systemischen eine ergänzende intrathekale Therapie mit Methotrexat (MTX), häufig in Kombination mit Prednisolon (15 Patienten, 20,8%).

Ergänzende systemische Behandlung

Bei drei (4,2%) Patienten wurde die Behandlung um Cytarabin, bei einem (1,4%) um Rituximab erweitert.

Therapieansprechen und Krankheitsaktivität

Das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie wurde nach vier Wochen evaluiert. Es zeigte sich, dass alle Patienten, die eine Therapie erhielten (71/72, 100%), mit einem Symptomrückgang reagierten. Eine Remission, das heißt die vollständige Rückbildung von klinischen und laborchemischen Erkrankungssymptomen, konnte, wie in Abbildung 4.15 ersichtlich, bei 28 (38,9%) Patienten erzielt werden. 34 (47,2%) Patienten erreichten dieses Ziel nicht. Bei den verbleibenden zehn (13,9%) war die Dokumentation bezüglich der Krankheitsfreiheit unvollständig.

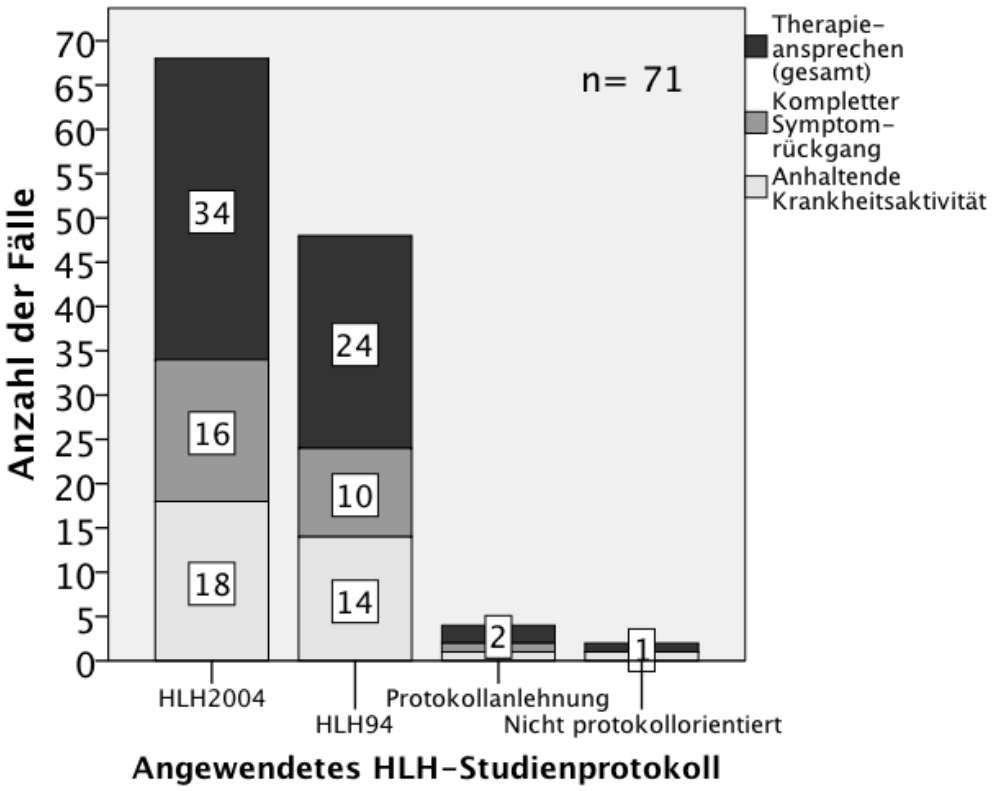

Abb.: 4.15 Therapieansprechen und Krankheitsaktivität

Die mediane Nachbeobachtung, also der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und der letzten Verlaufsuntersuchung, betrug 30,3 Monate (8,2 Monate; 78,4 Monate).
Von 41 (56,9%) Patienten, die nach dem HLH-2004 Protokoll behandelt wurden, verstarben 11 (26,8%) innerhalb des Beobachtungszeitraums. 26 (36,1%) Patienten erhielten noch die Therapie nach den 1994 herausgegebenen Behandlungsempfehlungen. Von ihnen starben neun (34,6%) Patienten. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test wurde der Endpunkt „Überleben“ in Bezug auf das angewendete Therapieprotokoll zum Zeitpunkt der letzten Verlaufskontrolle untersucht. Ein statistisch signifikanter Überlebensunterschied ließ sich nicht ausmachen (p=0,59).

4.3.2 Stammzelltransplantation (SZT)

Es wurden 58 Patienten (84,1%) stammzelltransplantiert. Für einen (1,4%) Patienten ließ sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums kein geeigneter Spender finden. Bei drei (4,2%) Patienten lagen bezüglich einer SZT keine Angaben vor. Von 11 (15,9%) Patienten, die nicht transplantiert wurden, verstarben 10 (90,9%) im Beobachtungszeitraum. Zwei (20%) Patienten verstarben bereits vor Einleitung der angestrebten SZT. Bei acht (80%) Patienten war es bereits zu gravierenden neurologischen Schäden gekommen, so dass vor einem palliativen Hintergrund auf eine Stammzelltherapie verzichtet wurde. Drei (5,2%) Patienten wurden mindestens ein zweites Mal transplantiert. Einer (1,7%) von ihnen erhielt insgesamt drei SZT.

Die mediane Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und SZT lag bei 6,3 Monaten (4,4 Monate; 11,7 Monate). Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum nach SZT betrug 4,8 (±4,1) Jahre. Insgesamt konnten 2658,5 Patientenmonate verfolgt werden. 18 Patienten konnten nicht nachbeobachtet werden.

4.4 Nachbeobachtung

Der Gesundheitszustand der einzelnen Patienten wurde zu festgelegten Zeitpunkten (100 Tage, ein Jahr, drei Jahre und fünf Jahre nach SZT) dokumentiert. Darüber hinaus wurde der aktuellste Untersuchungstermin erfasst.

4.4.1 Neurologische Untersuchungsresultate 100 Tage nach SZT

Zum ersten Erfassungszeitpunkt 100 Tage nach SZT wurden 49 (68,1%) Patienten untersucht. 23 (31,9%) konnten nicht weiter verfolgt werden. Zum genannten Zeitpunkt fand sich bei 21 (42,9%) von 49 kontrollierten Patienten ein auffälliger neurologischer Untersuchungsbefund.

In den nachfolgenden Tabellen 11 bis 14 wurden die einzelnen Befunde mit der jeweiligen Anzahl betroffener Patienten aufgelistet.

Neurologischer Untersuchungsbefund	Anzahl der Patienten
Psychomotorische Retardierung - Sprachstörungen	17 (34,7%) 1 (2%)
Dysphagie	1 (2%)
Tetraspastik/ spastische Plegie, Hyperreflexie	2 (4,1%)
Zerebrale Krampfanfälle	5 (10,2%)
Ptosis rechts	1 (2%)
Ataxie	3 (6,1%)
Muskuläre Hypotonie	1 (2%)
Aggressives Verhalten	1 (2%)

Tab. 11 Neurologische Befunde 100 Tage nach SZT

4.4.2. Neurologische Untersuchungsresultate ein Jahr nach SZT

Nach einem Jahr konnten noch 39 (54,2%) Patienten nachverfolgt werden, von denen 17 (42,5%) einen pathologischen Untersuchungsbefund aufwiesen.

Neurologischer Untersuchungsbefund	Anzahl der Patienten
Psychomotorische Retardierung - Sprachstörungen - verspätetes Laufen lernen	15 (38,5%) 3 (7,7%) 3 (7,7%)
Dysphagie	3 (7,7%)
Mikrozephalie	1 (2,6%)
Zerebrale Krampfanfälle	6 (15,4%)
Polyneuropathie der unteren Extremität	1 (2,6%)
Ataxie	2 (5,1%)
Hyperreflexie, muskuläre Hypertonie	1 (2,6%)
Muskuläre Hypotonie	1 (2,6%)
Strabismus convergens links	1 (2,6%)

Tab. 12 Neurologische Befunde ein Jahr nach SZT

4.4.3 Neurologische Untersuchungsresultate drei Jahre nach SZT

Nach drei Jahren wurden noch 31 (43%) Patienten untersucht. 11 (35,5%) von ihnen zeigten klinische Veränderungen, die als Residuen der ursprünglichen Grunderkrankung gewertet wurden. Drei Patienten (9,7%) waren in der direkten Voruntersuchung ein Jahr nach SZT ohne wesentliche neurologische Auffälligkeiten geblieben.

Neurologischer Untersuchungsbefund	Anzahl der Patienten
Psychomotorische Retardierung - Intelligenzminderung, Intelligenzquotient 20-25	11 (35,5%) 1 (3,2%)
Dysphagie	1 (3,2%)
Mikrozephalie	1 (3,2%)
Zerebrale Krampfanfälle	4 (12,9%)
Ataxie	1 (3,2%)
Muskuläre Hyperreflexie, Myoklonien	1 (3,2%)
Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitätssyndrom (ADHS)	1 (3,2%)

Tab. 13 Neurologische Befunde drei Jahre nach SZT

4.4.4 Neurologische Untersuchungsresultate fünf Jahre nach SZT

Fünf Jahre nach Stammzelltransplantation reduzierte sich die nachverfolgte Patientenzahl auf 23 (31,9%). Von diesen waren 12 (52,2%) Studienteilnehmer nicht gesund.

Neurologischer Untersuchungsbefund	Anzahl der Patienten
Psychomotorische Retardierung - kein Laufen und freies Sitzen - Intelligenzminderung, Intelligenzquotient 20-25 - Förderschulbesuch	11 (47,8%) 1 (4,3%) 1 (4,3%) 4 (17,4%)
Chronische Cephalgien	1 (4,3%)
Zerebrale Krampfanfälle	5 (21,7%)
Ataxie	1 (4,3%)
Muskuläre Hypotonie	1 (4,3%)

Tab. 14 Neurologische Befunde fünf Jahre nach SZT

4.5 Allgemeine Untersuchungsmerkmale in der Nachbeobachtung

Zusätzlich wurde in sechs Fällen (12,8%) ein relevanter Minderwuchs, in drei (6,4%) eine Hörminderung und in fünf (10,6%) eine Hypothyreose beobachtet.

4.6 Nachbeobachtungsmerkmal: Aktivität im Alltag

Die Untersuchungsergebnisse für die Aktivität der Patienten im Alltag wurden sowohl bei Diagnosestellung als auch in den regelmäßig erfolgten Verlaufskontrollen dokumentiert.

4.6.1 Aktivität im Alltag nach 100 Tagen

100 Tage nach SZT zeigten 25 (34,7%) Patienten keine diesbezüglichen Einschränkungen, neun (12,5%) waren von milden und sechs (8,3%) von starken Einschränkungen betroffen. Bei sieben weiteren fehlten entsprechende Angaben.

4.6.2 Aktivität im Alltag nach einem Jahr

Ein Jahr nach SZT konnten 40 (55,5%) Patienten der Nachuntersuchung zugeführt werden. Bezogen auf Aktivität und Bereitschaft zu spielen fanden sich bei 28 (38,9%) keine, bei vier (5,6%) leichte und bei drei (4,2%) schwere Einschränkungen.

4.6.3 Aktivität im Alltag nach drei und fünf Jahren

Nach drei und fünf Jahren sowie zum letzten Untersuchungszeitpunkt ergab das Verteilungsmuster auf die unterschiedlichen Gruppen keine wesentlichen Veränderungen bezogen auf die zuletzt genannten Resultate.

4.7 Tod und Todesursachen

Insgesamt verstarben im Beobachtungszeitraum 22 von 72 eingeschlossenen Patienten. Das entspricht einer Gesamtletalität von 30,6%. Der Median für den Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Versterben der Patienten lag bei 6,3 Monaten (4,2 Monate; 11,8 Monate). Nachfolgende Abbildung 4.16 veranschaulicht den Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Eintritt des Todes.

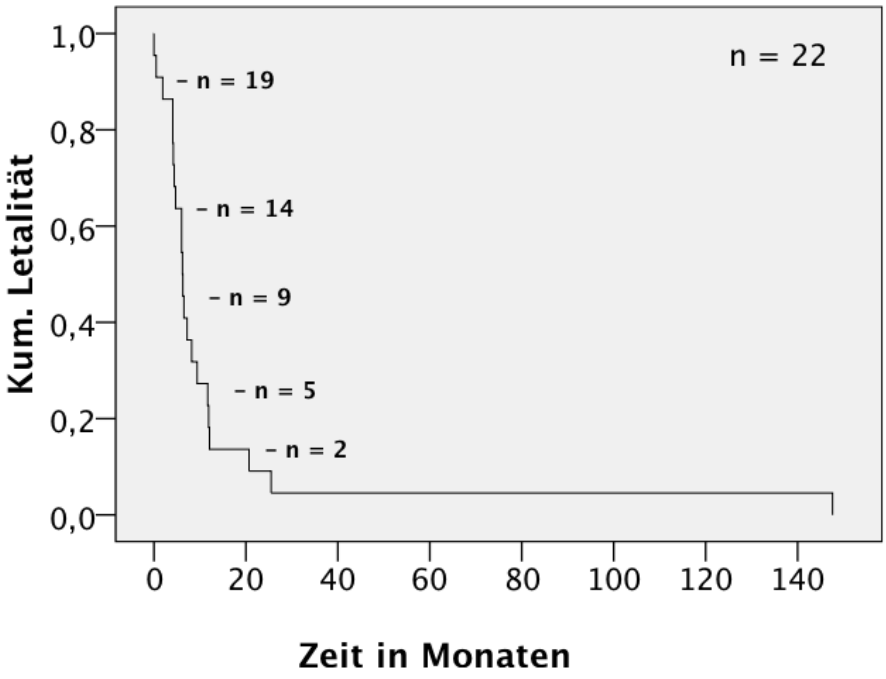

Abb.: 4.16 Kaplan-Meier Kurve aller verstorbener Patienten – Veranschaulichung des Zeitraums zwischen Diagnosestellung und Eintritt des Todes (in Monaten)

10 (45,5%) der eingeschlossenen Patienten verstarben bereits vor der SZT, 12 (54,5%) nach der Transplantation. Der mediane Zeitraum zwischen Stammzelltransplantation und Tod der Patienten lag bei 43,5 Tagen (29,5; 113,3 Tagen). Neun Patienten verstarben innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation. Bei 11 (50%) Patienten spielte die schwere Mitbeteiligung des ZNS eine Rolle als Todesursache. Diese Patienten verstarben häufig vor SZT (40,9%). Eine ausschließlich durch den schweren ZNS-Befall bedingte Todesursache wurde bei drei Patienten (13,6%) beobachtet. Eine genauere Einteilung der einzelnen Todesursachen findet sich in nachfolgender Tabelle 15.

