

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Reinhardt

## **Das GOOD Syndrom.**

**Analyse von 94 Patientenberichten unter klinischen, immunologischen,  
histologischen und genetischen Aspekten.**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Birgit Höptner  
aus  
Karlsruhe  
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. H. Belohradsky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Ortrud Steinlein  
PD Dr. med. David Vöhringer

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: -

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2010

Meinen Eltern.

<b>1. Einleitung und Fragestellung .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Geschichte des GOOD Syndroms .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Definitionen.....</b>	<b>9</b>
3.1.    Klassifikation .....	9
3.2.    Definitionen des GOOD Syndroms in der Literatur .....	9
3.2.1.    Spektrum der klinischen und laborchemisch/immunologischen Phänotypen ..	10
3.3.    Versuch einer eigenen Definition.....	11
<b>4. Bedeutung des Thymus für die Entwicklung der T-Zell-Immunität .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Methoden der Literatursuche und –auswertung.....</b>	<b>19</b>
<b>6. Patientenerfassung .....</b>	<b>21</b>
<b>7. Systematik der Patientendaten .....</b>	<b>22</b>
7.1.    Publikation; Alter; Geschlecht; Herkunftsland und Erstsymptome .....	22
7.2.    Assoziierte Erkrankungen; Histologie des Thymoms; Zeitraum und sonstige Symptome/Befunde .....	27
7.3.    Erreger; Lokalisation, betroffene Organe/Gewebe; Thymektomie und Knochenmarksbiopsie .....	32
7.4.    Therapie, Prognose und Todesursache(n) .....	37
7.5.    Erythrozyten; Hämoglobin; Thrombozyten; CRP und BSG.....	42
7.6.    Leukozyten; Lymphozyten; T-Zellen; B-Zellen; CD4; CD8 und CD4/ CD8-T-Zell- Ratio .....	46
7.7.    CD2; CD3; CD5; CD7; CD19; CD20; CD21 und CD57.....	49
7.8.    Serumproteine; Albumin; $\gamma$ -Globuline; IgG; IgA; IgM; IgD und IgE.....	53
7.9.    Familienanamnese .....	56
<b>8. Ergebnisse .....</b>	<b>60</b>
8.1.    Herkunft und unveränderliche Patientendaten .....	60
8.1.1.    Herkunftsland .....	60
8.1.2.    Alter .....	61
8.1.3.    Geschlecht.....	62
8.2.    Klinik.....	63
8.2.1.    Symptome und Befunde .....	63
8.2.1.1.    Erstsymptome und -befunde .....	63
8.2.1.2.    Weitere Symptome und Befunde.....	65
8.2.2.    Infektionen.....	68
8.2.2.1.    Erreger .....	68

8.2.2.2.	Lokalisation, betroffene Organe/Gewebe.....	70
8.2.2.3.	Opportunistische Infektionen.....	71
8.3.	Extrathymische Erkrankungen .....	72
8.3.1.	Autoimmunerkrankungen in Assoziation mit dem GOOD Syndrom .....	72
8.3.2.	Agranulozytose .....	72
8.4.	Histologie des Thymoms beim GOOD Syndrom .....	73
8.4.1.	Histologische Klassifikation.....	73
8.4.2.	Histologische Befunde.....	74
8.4.3.	Molekularbiologische/immunologische Zelldifferenzierungen.....	74
8.5.	Diagnostische Maßnahmen .....	75
8.5.1.	Labor.....	75
8.5.2.	Radiologie und bioptische Sicherung des Thymoms .....	75
8.5.3.	Knochenmarksbiopsie.....	76
8.6.	Therapie.....	77
8.6.1.	Überblick über die Therapieversuche.....	77
8.6.2.	Antiinfektiva: Antibiotika, Virustatika und Antimykotika.....	78
8.6.3.	Immunglobulinsubstitution.....	79
8.6.4.	Glukokortikoide.....	80
8.6.5.	Immunsuppressive Medikamente .....	81
8.6.6.	Zytostatika und Strahlentherapie .....	81
8.6.7.	Sonstige Medikamente und Behandlungen .....	82
8.7.	Thymektomie .....	82
8.8.	Zeitliche Abfolge von Thymomdiagnose und Infektionen .....	83
8.9.	Prognose .....	85
8.9.1.	Unbehandelter Verlauf der Erkrankung.....	87
8.9.2.	Verlauf unter Therapie.....	88
8.9.3.	Todesursachen .....	88
8.10.	Familienanamnese .....	89
8.11.	Labordaten.....	90
8.11.1.	Erythrozyten .....	90
8.11.2.	Hämoglobin .....	90
8.11.3.	Thrombozyten.....	91
8.11.4.	Leukozyten .....	91
8.11.4.1.	Leukozyten absolut.....	91

8.11.4.2. Lymphozyten absolut.....	92
8.11.4.2.1. B-Lymphozyten.....	93
8.11.4.2.1.1. CD19-Zellen.....	93
8.11.4.2.1.2. CD20-Zellen.....	94
8.11.4.2.2. T-Lymphozyten.....	94
8.11.4.2.2.1. CD4-Zellen.....	95
8.11.4.2.2.2. CD8-Zellen.....	95
8.11.4.2.2.3. CD4/CD8-T-Zell-Ratio .....	96
8.12. Serumproteine .....	96
8.12.1. Gesamtprotein.....	96
8.12.2. Albumin .....	97
8.12.3. $\gamma$ -Globuline .....	97
8.12.4. Immunglobuline.....	98
8.12.4.1. IgG .....	98
8.12.4.2. IgA .....	98
8.12.4.3. IgM .....	99
8.12.4.4. IgD .....	99
8.12.4.5. IgE.....	100
8.13. Sonstige Labordaten .....	100
<b>9. Genetik .....</b>	<b>101</b>
9.1. Karyotyp.....	101
9.2. Molekulargenetische Befunde.....	101
<b>10. Beschreibung eigener Beobachtungen.....</b>	<b>102</b>
<b>11. Diskussion .....</b>	<b>108</b>
<b>12. Zusammenfassung.....</b>	<b>118</b>
<b>13. Literatur .....</b>	<b>120</b>
<b>14. Lebenslauf .....</b>	<b>132</b>
<b>15. Danksagung.....</b>	<b>133</b>

## 1. Einleitung und Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wird die seltene Assoziation von Immundefizienz und Thymom, auch bekannt als GOOD Syndrom (GS), vorgestellt, welche 1954 erstmalig durch den US-amerikanischen Pädiater und Immunologen Robert A. GOOD beschrieben wurde [118]. GOOD schilderte einen erwachsenen Patienten, bei dem ein Thymom in Verbindung mit einer Hypogammaglobulinämie vorlag und charakterisierte diesen Symptomenkomplex [112]. Die beiden Säulen, auf die sich die Diagnose GOOD Syndrom stützt, sind die typische Klinik und die typischen Laborwerte. Klinisches Charakteristikum ist eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber opportunistischen Infektionen mit bekapselten Bakterien, sowie fakultativ pathogenen Viren und Pilzen [71], welche hauptsächlich im Bereich der Atemwege lokalisiert sind (ca. 1/3 der Patienten). Der Tumor des Thymus, als weiteres klinisches Merkmal, wird bei einem Großteil der Betroffenen zufällig entdeckt und in ca. 2/3 der Fälle operativ behandelt. Die Infektionen folgen nach Wochen oder auch Jahren [123], und oft wird der Zusammenhang zwischen Thymom und Immunschwäche erst spät erkannt. Laborchemische Untersuchungen beschrieben die B-Zell-bedingte Hypogammaglobulinämie als den zweiten Pfeiler der Diagnose GOOD Syndrom. Aber auch numerische und funktionelle T-Zelldefekte kommen in Verbindung mit dem GOOD Syndrom vor [71].

Viele der Patienten versterben an therapieresistenten Organ- oder systemischen Infektionen [6], [158]. Durch das geschwächte Immunsystem wird die Lebenserwartung herabgesetzt.

Das GOOD Syndrom wird in dieser Arbeit vorgestellt und die in der Literatur erfassten Patientendaten werden ausgewertet. Besondere Aufgabenstellungen sind, molekulargenetische Aspekte herauszuarbeiten und Familienanamnesen zu beachten. Auf Klinik, Tumorpathologie, Labor und andere wichtige Patientendaten, sowie diagnostische und therapeutische Möglichkeiten, wird ausführlich eingegangen. Da sich herausstellte, dass die Definition des GOOD Syndroms in der Literatur nicht einheitlich ist [154], [159] und fast jede Publikation andere definierende Eigenschaften annimmt, wird der Versuch einer eigenen Definition unternommen. Es werden außerdem die Krankheitsgeschichten von drei Patienten berücksichtigt, die im Dr. von Haunerschen Kinderspital, bzw. im Klinikum Großhadern vorstellig wurden. Diese Patienten werden in einem eigenen Kapitel beschrieben.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine Zusammenfassung der vielen Teilaspekte in den herangezogenen Publikationen zu bieten, um durch einen ausführlicheren Überblick Ansatzpunkte zur Pathophysiologie bzw. Ätiologie der seltenen, aber entwicklungsgeschichtlich wichtigen Erkrankung zu gewinnen.

## 2. Geschichte des GOOD Syndroms

- 1952** Odgen **Bruton** veröffentlicht die Krankheitsgeschichte eines achtjährigen Jungen, bei dem schwere rezidivierende Infektionen [118] aufgrund einer Agammaglobulinämie vorliegen [15]. Diese Publikation stößt das Interesse an der Erforschung anderer Immundefizienzen an [118]. **GOOD** tritt, ebenfalls durch diesen Artikel motiviert, den Beweis seiner vor Jahren gefassten Theorie an, dass Patienten mit Agammaglobulinämie keine Plasmazellen ausbilden können [112]. Es gelingt ihm, diese Annahme zu belegen [112].
- 1953** Robert A. **GOOD** wird durch seinen Kollegen Richard **Varco** zur Konsultation eines 54 Jahre alten Patienten hinzugezogen. Die Vorgeschichte des Patienten enthält Angaben über eine Thymektomie [120], sowie das Vorliegen einer Agammaglobulinämie [112]. Der Patient leidet zudem seit acht Jahren unter rezidivierenden Pneumonien und einer außerordentlich hohen Infektionsanfälligkeit [120]. Ab diesem Zeitpunkt beschäftigt sich **GOOD** mit der Rolle des Thymus für das Immunsystem [112].
- 1954** **GOODs** Artikel über ein neues Syndrom wird publiziert. Das Krankheitsbild trägt von nun an seinen Namen: „**GOOD Syndrom: Thymom mit Immundefizienz**“ [71], [112].
- 1956** Experimente an thymektomisierten Kaninchen durch **GOODs** Laborpartner **Zak** bis  
**1957** und **MacLean**. Die Kaninchen sind nach der Thymektomie nicht mehr in der Lage, ein normal funktionierendes Immunsystem zu entwickeln. Dem Thymus wird nach Abschluss dieser Experimente eine entscheidende Rolle für den Aufbau des Immunsystems zugeschrieben [120].
- 1973** Aufnahme des **GOOD Syndroms** in die Liste der möglicherweise vererbaren Immundefizienzen [23].
- 1999** Die internationale Union immunologischer Gesellschaften (IUIS) klassifiziert das **GOOD Syndrom** als eine der primären Immundefizienzkrankheiten [119].
- 2005** Erkenntnisse über den so genannten TACI-Gendefekt durch **Salzer** et al. [136], der in Zusammenhang mit dem variablen Immundefektsyndrom steht, führen zu Annahmen, einem möglichen genetischen Hintergrund des GOOD Syndroms und somit der Ätiologie näher zu kommen. Diese Vermutungen lassen sich jedoch nicht bestätigen.



### **3. Definitionen**

Eine eindeutige Definition des GOOD Syndroms, bzw. eine Beschreibung der Erkrankung, die sich auf einheitliche Charakteristika stützt, ist bis zum Abschluss dieser Arbeit (Dezember 2007) nicht publiziert worden [71], [154], [159]. Die ausgewerteten Patientenberichte stützen sich auf Angaben über Klinik und Laborparameter, die sich im Laufe der Jahre seit der Erstbeschreibung durch Robert GOOD stets erweitert haben. Zusätzlich durch die Zunahme der labortechnischen Möglichkeiten kam es zu einer Erweiterung der Angaben, die zur Definition des GOOD Syndroms herangezogen werden.

#### **3.1. Klassifikation**

Das GOOD Syndrom wurde als eine der primären Immundefizienzen des Menschen klassifiziert [119]. Es ist somit als eine eigene Erkrankung anzusehen und nicht als zugehörig zum variablen Immundefektsyndrom (common variable immunodeficiency, CVID) [119]. Der genetische Hintergrund wurde als multifaktoriell, unbekannt, bzw. nicht vorhanden postuliert [23].

#### **3.2. Definitionen des GOOD Syndroms in der Literatur**

Das GOOD Syndrom ist in der Literatur beschrieben als:

- eine humorale Immundefizienz mit Thymom [115].
- eine erworbene Immundefizienz, charakterisiert durch Hypogammaglobulinämie und dem Vorhandensein eines Thymoms [58].
- eine Immundefizienz assoziiert mit einem Thymom und T- und/oder B-Zell-Defekten [123].
- ein kombinierter Immundefekt (humoral und zellulär), charakterisiert durch B-Zell-Lymphopenie, CD4+-Lymphopenie und einer inversen CD4/CD8-T-Zell-Ratio, der mit einem Thymom assoziiert ist [158].
- eine Thymom-assoziierte Immundefizienz mit Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bronchopulmonalen Infektionen, B-Zell-Lymphopenie und variablen Defekten in der zellulären Immunität [99].
- ein Thymom mit einem seltenen, kombinierten B- und T-Zelldefekt, der sich durch eine erhöhte klinische Anfälligkeit gegenüber Infektionen mit bekapselten Mikroorganismen (z.B. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae) manifestiert und

durch eine Hypogammaglobulinämie, eine verminderte B-Zellzahl oder durch das vollständige Fehlen von B-Zellen charakterisiert ist [71].

- ein Thymom zusammen mit einer Immundefizienz, welche sich mit rezidivierenden sinopulmonalen Infektionen und opportunistischen Infektionen manifestiert (u.a. chronische mukokutane Candidiasis, Herpes zoster, Pneumocystis carinii-Pneumonie, rezidivierenden Herpes simplex-Infektionen und Cytomegalievirus-Infektionen). Die Immundefizienz besteht dabei aus einer Hypogammaglobulinämie, verminderter B-Zellzahl und variablen Defekten der zellulären Immunität mit einer inversen CD4/CD8-T-Zell-Ratio [143], [170].
- das gleichzeitige Vorliegen eines Thymoms, einer Hypogammaglobulinämie und einer erhöhten Zahl an Suppressor-T-Zellen (regulatorische T-Zellen) [155].
- eine Hypogammaglobulinämie, die als paraneoplastische Manifestation eines Thymoms vorkommt [34].
- eine Hypogammaglobulinämie mit autoimmunen Manifestationen [5].
- eine seltene Kombination, die durch fehlende oder niedrige B-Zellzahlen, Hypogammaglobulinämie, und variablen Defekten der zellulären Immunität charakterisiert ist [159].

#### **3.2.1. Spektrum der klinischen und laborchemisch/immunologischen Phänotypen**

##### **Klinisch**

- Thymom – zu ca.  $\frac{2}{3}$  aus spindelförmigen Zellen bestehend.
- Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen mit opportunistischen Erregern.
- Die Infektionen können den gesamten Respirationstrakt betreffen, gastrointestinale Symptome (z.B. Diarrhöe) hervorrufen oder unter Beteiligung der Haut auftreten.
- Manifestation der Erkrankung im mittleren oder späteren Erwachsenenalter.
- Erhöhte Mortalität der Patienten mit GOOD Syndrom gegenüber Patienten mit variablem Immundefektsyndrom oder Bruton Syndrom (XLA) [6].

##### **Laborchemisch/immunologisch**

- Hypogammaglobulinämie oder Agammaglobulinämie.
- Verminderung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM (einzeln oder kombiniert), die zu Antikörperdefizienz führt.
- Verminderte Anzahl von peripheren B-Zellen oder keine B-Zellen im peripheren Blut.
- Störung der B-Zellentwicklung im Knochenmark [38], [41], [53], [65], [68], [78],

[97], [140], [160], [170].

- Aktivierung von T-Gedächtniszellen bei Patienten mit GOOD Syndrom, welche eine Dysregulation der Zytokinproduktion (IL-2, IL-10, Interferon- $\gamma$ ) verursacht [116].
- Normale oder inverse CD4/CD8-T-Zell-Ratio [3], [158], [161].

### 3.3. Versuch einer eigenen Definition

- **Thymom**,
- laborchemisch nachgewiesene **Hypogammaglobulinämie**, welche sich auf alle Klassen der Immunglobuline auswirken kann,
- das Auftreten von **Infektionen**,
- das völlige Fehlen von **B-Lymphozyten**, bzw. eine stark reduzierte B-Zellzahl,
- und Defekte in der **T-Zellreihe**.
  
- ein bisher nicht bekannter **genetischer Hintergrund**,
  
- **assozierte unspezifische Symptome** können sein: Gewichtsverlust/Anorexie, Schwäche, Müdigkeit und Leistungsminderung.

Die Zusammenstellung der Definition in dieser Weise ergab sich nach sorgfältiger Durchsicht der Weltliteratur. Dieser Versuch einer eigenen Definition ist eine Sammlung der vorhandenen Berichte über die charakterisierenden Merkmale des GOOD Syndroms mit dem Ziel eine übersichtlichere Aufstellung der wichtigen Eigenschaften herauszuarbeiten. Die oben stichpunktartig aufgelisteten Schlagworte werden in den folgenden Texten erläutert. Thymom und Hypogammaglobulinämie, die zwei Entitäten, die von Robert GOOD 1954 als zusammengehörig postuliert wurden, werden dabei als nicht verrückbare Pfeiler der Diagnose GOOD Syndrom angesehen.

**Thymom:** ein Tumor der Thymusdrüse sollte bei gleichzeitigem Vorkommen von auffälliger Infektionsanfälligkeit an die Diagnose GOOD Syndrom denken lassen.

**Hypogammaglobulinämie:** die ubiquitär vorkommende Verminderung der Immunglobuline gehört zu den charakteristischen Merkmalen des GOOD Syndroms. Bei Patienten mit Thymom sollten die Immunglobulinlevel immer bestimmt werden, um ein eventuell vorliegendes GOOD Syndrom zu erkennen [158].

**Keine B-Zellen im peripheren Blut und/oder im Knochenmark:** Knapp 90% der Patienten weisen eine erniedrigte B-Zellzahl auf, 56% haben keine B-Zellen im peripheren Blut. Genauere Untersuchungen mit CD19+-Zellen ergaben, dass auch diese Zellen zu 80% im Blut fehlen. Durch die bei 40% der Betroffenen durchgeführte Untersuchung des Knochenmarkes wurde festgestellt, dass bereits innerhalb des Knochenmarkes bei 12% der Patienten Veränderungen der B-Zell-Reihe (Prä-B-Zellen, B-Zellen und Plasmazellen) vorliegen. Welche Zellentwicklungsabschnitte im Einzelnen betroffen sind, wurde in der Literatur nicht beschrieben. Der Defekt des Knochenmarkes an sich wird jedoch diskutiert [159].

**T-Zellen:** Defekte der zellulären Abwehr gehören zu den typischen Eigenschaften des GOOD Syndroms. Repräsentativ für den zellulären Immundefekt steht zum einen das überdurchschnittlich häufige Vorkommen von opportunistischen Infektionen bei Patienten mit GOOD Syndrom [123], [159]. Zum anderen können Auffälligkeiten in der T-Zellreihe laborchemisch nachgewiesen werden. Die am häufigsten untersuchten T-Zell-Subklassen stellen die CD4+- und die CD8+-T-Lymphozyten dar. Die dadurch mögliche Errechnung der CD4/CD8-T-Zell-Ratio, die sich in knapp 60% der Fälle als inverses Verhältnis darstellte, wurde durchgeführt. Die inverse Ratio aus CD4+- und CD8+-Zellen wird im Falle des GOOD Syndroms durch den Anstieg der CD4+-Lymphozytenzahl und die Verminderung der CD8+-Lymphozytenzahl verursacht.

Die T-Lymphozytenzahl an sich ist in 63% der Fälle normal. Somit kann das Ausmaß des T-Zelldefektes nicht unbedingt an der Anzahl von T-Lymphozyten im peripheren Blut abgelesen werden.

**Infektionen:** Das Auftreten von Infektionen, die durch bekapselte Mikroorganismen hervorgerufen werden, sowie die bereits erwähnten opportunistischen Infektionen, werden in der Literatur als klinisches Merkmal angegeben [71]. Es wurden bei den 94 Patienten viele verschiedene Erreger identifiziert. Die Erstmanifestation von Infektionen stellen unter Berufung auf die Auswertungsergebnisse rezidivierende Atemwegsinfektionen v.a. der unteren Atemwege dar (insgesamt 66 von 94 Patienten). Opportunistische Infektionen ( $\frac{2}{3}$  der Fälle) kommen bei Patienten mit GOOD Syndrom häufiger vor als bei Patienten mit anderen Immundefekterkrankungen [123], [158].

**Gewichtsverlust** und **Schwächeerscheinungen** sind unspezifische Symptome, die auf viele Krankheiten hinweisend sein können. Interessanterweise führten Untersuchungen, die zur Abklärung eines solchen Gewichtsverlustes durchgeführt wurden, in fast einem Sechstel der

Fälle später zu der Diagnose eines GOOD Syndroms. Auf Gewichtsverlust und Schwächeerscheinungen, die wie beschrieben in Assoziation mit dem GOOD Syndrom auftreten, sollte bei der Abklärung und Behandlung eines Patienten mit GOOD Syndrom geachtet werden.

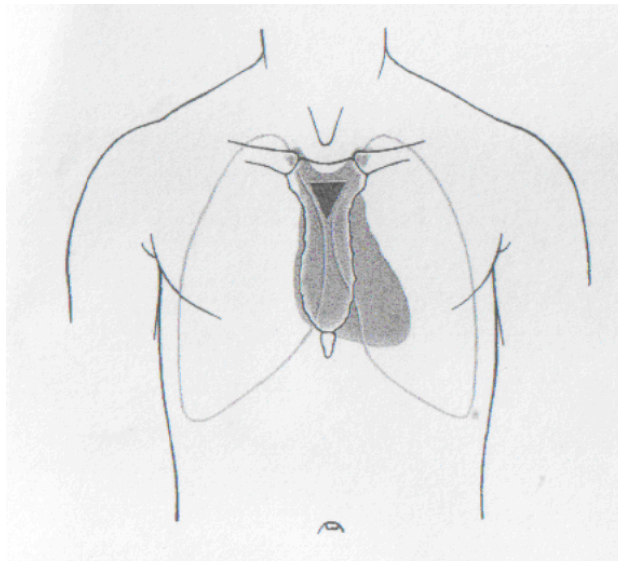
Die **zeitliche Abfolge** zwischen dem Auftreten des Thymoms und dem Beginn von Infektionen ist variabel. Die Immundefizienz kann dem Thymom um Jahre vorausgehen, aber auch erst nach dem Auftreten des Thymoms entstehen [71]. Das Verhältnis der Patienten, denen die Thymomdiagnose zuerst gestellt wurde, zu den Betroffenen, die zuerst mit Infektionen aufgrund der Immundefizienz konfrontiert waren, beträgt in dieser Arbeit 16:15, also knapp 1:1.

**Genetik:** Die Frage nach einem genetischen Hintergrund des GOOD Syndroms, die in Kapitel 9 ebenfalls erläutert wird, bleibt weiterhin ungeklärt. Eine familiäre Häufung hat sich durch Überprüfung der wenigen gemachten Angaben nicht herausgestellt. Beides wird durch die vorhandene Literatur bestätigt [23], [116]. Ätiologie und Pathogenese des GOOD Syndroms sind noch unbekannt [65], [158].

#### 4. Bedeutung des Thymus für die Entwicklung der T-Zell-Immunität

##### Lokalisation und Aufbau des Thymus

Die Thymusdrüse ist im oberen vorderen Mediastinum lokalisiert. Sie besteht aus zwei Lappen, die nicht oder nur unvollständig miteinander verbunden sind. Jeder Lappen wird von einer aus Bindegewebe bestehenden Kapsel umschlossen, von der aus zahlreiche Gewebestränge ins Zentrum des Organs ziehen. Dadurch ergibt sich die Unterteilung des Thymus in viele Läppchen (Lobuli). Jeder Lobulus unterteilt sich wiederum in eine äußere zellreiche Rindenzone (Kortex) und einen innen gelegenen zellärmeren Markbereich (Medulla).



**Abbildung 1:** Darstellung zur Lage des Thymus; modifiziert nach: Kühnel W: Hämolympathisches System. In: Fritsch H, Kühnel W (eds.). Taschenatlas der Anatomie Band 2 Innere Organe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 7. Auflage, p. 357, 2001.

##### Embryologie

Die Thymusanlage geht aus dem Entoderm der ventralen Ausstülpung der dritten und vierten Schlundtasche hervor [80], [168]. Etwa in der siebten Schwangerschaftswoche beginnt die Besiedelung des Thymusgewebes mit Lymphozytenstammzellen [80].

##### Altersveränderungen

Die Thymusdrüse unterliegt altersabhängigen Veränderungen [144], [147], [168]. Das Organ wächst während der Embryonalzeit und im Kindesalter am schnellsten und erreicht mit der Pubertät seine Maximalgröße [147]. Die Rückbildung des Thymusgewebes (Altersinvolution) [147] ist ein kontinuierlicher Prozess [10]. Durch Speicherung von Fett im retikulären Bindegewebe entsteht bei fortschreitender Involution der Thymusfettkörper (lipomatöse Atrophie)

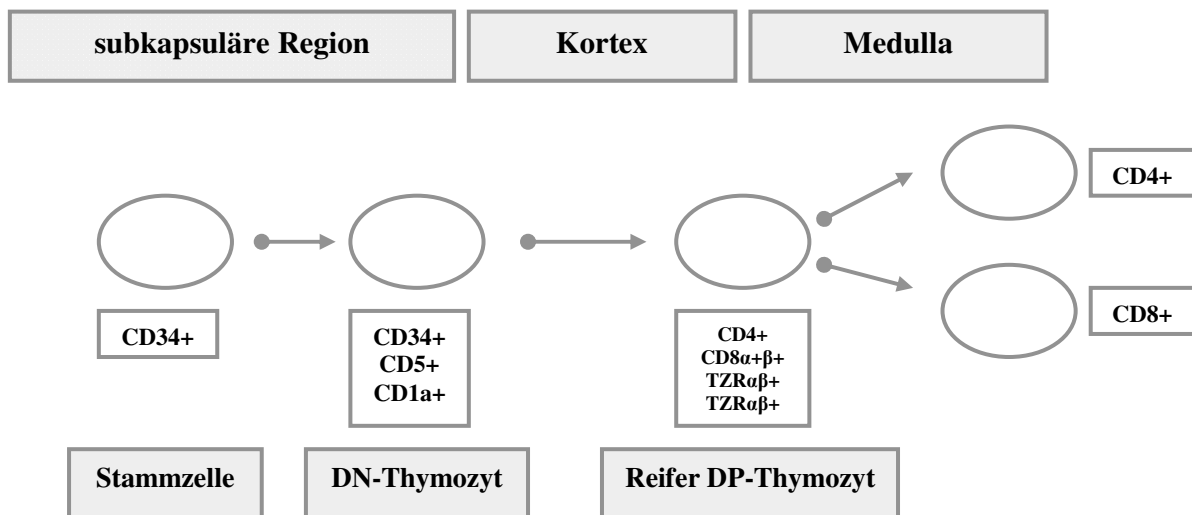
[168]. Ein funktionstüchtiger Thymusrestkörper, der sowohl histologisch normal als auch immunologisch aktiv bleibt, bleibt bestehen [145]. Eine mit dem Alter des Menschen assoziierte Veränderung von Phänotyp und/oder Verteilung der T-Lymphozyten im Körper konnte nicht nachgewiesen werden, sodass die Altersinvolution kein qualitativer sondern entsprechend ein quantitativer Prozess zu sein scheint [145].

#### Bedeutung des Thymus

Der Thymus und seine Bedeutung für den menschlichen Organismus war lange nur unvollständig bekannt [76], [120]. GOOD und seine Laborpartner Zak und MacLean zeigten 1956/57 durch Experimente an vier bis fünf Wochen alten thymektomisierten Kaninchen, dass die Entwicklung eines kompetenten Immunsystems ohne Thymus nicht möglich ist [112]. 1961 wurde die gleiche Versuchsanordnung mit postnatal thymektomisierten Mäusen durchgeführt. Auch die Mäuse wiesen ein nur spärlich ausgebildetes immunologisches Gewebe auf. Die Immunantwort war beeinträchtigt und sie zeigten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen [76], [120]. So stellte sich die wichtige Rolle heraus, die der Thymus in der Entwicklung der zellulären Immunkompetenz spielt [120].

Die Aufgabe der Thymusdrüse besteht vornehmlich in der Generierung von T-Zellen, und sorgt so als übergeordnetes lymphatisches Organ für die Aufrechterhaltung des peripheren T-Zell-Pools. T-Lymphozyten entwickeln sich innerhalb des Thymus aus hämatopoetischen Vorläuferzellen durch einen geordneten Prozess, dessen Ziel es ist, reife T-Zellen hervorzu bringen. Lymphatische Vorläuferzellen aus dem Knochenmark wandern durch den Kortex zur subkapsulären Region. In diesem Entwicklungsstadium tragen sie noch keine für reife T-Zellen typischen Oberflächenmoleküle CD4 oder CD8. Sie werden deshalb auch als doppelt negative (DN-) Zellen bezeichnet. Die DN-Thymozyten wandern nun auf umgekehrtem Weg durch die subkapsuläre Region, den Kortex und die Medulla. Im Kortex differenzieren sich die DN-Zellen über verschiedene Entwicklungsschritte zum CD4+CD8+-Phänotyp (doppelt positiv, DP). In diesem Stadium exprimieren die Zellen erstmals den T-Zell-Rezeptor (TZR $\alpha\beta$ +). Die DP-TZR $\alpha\beta$ -Thymozyten durchlaufen darauf folgend den Prozess der positiven und negativen Selektion. Dieser Vorgang wird durch die Interaktion von DP-TZR $\alpha\beta$ -Zellen mit kortikalen epithelialen Thymuszellen bestimmt. Letztere tragen eine große Vielfalt von MHC (major histocompatibility complex)-Oberflächenmolekülen der Klassen I und II in Kombination mit körpereigenen (Selbst-) Peptiden. Durch das Signal, welches durch das Zusammenspiel von TZR und Selbst-Peptid-MHC-Komplex zustande kommt, wird das Schicksal der DP-T-Zellen bestimmt. Zur so genannten positiven Selektion kommt es nur, wenn der TZR an den Selbst-Peptid-MHC-Komplex binden kann. Diese Zellen erhalten ein Überle-

benssignal. Auf der anderen Seite werden Zellen, deren  $\alpha\beta$ -TZR entweder nicht oder mit einer inakzeptabel hohen Affinität mit Selbst-MHC-Molekülen interagiert, dem Prozess der Apoptose zugeführt. Man bezeichnet diesen Vorgang als negative Selektion. Positiv selektierte Zellen regulieren die Oberflächenexpression des  $\alpha\beta$ -TZR hoch und vermindern entweder die CD4- oder die CD8-Expression. Dadurch werden sie zu einfach positiven (single positive, SP)-Thymozyten. Aufgrund des strengen Auswahlverfahrens der positiven und negativen Selektion entwickeln sich am Ende der T-Zell-Differenzierung nur 2-3% der ursprünglich in den Thymus eingewanderten hämatopoetischen Stammzellen zu SP-Thymozyten. Jetzt verlassen die T-Zellen den Thymus als reife immunkompetente T-Lymphozyten, besiedeln über den Blutweg die thymusabhängigen Zonen in peripheren Lymphorganen und nehmen ihre Rolle innerhalb des Immunsystems auf [168]. Die Schritte der T-Zellentwicklung sind in Abbildung 2 dargestellt.



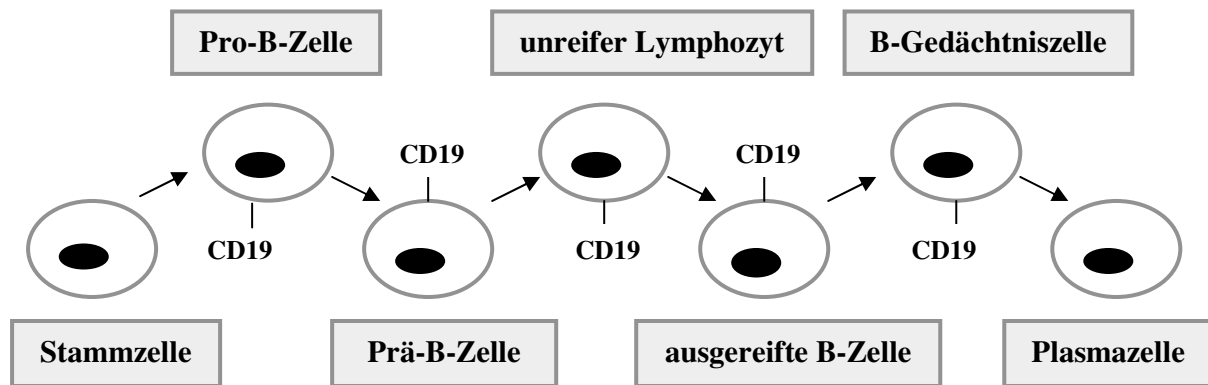
**Abbildung 2:** T-Zelldifferenzierung im Thymus mit Darstellung der einzelnen Entwicklungsstadien, sowie Angabe der Lokalisationen der Entwicklungsschritte; modifiziert nach [168].

