

Aus der Klinik für Immunologie und Rheumatologie
der
Medizinischen Hochschule Hannover

**Common variable Immunodeficiency:
Prävalenz und Prädiktion von Bronchiektasen
und anderen Komplikationen**

Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin
Dr. med.

Vorgelegt von
Johanna Frede
aus Gifhorn

Hannover 2009

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover am 02.08.2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover.

Präsident: Prof. Dr. Dieter Bitter-Suermann

Betreuer: Prof. Dr. med. Torsten Witte

Referent: PD Dr. med. Ulrich Baumann

Korreferent: Prof. Dr. med. Reinhold Förster

Tag der mündlichen Prüfung: 02.08.2010

Promotionsausschussmitglieder: Prof. Dr. Michael Peter Manns

Prof. Dr. Arnold Ganser

Prof. Dr. Anibh Martin Das

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Common variable Immunodeficiency	1
1.2.	Aktueller Wissensstand	2
1.2.1	Epidemiologie	2
1.2.2	Genetik und Pathogenese	2
1.2.3	Klinische Manifestation	6
1.2.3.1	Beteiligung des Gastrointestinaltraktes	6
1.2.3.2	Autoimmunphänomene	7
1.2.3.3	Malignome	8
1.2.3.4	Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes	8
1.2.3.5	Sarkoidose-ähnliche Granulomatose	9
1.2.3.6	Bronchiektasen	9
1.2.4	Diagnostik und Therapie	10
1.3	Fragestellung und Ziel dieser Arbeit	11
2	Material und Methoden	12
2.1	Patienten und Patientinnen	12
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.3	Datenerhebung	12
2.3.1	Fragebogen	13
2.3.1.1	Beteiligung des Gastrointestinaltraktes	13
2.3.1.2	Autoimmunphänomene	13
2.3.1.3	Infekthäufigkeit	13
2.3.1.4	Sarkoidose-ähnliche Granulomatose	14
2.3.1.5	Bronchiektasen	14
2.3.1.6	Immunologische Befunde	14
2.4	Software	15
2.5	Statistische Analysen	15

3	Ergebnisse	18
3.1	Patienten und Patientinnen	18
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	18
3.2	Klinische Manifestation	20
3.2.1	Beteiligung des Gastrointestinaltraktes	20
3.2.2	Autoimmunphänomene	21
3.2.3	Malignome	22
3.2.4	Mortalität	22
3.2.5	Beteiligung des Respirationstraktes	23
3.2.5.1	Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes	23
3.2.5.2	Sarkoidose-ähnliche Granulomatose	24
3.2.5.3	Bronchiektasen	25
3.3	Immunologische Befunde	29
3.3.1	Serumkonzentration der Immunglobuline und Zahl der CD4-T-Lymphozyten	29
3.3.2	Korrelationsanalysen der immunologischen Parameter	33
3.3.3	Gegenüberstellung der immunologischen Parameter der Gruppe mit und ohne Sarkoidose-ähnliche Granulomatose	37
3.3.4	Gegenüberstellung der immunologischen Parameter der Gruppe mit und ohne Bronchiektasen	39
4	Diskussion	43
4.1	Patienten und Patientinnen	43
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	43
4.2	Klinische Manifestation	44
4.2.1	Beteiligung des Gastrointestinaltraktes	44
4.2.2	Autoimmunphänomene	45
4.2.3	Malignome	46
4.2.4	Beteiligung des Respirationstraktes	46
4.2.4.1	Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes	46
4.2.4.2	Sarkoidose-ähnliche Granulomatose	47
4.2.4.3	Bronchiektasen	48

4.3	Immunologische Befunde	51
4.3.1	Serumkonzentration der Immunglobuline und Zahl der CD4-T-Lymphozyten	51
4.3.2	Korrelationsanalysen der immunologischen Parameter	52
4.3.3	Gegenüberstellung der immunologischen Parameter der Gruppe mit und ohne Sarkoidose-ähnliche Granulomatose	53
4.3.4	Gegenüberstellung der immunologischen Parameter der Gruppe mit und ohne Bronchiektasen	54
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis	60
7	Danksagung	67
8	Lebenslauf	68
9	Eidesstattliche Erklärung	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bewaffnete T-Helferzellen stimulieren erst die Proliferation und dann die Differenzierung antigenbindender B-Zellen	3
Abbildung 2: Schematisch dargestellte Serum-Protein-Elektrophorese bei Gesunden	10
Abbildung 3: Schematisch dargestellte Serum-Protein-Elektrophorese bei CVID-Patienten	10
Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der CVID-Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	18
Abbildung 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Bronchiektasen	19
Abbildung 6: Zeitpunkt der Erstdiagnose der Bronchiektasen bezogen auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID	25
Abbildung 7: Konzentration von IgA im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID	29
Abbildung 8: Konzentration von IgM im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID	30
Abbildung 9: Konzentration von IgG im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID	31
Abbildung 10: Konzentration der CD4-T-Lymphozyten in % im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID	32
Abbildung 11: Konzentration der CD4-T-Lymphozyten pro μl im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID	32
Abbildung 12: Mittelwerte des Serum-IgA der Gruppen n0 (ohne Bronchiektasen) und n1 (mit Bronchiektasen) über den gesamten Beobachtungszeitraum	54
Abbildung 13: Mittelwerte des Serum-IgG der Gruppen n0 (ohne Bronchiektasen) und n1 (mit Bronchiektasen) über den gesamten Beobachtungszeitraum	55
Abbildung 14: Mittelwerte des Serum-IgM der Gruppen n0 (ohne Bronchiektasen) und n1 (mit Bronchiektasen) über den gesamten Beobachtungszeitraum	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der CVID-Patienten nach Bryant et al. (1990)	1
Tabelle 2: Klassifikation der CVID-Patienten nach Warnatz et al. (2002)	2
Tabelle 3: Normalwerte der Immunglobuline im Serum	15
Tabelle 4: Normalwerte der T-Lymphozyten im Serum	15
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Komplikationen des Gastrointestinaltraktes	20
Tabelle 6: Auftreten von Autoimmunphänomenen im Rahmen des CVID	21
Tabelle 7: Differenzierung zwischen der Genese der Arthritiden	21
Tabelle 8: Differenzierung der benignen und malignen Entartungen im GI-Trakt	22
Tabelle 9: Lokalisation weiterer maligner Entartungen	22
Tabelle 10: Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des CVID und zum Zeitpunkt des Todes	22
Tabelle 11: Infekthäufigkeit vor und nach Diagnosestellung CVID	23
Tabelle 12: Vergleich der Infekthäufigkeit des oberen Respirationstraktes zwischen den Gruppen mit und ohne Bronchiektasen	26
Tabelle 13: Vergleich der Infekthäufigkeit des unteren Respirationstraktes zwischen den Gruppen mit und ohne Bronchiektasen	27
Tabelle 14: Korrelationen von CD4/% und IgM über den gesamten Beobachtungszeitraum sowie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID bis 2 Jahre danach	33
Tabelle 15: Korrelationen von CD4/ μ l und IgM über den gesamten Beobachtungszeitraum sowie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID bis 2 Jahre danach	34
Tabelle 16: Korrelation der IgM-Werte mit den naiven IgM/IgD+CD27-B-Lymphozyten bzw. den IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Zellen bzw. den klassengewechselten IgM/IgD-CD27+B-Lymphozyten	36
Tabelle 17: Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes der Serumwerte für CD4/% zum Zeitpunkt der Diagnose CVID	37
Tabelle 18: Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes der Serumwerte für CD4/ μ l zum Zeitpunkt der Diagnose CVID	37
Tabelle 19: Mittelwert, Standardfehler und Standardfehler des Mittelwertes aller Werte für CD4/%	38
Tabelle 20: Mittelwert, Standardfehler und Standardfehler des Mittelwertes aller Werte für CD4/ μ l	38

Tabelle 21: Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes der Serumwerte von IgA, IgM, IgG, CD4/% und CD4/ μ l zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des COVID	39
Tabelle 22: Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes der Serumwerte für IgM 1 bis 3 Jahre nach Erstdiagnose COVID	40
Tabelle 23: Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes der gesamten Serumwerte für IgA, IgM, IgG, CD4/% und CD4/ μ l	41
Tabelle 24: Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes der naiven, Memory- und klassengewechselten B-Lymphozyten	42

1. Einleitung

1.1 Common variable Immunodeficiency

Das variable Immundefektsyndrom (Common Variable Immunodeficiency) ist der Gruppe der primären Immundefekte zuzuordnen. Charakteristisch für dieses Krankheitsbild sind die erniedrigten Serumkonzentrationen für Immunglobulin G (IgG) sowie für Immunglobulin A (IgA) und/oder Immunglobulin M (IgM).¹ Die zelluläre Immunität ist dabei weitgehend intakt.² Verschiedene genetische Defekte sind für dieses heterogene Krankheitsbild verantwortlich. Die Vererbung ist variabel, somit sind beide Geschlechter betroffen.^{1,2} Die Symptome manifestieren sich zum größten Teil im Erwachsenenalter, wobei die Erkrankung jedoch in allen Altersstufen auftreten kann, auch im Kindesalter.³

Heute werden die CVID-Patienten nach zwei verschiedenen Klassifikationen in Subgruppen unterteilt. In der Klassifikation nach Bryant (Tabelle 1) werden drei Typen nach der peripheren Lymphozytenanzahl und der in vitro-Synthese von IgG und IgM eingeteilt. Aufgrund der unklaren und ungleichen Ätiologie (Typ II: Störung der zentralen B-Zell-Reifung, Typ III: Verminderung der CD4-T-Zellen) und der mangelnden Korrelation mit der Klinik ist die Freiburg-Klassifikation nach Warnatz et al. 2002 (Tabelle 2) eingeführt worden. Die Unterteilung erfolgt mittels Phänotypisierung der Oberflächenmoleküle der B-Lymphozyten in einer durchflußzytometrischen (FACS) Analyse.²

Tabelle 1: Klassifikation der CVID-Patienten nach Bryant et al. (1990)

Typ I	normale periphere B- und T-Zell Zahlen, ~80% der CVID Patienten	Gruppe A	keine IgM und IgG Synthese in vitro
		Gruppe B	IgM, aber keine IgG Synthese in vitro
		Gruppe C	normale IgM und IgG Synthese in vitro
Typ II	niedrige B-Zell Zahlen (<1%) in der Peripherie, ~10% der CVID Patienten		
Typ III	Hypogammaglobulinämie assoziiert mit Granulomen ~10% der CVID Patienten		

¹ Ohm-Laursen, L., L. Schjebel, et al. (2005)

² Grimbacher, B., K. Warnatz, et al. (2003)

³ Blanco-Quiros, A., P. Solis-Sanchez, et al. (2006)

Tabelle 2: Klassifikation der CVID-Patienten nach Warnatz et al. (2002)

Typ I	erniedrigte CD27+B-Zellen (<0,4%) *Typ I a : > 20% CD21-B-Zellen *Typ II a : < 20% CD21-B-Zellen
Typ II	CD27+B-Zellen > 0,4%

1.2 Aktueller Wissensstand

1.2.1 Epidemiologie

Unter den primären Immundefekten ist CVID laut Literaturangaben nach dem selektiven IgA-Mangel der zweithäufigste,⁴ jedoch der häufigste symptomatische Immundefekt.⁵ Die Prävalenz liegt bei ca. 1:25.000 bis 1:50.000, die Verteilung zwischen den Geschlechtern wird als gleich beschrieben.⁶

Die Krankheitsmanifestation des CVID kann in jedem Alter auftreten. Am häufigsten sind junge Erwachsene betroffen, wobei durch bisherige Studien ein Altersgipfel in der 3. Lebensdekade dokumentiert werden konnte.^{7,8} Kinder erkranken seltener, zudem ist erst nach Vollendung des 2. Lebensjahres der Ausschluss der sich im Kindesalter manifestierenden Immundefekte, wie z.B. die X-chromosomale Agammaglobulinämie, möglich.⁹

1.2.2 Genetik und Pathogenese

Die Theorien zur Entstehung des CVID beziehen sich neben der sekundären Genese durch virale Infektionen oder Medikamente² auf multiple Störungen des erworbenen Immunsystems. Sie reichen von einer gestörten B-Zell-Reifung im Knochenmark bis zu einer fehlerhaften antigenabhängigen terminalen B-Zell-Reifung.

In der Literatur werden verschiedene Gene beschrieben, deren Defekte sich im Krankheitsbild des CVID äußern. Die Variabilität der Genese erklärt die unterschiedlichen Ausprägungsformen der Erkrankung.

⁴ Llobet, M. P., J. M. Bertran, et al. (2002)

⁵ Salzer, U. and B. Grimbacher, et al. (2006)

⁶ Swierkot, J., A. Lewandowicz-Uszynska, et al. (2006)

⁷ Cunningham-Rundles, C. and C. Bodian (1999)

⁸ Brandau, A. G., Jr. and C. A. Gilbert (2007)

⁹ Di Renzo, M., A. L. Pasqui, et al. (2004)

² Grimbacher, B., K. Warnatz, et al. (2003)

Die erworbene Immunität basiert auf der spezifischen Erkennung eines Antigens (Ag) durch Antigenrezeptoren (Ag-R), die die Differenzierung der T- und B-Lymphozyten zu Effektorzellen und die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses bewirkt. Zelluläre Mediatoren mit spezifischen Rezeptoren sind zytotoxische CD8-T-Lymphozyten sowie CD4-T-Helfer-Lymphozyten. Humorale Mediatoren der erworbenen Immunität sind die von Plasmazellen gebildeten Antikörper.

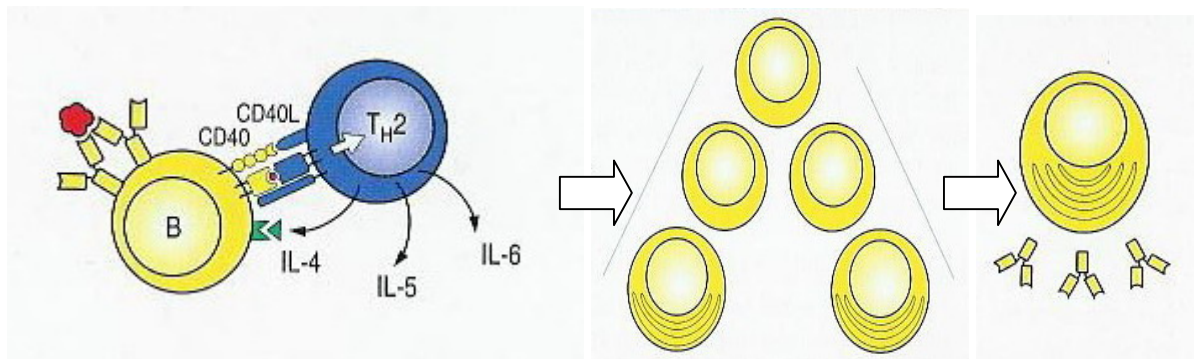


Abbildung 1: Bewaffnete T-Helferzellen stimulieren erst die Proliferation und dann die Differenzierung antigenbindender B-Zellen

Die spezifische Interaktion zwischen einer antigenbindenden B-Zelle und einer bewaffneten T-Helferzelle führt zur Expression des B-Zell-stimulierenden CD40-Liganden (CD40-L) auf der Oberfläche der T-Helferzelle und zur Sekretion der B-Zell-stimulierenden Zytokine IL-4, IL-5 und IL-6, die die Proliferation der B-Zelle und ihre Differenzierung zu antikörpersezernierenden Plasmazellen bzw. B-Gedächtniszellen fördern (Abbildung 1).¹⁰ Dieses ermöglicht bei Zweitkontakt mit dem Antigen eine beschleunigte Rekrutierung der Effektorzellen und ist Basis für eine lebenslange Immunität. Eine Studie zeigte, dass die IL-4 und IL-10 Produktion (T-Helfer-2-Zytokine) bei COVID-Patienten mit normalen CD4-Zellzahlen erhöht ist, die von IL-2 und Interferon- γ (T-Helfer-1-Zytokine) dagegen normal, so dass eine Störung auf der CD4-TH1-Lymphozyten-Ebene vorliegt.¹¹

Alle naiven B-Zellen exprimieren Zelloberflächen-IgM und -IgD. Trotzdem macht IgM weniger als 10 Prozent der Immunglobuline im Serum aus; dort findet man hauptsächlich IgG. Die meisten Antikörper werden daher von B-Zellen synthetisiert, die ihren Isotyp geändert haben. Personen mit einem defekten CD40-L zeigen keinen Isotypenwechsel (Klassenwechsel).¹²

¹⁰ Janeway jr., C.A., P.Travers, et al. (2002)

¹¹ Rezaei, N., A. Aghamohammadi, et al. (2008)

¹² Janeway jr., C.A., P.Travers, et al. (2002)

Eine beeinträchtigte terminale B-Zell-Differenzierung resultiert in einer Hypogammaglobulinämie mit rezidivierenden Infektionen.

CVID-Patienten mit erniedrigten klassengewechselten IgM/IgD-CD27+ Memory-B-Zellen und auch Sarkoidose-ähnlicher Granulomatose weisen eine verminderte Anzahl an plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDC) und myeloiden dendritischen Zellen (mDC) im Vergleich zu Patienten mit normaler Anzahl klassengewechselter IgM/IgD-CD27+ Memory-B-Zellen auf.¹³ Ferner sind die DC der CVID-Patienten in ihrer Funktion gestört, da sie nach physiologischer Stimulation signifikant weniger Interleukin-12 (IL-12) sezernieren als die DC der Vergleichsgruppe und eine verschlechterte Antigen-Präsentation aufweisen.¹⁴

Defekte DC bedingen eine gestörte T-Lymphozyten-Entwicklung im Thymus. Somit bildet sich eine Fehlerkette von der Reifung der T-Lymphozyten über die naiven B-Zellen bis hin zur Entwicklung der klassengewechselten Memory-B-Zellen.

Einige mit CVID assoziierte Gendefekte konnten identifiziert werden. Einer davon betrifft das Molekül ICOS und verursacht eine autosomal-rezessive Form des CVID. Betroffen sind sowohl die Keimzentrumsreaktion, der Isotypen-Wechsel der B-Zellen als auch die Ausbildung der Memory-B-Zellen (B-Gedächtniszellen). Darin involviert und nötig sind der induzierbare Co-Stimulator (ICOS), der sich nur auf aktivierten T-Lymphozyten befindet und sein Ligand ICOSL.² ICOS gehört zur CD28-Familie der Co-stimulierenden Moleküle. Die Genese, die bisher als Störung der B-Lymphozyten durch mangelnde Antikörperproduktion beschrieben wurde, scheint nach neuesten Erkenntnissen somit ihren Ursprung in der fehlerhaften Beschaffenheit der Oberflächenmoleküle der T-Lymphozyten zu haben.^{15,16}

Jedoch erklärt die ICOS-Defizienz nur maximal 1% der CVID-Fälle.² Eine andere Studie beschreibt wiederum, dass bezüglich des Single-Nucleotid-Polymorphismus des kodierenden Gens für ICOSL keine Assoziation mit CVID nachgewiesen werden konnte.¹

Auf molekulargenetischer Ebene wurden neben dem ICOS-Defekt weitere Mutationen von Genen identifiziert, die für die Moleküle CD19, transmembranös-aktivierende Kalzium-modulierende Liganden-Interaktion (TACI) und den B-Zell-Aktivierungsfaktor der Tumornekrose-Faktor (TNF) Familie (BAFF-R) kodieren. Diese Moleküle sind ebenfalls für eine funktionierende T-B-Zell-Kooperation mit folgender kompetenter humoraler Immunantwort

¹³ Viillard, J. F., F. Camou, et al. (2005)

¹⁴ Cunningham-Rundles, C. and L. Radigan (2005)

² Grimbacher, B., K. Warnatz, et al. (2003)

¹⁵ Yong, P. F., U. Salzer, et al. (2009)

¹⁶ Takahashi, N., K. Matsumoto, et al. (2009)

¹ Ohm-Laursen, L., L. Schjebel, et al. (2005)

verantwortlich.¹⁷ Das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Protein 4 (CTAP-4) bewirkt eine Herunterregulierung der T-Zell-Aktivierung, eine Überexpression wird als weitere Ursache in der Genese des CVID vermutet.¹⁸ Ebenso wie die T-Lymphozyten mit dem ICOS-Defekt weisen auch naive B-Lymphozyten, die noch keinen Antigenkontakt hatten, bei einigen Patienten mit CVID Typ I/A mangelnde Expression von Oberflächenmarkern (CD70 und CD86) auf, die für die T-B-Zell-Interaktion relevant sind.^{19,20}

Polymorphismen der Gene, die für die Zytokin-Produktion verantwortlich sind, führen zu einer verminderten Zellinteraktion im Rahmen der spezifischen Immunabwehr.²¹

Für einen autosomal-dominanten Erbgang des CVID wird in der Literatur ein Gen-Lokus auf Chromosom 16d beschrieben.²² Weiterhin gibt es Erklärungsansätze auf der Ebene der unspezifischen Immunantwort. Ein Gen-Polymorphismus des Mannose-bindenden Lectins (MBL) führt zu einer fehlerhaften Komplementaktivierung.²³

Kürzlich wurde in der Literatur beschrieben, dass das überproportionale Vorliegen sowie die verstärkte Interaktion des Chemokins Fractalkin (CX3CL1) und dessen Rezeptor (CX3CR1) auf CD4- und CD8-T-Lymphozyten bei CVID-Patienten ebenfalls an der Genese verschiedener entzündlicher Störungen beteiligt sein können.²⁴

Alle bisher beschriebenen Gendefekte zusammen werden bei nicht mehr als 10-15 % der CVID-Patienten beobachtet,¹⁷ so dass in Zukunft wahrscheinlich noch viele weitere genetische Ursachen des CVID entdeckt werden.