Todesursache	Nach SZT		ZNS Beteiligung	Anzahl d. Patienten
	Ja	Nein	todesursächlich	
Venookklusive Disease (VOD) (Nieren, Lunge, Leber)	3	-	-	3
Zentrales Atemversagen	-	3	3	3
Peripheres Atemversagen (ARDS, Pneumonie)	4	1	-	5
Sepsis	2	1	-	3
Multiorganversagen (MOF) nach SZT	3	-	1	3
MOF bei Krankheitsprogression	-	5	4	5
GvHD Leber, Haut, GI-Trakt	2	-	1	2
Blutung (Lunge, Gehirn, mehrere Organsysteme)	1	2	1	3
Ausgeprägte ZNS-Schädigung und Leberversagen	-	1	1	1

Tab. 15 Todesursachen

Die Letalität im Zusammenhang mit dem gewählten Therapieprotokoll beziehungsweise vorgenommener SZT wird in Tabelle 16 abgebildet.

Gesamtanzahl			**HLH-94**	**HLH-2004**	**In Anlehnung an das Protokoll**	**Intrathekale Therapie**
Anzahl der behandelten Patienten		70 (97,2%)	26 (37,1%)	41 (58,6%)	3 (4,3%)	35 (50%)
Anzahl der verstorben Patienten		22* (30,6%)	9 (34,6%)	11 (26,8%)	1 (33,3%)	11 (31,4%)
	SZT	12	4 (15,4%)	8 (19,5%)	-	4 (11,4%)
	Keine SZT	10	5 (19,2%)	3 (7,3%)	1 (33,3%)	7 (20%)

* Ein Patient verstarb, ohne eine Therapie erhalten zu haben.

Tab. 16 Untersuchung des Endpunktes Versterben in Bezug auf das angewendete Therapieprotokoll

4.8 Untergruppen Analyse

4.8.1 Einteilung der Patienten in drei Gruppen

Die Einteilung des Patientenkollektivs in drei Gruppen wurde anhand der nachfolgenden Differenzierungsmerkmale vorgenommen:

- klinische neurologische Auffälligkeiten
- pathologischer LP-Befund
- pathologischer MRT-Befund

Es gilt anzumerken, dass insgesamt fünf Patienten (6,9%) keine MRT-Untersuchung erhalten haben.

Patienten, die in der Gruppe eins zusammengefasst werden konnten, zeigten in allen drei Untersuchungsmerkmalen pathologische Auffälligkeiten, wohingegen Patienten in der zweiten Gruppe jeweils eine Kombination aus zwei Merkmalen erfüllten. In der dritten Gruppe wurde ausschließlich ein Kriterium erfüllt. Nachfolgende Tabelle 17 bildet die zuvor beschriebene Aufteilung ab.

Gruppe 1 3 von 3 Kriterien	Gruppe 2 2 von 3 Kriterien	Gruppe 3 1 von 3 Kriterien
Neurologische Symptomatik	(a) Liquor- und Neurobefund	(a) Liquorbefund
Auffälliger Liquorbefund	(b) Liquor- und MRT-Befund	(b) Neurobefund
Auffälliges MRT	(c) Neuro- und MRT-Befund	(c) MRT-Befund

Tab. 17 Einteilung des Patientenkollektivs in Gruppen

Den Gruppen eins und zwei war der überwiegende Teil der Patienten zuzuordnen, wie in Abbildung 4.17 dargestellt (63 Patienten; 87,5%).

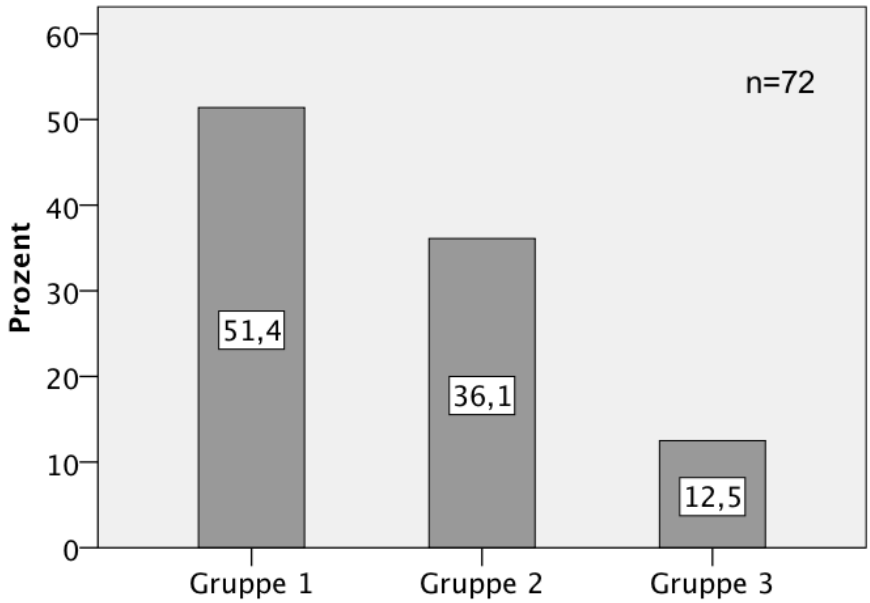

Abb.: 4.17 Einteilung des Patientenkollektivs in Gruppe eins bis drei

Gruppe eins

Insgesamt erfüllten 37 (51,4%) Patienten alle drei Kriterien (Gruppe eins). Damit fanden sich bei ihnen neben einer auffälligen neurologischen Symptomatik initial (Gruppe 1a: 24; 64,9%) oder im Verlauf (Gruppe 1b: 13; 35,1%) mindestens ein pathologischer Liquorbefund und darüber hinaus Veränderungen in der zerebralen MRT. In Abbildung 4.18 findet sich neben der Gruppenübersicht eine Unterteilung der Gruppe eins in Subgruppe 1a und 1b.

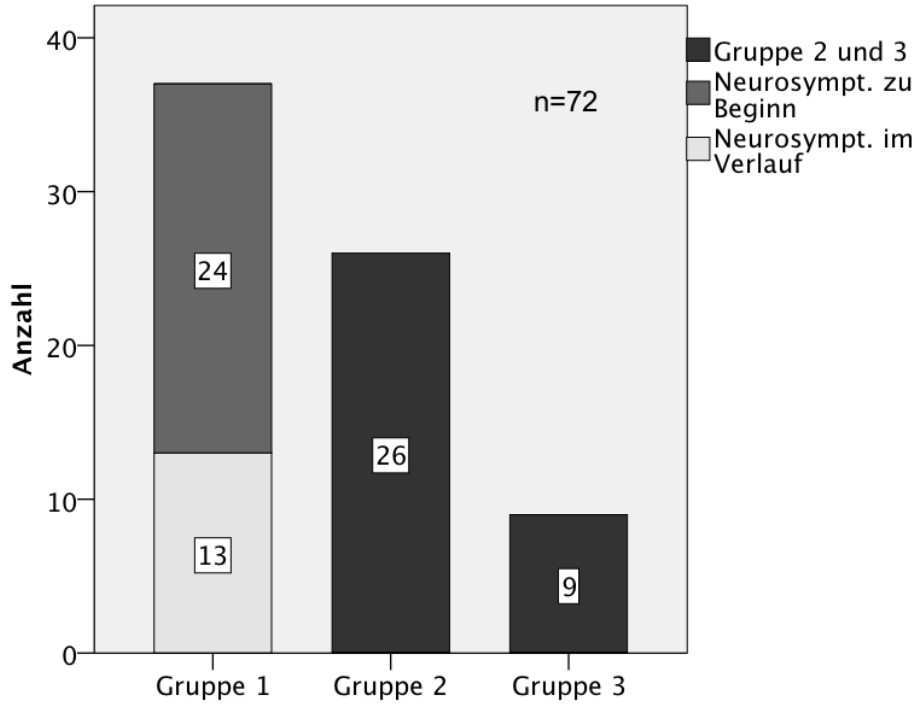

Abb.: 4.18 Gruppe eins

Gruppe zwei

Zur Gruppe 2, dem Teil des Patientenkollektivs, welches zwei von drei Kriterien erfüllte, gehörten 26 (36,1%) Patienten. Die nachfolgende Abbildung 4.19 zeigt die Unterteilung der Subgruppen.

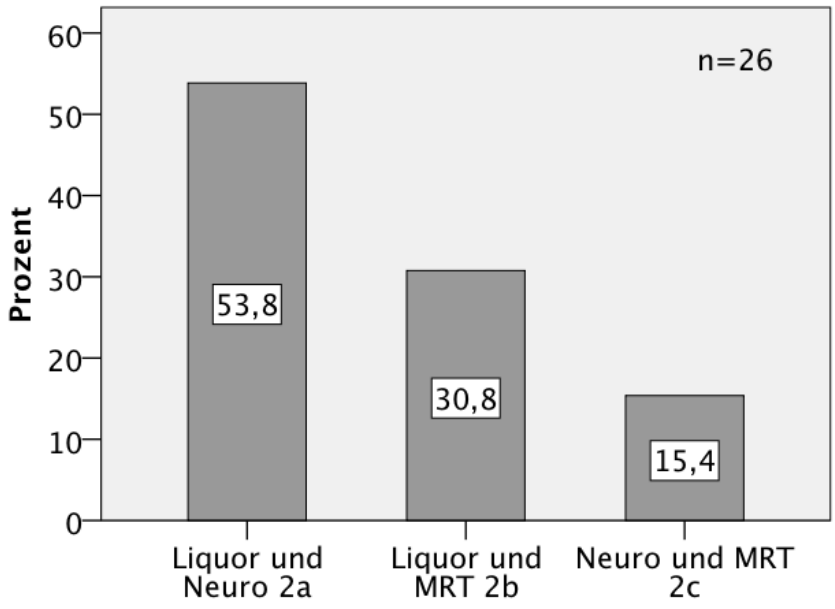

Abb.: 4.19 Untergruppenmerkmale in Untergruppe zwei

Gruppe drei

In Gruppe drei (siehe Abbildung 4.20) ließen sich neun (12,5%) Patienten zusammenfassen. Bei ihnen fand sich jeweils ein isolierter Befund innerhalb der drei abgefragten Teilgebiete. Zur Gruppe 3a zählten sechs (8,3%), zur Gruppe 3b zwei (2,8%) Patienten. Es war nur ein (1,4%) Patient der Gruppe 3c zuzuordnen.

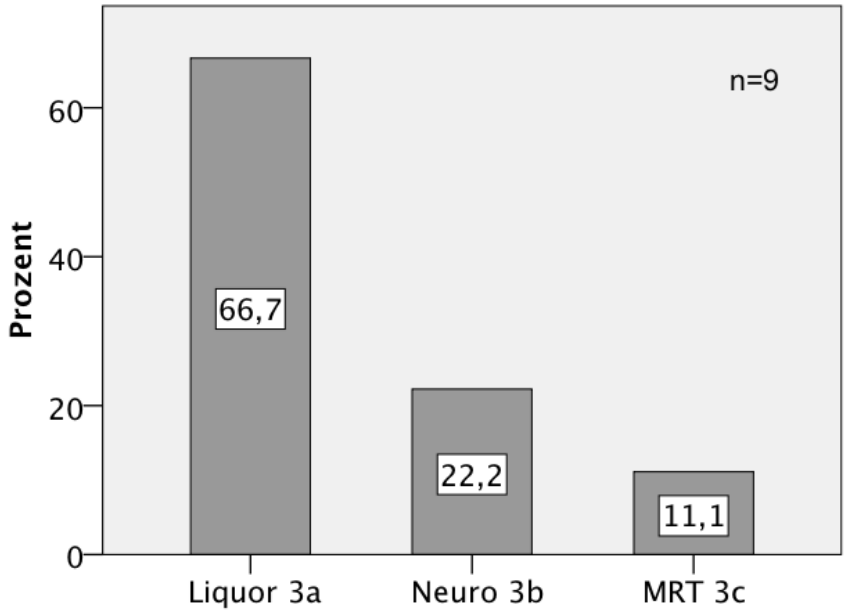

Abb.: 4.20 Verteilung der Untersuchungsmerkmale in Untergruppe drei

4.8.2 Vergleichende Untersuchung der Untergruppen

Alter bei Diagnosestellung

Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag in Gruppe eins bei 7,8 (3,6; 19,5) Monaten, bei Gruppe zwei bei 2,8 (2,1; 4,5) Monaten und in Gruppe drei bei 2,7 (1,7; 38,3) Monaten. Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung von Gruppe zwei und drei wurde zusammengefasst und anschließend mit dem Alter von Gruppe eins zum gleichen Zeitpunkt verglichen. Mit Hilfe des Mann&Whitney-Tests konnte gezeigt werden, dass sich das mediane Alter bei Diagnosestellung zwischen Gruppe eins und zwei+drei signifikant unterscheidet (p= 0,03), das heißt, dass Patienten aus der ersten Gruppe zu diesem Zeitpunkt älter waren als die Patienten aus Gruppe zwei + drei.