Die Entstehung eines Thymoms führt zur Zerstörung der Thymusstruktur. Dieser destruiierende Prozess ist verantwortlich für Störungen in Selektion und Reifung von T-Lymphozyten. Ein im Erwachsenenalter auftretendes Thymom kann die Ursache für etliche Autoimmunerkrankungen sein, darunter die Myasthenia gravis, die Erythroblastopenie und das GOOD Syndrom. Die Immundefizienz beim GOOD Syndrom ist charakterisiert durch eine verminderte/fehlende B-Zellzahl und eine Hypogammaglobulinämie. Diese Störung könnte sich von Defekten in der zellulären Immunität ableiten, die sich als CD4+-Lymphopenie und inverse CD4/CD8-T-Zell-Ratio äußern [76]. CD4+-T-Zellen spielen bei der Aktivierung von B-

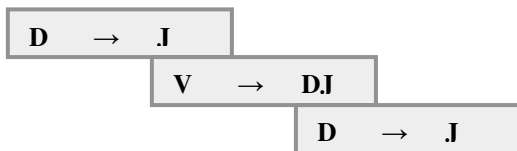


Lymphozyten und deren Differenzierung in Antikörper-produzierende Plasmazellen eine wichtige Rolle [79]. Somit ließe sich erklären, dass –wie im Falle der vorliegenden Statistik– knapp 90% der Patienten erniedrigte B-Zellzahlen haben.

Somit kommt dem Thymus indirekt durch Bildung der für die B-Zellentwicklung wichtigen Faktoren eine bedeutende Funktion in der Differenzierung von B-Lymphozyten zu. Die B-Zellentwicklung findet in sequentiell aufeinander folgenden Schritten statt. Sie ist in verschiedenen Geweben lokalisiert. Durch einen genetisch programmierten Ablauf wird ein großer Pool an B-Zell Klonen gebildet. Die Ausbildung eines B-Zellrezeptors (BZR) ist von großer Bedeutung für die spätere Erkennung und Bindung von Antigenen. Dies geschieht in verschiedenen Entwicklungsstadien, die in Abbildung 3 nachvollzogen werden können. Die Vielfalt des BZR ist weit reichend. Die Immunglobuline, die für den Aufbau des BZR benötigt werden, sind in drei Familien eingeteilt. Man unterscheidet dabei schwere Ketten,  $\kappa$ -leichte Ketten und  $\lambda$ -leichte Ketten. Diese Familien enthalten unterschiedliche Anordnungen von V- (variable) und J- (joining) Genen für die leichten Ketten, sowie von V- (variable), D- (diversity), J- (joining) Genen für die schweren Ketten. Die V(D)J-Rekombination ist ein genetischer Prozess, der für die Variabilität und Vielfalt der B-Zellen sorgt. Die Rekombination beginnt im Pro-B-Zellstadium mit der Umordnung der schweren Kette. Wenn die Translokation erfolgreich war, und eine so genannte schwere  $\mu$ -Kette gebildet wurde, geht die Zelle vom Pro-B- in das Prä-B-Zellstadium über. In der Phase der großen Prä-B-Zellen wird die  $\mu$ -Kette als ein Teil des Prä-BZR auf der Zelloberfläche exprimiert. Durch Teilung der großen Prä-B-Zellen entstehen die kleinen Prä-B-Zellen, in denen die V-J-Rekombination der leichten Kette beginnt. Dabei wird die  $\kappa$ -Kette üblicherweise vor der  $\lambda$ -Kette neu angeordnet. Nun geht die Zelle in das Stadium einer unreifen B-Zelle über, die ein komplettes BZR-Molekül auf ihrer Oberfläche exprimiert. Das Endresultat der B-Zelldifferenzierung ist die Expression eines einzigartigen BZR durch jede neu generierte B-Zelle [79].



**V(D)J-Rekombination:**



**Abbildung 3: Übersicht über die B-Zelldifferenzierung mit Darstellung der einzelnen Entwicklungsstadien, sowie der V(D)J-Rekombination; modifiziert nach [79].**

Zusammenfassung

Ribatti [120] diskutierte 2006 in seiner Veröffentlichung über die „Rolle des Thymus im Immunsystem von Säugetieren“ den Grund der immunologischen Fehlfunktion, die auf eine neonatale Thymektomie folgt. Er folgerte, dass der Thymus wohl eine Quelle an Zellen und humoralen Faktoren darstellt, die für die normale Entwicklung und Ausreifung, sowohl in lymphatischer als auch immunologischer Hinsicht, essentiell sind [120]. GOOD selber notierte, dass „das zeitgleiche Auftreten einer erworbenen Agammaglobulinämie und eines benignen Thymoms beim Menschen suggeriert, dass der Thymus bei der Kontrolle der Antikörperformation beteiligt sein könnte. (...) Es erscheint nach wie vor glaubhaft, dass eine wesentliche Verknüpfung zwischen einem Tumor der Thymusdrüse und dem Auftreten einer erworbenen Agammaglobulinämie besteht. (...)“ [120].

GOOD wird in zahlreichen Arbeiten für seine Erkenntnisse über den Thymus geehrt [112], [120]. Die frühere Annahme, dass der Thymus im höheren Lebensalter für den Menschen überflüssig wird [87], wird von allen Seiten entkräftet. Vielmehr ist er zeitlebens aktiv [10] und stellt für die T-Zellregeneration ein wichtiges Organ dar [144].

## **5. Methoden der Literatursuche und –auswertung**

Seit 1954 sind weltweit 91 Fallberichte eines GOOD Syndrom veröffentlicht worden (Zeitraum der Literaturrecherche Mai 2006 bis Oktober 2007). Die Befunde von diesen insgesamt 91 Publikationen und die Krankheitsgeschichten von drei eigenen Beobachtungen stellen die Grundlage für diese Arbeit dar.

### **Literatursuche:**

Für die Literaturrecherche wurden

die öffentlich zugängliche Datenbank des PubMed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)),  
die elektronische Zeitschriftenbibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität München (E-Zeitschriften; DocWeb),  
das Zeitschriftenarchiv der Medizinischen Lesehalle München,  
sowie das Archiv der Universitätsbibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität München

genutzt.

### **„Eigene Patienten“:**

Drei Berichte über eigene Beobachtungen, die in der Immundefektambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie im Klinikum Großhadern diagnostiziert wurden, werden in Kapitel 10 „Beschreibung eigener Patienten“ vorgestellt. Die Daten dieser drei bisher nicht veröffentlichten Patientenberichte werden in die Gesamttabelle 1 (Kapitel 7) und die Auswertung mit einbezogen.

### **Literaturauswertung:**

Die in der Gesamttabelle 1 (Kapitel 7) aufgeführten Patientendaten bilden die Grundlage für die statistische Aufbereitung der Arbeit, welche mit einem herkömmlichen Personal Computer durchgeführt wurde. Als Rechenprogramm wurde das Programm Microsoft Office Excel 2003 benutzt.

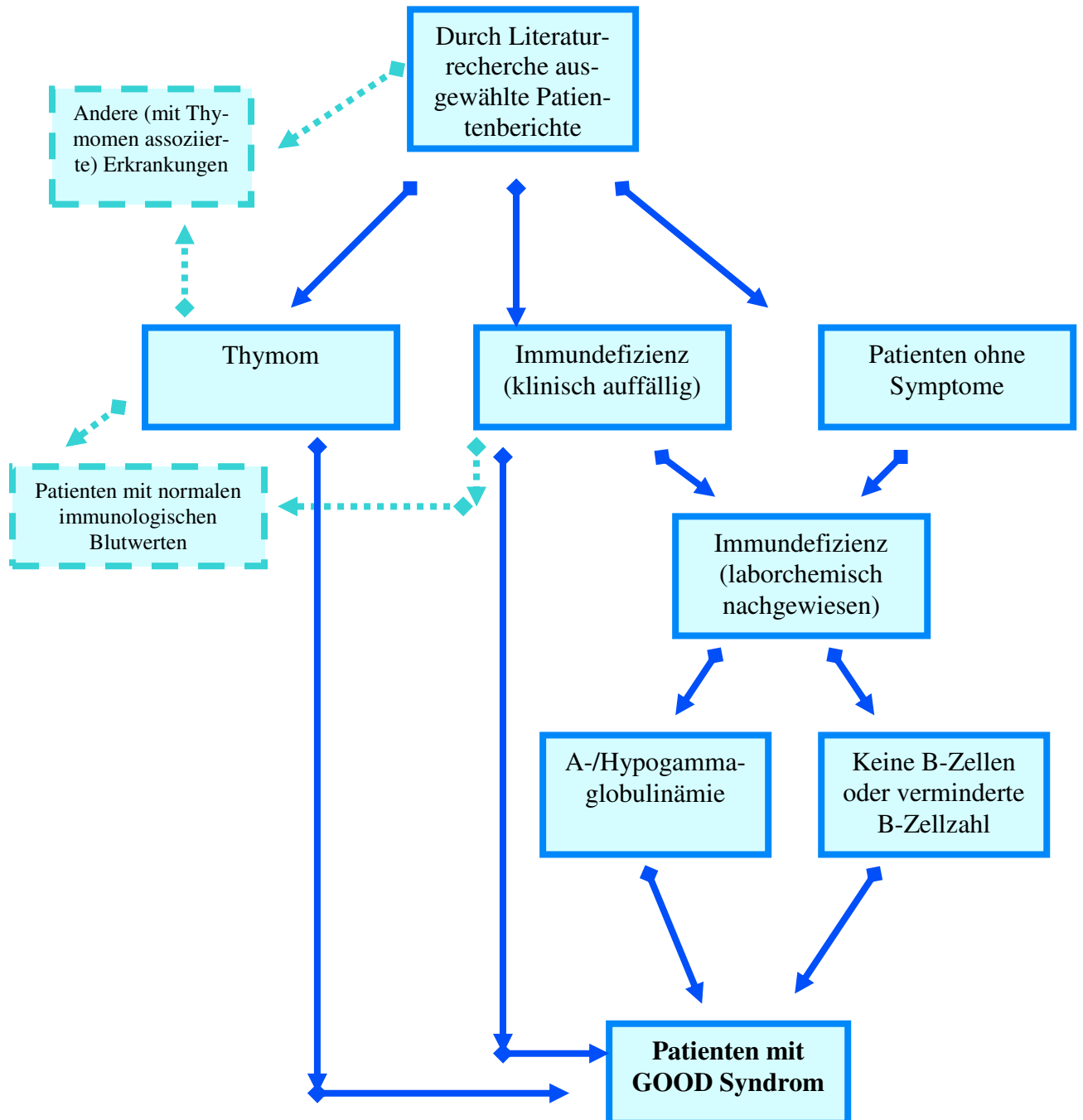
Die Einzelbefunde werden in entsprechenden Abschnitten zusammengefasst (Kapitel 8) und diskutiert (Kapitel 11). 15 Patientenberichte konnten nur teilweise oder gar nicht ausgewertet werden, da sie in japanischer (11 [103], 14 [59], 18 [69], 19 [137], 23 [2], 27 [49], 30 [133], 35 [31]), italienischer (3 [30], 39 [95]), spanischer (8 [115], 34 [108]), französischer (17 [44], 21 [132]) und polnischer (6 [109]) Sprache geschrieben sind. Zu einigen Befunden und Aussagen konnten keine statistisch verwertbaren Aussagen gemacht werden, da die Zahl der An-

gaben nicht ausreichend war. Die Prozentangaben sind relative Häufigkeiten, die sich auf die Gesamtanzahl der zu einem Befund oder einer Aussage gemachten Angaben beziehen. In den einzelnen Abschnitten der Auswertung (Kapitel 8) ist im einleitenden Satz ein Hinweis auf die Gesamtzahl der Patienten mit dem beschriebenen Ereignis/Befund/Symptom vorhanden. Die Berechnungen/Aufzählungen des dann folgenden Abschnittes beziehen sich auf diese Gesamtzahl.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit werden in dieser Arbeit fast ausschließlich männliche Formen verwendet. Es sind damit sowohl Personen männlichen als auch weiblichen Geschlechts gemeint.

## 6. Patientenerfassung

Abbildung 4 stellt Kriterien zur Auswahl und Aufnahme von Betroffenen in diese Arbeit dar.



**Abbildung 4: Darstellung zur Patientenerfassung.**  
 Gestrichelte Pfeile/Kästen weisen auf ausgeschlossene Patientenfälle hin, durchgezogene Pfeile/Kästen zeigen in die Auswertung eingeschlossene Patienten.

## 7. Systematik der Patientendaten

In der folgenden Gesamttabelle (Tabelle 1) werden die Daten von 94 Patienten mit GOOD Syndrom tabellarisch dargestellt.

### 7.1. Publikation; Alter; Geschlecht; Herkunftsland und Erstsymptome

Patient [Publikation]	Erstautor (Publikationsjahr)	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Geschlecht	Herkunftsland	Symptome/ Befunde bei Diagnosestellung
1 [99]	Montella et al. (2005)	46	m	Italien	Fieber, Brustschmerz
2 [161]	Tsai et al. (2005)	51	w	Taiwan	Herpes zoster- Infektion
3 [30]	Di Renzo et al. (2005)	61	m	Italien	Rezidivierende Atemwegsinfektionen
4 [130]	Ryman et al. (2005)	72	w	Wales	Brustschmerzen, Infektionen
5 [154]	Sudeep et al. (2004)	50	m	Indien	Diarrhöe, produktiver Husten, Gewichtsverlust
6 [109]	Pawliczak (2003)	kA	kA	Polen	kA
7 [46]	Grendelmeier et al. (2003)	kA	w	Schweiz	Erschöpfung, Dyspnoe, Leistungsminderung
8 [115]	Puebla Maestu et al. (2003)	70	kA	Spanien	Rezidivierende Atemwegsinfektionen
9 [50]	Hashizume (2002)	71	m	Japan	Pneumonie, Sepsis
10 [106]	Oshikiri et al. (2002)	63	m	Japan	Campylobacter fetus-Sepsis, Erschöpfung, Fieber
11 [103]	Naniwa et al. (2002)	74	m	Japan	Rezidivierender produktiver Husten, Dyspnoe
12 [58]	Ide et al. (2000)	61	w	Japan	Pneumonie, Halsschmerzen, Dyspnoe
13 [6]	Arend et al. (2001)	59	w	Niederlande	produktiver Husten, Dyspnoe
14 [59]	Idogawa et al. (1999)	72	kA	Japan	Schmerzen im Bereich der Zunge, Geschmacksverlust
15 [48]	Grumbeck et al. (2000)	45	w	Österreich	Blässe, Erschöpfung, retrosternale Schmerzen, Palpitationen
16 [61]	Ito et al. (1999)	57	m	Japan	Palpitationen, Ödeme

## 7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publikation]	Erstautor (Publikationsjahr)	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Geschlecht	Herkunftsland	Symptome/ Befunde bei Diagnosestellung
17 [44]	Granel et al. (1999)	67	m	Frankreich	Atemwegsinfektion
18 [69]	Kanoh (1998)	kA	kA	Japan	kA
19 [137]	Sato et al. (1998)	kA	kA	Japan	kA
20 [116]	Raschal et al. (1997)	76	m	USA	Lethargie, Diarrhöe, Husten
21 [132]	Saint-Georges et al. (1997)	74	w	Frankreich	Rezidivierende Atemwegsinfektionen
22 [164]	Verne et al. (1997)	66	m	USA	Diarrhöe, Gewichtsverlust, Malabsorption
23 [2]	Akai et al. (1996)	58	m	Japan	Rezidivierende pulmonale Infektionen
24 [140]	Schäfer et al. (1996)	67	m	Deutschland	Produktiver Husten, Fieber
25 [3]	Altomare et al. (1996)	71	m	Italien	Pneumonie, rezidivierende Atemwegsinfektionen, Fieber
26 [170]	Yamazaki et al. (1994)	63	m	Japan	Anorexie, Gewichtsverlust, allgemeine Abgeschlagenheit
27 [49]	Harada et al. (1994)	58	w	Japan	kA
28 [64]	Jeandel et al. (1994)	81	w	Frankreich	Atemwegsinfektion, Anämie
29 [34]	Fox et al. (1992)	71	w	USA	Dyspnoe, Sinusitis
30 [133]	Saito et al. (1990)	61	m	Japan	Keine Symptome
31 [166]	Watts et al. (1990)	8	m	USA	Husten, Brustschmerzen
32 [155]	Takaue et al. (1989)	57	m	Japan	Rezidivierende Infektionen
33 [86]	Lyons et al. (1989)	24	w	Irland	Diarrhöe
34 [108]	Pachar et al. (1989)	63	w	Panama	Erbrechen, epigastrische Schmerzen, Anorexie, Gewichtsverlust
35 [31]	Doutsu et al. (1988)	73	m	Japan	Pyothorax, Pneumonie

## 7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publikation]	Erstautor (Publikationsjahr)	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Geschlecht	Herkunftsland	Symptome/ Befunde bei Diagnosestellung
36 [148]	Soppi et al. (1985)	54	m	Finnland	Rez. Atemwegsinfektionen, rez. Mittelohrentzündungen, Pneumonie
37 [134]	Sakuma et al. (1985)	31	m	Japan	Fieber, produktiver Husten, Gesichtssödem
38 [68]	Kaneko et al. (1982)	50	w	Japan	Gewichtsverlust, Paronchie, erosive Läsionen an den Fingern
39 [95]	Minetto et al. (1976)	kA	kA	Italien	kA
40 [11]	Brasher et al. (1972)	64	w	USA	Produktiver Husten, Fieber, Schüttelfrost, Atemwegsinfektion
41 [29]	Degos et al. (1982)	52	w	Frankreich	Rezidivierende Infektionen
42 [35]	Fujisao (1998)	66	w	Japan	normochrome makrozytäre Anämie
43 [8]	Barnes et al. (1962)	41	kA	England	Dypnoe, Hämatome
44 [8]	Barnes et al. (1962)	42	w	England	Bronchopneumonie, Fieber
45 [100]	Moyssset et al. (1977)	76	w	Spanien	Müdigkeit, Anorexie, Gewichtsverlust, Kaposi Sarkom
46 [57]	Hon et al. (2006)	66	w	China	Rezidivierende Skleritiden, chronischer Lichen planus
47 [70]	Kauffman et al. (1979)	61	w	USA	Zephalgie, Schwäche in der rechten Hand, Sprachschwierigkeiten
48 [93]	McCune et al. (2000)	47	m	England	Diarrhöe, Gewichtsverlust, Lichen planus, Candidiasis, Pneumonie
49 [89]	Masaoka et al. (1989)	69	w	Japan	kA
50 [89]	Masaoka et al. (1989)	69	w	Japan	kA
51 [89]	Masaoka et al. (1989)	59	w	Japan	kA
52 [81]	Levine et al. (1994)	49	w	England	Diffuser makulopapulöser Hautausschlag auf Armen, Beinen und im Gesicht
53 [138]	Sawai et al. (1990)	52	m	Japan	Ödem am linken Knöchel, Hyoproteinämie
54 [172]	Yip et al. (1996)	51	m	Australien	Fieber, Nachtschweiß, Erkältung



## 7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publikation]	Erstautor (Publikationsjahr)	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Geschlecht	Herkunftsland	Symptome/ Befunde bei Diagnosestellung
55 [104]	Ng et al. (1998)	49	w	China	Plaques in Mundschleimhaut, Gewichtsverlust, orale Ulzera
56 [13]	Brenner et al. (1984)	59	w	England	Analprolaps
57 [53]	Hayward et al. (1982)	50	m	England	Chronische Bronchitis
58 [53]	Hayward et al. (1982)	53	m	England	Pharyngitis, Fieber
59 [28]	Davila et al. (1986)	75	w	USA	Perniziöse Anämie
60 [84]	Litwin et al. (1977)	kA	w	USA	kA
61 [84]	Litwin et al. (1977)	kA	kA	USA	kA
62 [21]	Conn et al. (1966)	74	m	USA	Rezidivierende Bronchitiden und Pneumonien, Diarrhöe
63 [97]	Mongan et al. (1966)	61	w	USA	Dyspnoe, Brustschmerz, chronischer Husten
64 [160]	Te Velde et al. (1966)	64	w	Niederlande	Rezidivierende Atemwegs- und Harnwegsinfektionen
65 [9]	Beck et al. (1981)	79	w	England	Hautausschlag
66 [78]	Lehar (1970)	71	w	USA	Diarrhöe, Hemiparese, Aphasie
67 [74]	Korn et al. (1967)	75	m	USA	Allgemeine Schwäche, Dyspnoe
68 [63]	Jacox et al. (1964)	54	m	USA	Dyspnoe, eitriges Sputum, Ptosis
69 [37]	Gafni et al. (1960)	41	w	Israel	orale Läsionen
70 [37]	Gafni et al. (1960)	58	w	Israel	Fieber, Größenzunahme des mediastinalen Schattens
71 [19]	Castleman et al. (1971)	70	w	USA	Husten, Fieber
72 [33]	Feng et al. (2006)	68	m	China	Diarrhöe, Müdigkeit, Beinödeme, Gewichtsverlust, chronische Bronchitis
73 [33]	Feng et al. (2006)	39	m	China	chronische Diarrhöe und Bronchitis, Gewichtsverlust, rezidivierender HSV-1

7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publikation]	Erstautor (Publikationsjahr)	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Geschlecht	Herkunftsland	Symptome/ Befunde bei Diagnosestellung
74 [24]	Crawford et al. (1999)	59	m	USA	Diarrhöe, Gewichtsverlust, Fieber, Schüttelfrost, Brustschmerzen
75 [18]	Calista (2001)	43	m	Italien	Schock, Fieber, Müdigkeit, schmerzhaftes orale Erosionen, Pruritus
76 [163]	Van Der Marel et al. (2007)	56	m	Niederlande	rezidivierende Atemwegsinfektionen
77 [1]	Agarwal et al. (2007)	51	w	USA	Husten, Pneumonie, orale Ulzera
78 [1]	Agarwal et al. (2007)	89	m	USA	chronischer produktiver Husten
79 [127]	Rothberg et al. (1989)	69	w	USA	schmerzhaftes orale Ulzera, vaginale Candidiasis, Diarrhöe, Gewichtsverlust
80 [96]	Moffat (1976)	69	m	USA	Diarrhöe, chronischer produktiver Husten, Fieber, Schwäche, Anorexie
81 [88]	Mallinson (1971)	65	w	England	produktiver Husten, rezidivierende Bronchitiden
82 [102]	Murray et al. (1966)	68	w	Schottland	Müdigkeit, rezidivierende Bronchitiden, produktiver Husten, Gewichtsverlust
83 [122]	Rogers et al. (1968)	60	w	USA	Petechien, Halsschmerzen, Schleimhautblutungen, Hämaturie
84 [157]	Tan (1974)	67	m	England	Bilaterale basale Bronchiektasien
85 [41]	Godfrey (1964)	63	w	England	produktiver Husten, Atemwegsinfektion
86 [25]	Cucchiara et al. (2003)	62	m	USA	chronische mukokutane Candidiasis, rezidivierende Atemwegsinfektionen
87 [171]	Yel et al. (2003)	32	m	USA	Vena cava-Kompressions-Syndrom wegen Thymom
88 [65]	Jian et al. (2004)	67	w	China	Müdigkeit, Palpitation, rezidivierende Atemwegsinfektionen
89 [143]	Sen et al. (2005)	48	m	USA	kA
90 [85]	Lolis et al. (2006)	50	w	kA	Husten, Aphthen
91 [5]	Ardeniz et al. (2007)	46	m	Türkei	Rheumatoide Arthritis
92 [eB]	eigene Beobachtung	63	m	Deutschland	chronische Diarrhöe

Patient [Publikation]	Erstautor (Publikationsjahr)	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Geschlecht	Herkunftsland	Symptome/ Befunde bei Diagnosestellung
93 [eB]	eigene Beobachtung	66	m	Deutschland	Pneumonie, Sinusitis, Candidiasis
94 [eB]	eigene Beobachtung	81	m	Deutschland	rezidivierende Sinusitiden und Pneumonien

## 7.2. Assoziierte Erkrankungen; Histologie des Thymoms; Zeitraum und sonstige Symptome/Befunde

Patient [Publikation]	Assoziierte Autoimmunerkrankung	Histologie des Thymoms	zeitliche Abfolge von Thymomdiagnose und Infektionen	Sonstige Symptome/ Befunde
1 [99]	nein	Lympho-epitheliales Thymom	Zeitgleich	Dilatative Kardiomyopathie
2 [161]	nein	kA	Thymomdiagnose vor 8 Jahren	Diarrhöe, Pneumonie, Candidiasis, Gewichtsverlust
3 [30]	nein	kA	Symptome seit 2 Jahren	Rezidivierende Atemwegs- und Harnwegsinfektionen, Candidiasis
4 [130]	nein	gemischtzelliges Thymom	Symptome seit 10 Jahren	Dyspnoe, Fieber
5 [142]	nein	kA	Symptome seit 6 Monaten	Blässe, Candidiasis, rezidivierende Atemwegsinfektionen
6 [109]	kA	kA	kA	kA
7 [46]	Erythroblastopenie	kA	Thymomdiagnose vor 8 Jahren	Anämie, Lichen planus, Blässe, Schleimhauterosionen
8 [115]	kA	kA	Thymomdiagnose vor 7 Jahren	chronische Diarrhöe, Superinfektion der Bronchiektasien, ösophageale Candidiasis
9 [50]	kA	Spindelförmige Zellen	Thymomdiagnose vor 1 Jahr	Atrophische Gastritis
10 [106]	nein	Spindelförmige Zellen	Zeitgleich	Rezidivierende Infektionen
11 [103]	nein	Spindelförmige Zellen	Thymomdiagnose vor 19 Jahren	kA
12 [58]	nein	kA	Thymomdiagnose vor 17 Jahren	kA
13 [6]	nein	kA	Symptome seit 6 Jahren	Erschöpfung, Fieber, Gewichtsverlust, rezidivierende Atemwegsinfektionen
14 [59]	nein	kA	Thymomdiagnose vor 30 Jahren	Lichen planus, Diarrhöe

7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publikation]	Assoziierte Autoimmunerkrankung	Histologie des Thymoms	zeitliche Abfolge von Thymomdiagnose und Infektionen	Sonstige Symptome/Befunde
15 [48]	nein	Gemischtzelliges Thymom	Zeitgleich	Sepsis
16 [61]	nein	Epitheliale Zellen	Zeitgleich	Herpes zoster-Infektion, rezidivierende Pneumonien, Candidiasis, CMV-Retinitis
17 [44]	nein	kA	kA	Pneumonie, Kachexie, Fieber, Expektorat
18 [69]	kA	kA	kA	kA
19 [137]	kA	kA	kA	kA
20 [116]	nein	kA	Thymomdiagnose vor 18 Jahren	Anämie, Thrombozytopenie
21 [132]	kA	kA	kA	kA
22 [164]	nein	Spindelförmige Zellen	kA	Chronische Bronchitis, rezidivierende Herpes simplex Virus-2-Infektionen, Kachexie
23 [2]	nein	kA	kA	kA
24 [140]	Myasthenia gravis	kA	Thymomdiagnose vor 13 Jahren	Diabetes mellitus, Kachexie, Bronchoösophageale Fistel
25 [3]	Myasthenia gravis	Spindelförmige Zellen	kA	Hepatosplenomegalie, Sweet's Syndrom, idiopathische Myelofibrose
26 [170]	nein	Spindelförmige Zellen	Symptome seit 2 Monaten	Campylobacter fetus-Sepsis, Anämie, Aszites
27 [49]	nein	Spindelförmige Zellen	Zeitgleich	kA
28 [64]	nein	kA	Symptome seit 10 Jahren	Dyspnoe, Husten, Fieber, Pneumonie, Stomatitis, Onychopathie
29 [34]	nein	Spindelförmige Zellen	kA	Anämie, Bronchiektasien
30 [133]	nein	Spindelförmige Zellen	kA	kA
31 [166]	nein	Spindelförmige Zellen	Thymomdiagnose vor 4 Monaten	Windpocken, Dyspnoe, Schwäche, Hämoptysen, Zyanose
32 [155]	nein	kA	Symptome seit 1 ½ Jahren	kA
33 [86]	Myasthenia gravis	Spindelförmige Zellen	Zeitgleich	kA

Patient [Publikation]	Assoziierte Autoimmunerkrankungen	Histologie	zeitliche Abfolge von Thymomdiagnose und Infektionen	Sonstige Symptome/Befunde
34 [108]	kA	Spindelförmige Zellen	Symptome seit 2 Wochen	kA
35 [31]	nein	kA	Thymomdiagnose vor 17 Jahren	kA
36 [148]	Myasthenia gravis	Lymphoepitheliales Thymom	Symptome seit 4 Jahren	Diabetes mellitus, Myasthenia gravis
37 [134]	nein	Spindelförmige Zellen	Symptome seit 3 Jahren	Atemwegsinfektionen, Diarrhöe, Dermatomyositis, Stomatitis, Perikarditis, Magen-Ulzera
38 [68]	Erythroblastopenie	Spindelförmige Zellen	Symptome seit 9 Jahren	Candidiasis (genital, mukokutan), Zystitis, rezidivierende Atemwegsinfektionen, Diarrhöe
39 [95]	kA	kA	kA	kA
40 [11]	nein	Spindelförmige Zellen	Thymomdiagnose vor 2 Jahren	Kachexie, Dyspnoe, Atemwegsinfektionen
41 [29]	kA	Spindelförmige Zellen	kA	Stomatitis, Diarrhöe, Fieber, Agranulozytose, Anämie
42 [35]	Erythroblastopenie	kA	kA	Anämie
43 [8]	kA	Lymphoepitheliales Thymom	Symptome seit 4 Monaten	Blässe, generalisierte Purpura, aplastische Anämie
44 [8]	kA	Lymphoepitheliales Thymom	Symptome seit 1 ½ Jahren	rezidivierende Atemwegsinfektionen
45 [100]	kA	Spindelförmige Zellen	Symptome seit 3 Wochen	Fieber, Husten, Schüttelfrost, Candidiasis, Herpes simplex-2-Infektion
46 [57]	nein	Spindelförmige Zellen	Thymomdiagnose vor 10 Jahren	Erblindetes Auge
47 [70]	kA	Lymphoepitheliales Thymom	Thymomdiagnose vor 10 Jahren	Rezidivierende Atemwegsinfektionen, Enzephalitis, Diarrhöe
48 [93]	kA	Spindelförmige Zellen	kA	Rezidivierende Atemwegsinfektionen, Anorexie, Dysphagie, Erbrechen, Gastritis
49 [89]	Erythroblastopenie	Spindelförmige Zellen	kA	kA
50 [89]	Erythroblastopenie	Spindelförmige Zellen	Symptome nach Thyrektomie (keine Zeitangabe)	kA
51 [89]	Erythroblastopenie	Spindelförmige Zellen	kA	kA

Patient [Publikation]	Assoziierte Autoimmunerkrankungen	Histologie	zeitliche Abfolge von Thymomdiagnose und Infektionen	Sonstige Symptome/Befunde
52 [81]	kA	kA	Thymomdiagnose vor 6 Jahren	Enteritis, Arthritis
53 [138]	kA	Epitheliale Zellen	Thymomdiagnose vor 2 Jahren	Kaposi Sarkom, Hautulzera, Pneumonie, Candidiasis
54 [172]	kA	Spindelförmige Zellen	Thymomdiagnose vor 3 Wochen	Pneumonie, Agranulozytose
55 [104]	Systemischer lupus erythematosus	Gemischtzelliges Thymom	Thymomdiagnose vor 7 Jahren	Hypokomplementämie, Coomb's-positive Anämie, Lichen planus, Pemphigus
56 [13]	kA	kA	kA	Keine Symptome
57 [53]	kA	Spindelförmige Zellen	zeitgleich	Bilaterale Bronchiektasien
58 [53]	kA	Gemischtzelliges Thymom	Symptome seit 9 Jahren	Diarrhöe, rezidivierende Sinusitiden, Muskelschwäche
59 [28]	kA	kA	kA	Hörverlust, Schwannom
60 [84]	kA	Spindelförmige Zellen	kA	kA
61 [84]	kA	Spindelförmige Zellen	kA	kA
62 [21]	kA	Spindelförmige Zellen	Symptome seit 6 Jahren	Gewichtsverlust, Dupuytren-Kontraktur, Lungenfibrose, Splenomegalie
63 [97]	kA	lymphoepitheliales Thymom	Thymomdiagnose vor 7 Jahren	Rezidivierende Atemwegsinfektionen, CMV-Infektion, Herzinfarkt, Anämie
64 [160]	Myasthenia gravis	Epitheliale Zellen	Thymomdiagnose vor 12 Jahren	Muskuläre Schwäche, Cholecystitis, Müdigkeit, Ptosis, Diarrhöe, Husten
65 [9]	kA	Spindelförmige Zellen	Thymomdiagnose vor 18 Jahren	Rezidivierende Atemwegsinfektionen, Pemphigus vulgaris
66 [78]	kA	Epitheliale Zellen	Thymomdiagnose vor 5 Jahren	Mammakarzinom
67 [74]	Aplastische Anämie	Spindelförmige Zellen	Thymomdiagnose vor 7 Jahren	Rezidivierende Sinusitiden, Husten
68 [63]	kA	Spindelförmige Zellen	Thymomdiagnose vor 3 Jahren	Rez. Atemwegsinfektionen, Virurie, Dyspnoe, Lungenfibrose, Herpes zoster-Infektion
69 [37]	kA	Retikuläre Zellen	Thymomdiagnose vor 3 Jahren	rezidivierende Pneumonien, Husten
70 [37]	kA	Spindelförmige Zellen	Symptome seit 1¼ Jahren	Lymphatische Leukämie, rezidivierende Laryngitiden, Diarrhöe, Hepatitis