Als wesentliches Ergebnis wird von mehreren Autoren ein Zusammenhang zwischen erniedrigten klassengewechsleten IgM/IgD-CD27+ Memory-B-Zellen im Blut und dem schweren klinischen Erscheinungsbild respiratorischer und gastrointestinaler Infektionen beschrieben.^{25,26} Darüber hinaus wird angenommen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten schwerer respiratorischer Schäden, i.e.S. Bronchiektasen, und der erniedrigten Anzahl von Memory-B-Zellen besteht, nicht jedoch mit der Menge an Immunglobulinen im Serum oder der Einteilung in Immundefekte.²⁷

¹⁷ Bacchelli, C., S. Buckridge, et al. (2007)

¹⁸ Haimila, K., E. Einarsdottir, et al. (2009)

¹⁹ Groth, C., R. Drager, et al. (2002)

²⁰ Denz, A., H. Eibel, et al. (2000)

²¹ Rezaei, N., A. Aghamohammadi, et al. (2009)

²² Schaffer, A. A., J. Pfannstiel, et al. (2006)

²³ Litzmann, J., T. Freiburger, et al. (2008)

²⁴ Fevang, B. A. Yndestad, et al. (2009)

²⁵ Detkova, D., J. de Gracia, et al. (2007)

²⁶ Vodjgani, M., A. Aghamohammadi, et al. (2007)

²⁷ Alachkar, H., N. Taubenheim, et al. (2006)

1.2.3 Klinische Manifestation

Der klinische Verlauf ist durch die Folgeschäden des Antikörpermangels geprägt und durch eine Vielzahl verschiedener Immunpathologien beschrieben. Dazu gehören Autoimmunität, Sarkoidose-ähnliche Granulomatose, Lymphoproliferation und Malignität.⁵

Leitsymptome dieses Krankheitsbildes sind jedoch rezidivierende bakterielle Infektionen der Atemwege wie z.B. Pneumonien.²⁸ Die Erkrankung manifestiert sich in einer Fülle verschiedener Symptome, die die schnelle Diagnose und Therapie erschweren. Bei Kindern können signifikante Einflüsse auf Wachstum und Entwicklung auftreten.²⁹

1.2.3.1 Beteiligung des Gastrointestinaltraktes

Nach dem Respirationstrakt ist der Gastrointestinaltrakt laut Literaturangaben das am zweithäufigsten betroffene Organsystem im Rahmen der Erkrankung CVID.³⁰

Rund 60% der CVID-Patienten äußern Beschwerden bezüglich des Magen-Darm-Traktes.²

Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass der Gastrointestinaltrakt das größte lymphatische Organ des menschlichen Körpers darstellt und im Rahmen des primären Immundefekts in seiner Funktion gestört ist.³¹

In der Literatur wird ein variables Bild der gastrointestinalen Manifestation differenziert. Dieses umfasst entzündliche Darmerkrankungen mit chronischen Diarrhoen und daraus resultierender perniziöser Anämie, Malabsorption sowie lymphatische Hyperplasie und Sprue-ähnliche Zottenatrophie, die mit Infektionen mit dem Protozoon *Gardia lamblia* assoziiert wird, mit einschließt. Als Ätiologie wird ein Defekt in der T-Zell-vermittelten Immunantwort beschrieben.^{30,31,32}

Im Rahmen der idiopathischen entzündlichen Darmerkrankungen bei CVID-Patienten konnten bereits neben verplumpten Zotten erhöhte intraepitheliale Infiltrate sowie Lamina propria- Infiltrate von Lymphozyten in der Duodenal- und Kolonschleimhaut gezeigt werden. Diese produzierten vermehrt TH1-spezifische Zytokine wie IL-12 und Interferon- γ , jedoch keine der beim Morbus Crohn vermehrten Zytokine IL-23, IL-17 oder TNF- α .³³

⁵ Salzer, U. and B. Grimbacher, et al. (2006)

²⁸ Cadranel, J., D. Bouvry, et al. (2003)

²⁹ Urschel, S., L. Kayikci, et al. (2009)

³⁰ Khodadad, A., A. Aghamohammadi, et al. (2007)

² Grimbacher, B., K. Warnatz, et al. (2003)

³¹ Kalha, I. and J. H. Sellin (2004)

³² Onbasi, K., F. Gunsar, et al. (2005)

³³ Mannon, P. J., I. J. Fuss, et al. (2006)

Ebenfalls wird über maligne Entartungen berichtet. Ein Risikofaktor für die Entwicklung von Lymphomen des Magens sind laut Literaturangaben die noduläre lymphatische Hyperplasie,³⁴ für Adenokarzinome des Magens sind es die atrophische Gastritis mit perniziöser Anämie,³⁵ sowie Infektionen mit *Helicobacter pylori* und erhöhte p53-Expression.³⁶ Letzteres gilt jedoch ebenfalls für immunkompetente Individuen.

1.2.3.2 Autoimmunphänomene

Im Rahmen des primären Immundefekts CVID kommt es laut Literaturangaben bei 20-25% der Patienten zu Autoimmunmanifestationen.³⁷ Die häufigsten Befunde hierbei sind Autoimmunzytopenien wie die Autoimmun-hämolytische Anämie (AIHA) und die idiopathische Thrombozytopenie (ITP), daneben die Sarkoidose-ähnliche Granulomatose und gastrointestinale Entzündungen.³⁸ Es werden bei 7,6% der Patienten eine ITP und bei 4,8% der Patienten eine AIHA diagnostiziert.³⁹ Dabei fällt auf, dass es bei einigen Patienten mit Autoimmunzytopenien zu Verminderungen im Bereich der CD27+Memory-B-Zellen und der unreifen CD21-B-Zellen kommt.³⁷ Patienten mit Splenomegalie und Thrombozytopenie haben erhöhte Aktivierungsmarker des Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Systems, die mit dem Monozyten-Aktivierungsmarker Neopterin korrelieren und möglicherweise mit den genannten Autoimmunmanifestationen zusammenhängen.⁴⁰ Außerdem wird eine Störung der T-Zell-Regulierung beschrieben.⁴¹

Daneben treten Arthritiden unterschiedlicher Genese wie die rheumatoide Arthritis,⁶ die juvenile Polyarthrititis oder die symmetrische non-erosive Polyarthrititis auf. Für die juvenile Polyarthrititis wird eine Funktionsstörung der T-Lymphozyten in Bezug auf die B-Zell-Stimulation beschrieben.⁴² Ebenfalls werden Fälle von SLE, Sjögren-Syndrom und primärer biliärer Zirrhose beschrieben⁴³ sowie perniziöse Anämie als Folge des Vitamin B₁₂-Mangels bei Typ A-Gastritis.

³⁴ Bastlein, C., R. Burlefinger, et al. (1988)

³⁵ Alonso Falcon, F., R. Codoceo Alquinta, et al. (1999)

³⁶ Zullo, A., A. Romiti, et al. (1999)

³⁷ Pavic, M., P. Seve, et al. (2005)

³⁸ Knight, A. K. and C. Cunningham-Rundles (2006)

³⁹ Cunningham-Rundles, C. (2002)

⁴⁰ Fevang, B., J. Eugen-Olsen, et al. (2009)

⁴¹ Yu, G. P., D. Chiang, et al. (2009)

⁶ Swierkot, J., A. Lewandowicz-Uszynska, et al. (2006)

⁴² Uluhan, A., D. Sager, et al. (1998)

⁴³ Pipitone, N., A. Fioravanti, et al. (2001)

1.2.3.3 Malignome

Patienten mit CVID haben eine erhöhte Inzidenz von Krebserkrankungen, insbesondere von malignen Lymphomen und Karzinomen des Magens.⁴⁴ Das Risiko der CVID-Patienten an einem Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken, wird in der Literatur mit 1,4-7% angegeben. Meist handelt es sich um extranodale Lymphome vom B-Zell-Typ. Daneben werden häufiger MALT-Lymphome (mucosa-associated lymphoid tissue) vom B-Zell-Typ beobachtet.⁴⁵ Verwandte der CVID-Patienten weisen jedoch kein erhöhtes Risiko auf, an Krebs zu erkranken. Dies lässt darauf schließen, dass die erhöhte Inzidenz bei CVID-Patienten auf den Immundefekt und nicht auf genetische Merkmale zurückzuführen ist.⁴⁴ Laut Literaturangaben ist sowohl die Konzentration des Schleimhaut-assoziierten IgA, als auch die des für *Helicobacter pylori* spezifischen IgA bei CVID-Patienten erniedrigt. Somit könnte ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines *Helicobacter*-assoziierten Adenokarzinoms vorliegen.⁴⁶

1.2.3.4 Infektionen des Oronasopharyngeal- und des Respirationstraktes

Der Respirationstrakt ist nach Angaben der Literatur das am häufigsten betroffene Organsystem im Rahmen des CVID.⁹ Betroffen sind sowohl die oberen als auch die unteren Atemwege. Neben rezidivierenden Sinusitiden und Otitis media sind die am häufigsten auftretenden Komplikationen rezidivierende bakterielle Pneumonien und eitrige Bronchitiden. *Haemophilus influenza* ist hier das Pathogen mit der höchsten Prävalenz,⁴⁷ gefolgt von *Streptococcus pneumoniae*. Wiederholte akute sinopulmonale Infektionen können zu einer chronischen Entzündung der Atemwege führen, die die Morbidität und Mortalität entscheidend beeinflussen.⁴⁸ Bei chronischer Lungenerkrankung erweitert sich das Erregerspektrum auf die Problemkeime *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Die interstitielle Pneumonie, Sarkoidose-ähnliche Granulomatose und pulmonale Lymphome sind ebenfalls, jedoch seltener, zu beobachten.²⁸

⁴⁴ Mellekjær, L., L. Hammarström, et al. (2002)

⁴⁵ Cunningham-Rundles, C., D. L. Cooper, et al. (2002)

⁴⁶ Quiding-Jarbrink, M., P. Sundström, et al. (2009)

⁹ Di Renzo, M., A. L. Pasqui, et al. (2004)

⁴⁷ Kainulainen, L., J. Nikoskelainen, et al. (1999)

⁴⁸ Busse, P. J., S. Farzan, et al. (2007)

²⁸ Cadranel, J., D. Bouvry, et al. (2003)

1.2.3.5 Sarkoidose-ähnliche Granulomatose

Die Sarkoidose-ähnliche, nicht tuberkulöse Granulomatose manifestiert sich am häufigsten als Erkrankung des Lungenparenchyms mit chronischem Verlauf durch Ausbildung epitheloidzelliger nicht-verkäsender Granulome.⁴⁹ Ebenfalls können Haut, Leber, Milz, Lymphknoten und der Gastrointestinaltrakt einen granulomatösen Befall aufweisen.⁵⁰

Laut Literaturangaben sind 5-10% der CVID-Patienten betroffen, die Ätiologie im Rahmen des CVID konnte noch nicht geklärt werden, eine Auslösung durch HHV8 wird diskutiert.

Es wird eine Immunreaktion gegen ein unbekanntes Eigen- oder Fremdantigen durch T-Helfer-1-Lymphozyten vermutet,^{49,51} ein häufiger Befund ist die Prädominanz der CD4-T-Lymphozyten in der bronchoalveolären Lavage. In diesem Zusammenhang wird ein günstigerer Verlauf bezüglich der Lungenfibrose für diejenigen Patienten prognostiziert, die sowohl an CVID als auch der Sarkoidose-ähnlichen Granulomatose erkranken im Vergleich zu Patienten mit entweder CVID oder Sarkoidose. Weiterhin ergab sich, dass Patienten mit gleichzeitig bestehendem CVID und Sarkoidose-ähnlicher Granulomatose seltener an respiratorischen Infektionen mit der Langzeitfolge Bronchiektasen leiden. Als Ursache wird vermutet, dass ein Anstieg der Makrophagen und T-Lymphozyten, nachgewiesen durch BAL, mit folglich hohen Konzentrationen an Zytokinen eine besondere Mikroumgebung schafft, die eine wirksamere Effektorphase der Immunantwort möglich macht.⁵²

1.2.3.6 Bronchiektasen

Die häufigsten Langzeitkomplikationen sind chronische pulmonale Erkrankungen. Durch chronische Entzündungsprozesse innerhalb der Bronchien kann es zur Zerstörung der Bronchialwände kommen, die wiederum einen Funktionsverlust der mukoziliären Clearance bewirkt. Dies führt schließlich zum Sekretstau in den Bronchien und zu ihrer sackförmigen Ausdehnung, der Bronchiektasenbildung. Bronchiektasen führen aufgrund einer verminderten Gasaustauschfläche zu einer respiratorischen Insuffizienz. Außerdem werden sie häufig sekundär durch Antibiotika-resistente Pseudomonas-Erreger besiedelt.²

Es besteht die Vermutung, dass die Anzahl der klassengewechselten IgM/IgD-CD27+ Memory-B-Zellen im Blut als Prognosemarker für die Anfälligkeit respiratorischer Infektionen mit der Langzeitfolge Bronchiektasen herangezogen werden kann.²⁶

⁴⁹ Leiba, A., S. Apter, et al. (2004)

⁵⁰ Morimoto, Y. and J. M. Routes, (2005)

⁵¹ Sutor, G. and H. Fabel (2000)

⁵² Mattuci, A., O. Rossi, et al. (2002)

² Grimbacher, B., K. Warnatz, et al. (2003)

²⁶ Vodjgani, M., A. Aghamohammadi, et al. (2007)

Ein weiterer Erklärungsansatz für das Auftreten schwerer respiratorischer Infektionen bzw. dessen Fehlen trotz schwerer Hypogammaglobulinämien bezieht sich auf IgM+Memory-B-Zellen. Diese sowie IgM-Antikörper gegen PnPs (anti-pneumococcal polysaccharide) schützen die Patienten vor schweren bakteriellen Pneumonien.⁵³

Andere Autoren beschreiben den Defekt der somatischen Hypermutation (SHM) der IgG-Transcripts als genaueren Prognosemarker für schwere Infektionen des Respirationstraktes gegenüber der verminderten Anzahl an IgM/IgD-CD27+Memory-B-Zellen.⁵⁴

1.2.4 Diagnostik und Therapie

Die Diagnosekriterien der European Society for Immunodeficiency (ESID) sind:

- deutliche Verminderung (mindestens zwei Standardabweichungen unter dem Mittelwert) für die Immunglobuline IgG und IgA
- Beginn der Immundefizienz nach dem 2. Lebensjahr
- Fehlende Isohämagglutinine und/oder schlechte Impfantwort
- Ausschluß von Erkrankungen, die sekundäre Hypogammaglobulinämien verursachen können

In der Serum-Protein-Elektrophorese wird die Gammaglobulin-Fraktion ausschließlich durch die Immunglobuline hervorgerufen. Diese ist bei den CVID-Patienten reduziert und ist beweisend für eine Hypogammaglobulinämie, die eine differentialdiagnostische Abklärung erfordert.

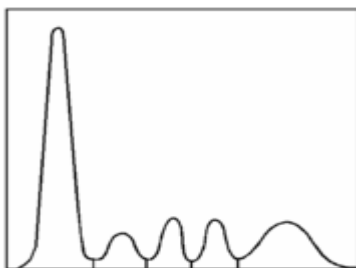


Abbildung. 2: Schematisch dargestellte Serum-Protein-Elektrophorese bei Gesunden

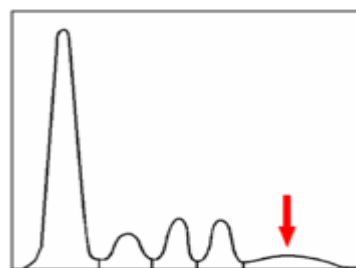


Abbildung 3: Schematisch dargestellte Serum-Protein-Elektrophorese bei CVID Patienten

⁵³ Carsetti, R., M. M. Rosado, et al. (2005)

⁵⁴ Schejbel, L., H. Marquart, et al. (2005)

Die Therapie des CVID besteht neben antibiotischer Behandlung akuter bakterieller Infektionen in der regelmäßigen Substitution von Immunglobulinen vom Typ IgG. Die Immunglobulin-Präparate aus gepoolten humanen Seren werden heute nicht mehr intramuskulär, sondern intravenös (IVIG) oder subcutan appliziert. Die Zielkonzentration für IgG im Serum liegt bei mindestens 6,0 g/l. Die notwendige Dosierung beträgt im Mittel 300-400 mg IgG/kgKG alle 3-4 Wochen. Bei akuter Infektion kann die Dosis gesteigert werden. Seit 2002 ist in Deutschland die nebenwirkungsärmere, subkutane (s.c.) Therapie zugelassen. Diese wird wöchentlich durchgeführt.² Eine andere Studie zeigte, dass die Gabe von IgG s.c. alle 2 Wochen zu hohen und stabilen Serumkonzentrationen des IgG führt, und eine gute Alternative zum IVIG-Regime darstellt.⁵⁵

1.3 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit

Die Ziele dieser Arbeit sind:

1) Die Analyse der Ausprägung des Krankheitsbildes CVID der an der Medizinischen Hochschule Hannover behandelten Patienten.

Dazu sollten die relevanten Daten aller Patienten, die in den letzten 29 Jahren aufgrund der Erkrankung CVID in der Klinik für Immunologie und Rheumatologie der Medizinischen Hochschule Hannover behandelt wurden, retrospektiv aus den Krankenakten erfasst und analysiert werden.

2) Die Detektion von Prognosemarkern für die Komplikation Bronchiektasen im Rahmen des CVID durch die Analyse der immunologischen Parameter dieser Patientengruppe.

Die am wahrscheinlichsten mit Bronchiektasen assoziierten Parameter waren im Vorfeld der Arbeit die Serumkonzentrationen des IgM und die Zahlen der CD4-T-Lymphozyten, der naiven IgM/IgD+CD27-B-Lymphozyten, der IgM/IgD+CD27+Memory-B-Lymphozyten und der IgM/IgD-CD27+ klassengewechselten Memory-B-Lymphozyten.

² Grimbacher, B., K. Warnatz, et al. (2003)

⁵⁵ Gustafson, R., A. Gardulf, et al. (2008)

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Ausgewertet wurden die Akten aller Patienten und Patientinnen, die in der Klinik und Poliklinik für Immunologie und Rheumatologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) in einem Zeitraum von Beginn ihrer Aufnahme bis zum 01.04.2007 aufgrund der Erkrankung CVID behandelt worden sind.

Dabei wurden zum einen die Daten der Patienten erfasst, bei denen die Diagnose CVID in der Immunologischen Klinik der MHH gestellt wurde. Zum anderen wurden die Daten der Patienten mit aufgenommen, bei denen die Diagnostik an anderen Krankenhäusern als der MHH erfolgte.

Die Studie war von der Ethikkommission der MHH bewilligt worden (Ethikvotum Nr.4778).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

1. Diagnose der Erkrankung CVID nach den ESID-Kriterien
2. Ausreichend vorhandene Dokumentation der Diagnose, des Krankheitsverlaufs und der Therapie

Ausschlusskriterien:

1. andere primäre Immundefekte als der CVID
2. sekundäre Immundefekte wie:
 - Non-Hodgkin-Lymphom
 - Myelome
 - enterale Proteinverlustsyndrome
 - renale Proteinverlustsyndrome

2.3 Datenerhebung

Die Daten wurden retrospektiv aus den in den Patientenakten der Immunologischen Ambulanz der Klinik für Immunologie und Rheumatologie der MHH enthaltenen Angaben zusammengestellt. Der größte Teil der Akten konnte im Original in der Poliklinik eingesehen

werden, ein kleiner Anteil musste über das Archivierungsprogramm ALIDA der MHH eingesehen werden. Dabei handelte es sich um Daten von bereits verstorbenen Patienten.

2.3.1. Fragebogen

Zur systematischen Erfassung der Daten wurde ein Fragebogen erstellt, der folgende Punkte beinhaltete: Geschlecht, Geburtsdatum, Überleben, Alter zum Zeitpunkt der Erstsymptome, Alter zum Zeitpunkt sowohl der Diagnose CVID als auch Bronchiektasen, Auftreten des Sarkoidose-ähnlichen Krankheitsbildes, Dokumentation der Infektrate der Atemwege, der Ergebnisse der Lungenfunktionstests, Sonographien, Röntgen- und CT-Aufnahmen des Thorax, der immunologischen Befunde und der Therapie sowie das Vorliegen von Autoimmunerkrankungen und gastrointestinaler Beteiligung.

2.3.1.1 Beteiligung des Gastrointestinaltraktes

Das Vorliegen von Diarrhoe, Salmonellen-Enteritis, Lambliasis, lymphatischer Hyperplasie, Zottenatrophie, pseudomembranöser Kolitis, gastrointestinalem Adenom und gastrointestinalem Karzinom wurde dokumentiert mit der jeweiligen Unterscheidung des Geschlechts. Bezüglich der Diarrhoe wurden die Patienten und Patientinnen in die Gruppen ja und chronisch unterteilt.

2.3.1.2 Autoimmunphänomene

Die hier erfassten Erkrankungen waren Arthritis, Vitamin B12-Mangel, AIHA (Autoimmun-hämolytische Anämie) und ITP (idiopathische Thrombozytopenie) mit der jeweiligen Unterscheidung des Geschlechts. Die Arthritiden wurden in Untergruppen wie rheumatoide Arthritis, juvenile Arthritis etc. unterteilt.

