

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	7
<b>1.1</b>	<b>Überblick</b> .....	7
<b>1.2</b>	<b>Knochenmarktransplantation</b> .....	8
1.2.1	Historie und Grundlagen .....	8
1.2.2	Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation .....	9
1.2.3	Probleme und Komplikationen .....	10
1.2.3.1	Graft-versus-Host-Erkrankung .....	12
<b>1.3</b>	<b>NOD2/CARD15</b> .....	16
1.3.1	Expression .....	17
1.3.2	Aufgabe .....	18
1.3.3	Signaltransduktion .....	18
1.3.3.1	NOD2/CARD15 und NF- $\kappa$ B .....	19
1.3.3.2	NOD2/CARD15 und Toll-like-Rezeptoren .....	20
1.3.4	Mutationen im NOD2/CARD15-Gen – Krankheitsmodelle .....	21
1.3.4.1	NOD2/CARD15-Mutationen und M. Crohn .....	22
1.3.4.2	NOD2/CARD15-Mutationen und allogene Stammzelltransplantation .....	22
<b>1.4</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b> .....	25
<b>2.</b>	<b>Patientenkollektiv</b> .....	27
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	35
<b>3.1</b>	<b>Materialien</b> .....	35
3.1.1	Arbeitsgeräte .....	35
3.1.2	Arbeits- und Verbrauchsmaterialien .....	35
3.1.3	Lösungen und Reagenzien .....	36
3.1.4	Software .....	37
<b>3.2</b>	<b>Experimentelle Methoden</b> .....	38
3.2.1	DNA-Isolation aus mononukleären Zellen .....	38
3.2.2	Photometrische Konzentrationsbestimmung der DNA .....	39
3.2.3	DNA-Sequenzierung .....	39
3.2.4	PCR .....	40
3.2.5	Real-Time-PCR .....	42

3.2.5.1	Alleldiskriminierung mithilfe der TaqMan-Realtime-PCR.....	44
3.2.5.2	Mutationsanalyse des NOD2/CARD15-Gens .....	45
<b>3.3</b>	<b>Statistische Methoden .....</b>	<b>47</b>
3.3.1	deskriptive Statistik .....	47
3.3.2	Überlebenszeitanalyse <sup>77</sup> .....	48
3.3.2.1	Kaplan-Meier-Schätzer und Log-rank-Test .....	48
3.3.2.2	Cox-Regression .....	49
3.3.2.3	kumulative Inzidenzanalyse und Competing Risks Regression ...	49
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>51</b>
<b>4.1</b>	<b>Allgemeiner Überblick über die Untersuchungsergebnisse .....</b>	<b>51</b>
4.1.1	Mutationsverteilung.....	51
4.1.1.1	Gesamtkohorte.....	51
4.1.1.2	„Akute Myeloische Leukämien“ und „nicht-maligne Erkrankungen“ .....	53
4.1.2	Kollektivcharakteristika .....	54
4.1.3	Transplantationsendpunkte.....	55
<b>4.2</b>	<b>Überlebenszeitanalyse .....</b>	<b>56</b>
4.2.1	Gesamtkohorte.....	57
4.2.1.1	akute und chronische GvHD .....	57
4.2.1.2	TRM und Rezidiv .....	60
4.2.1.3	Overall Survival.....	62
4.2.2	Akute Myeloische Leukämie.....	65
4.2.2.1	akute und chronische GvHD .....	65
4.2.2.2	TRM und Rezidiv .....	65
4.2.2.3	Overall Survival.....	66
4.2.3	nicht-maligne Erkrankungen .....	68
4.2.3.1	akute und chronische GvHD .....	68
4.2.3.2	TRM und Rezidiv .....	70
4.2.3.3	Overall Survival.....	72
4.2.4	Spezielle Auswertungen .....	74
4.2.4.1	HLA-Kompatibilität und T-Zell-Depletion.....	74
4.2.4.2	Darmdekontamination .....	74
4.2.5	Zusammenfassung der Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf die gewählten Zielvariablen .....	75

<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>79</b>
<b>5.1</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>80</b>
5.1.1	Alleldiskriminierung mittels Real-Time-PCR.....	80
5.1.1.1	NOD2/CARD15-Genotypisierung mittels TaqMan-Real-Time-PCR .....	81
5.1.1.2	Überlebenszeitanalyse mittels Competing Risk Regression und Kaplan-Meier-Schätzer.....	82
<b>5.2</b>	<b>Bedeutung von Polymorphismen im NOD2/CARD15-Gen für allogene Stammzelltransplantationen im Kindesalter .....</b>	<b>84</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>93</b>
<b>7.</b>	<b>Abstract .....</b>	<b>95</b>
	Abkürzungsverzeichnis .....	97
	Abbildungsverzeichnis .....	100
	Tabellenverzeichnis.....	103
	Literaturverzeichnis.....	106
	Danksagung.....	111
	Lebenslauf .....	113
	<b>Nachwort und Porträt .....</b>	<b>117</b>