In nachfolgendem Boxplot (Abbildung 4.21) werden zuvor genannte Mediane sowie das untere (25%) Quartil und das obere (75%) Quartil abbgebildet. Die Sterne kennzeichnen Ausreißer.

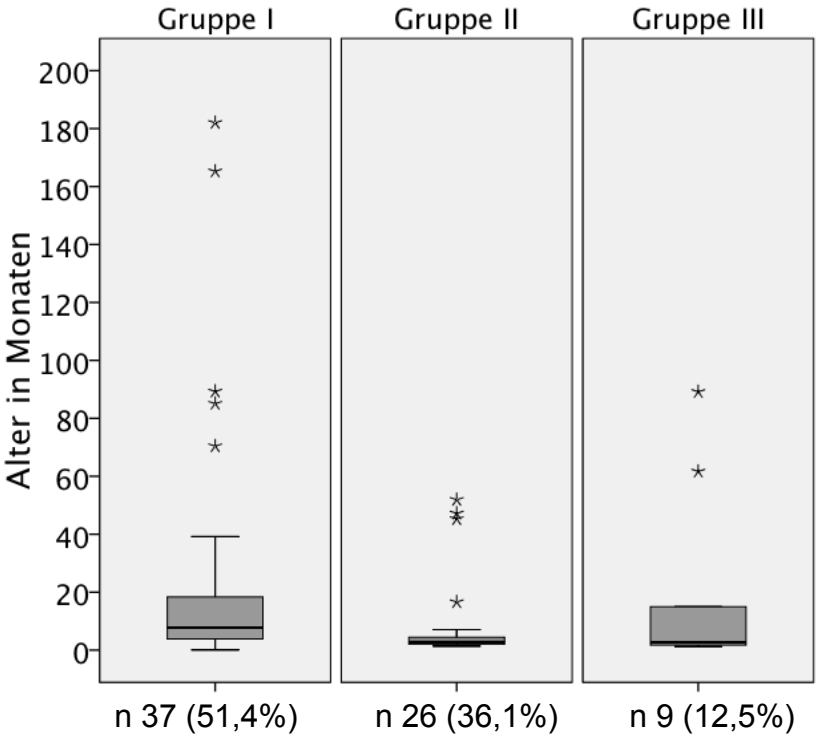

Abb.: 4.21 Alter bei Diagnosestellung in den Untergruppen

Mutationsspektrum in den einzelnen Gruppen

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde die Verteilung der einzelnen Mutationen in Gruppe eins, zwei und drei (Tab. 18) mit dem Mutationsspektrum des Gesamtkollektivs verglichen. Ein signifikanter Unterschied (p>0,05) bestand nicht. Nachfolgende Abbildungen 4.22 und 4.23 visualisieren zuvor genanntes Resultat.

Mutation	Gruppe 1 Anzahl der Patienten (Angaben in Prozent)	Gruppe 2 Anzahl der Patienten (Angaben in Prozent)	Gruppe 3 Anzahl der Patienten (Angaben in Prozent)	Gesamtspektrum
PRF1	3 (8,1%)	5 (19,2%)	1 (11,1%)	9 (12,5%)
UNC13D	9 (24,3%)	8 (30,8%)	3 (33,3%)	20 (27,8%)
Syntaxin	1 (2,7%)	1 (3,8%)	-	2 (2,8%)
STXBP2	8 (21,6%)	5 (19,2%)	1 (11,1%)	14 (19,4%)
RAB27A	5 (13,5%)	3 (11,5%)	-	8 (11,1%)
XIAP	1 (2,7%)	-	-	1 (1,4%)
Keine	10 (27%)	4 (15,4%)	4 (44,4%)	18 (25%)
Gesamt	37	26	9	72

Tab. 18 Mutationsspektrum in den einzelnen Gruppen

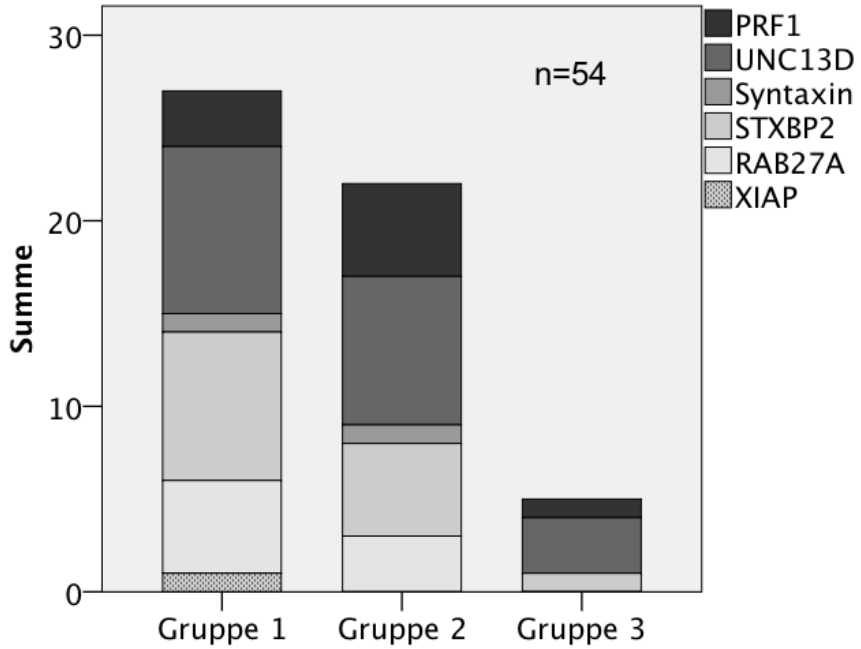

Abb.: 4.22 Verteilung des Mutationsspektrums auf die Gruppen eins bis drei

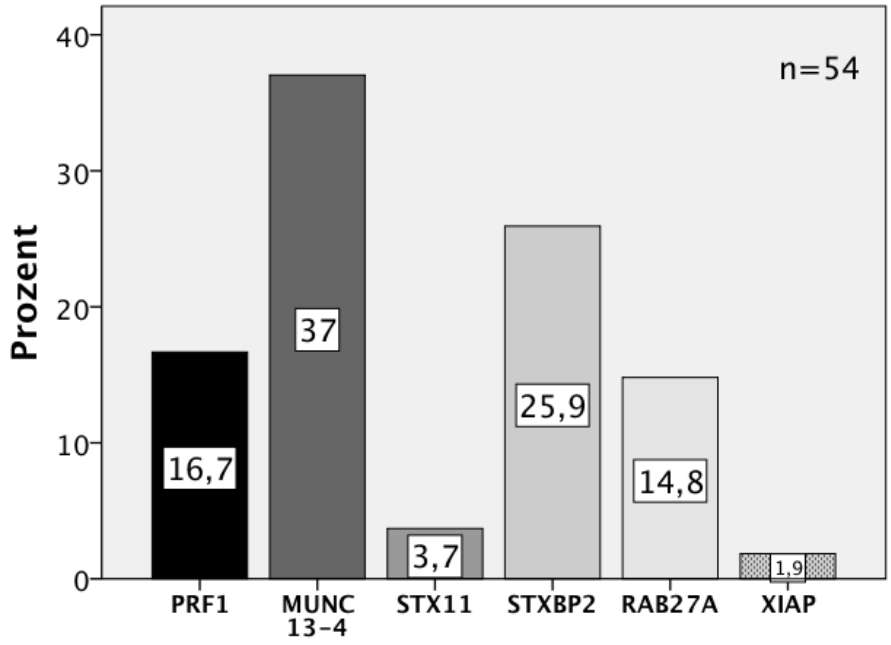

Abb.: 4.23 Mutationsspektrum des Gesamtkollektivs

Therapie

Immunsuppressive Therapie

In den untersuchten Gruppen fand sich, wie in Abbildung 4.24 dargestellt, eine vergleichbare Verteilung der zur Anwendung gekommenen Therapieschemata.

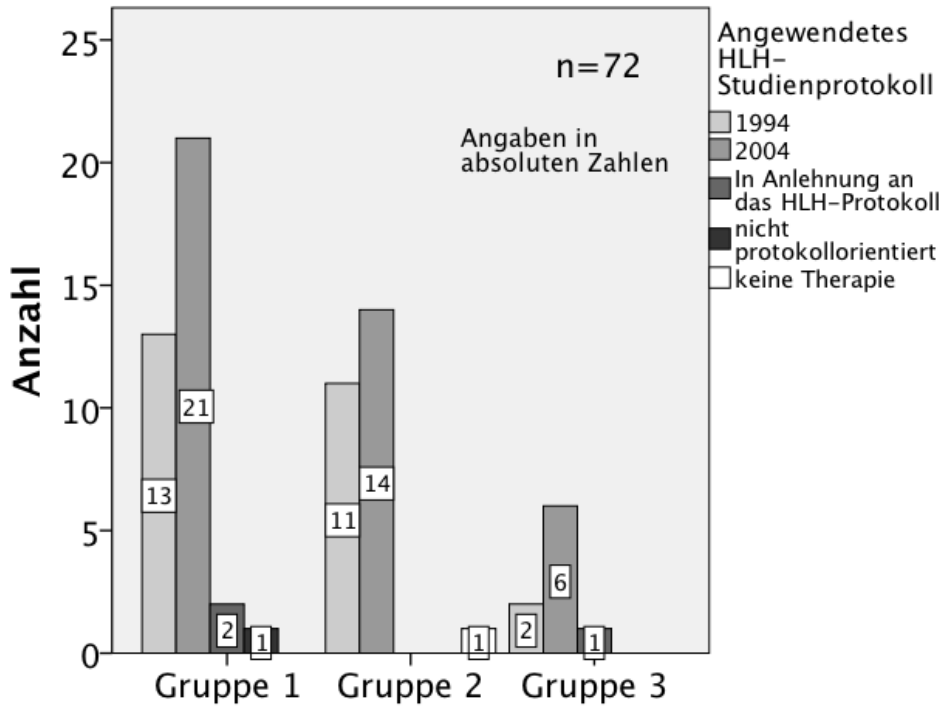

Abb.: 4.24 Angewendetes Therapieprotokoll innerhalb der einzelnen Gruppen

Stammzelltransplantation

Wie in nachfolgender Abbildung 4.25 dargestellt, wurden in der ersten Gruppe 29 von 37 Patienten stammzelltransplantiert. In der zweiten Gruppe erhielten 23 von 26 der zugeordneten Patienten und in der dritten Gruppe sechs von neun Patienten eine Stammzelltransplantation. Bezüglich des Endpunktes Stammzelltransplantation zeigte sich im direkten Vergleich, der mit einem Chi-Quadrat-Test vorgenommen wurde, kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen (p= 0,5 für Gruppe eins und zwei, p= 0,66 für Gruppe eins und drei, p= 0,16 für Gruppe zwei und drei).

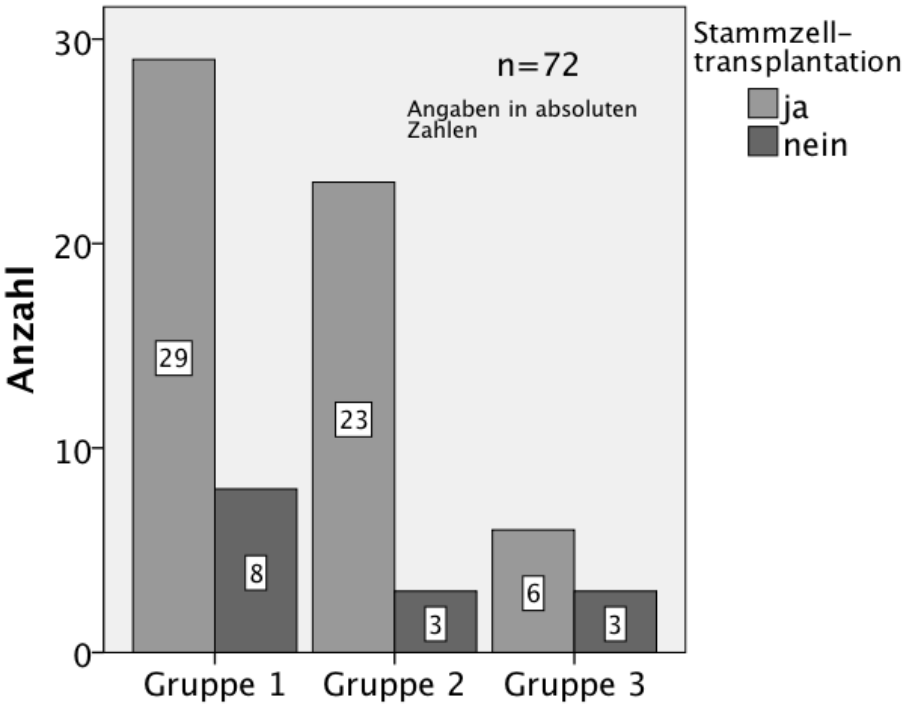

Abb.: 4.25 Stammzelltransplantation in den Untergruppen

Überleben und Todeszeitpunkte

Die Überlebenswahrscheinlichkeit am Ende des Beobachtungszeitraums lag in Gruppe eins bei 73%, in Gruppe zwei bei 61,5% und in Gruppe drei bei 77,8% (siehe Abbildung 4.26). Bezogen auf das Gesamtüberleben zeigte sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen (p=0,41 für die Gruppe eins und zwei, p=1 für die Gruppen eins und drei, p=0,45 für die Gruppen zwei und drei).