2.3.1.3 Infekthäufigkeit

Um die Infekthäufigkeit des oberen und unteren Respirationstraktes zu erfassen, wurden folgende Erkrankungen jeweils vor und nach der Diagnose CVID erfasst: Sinusitis, Tonsillitis, Otitis media, fiebrige Infekte der oberen Luftwege, Bronchitis, sowie Pneumonie. Die Patienten und Patientinnen wurden in die Gruppen akut und chronisch jeweils vor und nach Diagnosestellung des CVID eingeteilt.

2.3.1.4 Sarkoidose-ähnliche Granulomatose

Hier wurden das Vorliegen und der Diagnosezeitpunkt des Sarkoidose-ähnlichen Krankheitsbildes erfasst. Der bei diesem Krankheitsbild erhöhte ACE-Wert wurde dokumentiert, gemeinsam mit den Sonographiebefunden der Splenomegalie und Lymphadenopathie, sowie in der Anamnese vorkommenden Thrombozytopenien.

2.3.1.5 Bronchiektasen

Dokumentiert wurden das Vorliegen und der Diagnosezeitpunkt von Bronchiektasen, außerdem die Ergebnisse der Röntgenaufnahmen des Thorax bzw. CT-Aufnahmen und der Lungenfunktionsdiagnostik, falls diese vorhanden waren. Bei 2 Patienten konnte kein genaues Diagnosedatum festgestellt werden, da dies in den Arztbriefen nicht dokumentiert wurde.

2.3.1.6 Immunologische Befunde

Aus den immunologischen Befunden wurden die Parameter IgA, IgM und IgG in der Einheit g/l erhoben, die aus dem Serum der Patienten bestimmt worden sind.

Dokumentiert wurde die Konzentration der Immunglobuline zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID, anschließend im Abstand von einem Jahr. Im Verlauf fehlende Werte wurden dem entsprechend dokumentiert. Werte, die unterhalb der Nachweisgrenze liegen, wurden entsprechend der Grenze als Zahlenwert dokumentiert.

Ebenfalls wurde der Anteil der CD4- und CD8-T-Lymphozyten im Blut aus den Daten erhoben, angegeben in % (relative Zellzahlen) und pro μ l (absolute Zellzahlen). Hier wurden alle vorhandenen Werte dokumentiert und in die Auswertung mit einbezogen.

Bezüglich der B-Lymphozyten wurden die einmalig abgenommenen Werte der naiven IgM/IgD+CD27⁻ B-Lymphozyten, der IgM/IgD+CD27⁺ Memory-B-Lymphozyten und der klassengewechselten IgM/IgD-CD27⁺ Memory-B-Lymphozyten erfasst.

Des Weiteren wurden die Serumkonzentrationen für das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) erfaßt.

Außerdem wurden die IgG-Subklassenwerte IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 sowie der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) ermittelt.

Tabelle 3: Normalwerte der Immunglobuline im Serum

	g / l	
IgA	0,7 - 4	
IgM	0,4 - 2,3	
IgG	7 - 16	

Tabelle 4: Normalwerte der T-Lymphozyten im Serum

	/ %	/ µl
CD4	32 - 51	610 - 1100
CD8	21 - 38	450 - 900

2.4 Software

1. Microsoft Word 2002 (MS Office XP)
2. Microsoft Excel 2002 (MS Office XP)
3. SPSS (PASW Statistics 17)
4. ALIDA

2.5 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung wurde mithilfe der Programme SPSS Version 17.0 und Microsoft EXCEL Version 10.0 durchgeführt.

Zur Erfassung der Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose COVID und dem Zeitpunkt der Diagnose Bronchiektasen wurden Häufigkeitstabellen und Diagramme mit der Einteilung des Alters in Zehnjahresabständen erstellt.

Für die Erkrankungen Sinusitis, Tonsillitis, Otitis media, fiebrige Infekte der oberen Atemwege, Bronchitis und Pneumonie wurden Häufigkeitstabellen erstellt.

Um einen Zusammenhang zwischen den Infektparametern Sinusitis, Tonsillitis, fiebrige Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Pneumonie und dem Auftreten von Bronchiektasen nachzuweisen, wurden Häufigkeitstabellen und Kreuztabellen erstellt. Getestet wurde mit Hilfe des Chi²-Tests, p-Werte < 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Für die Themengebiete der Autoimmunphänomene, der gastrointestinalen Beteiligung, der Malignität und der Mortalität wurden Häufigkeitstabellen erstellt.

Um einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Bronchiektasen und dem Sarkoidose-ähnlichen Krankheitsbild zu ermitteln, wurden Häufigkeitstabellen und eine Kreuztabelle erstellt. Getestet wurde mit Hilfe des Chi²-Tests, wobei der p-Wert < 0,05 als signifikant angesehen wurde.

Zur Erfassung des ersten Wertes der Parameter IgA, IgM, IgG, CD4/%, CD4/μl zum Zeitpunkt der Diagnose COVID wurden Häufigkeitstabellen und Diagramme erstellt.

Zum Vergleich dieser Parameter zwischen den 2 Patientengruppen mit und ohne Bronchiektasen wurden deskriptive Statistiken zur Ermittlung von Mittelwerten, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwerts benutzt.

Für Mittelwertvergleiche der beiden Gruppen untereinander wurde für IgA 0, IgM 0, IgG 0, CD4/% 0 und CD4/μl 0 der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Zuvor wurde mittels des Levene-Tests die Varianzhomogenität überprüft. Musste die Annahme gleicher Varianzen abgelehnt werden, so wurde die t-Test-Version für ungleiche Varianzen gewählt.

P-Werte < 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Für den Vergleich der Mittelwerte von IgA, IgM, IgG, CD4/% und CD4/μl über den gesamten Beobachtungszeitraum zwischen den Gruppen mit und ohne Bronchiektasen wurden wieder deskriptive Statistiken verwendet. Der t-Test wurde für die Ermittlung der Mittelwertgleichheit bei unverbundenen Stichproben verwendet, mithilfe des Levene-Tests wurde die Varianzgleichheit überprüft. Auch hier wurden p-Werte < 0,05 als signifikant angesehen.

Zum Vergleich der Werte der naiven IgM/IgD+CD27- B-Lymphozyten, der IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Lymphozyten und der klassengewechselten IgM/IgD-CD27+ Memory-B-Lymphozyten zwischen den Gruppen mit und ohne Bronchiektasen wurden deskriptive Statistiken angewendet, mithilfe des Levene-Tests wurde die Varianzgleichheit überprüft. Wieder wurden p-Werte < 0,05 als signifikant angesehen.

Um die Art des Zusammenhangs der serologischen Parameter zu ermitteln, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Dabei wurden die Parameter IgM und CD4 in % und pro μl korreliert, sowie jeweils IgM und CD4 in % und pro μl mit den Werten der naiven IgM/IgD+CD27- B-Lymphozyten, der IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Lymphozyten und der klassengewechselten IgM/IgD-CD27+ Memory-B-Lymphozyten. Als Signifikanzniveau galt

der p-Wert $< 0,05$. Bezüglich der IgM- und CD4-Werte wurden die Mittelwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum sowie die Werte zum Zeitpunkt null bis zwei Jahre nach Diagnose korreliert.

Der Korrelationskoeffizient r bestimmte die Art des Zusammenhangs, das Bestimmtheitsmaß r^2 die Stärke des Zusammenhangs.

Bezüglich des Sarkoidose-ähnlichen Krankheitsbildes wurden für den Vergleich der CD4-Werte in % und pro μl zwischen den Gruppen mit und ohne Sarkoidose-ähnlicher Granulomatose sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose CVID, als auch über den gesamten Beobachtungszeitraum deskriptive Statistiken verwendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten und Patientinnen

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 15.06.1976 bis zum 01.04.2007 95 Patienten und Patientinnen aufgrund eines primären humoralen Immundefekts behandelt.

6 Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie einem oder mehreren Einschlusskriterien nicht genügten (siehe Ein- und Ausschlusskriterien).

Das verbleibende Kollektiv von 89 Patienten und Patientinnen mit der Diagnose CVID wird im Folgenden beschrieben.

3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs fand sich mit einem Verhältnis von 48 Frauen zu 41 Männern ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechts.

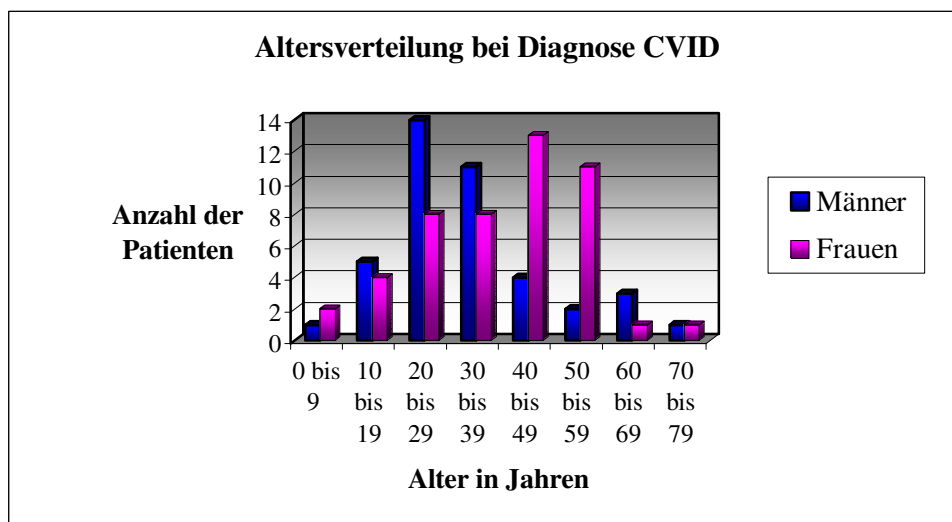


Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der CVID-Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Die Analyse des Gesamtpatientenkollektivs ergab 2 Altersgipfel: den Ersten zwischen dem 20.-29. Lebensjahr, den Zweiten vom 50.-59. Lebensjahr.

Interessant war hierbei die Aufteilung zwischen den Geschlechtern. Der erste Altersgipfel wurde klar von den Männern dominiert, der zweite Altersgipfel von den Frauen.

Auch bezüglich des Durchschnittsalters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des COVID spiegelte sich diese Verteilung wider: der Altersdurchschnitt der Männer betrug 33 Jahre, der der Frauen 40 Jahre. Mit einem p-Wert von 0,042 bestand hier ein signifikanter Unterschied.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des variablen Immundefekts war der jüngste Patient ein Jahr, die älteste Patientin 76 Jahre alt.

Bezüglich des Alters der Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von Bronchiectasen ließ sich ein Altersgipfel bei den weiblichen Patienten zwischen dem 40.-49. Lebensjahr feststellen. Bei den männlichen Patienten ließ sich kein Altersgipfel nachweisen. Hier verteilten sich die Erstdiagnosen gleichmäßig zwischen den Altersbereichen von unter 20 Jahre bis 50 Jahre. Es befand sich kein Patient aus der Gruppe der Männer in dem Altersbereich unter 10 Jahre. Eine Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 10 Jahre. Kein männlicher Patient war zu dem Zeitpunkt der Diagnose von Bronchiectasen älter als 50 Jahre. Die weiblichen Patientinnen waren in allen Altersbereichen von unter 20 bis unter 80 Jahre vertreten. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von Bronchiectasen war bei den Männern 30,1 Jahre und bei den Frauen 39,5 Jahre. Hier ließ sich mit einem p-Wert von 0,171 jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Durchschnittsalters bei der Erstdiagnose von Bronchiectasen nachweisen.

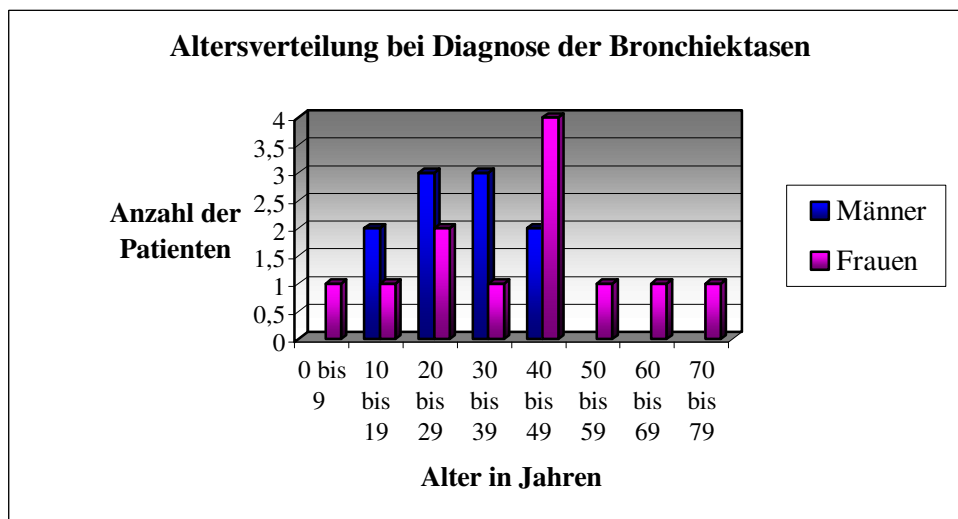


Abbildung 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Bronchiectasen

Die zeitlichen Bezüge zwischen der Diagnose Bronchiectasen und der Diagnose COVID werden im Abschnitt 3.2.5.3 Bronchiectasen näher beschrieben.

3.2 Klinische Manifestationen des CVID

3.2.1. Beteiligung des Gastrointestinaltraktes

Von den 89 Patienten des Gesamtkollektivs waren 54 (60,7%) von Diarrhoen betroffen, 11 dieser Patienten hatten einen chronischen Verlauf. Bei 13 Patienten wurden atypische Erreger wie Salmonellen, *Gardia lamblia* und *Clostridium difficile* mit dem Bild der pseudomembranösen Kolitis nachgewiesen. Weiterhin zeigt die Tabelle 5 die Häufigkeitsverteilung von lymphatischer Hyperplasie, Zottenatrophie des Intestinums und Neubildungen des GI-Traktes. Die Differenzierung der Adenome und Karzinome wird im Kapitel 3.2.3 Malignome näher erläutert.

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Komplikationen des Gastrointestinaltraktes

Kollektiv	N	ja	chronisch
Diarrhoe	89 (100%)	43 (48,3%)	11 (12,4%)
Männer	41 (46,1%)	18 (20,2%)	4 (4,5%)
Frauen	48 (53,9%)	25 (28,1%)	7 (7,9%)
Lambliasis	89 (100%)	4 (4,5%)	
Männer	41 (46,1%)	3 (3,4%)	
Frauen	48 (53,9%)	1 (1,1%)	
Salmonellen-Enteritis	89 (100%)	6 (6,7%)	
Männer	41 (46,1%)	2 (2,3%)	
Frauen	48 (53,9%)	4 (4,5%)	
Pseudomembran. Kolitis	89 (100%)	3 (3,4%)	
Männer	41 (46,1%)	1 (1,1%)	
Frauen	48 (53,9%)	2 (2,3%)	
lymphat. Hyperplasie	89 (100%)	12 (13,5%)	
Männer	41 (46,1%)	9 (10,1%)	
Frauen	48 (53,9%)	3 (3,4%)	
Zottenatrophie	89 (100%)	10 (11,2%)	
Männer	41 (46,1%)	6 (6,7%)	
Frauen	48 (53,9%)	4 (4,5%)	
GI-Adenom	89 (100%)	6 (6,7%)	
Männer	41 (46,1%)	3 (3,4%)	
Frauen	48 (53,9%)	3 (3,4%)	
GI-Karzinom	89 (100%)	4 (4,5%)	
Männer	41 (46,1%)	3 (3,4%)	
Frauen	48 (53,9%)	1 (1,1%)	

3.2.2 Autoimmunphänomene

Aus dem Gesamtpatientenkollektiv von 89 Patienten entwickelten 35 (39,3%) Autoimmunerkrankungen. Bei sieben der 35 Patienten traten mehrere der in der Tabelle aufgeführten Autoimmunphänomene neben- bzw. nacheinander auf.

Tabelle 6: Auftreten von Autoimmunphänomenen im Rahmen des COVID

Kollektiv	N	ja
Arthritis	89 (100%)	15 (16,9%)
Männer	41 (46,1%)	2 (2,3%)
Frauen	48 (53,9%)	13 (14,6%)
Vitamin B12-Mangel	89 (100%)	7 (7,9%)
Männer	41 (46,1%)	4 (4,5%)
Frauen	48 (53,9%)	3 (3,4%)
AIHA	89 (100%)	9 (10,1%)
Männer	41 (46,1%)	4 (4,5%)
Frauen	48 (53,9%)	5 (5,6%)
ITP	89 (100%)	14 (15,7%)
Männer	41 (46,1%)	8 (9,0%)
Frauen	48 (53,9%)	6 (6,7%)

Aus der Tabelle 6 ließ sich entnehmen, dass von den 15 Patienten, die an Arthritis erkrankten, 13 (86,6%) Frauen und nur zwei (13,3%) Männer waren. Damit zeigte sich mit einem p-Wert von 0,004 eine signifikante geschlechtsspezifische Häufung auf Seiten der Frauen.

Tabelle 7: Differenzierung zwischen der Genese der Arthritiden

Diagnose	Frauen	Männer
Juvenile rheumatoide Arthritis	2	0
undifferenzierte Arthritis	4	1
Rheumatoide Arthritis	4	0
Psoriasis-Arthritis	1	1
Postinfektiöse Arthritis	3	0
undifferenzierte Spondylarthritis	1	0

Bei den anderen Autoimmunerkrankungen wie der autoimmunhämolytischen Anämie, der idiopathischen Thrombozytopenie und des Vitamin B12-Mangels zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung zwischen den Geschlechtern.

3.2.3 Malignome

Im Kapitel 3.2.1 wurde bereits das Vorkommen von benignen und malignen Entartungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes bei acht Patienten erwähnt. Vier Männer und drei Frauen entwickelten im Verlauf ein Adenom im Bereich des Magens, welches bei einer Frau und drei Männern zu einem Karzinom entartete.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung stellte sich folgendermaßen dar:

Tabelle 8: Differenzierung der benignen und malignen Entartungen im GI-Trakt

Diagnose	Geschlecht	Alter Dx	Alter Dx CVID
tubulovillöses Adenom	♀	57 J.	58 J.
tubuläres Kolonadenom	♀	60 J.	58 J.
Sigmaadenom	♂	66 J.	70 J.
hochdifferenziertes Carcinom präpylorisch	♀	55 J.	44 J.
mäßig differenziertes Adenocarcinom Magen	♂	68 J.	44 J.
Magenfrühdcarcinom submuköser Typ	♂	66 J.	60 J.
polypöses mäßig differenziertes Adenocarcinom Magen	♂	38 J.	39 J.
Non-Hodgkin-Lymphom Magen	♂	42 J.	22 J.

Tabelle 9: Lokalisation weiterer maligner Entartungen

Diagnose	Geschlecht	Alter Dx	Alter Dx CVID
spindelzelliges Thymom	♂	62 J.	69 J.
Carcinoma in situ der Haut	♀	58 J.	57 J.

3.2.4 Mortalität

Während des Beobachtungszeitraums der Studie starben eine weibliche und drei männliche Patienten an den Folgen der Erkrankung CVID. Zwei der männlichen Patienten waren von Bronchiektasen betroffen.

Tabelle 10: Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des CVID und zum Zeitpunkt des Todes

Geschlecht	Alter bei Diagnose CVID	Alter zum Todeszeitpunkt	Todesursache
♂	21 J.	29 J.	Sepsis
♂	44 J.	55 J.	Magenkarzinom
♂	46 J.	63 J.	Magenkarzinom
♀	54 J.	77 J.	Sepsis

3.2.5 Beteiligung des Respirationstraktes

3.2.5.1 Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes

Häufig rezidivierende Infekte des oberen und vor allem unteren Respirationstraktes sind Risikofaktoren für Schädigungen des Bronchialsystems und des Lungenparenchyms, i.e.S. für das Auftreten von Bronchiektasen.

In der Tabelle 11 ist die Infekthäufigkeit der männlichen und weiblichen Patienten dargestellt. Die Angaben beziehen sich auf die Infektraten vor der Diagnosestellung und nach der Diagnosestellung des COVID. Bezüglich der Daten vor der Diagnosestellung COVID wurden nur die Angaben ausgewertet, die in den Patientenakten dokumentiert waren.

Hier wurde noch nicht zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Bronchiektasen unterschieden.