Patient [Publikation]	Assoziierte Autoimmun-erkrankungen	Histologie	zeitliche Abfolge von Thymomdiagnose und Infektionen	Sonstige Symptome/Befunde
71 [19]	kA	Spindelförmige Zellen	Symptome seit 3 Jahren	Diarrhöe, Ikterus, Anorexie, orale Ulzera, rezidivierende Atemwegsinfektionen
72 [33]	Erythroblastopenie	Lymphoepitheliales Thymom	Symptome seit ½ Jahr	Gastritis, Lichen planus, Anämie, M. Addison
73 [33]	Erythroblastopenie	Gemischtzelliges Thymom	Symptome seit 1 Jahr	Kachexie, Anämie, Anasarka, Alopezie, Lymphadenopathie
74 [24]	kA	Spindelförmige Zellen	Thymomdiagnose vor 2 Jahren	oropharyngeales Erythem, Pneumonie
75 [18]	kA	Gemischtzelliges Thymom	Symptome seit 3 Monaten	Lichen planus, Husten
76 [163]	Erythroblastopenie	Gemischtzelliges Thymom	Symptome seit 1½ Jahren	kA
77 [1]	kA	kA	zeitgleich	Lichen planus, Diarrhöe, Niereninsuffizienz, Babesiose, intravasale Koagulation
78 [1]	kA	kA	kA	rezidivierende Atemwegs- und Hautinfektionen, Thrombose, Kaposi Sarkom
79 [127]	kA	kA	kA	Onychomykose, Pneumonie, Lichen planus, Mamma- und Lippenkarzinom, Herzinsuffizienz
80 [96]	kA	Spindelförmige Zellen	Symptome seit 3 Jahren	Kachexie, chronische Lungenerkrankung
81 [88]	kA	Spindelförmige Zellen	Symptome seit 2 Jahren	Dyspnoe, Diarrhöe, Erbrechen, Anorexie, Hepatosplenomegalie
82 [102]	Erythroblastopenie	Spindelförmige Zellen	Symptome seit 2 Jahren	Bronchiectasien, Herzinfarkt, Anämie, Dyspnoe
83 [122]	kA	Spindelförmige Zellen	kA	Gewichtsverlust, Tonsillitis
84 [157]	kA	Lymphoepitheliales Thymom	Thymomdiagnose vor 2 Jahren	oraler Lichen planus, Alopezia areata, Gewichtsverlust
85 [41]	kA	Gemischtzelliges Thymom	Symptome seit 1 Jahr	Bronchiectasien
86 [25]	kA	Spindelförmige Zellen	kA	kA
87 [171]	kA	Epitheliale Zellen	Thymomdiagnose vor 16 Monaten	Rezidivierende Pneumonien, Sepsis
88 [65]	Erythroblastopenie	Spindelförmige Zellen	Symptome seit 30 Jahren	Pneumonie, septischer Schock, Dyspnoe, Hypoxämie
89 [143]	kA	kA	Thymomdiagnose vor 2 Jahren	Gehörverlust, Pneumonie, CMV-Retinitis beidseits

Patient [Publikation]	Assoziierte Autoimmunerkrankungen	Histologie	zeitliche Abfolge von Thymomdiagnose und Infektionen	Sonstige Symptome/Befunde
90 [85]	Rheumatoide Arthritis	kA	Thymomdiagnose vor 13 Jahren	Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Husten, eitriges Sputum
91 [85]	kA	Nicht verfügbar	Symptome seit 4 Monaten	oraler Lichen planus, Pneumonie, rezidivierende Atemwegsinfektionen
92 [eB]	kA	Gemischtzelliges Thymom	Symptome seit 7 Jahren	CMV-Kolitis, Onychomykose, rezidivierende Sinusitiden, perniziöse Anämie
93 [eB]	kA	Gemischtzelliges Thymom	Symptome seit 2 Jahren	Enteritis, Impetigo facialis, rezidivierende Bronchitiden und Rhinitiden, Atelektasen
94 [eB]	kA	Spindelförmige Zellen	Thymomdiagnose vor 3 Jahren	rezidivierende Rhinitiden und Pneumonien, Bronchiektasien, Konjunktivitis, Candidiasis

### 7.3. Erreger; Lokalisation, betroffene Organe/Gewebe; Thymektomie und Knochenmarksbiopsie

Patient [Publikation]	Erreger	Lokalisation, betroffene Organe/Gewebe	Thymektomie	Knochenmarksbiopsie
1 [99]	- Candida sp.	- Atemtrakt (Sputum)	ja	kA
2 [161]	- Candida sp. - P. aeruginosa, S.aureus - Varizella zoster Virus	- Oral - Atemtrakt (Sputum) - Dermatome S2-S3	verweigert	kA
3 [30]	- Candida sp.	- Gastrointestinaltrakt (Ösophagus)	ja	kA
4 [130]	- Pseudomonas aeruginosa	- Atemtrakt (Sputum)	nein	kA
5 [154]	- Giardia lamblia - S. pneumoniae - Candida sp.	- Gastrointestinaltrakt (Darm) - Atemtrakt (Sputum) - Oral	verweigert	verweigert
6 [109]	kA	kA	kA	kA
7 [46]	kA	kA	kA	normozellulär, keine Erythropoese
8 [115]	- Candida sp. - Streptokokkus viridans	- Gastrointestinaltrakt (Ösophagus) - Gastrointestinaltrakt (Jejunum)	kA	kA
9 [50]	- Klebsiella pneumoniae	- Blutkultur	ja	kA
10 [106]	- Campylobacter fetus	- Blutkultur	ja	normozellulär, megaloblastäre Proliferation
11 [103]	kA	kA	ja	kA



## 7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publi- kation]	Erreger	Lokalisation, betroffene Organe/ Gewebe	Thymektomie	Knochen- marksbiopsie
12 [58]	- CMV	- Lunge (BAL)	ja	kA
13 [6]	- H. influenzae	- Atemtrakt (Sputum)	ja	kA
14 [59]	kA	kA	nein	kA
15 [48]	- Candida albicans - Strept. epidermidis	- Blut (Serologie) - Blutkultur	ja	kA
16 [61]	kA	kA	ja	hyperzellulär, Dyserythro- poese
17 [44]	- Bacteroides fragilis - Staphylokokkus sp. - P. aeruginosa	- Atemtrakt (Sputum)	ja	stark vermin- derte Erythro- poese
18 [69]	kA	kA	kA	kA
19 [137]	kA	kA	kA	kA
20 [116]	kA	kA	ja	kA
21 [132]	kA	kA	kA	kA
22 [164]	kA	kA	ja	kA
23 [2]	kA	kA	ja	kA
24 [140]	- Mykobakterium mal- monsae	- Atemtrakt (Sputum, BAL)	ja	keine prä-B- Zellen
25 [3]	- S. pneumoniae	- Atemtrakt (Sputum)	ja	Dyserythro- poese
26 [170]	- Campylobacter fetus	- Blutkultur	kA	vermehrt B-Zellen
27 [49]	- Candida albicans	kA	kA	kA
28 [64]	- Candida albicans	- Haut	nein	kA
29 [34]	- Varizella zoster Virus	- Haut	nein	kA
30 [133]	kA	kA	ja	kA

## 7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publi- kation]	Erreger	Lokalisation, betroffene Orga- ne/Gewebe	Thymektomie	Knochen- marksbioptie
31 [166]	kA	kA	ja	kA
32 [155]	kA	kA	kA	Verminderung der myeloiden Reihe
33 [86]	- Giardia lamblia	- Gastrointestinaltrakt (Jejunum)	ja	kA
34 [108]	- Ascaris lumbricoides - Strongyloides stercoralis	- Atemtrakt (BAL) - Gastrointestinaltrakt (Mucosa gastrica)	nein	kA
35 [31]	kA	kA	ja	kA
36 [148]	kA	kA	ja	kA
37 [134]	- Candida albicans - Campylobacter sp.	- Gastrointestinaltrakt (Stuhl)	kA	Hypoplasie der erythrozytären Reihe
38 [68]	- Candida albicans - Trichophyton mentagrophytes	kA	kA	keine Plasma- zellen
39 [95]	kA	kA	kA	kA
40 [11]	- S. pneumoniae - H. influenzae - Pseudomonas sp.	- Atemtrakt (Sputum) - Atemtrakt (Sputum) - Atemtrakt (Sputum)	ja	kA
41 [29]	- Candida albicans - Giarda lamblia	kA	ja	keine Promye- lozyten
42 [35]	kA	kA	ja	Hypoplasie der erythrozytären Zellreihe
43 [8]	kA	kA	nein	Hypoplasie in allen Zellreihen
44 [8]	- Hämophilus influenzae	- Atemtrakt (Sputum)	nein	Hypoplasie der erythrozytären Zellreihe
45 [100]	- S. pneumoniae - Candida sp. - Varizella zoster Virus	- Blutkultur - Oral - Genital	nein	kA
46 [57]	kA	kA	ja	Normalbefund
47 [70]	- CMV	- Enzephalon	ja	kA
48 [93]	- CMV - Pneumozystis carinii	kA	ja	kA
49 [89]	kA	kA	ja	kA

## 7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publi- kation]	Erreger	Lokalisation, betroffene Orga- ne/Gewebe	Thymektomie	Knochen- marksbioptie
50 [89]	kA	kA	ja	kA
51 [89]	kA	kA	ja	kA
52 [81]	- Salmonella sp. - Mycoplasma sp.	kA	ja	kA
53 [138]	- Candida sp. - CMV	kA	nein	kA
54 [172]	- MRSA - P. aeruginosa - Pneumozystis carinii	- Atemtrakt (Sputum)	ja	Dyserythro- poese, keine Granulozyten
55 [104]	kA	kA	ja	kA
56 [13]	kA	kA	ja	kA
57 [53]	kA	kA	ja	keine Prä-B- Zellen
58 [53]	kA	kA	kA	keine Prä-B- Zellen
59 [28]	kA	kA	ja	kA
60 [84]	kA	kA	ja	keine erythro- poetischen Vor- läuferzellen
61 [84]	kA	kA	ja	kA
62 [21]	- HiB, S. aureus - Aerobacter aerogenes - S. worthington	- Atemtrakt (Sputum) - Urogenitaltrakt (Urin) - Gastrointestinaltrakt (Stuhl)	nein	Erythrozytäre Hypoplasie
63 [97]	- H. influenzae	- Atemtrakt (Sputum)	ja	Lymphozyten- Vermehrung
64 [160]	- Pneumozystis carinii - CMV	- Atemtrakt (Alveolarräume)	nein	keine Plasma- zellen
65 [9]	- Herpes simplex Virus	kA	nein	kA
66 [78]	kA	kA	nein	keine Plasma- zellen
67 [74]	- Gram-positive Kokken - S. pneumoniae, Proteus sp., Staphylokokkus sp.	- Atemtrakt (Sputum) - Atemtrakt (Pharynx)	ja	reduzierte hä- matopoetische Zellzahl
68 [63]	- CMV, HiB, Candida, - S. viridans, Klebsiellen - CMV	- Atemtrakt (Sputum) - Urogenitaltrakt (Urin)	ja	keine Plasma- zellen

Patient [Publi- kation]	Erreger	Lokalisation, betroffene Orga- ne/Gewebe	Thymektomie	Knochen- marksbiopsie
69 [37]	- Candida albicans	- Atemtrakt (Zunge)	nein	keine Plasma- zellen
70 [37]	- Candida albicans	- Gastrointestinaltrakt (Stuhl)	nein	keine Plasma- zellen
71 [19]	- S. aureus, Proteus, HiB - Clostridien, Klebsiellen - Aspergillus sp.	- Atemtrakt(Sputum) - Gastrointestinaltrakt (Milz) - Atemtrakt(Lunge)	nein	myeloide und erythroide Hy- perplasie
72 [33]	kA	kA	ja	Normalbefund
73 [33]	kA	kA	ja	Erythroblasto- penie
74 [24]	- Staphylokokkus sp., HiB, Salmonella sp. - Candida sp., CMV	- Blut - Gastrointestinaltrakt	verweigert	zellarm, keine Granulopoese
75 [18]	kA	kA	ja	kA
76 [163]	- Hämophilus influenzae	- Atemtrakt (Sputum)	ja	kA
77 [1]	- Clostridium difficile	- Gastrointestinaltrakt (Stuhl)	ja	Hyper- zellularität
78 [1]	- Pseudomonas aerugi- nosa - HHV-8	kA	kA	kA
79 [127]	- Candida albicans - Trichophyton sp.	kA	ja	kA
80 [96]	- Trichophyton sp. - CMV, Proteus, HiB - CMV, Klebsiella sp.	- Haut - Atemtrakt (Sputum) - Gastrointestinaltrakt (Stuhl)	nein	kA
81 [88]	kA	kA	ja	Normalbefund
82 [102]	- Hämophilus influenzae	- Atemtrakt (Sputum)	nein	erythrozytäre Hypoplasie
83 [122]	- E. coli, koagulase- negative Kokken, P. aeruginosa, Klebsiellen	- Atemtrakt (Lunge)	ja	in allen Berei- chen hypozellu- lär
84 [157]	- Trichophyton men- tagrophytes	- Haut	ja	kA
85 [41]	- Hämophilus influenzae	- Atemtrakt (Sputum)	ja	normale Häma- topoese, keine B-Zellen
86 [25]	- Candida sp. - CMV	- Schleimhaut - Enzephalon	ja	kA
87 [171]	- Hämophilus influenzae - Pseudomonas sp. - Serratia marcescens	- Atemtrakt (Lunge) - Atemtrakt (Lunge) - Atemtrakt (BAL)	nein	kA

Patient [Publi- kation]	Erreger	Lokalisation, betroffene Orga- ne/Gewebe	Thymektomie	Knochen- marksbiopsie
88 [65]	- Pneumocystis carinii	- Atemtrakt (Sputum)	ja	keine Leuko- zysten, normale Thrombozyten
89 [143]	- Pneumocystis jiroveci - CMV	- Atemtrakt (Lunge) - Auge (Retina)	ja	kA
90 [85]	kA	kA	ja	kA
91 [5]	- Hämophilus influenzae	- Atemtrakt (Sputum)	ja	minimale Dys- erythropoese
92 [eB]	- Candida albicans - S. aureus - S. aureus	- Gastrointestinaltrakt (Stuhl) - Gastrointestinaltrakt (Stuhl) - Blut	ja	kA
93 [eB]	- Streptokokkus sanguis - Salmonellen - Candida albicans	- Blut - Gastrointestinaltrakt (Stuhl) - oral	ja	kA
94 [eB]	- Noroviren - Klebsiella pneumoniae - Candida albicans	- Gastrointestinaltrakt (Stuhl) - Atemtrakt (Sputum) - Atemtrakt (Sputum)	ja	kA

#### 7.4. Therapie, Prognose und Todesursache(n)

Patient [Publi- kation]	Therapie	Prognose	Todesursache(n)
1 [99]	Cisplatin, Strahlentherapie, Somatostatinanaloga, Prednison, Immunglobulinsubstitution	verstorben	Ateminsuffizienz
2 [161]	Immunglobulinsubstitution, antibiotische Therapie, Acyclovir	verstorben	ARDS infolge bakteriel- ler Pneumonie, Multior- ganversagen
3 [30]	Immunglobulinsubstitution, antibiotische Therapie	kA	kA
4 [130]	antibiotische Therapie, Immunglobulinsubstitution, Strahlentherapie	kA	kA
5 [154]	Amoxicillin-Clavulansäure, Clotrimazol, Metronidazol	kA	kA
6 [109]	kA	kA	kA
7 [46]	kA	kA	kA
8 [115]	antibiotische Therapie	kA	kA
9 [50]	Meropenem, Vitamin B12, Immunglobulinsubstitution	12 Monate nach Thera- piebeginn gesund	kA

Patient [Publi- kation]	Therapie	Prognose	Todesursache(n)
10 [106]	Immunglobulinsubstitution	rezidivierende Infektionen trotz Thymektomie	kA
11 [103]	kA	keine Besserung der immunologischen Laborwerte	kA
12 [58]	Methylprednisolon, Immunglobulinsubstitution, Ganciclovir	keine Besserung der immunologischen Fehlfunktion	kA
13 [6]	Immunglobulinsubstitution, antibiotische Therapie	keine Besserung der Hypogammaglobulinämie	kA
14 [59]	Immunglobulinsubstitution	kA	kA
15 [48]	antibiotische Therapie, Amphotericin B, Immunglobulinsubstitution, Prednisolon	Besserung der Hypogammaglobulinämie	kA
16 [61]	Prednisolon, Cyclophosphamid, Ciclosporin A, Azathioprin, Sulfamicillin, Amphotericin B, Aciclovir, Ganciclovir	weiterhin rezidivierende Infektionen, Remission der Anämie	kA
17 [44]	antibiotische Therapie, Immunglobulinsubstitution	kA	kA
18 [69]	kA	kA	kA
19 [137]	antibiotische Therapie	Patient erholte sich	kA
20 [116]	Immunglobulinsubstitution	kA	kA
21 [132]	kA	kA	kA
22 [164]	Glutenfreie Diät, Colestyramin, Metronidazol	Vollremission der Diarrhöe, keine Besserung des Immunstatus	kA
23 [2]	Immunglobulinsubstitution	kA	kA
24 [140]	Ethambutol, Rifampicin, Clarithromycin, Ofloxacin, Prothionamid	Lost to follow-up nach 12 Monaten Behandlung	kA
25 [3]	Prednison, Prostigmin, Kaliumiodid	keine weiteren Atemwegsinfektionen, Besserung der Blutwerte	kA
26 [170]	Cefotiam	kA	kA
27 [49]	kA	verstorben	Ateminsuffizienz
28 [64]	kA	kA	kA

Patient [Publi- kation]	Therapie	Prognose	Todesursache(n)
29 [34]	kA	kA	kA
30 [133]	kA	keine Besserung der immunologischen Laborwerte	kA
31 [166]	Diphenhydramin, Promethazin, Ampicillin, Albuterol, Sauerstoff, Aciclovir, Nafcillin, Ceftazidin, Erythrozytenkonzentrate	verstorben	Ateminsuffizienz, akutes Nierenversagen, Gastrointestinale Blutung
32 [155]	Supportive Therapie	kA	kA
33 [86]	Metronidazol, Immunglobulinsubstitution	Vollremission der gastrointestinalen Symptome	kA
34 [108]	kA	verstorben	Verschlechterung des Allgemeinzustandes
35 [31]	Cimetidin	keine Besserung der Hypogammaglobulinämie	kA
36 [148]	Immunglobulinsubstitution., Ambenoium, Prednison	Progression der Myasthenia gravis	kA
37 [134]	Immunglobulinsubstitution, antibiotische Therapie, Prednisolon, Erythrozytenkonzentrate	verstorben	Gastrointestinale Blutung, Leberinsuffizienz
38 [68]	Clotrimazol, Immunglobulinsubstitution, Nystatin, Erythrozytenkonzentrate, Prednison	Remission der Anämie und Besserung der Symptome	kA
39 [95]	kA	kA	kA
40 [11]	Erythromycin, Tetrazyklin, Gentamicin, Immunglobulinsubstitution	keine weiteren Atemwegsinfektionen	kA
41 [29]	Metronidazol, Prednison, Cyclophosphamid, Plasmapherese	Vollremission der Infektionen	kA
42 [35]	Cimetidin, Metoclopramid, Triazolam, Etizolam, Ciclosporin A	Vollremission der Laborwerte	kA
43 [8]	Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, ACTH	verstorben	Pneumonie, periphere Zirkulationsstörungen
44 [8]	Penicillin, Sulphonamide, Chloramphenicol, Tetracyclin, Streptomycin, Vitamin B12, Folsäure, ACTH, Kortison, Erythrozytenkonzentrate	verstorben	Bronchopneumonie
45 [100]	Patientin verweigerte Therapie	verstorben	Verschlechterung des Allgemeinzustandes
46 [57]	antibiotische Therapie, Colchicin, Steroide	keine Besserung der immunologischen Laborwerte	kA
47 [70]	Immunglobulinsubstitution	verstorben	Cytomegalie-Enzephalitis

Patient [Publi- kation]	Therapie	Prognose	Todesursache(n)
48 [93]	Immunglobulinsubstitution	verstorben	Sepsis
49 [89]	Steroide, Erythrozytenkonzentrate	Remission	kA
50 [89]	kA	Remission	kA
51 [89]	Steroide, Azathioprin, Erythrozytenkonzentrate	verstorben	kA
52 [81]	Immunglobulinsubstitution	kA	kA
53 [138]	Immunglobulinsubstitution, Kortikosteroide, Zytostatika, Flucytosin, Micozol, antibiotische Therapie	verstorben	Multiorganversagen, disseminiertes Kaposi Sarkom
54 [172]	Prednison, Cyclophosphamid, Adramycin, Vincristin, Prednison, G-CSF, Immunglobulinsubstitution	66 Monate nach Erst- aufnahme gesund	kA
55 [104]	Prednisolon	kA	kA
56 [13]	Immunglobulinsubstitution	gesund seit Therapie- beginn	kA
57 [53]	Strahlentherapie, Immunglobulinsubstitution	kA	kA
58 [53]	Cimetidin, antibiotische Therapie	kA	kA
59 [28]	Vitamin B12	verstorben	Hirnstamminfarkt
60 [84]	Immunglobulinsubstitution, Prednisolon	kA	kA
61 [84]	Immunglobulinsubstitution	kA	kA
62 [21]	Penicillin, Streptomycin, Diät, Immunglobulinsubstitution	verstorben	Verschlechterung des Allgemeinzustandes
63 [97]	Prednison, Digoxin, Tetracyclin, Erythromycin, Glutethimid, Erythrozytenkonzentrate, Chloramphenicol, Immunglobulinsubstitution	verstorben	Herzinfarkt
64 [160]	antibiotische Therapie, Tensilon	verstorben	respiratorische Insuffi- zienz
65 [9]	antibiotische Therapie, Prednisolon	verstorben	respiratorische Insuffi- zienz
66 [78]	Multivitamintherapie, Immunglobulinsubstitution, Neomycin	verstorben	Pneumonie



7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publi- kation]	Therapie	Prognose	Todesursache(n)
67 [74]	Testosteron, Prednison, Tetracyclin, Penicillin, Kortikosteroide, Erythrozytenkonzentrate, Vitamin B12	verstorben	Lungenembolie
68 [63]	Penicillin, Chloramphenicol, Antikoagulantien, Streptomycin, Sauerstoff, Prednison, Immunglobulinsubstitution	Besserung der Symptome	kA
69 [37]	Penicillin, antibiotische Therapie, ACTH, Immunglobulinsubstitution	verstorben (Suizid)	Überdosis Phenobarbital
70 [37]	ACTH	verstorben	Koma nach sehr hohem Fieber
71 [19]	Tetrazyclin, Ampicillin, Erythrozytenkonzentrate, Nystatin, Prednison, Isoniazid, Penicillin, Gentamicin	verstorben	kA
72 [33]	kA	2 Jahre nach Thymektomie Auftreten von Lichen und Anämie	kA
73 [33]	kA	Vollremission der Symptome	kA
74 [24]	Breitspektrumantibiose, Methylprednisolon, Prednison, Azathioprin, Immunglobulinsubstitution, Fluconazol, Aciclovir	kA	kA
75 [18]	Prednison	kA	kA
76 [163]	Prednison, Erythrozytenkonzentrate, antibiotische Therapie, Immunglobulinsubstitution	keine Besserung der Hypogammaglobulinämie	kA
77 [1]	Prednison, Ciclosporin, Immunglobulinsubstitution, Calciumcarbonat, Alendronsäure, Metronidazol, Vancomycin, Azithromycin, Atovaquon, Doxycyclin	Remission der Symptome	kA
78 [1]	Albuterol, Ipratropiumbromid, antibiotische Therapie, Immunglobulinsubstitution	kA	kA
79 [127]	Myochrysin, Prednison, Immunglobulinsubstitution, Vitamin B12	verstorben	Herzinsuffizienz
80 [96]	antibiotische Therapie, Anticholinergika, gluten- und faserfreie Diät, Immunglobulinsubstitution	verstorben	Septikämie
81 [88]	kA	weiterhin Auftreten von rezidivierenden Bronchitiden	kA
82 [102]	Tetrazyclin, Penicillin, Streptomycin, Immunglobulinsubstitution, Ampicillin, Antikoagulantien, Sauerstoff, Erythrozytenkonzentrate, Digoxin, Diuretika, Morphin	verstorben	Herzinsuffizienz
83 [122]	Prednison, Testosteron, Erythrozytenkonzentrate, Penicillin	verstorben	Hypotension
84 [157]	systemische Steroide, Plasmaexchange, Prednison, Ampicillin, Adcortyl	kA	kA
85 [41]	antibiotische Therapie	verstorben	Hirnabszess

Patient [Publi- kation]	Therapie	Prognose	Todesursache(n)
86 [25]	Immunglobulinsubstitution, Aziclovir	verstorben	Pneumonie, Sepsis
87 [171]	Zytostatika, Immunglobulinsubstitution	verstorben	Ateminsuffizienz, Sepsis
88 [65]	antibiotische Therapie, Immunglobulinsubstitution, Erythrozytenkonzentrate, Prednison, Ciclosporin A	verstorben	Septischer Schock
89 [143]	Gancilovir, Valganciclovir	kA	kA
90 [85]	Prednison, Ciclosporin	unter Medikation gute Kontrolle der Symptome	kA
91 [5]	Nicht-Steroidale Antiphlogistika, antibiotische Therapie	kA	kA
92 [eB]	Immunglobulinsubstitution	weiterhin rezidivierende Atemwegsinfektionen	kA
93 [eB]	antibiotische Therapie, Sauerstoff, Immunglobulinsubstitution	weiterhin rezidivierende Atemwegsinfektionen	kA
94 [eB]	Immunglobulinsubstitution, antibiotische Therapie, Nystatin, Kamistad, Polyspectran	weiterhin Infektionen, Entwicklung von Bronchiektasien	kA

### 7.5. Erythrozyten; Hämoglobin; Thrombozyten; CRP und BSG

Patient [Publi- kation]	Erythrozyten (/µl)	Hb (g/dl)	Thrombozyten (/µl)	CRP (mg/dl)	BSG (mm/h)
1 [99]	kA	kA	kA	kA	kA
2 [161]	kA	↓, 7,7	kA	↑, 1,43	↑, 19
3 [30]	kA	kA	kA	kA	kA
4 [130]	kA	kA	kA	↑, 5,15	kA
5 [154]	kA	↓, 10,0	kA	kA	kA
6 [109]	kA	kA	kA	kA	kA
7 [46]	kA	↓, 5,5	n	kA	↑, 97
8 [115]	kA	↓, 10,8	n, 241000	kA	kA
9 [50]	kA	↓, 11,8	n, 167000	↑, 22,31	kA
10 [106]	kA	kA	kA	kA	kA
11 [103]	kA	kA	kA	kA	kA

7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publi- kation]	Erythrozyten (/μl)	Hb (g/dl)	Thrombozyten (/μl)	CRP (mg/dl)	BSG (mm/h)
12 [58]	↓, 3580000	↓, 10,2	n, 260000	kA	kA
13 [6]	kA	kA	kA	↑, 1,52	↑, 24
14 [59]	kA	kA	kA	kA	kA
15 [48]	↓, 1170000	↓, 4,4	↑, 442000	kA	kA
16 [61]	↓, 2180000	↓, 6,9	kA	kA	kA
17 [44]	kA	kA	↑, 560000	↑, 0,96	↑, 109
18 [69]	kA	kA	kA	kA	kA
19 [137]	kA	kA	kA	kA	kA
20 [116]	kA	kA	kA	kA	kA
21 [132]	kA	kA	kA	kA	kA
22 [164]	kA	kA	kA	kA	kA
23 [2]	kA	kA	kA	kA	kA
24 [140]	kA	kA	kA	kA	↑, 65
25 [3]	↓, 2820000	↓, 7,9	↑, 586000	n, 0,19	↑, 60
26 [170]	↓, 3300000	↓, 8,1	n, 377000	↑, 12,36	↑, 78
27 [49]	kA	kA	kA	kA	kA
28 [64]	kA	↓, 5,3	n, 219000	↑, 1,63	↑, 161
29 [34]	kA	↓, 10,8	↑, 1130000	kA	kA
30 [133]	kA	kA	kA	kA	kA
31 [166]	kA	n, 14,4	n, 354000	kA	kA
32 [155]	kA	↓, 10,2	↑, 810000	kA	kA
33 [86]	kA	kA	kA	kA	kA
34 [108]	kA	kA	kA	kA	kA
35 [31]	kA	kA	kA	kA	kA
36 [148]	kA	kA	kA	kA	kA
37 [134]	kA	kA	kA	kA	kA
38 [68]	↓, 3920000	↓, 10,2	kA	kA	↑, 37
39 [95]	kA	kA	kA	kA	kA

7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publi- kation]	Erythrozyten (/µl)	Hb (g/dl)	Thrombozyten (/µl)	CRP (mg/dl)	BSG (mm/h)
40 [11]	kA	↓, 10,4	kA	kA	kA
41 [29]	kA	↓, 10,0	n, 200000	kA	kA
42 [35]	↓, 1660000	↓, 5,5	n, 179000	kA	kA
43 [8]	kA	↓, 5,0	↓, 19000	kA	kA
44 [8]	↓, 2050000	↓, 8,0	n, 140000	kA	kA
45 [100]	kA	kA	kA	kA	kA
46 [57]	kA	kA	kA	kA	kA
47 [70]	kA	kA	kA	kA	kA
48 [93]	kA	↓, 11,8	kA	kA	kA
49 [89]	↓, 3180000	kA	kA	kA	kA
50 [89]	↓, 1460000	kA	kA	kA	kA
51 [89]	↓, 2380000	kA	kA	kA	kA
52 [81]	kA	kA	kA	kA	kA
53 [138]	kA	kA	kA	kA	kA
54 [172]	kA	↓, 11,6	n, 333000	kA	kA
55 [104]	kA	↓, 12,3	n, 278000	kA	↑
56 [13]	kA	kA	kA	kA	kA
57 [53]	n, 5100000	kA	kA	kA	kA
58 [53]	n, 4800000	kA	kA	kA	kA
59 [28]	kA	↓, 13	n, 321600	kA	↑, 22
60 [84]	kA	kA	kA	kA	kA
61 [84]	kA	kA	kA	kA	kA
62 [21]	kA	kA	n	kA	kA
63 [97]	kA	kA	kA	kA	kA
64 [160]	↓, 4130000	↓, 12,8	n, 225000	kA	↑, 11
65 [9]	kA	↓, 12,0	kA	kA	kA
66 [78]	kA	kA	↓, 113000	kA	n, 1
67 [74]	↓, 2350000	↓, 7,9	n, 325000	kA	↑, 85

7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publi- kation]	Erythrozyten (/μl)	Hb (g/dl)	Thrombozyten (/μl)	CRP (mg/dl)	BSG (mm/h)
68 [63]	kA	n	kA	kA	kA
69 [37]	kA	kA	kA	kA	n, 4
70 [37]	kA	kA	kA	kA	n
71 [19]	kA	kA	↓, 112000	kA	kA
72 [33]	kA	n	kA	kA	kA
73 [33]	kA	↓, 3,0	kA	kA	kA
74 [24]	kA	kA	n, 154000	kA	kA
75 [18]	kA	kA	kA	kA	kA
76 [163]	kA	↓, 7,6	kA	kA	kA
77 [1]	kA	kA	kA	kA	kA
78 [1]	kA	kA	kA	kA	kA
79 [127]	kA	kA	kA	kA	kA
80 [96]	kA	↓, 12,9	kA	kA	kA
81 [88]	kA	↓, 12,2	n	kA	↑, 11
82 [102]	kA	↓, 10,5	kA	kA	kA
83 [122]	↓, 2790000	↓, 7,4	↓, 2400	kA	kA
84 [157]	kA	↓, 9,1	kA	kA	↑, 38
85 [41]	kA	↓, 11,8	kA	kA	kA
86 [25]	kA	↓, 13,3	kA	kA	kA
87 [171]	kA	↓, 11,2	kA	kA	kA
88 [65]	kA	↓, 5,0	n	kA	kA
89 [143]	kA	kA	kA	kA	kA
90 [85]	kA	kA	kA	kA	kA
91 [5]	kA	kA	kA	↑, 1,86	n, 9
92 [eB]	n, 5030000	n	↓, 127000	↑, 15,7	kA
93 [eB]	kA	↓, 12,9	↑, 638000	↑, 0,71	kA
94 [eB]	kA	↓, 12,9	kA	↑, 0,517	kA

### 7.6. Leukozyten; Lymphozyten; T-Zellen; B-Zellen; CD4; CD8 und CD4/ CD8-T-Zell-Ratio

Patient [Publikation]	Leukozyten (/µl)	Lymphozyten (/µl)	T-Zellen (/µl)	B-Zellen (/µl)	CD4 (/µl, bzw. %)	CD8 (/µl, bzw. %)	CD4/CD8-T-Zell-Ratio
1 [99]	kA	n, 2010	↑, 1695	kA	n, 182/µl	↑, 1513/µl	invers, 0,12
2 [161]	↓, 1800	↓, 293	kA	↓, 0	↓, 23%	↑, 73%	invers, 0,30
3 [30]	kA	↓	kA	↓, 0	↓	kA	invers
4 [130]	↑, 14100	kA	kA	kA	kA	kA	kA
5 [154]	↓, 3400	kA	kA	kA	kA	kA	kA
6 [109]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
7 [46]	n	kA	kA	↓, 0	kA	kA	invers
8 [115]	n, 10810	n, 1935	kA	kA	↓, 18,4%	↑, 50,4%	invers, 0,37
9 [50]	↓, 2700	↓, 432	n	↓, 0	kA	kA	n
10 [106]	kA	kA	n	↓	n, 43,7%	↑, 37%	invers, 0,06
11 [103]	kA	↓	kA	kA	kA	kA	kA
12 [58]	n, 4200	kA	kA	kA	n, 43%	n, 35%	n, 1,23
13 [6]	↑, 20400	kA	kA	kA	kA	kA	kA
14 [59]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
15 [48]	n, 6400	kA	kA	↓,20	n, 770/µl	↑, 990/µl	invers
16 [61]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
17 [44]	↑, 13600	n, 2448	kA	↓, 0	n, 598/µl	↑, 1588/µl	invers
18 [69]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
19 [137]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
20 [116]	kA	kA	kA	↓, 0	kA	kA	invers
21 [132]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
22 [164]	n, 5700	kA	kA	kA	kA	kA	kA
23 [2]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
24 [140]	n, 6400	↓, 768	kA	↓, 0	kA	kA	n, 1,40
25 [3]	n, 5500	n, 1600	kA	kA	↓, 12,5%	↑, 37,1%	invers, 0,33
26 [170]	n, 6900	↓, 690	↓, 530,61	↓	n, 232/µl	n, 186/µl	n, 1,18