In der Kaplan-Meier Analyse der Letalität fanden sich signifikante Unterschiede (p= 0,036) zwischen den einzelnen Gruppen hinsichtlich des zeitlichen Eintritts des Ereignisses nach Diagnosestellung (p zweidimensional für alle drei Gruppen = 0,036) (siehe Abbildung 4.27).

Zwischen Gruppe eins und zwei fand sich ein signifikanter Unterschied bezogen auf die Endpunkte SZT und Versterben. In der ersten Gruppe hatten 30% der verstorbenen Patienten, in der zweiten Gruppe 80% eine SZT erhalten. Mit dem Chi-Quadrat-Test konnte gezeigt werden, dass sich die Anzahl der verstorbenen Patienten, die eine SZT erhalten hatten, in diesen Gruppen signifikant unterscheidet (p=0,07). Gruppe drei wurde aufgrund der geringen Patientenanzahl in diesem Zusammenhang nicht berücksichtigt.

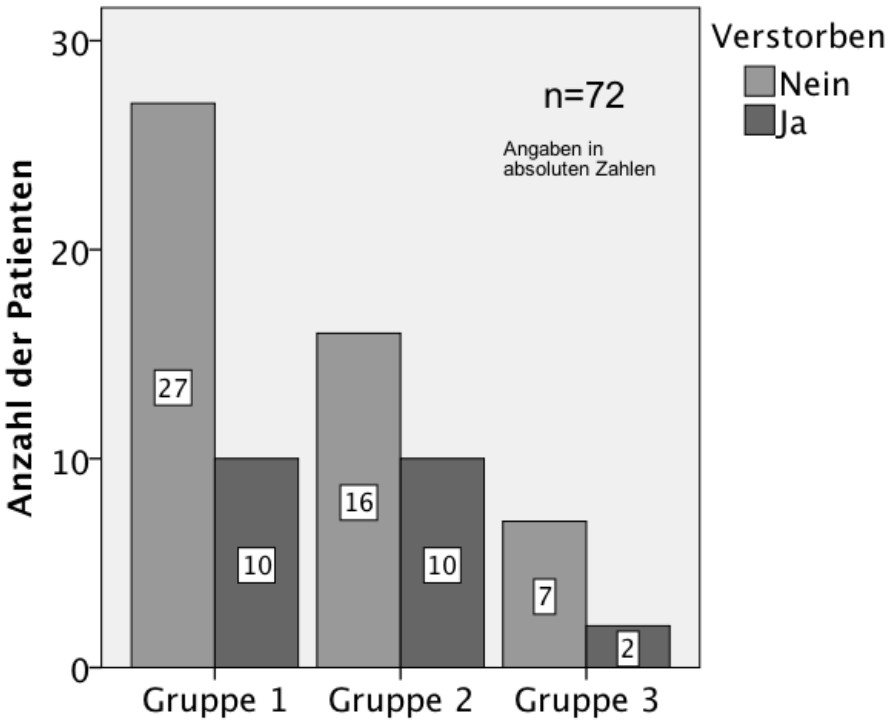

Abb.: 4.26 Überleben und Tod in den Untergruppen

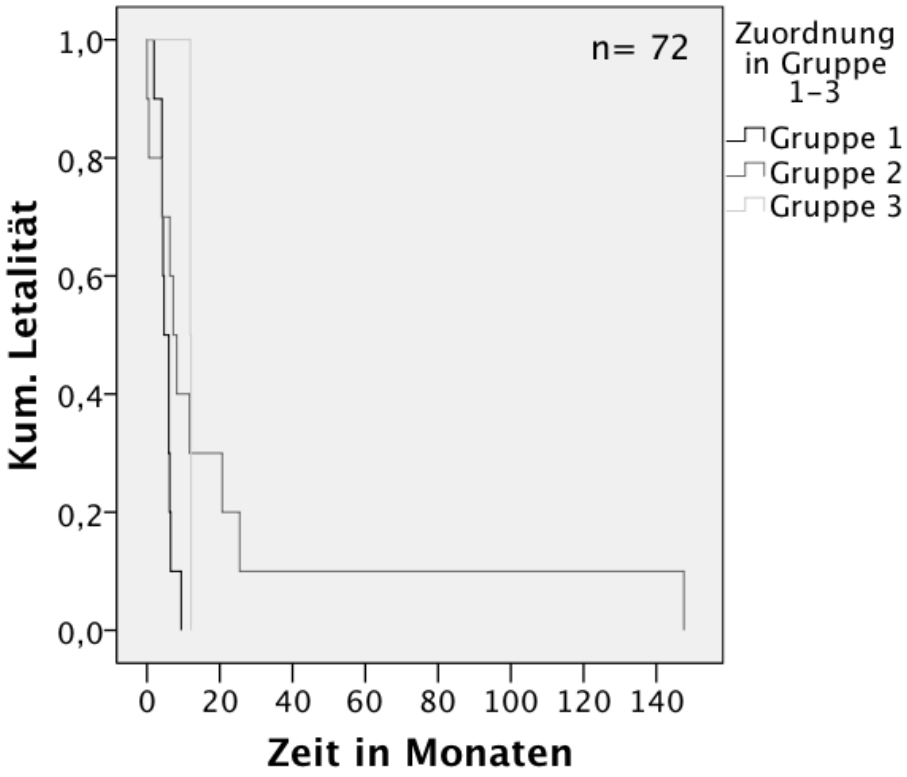

Abb.: 4.27 Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Versterben

Der Median des Zeitraums zwischen Diagnosestellung und Tod der Patienten in Gruppe eins lag bei 4,7 Monaten (6,2; 4,2) in Gruppe zwei bei 7,2 (20,7; 4,1), und in Gruppe drei verstarb ein Patient nach 11,9 Monaten, der andere nach 12,1 Monaten.

Es gilt zu beachten, dass in Gruppe drei überhaupt nur zwei (22,2%) Patienten verstarben, wohingegen in Gruppe eins (27%) und zwei (38,5%) jeweils 10 Patienten den Beobachtungszeitraum nicht überlebten.

Patienten mit einem pathologischen Liquorbefund verstarben nicht signifikant häufiger als Patienten, deren Liquor nicht pathologisch verändert war (p= 0,43).

In nachfolgender Tabelle 19 sind die einzelnen Todesursachen den Gruppen entsprechend abgebildet. Es ergeben sich Mehrfachnennungen, da einige Patienten an Kombinationen aus verschiedenen Komplikationen verstarben.

	Gruppe eins	**Gruppe zwei**	**Gruppe drei**
Verstorben	10 (27%)	10 (38,5%)	2 (22,2%)
SZT	3 (30%)	8 (80%)	1 (50%)
		Todesursachen	
Venookklusive Disease (VOD) (Nieren, Lunge, Leber)	1	2	-
Zentrales Atemversagen	3	-	-
Peripheres Atemversagen (ARDS, Pneumonie)	-	4	1
Sepsis	-	3	-
Multiorganversagen (MOF) nach SZT	-	3	-
MOF bei Krankheitsprogression	4	-	1
GvHD Leber, Haut, GI-Trakt	1	1	-
Blutung (Lunge, Gehirn, mehrere Organsysteme)	2	1	-
Ausgeprägte ZNS-Schädigung und Leberversagen	1	-	-

Tab. 19 Todesursachen in den einzelnen Gruppen

Nachbeobachtung der Untergruppen

Neben der Nachbeobachtung des gesamten Patientenkollektivs erfolgte auch die Nachverfolgung innerhalb der gebildeten Untergruppen. Die Tabellen 20 bis 22 veranschaulichen die erhobenen Befunde.

100 Tage nach SZT konnten in Gruppe eins 24 (64,9%) von 37 eingeschlossenen Patienten evaluiert werden. In Gruppe zwei waren es 17 (65,4%) von 26 inkludierten Patienten. Aus

der dritten Gruppe waren es sechs (66,7%) Patienten. Bemerkenswert ist, dass aus zuletzt genannter Gruppe kein Patient eine neurologische Auffälligkeit in der Langzeitevaluation aufwies.

Neurologischer Untersuchungsbefund	**Gruppe eins 24 Patienten**	**Gruppe zwei 17 Patienten**	**Gruppe drei 6 Patienten**
Psychomotorische Retardierung	11 (45,8%%)	7 (41,2%)	-
Tetraspastik, spastische Plegie, Hyperreflexie	2 (8,3%)	-	-
Cerebrale Krampfanfälle	4 (16,6%)	2 (11,8%)	-
Ptosis rechts	1 (4,2%)	-	-
Ataxie	1 (4,2%)	1 (5,9%)	
Muskuläre Hypotonie	2 (4,2%)	-	-
Aggressives Verhalten	1 (4,2%)	-	-
Keine Beeinträchtigung	10 (41,7%)	9 (52,9%)	6 (100%)

Tab. 20 Neurologische Untersuchungsbefunde der Untergruppen 100 Tage nach SZT

Ein Jahr nach Stammzelltransplantation konnten in der ersten Gruppe 20 (54,1%) Patienten, in der zweiten Gruppe 14 (53,8%) und in der dritten Gruppe fünf (55,6%) Patienten nachverfolgt werden. Von denen, die nicht weiterverfolgt wurden, waren drei Patienten aus Gruppe zwei sowie ein Patient aus Gruppe drei verstorben.

Neurologischer Untersuchungsbefund	**Gruppe eins 20 Patienten**	**Gruppe zwei 14 Patienten**	**Gruppe drei 5 Patienten**
Psychomotorische Retardierung	10 (50%)	5 (35,7%)	-
Mikrozephalie	1 (5%)	-	-
Cerebrale Krampfanfälle	6 (30%)	1 (7,1%)	-
Polyneuropathie der unteren Extremität	1 (5%)	-	-
Ataxie	1 (5%)	1 (7,1%)	-
Hyperreflexie, muskuläre Hypertonie	1 (5%)	-	-
Muskuläre Hypotonie	1 (5%)	-	-
Strabismus convergenz links	1 (5%)	-	-
Keine Beeinträchtigung	8 (40%)	9 (64,3%)	5 (100%)

Tab. 21 Neurologische Untersuchungsbefunde der Untergruppen ein Jahr nach SZT

Neurologischer Untersuchungsbefund	Gruppe eins 13 Patienten	Gruppe zwei 8 Patienten	Gruppe drei 2 Patienten
Psychomotorische Retardierung	10 (76,9%)	2 (25%)	-
Chronische Cephalgien	1 (7,7%)	-	-
Mikrozephalie	1 (7,7%)	-	-
Cerebrale Krampfanfälle	5 (38,5%)	-	-
Ataxie	2 (15,4%)	-	-
Muskuläre Hypotonie	2 (15,4%)	-	-
Keine Beeinträchtigung	3 (23,1%)	6 (75%)	2 (100%)

Tab. 22 Neurologische Untersuchungsbefunde der Untergruppen fünf Jahre nach SZT

Fünf Jahre nach SZT konnten noch 23 (31,9%) Patienten nachbeobachtet werden. Mehr als die Hälfte der Betroffenen wiesen neurologische Pathologien auf. In der Regel waren diese Patienten schwer erkrankt. Sie besuchten Förderschulen, litten unter cerebralen Krampfanfällen und wurden häufig als schwerbehindert eingestuft.

5. Diskussion

Die HLH ist trotz erfolgreicher Therapieoptionen weiterhin eine lebensbedrohliche Erkrankung. Trottestam et al. 2011 geben eine Mortalität von über 40% an (Trottestam et al., 2011). Im hier vorgestellten Patientenkollektiv lag diese etwas darunter (30,6%). Eine frühzeitige Diagnosestellung mit nachfolgender Behandlung erscheint in diesem Zusammenhang außerordentlich wichtig. Neben der unverzüglichen Therapieeinleitung ist auch das Erkennen von Komplikationen wie der untersuchten ZNS-Beteiligung von prognostischer Bedeutung (Kim et al., 2012).

Bei der zerebralen Manifestation handelt es sich um ein häufiges Phänomen, das bis zur Hälfte aller erkrankten Patienten betrifft (Aricó et al.,2001, Kim et al., 2012). Ob bestimmte Mutationen mit einem erhöhten Risiko für einen ZNS-Befall einhergehen, wird in der aktuellen Literatur diskutiert. Sieni et al. 2011 untersuchten im Rahmen einer Genotyp-Phänotypkorrelation 84 Patienten mit einer FHL 3 und konnten im Vergleich zu Patienten mit einer FHL 2 ein erhöhtes Auftreten von neurologischen Beteiligungen beobachten (Sieni et al., 2011). Auch im untersuchten Patientenkollektiv war die FHL 3 die am häufigsten diagnostizierte Mutation, wenngleich sich keine statistische Signifikanz zeigte.

Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass eine ZNS Beteiligung auch ohne klinisch relevante neurologische Symptome auftreten kann (20,8%). Yang et al. 2010 legten das Hauptaugenmerk ebenfalls auf die zerebrale Beteiligung. Bei 43 (47%) Patienten wurde eine ZNS-Beteiligung diagnostiziert. Klinische neurologische Symptome zum Diagnosezeitpunkt wurden bei 12 (27,9%) der betroffenen Patienten beobachtet. Vergleichbar mit den hier vorgelegten Untersuchungsresultaten fanden sie bei einem Teil ihrer Patienten (7%) isoliert pathologische Liquorbefunde. Etwa die Hälfte der Patienten (52%) wiesen ausschließlich Auffälligkeiten in der zerebralen Bildgebung auf. Aus diesem Grund sollte auch in Abwesenheit wesentlicher neurologischer Symptome eine ZNS-Beteiligung erwogen werden (Yang et al., 2010). Decaminada et al. 2010 kommen zu vergleichbaren Ergebnissen (Decaminada et al., 2010).

5.1 Neurologische Symptomatik

Konnten neurologische Auffälligkeiten im untersuchten Patientenkollektiv nachgewiesen werden, so waren diese sehr unterschiedlich und reichten von subtilen klinischen Merkmalen wie einem Entwicklungsdefizit (29,2%) über zerebrale Krampfanfälle (15,3%) bis hin zu schweren Beeinträchtigungen der Vigilanz (18,1%). Deiva et al. 2012 beobachteten in ihrem Patientenkollektiv bei 63% klinische neurologische Auffälligkeiten (Deiva et al., 2012). Im

Rahmen der vorgelegten Arbeit konnten diese ebenfalls in der überwiegenden Anzahl der Fälle nachgewiesen werden (79,2%).

Des Weiteren ließ sich beobachten, dass die differenzialdiagnostischen Überlegungen durch die Vielfältigkeit des klinischen Bildes beeinflusst wurden. So konnte die Diagnose einer FHL in Einzellfällen erst mehrere Jahre (maximal 7,4 Jahre) nach Erkrankungsbeginn gestellt werden. Hierbei ist die isolierte ZNS-Manifestation zu benennen, die den systemischen Erkrankungsmerkmalen eine längere Zeit vorausgeht (Kieslich et al., 2001) oder vollständig isoliert auftreten kann (Shinoda et al., 2005).

Nicht nur in der akuten Erkrankungsphase, sondern auch nach erfolgter Therapie, stellten neurologische Defizite eine relevante Krankheitslast dar (Trottestam et al., 2011). Die Differenzierung zwischen Resiuduen intensiver Therapie einschließlich SZT und Langzeitfolgeschäden der Erkrankung war häufig schwierig (Rego et al., 2012).

5.2 Liquordiagnostik

In den vorgenommenen Lumbalpunktionen zeigten sich mäßige Zellzahl- und Proteinerhöhungen. Ähnliche Beobachtungen fanden sich auch bei anderen Autoren, wie aus unten stehender Tabelle 24 ersichtlich.
Vergleichbar mit den Ergebnissen von Haddad et al. 1997 gelang ein Hämophagozytose Nachweis im Liquor bei unseren Patienten in 37,5% Fällen. In anderen Studien (Henter und Elinder, 1991, Henter und Elinder 1992) wurde diesbezüglich von einer seltenen Beobachtung berichtet

Bedauerlicherweise wurden die Interleukine IL-2, IL-6, und Neopterine im Liquor innerhalb des Patientenkollektivs nur in Einzelfällen bestimmt, weshalb auf eine weitere Auswertung verzichtet wurde. Da die Interleukinspiegel im Liquor jedoch gut mit der zerebralen Krankheitsaktivität korrelieren (Howells et al.,1990), wäre es interessant, diesen Aspekt in Bezug auf den akuten Erkrankungsverlauf und neurologische Langzeitschäden genauer zu untersuchen.

Studie	Henter und Elinder, 1992	Henter und Nennesmo, 1997	Haddad et al., 1997	Horne et al., 2008	Vorgelegte Arbeit
Anzahl der Fälle	3	23	29	193	72
LP-Resultate	Milde bis moderate Pleozytose Zellzahl: 5-50/µl	Milde bis moderate Pleozytose Zellzahl: 6-60/µl	Milde bis moderate Pleozytose Zellzahl: 20-80/µl	Milde bis moderate Pleozytose Zellzahl: 6-50/µl	Milde bis moderate Pleozytose Zellzahl: 8-32/µl
Hämophagozytose im Liquor	Seltenes Phänomen	20 (87%)*	(55%)	keine Angabe	(37,5%)

* bei Henter und Nennesmo Hämophagozytose im ZNS-Biopsat.

Tab. 23 LP-Befunde: Vergleich mit anderen Studien

5.3 Zerebrale Magnetresonanztomographie

Horne et al. 2008 untersuchten die Häufigkeit und die Ausprägung der zerebralen Beteiligung im Rahmen der HLH bei 193 Patienten. Ein Drittel (30%) der Patienten zeigte neuroradiologische Auffälligkeiten, allerdings wurden nur 60% der Patienten bildgebend untersucht (Horne et al., 2008). Die im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden mehrheitlich (95,8%) neuroradiologisch abgeklärt, vorwiegend mittels zerebraler MRT (93,1%) und oder zerebraler CT (30,6%). Bei insgesamt 80,5% der Patienten konnten pathologische Befunde beobachtet werden.

Die mit Hilfe der MRT und CT-Diagnostik detektierten Pathologien sind zum überwiegenden Teil mit den bereits in der Literatur beschriebenen Resultaten der Bildgebung vereinbar. So fanden sich multiple fokale Läsionen, die supra- und infratentorielle weiße und seltener die graue Substanz betreffend (Kieslich et al., 2001). Des Weiteren Demyelinisierungen, Atrophie und Kalzifizierungen (Weisfeld-Adams et al., 2009, Yang et al., 2010).

In der Zusammenschau der Untersuchungsergebnisse ließ sich unter anderem das wiederholte Auftreten einer periventrikulären Befundlokalisation feststellen. Deiva et al. 2012 beschreiben eine leichte Prädominanz symmetrischer periventrikulärer Läsionen. Ungeachtet dessen fanden sich im hier beschriebenen Patientenkollektiv wie auch in anderen Untersuchungsserien (Feldmann et al., 2005, Decaminada et al., 2010) pathologische Veränderungen in allen Teilen des ZNS, während in einem Fall auch das Rückenmark betroffen war.

Entsprechend den Beobachtungen anderer Autoren fand sich im untersuchten Patientenkollektiv eine Vielzahl von Fällen (41,8%) mit einer Hirnatrophie beziehungsweise einer Erweiterung der Ventrikel. Diese wurde in den radiologischen Befunden zum Teil einer unerwünschten Nebenwirkung der Glukokortikoidbehandlung zugeschrieben. In der vorliegenden Arbeit, konnten erweiterte Liquorräume bei insgesamt fünf (7,5%) Patienten

ohne vorherige Dexamethasongabe beobachtet werden. Rego et al. 2012 beobachteten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 6 von 12 Patienten mit ZNS-Beteiligung eine Hirnatrophie (Rego et al., 2012). Es wird in diesem Zusammenhang eine Erweiterung der perivaskulären Räume diskutiert, die einem zerebralen immunologischen Prozess zugeordnet wird, und den es von einer Atrophie abzugrenzen gilt (Yang et al., 2010).

Eine bildmorphologisch gesicherte meningeale Beteiligung wurde von verschiedenen Autoren in unterschiedlicher Frequenz beschrieben (Kieslich et al., 2001, Yang et al., 2010, Rangarajan et al., 2011). Die hier verzeichneten Resultate von 3% sind vergleichbar mit den Beobachtungen von Yang et al. 2010, die von 6,3% Patienten berichten. Zudem stellten Rego et al. 2012 fest, dass dieser radiologische Befund gut mit dem klinischen Symptom des Meningismus korreliert (Rego et al., 2012).

Die Beobachtung, dass bei einer zuerst nur im ZNS auftretenden Manifestation der FHL zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns häufig unterschiedlichste Erkrankungen diagnostiziert wurden, machten bereits Kieslich et al. 2001. Sie beschrieben zwei Fälle, die zunächst mit Verdacht auf eine Enzephalitis behandelt wurden. Rostasy et al. 2004 machten ähnliche Erfahrungen. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde bei drei (4,5%) Patienten zunächst von einer Enzephalitis ausgegangen, darüber hinaus wurden aufgrund der Resultate der Bildgebung eine MS (1,4%) und eine Neurosarkoidose (1,4%) diagnostiziert. Zudem gestaltete sich die Abgrenzung von einem PRES schwierig. Insbesondere die zuletzt genannte Differenzialdiagnose konnte nach CSA Therapie nur schwer ausgeschlossen werden (Thompson et al., 2009). Ein sicheres Unterscheidungsmerkmal in der MRT Diagnostik zwischen zerebraler HLH Beteiligung und einem PRES konnte nicht identifiziert werden. Zur möglichen Differenzierung können Liquorbefunde herangezogen werden, die im von Lee et al. 2013 untersuchten Patientenkollektiv bei allen PRES-Fällen unauffällig waren. Dies ist eine Beobachtung, die sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt überprüfen ließ. Beide Patienten mit einem radiologischen Verdacht auf ein PRES wiesen im Erkrankungsverlauf pathologische Liquorbefunde auf. Zum Zeitpunkt des diskutierten PRES wurde jedoch nur bei einem der Patienten Liquor gewonnen. Dieser zeigten einen erhöhten Proteinanteil.

5.4 Therapie

5.4.1 Immunsuppressive Therapie

Eine wesentliche Säule der HLH-Therapie ist neben Etoposid und Dexamethason der Calcineurininhibitor CSA. Während CSA im Behandlungsprotokoll von 1994 erst ab der Erhaltungstherapie angewendet wurde, entschied man sich im Protokoll von HLH-2004 für

einen frühzeitigen Einsatz. Im Rahmen der Induktionstherapie erhielten die Patienten folglich ab der ersten Behandlungswoche CSA (Henter et al., 2007).

Obwohl eine endgültige Evaluation der HLH-2004-Studie aussteht, mehren sich die kritischen Positionen bezüglich der frühzeitigen CSA-Behandlung (Thompson et al., 2009, Lee et al., 2013). Thompson et al. 2009 beschrieben schwere neurotoxische Komplikationen in ihrem Patientenkollektiv. Sie beobachteten beispielsweise wiederholt das Auftreten eines PRES (24%), welches sie der frühen CSA Behandlung, wie sie im Therapieprotokoll von 2004 enthalten ist, zuordneten (Thompson et al., 2009).

Bei den in der vorliegenden Arbeit evaluierten Patienten fanden sich zwei PRES-Fälle (2,8%). Die CSA Therapie wurde bei einem der Patienten in der 10. Woche (Studienprotokoll HLH-94) nach Therapiestart begonnen. Nach Beendigung der Behandlung konnte ein Rückgang der zerebralen Läsionen festgestellt werden. Der andere Patient wurde nach dem Studienprotokoll von HLH-2004 behandelt, erhielt allerdings erst ab der vierten Behandlungswoche CSA. Bei zuletzt genanntem Patienten fand sich im Untersuchungsbefund darüber hinaus Anhalt für eine meningeale Beteiligung der Grunderkrankung, so dass es sich vermutlich um ein Mischbild aus PRES-typischen Befunden und zerebraler HLH Beteiligung handelte.

Lee et al. 2013 untersuchten in einer retrospektiven monozentrisch angelegten Studie das Auftreten eines PRES im Zusammenhang mit der HLH-Therapie. Die Patienten wurden ausschließlich nach dem Studienprotokoll von HLH-2004 behandelt. Es konnten 28 Fälle eingeschlossen werden, von denen sechs Patienten (21,4%) ein PRES entwickelten. Keiner der Patienten hatte zum Zeitpunkt der PRES-Diagnose einen auffälligen Liquorbefund. Alle Patienten zeigten klinische neurologische Symptome, die sie zuvor nicht boten, so dass eine Therapiekomplikation naheliegend erschien (Lee et al., 2013). Dagegen gestaltete sich beim untersuchten Patientenkollektiv mit bereits bestehenden neurologischen Auffälligkeiten die Abgrenzung sehr viel schwieriger. Typischerweise lag der Erkrankungsbeginn innerhalb des ersten Behandlungsmonats. Um mögliche Erkrankungsfälle nicht zu übersehen, insbesondere auch unter Berücksichtigung der guten Behandelbarkeit, muss das Bewusstsein für diese mögliche Therapiekomplikation erhöht werden (Thompson et al., 2009). Innerhalb der untersuchten Studienpopulation wurden 61,1% der Patienten bereits ab der ersten Woche mit CSA behandelt. Bis zur zehnten Woche hatte der überwiegende Teil (86,1%) die Medikation erhalten.

Als Konsequenz des gehäuften Auftretens eines PRES in der Anfangszeit der HLH-Therapie wird in der aktuellen Therapieempfehlung der Histiocyte Society die Gabe von CSA ab der dritten Behandlungswoche angeraten.

5.4.2 Stammzelltransplantation

Eine SZT kann bei einer hereditären HLH ein Rezidiv, bei dem nicht selten auch eine ZNS-Beteiligung auftritt, verhindern (Horne et al., 2008, Quachée-Chardin et al., 2006). Die beobachtete Rate von 84,1% Stammzelltransplantationen ist vergleichbar mit den Resultaten von Deiva et al. 2012, die eine Rate von 80% beschrieben (Deiva et al., 2012). Die im untersuchten Patientenkollektiv und auch bei Deiva et al. 2012 beobachtete hohe Transplantationsrate erklärte sich unter anderem durch die gewählte Selektion familiärer HLH-Fälle, bei denen die SZT als einziger kurativer Therapieansatz regelhaft angestrebt wird.