Tabelle 11: Infekthäufigkeit vor und nach Diagnosestellung COVID

Kollektiv	N	akut vor Diagnose	chron. vor Diagnose	akut nach Diagnose	chron. nach Diagnose
Sinusitis	89 (100%)	28 (31,5%)	17 (19,1%)	24 (27,0%)	16 (18,0%)
Männer	30 (33,8%)	12 (13,5%)	7 (7,9%)	10 (11,2%)	9 (10,1%)
Frauen	36 (40,4%)	16 (18,0%)	10 (11,2%)	14 (15,7%)	7 (7,9%)
Tonsillitis	89 (100%)	4 (4,5%)	0	4 (4,5%)	0
Männer	41 (46,1%)	3 (3,4%)	0	4 (4,5%)	0
Frauen	48 (53,9%)	1 (1,1%)	0	0	0
Otitis media	89 (100%)	12 (13,5%)	1 (1,1%)	8 (9,0%)	1 (1,1%)
Männer	41 (46,1%)	6 (6,7%)	0	5 (5,6%)	0
Frauen	48 (53,9%)	6 (6,7%)	1 (1,1%)	3 (3,4%)	0
fiebr.Inf. oAW	89 (100%)	31 (34,8%)	0	53 (59,6%)	2 (2,3%)
Männer	41 (46,1%)	13 (14,6%)	0	25 (28,1%)	0
Frauen	48 (53,9%)	18 (20,2%)	0	28 (31,5%)	2 (2,3%)
Bronchitis	89 (100%)	42 (47,2%)	16 (18,0%)	55 (61,8%)	14 (15,7%)
Männer	41 (46,1%)	20 (22,5%)	5 (5,6%)	25 (28,1%)	9 (10,1%)
Frauen	48 (53,9%)	22 (24,7%)	11 (12,4%)	30 (33,7%)	5 (5,6%)
Pneumonie	89 (100%)	39 (43,8%)	0	27 (30,3%)	0
Männer	41 (46,1%)	18 (20,2%)	0	16 (18,0%)	0
Frauen	48 (53,9%)	21 (23,6%)	0	11 (12,3%)	0

3.2.5.2 Sarkoidose-ähnliche Granulomatose

Die Sarkoidose-ähnliche Granulomatose wurde bei 13 Patienten und Patientinnen diagnostiziert, dies entspricht 14,6% bei einem Gesamtpatientenkollektiv von n=89. Von den betroffenen Patienten waren acht (61,5%) Männer und fünf (38,5%) Frauen. Die leichte geschlechtsspezifische Häufung auf Seiten der Männer erreichte mit $p=0,11$ keine Signifikanz.

Bei sechs Patienten wurde die Sarkoidose-ähnliche Granulomatose vor dem Immundefekt diagnostiziert. Fünf Patienten erkrankten nach der Diagnosestellung COVID an Granulomatose und bei zwei Patienten wurde die Sarkoidose-ähnliche Granulomatose gleichzeitig mit der Erkrankung COVID diagnostiziert.

Neben dem Befall des Lungenparenchyms hatten zwei Patienten einen granulomatösen Hautbefall, in einem Fall trat zusätzlich eine Leberbeteiligung auf.

Bei sieben Patienten konnte zusätzlich zu der mediastinalen und hilären Lymphadenopathie mittels CT-Aufnahmen ein Befall der inguinalen, axillären, abdominellen und supraclaviculären Lymphknoten diagnostiziert werden. 12 Patienten hatten eine Splenomegalie, sechs Patienten hatten Thrombozytopenien in der Vorgeschichte.

Eine Einschränkung der Lungenmechanik durch Restriktion zeigte sich bei sieben Patienten, drei wiesen eine normale Lungenfunktion auf. Bei drei Patienten lagen keine derartigen Untersuchungsergebnisse vor.

Fünf der 13 Patienten hatten einen ACE-Wert >55 U/l. Vier Patienten wiesen einen Wert <55 U/l auf, bei vier Patienten lag kein Wert vor. Auffällig ist, dass bei vier Patienten ohne Sarkoidose ein ACE-Wert >55 U/l vorlag. Nur eine von diesen vier Patienten hatte eine Splenomegalie und Lymphadenopathie.

Nur zwei Patienten litten sowohl an Sarkoidose-ähnlicher Granulomatose als auch an Bronchiektasen. Bei der weiblichen Patientin wurde die Sarkoidose-ähnliche Granulomatose nach Auftreten der Bronchiektasen festgestellt. Bei dem männlichen Patienten wurde die Diagnose der Sarkoidose-ähnlichen Granulomatose vor dem Auftreten der Bronchiektasen gestellt. Mit einem p-Wert = 0,351 konnte keine statistische Signifikanz erreicht und somit kein Zusammenhang zwischen der Sarkoidose-ähnlichen Granulomatose und dem Auftreten von Bronchiektasen gezeigt werden.

Auf den Zusammenhang zwischen erniedrigten CD4-T-Lymphozyten-Werten und Sarkoidose wird im Kapitel 3.3 Immunologischen Befunde näher eingegangen.

3.2.5.3 Bronchiectasen

Als Langzeitfolge der rezidivierenden Infekte des Respirationstraktes wurden bei 23 Patienten Bronchiectasen diagnostiziert. Dies entsprach 25,8% bei einem Gesamtpatientenkollektiv von n=89. Von den betroffenen Patienten waren 11 (47,8%) Männer und 12 (52,2%) Frauen. Es lag keine signifikante geschlechtsspezifische Häufung vor.

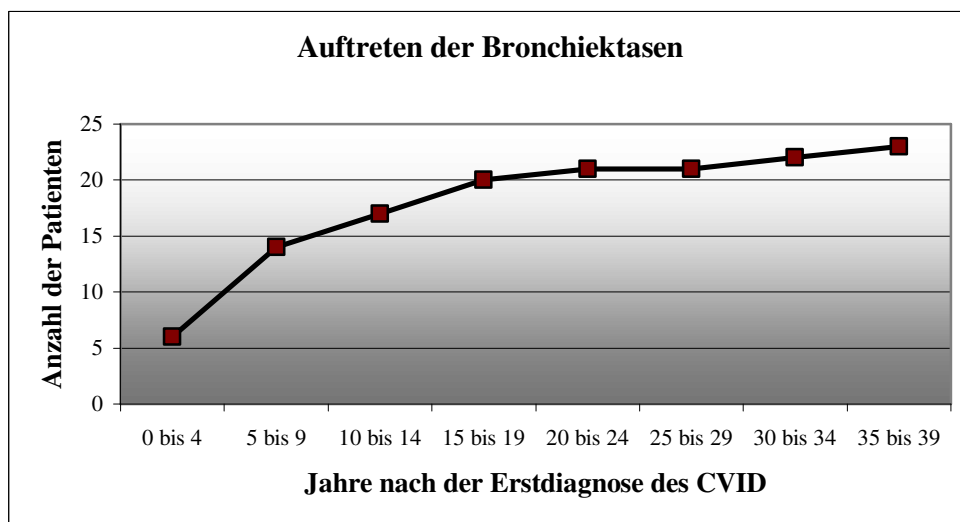


Abbildung 6: Zeitpunkt der Erstdiagnose der Bronchiectasen bezogen auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID

Bei 17 Patienten wurde die Ausbildung der Bronchiectasen nach der Diagnosestellung des CVID festgestellt, zwei Patienten erlitten die Erkrankung bereits vor der Diagnosestellung des CVID. Bei vier Patienten wurden die Diagnosen Bronchiectasen und CVID gleichzeitig gestellt. Der gemittelte Zeitraum von der Erstdiagnose des CVID bis zur Diagnose der Bronchiectasen betrug sieben Jahre.

Es wurde überprüft, ob aus der Patientengruppe mit Bronchiectasen mehr Patienten Infektionen des Respirationstraktes erlitten, als aus der Patientengruppe ohne Bronchiectasen.

Untersucht wurde zunächst das Auftreten von Infektionen des oberen Respirationstraktes (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich der Infekthäufigkeit des oberen Respirationstraktes zwischen den Gruppen mit und ohne Bronchiektasen

Kollektiv	N	akut vor Diagnose	chron. vor Diagnose	akut nach Diagnose	chron. nach Diagnose
Sinusitis	89 (100%)	28 (31,5%)	17 (19,1)	24 (27,0%)	16 (18,0%)
BE nein	66 (74,2%)	23 (25,8%)	9 (10,1%)	21 (23,6%)	9 (10,1%)
BE ja	23 (25,8%)	5 (5,6)	8 (9,0%)	3 (3,4%)	7 (7,9%)
Tonsillitis	89 (100%)	4 (4,5%)	0	4 (4,5%)	0
BE nein	66 (74,2%)	4 (4,5%)	0	4 (4,5%)	0
BE ja	23 (25,8%)	0	0	0	0
Otitis media	89 (100%)	12 (13,5%)	1 (1,1%)	8 (9,0%)	1 (1,1%)
BE nein	66 (74,2%)	7 (7,9%)	1 (1,1%)	3 (3,4%)	0
BE ja	23 (25,8%)	5 (5,6%)	0	5 (5,6%)	1 (1,1%)
febr.Inf. oAW	89 (100%)	33 (37,1%)	0	53 (59,6%)	2 (2,3%)
BE nein	66 (74,2%)	24 (27,0%)	0	40 (45,0%)	1 (1,1%)
BE ja	23 (25,8%)	9 (10,1%)	0	13 (14,6%)	1 (1,1%)

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Sinusitiden vor der Diagnose ($p=0,507$) und nach der Diagnose ($p=0,870$) des COVID und dem Auftreten der Bronchiektasen nachgewiesen werden.

Ebenso wenig bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Erkrankung Tonsillitis jeweils vor der Diagnose ($p=0,227$) und nach der Diagnose ($p=0,227$) des COVID als auch der Erkrankung Otitis media vor ($p=0,282$) und nach Diagnose ($p=0,202$) des COVID und dem Auftreten der Bronchiektasen.

Für das Auftreten fiebriger Infektionen des oberen Respirationstraktes jeweils vor ($p=0,995$) und nach der Diagnose COVID ($p=0,915$) und der Bildung von Bronchiektasen konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Folgend wurde die Infekthäufigkeit des unteren Respirationstraktes zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne Bronchiektasen verglichen (Tabelle 13). Dabei wurde die Anzahl an Bronchitiden und Pneumonien untersucht.

Tabelle 13: Vergleich der Infekthäufigkeit des unteren Respirationstraktes zwischen den Gruppen mit und ohne Bronchiektasen

Kollektiv	N	akut vor Diagnose	chron. vor Diagnose	akut nach Diagnose	chron. nach Diagnose
Bronchitis	89 (100%)	42 (47,2%)	16 (18,0%)	55 (61,8%)	14 (15,7%)
BE nein	66 (74,2%)	29 (32,6%)	11 (12,4%)	39 (43,8%)	9 (10,1%)
BE ja	23 (25,8%)	13 (14,6%)	5 (5,6%)	16 (18,0%)	5 (5,6%)
Pneumonie	89 (100%)	39 (43,8%)	0	27 (30,3%)	0
BE nein	66 (74,2%)	27 (30,3%)	0	20 (22,5%)	0
BE ja	23 (25,8%)	12 (13,5%)	0	7 (7,9%)	0

Auffälliger war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Bronchitiserkrankungen und Bronchiektasen. Betrachtet man die Häufigkeiten, so fällt auf, dass 21 der 23 Patienten mit Bronchiektasen nach der Diagnosestellung des CVID an Bronchitis erkrankten. Fünf Patienten aus dieser Gruppe wiesen sogar eine chronische Bronchitis auf. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Bronchitis vor ($p=0,126$) der Erstdiagnose des CVID festgestellt werden. Der p-Wert bezüglich des Zusammenhangs zwischen Bronchiektasen und Bronchitis nach Diagnosestellung des CVID lag mit $p=0,066$ knapp über der Signifikanzgrenze.

Zwischen der Erkrankung Pneumonie und der Bildung von Bronchiektasen konnte sowohl für die Zeit vor der Diagnose ($p=0,348$) als auch nach der Diagnose ($p=0,991$) kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Somit wurde gezeigt, dass kein Zusammenhang zwischen der Infektneigung des oberen und unteren Respirationstraktes und dem Auftreten von Bronchiektasen besteht.

Eine Einschränkung der Lungenmechanik durch Obstruktion zeigte sich bei 12 Patienten, durch Restriktion bei zwei Patienten. Vier Patienten zeigten keine Einschränkung der Lungenfunktion, bei fünf Patienten lagen keine Untersuchungsbefunde vor.

Daraufhin wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Bronchiektasen und der Verschlechterung der Lungenfunktion besteht. Mit einem p-Wert von 0,003 konnte ein stark signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Des Weiteren wurden die IgM-Konzentrationen im Verlauf zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne Lungenfunktionsverschlechterung verglichen. Hier konnte jedoch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Angesichts der Fallzahlen ist zu bedenken, dass bei 26 Patienten mit Bronchiektasen Röntgen-Thorax-Aufnahmen vorlagen (12 Frauen, 14 Männer), bei 19 dieser Patienten lagen zusätzlich CT-Aufnahmen vor (8 Frauen, 11 Männer). Bei 44 Patienten ohne Bronchiektasen lagen Röntgenaufnahmen vor (26 Frauen, 18 Männer). Zwei Patientinnen und neun Patienten ohne Bronchiektasen erhielten ein CT. Es fällt auf, dass bei 19 Patienten keine Bilder zur Befundung bestehender Lungenschäden bzw. als Vergleichsgrundlage von späteren Aufnahmen zum Diagnosezeitpunkt vorlagen. Die immunologischen Parameter dieser Patienten wurden trotz Unkenntnis über das Vorliegen möglicher Lungenschäden mit in die Studie aufgenommen.

Auf den Zusammenhang zwischen erniedrigten Serumwerten von IgM und CD4-T-Lymphozyten und Bronchiektasen wird im Kapitel 3.3 Immunologische Befunde eingegangen.

3.3 Immunologische Befunde

Im folgenden Abschnitt werden die immunologischen Befunde der 89 Patienten des Gesamtkollektivs analysiert.

Zunächst wurden die Konzentrationen der Immunglobuline und die Anzahl der CD4-T-Lymphozyten im peripheren Blut der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID bestimmt und untersucht.

Weiterhin wurden aus den Werten, die im weiteren Verlauf in jährlichem Abstand erhoben wurden, die Mittelwerte gebildet. Diese Werte wurden sowohl zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne Bronchiektasen als auch zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Sarkoidose verglichen und auf statistische Signifikanz hin überprüft.

3.3.1 Serumkonzentrationen der Immunglobuline und Zahl der CD4-T-Lymphozyten

Zunächst wurden nur die Konzentrationen der Immunglobuline IgA, IgM, IgG und die Anzahl der CD4-T-Lymphozyten im Blut der Patienten und Patientinnen untersucht, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID abgenommen wurden. Hier wurde weder zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne Bronchiektasen noch zwischen männlichen und weiblichen Patienten unterschieden. Für die graphischen Darstellungen wurden Wertebereiche erstellt und die Daten entsprechend zugeordnet.

Die Normalwerte für IgA im Serum liegen zwischen 0,7-4 g/l. Es wurden die Werte von 87 Patienten erfasst, da von zwei Patienten keine Daten vorlagen.

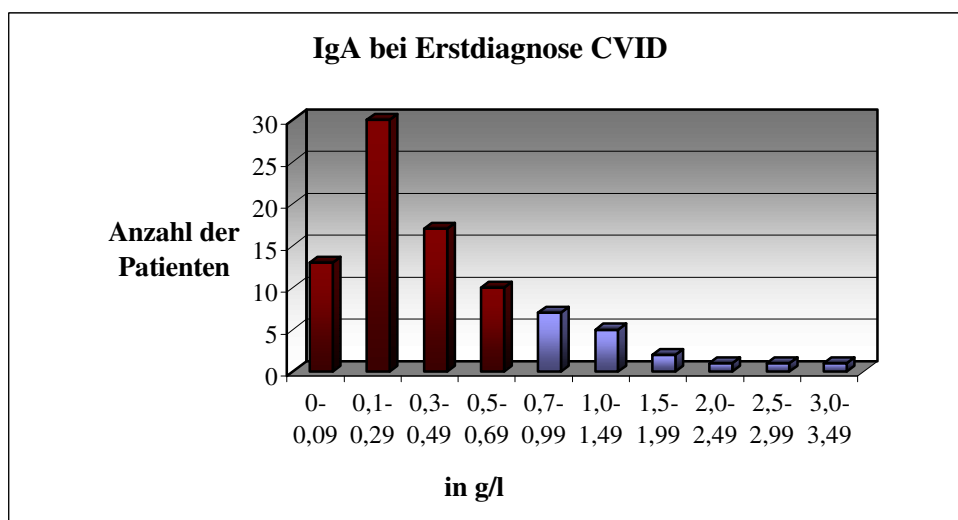


Abbildung 7: Konzentration von IgA im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID

Die rot gefärbten Säulen zeigen die Anzahl der Patienten und Patientinnen, deren IgA-Konzentrationen im Blut unter der Grenze des Normalbereichs lagen. Auffällig ist, dass insgesamt 70 (80,5%) der 87 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose CVID erniedrigte Serum-IgA-Werte vorwiesen. Ein selektiver IgA-Mangel wurde bei diesen Patienten jedoch ausgeschlossen (siehe unter Ein- und Ausschlusskriterien). Nur 17 (19,5%) Patienten lagen mit den Werten im Normbereich.

Die Normalwerte für IgM im Serum liegen zwischen 0,4-2,3 g/l. Es fehlten die Werte von drei Patienten, erfasst wurden die Daten von 86 Patienten.

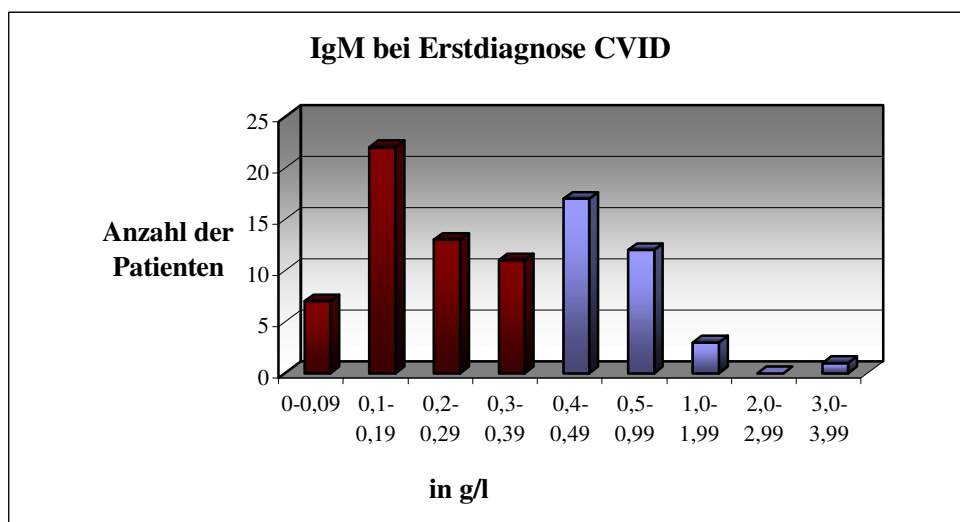


Abbildung 8: Konzentration von IgM im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID

Es wurden die Säulen rot markiert, die die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit IgM-Werten unterhalb des Normbereichs darstellen. Insgesamt hatten 53 (61,6%) der 86 Patienten Serum-IgM-Werte unterhalb des Normbereichs.

Bezüglich der Konzentrationen des IgG fehlten die Werte von zwei Patienten, daher wurden die Daten von 87 Patienten erfasst. Der Normalbereich für IgG im Serum liegt zwischen 7-16 g/l.

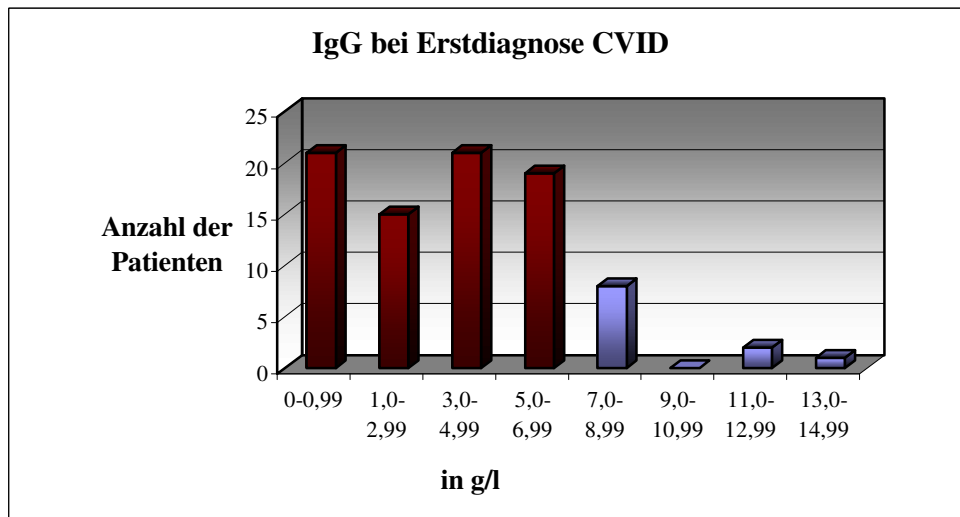


Abbildung 9: Konzentration von IgG im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID

Ein erniedrigter IgG-Wert im Serum der Patienten und Patientinnen ist ein Diagnosekriterium für die Erkrankung CVID. Daher war vorauszusehen, dass der IgG-Wert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID bei einem Großteil der Patienten unterhalb des Normalbereichs lag, hier deutlich an den rot markierten Säulen zu erkennen. Es gab keinen Häufigkeitsgipfel, die Werte sind zwischen den Bereichen unterhalb der Normgrenze annähernd gleich verteilt. Insgesamt hatten 76 (87,4%) Patienten erniedrigte Serum-IgG-Konzentrationen.

11 (12,6%) Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID normale Serum-IgG-Konzentrationen.

Die Werte für die CD4-T-Lymphozyten im Blut wurden sowohl in Prozentangaben (relative Zellzahlen), sowie pro μl Blut (absolute Zellzahlen) erfasst. Der Normalbereich für CD4-Zellen in % liegt zwischen 32-51% der gesamten Lymphozyten des peripheren Bluts, bezüglich der absoluten Anzahl zwischen 610-1100 / μl . Es konnte hier nur auf die Daten von jeweils 33 Patienten zurückgegriffen werden.