7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publikation]	Leukozyten (/µl)	Lymphozyten (/µl)	T-Zellen (/µl, bzw. %)	B-Zellen (/µl, bzw. %)	CD4 (/µl, bzw. %)	CD8 (/µl, bzw. %)	CD4/CD8-T-Zell-Ratio
27 [49]	kA	kA	kA	n	↓	↑	invers
28 [64]	n, 8440	n, 1190	kA	↓, 87/µl	kA	kA	invers, 0,40
29 [34]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
30 [133]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	invers, 0,65
31 [166]	n, 5300	n, 1484	kA	kA	↓, 4%	↓, 2%	invers, 2,00
32 [155]	↓, 1600	kA	kA	kA	↓, 8,6%	↑, 55,8%	invers, 0,15
33 [86]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
34 [108]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
35 [31]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
36 [148]	kA	kA	n	↓	kA	kA	kA
37 [134]	kA	n	kA	↓	kA	kA	kA
38 [68]	n, 4400	n, 2464	↓, 916,61/µl	↓, 103/µl	↓	↑	invers
39 [95]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
40 [11]	↑, 12600	n, 2268	kA	kA	kA	kA	kA
41 [29]	↓, 1000	↓, 600	n	↓, 0/µl	n, 40%	n, 20%	n, 2,00
42 [35]	n, 4600	n, 3289	kA	kA	n, 44,2%	↑, 44,2%	n, 1,00
43 [8]	↓, 1600	↓, 864	kA	kA	kA	kA	kA
44 [8]	n, 7000	n, 4060	kA	kA	kA	kA	kA
45 [100]	kA	kA	kA	kA	n, 35,2%	↑, 40,6%	invers, 0,87
46 [57]	kA	n, 4600	kA	↓, 0/µl	↓, 204/µl	↓, 179/µl	n, 1,14
47 [70]	n, 7100	↓, 710	kA	kA	kA	kA	kA
48 [93]	kA	kA	n	kA	kA	kA	kA
49 [89]	kA	kA	n, 81%	n, 9,0%	↓, 34,8%	n, 22,7%	n, 1,53
50 [89]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
51 [89]	kA	kA	↑, 93,7%	n, 9,5%	kA	kA	kA
52 [81]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
53 [138]	kA	kA	kA	kA	↑, 2300/µl	↑, 5730/µl	invers, 0,40
54 [172]	↓, 2000	↓, 800	kA	kA	kA	kA	kA

7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publika- tion]	Leukozyten (/μl)	Lymphozyten (/μl)	T-Zellen (/μl)	B-Zellen (/μl)	CD4 (/μl)	CD8 (/μl)	CD4/CD8- T-Zell-Ratio
55 [104]	n, 6200	kA	kA	kA	kA	kA	kA
56 [13]	kA	kA	kA	↓, 0	kA	kA	kA
57 [53]	kA	n, 1500	n, 1350	↓, 1	↓, 243/μl	n, 378/μl	invers, 0,64
58 [53]	kA	↓, 600	n, 444	↓, 0	↓, 133/μl	↑, 200/μl	invers, 0,67
59 [28]	↑, 12400	↓, 372	kA	kA	kA	kA	kA
60 [84]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
61 [84]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
62 [21]	↑, 14000	kA	kA	kA	kA	kA	kA
63 [97]	↑, 11000	↑, 6930	kA	kA	kA	kA	kA
64 [160]	↑, 11600	n, 2552	kA	kA	kA	kA	kA
65 [9]	n	n	kA	kA	kA	kA	kA
66 [78]	n, 6900	n, 3933	kA	kA	kA	kA	kA
67 [74]	↓, 3800	↓, 798	kA	kA	kA	kA	kA
68 [63]	↓, 2900	↓, 638	kA	kA	kA	kA	kA
69 [37]	kA	↓	kA	kA	kA	kA	kA
70 [37]	↑, 14000	kA	kA	kA	kA	kA	kA
71 [19]	↓, 3100	n, 1860	kA	kA	kA	kA	kA
72 [33]	n	↑	kA	kA	kA	kA	kA
73 [33]	kA	kA	kA	kA	n	n	n
74 [24]	↓, 1550	n, 1333	kA	↓, 0	↓, 358/μl	kA	invers, 0,54
75 [18]	kA	n	n	n	kA	kA	kA
76 [163]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
77 [1]	kA	kA	kA	↓	↓, 298/μl	kA	invers, 0,7
78 [1]	kA	kA	n	↓, 0	↓	n	kA
79 [127]	kA	kA	n	↓	kA	kA	n
80 [96]	n, 9200	n, 1748	kA	kA	kA	kA	kA
81 [88]	n, 6300	kA	kA	kA	kA	kA	kA
82 [102]	↑, 10300	n, 3399	kA	kA	kA	kA	kA



Patient [Publikation]	Leukozyten ( $\mu\text{l}$ )	Lymphozyten ( $\mu\text{l}$ )	T-Zellen ( $\mu\text{l}$ )	B-Zellen ( $\mu\text{l}$ )	CD4 ( $\mu\text{l}$ , bzw. %)	CD8 ( $\mu\text{l}$ , bzw. %)	CD4/CD8-T-Zell-Ratio
83 [122]	↓, 2450	n, 1593	kA	kA	kA	kA	kA
84 [157]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
85 [41]	n, 6000	kA	kA	kA	kA	kA	kA
86 [25]	n, 7300	n, 1387	kA	↓, 0	kA	kA	invers, 0,80
87 [171]	n, 6300	↓, 252	↓, 216	↓, 0	↓, 121/ $\mu\text{l}$	↓, 68/ $\mu\text{l}$	n, 1,78
88 [65]	n	kA	kA	↓, 0	↓, 17,4%	↑, 70,7%	kA
89 [143]	kA	↓, 111	kA	↓, 6	kA	kA	invers, 0,14
90 [85]	kA	kA	n	↓, 0	n	↑	kA
91 [5]	kA	kA	kA	↓, 0	kA	kA	invers, 0,18
92 [eB]	n, 6000	kA	↑, 1618,2	↓, 0	↓, 324/ $\mu\text{l}$	↑, 1068/ $\mu\text{l}$	invers, 0,3
93 [eB]	↑, 11900	kA	↑, 10710	↓, 0	↓, 15%	↑, 73%	invers, 0,21
94 [eB]	↑, 10900	kA	kA	↓, 0	n, 41%	n, 39%	n, 1,05

### 7.7. CD2; CD3; CD5; CD7; CD19; CD20; CD21 und CD57

Patient [Publikation]	CD2 (%)	CD3 ( $\mu\text{l}$ , bzw. %)	CD5 (%)	CD7 (%)	CD19 ( $\mu\text{l}$ )	CD20 (%)	CD21 (%)	CD57 (%)
1 [99]	kA	n, 1695/ $\mu\text{l}$	kA	kA	↓, 0	kA	kA	kA
2 [161]	kA	kA	kA	kA	↓, 0	kA	kA	kA
3 [30]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
4 [130]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
5 [154]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
6 [109]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
7 [46]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
8 [115]	kA	n, 82,1%	kA	kA	kA	kA	kA	kA
9 [50]	kA	n	kA	kA	↓, 0	kA	kA	kA
10 [106]	kA	kA	kA	kA	kA	↓, 0,9	kA	kA
11 [103]	kA	kA	kA	kA	kA	↓	kA	kA
12 [58]	n, 84	n, 84%	n, 82	n, 71	kA	↓, 1	↓, 0	n, 36
13 [6]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA

7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publika- tion]	CD2 (%)	CD3 (%)	CD5 (%)	CD7 (%)	CD19 (/µl bzw. %)	CD20 (%)	CD21 (%)	CD57 (%)
14 [59]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
15 [48]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
16 [61]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
17 [44]	kA	kA	kA	kA	↓, 0/µl	kA	kA	kA
18 [69]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
19 [137]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
20 [116]	kA	kA	kA	kA	↓, 0/µl	kA	kA	kA
21 [132]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
22 [164]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
23 [2]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
24 [140]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
25 [3]	↓, 54,4	↓, 47,1	kA	kA	kA	↓, 2,9	kA	n, 19
26 [170]	n, 92,4	n, 76,9	kA	kA	↓, 0,2%	↓, 0,9	↓, 0,4	kA
27 [49]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
28 [64]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
29 [34]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
30 [133]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
31 [166]	kA	↓, 5	kA	kA	kA	↓, 7	kA	kA
32 [155]	kA	n, 82,9	kA	kA	kA	kA	kA	kA
33 [86]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
34 [108]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
35 [31]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
36 [148]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
37 [134]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
38 [68]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
39 [95]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
40 [11]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
41 [29]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA

7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publika- tion]	CD2 (%)	CD3 (%)	CD5 (%)	CD7 (%)	CD19 (/µl bzw. %)	CD20 (%)	CD21 (%)	CD57 (%)
42 [35]	n, 90,2	↑, 89,5	kA	kA	kA	↓, 7,2	kA	kA
43 [8]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
44 [8]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
45 [100]	kA	↑, 91,2	kA	kA	↓, 1,6%	kA	kA	kA
46 [57]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
47 [70]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
48 [93]	kA	kA	kA	kA	↓, 0/µl	kA	kA	kA
49 [89]	kA	↓, 55,5	kA	kA	kA	kA	kA	kA
50 [89]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
51 [89]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
52 [81]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
53 [138]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
54 [172]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
55 [104]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
56 [13]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
57 [53]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
58 [53]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
59 [28]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
60 [84]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
61 [84]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
62 [21]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
63 [97]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
64 [160]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
65 [9]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
66 [78]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
67 [74]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
68 [63]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
69 [37]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA

7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publika- tion]	CD2 (%)	CD3 (%)	CD5 (%)	CD7 (%)	CD19 (/µl)	CD20 (/µl)	CD21 (%)	CD57 (%)
70 [37]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
71 [19]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
72 [33]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
73 [33]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
74 [24]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
75 [18]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
76 [163]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
77 [1]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
78 [1]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
79 [127]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
80 [96]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
81 [88]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
82 [102]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
83 [122]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
84 [157]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
85 [41]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
86 [25]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
87 [171]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
88 [65]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
89 [143]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
90 [85]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
91 [5]	kA	kA	kA	kA	↓, 0	↓, 0	kA	kA
92 [eB]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
93 [eB]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
94 [eB]	kA	↑, 90	kA	kA	↓, 0	kA	kA	kA

7.8. Serumproteine; Albumin;  $\gamma$ -Globuline; IgG; IgA; IgM; IgD und IgE

Patient [Publi- kation]	Proteine (g/dl)	Albumin (g/dl)	$\gamma$ -Globuline (g/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgD (mg/dl)	IgE (U/ml)
1 [99]	kA	kA	kA	↓, 710	n, 100	↓, 30	kA	kA
2 [161]	kA	↓, 3,00	↓	↓, 150	↓, 43	↓, 4	kA	kA
3 [30]	kA	kA	↓	↓, 24	↓, 5	↓, 5	kA	kA
4 [130]	kA	kA	↓	↓, 120	↓, 47	↓, <5	kA	kA
5 [154]	kA	kA	↓	↓, 600	↓, 80	↓, 40	kA	kA
6 [109]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
7 [46]	n	n	↓	kA	kA	↓	kA	kA
8 [115]	↓, 5,20	↓, 2,70	↓, 0,50	↓, 456	↓, 22,5	↓, 18,3	kA	n
9 [50]	↓, 5,20	n, 3,50	↓, 0,10	↓, 31	↓, <10	↓, <10	kA	kA
10 [106]	kA	kA	↓, 0,52	↓, 544	↓, 39	↓, 4	kA	kA
11 [103]	kA	kA	↓	kA	kA	kA	kA	kA
12 [58]	↓, 5,30	↑, 3,54	↓, 0,39	↓, 220	↓, 45	↓, 24	kA	kA
13 [6]	n, 6,80	kA	↓, 0,41	↓, 290	↓, 20	↓, <20	kA	kA
14 [59]	kA	kA	↓	↓	↓	↓	↓	↓
15 [48]	kA	kA	↓	↓, 589	kA	kA	kA	kA
16 [61]	kA	kA	↓	↓, 211	↓, <33	↓, <29,8	n, 10	kA
17 [44]	kA	kA	↓, 0,029	↓, 250	↓, 20	↓, 19	kA	kA
18 [69]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
19 [137]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
20 [116]	kA	kA	↓	↓, 115	↓, <8	↓, 9	kA	kA
21 [132]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
22 [164]	↓, 3,2	↓, 2,70	↓, 0,10	↓, 211	↓, 2,0	↓, 5,0	kA	kA
23 [2]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
24 [140]	kA	kA	kA	↓, 3	↓, 7	↓, 7,7	kA	kA
25 [3]	↓, 5,3	n, 2,90	n, 1,15	n, 1285	n, 101	↓, 36	kA	kA
26 [170]	↓, 4,3	↓, 1,99	↓, 0,52	↓, 544	↓, 39	↓, 4	↓	↓
27 [49]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA

7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publi- kation]	Proteine (g/dl)	Albumin (g/dl)	$\gamma$ -Globuline (g/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgD (mg/dl)	IgE (U/ml)
28 [64]	↓, 5,4	↓, 3,2	kA	↓, 96	↓, 43	↑, 548	↓	n, 0,088
29 [34]	kA	kA	↓	↓, 220	↓, 29	↓, 38	kA	n
30 [133]	↓, 5,4	kA	↓, 0,43	kA	kA	kA	kA	kA
31 [166]	kA	kA	kA	↓, 246	↓, 10	↓, 24	kA	kA
32 [155]	kA	kA	kA	n, 887	↓, 56	↓, 6,5	kA	kA
33 [86]	kA	kA	kA	↓, 260	↓	↓	kA	kA
34 [108]	kA	kA	kA	↓	↓	↓	kA	kA
35 [31]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
36 [148]	kA	kA	kA	n, 1300	↓, 50	n, 90	kA	↓, <5
37 [134]	↓, 5,4	kA	↓, 0,29	↓, 504	↓, 70	↓, 18	kA	n, 25
38 [68]	↓, 5,6	n, 3,88	↓, 0,19	↓, 190	↓, 10	↓, 22	↓, 0	↓
39 [95]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
40 [11]	n, 6,1	n, 3,71	↓, 0,35	↓ 410	n, 97	↓	kA	kA
41 [29]	kA	kA	↓, 0,50	↓, 470	↓, 12	↓	kA	↓
42 [35]	n, 7,6	kA	↑, 1,91	↑, 2940	↑, 354	↑, 271	kA	kA
43 [8]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
44 [8]	↓, 5,9	n, 5,0	↓, 0,95	kA	kA	kA	kA	kA
45 [100]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
46 [57]	kA	kA	↓	↓, 395	↓, <7	↓, 18	kA	kA
47 [70]	kA	kA	↓	↓, <60	↓, 0	↓, 0	kA	kA
48 [93]	kA	kA	↓	↓, 160	↓, 20	↓, 15	kA	kA
49 [89]	kA	kA	↓	↓, 624	n, 102	↑, 231	kA	kA
50 [89]	kA	kA	↓	↓, 648	↓, 25,6	n, 50,7	kA	kA
51 [89]	kA	kA	↓	↓, 660	↓, 60	↓, 40	kA	kA
52 [81]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
53 [138]	kA	kA	↓	kA	kA	kA	kA	kA
54 [172]	kA	kA	↓, 0,53	kA	kA	kA	kA	kA
55 [104]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA

7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publi- kation]	Proteine (g/dl)	Albumin (g/dl)	$\gamma$ -Globuline (g/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgD (mg/dl)	IgE (U/ml)
56 [13]	kA	kA	↓	↓, 40	↓, <10	↓, <10	kA	kA
57 [53]	kA	kA	↓	↓, 350	↓, <0,1	↓, <0,1	kA	kA
58 [53]	kA	kA	↓	↓, 350	↓, 35	↓, <0,01	kA	kA
59 [28]	kA	↓, 2,78	↓, 0,44	↓, 386	↓, 67	n, 67	kA	kA
60 [84]	kA	kA	kA	↓, 180	↓, 15	↓, 0	kA	kA
61 [84]	kA	kA	kA	↓, 305	↓, 22	↓, 23	kA	kA
62 [21]	↓, 5,0	↓, 3,2	↓, 0,30	↓	↓, 0	↓, 0	kA	kA
63 [97]	n, 6,1	kA	↓, 0,16	↓, 133	↓, <1,7	n, 77,8	kA	kA
64 [160]	n, 6,2	n, 4,58	↓, 0,36	↓, 380	kA	kA	kA	kA
65 [9]	↓, 4,2	kA	↓	↓, 480	↓, 40	↓, <10	kA	kA
66 [78]	kA	↓, 2,3	↓, 0,12	↓, <458	↓, <90	↓	kA	kA
67 [74]	↓, 5,6	↓, 3,3	↓, 0,30	↓, 590	↓, 0,2	↓, 0,16	kA	kA
68 [63]	kA	kA	↓, 0,40	↓	↓	↓	kA	kA
69 [37]	kA	n, 4,9	↓, 0	kA	kA	kA	kA	kA
70 [37]	kA	↓, 3,0	↓, 0	kA	kA	kA	kA	kA
71 [19]	↓, 5,5	↓, 2,70	n, 0,77	↓	↓, 0	↑	kA	kA
72 [33]	n, 6,2	n, 3,50	n, 1,40	kA	kA	kA	kA	kA
73 [33]	kA	n	n	kA	kA	kA	kA	kA
74 [24]	↓, 5,5	↓, 3,6	↓, 0,1	↓, <50	↓, <20	↓, <20	kA	kA
75 [18]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
76 [163]	kA	kA	kA	↓, 320	↓, 0	↓, 0	kA	kA
77 [1]	kA	kA	kA	↓, 447	↓, 20	↓, 56	kA	kA
78 [1]	kA	kA	kA	↓, 198	↑, 466	↓, <4	kA	kA
79 [127]	kA	↓	↓	kA	kA	kA	kA	kA
80 [96]	kA	kA	kA	↓, 210	↓, 10	↓, 0	kA	kA
81 [88]	kA	n, 4,0	kA	↓, 490	↓, 31	↓, <25	kA	kA
82 [102]	kA	kA	kA	↓, 480	kA	kA	kA	kA
83 [122]	n, 6,0	n, 3,95	↓, 0,49	kA	kA	kA	kA	kA

Patient [Publi- kation]	Proteine (g/dl)	Albumin (g/dl)	$\gamma$ -Globuline (g/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgD (mg/dl)	IgE (U/ml)
84 [157]	kA	kA	kA	↓, 480	↓, 43	↓, 0	kA	kA
85 [41]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
86 [25]	kA	kA	kA	↓, 552	↓, <74	↓, <26	kA	kA
87 [171]	kA	kA	kA	↓, 126	↓, 5	↓, 15	kA	kA
88 [65]	↓, 5,6	n, 4,0	kA	↓, <37,3	↓, <6,7	↓, 4,17	kA	kA
89 [143]	kA	kA	kA	↓, 628	↓, 51	↓, 33	kA	kA
90 [85]	kA	kA	↓	kA	kA	kA	kA	kA
91 [5]	kA	n, 3,5	↓, 1,6	↓, 224	↓, 42	↓, <17	kA	kA
92 [eB]	↓, 5,9	n	kA	↓, 460	↓, <10	↓, <10	kA	kA
93 [eB]	n, 6,8	n, 4,61	↓, 0,60	kA	kA	kA	kA	kA
94 [eB]	kA	kA	kA	↓, 200	↓, 20	↓, <20	kA	kA

### 7.9. Familienanamnese

Patient [Publi- kation]	Familienanamnese
1 [99]	kA
2 [161]	kA
3 [30]	kA
4 [130]	kA
5 [154]	kA
6 [109]	kA
7 [46]	kA
8 [115]	kA
9 [50]	kA
10 [106]	kA
11 [103]	kA
12 [58]	kA
13 [6]	kA
14 [59]	kA



## 7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publi- kation]	Familienanamnese
15 [48]	kA
16 [61]	kA
17 [44]	kA
18 [69]	kA
19 [137]	kA
20 [116]	kA
21 [132]	kA
22 [164]	kA
23 [2]	kA
24 [140]	kA
25 [3]	kA
26 [170]	kA
27 [49]	kA
28 [64]	kA
29 [34]	kA
30 [133]	kA
31 [166]	Großmutter mütterlicherseits mit Cushing-Syndrom, keine Familienanamnese für Malignome und Immundefekte
32 [155]	kA
33 [86]	kA
34 [108]	kA
35 [31]	kA
36 [148]	kA
37 [134]	kA
38 [68]	Vater und 3 Geschwister an Tuberkulose verstorben, Mutter und ein Bruder an Schlaganfall verstorben
39 [95]	kA
40 [11]	Nichte (24 Jahre alt): Bronchiektasien, chronische Atemwegsinfektionen
41 [29]	kA
42 [35]	kA

## 7. Systematik der Patientendaten

Patient [Publi- kation]	Familienanamnese
43 [8]	kA
44 [8]	kA
45 [100]	kA
46 [57]	kA
47 [70]	kA
48 [93]	kA
49 [89]	kA
50 [89]	kA
51 [89]	kA
52 [81]	kA
53 [138]	kA
54 [172]	kA
55 [104]	keine Familienanamnese für Autoimmunerkrankungen
56 [13]	kA
57 [53]	kA
58 [53]	kA
59 [28]	kA
60 [84]	kA
61 [84]	kA
62 [21]	Sohn mit 6 Monaten an Diarrhöe verstorben; Sohn mit 7 Jahren an Meningitis verstorben; Nichte mit Systemischen lupus erythematodes
63 [97]	kA
64 [160]	kA
65 [9]	kA
66 [78]	kA
67 [74]	kA
68 [63]	kA
69 [37]	kA
70 [37]	kA

Patient [Publi- kation]	Familienanamnese
71 [19]	kA
72 [33]	kA
73 [33]	kA
74 [24]	kA
75 [18]	kA
76 [163]	kA
77 [1]	kA
78 [1]	kA
79 [127]	kA
80 [96]	kA
81 [88]	kA
82 [102]	kA
83 [122]	keine Familienanamnese für Autoimmunerkrankungen
84 [157]	kA
85 [41]	keine Familienanamnese für Thymome
86 [25]	kA
87 [171]	Mutter mit Systemischem lupus erythematodes
88 [65]	kA
89 [143]	kA
90 [85]	kA
91 [5]	kA
92 [eB]	kA
93 [eB]	kA
94 [eB]	kA

**Gesamttabelle 1: stellt die Systematik der Patientendaten dar.**

**Legende der in Gesamttabelle 1 verwendeten Abkürzungen und Zeichen:**

eB: eigene Beobachtung      m: männlich      ↓: Wert erniedrigt      n: normal  
kA: keine Angabe      w: weiblich      ↑: Wert erhöht

## 8. Ergebnisse

94 Patientenberichte, die sich aus den Daten von 91 publizierten Patienten, sowie 3 eigenen Beobachtungen zusammensetzen, werden im Anschluss an die tabellarische Auflistung (Kapitel 7) in diesem Kapitel statistisch aufgearbeitet.

### 8.1. Herkunft und unveränderliche Patientendaten

#### 8.1.1. Herkunftsland

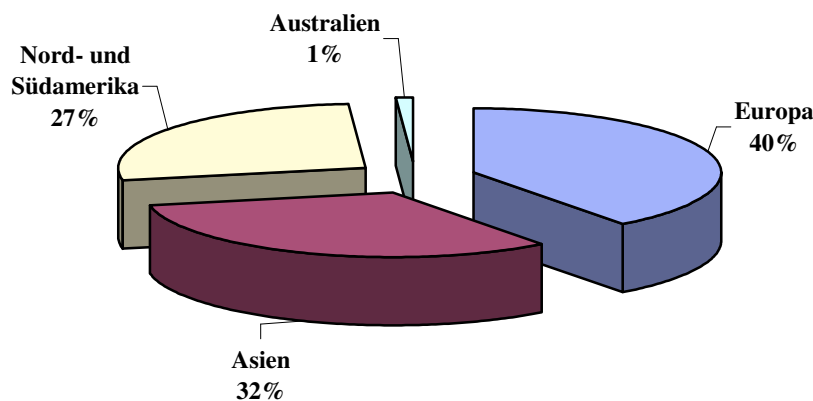
Tabelle 2 zeigt die Herkunftsländer von 93 der insgesamt 94 Betroffenen mit GOOD Syndrom. Die Tabelle ist absteigend geordnet, beginnend mit dem Herkunftsland der meisten Patienten. Wenn in mehreren Ländern gleich viele Patienten bekannt sind, dann erfolgte die Ordnung alphabetisch.

Herkunftsland	Anzahl der Patienten	Patientennummer aus Gesamttabelle in Kapitel 7, [Publikation]
USA	24	20 [116], 22 [164], 29 [34], 31 [166], 40 [11], 47 [70], 59 [28], 60 [84], 61 [84], 62 [21], 63 [97], 66 [78], 67 [74], 68 [63], 71 [19], 74 [24], 77 [1], 78 [1], 79 [127], 80 [96], 83 [122], 86 [25], 87 [171], 90 [85]
Japan	21	9 [50], 10 [106], 11 [103], 12 [58], 14 [59], 16 [61], 18 [69], 19 [137], 23 [2], 26 [170], 27 [49], 30 [133], 32 [155], 35 [31], 37 [134], 38 [68], 42 [35], 49 [89], 50 [89], 51 [89], 53 [138]
Großbritannien	14	4 [130], 33 [86], 43, 44 [8], 48 [93], 52 [81], 56 [13], 57, 58 [53], 65 [9], 81 [88], 82 [102], 84 [157], 85 [41]
China	5	46 [57], 55 [104], 72 [33], 73 [33], 88 [65]
Italien	5	1 [99], 3 [30], 25 [3], 39 [95], 75 [18]
Deutschland	4	24 [140], 92, 93, 94 [eigene Beobachtungen]
Frankreich	4	17 [44], 21 [132], 28 [64], 41 [29]
Niederlande	3	13 [6], 64 [160], 76 [163]
Israel	2	69 [37], 70 [37]
Spanien	2	8 [115], 45 [100]
Australien	1	54 [172]
Finnland	1	36 [148]
Indien	1	5 [154]
Österreich	1	15 [48]
Panama	1	34 [108]
Polen	1	6 [109]
Schweiz	1	7 [46]
Taiwan	1	2 [161]
Türkei	1	91 [5]

**Tabelle 2: Herkunftsländer von 93 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

Die geographische Verteilung der 93 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom umfasst in absteigender Reihenfolge Europa, Asien, Nord- und Südamerika sowie Australien. Die Literaturrecherche erbrachte keine Hinweise auf eine Existenz des GOOD Syndroms in afrikanischen Ländern. Ob die Assoziation aus Thymom und Hypogammaglobulinämie in Afrika nicht auftritt oder aber die Datenlage aus Afrika unzureichend ist, konnte nicht geklärt werden. Der Kontinent Afrika wird aus diesem Grund in der Statistik nicht berücksichtigt.

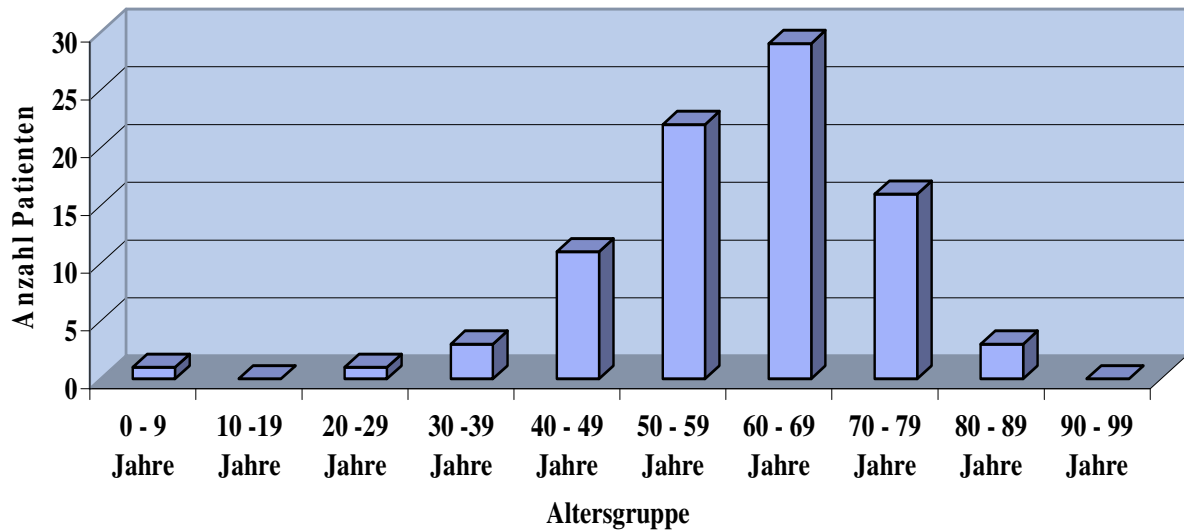
Tabelle 2 zeigt die Länderverteilung der Patienten. Die meisten Patienten mit GOOD Syndrom wurden in den USA beschrieben, danach folgt Japan mit 21 Publikationen. Großbritannien, liegt an dritter Stelle mit 14 beschriebenen Patienten mit GOOD Syndrom. Deutschland nimmt in dieser Aufzählung den sechsten Platz ein. In Deutschland sind insgesamt vier Patienten mit GOOD Syndrom bekannt, wovon die Krankheitsgeschichte eines Patienten publiziert wurde, und drei Patienten eigene Beobachtungen darstellen.



**Abbildung 5: Kontinentalverteilung der 93 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

### 8.1.2. Alter

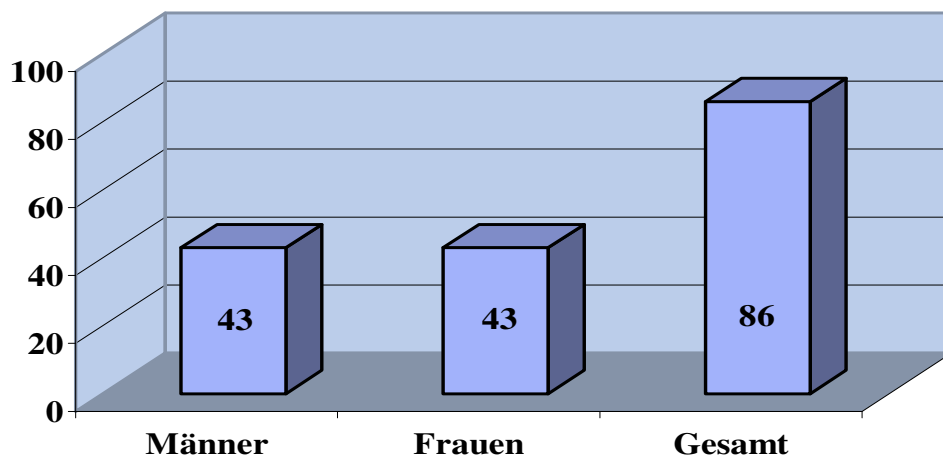
Von den 94 ausgewerteten Patientenfällen war in 85 Berichten das Alter der Patienten bei Diagnosestellung angegeben. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei 59,54 Jahren. Der jüngste Patient war 8, der älteste 89 Jahre alt. In der nachfolgenden Abbildung 6 kann die Altersverteilung anhand von Altersgruppen nachvollzogen werden. Das Diagnosemaximum bewegt sich folglich im Zeitraum vom 60. bis zum 70. Lebensjahr.



**Abbildung 6: Altersverteilung in Jahren bei Diagnosestellung bei 85 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

### 8.1.3. Geschlecht

Das GOOD Syndrom ist unter den in dieser Arbeit beschriebenen weiblichen und männlichen Patienten gleichmäßig verteilt. In 86 von 94 Patientenberichten waren Angaben zum Geschlecht des Betroffenen gemacht worden. 43 männliche und 43 weibliche Patienten wurden beschrieben, d.h. Männer und Frauen sind mit jeweils 50% vertreten.



**Abbildung 7: Anteil der Männer und Frauen bei 86 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

## 8.2. Klinik

### 8.2.1. Symptome und Befunde

#### 8.2.1.1. Erstsymptome und -befunde

Bei 83 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom sind Daten über die jeweilige Erstsymptomatik(en) und -befunde vorhanden. In 11 Patientenberichten wurden zu diesem Punkt keine Angaben gemacht. Die Auflistungen in Tabelle 3 stellen die Erstsymptome und -befunde nach Lokalisationen geordnet dar. Insgesamt konnten bei den 83 Patienten 195 Symptome und Befunde herausgearbeitet werden.