5.5 Tod und Überleben

Die HLH geht mit einer hohen Letalität einher. Neben der aktiven HLH-Erkrankung stellt die SZT weiterhin einen erheblichen Risikofaktor bezüglich der Morbidität und Letalität dar. Innerhalb der ersten 100 Tage nach SZT verstarben neun von 12 nach der SZT verstorbener Patienten. Bei aktuellen Konditionierungsregimen von reduzierter Intensität wurden zuletzt jedoch Überlebensraten von 90% und darüber erreicht (Lehmberg et al., 2014, Marsh et al., 2013).

Ein weiterer das Überleben beeinflussender Faktor war in der zerebralen Beteiligung zu sehen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten dieser Gruppe eine schlechtere Prognose haben und häufiger verstarben (Horne et al., 2008). Eine schwere zerebrale Erkrankung als Kofaktor wurde im untersuchten Patientenkollektiv bei der Hälfte der Todesfälle festgestellt. Eine explizit zerebrale Todesursache wurde jedoch verhältnismäßig selten (13,6%) beobachtet. Goo und Weon, 2007 untersuchten ein ähnliches Patientenkollektiv. Insgesamt konnten 17 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Neun der Betroffenen hatten eine ZNS-Beteiligung. Fünf Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. Ein Patient verstarb an einer direkten ZNS-Komplikation (Goo und Weon, 2007).

Ein weiterer wichtiger Aspekt für die erhöhte Letalität bei Patienten mit zerebraler Beteiligung ist der restriktive Einsatz der SZT. Häufig wurden jene Patienten mit schwerer zerebraler Schädigung und der konsekutiven Erwartung eines ungünstigeren Behandlungsergebnisses nicht stammzelltransplantiert (Deiva et al., 2012). Diese Beobachtung bedingt eine eingeschränkte Beurteilbarkeit des Vergleiches der Sterblichkeit zwischen Patienten mit und denen ohne SZT.

5.6 Nachbeobachtung

Neben der Letalität spielten auch die Langzeitfolgen nach durchgemachter HLH-Erkrankung eine große Rolle. Horne et al. 2008 gaben in ihrem Patientenkollektiv von 107 überlebenden Patienten, 15% (n=16) neurologische Spätfolgen für einen medianen

Nachverfolgungszeitraum von 5,3 Jahren an (Horne et al., 2008). Innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs zeigten sich in demselben Zeitraum nach SZT bei der Hälfte (52,2%) der Fälle persistierende neurologische Auffälligkeiten. Dieser relevante Unterschied scheint auf die hier untersuchte Selektion von Fällen mit zerebraler Beteiligung zurück zuführen zu sein. Außerdem spielte vermutlich auch das unterschiedliche Vorgehen in der Datenerhebung eine Rolle. Horne et al. 2008 nutzten vorwiegend Daten aus den HLH-Studienbögen, wohingegen im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich Arztbriefe und Behandlungsberichte von Therapeuten ausgewertet wurden. Diese ermöglichten einen detaillierten Einblick in den jeweiligen Gesundheitszustand der Patienten.

Die häufigsten Krankheits- und Therapieresiduen waren Entwicklungsverzögerungen und Epilepsien, wie auch von anderen Autoren (Horne et al., 2008, Deiva et al., 2012, Rego et al., 2012) beobachtet.

Studie	**Horne et al. 2008**	**Deiva et al. 2012**	**Rego et al. 2012**	**Vorgelegte Arbeit**
Anzahl der Fälle	193	46	17	72
Genetische HLH-Fälle	43 (22%)/192* *(no data = 1)	46	17	72
ZNS-Beteiligung	122 (63%)	-	12 (70,6%)	72 (100%)
Nachverfolgungszeitraum	5,3 (1,4-9,9) Jahre	3,6 (±3,6) Jahre	8 (4-12) Jahre	2,5 (0,7; 6,5) Jahre
Anzahl der Verstorbenen	86 (44,6%)	18 (39,1%)	4 (23,5%)	22 (30,6%)
Neurologische Befunde in der Nachbeobachtung zum spätesten Untersuchungszeitpunkt	16 von 107 (15%)	11 von 28 (39,3%)	6 von 8 (75%)	12 von 23 (52,2%)
Mittl. neurol. Einschränkung	Nicht erhoben	6 (21%)	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Schwere neurol. Einschränkung	Nicht erhoben	5 (18%)	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Epilepsie	4 (3,7%)	Nicht erhoben	2 (25%)	5 (21,7%)
Ataxie	0	Nicht erhoben	1 (12,5%)	1 (4,3%)
Nervenlähmung	2 (1,9%)	Nicht erhoben	0	0
Entwicklungsverzögerung	9 (8,4%)	Nicht erhoben	5 (62,5%)	11 (47,8%)
Verhaltensauffälligkeiten	2 (1,9%)	Nicht erhoben	1 (12,5%)	3 (4,2%)

Tab. 24 Neurologische Nachbeobachtung

5.7 Untergruppen Analyse

Die Einteilung des Patientenkollektivs in drei Gruppen erfolgte anhand von neurologischen Diagnostikmerkmalen. Diese waren der klinische neurologische Befund, der Liquor- und der MRT-Befund. Patienten in der ersten Gruppe zeigten in allen Untersuchungsbereichen einen pathologischen Befund, in der zweiten Gruppe waren jeweils zwei Merkmale in unterschiedlicher Kombination auffällig, in der dritten Gruppe wurde ein Merkmal erfüllt. Es wurden die Endpunkte Therapie, SZT, Tod und Überleben noch einmal untersucht. Statistisch signifikante Unterschiede, insbesondere bezogen auf das Überleben, fanden sich nicht.

Horne et al. 2008 konnten in ihrem Untersuchungskollektiv bei Patienten mit Liquor- und neurologischen Auffälligkeiten eine erhöhte Letalität feststellen. Im Vergleich mit Patienten ohne ZNS-Beteiligung schnitt zuvor genannte Kohorte schlecht ab (Horne et al., 2008). Auch Trottestam et al. 2012 beschreiben eine mit pathologischem LP-Befund einhergehende schlechtere Prognose (Trottestam et al., 2012).

Im Rahmen einer retrospektiven monozentrischen Studie untersuchten Kim et al. 2012 50 Patienten, die zwischen 1995 und 2011 aufgrund einer HLH im Asan Medical Center behandelt wurden. Ein Untersuchungsmerkmal war die zerebrale Beteiligung, die 23 (46%) Patienten entwickelten. Die Autoren konnten für alle vier Patienten mit isolierter Zellzahlerhöhung im Liquor eine unauffällige Langzeitentwicklung ohne zerebrale Beeinträchtigung feststellen (Kim et al., 2012); eine Beobachtung, die in der vorliegenden Arbeit ebenfalls gezeigt werden konnte.

5.7.1 Prognose

Während sich die Letalität in den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschied, ließ sich beobachten, dass die Patienten in Gruppe zwei und drei, den Gruppen, die nicht alle neurologischen Diagnostikmerkmale erfüllten, zeitlich betrachtet, später verstarben. Eine mögliche Erklärung kann die bei Gruppe eins seltener gewählte SZT darstellen. Als Entscheidungsgrundlage gegen die Transplantation diente in vielen Fällen vermutlich die schwere fortgeschrittene Erkrankung. Patienten aus der zweiten (und dritten) Gruppe verstarben häufiger, nachdem bereits eine SZT durchgeführt worden war.

5.8 Limitationen der Arbeit – Kritische Einordnung der angewandten Methoden

Limitierungen der vorliegenden Arbeit bestehen in dem retrospektiven Studienansatz sowie einer fehlenden Vergleichskohorte.
Eine weitere Schwäche ist der sehr langfristige Beobachtungszeitraum, in dem unterschiedliche Therapiekonzepte und wissenschaftliche Erkenntnisse die Erkrankungsverläufe beeinflussen.
Bezogen auf die akquirierten MRT-Befunde ist auf die uneinheitlichen technischen Voraussetzungen, bedingt durch die verschiedenen Gerätetypen in den einzelnen Kliniken, hinzuweisen. Des Weiteren führen die von unterschiedlichen Untersuchern zu differierenden Untersuchungszeitpunkten erhobenen Befunde zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit. Ein genau festgelegtes Untersuchungsprotokoll zu definierten Untersuchungszeitpunkten im Krankheitsverlauf wäre wünschenswert und sollten in ein zukünftiges Therapieoptimierungsprotokoll aufgenommen werden.

5.9 Ausblick

Bei der zerebralen Beteiligung handelt es sich um eine häufige Manifestation der HLH. Wie in anderen Studien zuvor konnte gezeigt werden, dass zur Evaluation einer neurologischen Beteiligung neben einer klinischen neurologischen Untersuchung eine Liquordiagnostik sowie eine zerebrale Bildgebung erforderlich sind. Patienten mit neurologischer Beteiligung können vollständig genesen, wenn eine frühzeitige und effektive Therapie zum Einsatz kommt.

Nachbeobachtungsresultate von erkrankten Patienten ohne ZNS-Beteiligung können Aufschluss über neurologische Langzeitfolgen der angewandten Therapiemaßnahmen einschließlich der SZT geben und sollten den Ergebnissen von Patienten mit neurologischer Beteiligung gegenüber gestellt werden. Aus diesen Beobachtungen können möglicherweise Erkenntnisse zum optimalen Einsatz der erforderlichen Behandlungsmaßnahmen gewonnen werden.

6. Zusammenfassung

Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist eine seltene hyperinflammatorische Erkrankung des Immunsystems, die sich in ihrer familiären Form in der Regel im Kindesalter manifestiert. Die pathophysiologischen und klinischen Erkenntnisse haben in den vergangenen zwei Jahrzehnten rapide zugenommen. Ungeachtet dessen sind weitere spezifische Untersuchungen für ein besseres Verständnis der Erkrankung und zur Optimierung der Behandlung notwendig. Unter anderem sollten die Prognose beeinflussende Komplikationen, wie sie die zerebrale Beteiligung der HLH darstellt, genauer betrachtet werden.
Bei der vorgelegten Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Studie. Es wurden 72 Patienten mit einer genetischen Form der HLH und neurologischer Beteiligung im Zeitraum von 01.02.2009 bis 01.04.2012 eingeschlossen. Neben klinischen Beschwerdemerkmalen wurden neuroradiologische sowie Liquorbefunde analysiert.
Ziel war die Identifikation von prognostisch relevanten Faktoren hinsichtlich Morbidität und Letalität. Diesbezüglich wurden neurologische Symptomatik, zerebrale Diagnostik, Kriterien der Diagnosestellung, Mutationen, Therapie, Tod, Überleben und Nachbeobachtung untersucht. Zudem wurde eine Subgruppenanalyse angeschlossen, in der Patienten unter Berücksichtigung ihrer neurologischen Manifestationsart verglichen wurden.

Insgesamt konnten 33 (45,8%) weibliche und 39 (54,2%) männliche Patienten inkludiert werden. Der mediane Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung betrug 30,5 Tage (9 Tage; 56,5 Tage), das Alter der Patienten zu diesem Zeitpunkt lag bei 4,5 Monaten (2,4 Monate; 16 Monate). 57 (79,2%) Patienten wiesen neurologische Symptome auf. Pathologische Liquorbefunde fanden sich bei 65 (91,5%) von 71 untersuchten Patienten. Es wurden 170 zerebrale Magnetresonanztomographien (MRT) bei 67 Patienten (93,1%) durchgeführt. 53 (79,1%) der 67 Untersuchten hatten mindestens einmalig einen auffälligen MRT Befund. Typische Befunde waren hyperintense Läsionen, die das gesamte ZNS betreffen können, Demyelinisierungen, Hirnatrophie beziehungsweise Erweiterungen der Ventrikel sowie Hämorrhagien. Es wurden 70 (97,2%) Patienten entsprechend den Empfehlungen der Histiocyte Society behandelt, 26 (36,1%) nach dem Protokoll von HLH-94, 41 (56,9%) nach dem von HLH-2004. Bei 44 (61,1%) Patienten enthielt das Therapieschema ab der ersten Woche Cyclosporin A (CSA). Insgesamt verstarben 22 (30,6%) Patienten. Abgesehen von einer aktiven HLH war die Stammzelltransplantation (SZT) ein wesentlicher Risikofaktor. Die ZNS Beteiligung selbst war in drei Fällen primär todesursächlich, jedoch häufig (50%) mitbeteiligt am fatalen Krankheitsverlauf. Fünf Jahre nach SZT zeigte etwa die Hälfte der nachverfolgten Patienten (12/23; 52,2%) neurologische Auffälligkeiten. Am häufigsten wurden Entwicklungsverzögerungen (55%) und Epilepsien (25%) beobachtet.
Im Rahmen der Studie konnte das regelmäßige Auftreten einer ZNS Beteiligung bei der familiären HLH beobachtet werden. Es handelt sich klinisch um ein vielgestaltiges Erkrankungsbild, was im Einzelfall die Diagnosestellung erschwert. Diesbezüglich ist auf Basis der erhobenen Daten eine routinemäßige zerebrale sowohl bildgebende, klinische als auch laborchemische Diagnostik erforderlich. Ein pathognomonischer MRT-Befund konnte nicht identifiziert werden, so dass sich die ZNS-Manifestation in die Summe der einzelnen Diagnosekriterien einfügt. Sie sollte in differenzialdiagnostische Überlegungen integriert werden, da eine vollständige Genesung insbesondere bei frühzeitiger und effektiver Therapie möglich ist. Darüber hinaus stellt die SZT bei der familiären HLH weiterhin den einzigen kurativen Behandlungsansatz dar und sollte frühzeitig angestrebt werden. In weiterführenden Studien sollte der Fokus weiterhin auf die Langzeitbeobachtung der Patienten gerichtet werden.