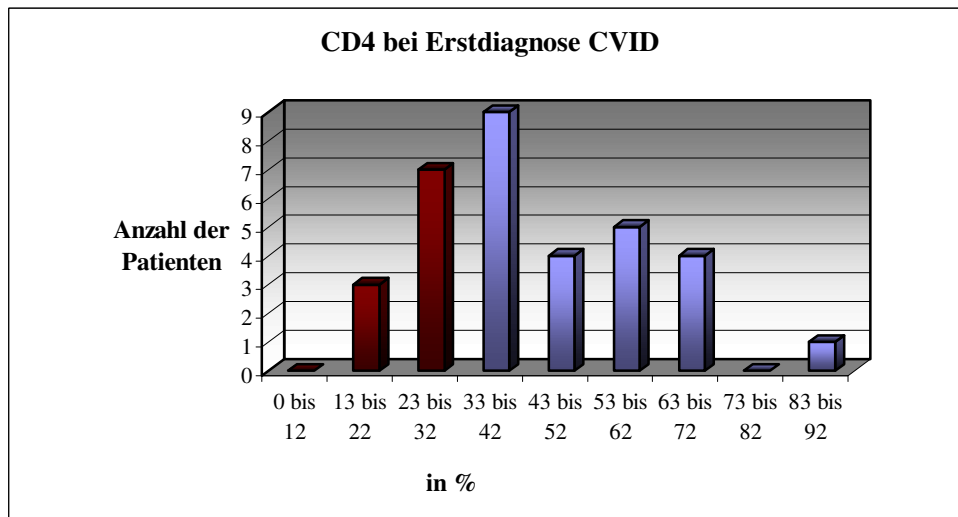


Abbildung 10: Konzentration der CD4-T-Lymphozyten in % im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID

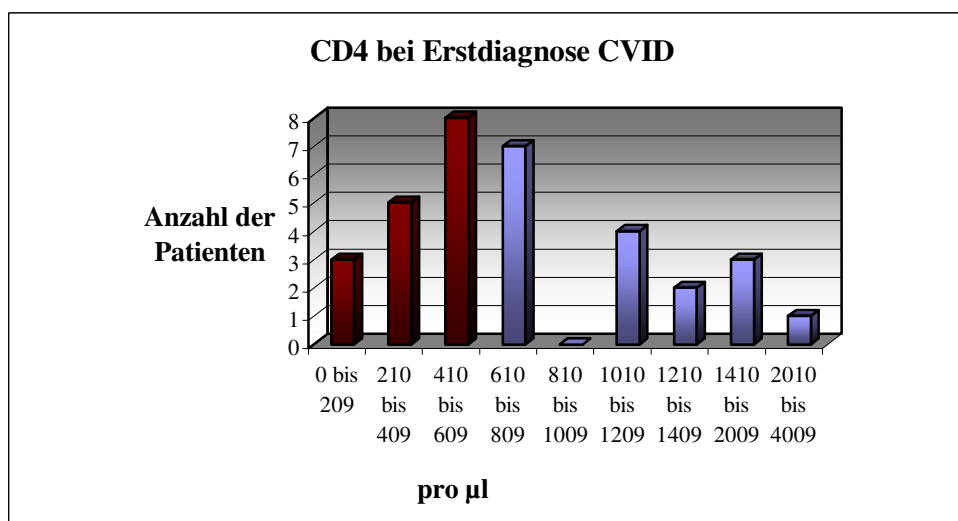


Abbildung 11: Konzentration der CD4-T-Lymphozyten pro µl im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID

Wie bisher zeigen die rot markierten Säulen die Werte der CD4-Zellen an, die unterhalb des Normbereichs lagen (Abbildungen 9 und 10). Sowohl bei den Prozentangaben als auch bei der Anzahl/µl zeigte sich bei den Werten unterhalb der Grenze ein dennoch gleichmäßiger Anstieg in Richtung Normbereich. Bei 10 (30,3%) Patienten lagen die relativen CD4-Zellzahlen unterhalb des Normbereichs. 13 (39,4%) Patienten lagen bezüglich der CD4/%-Werte im Normbereich, 10 (30,3%) Patienten lagen darüber.

Bezüglich der absoluten CD4-Zellzahlen lagen 16 (48,4%) Patienten unterhalb des Normbereichs, neun Patienten oberhalb des Normbereichs sowie sieben im Normbereich.

3.3.2 Korrelationsanalysen der immunologischen Parameter

Nachfolgend wurde die Art des Zusammenhangs auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ zwischen der Serumkonzentration von IgM und der Zahl der CD4-T-Lymphozyten in % und pro μl untersucht, sowie jeweils zwischen der Serumkonzentration von IgM und den CD4-T-Lymphozyten und den naiven IgM/IgD+CD27-B-Lymphozyten bzw. den IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Zellen bzw. den klassengewechselten IgM/IgD-CD27+B-Lymphozyten.

Die CD4-T-Lymphozyten repräsentierten die unabhängigen Merkmale (die Einflussgröße), die IgM-Konzentration die davon abhängigen Merkmale (die Zielgröße). Genauso stellten die naiven B-Lymphozyten, die Memory-B-Zellen und die klassengewechselten B-Lymphozyten die abhängigen Merkmale im Vergleich mit den CD4-T-Lymphozyten dar. Bezüglich der Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen den naiven B-Lymphozyten, den Memory-B-Zellen und den klassengewechselten B-Lymphozyten mit den IgM-Werten repräsentierten diese hier das unabhängige Merkmal, IgM das abhängige Merkmal.

Es wurden die Mittelwerte von CD4/% und CD4/ μl mit den entsprechenden IgM-Werten über den gesamten Krankheitsverlauf korreliert und zum anderen die Werte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und bis zwei Jahre nach der Diagnose COVID.

Tabelle 14: Korrelationen von CD4/% und IgM über den gesamten Beobachtungszeitraum sowie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des COVID bis 2 Jahre danach

		IgM mittel	IgM 0	IgM 1	IgM 2
CD4/% mittel	Korrelation nach Pearson	0,259 (*)	0,398 (**)	0,178	0,313(*)
	Signifikanz (2-seitig)	0,028	0,001	0,207	0,036
	N	72	70	52	45
CD4/% 0	Korrelation nach Pearson	0,352(*)	0,469(**)	0,420(*)	0,311
	Signifikanz (2-seitig)	0,045	0,006	0,021	0,159
	N	33	33	30	22
CD4/% 1	Korrelation nach Pearson	-0,014	-0,146	-0,065	0,035
	Signifikanz (2-seitig)	0,959	0,617	0,825	0,918
	N	15	14	14	11

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Aus der Tabelle 14 ist zu entnehmen, dass ein positiver linearer Zusammenhang zwischen dem CD4/%-Mittelwert und dem IgM-Mittelwert, sowie den IgM-Werten zum Zeitpunkt null

Bezüglich der CD4-Werte pro μl zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei den CD4-Werten in %. Aus der Tabelle 15 ist zu entnehmen, dass ein positiver linearer Zusammenhang zwischen dem CD4/ μl -Mittelwert und dem IgM-Mittelwert vorliegt, sowie zwischen dem CD4/ μl -Mittelwert und den IgM-Werten null zum Zeitpunkt der Diagnose und zwei Jahre nach der Diagnose. Zwischen dem CD4/ μl -Mittelwert und dem IgM-Mittelwert sowie dem IgM-Wert null und zwei Jahre nach Diagnosestellung bestand eine Korrelation auf dem Signifikanzniveau 0,05.

Ein positiver linearer Zusammenhang bestand ebenfalls zwischen dem CD4-Wert null und dem IgM-Wert null zum Zeitpunkt der Diagnose. Hier lagen der p-Werte mit 0,053 knapp oberhalb des Signifikanzniveaus von $p=0,05$.

Bezüglich der übrigen Werte ließ sich keine Korrelation auf dem Signifikanzniveau $p=0,05$ nachweisen.

Auch hier lagen die Korrelationskoeffizienten der Werte mit signifikantem Zusammenhang zwischen 0,292 und 0,340 über Null. Somit konnte hier ebenfalls ein positiver linearer Zusammenhang nachgewiesen werden.

Aus den Korrelationskoeffizienten r ergaben sich folgende Bestimmtheitsmaße r^2 :

CD4/ μl -Mittel mit IgM-Mittel: $r^2= 0,085$

mit IgM-Wert 0: $r^2= 0,106$

mit IgM-Wert 2: $r^2= 0,116$

Die Korrelationsanalyse der CD4-T-Lymphozyten in % mit den naiven IgM/IgD+CD27-B-Lymphozyten bzw. den IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Zellen bzw. den klassengewechselten IgM/IgD-CD27+B-Lymphozyten ergab keinen linearen Zusammenhang auf dem Signifikanzniveau 0,05.

Auch die Korrelationsanalyse der CD4-T-Lymphozyten pro μl mit den naiven IgM/IgD+CD27-B-Lymphozyten bzw. den IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Zellen bzw. den klassengewechselten IgM/IgD-CD27+B-Lymphozyten ergab keinen linearen Zusammenhang auf dem Signifikanzniveau 0,05.

Tabelle 16: Korrelation der IgM-Werte mit den naiven IgM/IgD+CD27-B-Lymphozyten bzw. den IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Zellen bzw. den klassengewechselten IgM/IgD-CD27+B-Lymphozyten

		Naive IgM/IgD+CD27- B-Lymphozyten	IgM/IgD+CD27+ B-Lymphozyten	klassengewechselte IgM/IgD-CD27+ B- Lymphozyten
IgM mittel	Korrelation nach Pearson	0.136	-0.038	0.579
	Signifikanz (2-seitig)	0.515	0.858	0.002 (**)
	N	25	25	25
IgM 0	Korrelation nach Pearson	0.214	-0.128	0.255
	Signifikanz (2-seitig)	0.315	0.553	0.230
	N	24	24	24
IgM 1	Korrelation nach Pearson	-0.097	0.069	0.916
	Signifikanz (2-seitig)	0.675	0.765	0.000
	N	21	21	21
IgM 2	Korrelation nach Pearson	0.446	0.335	0.547
	Signifikanz (2-seitig)	0.056	0.161	0.015 (*)
	N	19	19	19
IgM 3	Korrelation nach Pearson	0.035	-0.013	-0.018
	Signifikanz (2-seitig)	0.879	0.955	0.937
	N	21	21	21
IgM 4	Korrelation nach Pearson	0.083	0.115	-0.010
	Signifikanz (2-seitig)	0.735	0.639	0.968
	N	19	19	19
IgM 5	Korrelation nach Pearson	0.147	0.485	0.202
	Signifikanz (2-seitig)	0.548	0.035 (*)	0.408
	N	19	19	19

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Bei der Betrachtung der Mittelwerte zum Zeitpunkt der Diagnose CVID fiel auf, dass die CD4/%-Werte beider Gruppen im Normbereich lagen (Tabelle 17). Der Wert der Gruppe mit Sarkoidose war jedoch um 17,9% niedriger als der Wert der Gruppe ohne Sarkoidose und lag nur knapp oberhalb der Grenze des Normbereichs. Bezüglich der absoluten CD4-Werte lag ein klarer Unterschied vor, der Wert der Gruppe ohne Sarkoidose lag innerhalb der Norm, der Wert der Gruppe mit Sarkoidose lag deutlich unterhalb des Normalbereichs (Tabelle 18).

Anhand des t-Tests wurde die Mittelwertgleichheit überprüft. Mit einem p-Wert von 0,318 konnte bezüglich der Mittelwerte für CD4/% kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Anders sah dies für die absoluten CD4-Werte aus. Hier konnte mit einem p-Wert von 0,009 ein deutlich signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden. Bei den CD4/%-Werten war die Gleichheit der Varianzen gegeben, bezüglich der CD4/ μ l-Werte war die Gleichheit der Varianzen nicht gegeben.

Tabelle 19: Mittelwert, Standardfehler und Standardfehler des Mittelwertes aller Werte für CD4/%

	Sarkoidose	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
CD4/%	nein	60	39,9	14,1	1,8
	ja	12	39,5	15,2	4,4

Tabelle 20: Mittelwert, Standardfehler und Standardfehler des Mittelwertes aller Werte für CD4/ μ l

	Sarkoidose	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
CD4/ μ l	Nein	60	693,2	475,8	61,4
	Ja	12	507,7	240,9	69,6

Auf den gesamten Beobachtungszeitraum bezogen zeigte sich bezüglich der Mittelwerte ein ähnliches Bild. Die relativen CD4-Werte beider Gruppen lagen wieder innerhalb des Normalbereichs, wobei hier festzustellen war, dass die Mittelwerte jetzt annähernd gleich waren und sich im mittleren Bereich der Norm befanden (Tab. 19).

Die absoluten CD4-Werte der Gruppe ohne Sarkoidose lagen innerhalb des Normalbereichs, allerdings im unteren Bereich (Tabelle 20). Bei der Gruppe mit Sarkoidose lagen die Werte unterhalb des Normbereichs, jedoch höher als zum Zeitpunkt Erstdiagnose des CVID.

Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied auf dem Niveau 0,05 gezeigt werden.

3.3.4 Gegenüberstellung der immunologischen Parameter der Gruppen mit und ohne Bronchiektasen

Das Ziel dieser Untersuchung war die Analyse, ob es Unterschiede bezüglich der Serumkonzentrationen der Immunglobuline oder der Anzahl der CD4-T-Lymphozyten zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne Bronchiektasen gibt.

Verglichen wurden zum einen die Werte, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID abgenommen wurden und die Werte, die im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraums im jährlichen Abstand zueinander bei den Patienten in jeweiliger Anzahl abgenommen worden sind.

Tabelle 21: Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes der Serumwerte von IgA, IgM, IgG, CD4/% und CD4/ μ l zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID

	Bronchiektasen	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
IgA	Nein	65	0,49	0,57	0,07
	Ja	22	0,40	0,53	0,11
IgM	Nein	65	0,55	0,60	0,07
	Ja	21	0,41	0,37	0,08
IgG	Nein	65	3,53	2,56	0,32
	Ja	22	4,83	3,87	0,83
CD4/%	Nein	25	40,0	18,2	3,7
	Ja	8	37,3	13,3	4,7
CD4/μl	nein	25	855,3	618,3	124,0
	ja	8	512,1	216,3	77,0

Bezüglich der Mittelwerte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID war festzustellen, dass sowohl die IgA-Werte als auch die IgG-Werte der Gruppen mit und ohne Bronchiektasen unterhalb des Normbereichs lagen (Tabelle 21). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren für IgA ($p=0,503$) und IgG ($p=0,151$) nicht signifikant. Die Gruppe ohne Bronchiektasen lag mit 3,5 g/l Serum-IgG deutlich unterhalb der Normgrenze. Die Gruppe mit Bronchiektasen wies mit 4,8 g/l ebenfalls zu niedrige Werte auf, hatte jedoch um mehr als 1 g/l höhere IgG-Werte als die Vergleichsgruppe. Der Unterschied der IgG-Werte war dadurch zu erklären, dass Patienten und Patientinnen aus beiden Gruppen bereits vor der

Diagnosestellung des CVID anbehandelt wurden und sich dies besonders bei der kleineren Gruppe der Patienten mit Bronchiektasen (n=23) stärker auf die Mittelwerte auswirkte.

Auffällig war, dass die IgM-Mittelwerte beider Gruppen innerhalb des Normbereichs lagen, der Mittelwert der Gruppe ohne Bronchiektasen klar ersichtlich. Jedoch war der Mittelwert der Gruppe mit Bronchiektasen um 24,5% erniedrigt gegenüber der Gruppe ohne Bronchiektasen und lag somit nur knapp auf der Grenze des Normbereichs. Der Unterschied war mit $p=0,337$ zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des CVID jedoch nicht signifikant.

Ebenfalls markant war der Vergleich der absoluten Zahl der CD4-Zellen zwischen den beiden Gruppen. Die Gruppe ohne Bronchiektasen lag mit dem Mittelwert im Normbereich, der Mittelwert der Gruppe mit Bronchiektasen fiel jedoch eindeutig aus dem Normbereich heraus (Tabelle 21). Hier konnte mit $p=0,025$ ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppen mit und ohne Bronchiektasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des CVID nachgewiesen werden.

Die mittleren relativen CD4-Werte lagen bei beiden Gruppen innerhalb der Norm. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p=0,693$).

Bezüglich der IgA-, IgM- und CD4/%-Werte war die Gleichheit der Varianzen gegeben. Bei den Mittelwerten bezüglich IgG und den absoluten CD4/ μ l Zellzahlen war die Gleichheit der Varianzen nicht gegeben.

Tabelle 22: Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes der Serumwerte für IgM 1 bis 3 Jahre nach Erstdiagnose CVID

	Bronchiektasen	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
IgM 1	nein	48	0,59	0,63	0,09
	ja	14	0,42	0,36	0,10
IgM 2	nein	43	0,51	0,60	0,09
	ja	9	0,30	0,13	0,04
IgM 3	nein	40	0,53	0,67	0,10
	ja	11	0,27	0,09	0,03

Nach der Diagnosestellung des CVID wurden die IgM-Werte der Gruppen mit und ohne Bronchiektasen im Krankheitsverlauf untersucht (Tabelle 22). Ein Jahr nach der Erstdiagnose des CVID lagen beide Gruppen mit den IgM-Mittelwerten noch im Normbereich. Hier lag mit $p=0,201$ kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mittelwerten vor. Nach zwei und drei Jahren sanken die Werte der Gruppe mit Bronchiektasen unter die Normgrenze für das Serum-IgM ab. Im zweiten ($p=0,035$) und dritten ($p=0,020$) Jahr nach Diagnosestellung des

CVID entwickelte sich ein signifikanter Unterschied der IgM-Mittelwerte. Die Mittelwerte bis 10 Jahre nach der Erstdiagnose des CVID zeigten keinen signifikanten Unterschied mehr aufgrund der abnehmenden Wertemenge.

Bezüglich der IgM-Werte war die Gleichheit der Varianzen nicht gegeben.

Tabelle 23: Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes der gesamten Serumwerte für IgA, IgM, IgG, CD4/% und CD4/ μ l

	Bronchiectasen	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
IgA	nein	66	0,53	0,60	0,07
	ja	23	0,36	0,40	0,08
IgM	nein	66	0,56	0,58	0,08
	ja	23	0,35	0,27	0,06
IgG	nein	66	5,54	2,03	0,25
	ja	23	6,87	3,60	0,75
CD4/%	nein	54	38,9	14,4	2,0
	ja	18	42,7	13,3	3,1
CD4/μl	nein	54	716,7	492,2	67,0
	ja	18	498,9	224,8	53,0

Die Gruppe ohne Bronchiectasen zeigte im Vergleich zu den Werten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID während des gesamten Beobachtungszeitraums einen Anstieg der Serum-IgA-Werte bis in den Normbereich. Die Gruppe mit Bronchiectasen zeigte hingegen einen weiteren Abfall im Bereich unterhalb der Norm. Es konnte mit $p=0,133$ jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Die Mittelwerte des Serum-IgG lagen bei beiden Gruppen weiterhin unterhalb des Normbereichs. Die Werte der Gruppe mit Bronchiectasen waren jedoch um 19,4% erhöht im Vergleich zur anderen Gruppe und lagen knapp unterhalb der Normgrenze. Es konnte mit $p=0,104$ jedoch kein signifikanter Unterschied auf dem Niveau 0,05 gezeigt werden. Als Erklärung für die Differenz zwischen den beiden Gruppen ist die intensivere intravenöse Immunglobulin-Therapie der Patienten mit Bronchiectasen zu berücksichtigen.

Die Mittelwerte der CD4-T-Lymphozyten in % lagen bei beiden Gruppen im Normbereich ohne signifikanten Unterschied ($p=0,332$).

Die IgM-Werte der Gruppe ohne Bronchiectasen lagen innerhalb des Normbereichs. Die Werte der Gruppe mit Bronchiectasen waren im Vergleich zur Gruppe ohne Bronchiectasen

um 41,2% erniedrigt und lagen über den gesamten Beobachtungszeitraum deutlich unterhalb der Normgrenze für das Serum-IgM. Zum Zeitpunkt null lag der Mittelwert der Gruppe mit Bronchiektasen noch knapp oberhalb der Normgrenze, fiel jedoch im weiteren Verlauf immer weiter ab. Bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum zeigte sich mit $p=0,038$ ein signifikanter Unterschied bezüglich der IgM-Mittelwerte.

Das gleiche Bild war für die CD4-T-Lymphozyten pro μl zu sehen. Auch über den gesamten Beobachtungszeitraum lag der Mittelwert der Gruppe ohne Bronchiektasen innerhalb des Normbereichs. Der Mittelwert der Gruppe mit Bronchiektasen war im Vergleich um 31,4% erniedrigt und lag somit weit unter der Grenze des Normbereichs wie bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des COVID. Es zeigte sich mit einem p-Wert von 0,013 ein signifikanter Unterschied bezüglich der absoluten CD4-Zellzahlen.

Bezüglich der Mittelwerte war die Gleichheit der Varianzen nur für CD4/% gegeben. Für die übrigen Mittelwerte von IgA, IgM, IgG und CD4/ μl war die Gleichheit der Varianzen nicht gegeben.

Des Weiteren wurden die einmalig abgenommenen Werte der naiven IgM/IgD+CD27-B-Lymphozyten, der IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Zellen und der klassengewechselten IgM/IgD-CD27+B-Zellen zwischen den Gruppen mit und ohne Bronchiektasen verglichen (Tab.24).