Lokalisation	Anzahl der betroffenen Patienten	Prozent
<b>Atemwegssymptome und Befunde der Atemwege</b>		
• gesamt	• 67	• 34,4%
• Obere Atemwege *	• 7	• 10,4%
• Untere Atemwege **	• 20	• 29,9%
• Lokalisation nicht beschrieben	• 40	• 59,7%
<b>Schwächeerscheinungen und Gewichtsverlust/Anorexie</b>	31	15,9%
allgemeine <b>Infektionen</b> und <b>Infektionszeichen</b>	23	11,8%
<b>Haut- und Schleimhautreisignungen</b>	21	10,8%
<b>Gastrointestinale</b> Symptomatik und Befunde	17	8,7%
<b>Kardiologische</b> Symptome und Befunde	13	6,7%
<b>Neurologische</b> Symptome und Befunde	5	2,6%
<b>Hämatologische</b> Symptome und Befunde	3	1,5%
<b>Urologische</b> Symptome und Befunde	2	1,0%
keine Symptome	1	0,5%
<b>sonstige</b> Symptome und Befunde	12	6,2%

**Tabelle 3: Erstsymptome und -befunde bei 83 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

\* obere Atemwege: Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Pharynx, Ohren; \*\* untere Atemwege: Larynx, Trachea, Bronchien; nach: Psychyrembel Klinisches Wörterbuch. Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York, 259. Auflage, p. 146, 2002.

Atemwegssymptome und Befunde der Atemwege: 39 von 67 Patienten (58%) mit Atemwegserkrankungen als Erstsymptomatik/Erstbefund des GOOD Syndroms hatten Infektionserkrankungen der oberen bzw. der unteren Atemwege. Darunter fallen Atemwegsinfektionen, deren Lokalisation nicht näher beschrieben ist (13 Patienten), Pneumonien (12 Patienten), Bronchitiden (6 Patienten), Pharyngitiden und Sinusitiden (jeweils 3 Patienten) und rezidivierende Mittelohrinfektionen und Rhinitis (jeweils 1 Patient). Bei 18 Patienten (27%) wurde als Erst-

symptomatik Husten festgestellt, bei 9 Patienten (13%) Dyspnoe und bei einem Patienten (1%) waren Bronchiektasien der Erstbefund.

**Schwächeerscheinungen und Gewichtsverlust/Anorexie:** Bei 31 Patienten wurde die Diagnose GOOD Syndrom gestellt, deren Erstsymptome Schwächeerscheinungen und Gewichtsverlust/Anorexie waren. Die als Schwächeerscheinungen zusammengefasste Symptomatik umfasste Müdigkeit (16%), Erschöpfung (13%), allgemeine Schwäche (10%) und Leistungsmin- derung und Lethargie (jeweils 3%). Unter Gewichtsverlust litten 42% dieser Patientengruppe, 13% fielen mit dem Erstsymptom Anorexie auf.

**Allgemeine Infektionen und Infektionszeichen:** Infektionen und Infektionszeichen waren bei 23 Patienten mit GOOD Syndrom das Erstsymptom. 14 Patienten (61%) erkrankten an Fieber, 3 Patienten (13%) an Infektionen, deren Lokalisation nicht näher beschrieben war. Bei jeweils 2 Patienten (jeweils 9%) waren Schüttelfrost, bzw. eine Sepsis die Erstsymptome und jeweils 1 Patient (4%) litt an Nachtschweiß, bzw. Pyothorax.

**Haut- und Schleimhauterscheinungen:** Bei 21 Patienten waren Haut- und Schleimhauter- scheinungen die Erstsymptomatik des daraufhin diagnostizierten GOOD Syndroms. Hauter- scheinungen (12 Patienten) wie Candidiasis (3 Patienten, 25%), Ekzeme und Lichen ruber planus (jeweils 2 Betroffene, 17%) wurden diagnostiziert. Paronychie, erosive Läsionen an den Fingern, Petechien, Pruritus und das Kaposi Sarkom wurden bei jeweils einem Patienten (8%) beschrieben. Bei den Schleimhauterscheinungen (9 Patienten) handelte es sich um orale Läsionen, Ulzera und Aphthen (7 Patienten, 78%) sowie einem Fall mit Schleimhautblutun- gen (11%). Bei einem weiteren Patienten war eine chronische mukokutane Candidiasis (11%) beschrieben worden.

**Gastrointestinale Symptome und Befunde:** Bei 17 Patienten mit GOOD Syndrom standen gastrointestinale Erstsymptome im Vordergrund. 13 Betroffene (76%) wiesen Diarrhöe auf. Bei jeweils einem Patienten (je 6%) bestand die Erstsymptomatik aus Malabsorption, Erbre- chen, epigastrischen Schmerzen oder einem Analprolaps.

**Kardiologische Symptome und Befunde:** 13 Patienten wurden mit kardiologischer Sympto- matik erstmals auffällig. Darunter waren Thoraxschmerzen (6 Patienten, 46%), Ödeme (4 Patienten, 31%) und Palpitationen (3 Patienten, 23%).

**Neurologische Symptome und Befunde:** Bei 5 Patienten wurde folgende neurologische Sym- ptomatik diagnostiziert: jeweils 1 Patient mit Cephalgie, Sprachschwierigkeiten, Aphasie, Hemiparese und Ptosis.

**Hämatologische Symptome und Befunde:** Diese Gruppe bestand aus 3 Patienten, deren Erst- befund jeweils Anämie lautete.



**Urologische Symptome und Befunde:** In diese Kategorie der Erstbefunde und –symptomatik fielen 1 Patient mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen und 1 Patient mit Hämaturie.

**Keine Symptome:** Bei einem Patienten wurde das GOOD Syndrom diagnostiziert, der keinerlei Erstsymptome oder –befunde aufwies.

**Sonstige Symptome und Befunde:** In dieser Aufzählung sind alle Erstsymptome und Erstbefunde aufgelistet, die nicht eindeutig zu obigen Gruppen zuzuordnen sind. 2 Patienten hatten HSV-Infektionen. Die folgenden Symptome und Befunde kamen jeweils bei einem Patienten vor: Schmerzen im Bereich der Zunge, Geschmacksverlust, Blässe, Hämatome, rezidivierende Skleritiden, Hypoproteinämie, Größenzunahme des mediastinalen Schattens, Schock, Vena cava-Kompressionssyndrom wegen der mediastinalen Raumforderung und Rheumatoide Arthritis.

#### 8.2.1.2. Weitere Symptome und Befunde

Lokalisation	Anzahl der betroffenen Patienten	Prozent
<b>Atemwegssymptome und Befunde der Atemwege</b>		
• gesamt	- 66	- 28,0%
• Obere Atemwege *	- 7	- 10,6%
• Untere Atemwege **	- 26	- 39,4%
• Lokalisation nicht beschrieben	- 33	- 55,0%
<b>Haut- und Schleimhauterscheinungen</b>	35	14,8%
<b>Gastrointestinale Symptome und Befunde</b>	29	12,3%
<b>Hämatologische Symptome und Befunde</b>	24	10,2%
<b>Schwächeerscheinungen und Gewichtsverlust/Anorexie</b>	21	8,9%
<b>allgemeine Infektionen und Infektionszeichen</b>	14	5,9%
<b>Kardiologische Symptome und Befunde</b>	6	2,5%
<b>Neurologische Symptome und Befunde</b>	3	1,3%
<b>Urologische Symptome und Befunde</b>	2	0,8%
keine Symptome	1	0,4%
<b>sonstige Symptome und Befunde</b>	35	14,8%

**Tabelle 4: weitere Symptome und Befunde bei 73 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom.**

\* obere Atemwege: Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Pharynx, Ohren; \*\* untere Atemwege: Larynx, Trachea, Bronchien; nach: Psychyrembel Klinisches Wörterbuch. Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York, 259. Auflage, p. 146, 2002.

Nach den Erstsymptomen und –befunden sind in Tabelle 4 Symptome und Befunde dargestellt, die den weiteren Verlauf der Erkrankung bei 73 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom

charakterisierten. Bei 21 Betroffenen sind keine Angaben über weitere Symptome und Befunde gemacht worden. 236 Symptome und Befunde waren insgesamt angegeben.

**Atemwegssymptome und Befunde der Atemwege:** Im Verlauf der Erkrankung GOOD Syndrom entwickelten sich bei 66 Patienten folgende Symptome und Befunde der Atemwege: Atemwegsinfektionen ohne genauere Lokalisationsangabe bei 15 von 66 Patienten (23%), Pneumonien hatten 14 Patienten (21%), Husten 10 Patienten (15%), Dyspnoe 8 Patienten (12%), Bronchiektasien als Folge von Lungenerkrankungen bildeten sich bei 6 Patienten (9%), 3 Patienten (5%) litten unter Sinusitiden, und 2 Patienten hatten chronische Bronchitiden (3%). Bei 2 Patienten (3%) entwickelte sich eine Lungenfibrose. Jeweils 1 Patient von 66 Betroffenen mit Atemwegserkrankungen (2%) litt unter Laryngitis, bzw. Tonsillitis. Bei jeweils einem Patienten (je 2%) entwickelten sich Atelekasien, bzw. eine chronische Lungenerkrankung, deren Lokalisation nicht näher beschrieben war.

Von den 66 Betroffenen litten 35 Patienten unter rezidivierenden oder chronischen Erkrankungen. Rezidivierende Atemwegsinfektionen kamen bei 13 Patienten (42%) vor, 6 Patienten (19%) entwickelten Bronchiektasien, 4 Patienten (13%) hatten rezidivierende Pneumonien. Unter rezidivierenden Sinusitiden litten 3 Patienten (10%), und rezidivierende Rhinitiden und Bronchitiden kamen bei jeweils 2 Patienten (6%) vor. Bei 2 Patienten (6%) entwickelte sich eine Lungenfibrose, jeweils 1 Patient (3%) litt unter rezidivierenden Laryngitiden, bzw. einer chronischen Lungenerkrankung, deren Lokalisation nicht näher beschrieben war.

**Haut- und Schleimhauterscheinungen:** Bei 35 Patienten kamen im Verlauf Haut- und Schleimhauterscheinungen vor. Bei 25 Patienten (71%) wurden Haut-, bei 10 Patienten (29%) Schleimhauterkrankungen festgestellt. Das Spektrum der Haut- und Schleimhauterkrankungen umfasst: Candidiasis (10 Patienten, 29%), Lichen planus (9 Patienten, 26%), Onychomykose (3 Patienten, 9%), Stomatitis (3 Patienten, 9%), Ulzera (3 Patienten, 9%), Pemphigus (2 Patienten, 6%), rezidivierende Hautinfektionen ohne nähere Beschreibung (2 Patienten, 6%), Dermatomyositis (1 Patient, 3%), Erythem (1 Patient, 3%) und eitrig Konjunktivitis (1 Patient, 3%).

**Gastrointestinale Symptome und Befunde:** 29 Patienten mit GOOD Syndrom entwickelten im Verlauf der Krankheit gastrointestinale Symptome und Befunde. 13 Patienten (45%) litten an Diarrhöen, 9 Patienten (31%) unter Gastritiden, Enteritiden, Cholezystitiden, Hepatitiden und CMV-Kolitiden. Jeweils 2 Betroffene (je 7%) hatten eine Hepatosplenomegalie, bzw. Erbrechen. Bei jeweils einem Patienten (je 3%) wurden Ikterus, Aszites, bzw. Magenulzera diagnostiziert.

**Hämatologische Symptome und Befunde:** Bei 24 Patienten wurden hämatologische Befunde festgestellt. Zwei Drittel der Betroffenen (16 Patienten, 67%) entwickelten im Verlauf der Erkrankung eine Anämie, 2 Patienten (8%) eine Agranulozytose und 1 Patient (4%) eine Thrombozytopenie. Bei 5 weiteren Patienten wurden die Diagnosen idiopathische Myelofibrose, generalisierte Purpura, Hypokomplementämie, lymphatische Leukämie, bzw. disseminierte intravasale Koagulation gestellt.

**Schwächeerscheinungen und Gewichtsverlust/Anorexie:** Bei 6 Patienten (29%) wurden Schwächeerscheinungen wie allgemeine Schwäche (3 Patienten, 14%), Erschöpfung (2 Patienten, 10%) sowie Müdigkeit (1 Patient, 5%) festgestellt. Unter Gewichtsverlust litten 6 Patienten (29%), Anorexie/Kachexie wurde bei 9 Patienten (43%) angegeben.

**Allgemeine Infektionen und Infektionszeichen:** Die Hälfte der Patienten mit allgemeinen Infektionen und Infektionszeichen im Verlauf ihrer Erkrankung bekam Fieber (7 Patienten (50%)). Weitere 4 Patienten (29%) erkrankten an Sepsis, davon 1 Patient an einer Campylobacter fetus-Sepsis. Bei den anderen 3 Patienten lagen die Symptome und Befunde einer Virurie, Lymphadenopathie und rezidivierender Infektionen vor.

**Kardiologische Symptome und Befunde:** 6 Patienten hatten folgende kardiologische Symptome und Befunde im Verlauf der Erkrankung: Herzinfarkt (2 Patienten), Herzinsuffizienz, Perikarditis, dilatative Kardiomyopathie und Anasarka (jeweils 1 Patient).

**Neurologische Symptome und Befunde:** Bei 3 Patienten wurden neurologische Diagnosen gestellt. Darunter befanden sich Enzephalitis, Ptosis und Myasthenia gravis (jeweils 1 Patient).

**Urologische Symptome und Befunde:** Es wurde bei jeweils einem Patienten Harnwegsinfektionen, bzw. eine Zystitis festgestellt.

**Keine Symptome:** Bei einem Patienten wurden nach der Diagnosestellung GOOD Syndrom keine weiteren Symptome und Befunde festgestellt.

**Sonstige Symptome und Befunde:** In dieser Aufzählung sind alle weiteren Symptome und Befunde aufgelistet, die nicht eindeutig zu obigen Gruppen zuzuordnen sind. 5 Patienten hatten Infektionen mit verschiedenen Herpes-Viren, jeweils 3 Patienten hatten Infektionen mit Cytomegalie-Virus, Blässe, bzw. Karzinome (ohne Thymome). Bei jeweils 2 Betroffenen bestand ein Diabetes mellitus, eine Alopezia areata, ein Kaposi Sarkom, Hörverlust, bzw. eine Nebenniereninsuffizienz. Die Symptome und Befunde bronchoösophageale Fistel, Sweet's Syndrom, Zyanose, erblindetes Auge, Dysphagie, Arthritis, Schwannom, Dupuytren-Kontraktur, Thrombose sowie Hypoxämie wurden bei jeweils einem Patienten gestellt.

## 8.2.2. Infektionen

Infektionen kommen als charakteristische Eigenschaft des GOOD Syndroms vor. Im Folgenden finden sich Tabellen über Erreger und deren Lokalisationen, die bei 58 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom nachgewiesen werden konnten. In 36 von 94 Publikationen sind keine Angaben über pathogene Keime gemacht worden.

### 8.2.2.1. Erreger

Bei 58 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom sind insgesamt 121 Erreger festgestellt worden. Darunter befinden sich 39 verschiedene Erreger, die 4 verschiedenen Gruppen zugeordnet werden können. Das Spektrum der pathogenen Keime reicht von Bakterien über Pilze und Viren bis hin zu Parasiten. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Erreger und deren Häufigkeiten. Im nachfolgenden Text wird eine detaillierte Übersicht über die pathogenen Keime gegeben. Da manche Patienten eine Besiedelung mit mehreren Erregern erfuhren, übersteigt die Zahl der Angaben die der Fallbeschreibungen.

Domäne	Anzahl Patienten	Patientennummer aus Gesamttabelle (Kapitel 7) [Publikation]
<b>Bakterien</b>	66 (54,5%)	2 [161], 4 [130], 5 [154], 8 [115], 9 [50], 10 [106], 13 [6], 15 [48], 17 [44], 24 [140], 25 [3], 26 [170], 37 [134], 40 [11], 44 [8], 45 [100], 52 [81], 54 [172], 62 [21], 63 [97], 67 [74], 68 [63], 71 [19], 74 [24], 76 [163], 77 [1], 78 [1], 80 [96], 82 [102], 83 [122], 85 [41], 87 [171], 91 [5], 92, 93, 94 [eigene Beobachtungen]
<b>Pilze</b>	32 (26,4%)	1 [99], 2 [161], 3 [30], 5 [154], 8 [115], 15 [48], 27 [49], 28 [64], 37 [134], 38 [68], 41 [29], 45 [100], 48 [93], 53 [138], 54 [172], 64 [160], 68 [63], 69 [37], 70 [37], 71 [19], 74 [24], 79 [127], 80 [96], 84 [157], 86 [25], 88 [65], 89 [143], 92, 93, 94 [eigene Beobachtungen]
<b>Viren</b>	18 (14,9%)	2 [161], 12 [58], 29 [34], 45 [100], 47 [70], 48 [93], 53 [138], 64 [160], 65 [9], 68 [63], 74 [24], 78 [1], 80 [96], 86 [25], 89 [143], 94 [eigene Beobachtung]
<b>Parasiten</b>	5 (4,1%)	5 [154], 33 [86], 34 [108], 41 [29]

**Tabelle 5: Erreger und deren Häufigkeiten bei 58 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

#### Bakterien:

Bei 66 Patienten wurden 25 verschiedene bakterielle Erreger aus 10 verschiedenen Familien festgestellt.

- *Enterobacteriaceae*:

- *Gattung Klebsiella*: **Klebsiella sp.** (bei 4 Patienten) und **Klebsiella pneumoniae** (bei 2 Patienten).
- *Gattung Salmonella*: **Salmonella sp.** (bei 3 Patienten) und **Salmonella worthington** (bei einem Patienten).
- *Gattung Proteus*: **Proteus sp.** (bei 3 Patienten).
- *Gattung Escherichia*: **Escherichia coli** (bei einem Patienten).
- *Gattung Serratia*: **Serratia marcescens** (bei einem Patienten).

- ***Pasteurellaceae:*** **Haemophilus influenzae** (bei 7 Patienten) und **Haemophilus influenzae Typ B** (bei 7 Patienten).
- ***Staphylococcaceae:*** **Staphylococcus sp.** (bei 3 Patienten), **Staphylococcus aureus** (bei 5 Patienten) und **Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus** (bei einem Patienten).
- ***Pseudomonadaceae:*** **Pseudomonas sp.** (bei 2 Patienten) und **Pseudomonas aeruginosa** (bei 6 Patienten).
- ***Streptococcaceae:*** **Streptococcus pneumoniae** (bei 4 Patienten), **Streptococcus viridans** (bei 2 Patienten), **Streptococcus epidermidis** (bei einem Patienten) und **Streptococcus sanguis** (bei einem Patienten).
- ***Campylobacteraceae:*** **Campylobacter sp.** (bei einem Patienten) und **Campylobacter fetus** (bei 2 Patienten).
- ***Clostridiaceae:*** **Clostridien sp.** (bei einem Patienten) und **Clostridium difficile** (bei einem Patienten).
- ***Bacteroidaceae:*** **Bacteroides fragilis** (bei einem Patienten).
- ***Mycobacteriaceae:*** **Mycobacterium malmsonsae** (bei einem Patienten).
- ***Mycoplasmataceae:*** **Mycoplasma sp.** (bei einem Patienten).

### Pilze:

Bei 32 Patienten wurden 6 verschiedene Pilze aus 4 Klassen diagnostiziert.

- ***Ascomycota (Schlauchpilze):***
  - **Gattung *Candida:*** **Candida sp.** (bei 10 Patienten) und **Candida albicans** (bei 12 Patienten).
- ***Pneumocystidomycetes:***
  - **Gattung *Pneumocystis:*** **Pneumocystis carinii** (bei 5 Patienten).
- ***Eurotiomycetes:***
  - **Gattung *Trichophyton:*** **Trichophyton sp.** (bei 2 Patienten) und **Trichophytonmentagrophytes** (bei 2 Patienten).
- ***Ascomycetes (echte Schlauchpilze):***
  - **Gattung *Gießkannenschimmel:*** **Aspergillus sp.** (bei einem Patienten).

### Viren:

Bei 18 Patienten wurden 5 unterschiedliche Viren aus 2 Familien festgestellt.

- ***Herpesviridae:***
  - **Gattung *Varicellovirus:*** **Varizella zoster-Virus** (bei 3 Patienten).
  - **Gattung *Cytomegalovirus:*** **Cytomegalie-Virus** (bei 12 Patienten).
  - **Gattung *Simplexvirus:*** **Herpes simplex-Virus** (bei einem Patienten).
  - **Gattung *Rhadinovirus:*** **Humanes Herpesvirus Typ 8** (bei einem Patienten).
- ***Caliciviridae:***
  - **Gattung *Norovirus:*** **Norovirus** (bei einem Patienten).

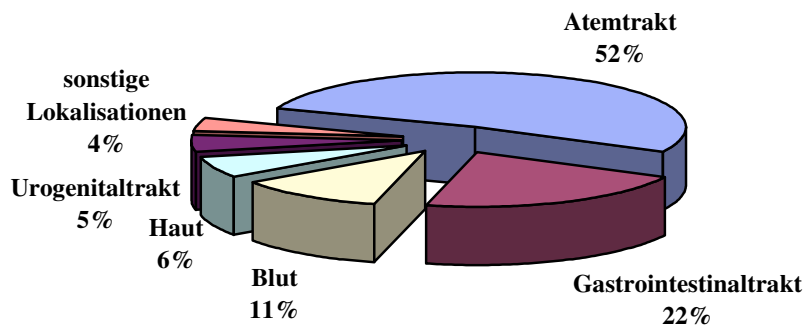
**Parasiten:**

Bei 5 Patienten wurden 3 unterschiedliche Parasiten aus 3 Klassen diagnostiziert.

- *Giardiniae:* **Giardia lamblia** (bei 3 Patienten).
- *Ascarididae:* **Ascaris lumbricoides** (bei einem Patienten).
- *Strongyloididae:* **Strongyloides stercoralis** (bei einem Patienten).

**8.2.2.2. Lokalisation, betroffene Organe/Gewebe**

Über die Lokalisation der pathogenen Keime in den betroffenen Organen und Geweben wurden Daten aus 49 Veröffentlichungen zusammengestellt. 45 Berichte enthielten keine Angaben zur Lokalisation von Krankheitserregern. Es konnten 79 Lokalisationen bei 48 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom bestimmt werden. Die Anzahl der Lokalisationen übersteigt die Anzahl der Patienten, da einige Patienten in unterschiedlichen Organen und Geweben mehrfach besiedelt waren.



**Abbildung 8: Lokalisationen von pathogenen Keimen bei 49 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

- **Atemtrakt (52%, 41 Patienten):**
  - *Sputum* (63%, 26 Patienten)
  - *Lunge* (22%, 9 Patienten)
  - *Mund-/Rachenraum* (15%, 6 Patienten)
- **Gastrointestinaltrakt (22%, 17 Patienten):**
  - *Stuhl* (53%, 9 Patienten)
  - *Magen/Darm* (29%, 5 Patienten)
  - *Milz* (6%, 1 Patient)
  - *Ösophagus* (6%, 1 Patient)
  - *Gastrointestinaltrakt (allgemein)* (6%, 1 Patient)

- **Blutkultur (11%, 9 Patienten)**
- **Haut (6%, 5 Patienten)**
- **Urogenitaltrakt (5%, 4 Patienten):**
  - *Urin* (75%, 3 Patienten)
  - *Genital* (25%, 1 Patient)
- **Sonstige Lokalisationen (4%, 3 Patienten):**
  - *Auge (Retina)* (33%, 1 Patient)
  - *Enzephalon* (33%, 1 Patient)
  - *Schleimhaut* (33%, 1 Patient)

### 8.2.2.3. Opportunistische Infektionen

Ca.  $\frac{2}{3}$  (64%) der angegebenen pathogenen Organismen sind fakultativ pathogene Erreger, die opportunistische Infektionen verursachen. In der Aufzählung der fakultativ pathogenen Erreger sind auch solche Keime inbegriffen, welche besonders bei Immundefizienz gehäuft zu andersartigen oder schwerwiegenden Verläufen von Infektionen und Krankheitsbildern führen.

Erregerdomäne	Anzahl Patienten	Patientennummer(n) aus Gesamttabelle (Kapitel 7) [Publikation]
<i>Bakterien</i>	31 (41%)	2 [161], 4 [130], 9 [50], 10 [106], 17 [44], 26 [170], 37 [134], 40 [11], 54 [172], 62 [21], 67 [74], 68 [63], 71 [19], 74 [24], 78 [1], 80 [96], 83 [122], 87 [171], 92, 94 [eigene Beobachtungen]
<i>Pilze</i>	28 (37%)	1 [99], 2 [161], 3 [30], 5 [154], 8 [115], 15 [48], 27 [49], 28 [64], 37 [134], 38 [68], 41 [29], 45 [100], 48 [93], 53 [138], 54 [172], 64 [160], 68 [63], 69 [37], 70 [37], 71 [19], 74 [24], 79 [127], 86 [25], 88 [65], 89 [143], 92, 93, 94 [eigene Beobachtungen]
<i>Viren</i>	17 (22%)	2 [171], 12 [58], 29 [34], 45 [100], 47 [70], 48 [93], 53 [138], 64 [160], 65 [9], 68 [63], 74 [24], 78 [1], 80 [96], 86 [25], 89 [143]

**Tabelle 6: Fakultativ pathogene Erreger bei 76 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

**Bakterien:** Staphylococcus sp. (29%), Pseudomonas sp. (26%), Klebsiella sp. (19%), Campylobacter sp. (10%), Proteus sp. (10%), E. coli (3%) und Serratia marcescens (3%).

**Pilze:** Candida sp. (79%), Pneumozystis carinii (18%) und Aspergillus sp. (4%).

**Viren:** Cytomegalie-Virus (71%), Varizella zoster-Virus (Reaktivierung; 18%), Herpes simplex-Virus (Reaktivierung; 6%) und Humanes Herpes Virus-8 (6%).

### 8.3. Extrathymische Erkrankungen

#### 8.3.1. Autoimmunerkrankungen in Assoziation mit dem GOOD Syndrom

Bei 50 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom sind Angaben zu Autoimmunerkrankungen gemacht worden, welche parallel zur Erkrankung GOOD Syndrom bestehen. In 44 Veröffentlichungen sind keine Daten zu Autoimmunerkrankungen vorhanden. Bei 26 Patienten lagen keine assoziierten Autoimmunerkrankungen vor. Die vorliegenden Daten wurden 4 Bereichen zugeordnet, in die die jeweiligen Krankheitsbilder eingegliedert sind.

	Autoimmunerkrankung		
Neurologie	<i>Myasthenia gravis</i> 10%, 5 Patienten		
Hämatologie	<i>perniziöse Anämie</i> 6%, 3 Patienten	<i>Erythroblastopenie</i> 22%, 11 Patienten	
Immunologie	<i>Systemischer lupus erythematoses</i> 2%, 1 Patient	<i>Dermatomyositis</i> 2%, 12 Patient	<i>Pemphigus vulgaris</i> 4%, 2 Patienten
Rheumatologie	<i>Rheumatoide Arthritis</i> 2%, 1 Patient		
Endokrinologie	<i>M. Addison</i> 2%, 1 Patient		

Tabelle 7: Autoimmunerkrankungen bei 50 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom

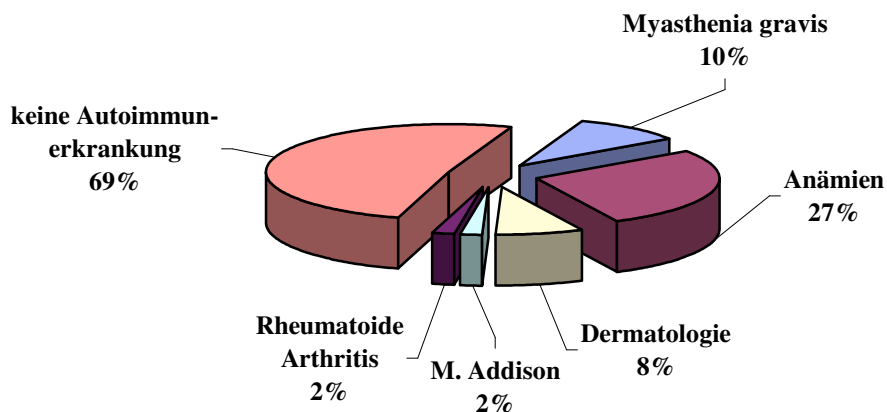


Abbildung 9: 50 von 94 Patienten mit Autoimmunerkrankungen in Assoziation mit dem GOOD Syndrom

#### 8.3.2. Agranulozytose

Bei 2 von 94 Patienten (41 [29], 54 [172]) mit GOOD Syndrom wurde eine Agranulozytose beschrieben. Die Trias aus Agranulozytose, Hypogammaglobulinämie und Thymom ist sehr



selten und mit einer schlechten Prognose verknüpft [29]. Die Thymektomie hatte in beiden Fällen keinen bessernden Einfluss auf die bestehende Agranulozytose.

Patient	Leukozyten	Neutrophile Granulozyten	$\gamma$ -Globuline	Therapie der Agranulozytose	Prognose der Agranulozytose bei Therapie
41 [29]	1000 Zellen/ $\mu$ l	0%	0,5 g/dl	Plasmapherese	erfolgreiche Behandlung der Agranulozytose
54 [172]	2000 Zellen/ $\mu$ l	2%	0,53 g/dl	G-CSF	nur unter Therapie Besserung der Werte

**Tabelle 8: Laborwerte, Therapie und Prognose bei 2 Patienten mit Agranulozytose bei GOOD Syndrom**

Bei 2 weiteren Patienten (74 [24], 88 [65]) war in der Knochenmarksbiopsie das fast völlige Fehlen von Granulopoese (74 [24]), bzw. der fehlende Nachweis von Leukozyten (88 [65]) auffallend. Bei diesen Patienten war allerdings keine Agranulozytose im peripheren Blut nachweisbar.

Patient	Leukozyten	Neutrophile Granulozyten	Untersuchungsbefund des Knochenmark
74 [24]	1550 Zellen/ $\mu$ l	6%	zellarm, keine Granulopoese
88 [65]	normal	keine Angabe	keine Leukozyten, normale Thrombozytenzahl

**Tabelle 9: Laborwerte von 2 Patienten mit fehlender Granulopoese/fehlenden Leukozyten im Knochenmark**

## 8.4. Histologie des Thymoms beim GOOD Syndrom

### 8.4.1. Histologische Klassifikation

Tumore der Thymusdrüse wurden durch die WHO-Klassifikation in die Typen A bis C eingeteilt (siehe Tabelle 10).

WHO-Klassifikation	Histologie
Typ A	medulläres Thymom
Typ AB	gemischtzelliges Thymom
Typ B1	Thymom mit kortikalen Zellen als Hauptkomponente
Typ B2	Thymom aus kortikalen Zellen
Typ B3	gut differenziertes Karzinom des Thymus
Typ C	heterogene Gruppe von Thymuskarzinomen

**Tabelle 10: WHO-Klassifikation von Thymustumoren, modifiziert nach [60]**

### 8.4.2. Histologische Befunde

In 64 von 94 Publikationen wurden Angaben zur histologischen Differenzierung des Thymoms bei den jeweiligen Patienten gemacht. 29 Veröffentlichungen boten keine Aussagen zu histologischen Untersuchungen. In einem Fall war die Histologie für die Publikation nicht verfügbar. Die histologische Differenzierung des Thymoms beim GOOD Syndrom wird in Abbildung 10 dargestellt und im folgenden Text erläutert.

In ca.  $\frac{2}{3}$  der ausgewerteten Publikationen (63%) besteht das Thymom aus spindelförmigen Zellen. Bei 20% der Patienten wurde ein Thymom aus lymphoepithelialen oder epithelialen Zellen diagnostiziert. Ein gemischtzelliges Thymom wiesen 13% der Betroffenen auf. Ein Thymom (2%) bestand aus retikulären Zellen.

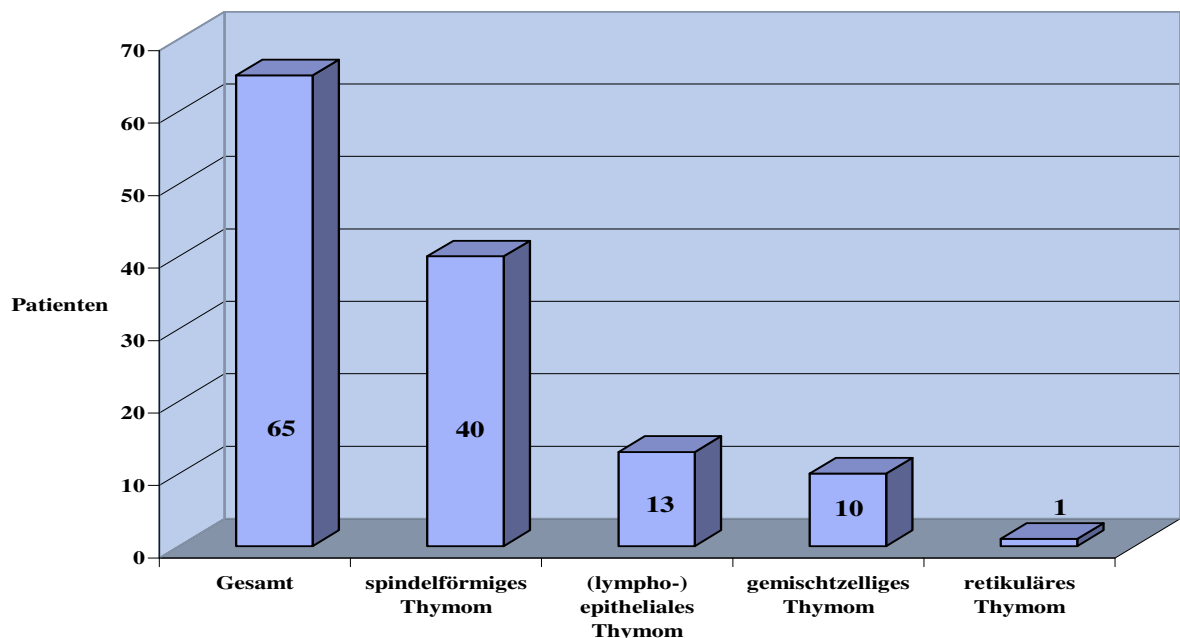


Abbildung 10: Histologie des Thymoms bei 65 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom

### 8.4.3. Molekularbiologische/immunologische Zelldifferenzierungen

Die vorhandenen 94 Publikationen boten keine Daten zu molekularbiologischen/immunologischen Zelldifferenzierungen der Thymome.