7. Literaturverzeichnis

Akima M, Sumi SM (1984). Neuropathology of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: Six cases and review of literature. Hum Pathol. 15:161-168.

Aricò M, Imashuku S, Clementi R, Hibi S, Teramura T, Danesino C, Haber DA, Nichols KE (2001). Hemophagocytic lymphohistiocytosis due to germline mutations in SH2D1A, the X-linked lymphoproliferative disease gene. Blood. 97:1131-1133.

Ashrafi MR, Mohseni M, Yazdani S, Alizadeh H, Ramyar A, Aghamohammadi A, Izadyar M, Mahjoub F (2006). Bilateral basal ganglia involvement in a patient with Griscelli syndrome. Eur J Paediatr Neurol. 10:207-209.

Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Iaria C, Bagnato G, Cascio C (2012). Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 16(10):1414-1424.

Beaty AD, Weller C, Levy B, Vogler C, Ferguson WS, Bicknese A, Knutsen AP (2008). A teenage boy with late onset hemophagocytic lymphohistiocytosis with predominant neurologic disease and perforin deficiency. Pediatr. Blood Cancer. 50:1070-1072.

Biou D, Benoist JF, Nguyen-Thi C, Huong X, Morel Ph, Marchand M (2000). Cerebrospinal Fluid Concentrations in Children: Age-related Values in Patients without Disorders of the Central Nervous System. Clinical Chemistry. 46(3): 399-403.

Bryceson YT, Rudd E, Zheng C, Edner J, Ma D, Wood SM, Bechensteen AG, Boelens JJ, Celkan T, Farah RA, Hultenby K, Winiarski J, Roche PA, Nordenskjöld M, Henter J-I, Long EO, Ljunggren H G. (2007). Defective cytotoxic lymphocyte degranulation in syntaxin-11 deficient familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 4 (FHL-4) patients. Blood. 110:1906-1915.

Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, Gilmour KC, Ufheil, H, Vraetz T, Chiang SC, Marcenaro S, Meazza R, Bondzio I, Walshe D, Janka G, Lehmberg K, Beutel K, zur Stadt U, Binder N, Aricó M, Moretta L, Henter JI, Ehl S (2012). A porspektive evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. Blood 119(12)2754-63.

Cannons JL, Tangye SG, Schwartzberg PL (2011). SLAM family receptors and SAP adaptors in immunity. Annu Rev Immunol. 29:665-705.

Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, Oohashi T, Howell GR, Bye JM, Cahn AP, Durham J, Heath P, Wray P, Pavitt R, Wilkinson J, Leversha M, Huckle E, Shaw-Smith CJ, Dunham A, Rhodes S, Schuster V, Porta G, Yin L, Serafini P, Sylla B, Zollo M, Franco B, Bolino A, Seri M, Lanyi A, Davis JR, Webster D, Harris A, Lenoir G, De St. Basile G, Jones A, Behloradsky BH, Achatz H, Murken J, Fassler R, Sumegi J, Romeo G, Vausin M, Ross MT, Meindl A, Bentley DR (1998). Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH-domain encoding gene. Nat. Genet. 20:129-135.

Côte M, Ménager MM, Burgess A, Mahlaoui N, Picard C, Schaffner C, Al-Manjomi F, Al-Harbi MA Alangari M, Le Deist F, Gennery AR, Prince N, Cariou A, Nitschke P, Blank U, El-Ghazali G, Ménasché G, Latour S, Fischer A, de Saint Basile G (2009). Munc18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells. J Clin Invest.119(12):3765–3773.

Decaminada N, Capellini M, Mortilla M, del Giudice E, Sieni E, Caselli D, Arico M, Fonda C (2010). Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical and neuroradiological findings and review of the literature. Childs Nerv Syst. 26:121-127.

Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, de Saint Basile G, Caridade G, Moshous D, Mikaeloff Y, Blanche S, Fischer A, Tardieu M (2012). CNS Involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Neurology. 78:1150-1156.

Dell'Angelica EC, Shotelersuk V, Aguilar RC, Gahl WA, Bonifacino JS (1999). Altered Trafficking of Lysosomal Proteins in Hermansky-Pudlak Syndrome Due to Mutations in the beta3A Subunit of the AP-3 Adaptor. Molecular Cell. 3:11-21.

Dufourcq-Lagelouse R, Jabado N, Le Deist F, Stéphan J-L, Souillet G, Bruin M, Vilmer E, Schneider M, Janka G, Fischer A, De Saint Basile G (1999). Linkage of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis to 10q21-22 and Evidence for Heterogenity. Am. J. Genet. 64:172-179.

Enders A, Zieger B, Schwarz K, Yoshimi A, Speckmann C, Knoepfle EM, Kontny U, Muller C, Nurden A, Rohr J, Henschen M, Pannicke U, Niemeyer C, Nurden P, Ehl S (2006). Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. Blood. 108:81-87.

Farquhar JW, Claireaux A (1952). Familial Haemophagocytic Reticulosis. Arch Dis Child. 27:519-525.

Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Dumont C, Lambert N, Ouachee-Chardin M, Chedeville G, Tamary H, Minard-Colin V, Vilmer E, Blanche S, Le Deist F, Fischer A, de Saint Basile G (2003). Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). Cell. 115:461–473.

Feldmann J, Ménasché G, Callebaut I, Coiln VM, Bader-Meunier B, Le Clainche L, Fischer A, Le Deist F, Tardieu M, De Saint Basile G (2005). Severe and progressive encephalitis as a presenting manifestation of novel missense perforin mutation and impaired cytolytic activity. Blood. 105(7):2658-2663.

Filipovich A (2011). The expanding spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. 11:512-516.

Fitzgerald NE, McClain KL (2003). Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr. Radiol. 33: 392-401.

Forbes KPN, Collie DA, Parker A (2000). CNS involvement of virus associated hemophagocytic syndrome MR imaging appearance. Am J Neuroradiol. 21:1248-1250.

Freeman HR, Ramanan AV (2011). Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. Arch Dis Child. 96(7):688-693.

Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S (1993). Hypercytokinemia in Hemophagocytic Syndrome. Am J Pediatr Hematol Oncol. 15(1):92-98.

Goo HW, Weon YC (2007). A spectrum of neuroradiological findings in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Radiol. 37: 1110-1117

Gurgey A, Aytac S, Balta G, Oguz KK, Gumruk F (2008). Central nervous system involvement in Turkish children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Child Neurol. 23:1293.

Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M (1997). Frequency and severity of central nervous system lesions in Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 89(3):194-800.

Henter J-I, Elinder G, Ost A (1991). Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL study group of histiocyte society. Seminars in Oncology 18(1):29-33.

Henter J-I, Elinder G, Söder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U (1991). Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 78(11):2918-2922.

Henter J-I, Elinder G (1992). Cerebromeningeal haemophagocytic lymphohistiocytosis. Lancet. 339:104-107.

Henter J-I, Nennesmo I (1997). Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr. 130:358-365.

Henter J-I, Arico M, Egeler M, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Janka G, Komp D, Ladisch S, Webb D (1997). HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Med Pediatr Oncol. 28:342-347.

Henter J-I, Horne AC, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G (2007). Review HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr. Blood Cancer. 48:124-131.

Hermansky und Pudlak (1959). Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: report of two cases with histochemical studies. Blood. 14:162-169.

Higashi O (1954). Congenital gigantism of peroxidase granules; the first case ever reported of qualitative abnormity of peroxidase. Tohoku J Exp Med. 59(3):315-332.

Horne AC, Janka G, Egeler RM, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Locatelli F, Montgomery SM, Webb D, Winiarski J, Filipovich AH, Henter J-I (2005). Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol. 129:622-630.

Horne AC, Trottestam H, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Webb D, Janka G, Henter J-I (2008). Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol. 140(3):327-335.

Howells DW, Strobel S, Smith I, Levinsky RJ, Hyland K (1990). Central nervous system involvement in the erythrophagocytic disorders of infancy: The role of cerebrospinal fluid neopterins in their differential diagnosis and clinical management. Pediatr Res. 28:116-119.

Janka GE (1983). Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr. 140:221-230.

Janka GE, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter J-I (1998). Infection and malignancy associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hemat Oncol Clin North Am. 12(2):435-444.

Janka GE, zur Stadt U (2005). Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 82-88.

Janka GE (2007) Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr. 166:95-109.

Janka GE, Lehmberg K (2014). Hemophagocytic syndromes – An update. Blood Rev. http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.20014.03.002.

Kaplan J, De Domenico I, Mcvey Ward D (2008). Chediak-Higashi syndrome. Curr Opin Hematol. 15:22-29.

Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS (2010). Defining Cerebrospinal Fluid White Blood Cell Count Reference Values in Neonates and Young Infants. Pediatrics. 125(2): 257-264.

Kieslich M, Vecchi M, Driever PH, Laverda AM, Schwabe D, Jacobi G (2001). Acute encephalopathy as a primary manifestation of haemophagocytic lymphohistiocytosis. Dev Med Child Neurol. 43(8):555-558.

Kim M-M, Yum M-S, Choi H-W, Ko T-S, Im HJ, Seo JJ, Koh K-N (2012). Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Korean J Hematol. 47(4):273-280.

Klein C, Philippe N, Le Deist F, Fraitag S, Prost C, Durandy A, Fischer A, Griscelli C (1994). Partial albinism with immunodeficiency (Griselli syndrome). J Pediatr. 125:886-895.

Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, Marmer D, Sumegi J, Filipovich AH (2002). Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. Blood. 99:61-66.

Kollias SS, Ball WS Jr, Tzika AA, Harris RE (1994). Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: neuroradiologic evaluation with pathologic correlation. Radiology. 192(3):743-754.

Lee G, Lee SE, Ryu KH, Yoo ES (2013). Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients undergoing treatment for hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical outcomes and putative risk factors. Blood Res. 48(4):258-65.

Lehmberg K, Ehl S (2013). Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol. 160(3):275-287.

Lehmberg K, Albert MH, Beier R, Beutel K, Gruhn B, Kröger N, Meisel R, Schulz A, Stachel D, Woessmann W, Janka G, Müller I (2014). Treosulfan-based conditioning regimen for children and adolescents with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica. 99(1):180-184.

Marsh RA, Vaughn G, Kim M-O, LI D, Jodele S, Joshi S, Mehta PA, Davies SM, Jordan MB, Bleesing JJ, Filipovich AH (2010). Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood.116(26)5824-31.

Marsh RA, Filipovich AH (2011). Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and X-linked lymphoproliferative disease. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1238:106-121.

Marsh RA, Allen CE, McClain KL, Weinstein JL; Kanter J, Skiles J, Lee ND, Khan SP, Lawrence J, Mo JQ, Bleesing JJ, Filipovich AH, Jordan MB (2013). Salvage Therapy of Refractory Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with Alemtuzumab. Pediatr Blood Cancer. 60(1):101-109.

McKinney AM, Short J, Truwit CL, McKinney ZJ, Kozak OS, Santa Cruz KS, Teksam M (2007). Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Incidence of Atypical Regions of Involvement and Imaging Findings. Am J Roentgenol. 189(4):904-912.

Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, Wulffraat N, Bianchi D, Fischer A, Le Deist F, de Saint Basile G (2000). Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. Nat Genet. 25(2):173–176.

Moshous D, Feyen O, Lankisch P, Schwarz K, Schaper J, Schneider M, Dilloo D, Laws H-J, Schwahn BC, Niehues T (2007). Primary Necrotizing Lymphocytic Central Nervous System Vasculitis Due to Perforin Deficiency in a Four-Year-Old Girl. American College of Rheumatology, Arthritis Rheum. 56(3): 995-999.

Nettleton D (2009). Testing for the Supremacy of a Multinomial Cell Probability. J AM STAT ASSOC. 104:1052-1059.

Nishiguchi T, Mochizuki K, Shakudo M, Takeshita T, Hino M, Inoue Y (2009). CNS Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. AJR. 192:1003-1011.

Ouachée-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, Le Deist F, Mahlaoui N, Picard C, Neven B, Casanova J-L, Tardieu M, Cavazzana-Calvo M, Blanche S, Fischer A (2006). Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single center report of 48 patients. Pediatrics. 117: e743-e750.

Pagel J, Beutel, K, Lehmberg K, Koch F, Maul-Pavicic A, Rohlfs A-K, Al-Jefri A, Beier R, Ousager LB, Ehlert K, Gross-Wieltsch U, Jorch N, Kremens B, Pekrun A, Sparber-Sauer M, Mejstrikova E, Wawer A, Ehl S, zur Stadt U, Janka G (2012). Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). Blood. 119(25):6016-6024.

Puliyel MM, Rose W, Kumar S, Moses PD, Gibikote S (2009). Prolonged Neurologic Course of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr Neurol. 41(3):207-210.

Purtilo DT, Cassel CK, Yang JP, Harper R (1975). X-Linkend recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). Lancet. 1(7913):935-940.

Rangarajan HG, Grochowski D, Mulberry MF, Gheorghe G, Camitta BM, Talano J-AM (2011). Treatment of recurrent cns disease post-bone marrow transplant in Familial HLH. Pediatr Blood Cancer. 59(1):189-90.

Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ (2012). Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. Genes Immun. 13(4):289-298.

Rego I, Severino M, Micalizzi C, Faraci M, Pende D, Dufour C, Aricó, M, Rossi A (2012). Neuroradiologic Findings and Follow-up With Magnetic Resonance Imaging of Genetic Forms of Haemophagocytic Lymphohistiocytosis with CNS Involvement. Pediatr Blood Cancer. 58:810-814.