Tabelle 24: Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes der naiven, Memory- und klassengewechselten B-Lymphozyten

	Bronchiektasen	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Naive IgM/IgD+CD27-B-Lymphozyten	nein	19	0,119	0,101	0,023
	ja	6	0,090	0,053	0,022
IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Lymphozyten	nein	19	0,014	0,025	0,006
	ja	6	0,011	0,018	0,007
klassengewechselte IgM/IgD-CD27+ Memory-B-Lymphozyten	nein	19	0,004	0,006	0,001
	ja	6	0,002	0,002	0,001

Die Werte erreichten im t-Test nicht das Signifikanzniveau 0,05, es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen mit und ohne Bronchiektasen.

4. Diskussion

4.1 Patienten und Patientinnen

Mit 89 Patienten und Patientinnen, die in diese Studie eingeschlossen waren, konnte im Vergleich zu vielen anderen Studien^{47,56,57} ein großes Kollektiv rekrutiert werden. Nur wenige Studien^{58,59} wiesen hinsichtlich der Untersuchung des Krankheitsbildes CVID (und Bronchiektasen) größere Patientenkollektive auf.

Mit einer Zeitspanne von 31 Jahren lag ein langer Beobachtungszeitraum mit einem Follow-up von einem Monat bis zu 25 Jahren vor. Der gemittelte Beobachtungszeitraum der Patienten und Patientinnen in der immunologischen Ambulanz der MHH betrug 7,5 Jahre.

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Zur Erstmanifestation des CVID kann es in allen Altersstufen kommen. Am häufigsten tritt der Immundefekt im jungen Erwachsenenalter auf, wobei laut Literaturangaben ein Altersgipfel in der 3. Lebensdekade zu verzeichnen ist.^{7,8,9}

Anhand dieser Studie konnten wir diese Beobachtungen bestätigen. Es konnte hier jedoch besonders herausgearbeitet werden, dass die Männer früher als die Frauen an CVID erkrankten. Bei Männern trat die Erkrankung CVID vor allem in der 3. Lebensdekade auf. Bei den in dieser Studie beobachteten Frauen manifestierte sich die Erkrankung CVID dagegen erst in der 5. Lebensdekade. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu anderen Studien, in denen kein Unterschied bezüglich des Alters bei Erstdiagnose CVID gesehen wurde,⁶ ist aber durchaus plausibel, da weibliche Geschlechtshormone wie Prolactin B-Zellen stimulieren und die Antikörpersynthese verbessern.⁶⁰ Beim CVID könnte dieser Einfluss möglicherweise die Antikörperproduktion so stabilisieren, dass kein klinisch manifester Immundefekt auftritt. Die humorale Immunabwehr sollte bei Frauen erst in der Menopause schlechter werden, übereinstimmend mit dem hier beobachteten Altersgipfel.

⁴⁷ Kainulainen, L., J. Nikoskelainen, et al. (1999)

⁵⁶ Mogica Martinez, M. D., S. Garcia Lara, et al. (2007)

⁵⁷ Kopecky, O., S. Lukesova, et al. (2006)

⁵⁸ Quinti, I., A. Soresina, et al. (2007)

⁵⁹ Chapel, H., M. Lukas, et al. (2008)

⁷ Cunningham-Rundles, C. and C. Bodian (1999)

⁸ Brandau, A. G., Jr. and C. A. Gilbert (2007)

⁹ Di Renzo, M., A. L. Pasqui, et al. (2004)

⁶ Swierkot, J., A. Lewandowicz-Uszynska, et al. (2006)

⁶⁰ Zhang, J., R. Sun, et al. (2007)

4.2 Klinische Manifestation

4.2.1 Beteiligung des Gastrointestinaltraktes

In dem Studienkollektiv waren 54 (60,7%) der 89 Patienten und Patientinnen laut Anamnese von Diarrhoen betroffen, 11 (12,3%) mit chronischem Verlauf. Dies stimmte mit den Literaturangaben überein, wonach mehr als die Hälfte der Patienten und Patientinnen (56,6%) Diarrhoen als Symptom aufweisen. Der häufigste Erreger waren in dieser Studie Salmonella ent., gefolgt von *Gardia lamblia* und *Clostridium difficile*. Hier deckte sich das Ergebnis nicht mit der Literatur, wonach *Gardia lamblia* das Pathogen mit der höchsten Prävalenz darstellt.⁶¹ 28% der Patienten und Patientinnen haben laut Literatur einen chronischen Verlauf,³⁰ unsere Patienten und Patientinnen lagen unter der Hälfte dieser Angaben.

Als mögliche Folgen der Infektion mit *Gardia lamblia* werden eine schwere Atrophie der Mukosa und eine lymphatische Hyperplasie der Lamina propria des Duodenums beschrieben.⁶² Nach endoskopischer Untersuchung wurde bei 12 (13,5%) Patienten eine lymphatische Hyperplasie der Dünndarmschleimhaut nachgewiesen, wobei bei einer Ratio von 3:1 das Verhältnis deutlich auf der Seite der Männer lag. Damit lag das Studienkollektiv unter den in der Literatur beschriebenen 20% der Patienten und Patientinnen mit CVID, die eine lymphatische Hyperplasie der Dünndarmschleimhaut aufweisen.³⁴

Ebenfalls zeigte sich eine Sprue-ähnliche Zottenatrophie des Dünndarms bei 10 (11,2%) der Patienten.

Bezüglich stattgefundener Infektionen mit *G.lamblia* und lymphatischer Hyperplasie bzw. Zottenatrophie ließ sich jeweils kein signifikanter Zusammenhang nachweisen, die Ergebnisse deckten sich somit nicht mit den Angaben in der Literatur. Jedoch ist hier zu berücksichtigen, dass der Stichprobenumfang n=4 der Gruppe mit *G.lamblia* äußerst gering war.

Auf die malignen Entartungen des Gastrointestinaltrakts wird in 4.2.3 Malignome näher eingegangen.

⁶¹ Atarod, L., A. Raissi, et al. (2003)

³⁰ Khodadad, A., A. Aghamohammadi, et al. (2007)

⁶² de Weerth, A., A. Gocht, et al. (2002)

³⁴ Bastlein, C., R. Burlefinger, et al. (1988)

4.2.2 Autoimmunphänomene

Bei dem untersuchten Studienkollektiv kam es bei 35 (39,3%) Patienten zur Ausbildung von Autoimmunphänomenen. Damit lag das Ergebnis weit über dem in der Literatur beschriebenen Durchschnitt von 20-25%.³⁷ Dies galt ebenfalls für die Häufigkeit der Autoimmunzytopenien. In der Studiengruppe erkrankten 14 (15,7%) der Patienten und Patientinnen an ITP, neun (10,1%) an AIHA. Somit ließ sich ein doppelt so häufiges Auftreten von Autoimmunphänomenen verzeichnen, als in der Literatur beschrieben.^{63,64} Die Gründe für diese Beobachtungen konnten nur vermutet werden. Da es sich bei den Vergleichsstudien um neuere Arbeiten handelt, erschien eine Ursache der unterschiedlichen Befunde durch veraltete diagnostische Methoden unwahrscheinlich. Eine Erklärung könnte eine höhere Awareness in unserer Klinik sein, in der nicht nur Patienten mit Immundefekten, sondern auch mit Autoimmunerkrankungen behandelt werden. Möglicherweise gibt es in Deutschland auch eine höhere Inzidenz an Autoimmunphänomenen im Rahmen des CVID im Vergleich zu den USA (Wang et al.) bzw dem Iran (Ramyar et al.).

Bezüglich des Auftretens von Arthritiden war bei dieser Studie die geschlechtsspezifische Häufung auf Seiten der Frauen mit einer Ratio von 6.5:1 besonders auffällig, und entspricht der allgemein höheren Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Frauen.

CVID-Patienten sind im Rahmen der Infektneigung einem höheren Risiko ausgesetzt, septische Arthritiden auszubilden, sowie Arthralgien oder eine symmetrische meist nicht erosive Polyarthritiden.⁴³ Drei (3,3%) Patientinnen litten an postinfektiösen Arthritiden, vier (4,4%) Patientinnen erkrankten an rheumatoider und fünf (5,6%) Patienten und Patientinnen an undifferenzierter Arthritis. Die Ergebnisse dieser Studie stimmten somit mit den Angaben aus der Literatur überein.

Ebenso wird eine erhöhte Prävalenz der juvenilen rheumatoiden Arthritis bei Patienten mit CVID beschrieben.⁴³ In der Studiengruppe lag dieses Krankheitsbild jedoch nur bei zwei (2,1%) Patientinnen vor. Somit lagen die Ergebnisse leicht über der in der Literatur beschriebenen Prävalenz der rheumatoiden Arthritis und der seronegativen Spondylarthritiden von jeweils ca. 1% in der Bevölkerung.

³⁷ Pavic, M., P. Seve, et al. (2005)

⁶³ Ramyar, A., A. Aghamohammadi, et al. (2008)

⁶⁴ Wang, J. and C. Cunningham-Rundles (2005)

⁴³ Pipitone, N., A. Fioravanti, et al. (2001)

4.2.3 Malignome

Nach Literaturangaben sind COVID-Patienten aufgrund ihres Immundefektes einem höheren Risiko ausgesetzt, an Krebs zu erkranken. Überwiegend kommt es zur Entwicklung von malignen Lymphomen und Magenkarzinomen.⁴⁴

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen deckten sich mit den Angaben aus der Literatur. Bei sieben Patienten mit einem Adenom des Magens entwickelte sich daraus ein Karzinom.

Als Risikofaktor für das Auftreten von Magenkarzinomen wird unter anderem die Infektion mit *Gardia lamblia* diskutiert. In unserer Studie erlitten vier Patienten Infektionen mit *Gardia lamblia*, zwei davon entwickelten im Verlauf ein Adenokarzinom des Magens. Aufgrund der geringen Fallzahl lässt sich hier jedoch kein signifikanter Zusammenhang nachweisen.

Ein Patient dieser Studie erkrankte an einem Non-Hodgkin-Lymphom.

4.2.4 Beteiligung des Respirationstraktes

Die Leitsymptome des COVID sind Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes, wobei diese nicht zwingend nebeneinander auftreten müssen.⁶⁵

4.2.4.1 Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes

Eine chronische Sinusitis oder rezidivierende Otitis media können die einzigen unspezifischen Symptome des primären Immundefektes sein und eine Verzögerung der Diagnose des COVID bewirken.⁶⁶ Die Ergebnisse unserer Studie stimmten damit überein, 50% der Patienten und Patientinnen erkrankten vor der Diagnose COVID ein- oder mehrmals an Sinusitis. Weniger häufig traten Otitis media und Tonsillitiden auf, überwiegend bei den Patienten und Patientinnen, die ebenso an Sinusitiden erkrankten. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Datenaufnahme vor der Diagnosestellung lückenhafter war als nach der Diagnose COVID.

Bezüglich der Infektionen des unteren Respirationstraktes geben in einer Studie 84% der Patienten und Patientinnen an, mindestens einmal vor der Diagnosestellung des COVID eine Pneumonie gehabt zu haben.⁶⁷ Die Ergebnisse unserer Studie lagen mit 43,7% nur halb so hoch, jedoch ist wieder auf die vielleicht lückenhafte Datenlage vor der Diagnosestellung hinzuweisen. In der Studie profitieren die Patienten und Patientinnen bezüglich der Infektrate

⁴⁴ Mellekjær, L., L. Hammarström, et al. (2002)

⁶⁵ Eibl, M. M. And H. M. Wolf (1995)

⁶⁶ Spyridakou, C., S. Berry, et al. (2007)

⁶⁷ Martínez García, M. A., M. D. De Rojas, et al. (2001)

von der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) nach Diagnosestellung des CVID, die Ergebnisse dieser Studie deckten sich bezüglich akuter Infektionen mit den Angaben aus der Literatur. Weitere Studien zeigten, dass die IVIG-Therapie nach der Diagnose des CVID akute Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes minimiert, chronische Infektionen hingegen trotz adäquater Therapie schwer zu vermeiden sind.^{58,68} Unsere Ergebnisse spiegelten diese Beobachtungen ebenfalls wider, chronische Infektionen waren nach der Diagnosestellung des CVID trotz adäquater IVIG- bzw. s.c.-Therapie im Gegensatz zu akuten Infektionen minimal reduziert.

Weitere Studien belegten die Wirksamkeit der IVIG-Therapie bezüglich Infektionen des unteren Respirationstraktes, jedoch das geringe Ansprechen von Infektionen des oberen Respirationstraktes mit der Notwendigkeit operativer und umfangreicherer pharmakologischer Behandlung.⁶⁹ Unsere Ergebnisse zeigten keinen Unterschied im Vergleich zwischen dem oberen und unteren Respirationstrakt bezüglich der Minimierung von Infektionen unter IVIG-Therapie, wobei der Vergleich zwischen den Zeiträumen vor und nach der Diagnose CVID aufgrund der lückenhaften Datenaufnahme vor der Diagnosestellung schwierig war.

Auch wenn das Therapieregime im Rahmen dieser Studie nicht analysiert wurde, zeichnete sich anhand der Rate chronischer Infektionen der Atemwege eine schwierige Therapigestaltung bei diesen Patienten ab.

4.2.4.2 Sarkoidose-ähnliche Granulomatose

Die Sarkoidose-ähnliche Granulomatose manifestiert sich im Rahmen des CVID meist als Erkrankung des Lungenparenchyms, häufig in Verbindung mit Lymphadenopathie, Splenomegalie und Thrombozytopenie.⁷⁰ Diese Kombination war bei 12 der 13 Patienten und Patientinnen mit Sarkoidose-ähnlichem Krankheitsbild in dieser Studie zu sehen.

In der Literatur wird der Anteil der betroffenen Patienten mit 5-10% beschrieben.⁷¹

Allerdings existieren nur sehr kleine Studien zur Prävalenz der Sarkoidose beim CVID. Die Ursache für die erhöhte Inzidenz im Rahmen dieser Studie kann durch das größere Kollektiv, höhere Awareness und exaktere Diagnostik durch häufigere Lymphknotenbiopsien bei Lymphadenopathie erklärt werden.

Der Zusammenhang zwischen erniedrigten CD4-T-Lymphozyten-Werten und der Sarkoidose-ähnlichen Granulomatose wird im Kapitel 4.3 Immunologische Befunde diskutiert.

⁵⁸ Quinti, I., A. Soresina, et al. (2007)

⁶⁸ Rose, M. A., R. Schubert, et al. (2006)

⁶⁹ Favre, O., A. Leimgruber, et al. (2005)

⁷⁰ Fasano, M. B., K. E. Sullivan, et al. (1996)

⁷¹ Mrusek, S., A. Marx, et al. (2004)

4.2.4.3 Bronchiektasen

Wie bereits in Kapitel 4.2.4.1 beschrieben, führen akute und chronische Infektionen des Respirationstraktes langfristig zu schweren Schäden der Lunge und münden meistens in respiratorischem Versagen. In einer retrospektiven Analyse bezüglich CVID sind COPD (57,1%) und Bronchiektasen (35,7%) die häufigsten Komplikationen.⁵⁷ Eine andere Studie zeigte das Auftreten von Bronchiektasen bei 77,7% der Patienten.⁷²

In dieser Studie hatten 23 (25,8%) Patienten und Patientinnen Bronchiektasen, die Ergebnisse lagen somit unter den bisherigen Beobachtungen. Die Vergleichsstudien umfassten jedoch jeweils einen geringeren Stichprobenumfang, was sich auf die Genauigkeit der Ergebnisse ausgewirkt haben könnte. Weitere Unterschiede der Studien könnten in unterschiedlichen Beobachtungsdauern und Krankheitsverläufen liegen. So hatten in unserer Studie nur sechs der 89 Patienten bei der Erstdiagnose des CVID Bronchiektasen, dagegen nach 15 Jahren Krankheitsdauer bereits 14 Patienten.

12 (50%) der 23 Patienten und Patientinnen mit Bronchiektasen zeigten eine Einschränkung der Lungenmechanik durch Obstruktion, zwei (8,7%) durch Restriktion. In einer früheren Studie wurde gezeigt, dass das Ergebnis der Lungenfunktionstests nicht mit den Befunden der akuten und chronischen respiratorischen Infektionen, dem Zeitraum zwischen Auftreten der Symptome und Diagnose, der Art des IgG-Mangels und der Serumkonzentration des fehlerhaften Proteins korreliert.⁷³ Im Gegensatz dazu zeigte sich in dieser Studie ein stark signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der Bronchiektasen und der Verschlechterung der Lungenfunktion.

Die Assoziation zwischen schweren Infektionen des unteren Respirationstraktes und dem Auftreten von Bronchiektasen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Studie bestand weder eine signifikante Korrelation zwischen dem Typ und Schweregrad der Lungenschädigung und dem Typ des primären Immundefekts, noch dem Schweregrad der sinusoidalen Beteiligung.⁷⁴ Bezüglich der Infektionen des oberen als auch des unteren Respirationstraktes zeigten unsere Ergebnisse das gleiche Bild. Es konnte kein Zusammenhang mit Bronchiektasen nachgewiesen werden. Eine andere Studie beschrieb das Auftreten der Bronchiektasen als Folge schwerer Infektionen (Pneumonie; Septikämie) ohne einen damit in Zusammenhang stehenden immunologischen Defekt. Bronchiektasen wurden aus der Phänotypisierung der CVID-Patienten ausgeschlossen.⁵⁹

⁵⁷ Kopecky, O., S. Lukesova, et al. (2006)

⁷² Kainulainen, L., M. Varpula, et al. (1999)

⁷³ Popa, V. (1994)

⁷⁴ Bondioni, M. P., M. Duse, et al. (2007)

⁵⁹ Chapel, H., M. Lukas, et al. (2008)

Eine Prognose des Auftretens von Bronchiektasen anhand der Klinik ist jedoch nach dieser Studie sowie Angaben aus der Literatur zufolge unzureichend möglich. Ziel ist es daher, weitere Einflussfaktoren für diese Erkrankung im Rahmen des COVID zu finden, als auch deren Prädiktionsmarker aufzudecken.

Zur Detektion von Lungenschäden wird meist die Röntgen-Thorax-Aufnahme verwendet. Mehrere Studien zeigten jedoch, dass die HRCT-Aufnahmen hier weitaus sensitiver sind.^{56,73,75} Bei den Patienten und Patientinnen unserer Studie wurde als Standardmethode zur Beurteilung des Lungenstatus ebenfalls die Röntgen-Thorax-Aufnahme durchgeführt. 19 der 26 Patienten und Patientinnen mit Bronchiektasen erhielten zusätzlich eine CT. Obgleich die Sensitivität der CT-Aufnahmen bezüglich der Detektion von Bronchiektasen höher ist als die der Röntgen-Thorax-Aufnahme, sollten im Einzelfall Kosten und Strahlenbelastung gegen den Nutzen abgewogen werden und für Patienten mit Risikofaktoren, die sich anhand der Klinik sowie der immunologischen Befunde abzeichnen, vorbehalten werden. Eine Grunddokumentation sollte zur Vergleichsmöglichkeit vorliegen.

Hinsichtlich der Therapie bestand laut Literaturangaben das Problem, dass Patienten und Patientinnen trotz adäquater IVIG-Behandlung Bronchiektasen ausbilden bzw. diese nach Diagnosestellung eine asymptomatische Progredienz zeigen.⁷² Da sich das Design der Studie auf das Follow-up bezüglich voranschreitender Lungenschäden konzentrierte, kann eine mangelnde Awareness nicht die Ursache für die Progredienz sein. Auch die diagnostischen Methoden haben sich bis heute nicht verändert. Außerdem verlief das Fortschreiten der Lungenerkrankung ohne Symptome, ein Zusammenhang mit häufigen Infekten war demnach nicht die Ursache.

Die Ergebnisse dieser Studie stimmten mit den Resultaten der Vergleichsstudie überein.

17 der 23 Patienten und Patientinnen mit Bronchiektasen entwickelten diese nach der Diagnosestellung des COVID unter IVIG-Therapie. Es bestand weder ein Zusammenhang zwischen den IgG-Konzentrationen im peripheren Blut, noch der Infektionsrate der Atemwege mit dem Auftreten der Bronchiektasen bei diesem Risikokollektiv.

Der Zusammenhang von Bronchiektasen mit den Immunologischen Befunden wird im Kapitel 4.3 weiter diskutiert.

⁵⁶ Mogica Martinez, M. D., S. Garcia Lara, et al. (2007)

⁷⁵ Gregersen, S., T. M. Aalokken, et al. (2009)

⁷² Kainulainen, L., M. Varpula, et al. (1999)

Anhand der Kapitel 4.2.4.1 bis 4.2.4.3 werden die grundlegenden Probleme des Respirationstraktes im Rahmen des COVID deutlich. Akute Infektionen der oberen und unteren Atemwege können durch Immunglobulinsubstitution in Kombination mit Antibiotika gut behandelt werden. Chronische Infektionen werden durch das bisherige Therapieregime jedoch nicht optimal versorgt.

Des Weiteren wird deutlich, dass Bronchiektasen aufgrund fehlender Korrelation nicht mehr per se als direkte Folge von Infektionen des Respirationstraktes gesehen werden können, sondern andere Ursachen mit verantwortlich sein müssen.

Darüber hinaus bekommt ein Teil des Patientenkollektivs im Verlauf trotz intensiver Immunglobulin-Substitution und Antibiotika-Therapie Bronchiektasen. Neben der Aufdeckung der Ursache sowie neuer Prädiktionsmarker bei diesem Risikokollektiv besteht möglicherweise der Anspruch eines neuen Behandlungsansatzes über Antibiotika- und IVIG-Therapie hinaus.