## **8.5. Diagnostische Maßnahmen**

Laboruntersuchungen, radiologische Verfahren sowie Biopsien der mediastinalen Raumforderungen und die Knochenmarksbiopsie sind die Maßnahmen, die bei 86 von 94 ausgewerteten Patientenberichten zur Anwendung kamen, um die Diagnose GOOD Syndrom zu stellen.

Etwas ausführlicher wird auf die Knochenmarksbiopsie (Abschnitt 8.5.3.) eingegangen, da durch sie Veränderungen der lymphoiden Zellreihe, die im Knochenmark auffällig waren, entdeckt werden konnten.

### **8.5.1. Labor**

Bei 86 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom wurden Laboruntersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse in Kapitel 8.10. ausführlich dargestellt werden. Die Laboruntersuchungen umfassen: Blutbild, Elektrolytbestimmungen, Entzündungsparameter, Werte der klinischen Chemie, Proteine, immunologische Parameter, Hormon- und Gerinnungsstatus sowie Vitaminbestimmungen.

### **8.5.2. Radiologie und bioptische Sicherung des Thymoms**

Bei 61 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom wurden radiologische Methoden angewandt, um das Thymom zu diagnostizieren. In den differierenden 33 Fällen wurden über radiologische Methoden keine Angaben gemacht. Bei 34 Patienten wurde eine Röntgen-Thorax-Aufnahme angefertigt, bei 17 Patienten wurde eine Computertomographie gemacht, bei 10 Patienten führten sowohl Röntgen- als auch CT-Bilder zur Diagnose des Thymoms. In einem Fall wurde eine Magnetresonanztomographie zusätzlich zur Computertomographie angefertigt, um die Thymomdiagnose zu sichern.

Die bioptische Sicherung des Thymoms wurde nach erfolgten radiologischen Untersuchungen bei 11 von 94 Patienten durchgeführt. In 83 Patientenberichten sind über eine Biopsie keine Daten vorhanden.

### 8.5.3. Knochenmarksbiopsie

Zum Ausschluss des Krankheitsbildes Erythroblastopenie (PRCA) wurde bei 38 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt. Bei 56 Patienten wurde diese Untersuchung nicht gemacht.

Befunde der <i>myeloiden</i> Zellreihe	Anzahl Patienten mit dem gleichen Befund	Patientennummer aus Gesamttabelle 1 [Publikation]
Keine Granulopoese, zellarm	1	74 [24]
Keine Leukozyten, normale Thrombozytenzahl	1	88 [65]
Keine Promyelozyten	1	41 [29]
Vermehrung der myeloiden und erythrozytären Zellzahl*	1	71 [19]
Verminderung der myeloiden Zellzahl	1	32 [155]

**Tabelle 11: Befunde der myeloiden Zellreihe im Knochenmark bei 5 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom.** \*Patient in Tabelle 11 und Tabelle 12 aufgeführt.

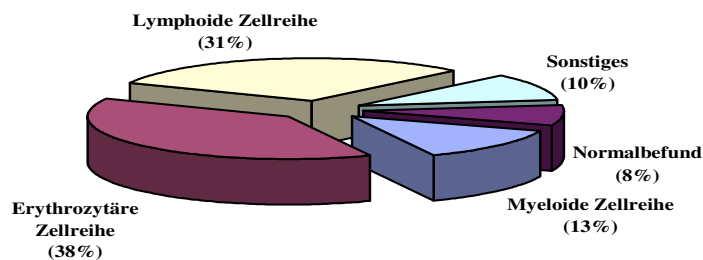
Befunde der <i>erythrozytären</i> Zellreihe	Anzahl Patienten mit dem gleichen Befund	Patientennummer aus Gesamttabelle 1 [Publikation]
Dyserythropoese	6	7 [46], 16 [61], 17 [44], 25 [3], 54 [172], 91 [5]
Verminderung der erythrozytären Zellzahl	5	37 [134], 42 [35], 44 [8], 62 [21], 82 [102]
Erythroblastopenie	1	73 [33]
Keine erythropoetischen Vorläuferzellen	1	60 [84]
Normozellulär, megaloblastäre Proliferation	1	10 [106]
Vermehrung der myeloiden und erythrozytären Zellzahl*	1	71 [19]

**Tabelle 12: Befunde der erythrozytären Zellreihe im Knochenmark bei 15 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom.** \*Patient in Tabelle 11 und Tabelle 12 aufgeführt.

Befunde der <i>lymphoiden</i> Zellreihe	Anzahl Patienten mit dem gleichen Befund	Patientennummer aus Gesamttabelle 1 [Publikation]
Keine Plasmazellen	6	38 [68], 64 [160], 66 [78], 68 [63], 69 [37], 70 [37]
Keine prä-B-Zellen	3	24 [140], 57, 58 [53]
Keine B-Zellen	1	85 [41]
Vermehrung der B-Zell-Zahl	1	26 [170]
Vermehrung der Lymphozytenzahl	1	63 [97]

**Tabelle 13: Befunde der lymphoiden Zellreihe im Knochenmark bei 12 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom.**

Bei einem Patienten (71, [19]) lagen sowohl Veränderungen in der myeloiden als auch in der erythroiden Zellreihe vor. Deshalb ist die Summe der angegebenen Befunde 39 bei 38 Patienten.



**Abbildung 11: Darstellung der Knochenmarksbefunde bei 38 Patienten mit GOOD Syndrom**

Bei 12 Betroffenen (31%) waren in der Knochenmarksanalyse Auffälligkeiten der lymphoiden Zellreihe zu erkennen, welche vor allem die B-Zell-Reihe betreffen. Diese Beobachtung könnte Schlüsse auf eine eventuell schon im Knochenmark vorliegende Störung der Zellentwicklung zulassen und wird in der Diskussion näher beleuchtet.

## 8.6. Therapie

In der Gesamttabelle der Patienten (Kapitel 7) werden alle Therapeutika aufgelistet, die bei den Betroffenen zur Anwendung kamen. In diesem Kapitel wird besonders auf solche Medikamente eingegangen, die für das GOOD Syndrom, bzw. dessen Symptomatik verschrieben wurden.

### 8.6.1. Überblick über die Therapieversuche

Insgesamt kamen bei 78 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom 260 Medikamente zur Anwendung. Da eine kausale oder kurative Therapie des GOOD Syndroms bisher nicht bekannt ist, konzentrieren sich die Therapieversuche auf die symptomatische Behandlung.

In vielen der ausgewerteten Publikationen wurde über positive, negative oder auch fehlende Effekte der Therapie berichtet. In den folgenden Abschnitten werden die Medikamente nach Gruppen geordnet und es wird eine Bilanz des Verlaufs gezogen.

### 8.6.2. Antiinfektiva: Antibiotika, Virustatika und Antimykotika

90 der eingesetzten Therapeutika sind Antiinfektiva (Antibiotika (80%), Virustatika (10%), Antimykotika (10%)). Sie werden zur Bekämpfung der zahlreichen Infektionen, unter denen die Patienten mit GOOD Syndrom leiden, eingesetzt. Bei einem Patienten wurde eine prophylaktische antibiotische Therapie eingeleitet. Ein prophylaktischer Nutzen konnte anhand des vorhandenen Patientenberichts allerdings nicht nachgewiesen werden.

#### Antibiotika:

Mit 80% bildeten die Antibiotika die Hauptgruppe der benutzten Antiinfektiva. 72 Antibiotika aus 12 Gruppen wurden zur Therapie verwendet.

- *Penicilline* (bei 15 Patienten),
- *Aminoglykoside* und *Tetracycline* (bei jeweils 7 Patienten),
- *Nitromidazole* (bei 5 Patienten),
- *Chloramphenicol* und *Makrolide* (bei jeweils 3 Patienten),
- *Cephalosporine* (bei 2 Patienten),
- *Antituberkulotika*, *Carbapeneme* und *Glykopeptide* (bei jeweils einem Patienten).

Antibiotische *Breitspektrum*therapie wurde bei 2 Patienten eingesetzt. Hier wurden die verwendeten Antibiotika nicht genannt, genauso wie in 25 weiteren Fällen, bei denen der Vermerk über eine Therapie nur „antibiotische Therapie“ lautete.

Verlauf	Anzahl Patienten	Patientennummer(n) aus Gesamttabelle (Kapitel 7) [Publikation]
Besserung unter Therapie	22	5 [154], 9 [50], 13 [6], 17 [44], 19 [137], 26 [170], 33 [86], 37 [134], 40 [11], 44 [8], 62 [21], 65 [9], 67 [74], 71 [19], 74 [24], 77 [1], 82 [102], 83 [122], 84 [157], 85 [41], 93, 94 [eigene Beobachtungen]
gleich bleibend	6	8 [115], 15 [48], 22 [164], 46 [57], 66 [78], 69 [37]
Verschlimmerung trotz Therapie	6	16 [61], 31 [166], 53 [138], 58 [53], 64 [160], 80 [94]
prophylaktische antibiotische Therapie	1	68 [63]
keine Angabe	9	2 [161], 3 [30], 4 [130], 41 [29], 63 [97], 76 [163], 78 [1], 88 [65], 91 [5]

Tabelle 14: Wirkung der Antibiotika in der Therapie bei 50 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom

**Virustatika:**

Es wurden die Virustatika *Aciclovir* (bei 5 Patienten), *Ganciclovir* (bei 3 Patienten) und *Valganciclovir* (bei einem Patienten) eingesetzt.

Outcome	Anzahl Patienten	Patientennummer(n) aus Gesamttabelle (Kapitel 7) [Publikation]
Besserung unter Therapie	2	12 [58], 74 [24]
gleich bleibend	1	86 [25]
Verschlimmerung trotz Therapie	1	31 [166]
keine Angabe	3	2 [161], 16 [61], 90 [85]

**Tabelle 15: Wirkung der Virustatika in der Therapie bei 7 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

**Antimykotika:**

Bei der Behandlung von Mykosen wurden *Polyene* (bei 5 Patienten), *Azole* (bei 4 Patienten) und *Flucytosin* (bei einem Patienten) verwendet.

Verlauf	Anzahl Patienten	Patientennummer(n) aus Gesamttabelle (Kapitel 7) [Publikation]
Besserung unter Therapie	2	74 [24], 94 [eigene Beobachtung]
gleich bleibend	2	15 [48], 38 [68]
Verschlimmerung trotz Therapie	2	16 [61], 53 [138]
keine Angabe	2	71 [19], 5 [154]

**Tabelle 16: Wirkung der Antimykotika in der Therapie bei 8 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

**8.6.3. Immunglobulinsubstitution**

Die Gabe von Immunglobulinen in intravenöser, subkutaner oder intramuskulärer Form ist eine anerkannte Behandlungsmöglichkeit von Hypogammaglobulinämien [125]. Intravenöse Immunglobuline (IVIG) werden aus gepooltem Plasma, welches von gesunden Spendern gewonnen wird, hergestellt [17], [94]. Die gängigen Präparate bestehen aus hochgereinigtem, polyvalenten IgG und einem geringen Anteil IgA. Immunglobuline werden auch zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Durch kontrollierte Studien besteht eine bewiesene Wirksamkeit. In Deutschland ist der Einsatz von Immunglobulinen für die Substitutionstherapie bei Immundefekten (wie im Fall des GOOD Syndroms), zur Immunmodulation und bei allogener Knochen transplantation zugelassen [94].

Eine Substitution von Immunglobulinen zur Errichtung, bzw. Aufrechterhaltung eines akzeptablen Immunstatus ist bei 44 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom versucht worden. In Tabelle 17 wird der Verlauf unter Immunglobulinsubstitution dargestellt.

Verlauf	Anzahl Patienten	Patientennummer(n) aus Gesamttabelle (Kapitel 7) [Publikation]
Besserung unter Therapie	18	3 [30], 9 [50], 12 [58], 13 [6], 14 [59], 17 [44], 20 [116], 33 [86], 37 [134], 38 [68], 52 [81], 54 [172], 56 [13], 62 [21], 68 [63], 74 [24], 76 [163], 79 [127]
gleich bleibend	8	4 [130], 10 [106], 15 [48], 66 [78], 82 [102], 92, 93, 94 [eigene Beobachtungen]
Verschlimmerung trotz Therapie	6	2 [161], 53 [138], 57 [53], 80 [96], 86 [25], 87 [171]
prophylaktische Immunglobulin-substitution	1	48 [93]
keine Angabe	11	23 [2], 36 [148], 40 [11], 47 [70], 60, 61 [84], 63 [97], 69 [37], 77 [1], 78 [1], 88 [65]

**Tabelle 17: Wirkung der Immunglobulinsubstitution in der Therapie bei 44 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom.**

Bei 41% der Patienten kam es zu einer Besserung der Symptome und zu einem Rückgang der Infektionsanfälligkeit. Ein Patient erhielt Immunglobuline als Infektionsprophylaxe. Er verstarb 2 Jahre nach Beginn der Immunglobulinsubstitution an den Folgen einer Pneumozystis carinii-Pneumonie [94]. 8 Patienten (18%) erfuhren keine Besserung der Symptome und bei 6 Patienten (14%) trat eine Verschlimmerung des Krankheitsverlaufes trotz Immunglobulinerersatztherapie ein. In 11 Berichten sind über die Wirkung der Immunglobulinsubstitution keine Angaben vorhanden.

#### 8.6.4. Glukokortikoide

Glukokortikoide kamen bei 34 Patienten in der Behandlung zum Einsatz. In 13 Fällen wurden sie zur Behandlung der häufig mit Thymomen assoziiert auftretenden Erythroblastopenie oder anderer Anämieformen eingesetzt. Bei 5 Patienten wurden Glukokortikoide verschrieben, um Infektionen der Atemwege zu behandeln, bzw. Atemschwierigkeiten zu lindern. 7 Patienten erhielten zur Behandlung eines Lichen planus, Pemphigus und eines Kaposi Sarkoms Glukokortikoide. Von all diesen Erkrankungen wird angenommen, dass sie aufgrund der Immundefizienz beim GOOD Syndrom entstehen.

Es wurden die Glukokortikoide Prednison (bei 19 Patienten), Prednisolon (bei 5 Patienten), Methylprednisolon (bei 4 Patienten) und Kortison (bei einem Patienten) eingesetzt. In 5 Patientenberichten ist die Angabe „Steroide“ gemacht, ohne weitere Spezifizierung des verabreichten Glukokortikoids.



Outcome	Anzahl Patienten	Patientennummer(n) aus Gesamttabelle (Kapitel 7) [Publikation]
Besserung unter Therapie	17	1 [99], 12 [58], 15 [48], 16 [61], 36 [148], 37 [134], 38 [68], 55 [104], 63 [97], 68 [63], 74 [24], 75 [18], 76 [163], 77 [1], 79 [127], 84 [157], 90 [85]
gleich bleibend	8	25 [3], 41 [29], 44 [8], 46 [57], 54 [172], 67 [74], 83 [122], 88 [65]
Verschlimmerung trotz Therapie	2	53 [138], 65 [9]
keine Angabe	4	49 [87], 51 [87], 60 [84], 71 [19]

**Tabelle 18: Wirkung der Glukokortikoide in der Therapie bei 31 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

### 8.6.5. Immunsuppressive Medikamente

Es kamen die Immunsuppressiva Ciclosporin (bei 5 Patienten) und Azathioprin (bei 3 Patienten), sowie das Zytostatikum Cyclophosphamid (bei 2 Patienten) zum Einsatz. Die genannten Medikamente wurden zur Behandlung von Anämien, Leukozytopenien, Granulozytopenien, Pneumonien und Lichen planus verabreicht.

Outcome	Anzahl Patienten	Patientennummer(n) aus Gesamttabelle (Kapitel 7) [Publikation]
Besserung unter Therapie	4	42 [35], 74 [24], 77 [1], 90 [85]
gleich bleibend	3	41 [29], 88 [65]
Verschlimmerung trotz Therapie	0	
keine Angabe	1	51 [89]

**Tabelle 19: Wirkung der immunsuppressiven Medikamente in der Therapie bei 8 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

### 8.6.6. Zytostatika und Strahlentherapie

Bei 3 Patienten wurde zytostatische Therapie angewendet und bei weiteren 3 Patienten Strahlentherapie. Ein Patient erhielt beide Therapieformen.

Tabelle 19 zeigt Indikation und Outcome von Zytostatika und Strahlentherapie.

Patientennummer aus Gesamttabelle (Kapitel 7) [Publikation]	Outcome	Grund der zytostatischen Therapie und/oder Strahlentherapie	Therapieform
1 [99]	Besserung	präoperativ zur Verkleinerung des Thymoms	Zytostatika und Strahlentherapie
4 [130]	Besserung	präoperativ zur Verkleinerung des Thymoms	Strahlentherapie
57 [53]	keine Angabe	adjuvante Strahlentherapie	Strahlentherapie
53 [138]	gleich bleibend	Kaposi Sarkom	Zytostatika
54 [172]	keine Angabe	Verdachtsdiagnose Lymphom	Zytostatika
87 [171]	Besserung	keine Angabe	Zytostatika

**Tabelle 20: Wirkung der Zytostatika und Strahlentherapie in der Therapie bei 6 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

### 8.6.7. Sonstige Medikamente und Behandlungen

Es wurden außer den genannten und ausführlich besprochenen Medikamenten und Therapieformen weitere 70 Medikamente eingesetzt. Dazu zählen auch Medikamente, die zur Behandlung der bei 10% der ausgewerteten Patientenberichte gleichzeitig vorliegenden Myasthenia gravis verschrieben wurden. Auch antikoagulatorische Medikamente, Digitalis-Präparate, Vitamine oder Antazida zählen zur Gruppe der sonstigen Medikamente. Auf deren Outcome wird nicht gesondert eingegangen.

Blut und Blutprodukte erhielten 12 Patienten zur Therapie von Anämien. Bei 3 Patienten waren für die Gründe zur Verabreichung von Blut und Blutprodukten keine Angaben gemacht worden.

### 8.7. Thymektomie

Von den 94 Patienten mit GOOD Syndrom haben sich 58 Betroffene einer Thymektomie unterzogen. 23 Patienten sind nicht operiert worden. Von diesen 23 Betroffenen verweigerten 3 Patienten die Thymektomie. In 13 Publikationen wurde keine Angabe über eine Entfernung des Thymoms gemacht.

Die Einflüsse der Thymektomie auf immunologische Befunde und Infektionsanfälligkeit werden in der Diskussion (Kapitel 11) besprochen.

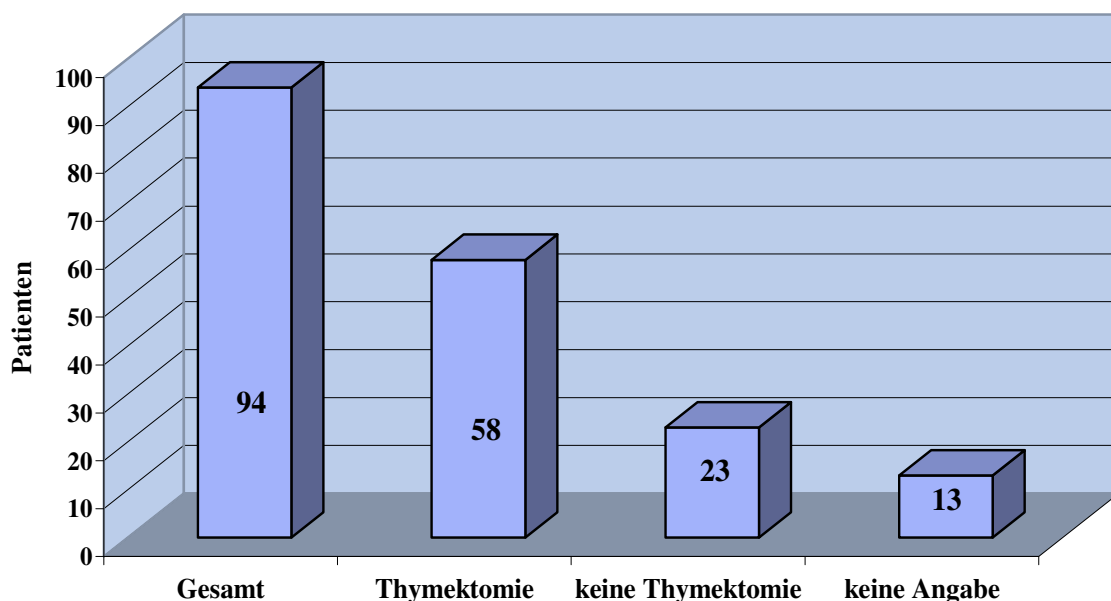


Abbildung 12: Angaben über eine Thymektomie bei 94 Patienten mit GOOD Syndrom

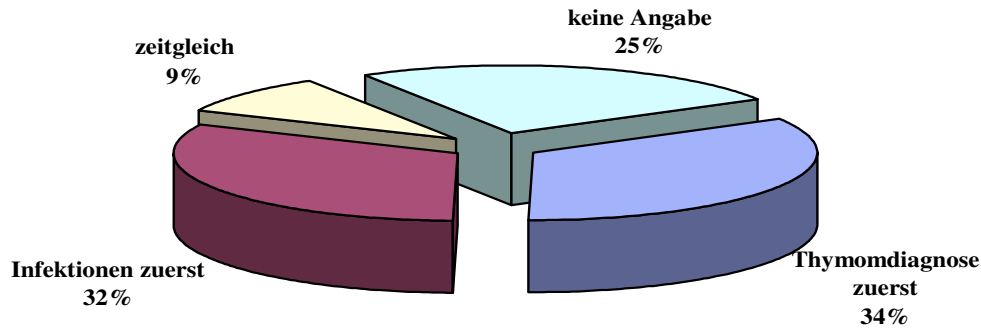
### 8.8. Zeitliche Abfolge von Thymomdiagnose und Infektionen

Von insgesamt 94 Patienten mit GOOD Syndrom waren in 70 Berichten (74%) Angaben über die zeitliche Abfolge von Thymomdiagnose und Infektionen vorhanden. 24 Publikationen boten dazu keine Daten. Bei 32 Patienten (34%) steht die Thymomdiagnose zeitlich vor dem Beginn der Infektionen. 30 Patienten (32%) waren dagegen zuerst von rezidivierenden Infektionen betroffen, bevor ihnen die Thymomdiagnose gestellt wurde. Bei 8 Patienten (9%) traten Thymom und Infektionen gleichzeitig auf.

Bei einem Patienten (50, [89]) war die Angabe über die zeitliche Abfolge vorhanden (Thymomdiagnose vor Infektionsbeginn), jedoch ohne eine Aussage über eine Anzahl von Jahren. Deswegen unterschreitet in Abbildung 13 die Anzahl der Patienten die eigentlich vorhandene Datenlage.

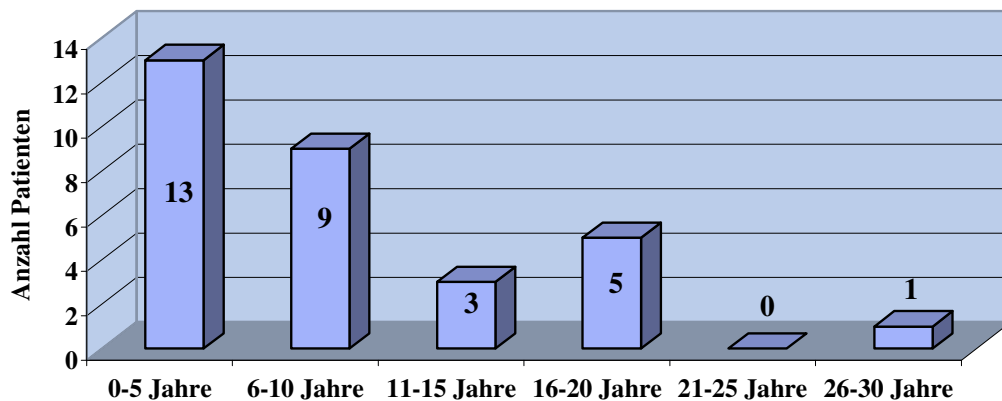
	Anzahl Patienten	Mittelwert in Jahren (Standardabweichung)	niedrigster Wert/höchster Wert	Patientennummer aus Gesamttabelle (Kapitel 7) [Publikationen]
<b>Thymomdiagnose zuerst</b>	32 (34%)	8,18 (7,14)	3 Wochen/ 30 Jahre	2 [161], 7 [46], 8 [115], 9 [50], 11 [103], 12 [58], 13 [6], 20 [116], 24 [140], 31 [166], 35 [31], 40 [11], 46 [57], 47 [70], 50 [89], 52 [81], 53 [138], 54 [172], 55 [104], 63 [97], 64 [160], 65 [9], 66 [78], 67 [74], 68 [63], 69 [37], 74 [24], 84 [157], 87 [171], 89 [143], 91 [5], 94 [eigene Beobachtung]
<b>Infektionen zuerst</b>	30 (32%)	3,95 (5,83)	2 Wochen/ 30 Jahre	3 [30], 4 [130], 5 [154], 13 [6], 26 [170], 28 [64], 32 [155], 34 [108], 36 [148], 37 [134], 38 [68], 43 [8], 44 [8], 45 [100], 58 [53], 62 [21], 70 [37], 71 [19], 72 [33], 73 [33], 75 [18], 76 [163], 80 [96], 81 [88], 82 [102], 85 [41], 88 [65], 90 [85], 92, 93 [eigene Beobachtungen]
<b>zeitgleich</b>	8 (9%)			1 [99], 10 [106], 15 [48], 16 [61], 27 [49], 33 [86], 57 [53], 77 [1]

**Tabelle 21: Übersicht über die zeitliche Abfolge von Thymom und Infektionen**



**Abbildung 13: Zeitliche Abstände von Thymomdiagnose und Infektionen bei 70 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

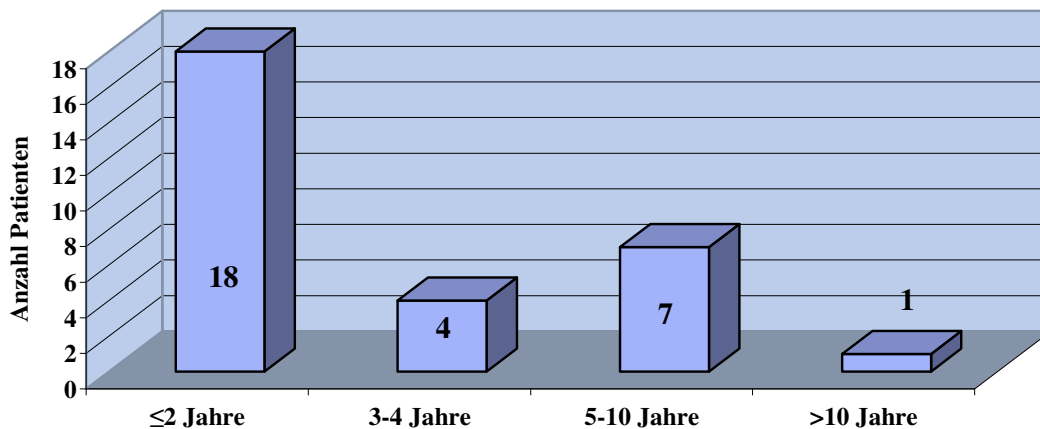
Abbildung 14 verdeutlicht die Zeit in Jahren nach Diagnosestellung eines Tumors der Thy-musdrüse bei 31 von 94 Patienten bis das Auftreten von Infektionen begann. Im Durchschnitt vergingen 8,18 Jahre (Standardabweichung 7,14; niedrigster Wert 3 Wochen, höchster Wert 30 Jahre); siehe auch Tabelle 21. Die meisten Patienten (13 Patienten; 42%) erkrankten dem-nach in den ersten 5 Jahren an den verschiedenen typischen Infektionen. 9 Patienten (29%) litten nach 6-10 Jahren erstmalig unter Infektionen, während bei weiteren 9 Patienten (29%) der zeitliche Abstand zwischen Thymomdiagnose und dem Auftreten von Infektionen mehr als 10 Jahre betrug.



**Abbildung 14: Angabe der Zeit in Jahren bei 31 von 94 Patienten mit GOOD Syn-drom und Thymomdiagnose vor Infektionsbeginn**

In Abbildung 15 sind 30 von 94 Patienten dargestellt, bei denen der Beginn von Infektionen vor der Diagnose eines Thymoms liegt. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein eventuell asymptomatisches Thymom bereits seit längerer Zeit vorlag. Einige Autoren [9], [11], [24], [37], [78] gingen diesem Punkt nach, und verglichen beispielsweise Röntgentho-

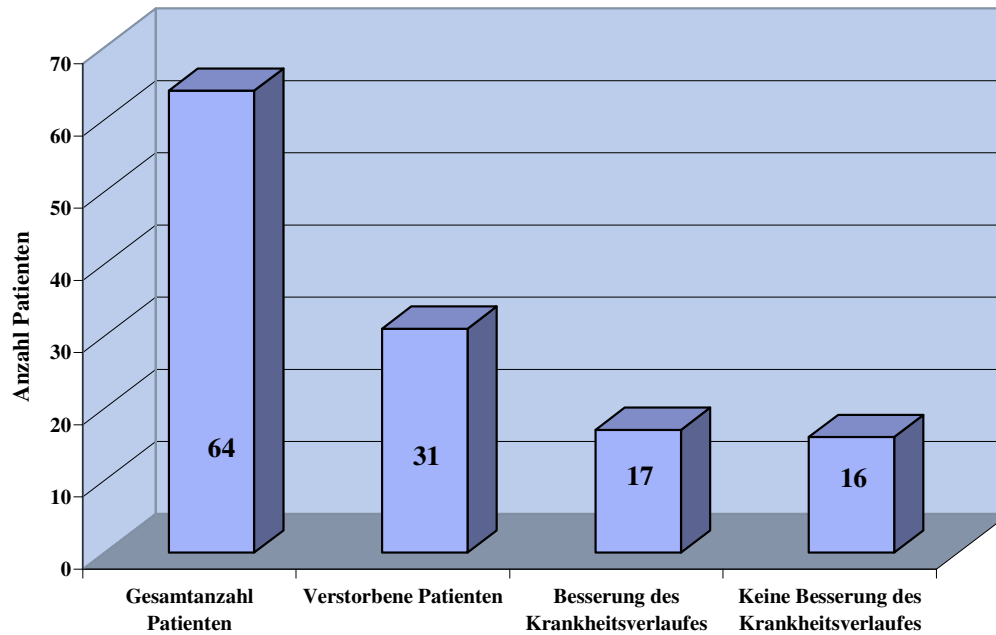
raxaufnahmen früherer Jahre mit aktuellen Befunden. In diesen 5 Fällen stellte sich heraus, dass das Thymom schon seit einiger Zeit vorhanden ist. Diesen Patienten wurde nachträglich das Attribut „Thymomdiagnose vor Auftreten der Infektionen“ zugeordnet und sie erscheinen demnach in der entsprechenden Statistik. Durchschnittlich vergingen 3,95 Jahre (Standardabweichung 5,83; niedrigster Wert 2 Wochen, höchster Wert 30 Jahre) bis bei den 30 Patienten, die vor Diagnosestellung des Thymoms Infektionen aufwiesen, das Thymom diagnostiziert wurde. 5/3 der Patienten (18 Patienten; 60%) litten unter rezidivierenden Infektionen, die 2 Jahre vor der Thymomdiagnose begannen. 4 Patienten (13%) hatten seit 3-4 Jahren immer wieder Infektionen und bei 7 Patienten (23%) vergingen 5-10 Jahre zwischen Infektionsbeginn und Thymomdiagnose. Bei einem Patienten (3%) vergingen 30 Jahre bis zur Feststellung des mediastinalen Tumors.



**Abbildung 15: Angabe der Zeit in Jahren bei 30 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom und Infektionsbeginn vor Thymomdiagnose**

### 8.9. Prognose

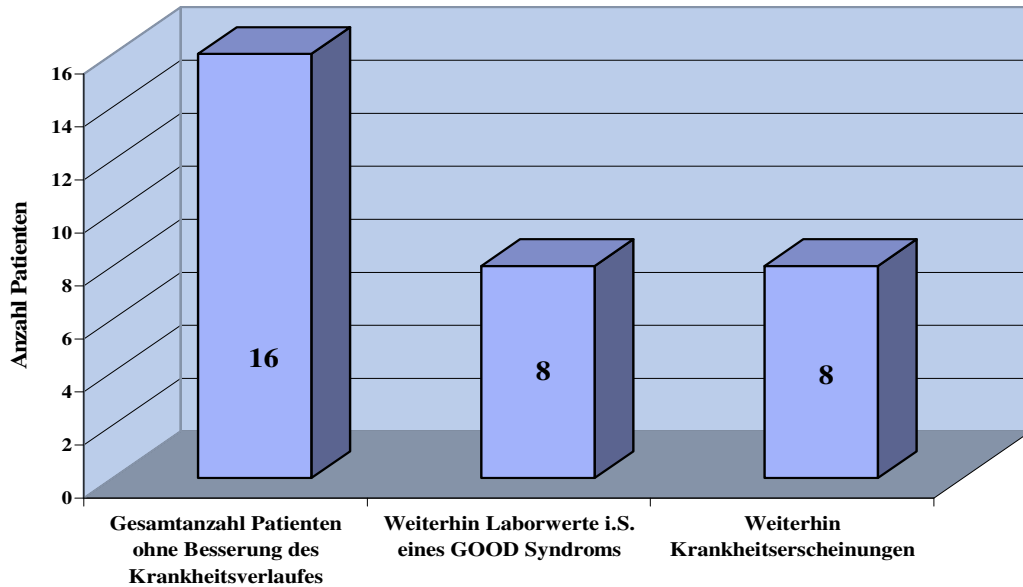
In 64 von 94 Patientenberichten sind Angaben über die Prognose, bzw. den Krankheitsstatus bei Entlassung gemacht worden. Der Krankheitsverlauf von einem Patienten konnte nach 12 Monaten Behandlung nicht weiter verfolgt werden (lost to follow-up). Bei 29 Berichten sind keine Aussagen über die Prognose vorhanden. Die verfügbaren Daten werden in Abbildung 16 gezeigt. Alle Angaben sind auf die Zeiträume bezogen, in denen sich die jeweiligen Patienten in Behandlung befanden.