Rigaud S, Fondanèche M-C, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, Galicier L, Le Deist F, Rieux-Laucat F, Revy P, Fischer A, de Saint Basile G, Lato S (2006). XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. Nature. 444:110-114.

Risdall RJ, w. Mc Kenna R, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH,. Simmons RL, Brunning RD (1979). Virus-associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer. 44:993-1002.

Rostasy K, Kolb R, Pohl D, Mueller H, Fels C, v. Moers A, Bergmann M, Hanefeld F, Pekrun A, Schulz-Schaeffer W (2004). CNS disease as the main manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in two children. Neuropediatrics 35: 45-49.

Sarper N, Akansel G, Aydogan M, Gedikbasi D, Babaoglu K, Gökalp AS (2002). Neuroimaging abnormalities in Griscelli´s disease. Pediatr Radiol. 32:875-878.

Sieni E, Cetica V, Santoro A, Beutel K, Mastrodicasa E, Meeths M, Ciambotti B, Brugnolo F, zur Stadt U, Pende D, Moretta L, Griffiths GM, Henter JI, Janka G, Aricò M (2011). Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. J Med Genet. 48(5):343-52.

Sieni E, Cetica V, Mastrodicasa E, Pende D, Moretta L, Griffiths G, Aricò M (2012). Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: a model for understanding the human machinery of cellular cytotoxicity. Cell. Mol. Life Sci. 69:29-40.

Shinoda J, Murase S, Takenaka K, Sakai N, MD (2005). Isolated Central Nervous System Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Case Report. Neurosurgery. 56: E187-E190.

Stephan JL, Donadieu J, Blanche S, Griscelli C, Fischer A (1993). Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids, and cyclosporin A. Blood. 82:2319-2323.

Tardieu M, Mikaeloff Y (2004). What is acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)? Eur J Paediatr Neurol. 8:239-242.

Terell CE, Jordan MB (2013). Mixed hematopoietic or T-cell chimerism above a minimal threshold restores perforin-dependent immune regulation in perforin deficient mice. Blood. 122(15):2618-2621.

Thompson PA, Allen CE, Horton T, Jones JY, Vinks AA , McClain KL (2009). Severe Neurologic Side Effects in Patients Being Treated for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 52(5):621-625.

Tothova Z, Berliner N (2014) Hemophagocytic Syndrome and Critical Illness: New Insights into Diagnosis and Management. J Intensive Care Med. doi: 10.1177/0885066613517076.

Trottestam H, Horne AC, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Janka G, Henter JI, and for Histiocyte Society (2011). Chemotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. Blood. 118(17):4577-4584.

Trottestam H, Berglöf E, Horne AC, Onelöv E, Beutel K, Lehmberg K, Sieni E, Silfverberg T, Aricò M, Janka G, Henter J-I (2012). Risk factors for early death in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatrica. 101:313-318.

Weisfeld-Adams JD, Frank Y, Havalad V, Hojsak JM, Posada R, Kaicker SM, Wistinghausen B (2009). Diagnostic challenges in an child with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHLH3) presenting with fulminant neurological disease. Childs Nerv Syst. 25: 153-159.

Yang S, Zhang L, Jia C, Ma H, Henter J-I, Shen K (2010). Frequency and Development of CNS Involvement in Chinese Children With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr. Blood Cancer. 54:408-415.

Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, Johnson JA, Kissell D, Meller J, Villanueva J, Risma KA, Wei Q, Klein PS, Filipovich AH (2011). Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4 and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. Blood. 118(22):5794-5798.

Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, Beutel K, Diler AS, Henter J-I, Kabisch H, Schneppenheim R, Nürnberg P, Janka G, Hennies HC (2005). Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. Hum Mol Genet. 14:827-834.

Zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, Koch F, Grieve S, Pagel J, Strauss J, Kasper B, Nurnberg G, Becker C, Maul-Pavicic A, Beutel K, Janka G, Griffiths G, Ehl S, Hennies HC (2009). Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. Am. J. Hum. Genet. 85:482-492.

Internetquellen:

McKusick VA (1986) 267700 Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial, 1; FHL1. Erscheinungsort: [Online im Internet] URL: http://omim.org/entry/267700#contributors-shutter [Stand: 14.03.2012, 10:01].

McKusick VA (1999) 603553 Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial, 2; FHL2. Erscheinungsort: [Online im Internet] URL: http://omim.org/entry/603553?search=603553&highlight=603553 [Stand: 14.03.2012, 10:19].

Antonarakis SE (2004) 608898 Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial, 3; FHL3. Erscheinungsort [Online im Internet] URL: http://omim.org/entry/608898?search=608898&highlight=608898 [Stand: 14.03.2012, 10:23].

McKusick VA (1999) 603552 Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial, 4; FHL4. Erscheinungsort: [Online im Internet] URL: http://omim.org/entry/603552?search=603552&highlight=603552 [Stand: 14.03.2012, 10:30].

O'Neill MJF (2009) 613101 Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial, 5; FHL5. Erscheinungsort: [Online im Internet] URL: http://omim.org/entry/613101?search=613101&highlight=613101 [Stand: 14.03.2012, 10:35].

McKusick VA (2003) 608233 Hermansky-Pudlak Syndrome 2; HPS2. Erscheinungsort: [Online im Internet] URL: http://omim.org/entry/608233?search=608233&highlight=608233 [Stand: 14.03.2012, 10:40].

McKusick VA (1986) 308240 Lymphoproliferative Sydrome, X-Linked, 1; XLP1. Erscheinungsort: [Online im Internet] URL: http://omim.org/entry/308240?search=308240&highlight=308240 [Stand: 14.03.2012, 10:43].

Hamosh A (2007) 300635 Lymphoproliferative Sydrome, X-Linked, 2; XLP2. Erscheinungsort: [Online im Internet] URL: http://omim.org/entry/300635?search=300635&highlight=300635 [Stand: 14.03.2012, 10:45].

Stumpf AM (2003) 607624 Griscelli Syndrome, Type 2; GS2. Erscheinungsort: [Online im Internet] URL: http://omim.org/entry/607624?search=607624&highlight=607624 [Stand: 14.03.2012, 10:50].

McKusick VA (1986) 214500 Chediak-Higashi Syndrome; CHS. Erscheinungsort: [Online im Internet] URL: http://omim.org/entry/214500?search=214500&highlight=214500 [Stand: 14.03.2012, 11:01].

Bücher

Degar BA , Feming MD, Barrett J, Rollins (2009) Histiocytoses. In: Oncology of Infancy and Childhood. Stuart H. Orkin, David E. Fisher, Thomas Look, Samuel E. Lux, David Ginsburg, David G. Nathan, 7. Auflage, Elsevier, Philadelphia, 964-973.

Gadner H, Grois N (2006) Histiozytosen. In: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer Ch, Ritter J, Springer, Berlin, Heidelberg, 221-230.

Illing S, Claßen M (2006) Referenzbereiche und Differenzialdiagnosen pathologischer Laborparameter In: Klinikleitfaden Pädiatrie. Illing S, Claßen M, 7. Auflage, Elsevier, München, 852-863.

Schaaf CP, Zschocke J (2008) Genetische Labordiagnostik In: Basiswissen Humangenetik. Schaaf CP, Zschocke J, 1. Auflage, Springer, Heidelberg, 97-99, 214.

Vogel F, Motulsky AG (1986) Formal Genetics of Man In: Human Genetics Problems and Approaches. Vogel F, Motulsky AG, 2. revidierte Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 118-119.

8. Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1 Hämophagozytose im Liquor eines Patienten
Abb. 1.3 Diagnostik Algorithmus
Abb. 4.1 Ethnische Herkunft
Abb. 4.2 Verteilung der Mutationen
Abb. 4.3 Neurologische Symptomatik bei Diagnosestellung
Abb. 4.4 Aktivität und Bereitschaft zu spielen
Abb. 4.5 Erste Lumbalpunktion im Überblick
Abb. 4.6 Zellzahl im Liquor erste bis vierte Lumbalpunktion
Abb. 4.7 Liquorproteingehalt erste bis vierte Lumbalpunktion
Abb. 4.8 MRT - Hirnatrophie, Erweiterung der Liquorräume axial in T2 und T1
Abb. 4.9 MRT - Demyelinisierung sowie Thalamusläsion links axial in T2 und T1+KM
Abb. 4.10 MRT - multiple Läsionen in der grauen und weißen Substanz
Abb. 4.11 MRT - disseminierte Läsionen die weiße und die graue Substanz betreffend
Abb. 4.12 MRT - spinale Läsionen coronar in T1 und T2
Abb. 4.13 Angewendetes Therapieprotokoll
Abb. 4.14 Beginn der CSA Behandlung des einzelnen Patienten (in Wochen)
Abb. 4.15 Therapieansprechen und Krankheitsaktivität
Abb. 4.16 Zeitraum zwischen Tod und Diagnosestellung (in Monaten)
Abb. 4.17 Einteilung des Patientenkollektiv in Gruppe eins bis drei
Abb. 4.18 Gruppe eins
Abb. 4.19 Gruppe zwei
Abb. 4.20 Gruppe drei
Abb. 4.21 Alter bei Diagnosestellung in den Untergruppen
Abb. 4.22 Verteilung des Mutationsspektrum auf die Gruppen eins bis drei
Abb. 4.23 Mutationsspektrum des Gesamtkollektivs
Abb. 4.24 Angewendetes Therapieprotokoll innerhalb der einzelnen Gruppen
Abb. 4.25 Stammzelltransplantation in den Untergruppen
Abb. 4.26 Überleben und Tod in den Untergruppen
Abb. 4.27 Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Versterben

8.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Darstellung der Diagnosekriterien
Tab. 2 Laborchemische Merkmale
Tab. 3 Infektionen
Tab. 4 Neurologische Symptome
Tab. 5 Mediane sowie 1. und 3. Quartil der Zellzahl im Liquor
Tab. 6 Mediane sowie 1. und 3. Quartil des Proteingehalts im Liquor
Tab. 7 Häufige MRT Befunde
Tab. 8 CCT Befunde
Tab. 9 Sonographie Befunde
Tab. 10 EEG Befunde
Tab. 11 Neurologische Befunde 100 Tage nach SZT
Tab. 12 Neurologische Befunde ein Jahr nach SZT
Tab. 13 Neurologische Befunde drei Jahre nach SZT
Tab. 14 Neurologische Befunde fünf Jahre nach SZT
Tab. 15 Todesursachen
Tab. 16 Endpunkt Versterben in Bezug auf das angewendete Therapieprotokoll
Tab. 17 Einteilung des Patientenkollektiv in Gruppen
Tab. 18 Mutationsspektrum in den einzelnen Gruppen
Tab. 19 Todesursachen in den einzelnen Gruppen
Tab. 20 Nachbeobachtung der Untergruppen 100 Tage nach SZT
Tab. 21 Nachbeobachtung der Untergruppen ein Jahr nach SZT
Tab. 22 Nachbeobachtung der Untergruppen fünf Jahre nach SZT
Tab. 23 LP-Befunde: Vergleich mit anderen Studien
Tab. 24 Neurologische Nachbeobachtung

8.3 Abkürzungsverzeichnis

ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
CT	Computertomographie
CCT	Zerebrale Computertomographie
CMV	Cytomegalie Virus
CSA	Cyclosporin A
EBV	Epstein Barr Virus
EEG	Elektroenzephalogramm
GVHD	Graft versus host disease
Hb	Hämoglobin
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
FHL	Familiäre HLH
sHLH	sekundäre HLH
HHV-6	Humanes Herpesvirus Nummer sechs
JRA	Juvenile rheumatoide Arthritis
KI	Konfidenzintervall
LP	Lumbalpunktion
MAS	Makrophagenaktivierungs Syndrom
MOF	Multiorganversagen
MRT	Magnetresonanztomographie
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie Syndrom
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SAP	SLAM-assoziiertes Protein
SLAM	Signalübertragendes Lymphozyten Aktivierungsmolekül
SZT	Stammzelltransplantation
STX-11	Mutation im Syntaxingen
t-SNARE	target synaptosome-associated protein receptor
VOD	Venooklussive Erkrankung
VP16	Etoposid
XLP	X-gebundenes lymphoproliferatives Syndrom
ZNS	Zentrales Nervensystem

8.4 Danksagung

Ich bedanke mich bei den Menschen, die mich und meine Promotion in den letzten Jahren begleitet haben.
Einen besonderen Dank richte ich an Frau Professor Dr. Gritta Janka, die mir mit dem Thema einen Einblick in eine mir initial unbekannte Erkrankung ermöglichte.
Des Weiteren danke ich Frau Dr. Beutel, die an der Ausrichtung der Arbeit maßgeblich beteiligt war und mir bei inhaltlichen Fragen als wichtiger Ansprechpartner zur Seite stand.
Mein außerordentlicher Dank gilt darüber hinaus Herrn Dr. Kai Lehmberg, der die Betreuung meiner Promotion nach dem Ausscheiden von Frau Dr. Beutel übernahm und sich vom ersten Tag an engagiert mit Anregungen und konstruktiver Kritik fachlich kompetent einbrachte.
Ich danke von Herzen meinen Eltern. Sie haben immer an mich geglaubt und mir seit jeher mit ihrem bedingungslosen Vertrauen gezeigt, dass alles möglich ist.
Zudem danke ich meiner jüngeren Schwester Alice, die mich immer wieder bestärkte, meine Ziele zu verfolgen.
Ich danke meinen Schwiegereltern für ihren tatkräftigen Beistand.
Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann Christian, der mich mit seiner konsequenten Art inspiriert hat und mit seinem fachlichen Sachverstand jederzeit unterstützte.

8.5 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

8.6 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.
Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....