4.3 Immunologische Befunde

In diesem Kapitel soll der Zusammenhang zwischen veränderten immunologischen Parametern und dem Auftreten von Sarkoidose-ähnlicher Granulomatose einerseits, als auch mögliche Prädiktionsmarker für das Auftreten von Bronchiektasen diskutiert werden. Dabei wurden die Ergebnisse der beiden Gruppen mit und ohne Sarkoidose-ähnlicher Granulomatose und der Gruppen mit und ohne Bronchiektasen analysiert und verglichen.

4.3.1 Serumkonzentrationen der Immunglobuline und Zahl der CD4-T-Lymphozyten

Bezüglich der CD4-T-Lymphozyten wurde in der Literatur das Vorkommen erniedrigter Zahlen im peripheren Blut bei einem Teil der CVID-Patienten beschrieben.

In einer früheren Studie wurden CVID-Patienten nach der absoluten Anzahl der naiven CD4-Zellen im peripheren Blut in drei Gruppen unterteilt. Zu beachten ist hier, dass die Wertebereiche aller drei Gruppen unterhalb der Normgrenze für CD4-Zellen liegen. In vitro wurde die Funktion zur Sekretion von IgM und IgG überprüft. Alle drei Gruppen hatten einen Defekt in der Sekretion von IgM und IgG, die Anzahl der naiven absoluten CD4-Zellen war vermindert und korrelierte positiv mit den Werten für IgA und IgG im Serum.⁷⁶ Die Ergebnisse zeigten die bereits bekannte Abhängigkeit zwischen CD4-T-Lymphozyten und B-Lymphozyten im Rahmen ihres Reifungsprozesses. Der notwendige Klassenwechsel der B-Lymphozyten zu Plasmazellen bleibt aus, die Produktion von IgM, IgA, IgG, (IgE) findet nicht statt. Dies spiegelte sich anhand der Ergebnisse der Immunglobuline IgA, IgM und IgG im Blut der Patienten und Patientinnen in dieser Studie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose CVID als auch über den gesamten Krankheitsverlauf wider.

Eine andere Studie zeigte, dass bei 25% des Patientenkollektivs ebenfalls ein CD4-T-Lymphozytenmangel vorliegt, der gelegentlich von einer erhöhten CD8-T-Lymphozyten-Zellzahl begleitet wird, mit der Schwierigkeit, die veränderten Laborparameter mit der Klinik zu korrelieren.⁷⁷ In diesem Studienkollektiv lagen 30,3% der Patienten und Patientinnen mit ihren relativen CD4-Zellzahlen und 48,4% mit ihren absoluten CD4-Zellzahlen im peripheren Blut unterhalb der Norm, somit hatten doppelt so viele Patienten und Patientinnen in dieser Studie erniedrigte absolute CD4-T-Lymphozyten. Das Studienkollektiv aus Großbritannien (Webster 2004) war mit N=150 deutlich größer, möglicherweise führten unterschiedliche Analysemethoden zu dem unterschiedlichen Ergebnis.

⁷⁶ Livaditi, O., E. J. Giamarellos-Bourboulis, et al. (2007)

⁷⁷ Webster, A. D. (2004)

Eine weitere Studie beschreibt einen Defekt bei CVID-Patienten vom Typ I auf der Ebene der naiven B-Lymphozyten, die nach in vitro Stimulation mit anti-IgM und IL-2 keine Expression der für die T-B-Zell-Interaktion relevanten Moleküle CD25, CD70 und CD86 zeigen. Nach Stimulation mit autologen CD4-T-Lymphozyten exprimieren die naiven B-Lymphozyten nur CD25.¹⁹ Die Ebene des exakten Störmechanismus war in dieser Studie nicht genau festzulegen, ein Defekt in der T-B-Zellinteraktion bei Patienten und Patientinnen mit Bronchiektasen konnte jedoch deutlich herausgearbeitet werden (Kap. 4.3.4).

4.3.2 Korrelationsanalysen der immunologischen Parameter

Das Bild der erniedrigten CD4-T-Lymphozyten auf der einen Seite und der verminderten Serumkonzentration des IgM auf der anderen Seite ließen einen Zusammenhang bzw. einen Defekt im Bereich der Kooperation zwischen CD4-T-Lymphozyten und naiven IgM/IgD+CD27⁻ B-Zellen mit gestörter Bildung der Memory-B-Zellen und der klassengewechselten Memory-B-Zellen vermuten, dies soll hier weiter diskutiert werden.

Zwischen den CD4-T-Lymphozyten und den Serumkonzentrationen des IgM bestand ein positiver linearer Zusammenhang. Bezüglich der Mittelwerte der relativen und absoluten CD4-Zellzahlen als auch der Werte zum Zeitpunkt null der Erstdiagnose des CVID ließen sich Korrelationen mit den IgM-Konzentrationen null bis zwei Jahre nach Diagnose und den IgM-Mittelwerten auf dem Signifikanzniveau $p=0,05$ nachweisen. Für den Zeitraum ab einem Jahr nach Diagnosestellung konnte keine Korrelation zwischen CD4-T-Lymphozyten und IgM auf dem Signifikanzniveau erreicht werden, da der Stichprobenumfang N von Jahr zu Jahr kleiner wurde.

Der positive lineare Zusammenhang wies auf die gleichsinnige Abhängigkeit der B-Lymphozyten von den CD4-T-Lymphozyten hin. Die Korrelationskoeffizienten r bezüglich der relativen und absoluten CD4-Zellzahlen lagen jeweils unterhalb 0,5, daher musste ein weniger starker Zusammenhang mit den IgM-Werten angenommen werden. Die Bestimmtheitsmaße r^2 bestätigten diese Annahme, da sie sich für beide Untersuchungen jeweils um 0,2 bewegen. Folglich war die Variabilität der IgM-Werte zu 20% durch die CD4-T-Lymphozyten bedingt, der Rest war auf andere Einflussfaktoren zurückzuführen, die in unserem Model nicht berücksichtigt wurden.

¹⁹ Groth, C., R. Drager, et al. (2002)

Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen den CD4-T-Lymphozyten als auch der IgM-Konzentration und den naiven IgM/IgD+CD27-B-Lymphozyten bzw. den IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Zellen bzw. den klassengewechselten IgM/IgD-CD27+B-Lymphozyten untersucht. Aufgrund der wenigen Daten konnte hier kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

4.3.3 Gegenüberstellung der immunologischen Parameter der Patientengruppen mit und ohne Sarkoidose-ähnlicher Granulomatose

Hier sollen die Unterschiede der Anzahl der CD4-T-Lymphozyten im peripheren Blut zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne Sarkoidose-ähnlicher Granulomatose diskutiert werden.

Die Patienten und Patientinnen dieser Studie mit und ohne Sarkoidose-ähnlicher Granulomatose hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID normale relative Zahlen der CD4-T-Lymphozyten.

Die absoluten Zahlen der CD4-T-Lymphozyten im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID lagen im Gegensatz zur Gruppe ohne Sarkoidose-ähnlicher Granulomatose bei der Gruppe mit Sarkoidose-ähnlicher Granulomatose unterhalb des Normbereichs, es lag hier ein signifikanter Unterschied bezüglich der Mittelwerte vor.

In einer größeren Studie wird eine signifikant niedrigere Zahl von CD4-Zellen bei Patienten mit CVID und Sarkoidose beschrieben. In der Studie wurde auch per PCR HHV-8 im Blut der Patienten mit Sarkoidose-ähnlichem Krankheitsbild nachgewiesen, im Gegensatz zu den CVID-Patienten ohne Granulome.⁷⁸ Daher wird HHV-8 als Erreger der Granulomatose diskutiert, der nur bei den CVID-Patienten mit nicht nur humoralem, sondern zusätzlich T-Zell-Defekt zu chronischen Infekten führt. Diese Hypothese würde unsere Daten gut erklären. Ferner lässt sich ableiten, dass erniedrigte absolute CD4-T-Lymphozyten im Blut der Patienten und Patientinnen mit CVID ein Prognosemarker für das Auftreten von Sarkoidose-ähnlicher Granulomatose im Rahmen des CVID darstellen könnten.

⁷⁸ Wheat, W. H., C. D. Cool, et al (2005)

4.3.4 Gegenüberstellung der immunologischen Parameter der Patientengruppen mit und ohne Bronchiektasen

In diesem Abschnitt sollen die Unterschiede der Serumkonzentrationen der Immunglobuline und der CD4-T-Lymphozyten zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne Bronchiektasen diskutiert werden.

In Bezug auf die IgA-Serumkonzentrationen und die IgG-Serumwerte bestand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Bronchiektasen. Die initialen IgG-Konzentrationen haben laut Literaturangaben auch keine prognostische Relevanz.⁵⁹

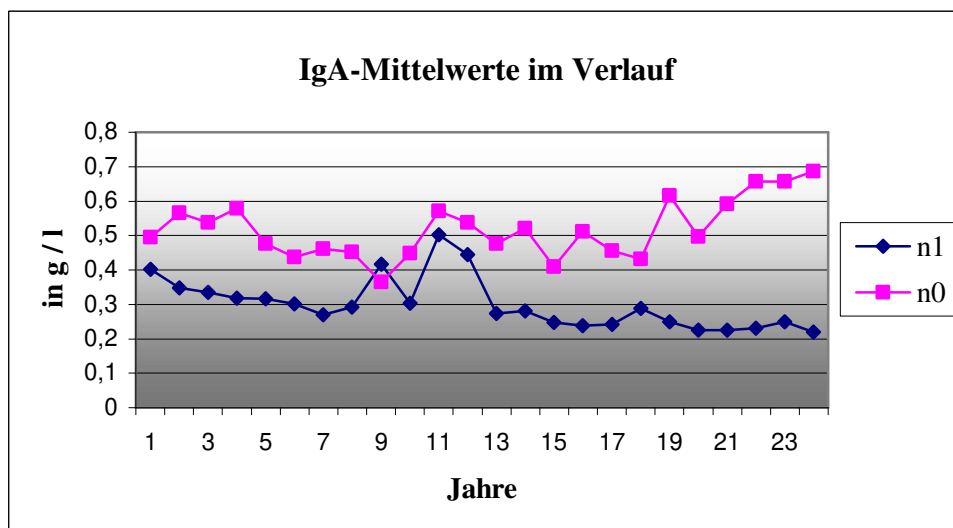


Abbildung 12: Mittelwerte des Serum-IgA der Gruppen n0 (ohne Bronchiektasen) und n1 (mit Bronchiektasen) über den gesamten Beobachtungszeitraum

Bezüglich der Mittelwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum lagen die Mittelwerte des IgA der Gruppe mit Bronchiektasen im peripheren Blut unterhalb der Norm, es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Bronchiektasen.

Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen des IgG über den gesamten Beobachtungszeitraum lagen bei beiden Gruppen ebenfalls weiter unterhalb des Normbereichs, ohne signifikanten Unterschied. Damit war das zu erwartende Ergebnis eines deutlichen Anstiegs der Serumkonzentration des IgG nach Diagnosestellung des CVID gerade bei Patienten mit Bronchiektasen durch s.c. bzw. i.v. IgG-Therapie nicht gegeben. Die Patienten mit Bronchiektasen lagen aber als Folge der IgG-Substitution entsprechend der Empfehlung der

⁵⁹ Chapel, H., M. Lukas, et al. (2008)

ESID⁷⁹ mit den IgG-Konzentrationen bei ca. 7 g/l, die Patienten ohne Bronchiectasen ebenfalls entsprechend der Empfehlungen bei ca. 6 g/l. Die leichte Zunahme der IgG-Konzentration bei den Patienten ohne Bronchiectasen mit mehr als 20 Jahren Beobachtungsdauer dürfte Folge der dann geringen Fallzahl sein.

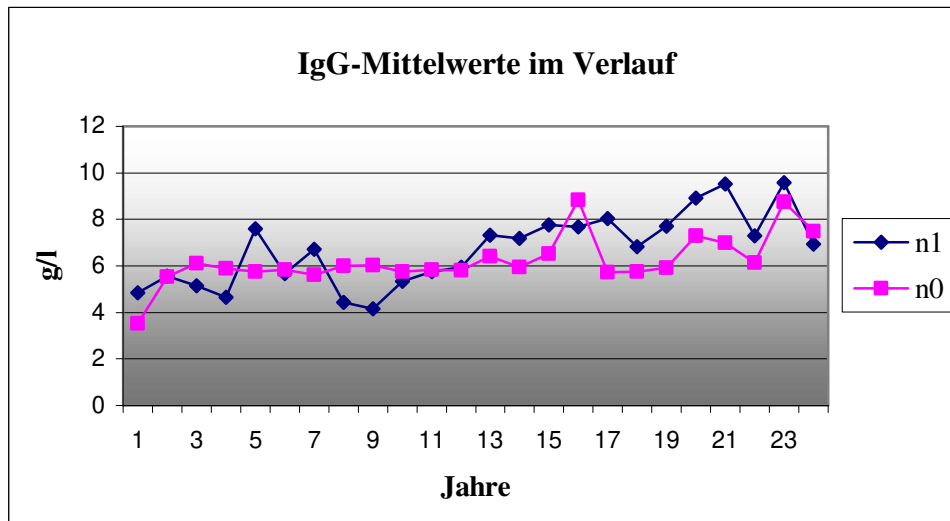


Abbildung 13: Mittelwerte des Serum-IgG der Gruppen n0 (ohne Bronchiectasen) und n1 (mit Bronchiectasen) über den gesamten Beobachtungszeitraum

Dennoch entwickelten sich die Bronchiectasen bei dem Risikokollektiv trotz des eingehaltenen Therapieschemas. Dies wurde bereits in früheren Studien beobachtet, in denen das Auftreten der Bronchiectasen nicht mit der Serumkonzentration des IgG assoziiert war.²⁷ Daher gilt es das Therapieschema, wie bereits in Kap. 4.2.4.3 diskutiert, weiterzuentwickeln. In der Vergleichsstudie von Alachkar konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Bronchiectasen und erniedrigter klassengewechselter Memory-B-Zellen gezeigt werden. Die Pathogenese muss demnach auf einer anderen Ebene, als der IgG-Produktion durch die klassengewechselten Memory-B-Zellen liegen. Auch nachfolgende Studien zeigten, dass klassengewechselte Memory-B-Zellen, charakterisiert durch IgM/IgD-CD27+-Expression, als Hilfsmittel herangezogen werden können, um die Patienten in Risikogruppen einzuteilen. Dabei zeigten die Studien, dass eine reduzierte Anzahl von klassengewechselten Memory-B-Zellen eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen des Respirationstrakts zur Folge hat mit der früheren Entwicklung von Bronchiectasen,²⁶ bzw dass sich bei Fehlen bzw. Erniedrigung von klassengewechselten Memory-B-Zellen häufiger Infektionen des

⁷⁹ Conley, M. E., L. D. Notarangelo, et al. (1999)

²⁷ Alachkar, H., N. Taubenheim, et al. (2006)

²⁶ Vodjani, M., A. Aghamohammadi, et al. (2007)

Respirationstraktes als auch des Gastrointestinaltraktes manifestieren und somit einen Prognosemarker darstellen.²⁵ In beiden Vergleichsstudienkollektiven (Vodjgani und Detkova) hatten jedoch nur 50% der Patienten mit erniedrigten bzw. fehlenden klassengewechselten Memory-B-Zellen auch Bronchiektasen, was die prognostische Wertigkeit trotz der Signifikanz einschränkt.

Bezüglich der absoluten CD4-Zellzahlen hatte die Gruppe der CVID-Patienten mit Bronchiektasen sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des CVID als auch im Verlauf der Erkrankung signifikant niedrigere Werte, als die Gruppe ohne Bronchiektasen.

Diese Ergebnisse bestätigten die Angaben aus der Literatur, dass defekte bzw. verminderte CD4-T-Lymphozyten mit folglich gestörter T-B-Zell-Kooperation als Ursache für die Entstehung des CVID mit berücksichtigt werden müssen.⁸⁰

Auch passten die Resultate der niedrigen absoluten CD4-T-Lymphozyten zum beobachteten IgM-Mangel der Gruppe mit Bronchiektasen. Bezüglich eines Prognosemarkers für schwere respiratorische Infektionen mit der Langzeitkomplikation der Bronchiektasen lag der Fokus unter anderem auf den IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Zellen.⁵³ Eine Funktionsstörung der IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Lymphozyten kann wiederum durch eine defekte Stimulierung durch CD4-T-Lymphozyten hervorgerufen werden.⁸⁰

IgM ist das Produkt der IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Zellen. Umso spannender war der Verlauf der Serumkonzentrationen für IgM bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum mit der Verbindung zum Auftreten der Bronchiektasen, da diese die häufigste Langzeitkomplikation durch sekundäre Keimbesiedlung und Mortalität durch respiratorisches Versagen darstellen:²

Die IgM-Konzentrationen beider Gruppen lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des CVID innerhalb des Normbereichs, es lag kein signifikanter Unterschied vor. Verminderte Serumkonzentrationen von IgM wurden in der Literatur allenfalls als eingeschränktes Diagnose-Kriterium für CVID beschrieben.⁸¹

Über den gesamten Beobachtungszeitraum lagen die IgM-Werte der Gruppe ohne Bronchiektasen mit leichtem Anstieg weiterhin im Normbereich, während die Werte der Gruppe mit Bronchiektasen im Verlauf jedoch bis unter die Normgrenze absanken. Zum

²⁵ Detkova, D., J. de Gracia, et al. (2007)

⁸⁰ Giovannetti, A., M. Pierdominici, et al. (2007)

⁵³ Carsetti, R., M. M. Rosado, et al. (2005)

² Grimbacher, B., K. Warnatz, et al. (2003)

⁸¹ Llobet, M. P., P. Soler-Palacin, et al. (2009)

Zeitpunkt zwei und drei Jahre nach Erstdiagnose des CVID lagen jeweils signifikante Unterschiede bezüglich der IgM-Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Bronchiektasen vor.

Die gemittelten Werte des gesamten Beobachtungszeitraums zeigten ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Bronchiektasen.

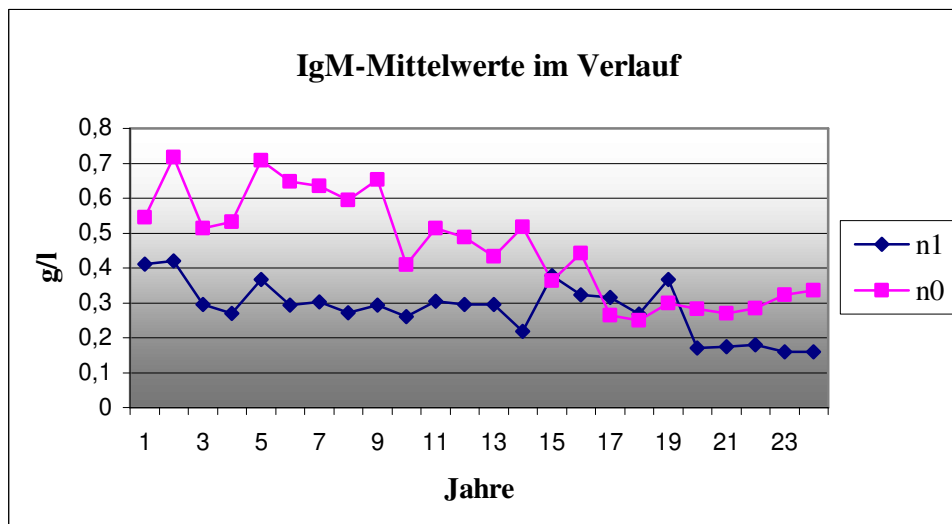


Abbildung 14: Mittelwerte des Serum-IgM der Gruppen n0 (ohne Bronchiektasen) und n1 (mit Bronchiektasen) über den gesamten Beobachtungszeitraum

Die bisherige Annahme, dass ein Defekt auf der Ebene der IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Zellen bei Patienten mit Bronchiektasen besteht,⁵³ konnte insofern bestätigt werden, als diese Störung eine verminderte Produktion von IgM und dessen Nachweis im Serum zur Folge hat, was durch die Ergebnisse dieser Studie deutlich wurde.

⁵³ Carsetti, R., M. M. Rosado, et al. (2005)

Bisherige Studien zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigten klassengewechselten IgM/IgD-CD27+ Memory-B-Lymphozyten und dem Auftreten von Bronchiektasen im Rahmen des CVID, und damit einen Prädiktionsmarker. Das Produkt dieser Zellen, das Immunglobulin G und dessen Konzentration im peripheren Blut, ist Diagnosekriterium des CVID und Ansatzpunkt der Therapie. Anhand der Literatur und im Rahmen dieser Studie konnte jedoch weder eine prognostische Wertigkeit noch eine Vermeidung der Bronchiektasen durch intensive Therapie mit IgG gezeigt werden.

Der in dieser Studie gezeigte signifikante Zusammenhang zwischen erniedrigten absoluten CD4-Zellzahlen mit dem Auftreten von Bronchiektasen beschreibt die Vorstufe der Beobachtungen von Carsetti, der die Assoziation von erniedrigten IgM/IgD+CD27+ Memory-B-Lymphozyten und dem Auftreten der Bronchiektasen, und somit einen weiteren Prognosemarker beschreibt. Das Produkt dieser Zellen ist das Immunglobulin M. Fehlen die CD4-T-Lymphozyten, bleibt die Stimulation der naiven B-Lymphozyten und deren Wandel zu Memory-B-Zellen aus. Durch die mangelnde T-B-Zell-Kooperation vermindern sich die B-Zell-Population sowie deren Produkte allmählich im Verlauf der Erkrankung. Anhand unserer Ergebnisse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erniedrigtem IgM im peripheren Blut und dem Auftreten von Bronchiektasen. Die Kritik von Chapel, dass Bronchiektasen nicht auf einem immunologischen Korrelat beruhen, und die verminderten Memory-B-Zellen nur eine Laborklassifikation mit fraglicher klinischer Relevanz liefern, kann durch unsere Ergebnisse angezweifelt werden.