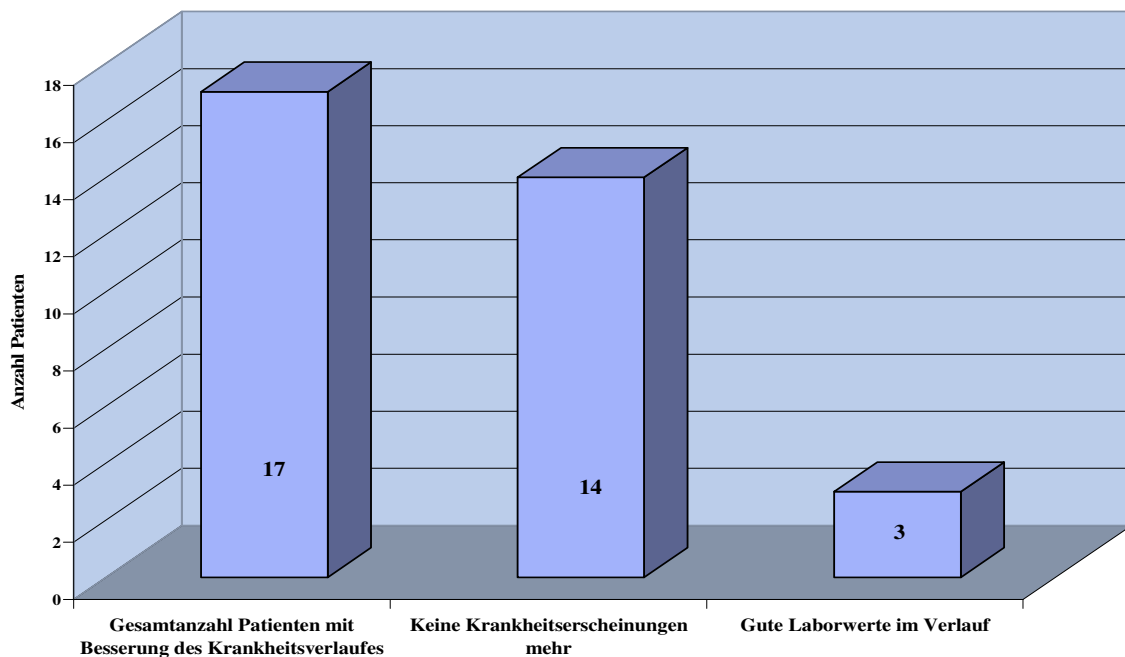
**Abbildung 16: Prognose bei 64 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

Ca. die Hälfte (48%) der in dieser Arbeit beschriebenen Patienten mit GOOD Syndrom ist im Verlauf der Erkrankung verstorben. Die Todesursachen werden in Abschnitt 8.9.3. gesondert dargestellt. Eine Patientin beging Suizid (Überdosis Phenobarbital). Eine Besserung ihres Krankheitsverlaufes erfuhren 17 Patienten (27%). Bei 16 Patienten (25%) blieb der Krankheitsverlauf bis zum Abschluss der jeweiligen Beobachtungszeit unverändert. Sie litten weiterhin unter Symptomen des GOOD Syndroms, teilweise kamen auch neue Krankheitserrscheinungen hinzu.

Die folgenden Grafiken stellen die Patientengruppen mit und ohne Besserung des Krankheitsverlaufes einzeln dar.



**Abbildung 17:** Patienten ohne Besserung des Krankheitsverlaufes; 16 Patienten insgesamt; davon 8 Patienten, deren Laborwerte weiterhin i. S. eines GOOD Syndroms verändert waren und 8 Patienten, die weiterhin Symptome und Befunde des GOOD Syndroms aufwiesen



**Abbildung 18:** Patienten mit Besserung des Krankheitsverlaufes; 17 Patienten insgesamt, davon 14 Patienten, die keine Krankheitserscheinungen mehr aufzeigten und 3 Patienten deren Laborwerte sich normalisierten

### 8.9.1. Unbehandelter Verlauf der Erkrankung

Daten über die Beschreibung des unbehandelten Krankheitsverlaufes sind nicht vorhanden. Aus den beschriebenen Krankheitsgeschichten und Komplikationen lässt sich durchaus ablei-

ten, dass ein Patient, der am GOOD Syndrom erkrankt ist und keinerlei Behandlung erhält relativ rasch an den Folgen schwerster Infektionen versterben würde. Dies bleibt allerdings aufgrund der fehlenden Datenlage Spekulation.

### 8.9.2. Verlauf unter Therapie

Der Verlauf der Erkrankung unter Therapie kann den Abschnitten 8.6. „Therapie“ und 8.9. „Prognose“ entnommen werden.

### 8.9.3. Todesursachen

31 Patienten sind im Verlauf der Erkrankung verstorben. Bei 29 der verstorbenen Patienten sind Angaben über die Todesursache(n) vorhanden. Bei 2 Patienten sind zu diesem Punkt keine Angaben gemacht worden. Bei 6 Patienten lag mehr als eine Todesursache vor, deswegen überschreitet die Anzahl der Todesursachen die Anzahl der Patienten.

Bei 29 verstorbenen Patienten wurden insgesamt 40 Todesursachen festgestellt. 12 Betroffene (35%) verstarben demnach an einer respiratorischen Insuffizienz. An einer Sepsis verstarben 5 Patienten (15%). An Herz-/Kreislaufproblemen (Herzinsuffizienz (2 Patienten), Herzinfarkt (1 Patient) sowie Hypotension (1 Patient)) verstarben 4 Patienten (12%). 3 Patienten (9%) starben an einer akuten extremen Verschlechterung ihres Allgemeinzustandes. Die Folgen einer gastrointestinalen Blutung sowie einer Leberinsuffizienz überlebten 2 Patienten (6%) nicht. Bei 2 Patienten (6%) führte Multiorganversagen zum Tod.

In der Kategorie „Sonstige Todesursachen“ sind 8 Patienten zusammengefasst, die an folgenden Ursachen starben: CMV-Enzephalitis (1 Patient), Hirnstamminfarkt (1 Patient), Koma (1 Patient), Hirnabszess (1 Patient), akutes Nierenversagen (1 Patient), periphere Zirkulationsstörungen (1 Patient) und disseminiertes Kaposi Sarkom (1 Patient). In Abbildung 19 sind die Todesursachen dargestellt.

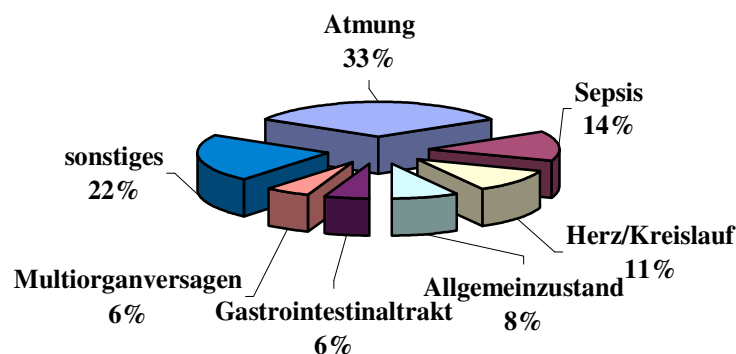


Abbildung 19: Todesursachen bei 29 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom



### 8.10. Familienanamnese

Die für die genetischen Überlegungen wichtigen Angaben über Familienanamnesen (FA) sind in den vorhandenen Publikationen nur zu einem kleinen Teil gemacht worden. In 8 von 94 Veröffentlichungen sind anamnestiche Daten über die Familie angegeben. Tabelle 22 zeigt diese Daten.

Patientennummer aus Gesamttabelle (Kapitel 7) [Publikation]	FA zu Infektionen	FA zu Immundefekten	FA zu Autoimmunkrankheiten	sonstige FA
31 [166]	keine Angabe	keine FA	keine Angabe	Großmutter mütterlicherseits an Cushing Syndrom erkrankt, keine FA für Malignome und Bluterkrankungen
38 [68]	Vater und 3 Geschwister an Tuberkulose gestorben	keine Angabe	keine Angabe	Mutter und ein Bruder an Schlaganfall gestorben
40 [11]	Nichte an Bronchiektasien und chronischen Atemwegsinfektionen erkrankt	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
55 [104]	keine Angabe	keine Angabe	keine FA	keine Angabe
62 [21]	Sohn mit 7 Jahren an Meningitis gestorben	keine Angabe	Nichte an SLE erkrankt	Sohn mit 6 Monaten an Diarrhöe gestorben
83 [122]	keine Angabe	keine Angabe	keine FA	keine Angabe
85 [41]	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine FA für Protein-erkrankungen, Thy-mome oder eine der assoziierten Erkrankungen
87 [171]	keine Angabe	keine Angabe	Mutter an SLE erkrankt	keine Angabe

**Tabelle 22: Überblick zur Familienanamnese bei 8 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

Die Nichte einer Patientin (40, [11]) ist ebenfalls an chronischen Atemwegsinfektionen erkrankt, sowie es für das GOOD Syndrom durchaus typisch ist, ohne dass sich daraus eine statistische Bewertung ergeben würde.

### 8.11. Labordaten

In diesem Kapitel werden einige Laborwerte aus der Gesamttabelle (Kapitel 7) dargestellt. Dabei wurden hauptsächlich solche ausgewertet, die in einem direkten Zusammenhang mit dem GOOD Syndrom stehen und die in den verwendeten Publikationen als eben solche besonders hervorgehoben worden sind.

Eine Übersicht über sonstige und weitere Laborwerte findet sich am Ende dieses Kapitels (Abschnitt 8.12.)

#### 8.11.1. Erythrozyten

Die Erythrozytenzahl war bei 17 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 77 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 3,05 Millionen Zellen/ $\mu\text{l}$  (Standardabweichung 1,23 Millionen; niedrigster Wert 1,17 Millionen Zellen/ $\mu\text{l}$ , höchster Wert 5,10 Millionen Zellen/ $\mu\text{l}$ ). *Referenzbereich: 4,4-5,9 Millionen Zellen/ $\mu\text{l}$ .*

Bei 14 von 17 Patienten war die Erythrozytenzahl erniedrigt (MW 2,64 Millionen Zellen/ $\mu\text{l}$  (SA 0,9 Millionen); niedrigster Wert 1,17 Millionen Zellen/ $\mu\text{l}$ , höchster Wert 4,13 Millionen Zellen/ $\mu\text{l}$ ) und bei 3 von 43 Patienten war die Erythrozytenzahl normal (MW 4,98 Millionen Zellen/ $\mu\text{l}$  (SA 1,56); niedrigster Wert 4,80 Millionen Zellen/ $\mu\text{l}$ , höchster Wert 5,10 Millionen Zellen/ $\mu\text{l}$ ).

Zellzahl	Patientenzahl	Mittelwert (Mio Zellen/ $\mu\text{l}$ )	Standardabweichung	niedrigster Wert (Mio Zellen/ $\mu\text{l}$ )	höchster Wert (Mio Zellen/ $\mu\text{l}$ )
gesamt	17	3,05	1,23 Millionen	1,17	5,10
erniedrigt	14	2,64	0,9 Millionen	1,17	4,13
normal	3	4,98	1,56 Millionen	4,80	5,10

**Tabelle 23: Erythrozytenwerte bei 17 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

#### 8.11.2. Hämoglobin

Der Hämoglobinwert war bei 43 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 51 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 9,6 mg/dl (Standardabweichung 2,92; niedrigster Wert 3 mg/dl, höchster Wert 14,4 mg/dl). *Referenzbereich: 14,0-18,0 g/dl.*

Bei 39 von 43 Patienten war der Hämoglobinwert erniedrigt (MW 9,48 mg/dl (SA 2,86); niedrigster Wert 3 mg/dl, höchster Wert 13,3 mg/dl) und bei 4 von 43 Patienten war der Hämoglobinwert normal (keine Auswertung möglich).

Wert	Patienten- zahl	Mittelwert (mg/dl)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (mg/dl)	höchster Wert (mg/dl)
gesamt	43	9,6	2,92	3	14,4
erniedrigt	39	9,48	2,86	3	13,3
normal	4	keine Auswertung möglich			

**Tabelle 24: Hämoglobinwerte bei 43 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

### 8.11.3. Thrombozyten

Die Thrombozytenzahl war bei 30 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 64 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 319 G/l (Standardabweichung 253 G; niedrigster Wert 2 G/l, höchster Wert 1130 G/l). *Referenzbereich 140 -440 G/l.*

Bei 5 von 30 Patienten war die Thrombozytenzahl erniedrigt (MW 74 G/l (SA 0,58 G); niedrigster Wert 2 G/l, höchster Wert 127 G/l), bei 6 von 30 Patienten war die Thrombozytenzahl erhöht (MW 694 G/l (SA 244 G); niedrigster Wert 442 G/l, höchster Wert 1130 G/l) und bei 19 von 30 Patienten war die Thrombozytenzahl normal (MW 251 G/l (SA 0,76 G); niedrigster Wert 140 G/l, höchster Wert 377 G/l).

Zellzahl	Patienten- zahl	Mittelwert (G/l)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (G/l)	höchster Wert (G/l)
gesamt	30	319	253 G	2	1130
erniedrigt	5	74	0,58 G	2	127
erhöht	6	694	244 G	442	1130
normal	19	251	0,76	140	377

**Tabelle 25: Thrombozytenwerte bei 30 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

### 8.11.4. Leukozyten

#### 8.11.4.1. Leukozyten absolut

Die absolute Leukozytenzahl war bei 49 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 45 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 7148 Zellen/ $\mu$ l (Standardabweichung 4374,23; niedrigster Wert 1000 Zellen/ $\mu$ , höchster Wert 20400 Zellen/ $\mu$ l). *Referenzbereich: 4000-10000 Zellen/ $\mu$ l.*

Bei 12 von 49 Patienten war die absolute Leukozytenzahl erniedrigt (MW 2325 Zellen/ $\mu$ l (SA 863,79); niedrigster Wert 1000 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 3800 Zellen/ $\mu$ l), bei 13 von 49 Patienten war die absolute Leukozytenzahl erhöht (MW 12893 Zellen/ $\mu$ l (SA 2619,92); niedrigster Wert 10300 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 20400 Zellen/ $\mu$ l) und bei 24 von 49 Patienten war die absolute Leukozytenzahl normal (MW 6307 Zellen/ $\mu$ l (SA 1234,56); niedrigster Wert 4200 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 9200 Zellen/ $\mu$ l).

Zellzahl	Patienten- zahl	Mittelwert (Zellen/ $\mu$ l)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (Zellen/ $\mu$ l)	höchster Wert (Zellen/ $\mu$ l)
gesamt	49	7148	4374,23	1000	20400
erniedrigt	12	2325	863,79	1000	3800
erhöht	13	12893	2619,92	10300	20400
normal	24	6307	1234,56	4200	9200

**Tabelle 26: Leukozytenwerte bei 49 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

#### 8.11.4.2. Lymphozyten absolut

Die absolute Lymphozytenzahl war bei 43 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 51 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 1760 Zellen/ $\mu$ l (Standardabweichung 1447,24; niedrigster Wert 2010 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 6930 Zellen/ $\mu$ l). *Referenzbereich: 1000-4800 Zellen/ $\mu$ l.*

Bei 17 von 43 Patienten war die absolute Lymphozytenzahl erniedrigt (MW 566 Zellen/ $\mu$ l (SA 234,90); niedrigster Wert 111 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 864 Zellen/ $\mu$ l), bei 2 von 43 Patienten war die absolute Lymphozytenzahl erhöht (keine Auswertung möglich) und bei 24 von 43 Patienten war die absolute Lymphozytenzahl normal (MW 2310 Zellen/ $\mu$ l (SA 988,88); niedrigster Wert 2010 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 4600 Zellen/ $\mu$ l).

Zellzahl	Patienten- zahl	Mittelwert (Zellen/ $\mu$ l)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (Zellen/ $\mu$ l)	höchster Wert (Zellen/ $\mu$ l)
gesamt	43	1760	1447,24	2010	6930
erniedrigt	17	566	234,90	111	864
erhöht	2	keine Auswertung möglich			
normal	24	2310	988,88	2010	4600

**Tabelle 27: Lymphozytenwerte bei 43 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

### 8.11.4.2.1. B-Lymphozyten

Die B-Lymphozytenzahl war bei 36 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 58 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 8,36 Zellen/ $\mu$ l (Standardabweichung 26; niedrigster Wert 0 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 103 Zellen/ $\mu$ l). *Referenzbereich: 70-210 Zellen/ $\mu$ l.*

Bei 31 von 36 Patienten war die B-Lymphozytenzahl erniedrigt (MW 5,43 Zellen/ $\mu$ l (SA 21,30); niedrigster Wert 0 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 103 Zellen/ $\mu$ l), bei 20 von 36 Patienten waren keine B-Zellen im peripheren Blut nachweisbar und bei 5 von 36 Patienten war die B-Lymphozytenzahl normal (keine Auswertung möglich).

Zellzahl	Patienten- zahl	Mittelwert (Zellen/ $\mu$ l)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (Zellen/ $\mu$ l)	höchster Wert (Zellen/ $\mu$ l)
gesamt	36	8,36	26	0	103
erniedrigt	31	5,43	21,30	0	103
keine B-Zellen	20				
normal	5	keine Auswertung möglich			

**Tabelle 28: B-Lymphozytenwerte bei 36 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

#### 8.11.4.2.1.1. CD19-Zellen

Die CD19-Zellzahl war bei 10 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 84 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. *Referenzbereich: 100-500 Zellen/ $\mu$ l.*

Bei allen 10 von 10 Patienten war die CD19-Zellzahl erniedrigt (keine Auswertung möglich), und bei 8 von 10 Patienten waren keine CD19-Zellen im peripheren Blut nachweisbar.

Zellzahl	Patienten- zahl	Mittelwert (Zellen/ $\mu$ l)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (Zellen/ $\mu$ l)	höchster Wert (Zellen/ $\mu$ l)
gesamt	10				
erniedrigt	10	keine Auswertung möglich			
keine CD19-Zellen	8				

**Tabelle 29: CD19-Zellzahlen bei 10 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

#### 8.11.4.2.1.2. CD20-Zellen

Die CD20-Zellzahl war bei 8 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 86 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. *Referenzbereich: 70-752 Zellen/ $\mu$ l.*

Bei allen 8 von 8 Patienten war die CD20-Zellzahl erniedrigt (keine Auswertung möglich) und bei einem von 8 Patienten waren keine CD20-Zellen im peripheren Blut nachweisbar.

Zellzahl	Patienten- zahl	Mittelwert (Zellen/ $\mu$ l)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (Zellen/ $\mu$ l)	höchster Wert (Zellen/ $\mu$ l)
gesamt	8				
erniedrigt	8	keine Auswertung möglich			
keine CD20-Zellen	1				

**Tabelle 30: CD20-Zellzahlen bei 8 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

#### 8.11.4.2.2. T-Lymphozyten

Die T-Lymphozytenzahl war bei 19 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 75 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 967,20 Zellen/ $\mu$ l (Standardabweichung 595,99; niedrigster Wert 216 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 1695 Zellen/ $\mu$ l). *Referenzbereich: 750-1350/ $\mu$ l.*

Bei 3 von 19 Patienten war die T-Lymphozytenzahl erniedrigt (MW 396,87 Zellen/ $\mu$ l (SA 162,51); niedrigster Wert 216 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 531 Zellen/ $\mu$ l), bei 4 von 19 Patienten war die T-Lymphozytenzahl erhöht (MW 1656,6 Zellen/ $\mu$ l (SA 54,31); niedrigster Wert 1618 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 1695 Zellen/ $\mu$ l) und bei 12 von 19 Patienten war die T-Lymphozytenanzahl normal (MW 1133,30 Zellen/ $\mu$ l (SA 306,45); niedrigster Wert 917 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 1350 Zellen/ $\mu$ l).

Zellzahl	Patienten- anzahl	Mittelwert (Zellen/ $\mu$ l)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (Zellen/ $\mu$ l)	höchster Wert (Zellen/ $\mu$ l)
gesamt	19	967,20	595,99	216	1695
erniedrigt	3	396,87	162,51	216	531
erhöht	4	1656,6	54,31	1618	1695
normal	12	1133,30	306,45	917	1350

**Tabelle 31: T-Lymphozytenwerte bei 19 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

#### 8.11.4.2.2.1. CD4-Zellen

Die CD4-Zellzahl war bei 32 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 62 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 480,23 Zellen/ $\mu$ l (Standardabweichung 604,13 Zellen/ $\mu$ l; niedrigster Wert 121 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 2300 Zellen/ $\mu$ l). *Referenzbereich 500-900 Zellen/ $\mu$ l.*

Bei 20 von 32 Patienten war die CD4-Zellzahl erniedrigt (MW 232,86 Zellen/ $\mu$ l (SA 87,92); niedrigster Wert 121 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 358 Zellen/ $\mu$ l), bei einem von 32 Patienten war die CD4 Zellzahl erhöht (2300 Zellen/ $\mu$ l) und bei 11 von 32 Patienten war die CD4-Zellzahl normal (MW 533,29 Zellen/ $\mu$ l (SA 274,84); niedrigster Wert 232 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 770 Zellen/ $\mu$ l).

Zellzahl	Patientenzahl	Mittelwert (Zellen/ $\mu$ l)	Standardabweichung	niedrigster Wert (Zellen/ $\mu$ l)	höchster Wert (Zellen/ $\mu$ l)
gesamt	32	480,23	604,13	121	2300
erniedrigt	20	232,86	87,92	121	358
erhöht	1	2300			
normal	11	533,29	274,84	232	770

**Tabelle 32: Überblick über CD4-Zellzahlen bei 32 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

#### 8.11.4.2.2.2. CD8-Zellen

Die CD8-Zellzahl war bei 29 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 65 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 1191,01 Zellen/ $\mu$ l (Standardabweichung 1694,35; niedrigster Wert 68 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 5730 Zellen/ $\mu$ l). *Referenzbereich 220-580 Zellen/ $\mu$ l.*

Bei 3 von 29 Patienten war die CD8-Zellzahl erniedrigt (MW 123,5 Zellen/ $\mu$ l (SA 78,49); niedrigster Wert 68 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 179 Zellen/ $\mu$ l), bei 19 von 29 Patienten war die CD8-Zellzahl erhöht (MW 1848,14 Zellen/ $\mu$ l (SA 1965,24); niedrigster Wert 200 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 5730 Zellen/ $\mu$ l) und bei 7 von 29 Patienten war die CD8-Zellzahl normal (MW 287,16 Zellen/ $\mu$ l (SA 128,46); niedrigster Wert 196 Zellen/ $\mu$ l, höchster Wert 378 Zellen/ $\mu$ l).

Zellzahl	Patienten- zahl	Mittelwert (Zellen/ $\mu$ l)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (Zellen/ $\mu$ l)	höchster Wert (Zellen/ $\mu$ l)
gesamt	29	1191,01	1694,35	68	5730
erniedrigt	3	123,5	78,49	68	179
erhöht	19	1848,14	1965,24	200	5730
normal	7	287,16	128,46	196	378

**Tabelle 33: CD8-Zellzahlen bei 29 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

#### 8.11.4.2.2.3. CD4/CD8-T-Zell-Ratio

Die CD4/CD8-T-Zell-Ratio war bei 26 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 68 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 0,85 (Standardabweichung 0,60; niedrigster Wert 0,12, höchster Wert 2). *Die CD4/CD8-T-Zell-Ratio ist invers wenn sie <1 ist.*

Bei 15 von 26 Patienten war die CD4/CD8-T-Zell-Ratio invers (MW 0,39 (SA 0,23); niedrigster Wert 0,12, höchster Wert 0,87) und bei 11 von 26 Patienten war die CD4/CD8-T-Zell-Ratio normal (MW 1,41 (SA 0,39); niedrigster Wert 1, höchster Wert 2).

Wert	Patienten- zahl	Mittelwert (Zellen/ $\mu$ l)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (Zellen/ $\mu$ l)	höchster Wert (Zellen/ $\mu$ l)
gesamt	26	0,85	0,60	0,12,	2
invers	15	0,39	0,23	0,12	0,87
normal	11	1,41	0,39	1	2

**Tabelle 34: CD4/CD8-T-Zell-Ratio bei 26 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

## 8.12. Serumproteine

### 8.12.1. Gesamtprotein

Das Gesamtprotein war bei 27 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 67 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 5,59 g/dl (Standardabweichung 0,87; niedrigster Wert 3,2 g/dl, höchster Wert 7,6 g/dl). *Referenzbereich: 6,0-8,0 g/dl.*

Bei 18 von 27 Patienten war das Gesamtprotein erniedrigt (MW 5,19 g/dl (SA 0,67); niedrigster Wert 3,2 g/dl, höchster Wert 5,9 g/dl), bei 9 von 27 Patienten war das Gesamtprotein normal (MW 6,48 g/dl (SA 0,55); niedrigster Wert 6 g/dl, höchster Wert 7,6 g/dl).



Wert	Patienten- zahl	Mittelwert (g/dl)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (g/dl)	höchster Wert (g/dl)
gesamt	27	5,59	0,87	3,2	7,6
erniedrigt	18	5,19	0,67	3,2	5,9
normal	9	6,48	0,55	6	7,6

**Tabelle 35: Gesamtprotein bei 27 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

### 8.12.2. Albumin

Der Albuminwert war bei 30 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 64 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 3,46 g/dl (Standardabweichung 0,77; niedrigster Wert 1,99 g/dl, höchster Wert 5,0 g/dl). *Referenzbereich: 3,5-5,0 g/dl.*

Bei 14 von 30 Patienten war der Albuminwert erniedrigt (MW 2,87 g/dl (SA 0,42); niedrigster Wert 1,99 g/dl, höchster Wert 3,6 g/dl), bei 16 von 30 Patienten war der Albuminwert normal (MW 4,05 g/dl (SA 0,55); niedrigster Wert 3,5 g/dl, höchster Wert 5,0 g/dl).

Wert	Patienten- zahl	Mittelwert (g/dl)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (g/dl)	höchster Wert (g/dl)
gesamt	30	3,46	0,77	1,99	5,0
erniedrigt	14	2,87	0,42	1,99	3,6
normal	16	4,05	0,55	3,5	5,0

**Tabelle 36: Albuminwerte bei 30 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

### 8.12.3. $\gamma$ -Globuline

Der  $\gamma$ -Globulinwert war bei 58 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 36 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 0,50 g/dl (Standardabweichung 0,46; niedrigster Wert 0 g/dl, höchster Wert 1,91 g/dl). *Referenzbereich: 0,7-1,7 g/dl.*

Bei 52 von 58 Patienten war der  $\gamma$ -Globulinwert erniedrigt (MW 0,37 g/dl (SA 0,31); niedrigster Wert 0 g/dl, höchster Wert 1,6 g/dl) und bei 6 von 58 Patienten war der  $\gamma$ -Globulinwert normal (MW 1,31 g/dl (SA 0,48); niedrigster Wert 0,77 g/dl, höchster Wert 1,91 g/dl).

Wert	Patienten- zahl	Mittelwert (g/dl)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (g/dl)	höchster Wert (g/dl)
gesamt	58	0,50	0,46	0	1,91
erniedrigt	52	0,37	0,31	0	1,6
normal	6	1,31	0,48	0,77	1,91

**Tabelle 37:  $\gamma$ -Globulinwerte bei 58 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

## 8.12.4. Immunglobuline

### 8.12.4.1. IgG

Der IgG-Wert war bei 66 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 28 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 409,47 mg/dl (Standardabweichung 423,55; niedrigster Wert 3 mg/dl, höchster Wert 2940 mg/dl). *Referenzbereich: 800-1500 mg/dl.*

Bei 62 von 66 Patienten war der IgG-Wert erniedrigt (MW 325,71 mg/dl (SA 196,98); niedrigster Wert 3 mg/dl, höchster Wert 710 mg/dl), bei einem von 66 Patienten war der IgG-Wert erhöht (2940 mg/dl) und bei 3 von 66 Patienten war der IgG-Wert normal (MW 1157,33 mg/dl (SA 234,24); niedrigster Wert 887 mg/dl, höchster Wert 1300 mg/dl).

Wert	Patienten- zahl	Mittelwert (mg/dl)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (mg/dl)	höchster Wert (mg/dl)
gesamt	66	409,47	423,55	3	2940
erniedrigt	62	325,71	196,98	3	710
erhöht	1	2940			
normal	3	1157,33	234,24	887	1300

**Tabelle 38: IgG-Werte bei 66 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

### 8.12.4.2. IgA

Der IgA-Wert war bei 63 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 31 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 44,86 mg/dl (Standardabweichung 75,49; niedrigster Wert 0 mg/dl, höchster Wert 466 mg/dl). *Referenzbereich: 90-325 mg/dl.*

Bei 56 von 63 Patienten war der IgA-Wert erniedrigt (MW 25,71 mg/dl (SA 21,84); niedrigster Wert 0 mg/dl, höchster Wert 80 mg/dl), bei 2 von 63 Patienten war der IgA-Wert erhöht (MW 410 mg/dl (SA 79,20); niedrigster Wert 354 mg/dl, höchster Wert 466 mg/dl) und bei 5

von 63 Patienten war der IgA-Wert normal (MW 98 mg/dl (SA 4,85); niedrigster Wert 97 mg/dl, höchster Wert 102 mg/dl).

Wert	Patienten- zahl	Mittelwert (mg/dl)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (mg/dl)	höchster Wert (mg/dl)
gesamt	63	44,86	75,49	0	466
erniedrigt	56	25,71	21,84	0	80
erhöht	2	410	79,20	354	466
normal	5	98	4,85	97	102

**Tabelle 39: IgA-Werte bei 63 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

#### 8.12.4.3. IgM

Der IgM-Wert war bei 64 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 30 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden. Der Mittelwert beträgt 37,48 mg/dl (Standardabweichung 85,04; niedrigster Wert 0 mg/dl, höchster Wert 548 mg/dl). *Referenzbereich: 45-150 mg/dl.*

Bei 56 von 64 Patienten war der IgM-Wert erniedrigt (MW 15,12 mg/dl (SA 13,42); niedrigster Wert 0 mg/dl, höchster Wert 56 mg/dl), bei 4 von 64 Patienten war der IgM-Wert erhöht (MW 350 mg/dl (SA 172,64); niedrigster Wert 231 mg/dl, höchster Wert 548 mg/dl) und bei 4 von 64 Patienten war der IgM-Wert normal (MW 71,38 mg/dl (SA 16,68); niedrigster Wert 50,7 mg/dl, höchster Wert 90 mg/dl).

Wert	Patienten- zahl	Mittelwert (mg/dl)	Standard- abweichung	niedrigster Wert (mg/dl)	höchster Wert (mg/dl)
gesamt	64	37,48	85,04	0	548
erniedrigt	56	15,12	13,42	0	56
erhöht	4	350	172,64	231	548
normal	4	71,38	16,68	50,7	90

**Tabelle 40: IgM-Werte bei 64 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

#### 8.12.4.4. IgD

Der IgD-Wert war bei 5 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 89 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden (keine Auswertung möglich). *Referenzbereich: 0,3-14 mg/dl.*

Bei 4 von 5 Patienten war der IgD-Wert erniedrigt (keine Auswertung möglich) und bei einem von 5 Patienten war der IgD-Wert normal (10 mg/dl).

Wert	Anzahl Patienten	Mittelwert (mg/dl)	Standardabweichung	niedrigster Wert (mg/dl)	höchster Wert (mg/dl)
gesamt	5	37,48	85,04	0	548
erniedrigt	4	keine Auswertung möglich			
normal	1	10			

**Tabelle 41: IgD-Werte bei 5 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

#### 8.12.4.5. IgE

Der IgE-Wert war bei 9 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom angegeben. In 85 Publikationen sind über diesen Wert keine Aussagen gemacht worden (keine Auswertung möglich). *Referenzbereich: 200-500 U/ml.*

Bei 6 von 9 Patienten war der IgE-Wert erniedrigt (keine Auswertung möglich) und bei 3 von 9 Patienten war der IgE-Wert normal (keine Auswertung möglich).

Wert	Anzahl Patienten	Mittelwert (U/ml)	Standardabweichung	niedrigster Wert (U/ml)	höchster Wert (U/ml)
gesamt	9	keine Auswertung möglich			
erniedrigt	6	keine Auswertung möglich			
normal	3	keine Auswertung möglich			

**Tabelle 42: IgE bei 9 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

### 8.13. Sonstige Labordaten

Über die genannten Laborwerte hinaus wurden weitere immunologische Parameter (CD2, CD3, CD5, CD7, CD21, CD57), Eisenwerte, Elektrolytbestimmungen, Entzündungsparameter und Vitamine bestimmt. Diese Daten sind zum Teil in der Gesamttabelle 1 (Kapitel 7) enthalten, werden jedoch in der Auswertung nicht aufgeführt.