In dieser Studie zeichnet sich mit dem IgM folglich ein einfach aus dem Serum bestimmbarer Prognosemarker für die Entwicklung von Bronchiektasen im Rahmen des CVID ab. Anhand der Ergebnisse wurde deutlich, dass nicht nur die IgM-Konzentration im Blut zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des CVID entscheidend ist, sondern dass der Verlauf genau beobachtet werden muss, da sich der Wert einerseits stabilisieren kann, aber entsprechend der Risikogruppe mit Bronchiektasen während des Krankheitsverlauf abfallen kann.

Bei den Patienten mit niedrigem Serum-IgM könnten in der Erstabklärung des CVID bereits CTs des Thorax erfolgen, um Bronchiektasen früh zu erkennen. Bei den Patienten mit beginnenden Bronchiektasen könnten frühzeitig prophylaktische Antibiotikatherapien erfolgen und es könnte gegebenenfalls in Studien evaluiert werden, ob die Substitution von Immunglobulinpräparaten, die zusätzlich zum IgG auch IgM enthalten (wie z.B. Pentaglobin) zu einer Verlangsamung der Progredienz der Bronchiektasen führt.

5. Zusammenfassung

CVID (Common variable Immunodeficiency) ist der zweithäufigste primäre Immundefekt mit einer Prävalenz von 1:25.000 bis 1:50.000. Er zeichnet sich durch einen Mangel an Immunglobulinen, insbesondere IgG, im Serum aus. Dieser Mangel bestimmt das variable klinische Erscheinungsbild. Die Pathogenese des humoralen Immundefekts konnte bisher nicht einheitlich geklärt werden.

Hauptkomplikationen des Immundefekts sind Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes sowie die Ausbildung von Bronchiektasen, die die Prognose und die Lebenserwartung der CVID-Patienten deutlich einschränken. Eine Störung der T- und B-Lymphozyten-Kooperation während der Entwicklung von naiven IgM/IgD+CD27⁻ B-Zellen zu IgM/IgD+CD27⁺ Memory-B-Zellen bzw. zu klassengewechselten antikörperproduzierenden IgM/IgD-CD27⁺ Memory-B-Zellen wird in der Literatur als Ursache diskutiert.

Ziel dieser Arbeit war die Detektion von Prognosemarkern für das Auftreten von Bronchiektasen im Rahmen des CVID anhand einer statistischen Analyse der bestehenden Befunddokumentation, des Weiteren wurde die langjährige klinische Erfahrung mit den von 15.06.1976 bis zum 01.04.2007 89 an der MHH behandelten 89 Patienten untersucht.

Bei 23 Patienten und Patientinnen entwickelten sich während des Krankheitsverlaufs trotz Therapie durch Immunglobulin G-Substitution Bronchiektasen. Es zeigte sich jedoch keine Korrelation mit der Infektionsrate der Atemwege, was eine weitere Ursache für die Entstehung vermuten ließ. Bei der Analyse der immunologischen Befunde zeigte sich ein signifikanter Mangel des Immunglobulin M als auch der absoluten CD4-T-Lymphozyten im Blut dieser Patienten. Die Korrelation der CD4-T-Lymphozyten mit IgM bestätigte eine Störung im Rahmen des Reifungsprozesses der B-Lymphozyten, obgleich keine Korrelation mit der erniedrigten B-Lymphozyten-Population aufgrund zu niedriger Fallzahlen nachgewiesen werden konnte.

In Zukunft könnte die einfache Bestimmung des IgM im Serum als Prognosemarker für die Entstehung von Bronchiektasen im Rahmen des CVID herangezogen werden.

Außerdem wäre eine Aufnahme der IgM-Substitution in das bisherige Therapieregime zusätzlich zu IgG eine Option zur Verbesserung der pulmonalen Situation dieser Patienten.

Zur Evaluation könnten sich daraus neue Fragestellungen für nachfolgende Studien entwickeln.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Ohm-Laursen, L., L. Schjebel, et al. (2005). "Normal ICOS, ICOSL and AID alleles in Danish patients with common variable immunodeficiency." Scand J Immunol **61**(6): 566-74
- (2) Grimbacher, B., K. Warnatz, et al. (2003) "Der variable Immundefekt (Common variable Immunodeficiency; CVID) Ein Leitfaden von und für Ärzte, Patienten und Angehörige"
- (3) Blanco-Quiros, A., P. Solis-Sanchez, et al. (2006) "Common variable immunodeficiency. Old questions are getting clearer." Allergol Immunopathol (Madr) **34**(6): 263-75
- (4) Llobet, M. P., J. M. Bertran, et al. (2002) "[Common variable immunodeficiency in children]". Allergol Immunopathol (Madr) **30**(1): 42-6
- (5) Salzer, U. and B. Grimbacher, et al. (2006) "Common variable immunodeficiency: The power of co-stimulation" Semin Immunol **18**(6): 337-46
- (6) Swierkot, J., A. Lewandowicz-Uszynska, et al. (2006). "Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy." Clin Rheumatol **25**(1): 92-4
- (7) Cunningham-Rundles, C. and C. Bodian (1999). "Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients." Clin Immunol **92**(1): 34-48
- (8) Brandau, A. G., Jr. and C. A. Gilbert (2007). "Common variable Immunodeficiency: an uncommon disease with high mortality." J Insur Med **39**(2): 71-7
- (9) Di Renzo, M., A. L. Pasqui, et al. (2004). "Common variable immunodeficiency: a review." Clin Exp Med **3**(4): 211-7
- (10) Janeway jr., C.A., P.Travers, M. Walport, M. Shlomchik (2002). Immunologie, 5. Auflage, Heidelberg, Berlin, Spektrum Akad. Verl. 2002, Kapitel 9.3, Seite 372
- (11) Rezaei, N., A. Aghamohammadi, et al. (2008): "T-helper 1 and 2 cytokine assay in patients with common variable immunodeficiency." J Investig Allergol Clin Immunol **18**(6): 449-53
- (12) Janeway jr., C.A., P.Travers, M. Walport, M. Shlomchik (2002). Immunologie, 5. Auflage, Heidelberg, Berlin, Spektrum Akad. Verl. 2002, Kapitel 9.4, Seite 373-4
- (13) Viallard, J. F., F. Camou, et al. (2005). "Altered dendritic cell distribution in patients with common variable immunodeficiency." Arthritis Res Ther **7**(5): R1052-5

-
- (14) Cunningham-Rundles, C. and L. Radigan (2005). "Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency." Clin Immunol **115**(2): 147-53
- (15) Yong, P.F., U. Salzer et al. (2009). "The role of costimulation in antibody deficiencies: ICOS and common variable immunodeficiency." Immunol Rev **229**(1): 101-13
- (16) Takahashi, N., K. Matsumoto, et al. (2009). "Impaired CD4 and CD8 effector function and decreased memory T cell populations in ICOS-deficient patients." J Immunol **182**(9): 5515-27
- (17) Bacchelli, C., S. Buckridge, et al. (2007). "Translational mini-review series on immunodeficiency: molecular defects in common variable immunodeficiency." Clin Exp Immunol **149**(3): 401-9
- (18) Haimila K., E. Einarsdottir, et al. (2009). "The shared CTLA4-ICOS risk locus in celiac disease, IgA deficiency and common variable immunodeficiency." Genes Immun **10**(2): 151-61
- (19) Groth, C., R. Drager, et al. (2002). "Impaired up-regulation of CD70 and CD86 in naive (CD27-) B cells from patients with common variable immunodeficiency (CVID)." Clin Exp Immunol **129**(1): 133-9
- (20) Denz, A., H. Eibel, et al. (2000). "Impaired up-regulation of CD86 in B cells of "type A" common variable immunodeficiency patients." Eur J Immunol **30**(4): 1069-77
- (21) Rezaei, N., A. Aghamohammadi, et al. (2009). "Cytokine Gene Polymorphisms in Common Variable Immunodeficiency." Int Arch Allergy Immunol **150**(1): 1-7
- (22) Schaffer, A. A., J. Pfanstiel, et al. (2006). "Analysis of families with common variable immunodeficiency (CVID) and IgA deficiency suggests linkage of CVID to chromosome 16q." Hum Genet **118**(6): 725-9
- (23) Litzmann J., T. Freiburger, et al. (2008). "Mannose-binding lectin gene polymorphic variants predispose to the development of bronchopulmonary complications but have no influence on other clinical and laboratory symptoms or signs of common variable immunodeficiency." Clin Exp Immunol **153**(3): 324-30
- (24) Fevang, B., A. Yndestad, et al. (2009). "Chemokines and common variable immunodeficiency; possible contribution of the fractalkine system (CX3CL1/CX3CR1) to chronic inflammation." Clin Immunol **130**(2): 151-61
- (25) Detkova, D., J. de Gracia, et al. (2007). "Common variable immunodeficiency: association between memory B cells and lung diseases." Chest **131**(6): 1883-9

- (26) Vodjgani, M., A. Aghamohammadi, et al. (2007). "Analysis of class-switched memory B cells in patients with common variable immunodeficiency and its clinical implications." J Investig Allergol Clin Immunol **17**(5): 321-8
- (27) Alachkar, H., N. Taubenheim, et al. (2006). "Memory switched B cell percentage and not serum immunoglobulin concentration is associated with clinical complications in children and adults with specific antibody deficiency and common variable immunodeficiency." Clin Immunol **120**(3): 310-8
- (28) Cadranel, J., D. Bouvry, et al. (2003). "[Respiratory manifestations of common variable immunodeficiency in adults]." Rev Mal Respir **20**(1 Pt 1): 126-33
- (29) Urschel, S., L. Kayikci, et al. (2009). "Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation." J Pediatr **154**(6): 888-94
- (30) Khodadad, A., A. Aghamohammadi, et al. (2007). "Gastrointestinal Manifestations in Patients with Common Variable Immunodeficiency." Dig Dis Sci **52**(11): 2977-2983
- (31) Kalha, I. and J. H. Sellin (2004). "Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract." Curr Gastroenterol Rep **6**(5): 377-83
- (32) Onbasi, K., F. Gunsar, et al. (2005). "Common variable immunodeficiency (CVID) presenting with malabsorption due to giardiasis." Turk J Gastroenterol **16**(2): 111-3
- (33) Mannon, P. J., I. J. Fuss, et al. (2006). "Excess IL-12 but not IL-23 accompanies the inflammatory bowel disease associated with common variable immunodeficiency." Gastroenterology **131**(3): 748-56
- (34) Bastlein, C., R. Burlefinger, et al. (1988). "Common variable immunodeficiency syndrome and nodular lymphoid hyperplasia in the small intestine." Endoscopy **20**(5): 272-5
- (35) Alonso Falcon, F., R. Codoceo Alquinta, et al. (1999). "Study of gastrointestinal polypeptides controlling gastric acid secretion in patients with primary antibody deficiency." Rev Esp Enferm Dig **91**(1): 54-60
- (36) Zullo, A., A. Romiti, et al. (1999). "Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency." Gut **45**(1): 77-81
- (37) Pavic, M., P. Seve, et al. (2005). "[Common variable immunodeficiency with autoimmune manifestations: study of nine cases; interest of a peripheral B-cell compartment analysis in seven patients]." Rev Med Interne **26**(2): 95-102
- (38) Knight, A. K. and C. Cunningham-Rundles (2006). "Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency." Autoimmun Rev **5**(2): 156-9

-
- (39) Cunningham-Rundles, C. (2002). "Hematologic complications of primary immune deficiencies." Blood Rev **16**(1): 61-4
- (40) Fevang, B., J. Eugen-Olsen, et al. (2009). "Enhanced levels of urokinase plasminogen activator and its soluble receptor in common variable immunodeficiency." Clin Immunol **131**(3): 438-46
- (41) Yu, G. P., D. Chiang, et al. (2009). "Regulatory T cell dysfunction in subjects with common variable immunodeficiency complicated by autoimmune disease." Clin Immunol **131**(2): 240-53
- (42) Uluhan, A., D. Sager, et al. (1998). "Juvenile rheumatoid arthritis and common variable hypogammaglobulinemia." J Rheumatol **25**(6): 1205-10
- (43) Pipitone, N., A. Fioravanti, et al. (2001). "[Articular involvement in the course of hypogammaglobulinemia]." Recenti Prog Med **92**(1): 63-7
- (44) Mellekjær, L., L. Hammarström, et al. (2002). "Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study." Clin Exp Immunol **130**(3): 495-500
- (45) Cunningham-Rundles, C., D. L. Cooper, et al. (2002). "Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency." Am J Hematol **69**(3): 171-8
- (46) Quiding-Jarbrink, M., P. Sundström, et al. (2009). "Decreased IgA antibody production in the stomach of gastric adenocarcinoma patients." Clin Immunol **131**(3): 463-71
- (47) Kainulainen, L., J. Nikoskelainen, et al. (1999). "Viruses and bacteria in bronchial samples from patients with primary hypogammaglobulinemia." Am J Respir Crit Care Med **159**(4 Pt 1): 1199-204
- (48) Busse, P. J., S. Farzan, et al. (2007). "Pulmonary complications of common variable immunodeficiency." Ann Allergy Asthma Immunol **98**(1): 1-8, quiz 8-11, 43
- (49) Leiba, A., S. Apter, et al. (2004). "Acute respiratory failure in a patient with sarcoidosis and immunodeficiency - an unusual presentation and a complicated course." Lung **182**(2): 73-7
- (50) Morimoto, Y. and J. M. Routes, (2005). "Granulomatous disease in common variable immunodeficiency." Curr Allergy Asthma Rep **5**(5): 370-5
- (51) Sutor, G. and H. Fabel (2000). "Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. A case of a malignant course of sarcoidosis in conjunction with severe impairment of the cellular and humoral immune system." Respiration **67**(2): 204-8

-
- (52) Mattuci, A., O. Rossi, et al. (2002). "[Sarcoidosis-like] granulomatous disease in patients with common variable hypogammaglobulinemia." Ann Ital Med Int **17**(2): 108-16
- (53) Carsetti, R., M. M. Rosado, et al. (2005). "The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency." J Allergy Clin Immunol **115**(2): 412-7
- (54) Schejbel, L., H. Marquart, et al. (2005). "Deficiency of somatic hypermutation of immunoglobulin G transcripts is a better predictor of severe respiratory tract infections than lack of memory B cells in common variable immunodeficiency." J Clin Immunol **25**(4): 392-403
- (55) Gustafson, R., A. Gardulf, et al. (2008). "Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies." Clin Exp Immunol **152**(2): 274-9
- (56) Mogica Martinez, M. D., S. Garcia Lara, et al. (2007). "[Neuropathies in patients with primary immunodeficiencies in treatment with intravenous gammaglobulin]." Rev Allerg Mex **54**(1): 14-9
- (57) Kopecky, O., S. Lukesova, et al. (2006). "[Late complications of chronic respiratory infections in patients with common variable immunodeficiency]." Vnitr Lek **52**(11): 1021-9
- (58) Quinti, I., A. Soresina, et al. (2007). "Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency." J Clin Immunol **27**(3): 308-16
- (59) Chapel, H., M. Lukas, et al. (2008). "Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes." Blood **112**(2): 277-86
- (60) Zhang, J., R. Sun, et al. (2007). "Human prolactin promotes human secondary immunoglobulin response in human/SCID mouse chimeras." Clin Vaccine Immunol **14**(1): 60-4
- (61) Atarod, L., A. Raissi, et al. (2003). "A Review Of Gastrointestinal Disorders In Patients With Primary Antibody Immunodeficiencies During A 10-Year Period (1990-2000), In Children Hospital Medical Center." Iran J Allergy Asthma Immunol **2**(2): 75-79

- (62) de Weerth, A., A. Gocht, et al. (2002). "Duodenal nodular lymphoid hyperplasia caused by giardiasis infection in a patient who is immunodeficient." Gastrointest Endosc **55**(4): 605-7
- (63) Ramyar, A., A. Aghamohammadi, et al. (2008). "Presence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and and autoimmune hemolytic anemia in the patients with common variable immunodeficiency." Iran J Allergy Asthma Immunol **7**(3): 169-75
- (64) Wang, J. and C. Cunningham-Rundles (2005). "Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID)." J Autoimmun **25**(1): 57-62
- (65) Eibl, M. M. And H. M. Wolf (1995). "Common variable immunodeficiency: clinical aspects and recent progress in identifying the immunological defect(s)." Folia Microbiol (Praha) **40**(4): 360-6
- (66) Spyridakou, C., S. Berry, et al. (2007). "Common variable immunodeficiency syndrome: a difficult diagnostic problem." J Laryngol Otol: 1-3
- (67) Martinez Garcia, M. A., M. D. De Rojas, et al. (2001). "Respiratory disorders in common variable immunodeficiency." Respir Med **95**(3): 191-5
- (68) Rose, M. A., R. Schubert, et al. (2006). "Immunoglobulins and inflammatory cytokins in nasal secretions in humoral deficiencies." Laryngoscope **116**(2): 239-44
- (69) Favre, O., A. Leimgruber, et al. (2005). "Intravenous immunoglobuline replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immune deficiency." Allergy **60**(3): 385-90
- (70) Fasano, M. B., K. E. Sullivan, et al. (1996). "Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature." Medicine (Baltimore) **75**(5): 251-61
- (71) Mrusek, S., A. Marx, et al. (2004). "Development of granulomatous common variable immunodeficiency subsequent to infection with toxoplasma gondii." Clin Exp Immunol **137**(3): 578-83
- (72) Kainulainen, L., M. Varpula, et al. (1999). "Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia." J Allergy Clin Immunol **104**(5): 1031-6
- (73) Popa, V. (1994). "Airway obstruction in adults with recurrent respiratory infections and IgG deficiency." Chest **105**(4): 1066-72

-
- (74) Bondioni, M. P., M. Duse, et al. (2007). "Pulmonary and sinusal changes in 45 patients with primary immunodeficiencies: computed tomography evaluation." J Comput Assist Tomogr **31**(4): 620-8
- (75) Gregersen, S., T. M. Aalokken, et al. (2009). "High resolution computed tomography and pulmonary function in common variable immunodeficiency." Respir Med **103**(6): 873-80
- (76) Livaditi, O., E. J. Giamarellos-Bourboulis, et al. (2007). "Grouping of patients with common variable immunodeficiency based on immunoglobulin biosynthesis: Comparison with a classification system on CD4-naive cells." Immunol Lett.
- (77) Webster, A. D. (2004). "Clinical and Immunological Spectrum of Common Variable Immunodeficiency (CVID)." Iran J Allergy Asthma Immunol **3**(3): 103-13
- (78) Wheat, W. H., C. D. Cool, et al (2005). "Possible role of human herpes virus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency." J Exp Med **202**(4): 479-84
- (79) Conley, M. E., L. D. Notarangelo, et al. (1999) "Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies)." Clin Immunol **93**(3): 190-7
- (80) Giovannetti, A., M. Pierdominici, et al. (2007). "Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency." J Immunol **178**(6): 3932-43
- (81) Llobet, M. P., P. Soler-Palacin, et al. (2009). "Common variable immunodeficiency: 20-yr experience at a single centre." Pediatr Allergy Immunol **20**(2): 113-8

7. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn PD Dr. med. Torsten Witte, meinem Doktorvater, der durch die hervorragende und geduldige Betreuung sowie die schnell erfolgten Korrekturen das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht hat.

Herrn Prof. Dr. med. Reinhold E. Schmidt für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu können.

Den Mitarbeiterinnen der Immunologischen Ambulanz, besonders Frau Exner, die mir unermüdlich Woche für Woche beim Heraussuchen der Akten geholfen hat.

Frau Jana Prokein für die hilfreiche Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Meiner Familie, v.a. Mama, Jan und Torsten, als auch meinen Freunden für die offenen Ohren, das Verständnis, die Ermunterungen und die Motivation, diese Arbeit so schreiben zu können.

8. Lebenslauf

Name: Johanna Frede
Geburtsdatum: 27.10.1982
Geburtsort: Gifhorn
Familienstand: ledig

Schulbildung

1989-1993: Grundschule I Sarstedt
1993-1995: Orientierungsstufe Sarstedt
1995-2002: Gymnasium Sarstedt
Mai 2002: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/2002-05/2009: Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover
09/2004: Ärztliche Vorprüfung
08/2005-04/2006: Austauschprogramm ERASMUS an der Cardiff University College of Medicine
03/2008-01/2009: Praktisches Jahr
05/2009: Ärztliche Prüfung
seit 01/2007: Anfertigung der Doktorarbeit „Common variable Immunodeficiency: Prävalenz und Prädiktion von Bronchiektasen und anderen Komplikationen“ in der Abteilung für Immunologie und Rheumatologie der Medizinischen Hochschule Hannover

Berufliche Tätigkeit

seit 09/2009 Anstellung als Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin im Evangelischen Krankenhaus Mettmann GmbH

9. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel: „Common variable Immunodeficiency: Prävalenz und Prädiktion von Bronchiektasen und anderen Komplikationen“ in der Klinik für Immunologie und Rheumatologie unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Torsten Witte ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Hannover, 15.09.2009