## 9. Genetik

Einige Wissenschaftler versuchten in jüngerer Zeit, dem Nachweis des bereits 1973 [23] vermuteten genetischen Hintergrundes des GOOD Syndroms, näher zu kommen [136]. Die aufgestellten Hypothesen bestätigten sich bisher jedoch nicht. Das GOOD Syndrom wurde 1999 als eine der primären Immundefizienzerkrankungen neben Erkrankungen wie der X-chromosomal-rezessiv vererbten Agammaglobulinämie (Bruton Syndrom) oder dem variablen Immundefektsyndrom (CVID) klassifiziert [119]. Der 1973 postulierte mögliche genetische Hintergrund des GOOD Syndroms wurde damals als multifaktoriell, unbekannt oder nicht existierend beschrieben [23]. 2005 wurden Untersuchungen über einen möglichen Zusammenhang eines Gendefekts im so genannten TACI-Gen durchgeführt [136]. Salzer et al. [136] erforschten besonders die Auswirkung des TACI-Gendefekts auf die phänotypische Ausprägung des variablen Immundefektsyndroms. Das TACI-Gen wird u.a. auf peripheren B-Lymphozyten exprimiert. Da in 56% der hier ausgewerteten Patientenberichte das Fehlen von B-Zellen im peripheren Blut beschrieben wurde, führte die nachgewiesene Expression von TACI auf peripheren B-Zellen zu der Hypothese, dass das GOOD Syndrom einen dem variablen Immundefektsyndrom ähnlichen genetischen Hintergrund aufweisen könnte. Allerdings ergab sich kein Hinweis auf eine Assoziation des untersuchten TACI-Gens mit dem GOOD Syndrom. Das Auftreten von Lymphomen, Splenomegalie und vergrößerten Tonsillen wird bei Patienten mit nachgewiesenem TACI-Gendefekt beschrieben, der Zusammenhang mit einem Thymom stellte sich jedoch nicht heraus.

Ein familiär gehäuftes Auftreten der Assoziation Thymom und Hypogammaglobulinämie (GOOD Syndrom) wurde bislang nicht beschrieben [119]. In der genannten Studie von Spector et al. [149] wurden Ärzte aus den USA und aus verschiedenen anderen Ländern gebeten, Angaben über Patienten mit GDID (genetisch bestimmte Immundefizienzerkrankungen) anhand eines Fragebogens zu machen. Dabei wurden auch vier Patienten mit GOOD Syndrom beschrieben. Die Familienanamnesen waren allerdings ausnahmslos leer.

### 9.1. Karyotyp

Der Karyotyp der in dieser Arbeit beschriebenen Patienten mit GOOD Syndrom ist nicht untersucht worden.

### 9.2. Molekulargenetische Befunde

Es gibt bisher keine Publikationen über molekulargenetische Untersuchungen oder Befunde beim GOOD Syndrom.

## 10. Beschreibung eigener Beobachtungen

Drei Patienten kamen zur Abklärung ihrer Beschwerden in die Immundefektambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals und ins Klinikum Großhadern, den Lehrkrankenhäusern der Ludwig-Maximilians-Universität München. Dort wurde festgestellt, dass sie unter dem GOOD Syndrom leiden. Aus den Krankenakten dieser drei Betroffenen wurden Einzelbefunde herausgearbeitet, um diese Patienten als eigene Beobachtungen in die Arbeit aufnehmen zu können. Die Angaben flossen in die Gesamttabelle 1 (Kapitel 7) und in die Auswertung der Daten (Kapitel 8) ein.

### Patient KE (≈Patient 92)

#### **Ausführliche Beschreibung des Krankenhausaufenthaltes im November 2001:**

**Anamnese:** KE, männlich, geboren 1939, leidet seit 6 Jahren unter einer Immundefizienz, welche sich mit einer Hypogammaglobulinämie und einer CD4-Lymphopenie manifestierte. Seit 6 Jahren bestehen chronische Diarrhöen, welche aktuell zur Aufnahme im Klinikum Großhadern führten. Zusätzlich entwickelte der Patient Fieber (39°C). Aus der Vorgeschichte des Patienten erwähnenswert sind neben der Immundefizienz rezidivierende CMV-Kolitiden vor 6 Jahren und eine Episode einer perniziösen Anämie vor 7 Jahren.

**Körperlicher Untersuchungsbefund:** 62-jähriger Patient in reduziertem Allgemeinzustand und schlankem Ernährungszustand. Cor: Herztöne rein und rhythmisch. Pulmo: frei und seitengleich belüftet. Abdomen: weich, Darmgeräusche regelrecht in allen vier Quadranten.

**Apparative Untersuchungen:** eine Koloskopie ergab den Befund einer Pankolitis unklarer Genese, die Sonographie des Abdomens zeigte eine Splenomegalie und im EKG stellte sich ein Normalbefund dar.

**Dermatologisches Konsil:** Onychomykose.

**Labor:** Leukozyten 6000 Zellen/ $\mu$ l, CRP 15,7 mg/dl.

**Lymphozytensubpopulationsanalyse:** Leukozyten gesamt 6000 Zellen/ $\mu$ l, Lymphozyten 1860 Zellen/ $\mu$ l, T-Zellen 1618 Zellen/ $\mu$ l, CD4-Zellen 324 Zellen/ $\mu$ l, CD8-Zellen 1068 Zellen/ $\mu$ l, CD4/CD8-T-Zell-Ratio invers (0,3), B-Zellen 0 Zellen/ $\mu$ l, Natural Killer Zellen 223 Zellen/ $\mu$ l.

**Serumelektrophorese:** Gesamtprotein 5,9 g/dl, Albumin 3,87 g/dl,  $\alpha$ 1-Globulin 0,31 g/dl,  $\alpha$ 2-Globulin 0,70 g/dl,  $\beta$ 1-Globulin 0,67 g/dl,  $\gamma$ -Globulin 0,35 g/dl, IgG 460 mg/dl, IgA <10 mg/dl, IgM <10 mg/dl.

**Mikrobiologie:** *Stuhl*kulturen: Nachweis von *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, Normalflora.

*Blut*kultur: *Staphylococcus aureus*.

**Virologie:** Zytomegalievirus-PCR im Kolonbiopsat negativ.

**Medikation:** antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin, antimykotische Creme zur topischen Behandlung der Onychomykose, Immunglobulinsubstitution zur Behandlung der Hypogammaglobulinämie.

**abschließend:** Der Patient KE, bei dem seit 6 Jahren eine Immundefizienz besteht, deren Ursache zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt ist, kommt aufgrund einer chronischen Diarrhöe zur stationären Aufnahme. Antibiotische und symptomatische Therapie führen zur klinischen Besserung seines Allgemeinzustandes. Die bekannte Hypogammaglobulinämie wird weiterhin mit einer im Abstand von vier Wochen stattfindenden Immunglobulinsubstitution behandelt.

#### **Weiterer Verlauf der Erkrankung des Patienten KE (April 2002-Januar 2004):**

**April 2002:** Vorstellung zur Immunglobulinsubstitution (IgG 510 mg/dl).

**Oktober 2002:** Durchführung einer Magnetresonanztomographie des Herzens zum Ausschluss eines intrakardialen Tumors. Es zeigt sich eine bereits 2001 beschriebene, jetzt größer werdende Raumforderung im vorderen Mediastinum. Differentialdiagnostisch werden ein Thymom und ein Lymphom in Betracht gezogen. Aufnahme zur thorakoskopischen Tumorexstirpation. Histologische Untersuchungen zeigen ein gemischtzelliges Thymom (Typ AB nach WHO).

**Oktober 2002:** Diagnosestellung „GOOD Syndrom“ durch die Zusammenschau der Befunde Thymom, kein Nachweis von B-Zellen im peripheren Blut und Hypogammaglobulinämie in der Immundefektambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals.

**April 2003:** Vorstellung zur Immunglobulinsubstitution (IgG 530 mg/dl). Aktuell leidet der Patient KE an einer Sinusitis, welche eine Kieferhöhleneröffnung und Absaugung notwendig machte.

**Oktober 2003 und November 2003:** Vorstellung zur Immunglobulinsubstitution (IgG 420 mg/dl, bzw. 410 mg/dl). Keine Angabe von Beschwerden.

**Januar 2004:** Vorstellung zur Immunglobulinsubstitution (IgG 410 mg/dl). Seit ca. 10 Wochen ist der Patient KE an einer Sinusitis erkrankt.

#### **Zusammenfassung:**

Im Januar 2004 endet die Dokumentation der Krankheitsgeschichte des Patienten KE. Das GOOD Syndrom wurde 7 Jahre nach Auftreten der Erstsymptome im Oktober 2002 in der Immundefektambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals diagnostiziert. KE leidet trotz

Thymektomie und Immunglobulinsubstitution weiterhin unter den für das GOOD Syndrom typischen Atemwegsinfektionen in Form von rezidivierenden Sinusitiden. Erfreulicherweise kam es zu keinen weiteren Episoden von Diarrhöe oder CMV-Kolitis. Die Behandlung erfolgt mit der regelmäßigen Substitution von Immunglobulinen.

### **Patient BH (≈Patient 93)**

- März 2003:** Stationärer Aufenthalt wegen Pneumonie. Eine auf dem Röntgenthoraxbild zufällig entdeckte mediastinale Raumforderung wurde sonographisch gesteuert punktiert. Histologisch bestand das Punktat aus lymphoiden sowie herdförmig angeordneten spindelligen Zellen. Die Einordnung des Befundes war zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.
- August 2003:** Stationärer Aufenthalt wegen Pneumonie. Nachweis von Streptococcus sanguis aus der Blutkultur. Radiologische Darstellung der retrosternalen Raumforderung in unveränderter Größe. Leukozyten 21800 Zellen/ $\mu$ l.
- April 2004:** Stationärer Aufenthalt wegen Salmonellenenteritis.
- Oktober 2004:** Stationärer Aufenthalt wegen Impetigo facialis.
- Seit Anfang 2005:** Rezidivierende eitrig Bronchitiden und Rhinitiden.
- November 2005:** Stationärer Aufenthalt wegen Pneumonie. Begleitend traten eine Pilz-Balanitis, eine eitrig Konjunktivitis und ein Lippen-Herpes auf. Leukozyten 20300 Zellen/ $\mu$ l, CRP 25,61 mg/dl. Computertomographische Darstellung einer Pansinusitis und erneute Beschreibung der retrosternalen Raumforderung. Im CT-Thorax Nachweis von Atelektasen.
- Dezember 2005:** Konsiliarische Beurteilung der Befunde in der Immundefektambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals und Äußerung des Verdachts auf das Vorliegen eines GOOD Syndroms. Die regelmäßige Substitution von Immunglobulinen wird dem Patienten BH empfohlen. **Lymphozytendifferenzierung:** keine B-Lymphozyten nachweisbar (CD 19-Zellen 0%). CD3- und CD8-Zellen erhöht (90%, bzw. 73%), CD4-Zellen erniedrigt (15%).

### **Ausführliche Beschreibung des Krankenhausaufenthaltes im Dezember 2005:**

**Anamnese:** Der Patient BH, männlich, geboren 1939, kam zur Vorstellung mit Fieber, starkem Husten, gelbem Auswurf und eitrigem Nasensekret. Er hatte vereiterte Hautherde am Hals und über dem Brustbein. Die stationäre Aufnahme erfolgte wegen einer beidseitigen Pneumonie, einer akuten Sinusitis und einer oralen Candidiasis.



**Apparative Untersuchungen:** Anfertigung einer Röntgenaufnahme des Thorax zur Darstellung der Pneumonie sowie der in der Größe unveränderten intrathorakalen Raumforderung.

**Konsile:** Dermatologisches Konsil zur Abklärung der multiplen Hauteffloreszenzen, die dem Bild einer Impetigo contagiosa entsprachen.

Konsiliarische Beurteilung der Befunde in der Immundefektambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, sowie Äußerung des Verdachts auf das Vorliegen eines GOOD Syndroms. Die regelmäßige Substitution von Immunglobulinen wird dem Patienten BH empfohlen.

**Labor:** Leukozyten 23900 Zellen/ $\mu$ l, CRP 18,9 mg/dl.

**Lymphozytendifferenzierung:** keine B-Lymphozyten nachweisbar (CD 19-Zellen 0%). CD3- und CD8-Zellen erhöht (90%, bzw. 73%), CD4-Zellen erniedrigt (15%).

**Serumelektrophorese:** Gesamtprotein 5,47 g/dl,  $\alpha$ 1- und  $\alpha$ 2-Globulinvermehrung,  $\gamma$ -Globulinverminderung, IgG 150 mg/dl, IgA <20 mg/dl, IgM <20 mg/dl.

**Medikation:** antibiotische Therapie, Beginn der Immunglobulinsubstitution.

**abschließend:** Der Patient wurde aufgrund einer beidseitigen Pneumonie bei seit 2 Jahren bekannter mediastinaler Raumforderung stationär aufgenommen. Bei Überprüfung der Blutwerte fielen besonders die massiv erniedrigten Immunglobulinspiegel auf. Die in der Immundefektambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals durchgeführte Lymphozytendifferenzierung zeigte ein völliges Fehlen von B-Lymphozyten, woraufhin der Verdacht auf ein GOOD Syndrom geäußert wurde. Der Allgemeinzustand des Patienten BH besserte sich unter antibiotischer Therapie und es wurde die regelmäßige Substitution von Immunglobulinen begonnen.

#### **Weiterer Verlauf der Erkrankung des Patienten BH (Januar 2006–April 2006):**

**Januar 2006:** Resektion des Tumors, die Histologie ergab den Befund eines gemischtzelligen Thymoms (Typ AB nach WHO).

**März 2006:** Vorstellung zur Immunglobulinsubstitution. Keine Angabe von Beschwerden.

**April 2006:** Vorstellung zur Immunglobulinsubstitution (IgG 340 mg/dl). Der Patient BH leidet an einer exazerbierten chronischen Sinusitis mit bronchitischen Beschwerden.

#### **Zusammenfassung:**

Im April 2006 endet die Dokumentation der Krankheitsgeschichte des Patienten BH. Das GOOD Syndrom wurde 2 Jahre nach dem erstmaligen Auftreten von Symptomen im März 2003 in der Immundefektambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals diagnostiziert. Die Resektion des Thymoms erbrachte keine Verbesserung der klinischen Symptomatik. BH lei-

det weiterhin unter den für das GOOD Syndrom typischen Atemwegsinfektionen in Form von chronischen Sinusitiden und Bronchitiden. Die Behandlung erfolgt mit der regelmäßigen Substitution von Immunglobulinen.

### **Patient KS (≈Patient 94)**

- Seit 1990:** rezidivierende Sinusitiden.
- Juli 1992:** Resektion eines Thymoms, die Histologie ergab den Befund eines spindelförmigen Thymoms.
- Seit 1993:** zusätzlich zu den rezidivierenden Sinusitiden entwickelte der Patient KS rezidivierende Pneumonien.
- 1995:** Diagnosestellung eines Antikörpermangelsyndroms. Die Ursache der Immundefizienz ist nicht bekannt. Seitdem regelmäßige Substitution von Immunglobulinen.
- 2002:** Feststellung von Bronchiektasien. Stationäre Aufnahme wegen einer Staphylokokken-Enteritis.
- 2002-Anfang 2006:** rezidivierende Rhinitiden, welche wiederholt HNO-ärztliche Eingriffe notwendig machen.

### **Ausführliche Beschreibung des Krankenhausaufenthaltes im Februar 2006:**

**Anamnese:** Der Patient KS, männlich, geboren 1925, kommt zur stationären Aufnahme wegen zunehmender körperlicher Schwäche, Inappetenz, Anschwellen der Beine, Atemnot, und produktivem Husten.

**Körperlicher Untersuchungsbefund:** 80-jähriger Patient in reduziertem Allgemeinzustand und kachektischem Ernährungszustand. Cor: tachykarde Herzaktion. Pulmo: Zeichen eines Lungenemphysems, Rasselgeräusche rechts. Haut und Schleimhaut: eitrig Konjunktivitis, Aphthen, orale Candidiasis. Extremitäten: deutliche Knöchelödeme.

**Apparative Untersuchungen:** EKG (Normalbefund), eine Lungenfunktionsprüfung ergab Hinweise auf eine periphere Atemwegsobstruktion und Lungenüberblähung, die durchgeführten Röntgenaufnahmen des Thorax zeigten eine bilaterale Pneumonie und Bronchiektasien, die Computertomographie des Thorax bestätigte das Vorhandensein von Bronchiektasien und die computertomographische Untersuchung der Nasennebenhöhlen ergab den Befund einer chronischen Sinusitis.

**Konsile:** im augenärztlichen Konsil wurde die Diagnose der eitrig Konjunktivitis bestätigt, das HNO-ärztliche Konsil wurde zur Verlaufskontrolle der Sinusitis durchgeführt und das dermatologische Konsil wurde zur Abklärung einer Herpes simplex-Infektion im Gesicht angefordert.

**Labor:** Leukozyten 10900 Zellen/ $\mu$ l, CRP 0,52 mg/dl.

**Lymphozytendifferenzierung:** keine B-Lymphozyten nachweisbar (CD 19-Zellen 0%), CD3-Zellen erhöht (90%), CD4- und CD8-Zellen normal (41%, bzw. 39%).

**Immunglobulinwerte:** IgG 200 mg/dl, IgA <20 mg/dl, IgM <20 mg/dl.

**Zytologie: Bronchialsekret:** Nachweis von Klebsiella pneumoniae und Candida albicans.

**Medikation:** antibiotische Therapie mit Piperacillin und Sulbactam, Immunglobulinsubstitution zur Behandlung der Hypogammaglobulinämie, sowie Behandlung der oralen Candidiasis mit Nystatin.

**abschließend:** Der Patient KS, bei dem vor 11 Jahren die Diagnose eines Antikörpermangelsyndroms gestellt wurde und der seitdem mit der regelmäßigen Substitution von Immunglobulinen behandelt wird, entwickelte eine beidseitige Pneumonie, sowie weitere Symptome und Befunde, die mit seiner Immundefizienz in Assoziation stehen. In der Zusammenchau der Befunde aus rezidivierenden Atemwegsinfektionen und dem vor 14 Jahren entfernten Thymom ergab sich seitens der behandelnden Klinik der Verdacht auf ein GOOD Syndrom. Dieser wurde in der Immundefektambulanz des Dr. von Haunersche Kinderspitals durch eine Lymphozytensubpopulationsanalyse (keine B-Zellen) bestätigt. Die bereits vor 11 Jahren begonnene Immunglobulinsubstitution wird in regelmäßigen Abständen fortgeführt.

#### **Weiterer Verlauf der Erkrankung des Patienten KS (März 2006-Oktober 2006):**

**März 2006:** Aufenthalt in einer geriatrischen Rehabilitationsklinik. Dort entwickelte der Patient eine Diarrhöe aufgrund einer Norovirus-Infektion.

**Juli 2006:** Vorstellung zur Laborkontrolle. Leukozyten 10400 Zellen/ $\mu$ l, Lymphozyten gesamt 3744 Zellen/ $\mu$ l (36%), Gesamtprotein 5,9 g/dl, IgG 416 mg/dl, IgA 17 mg/dl, IgM <10 mg/dl.

**Oktober 2006:** Vorstellung zur Laborkontrolle. Leukozyten 13400 Zellen/ $\mu$ l, IgG 389 mg/dl.

#### **Zusammenfassung:**

Im Oktober 2006 endet die Dokumentation der Krankheitsgeschichte des Patienten KS. Die typische Symptomatik des GOOD Syndroms, bestehend aus rezidivierenden Atemwegsinfektionen, begann ein Jahr vor der Thymektomie und 4 Jahre vor Diagnosestellung eines Antikörpermangelsyndroms. Insgesamt 16 Jahre nach Auftreten der Erstsymptomatik wurde die Diagnose GOOD Syndrom gestellt. Der Patient KS leidet weiterhin unter rezidivierenden Infektionen. Als erschwerende Komplikation sind bereits Bronchiektasien aufgetreten. Die Behandlung erfolgt mit der regelmäßigen Substitution von Immunglobulinen.

## 11. Diskussion

### Persönliche Patientendaten und Genetik

Das GOOD Syndrom, die Assoziation aus Thymom und Immundefekt, wurde bisher in jedem Kontinent, mit Ausnahme Afrikas, beschrieben. Zu diesem Punkt bleibt allerdings die Frage offen, ob das GOOD Syndrom dort nicht vorkommt, oder – was wahrscheinlicher erscheint – die Informationsgewinnung aus Afrika nicht ausreichend ist. Die Verteilung des GOOD Syndroms ist unter männlichen und weiblichen Patienten annähernd gleich [71] – unter den für diese Arbeit verwendeten Berichten beträgt das Verhältnis von Männern zu Frauen 1:1. Die Patienten mit GOOD Syndrom sind bei Diagnosestellung im Durchschnitt ca. 60 Jahre alt (Mittelwert 59,54 Jahre, SA 13,33). Ein familiär gehäuftes Auftreten des Krankheitsbildes konnte nicht gefunden werden. Die wenigen Angaben über Familienanamnesen (acht Berichte enthalten Daten) sind leer, mit Ausnahme einer Patientin, deren Nichte an Bronchiektasien sowie chronischen respiratorischen Infektionen erkrankt ist. Es liegen jedoch keine näheren Auskünfte über die Krankheitsgeschichte der Nichte vor. Die Pathogenese des GOOD Syndroms bleibt weiterhin unklar.

Godfrey [41] beschrieb 1964 eine Patientin, die eine **eineiige Zwillingsschwester** hat. Die Zwillingsschwester wurde gebeten, sich ebenfalls untersuchen zu lassen. Sie wies weder Zeichen einer sinopulmonalen oder systemischen Erkrankung auf, noch wurden in den Analysen von Elektrophorese und Immunglobulinstatus irgendwelche Auffälligkeiten festgestellt. Bei den genetisch identischen Schwestern wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

### Krankheitsbild

Die meisten Patienten (32,6%) werden durch **rezidivierende Infektionen der Atemwege** erstmalig auffällig. Tarr et al. [159] stellen Infektionen der oberen und unteren Atemwege ebenfalls als die am häufigsten beobachtete Erstsymptomatik dar. Besonders häufig wurde von den Autoren das Auftreten von rezidivierenden Pneumonien als Erstsymptomatik erfasst (16%). **Hauterkrankungen** sind der zweithäufigste Manifestationspunkt des GOOD Syndroms. Charakteristisch sind insbesondere die chronisch mukokutane Candidiasis [85] und der Lichen ruber planus [46], [57], [85], [104], [158]. 10,3% der Patienten sind von Hauterkrankungen betroffen. **Chronische Diarrhöen** liegen auf dem dritten Rang der Erstsymptomatiken. 76% der Patienten mit gastrointestinalen Symptomen wiesen Diarrhöe als Erstsymptom auf. Bei drei der beschriebenen Patienten wurde *Giardia lamblia* als Erreger der Diarrhöe identifiziert [29], [86], [154].

In 15,9% der Fälle treten in Assoziation zu den genannten Symptomen und Befunden **unspezifische Symptome** wie Gewichtsverlust (55%) und Schwächeerscheinungen (45%) auf. Der Gewichtsverlust ist in den meisten Fällen nicht unerheblich und geht in 13% sogar mit einer schweren Anorexie einher. Untersuchungen, die zur Abklärung dieser unspezifischen Symptome durchgeführt wurden, führten interessanterweise in knapp einem Sechstel der Fälle zur Diagnose GOOD Syndrom. Somit könnte das Hinzufügen dieser Auffälligkeiten zur Diagnosedefinition des GOOD Syndroms überdacht werden.

**Opportunistische Infektionen** sind bei Patienten mit GOOD Syndrom ein typisches klinisches Merkmal [123], [158]. Insgesamt zwei Drittel der Betroffenen zeigten Krankheitsbilder opportunistischer Infektionen. In der Literatur wird u.a. das Vorkommen von invasiven Candidosen [48], [73], generalisierten Zytomegalievirus-Infektionen [25], [58], [70] sowie systemischen Herpes simplex-Infektionen [9] beschrieben. Das Auftreten von Pneumozystis carinii-Pneumonien wird bei insgesamt fünf Patienten [65], [93], [143], [160], [172] geschildert. Zytomegalieviren sind nach Lyons et al. [86] die am häufigsten auftretenden opportunistischen Organismen im Zusammenhang mit dem GOOD Syndrom. Das Humane Herpes-Virus 8 (HHV-8), welches in 90% der untersuchten Biopsien von Kaposi-Sarkomen gefunden werden kann [1], wurde bei einem Patienten nachgewiesen [1]. Kaposi-Sarkome gelten als eine der AIDS-assoziierten Erkrankungen [1]. Das Auftreten eines Kaposi-Sarkoms im Zusammenhang mit anderen Immundefizienzen, in diesem Fall mit dem GOOD Syndrom, ist vorher noch nicht beschrieben worden [1]. Mehr Informationen zu opportunistischen Infektionen und zur zellulären Immunität finden sich im Abschnitt „Immunstatus“ der Diskussion.

Das **Thymom** bei Patienten mit GOOD Syndrom wird oft zufällig im Rahmen von Routineuntersuchungen entdeckt [47]. Die **zeitlichen Abstände** zwischen dem Auftreten von Thymom und Infektionen sind variabel [71]. Ein asymptomatisches Thymom kann jahrelang in unveränderter Größe im Röntgen-Thorax Bild nachweisbar sein, in diesem Fall folgen die Infektionen der Thymomdiagnose nach. Die Infektionen können der Thymomdiagnose aber auch vorausgehen und schwere Krankheitsbilder verursachen. Im Großen und Ganzen können drei Gruppen unterschieden werden:

- Patienten, bei denen **zuerst die Diagnose des Thymoms** feststeht und die später rezidivierende Infektionen entwickeln (**34%**),
- Patienten, die vor Thymomdiagnose unter **rezidivierenden Infektionen** leiden (**32%**) und
- Patienten, bei denen Thymomdiagnose und Infektionen zu einem annähernd **gleichen Zeitpunkt auftreten (9%)**.

Patienten aus der Gruppe „Thymom vor Infektionen“ bekamen im Durchschnitt 8,18 Jahre nach Thymomdiagnose die ersten rezidivierenden Infektionen. Die Gruppe „Infektion vor Thymom“ litt im Mittel 3,95 Jahre unter Infektionen, bevor ein Thymom entdeckt wurde. Die dritte Gruppe („annähernd zeitgleich“) enthält acht Patienten. Bei Patienten aus der zweiten und dritten Gruppe muss auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass sie seit längerer Zeit bereits ein asymptomatisches Thymom in sich tragen. Durch Vergleich von früheren Röntgenthoraxaufnahmen mit aktuellen Bildern [6], [19], [64], [102] gelang es, diesen Fehler zu minimieren. Ein Restfehler kann allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Das Thymom selber ist normalerweise im vorderen Mediastinum lokalisiert [123]. Die Mehrheit der Patienten (63%) weist ein Thyom auf, welches aus **spindelförmigen Zellen** besteht. Diese Beobachtung deckt sich mit Angaben aus der Literatur [71]. Maligne Thymome machen ca. 33% aller Thymustumoren aus [45], [171]. Bei den für diese Arbeit untersuchten Betroffenen kamen maligne Thymome bei 2 Patienten vor (3%).

### **Immunstatus**

Der **immunologische Defekt** liegt bei Patienten mit GOOD Syndrom auf der Ebene von B- und T-Zellimmunität [71], [123], [158]. Die **B-Lymphozytenzahl** ist bei knapp 90% der beschriebenen Betroffenen stark erniedrigt. Bei 55% sind sogar keine B-Zellen im peripheren Blut vorhanden („Null B-Zellen“). Interessanterweise führte die Untersuchung des Knochenmarkes, die bei 40% der Erkrankten durchgeführt wurde, in einem Drittel der Fälle zu Befunden, die Defekte der B-Zellentwicklung im Knochenmark beschreiben (verminderte Anzahl/keine B-Zellen, kein Nachweis von prä-B-Zellen im Knochenmark). Diese Beurteilung legt einen Defekt der B-Zellprägung im Knochenmark nahe. Laut Roifman [123] gelingt bei Patienten mit GOOD Syndrom weder der Nachweis von B-Lymphozyten, noch von Plasmazellen im Knochenmark. Von Kelleher und Misbah [71] wird ebenfalls das Fehlen von prä-B-Zellen in Knochenmarksuntersuchungen beschrieben. Unregelmäßigkeiten in der **zellulären Immunität** treten bei vielen Patienten mit GOOD Syndrom auf [71]. Dabei liegt die absolute T-Lymphozytenzahl bei fast zwei Drittel der Betroffenen im Normalwertbereich. Die Patienten weisen vielmehr veränderte Werte der Lymphozytensubklassen auf (CD4+-Lymphopenie, Umkehr der CD4/CD8-T-Zell-Ratio) [71] [158]. T-Zelldefekte sind ein charakteristisches Merkmal beim GOOD Syndrom [71]. Es wurden mehrere Studien zur Untersuchung der zellulären Immunität beim GOOD Syndrom durchgeführt. Hierbei konnte unter anderem festgestellt werden, dass mehr als 45% der am GOOD Syndrom erkrankten Patienten eine signifikante Beeinträchtigung der T-Zell-abhängigen Zytokinproduktion aufweisen [159].

Eine **Hypogammaglobulinämie** liegt bei fast allen Erkrankten vor (90% der Patienten weisen ein Hypogammaglobulinämie auf). Am häufigsten liegen die Werte der Immunglobuline G, A und M unter dem Referenzwertbereich. Es können aber alle Immunglobulinklassen betroffen sein (IgG in 94%, IgA in 89%, IgM in 88%, IgD in 80% und IgE in 67% der Fälle erniedrigt). Allerdings wurden auch Patienten beschrieben, deren IgA-Werte normal [159], bzw. deren IgM-Werte erhöht waren [64], [71]. Die Auswertung der IgD- und IgE-Werte ist nur geringfügig aussagekräftig, da nur wenige Daten für die Statistik vorlagen. Über andere, eventuell aufschlussreiche, immunologische Parameter (CD2, CD3, CD5, CD7, CD21, CD57) lagen für eine fundierte Auswertung nicht genügend Angaben vor.

### **Agranulozytose**

Es wurden zwei Patienten beschrieben, die die seltene **Trias** aus Agranulozytose, Hypogammaglobulinämie und Thymom aufweisen [29], [172]. Diese Kombination ist laut Degos et al. [29] mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. Degos et al. [29] beziehen sich auf drei weitere Patienten mit der Diagnose GOOD Syndrom plus Agranulozytose, die an schweren Infektionen verstorben sind (Publikationen nicht verfügbar). Die Agranulozytose bei den hier beschriebenen Patienten trat im Verlauf der Erkrankung auf. Die Thymektomie erbrachte in beiden Fällen [29], [172] keinen bessernden Einfluss auf die Agranulozytose; die Granulozytenzahl sank weiter ab [29]. Der Therapieversuch von Yip et al. [172], die Agranulozytose mit Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) zu bessern, ergab einen signifikanten Anstieg der Leukozytenzahl, der sich jedoch bei Absetzen der Therapie sofort in die Leukopenie umkehrte. Degos et al. [29] bekamen die Agranulozytose ihrer Patientin erfolgreich und auch bis zum Abschluss der Beobachtung anhaltend, durch den Einsatz von wiederholten Plasmapheresen in den Griff. Die Agranulozytose ist eine schwerwiegende Komplikation des GOOD Syndroms. Bei zwei weiteren Patienten [24], [65] war in der Knochenmarksbiopsie ebenfalls das fast völlige Fehlen von Granulopoese [24], bzw. der fehlende Nachweis von Leukozyten [65] auffällig, ohne dass bei diesen Patienten eine Agranulozytose im peripheren Blut nachweisbar gewesen wäre. Bei der letztgenannten Patientin [65] war die Leukozytenzahl im Blut sogar normal. Die Trias aus Agranulozytose, Hypogammaglobulinämie und Thymom ist sehr selten und es können deshalb keine verlässlichen Aussagen zu Therapie und Prognose dieser Kombination getroffen werden.

### **Therapie (insbesondere die Immunglobulinersatztherapie) und Prognose**

Eine kurative Behandlungsmöglichkeit des GOOD Syndroms ist in den in diese Arbeit aufgenommenen Publikationen nicht beschrieben worden. Die Knochenmarktransplantation, wel-

che als Therapieform bei anderen primären Immundefekterkrankungen (z.B. SCID, Wiskott-Albrich-Syndrom, CVID, Chediak-Higashi-Syndrom, DiGeorge-Syndrom u.v.a) beschrieben ist [16], [22], wurde für das GOOD Syndrom bisher nicht in Betracht gezogen. Cooper et al. [22] betonen, dass die Knochenmarktransplantation allein bei Erkrankungen der zellulären Immunität zur kurativen Behandlung eingesetzt wird. Die Knochenmarktransplantation spielt zurzeit keine Rolle in der Behandlung von Antikörperdefizienzen [16], [22]. Über die Behandlung eines kombinierten Immundefektes (B- und T-Zelldefekt) wie das GOOD Syndrom macht die vorhandene Literatur keine Angaben.

Die Therapie beim GOOD Syndrom stützt sich auf die symptomatische Behandlung, wozu vor allem Antiinfektiva eingesetzt werden. Glukokortikoide und Immunsuppressiva kommen bei Patienten mit zusätzlich vorliegenden Autoimmunerkrankungen (Myasthenia gravis oder Erythroblastopenie [65]) zum Einsatz.

Die **Immunglobulinsubstitution** ist bei ca. der Hälfte (47%) aller Patienten versucht worden. Die Immunglobuline werden zumeist in intravenöser Form appliziert (IVIG). Auch die intramuskuläre oder subkutane Gabe zur Aufrechterhaltung eines konstanten Spiegels an Immunglobulinen im Blut ist möglich. Die Immunglobulinersatztherapie hat sich als eine potente Behandlungsmöglichkeit von Hypogammaglobulinämien erwiesen [17], [94], [124]. Einige Autoren fordern, die Immunglobulinsubstitution zur Standardtherapie des GOOD Syndroms zu machen [71], [99]. Bei 41% der Betroffenen konnte eine verminderte Infektionsanfälligkeit beobachtet werden. Es sind 13 Patienten bekannt, die trotz einer eingeleiteten Immunglobulinsubstitution verstorben sind. Darunter befinden sich sowohl Patienten, deren Gesundheitszustand sich ungeachtet der Therapie weiter verschlechterte (4 Patienten [2], [84], [90], [91]), als auch Patienten, deren Infektionsanfälligkeit sich auf die Gabe von Immunglobulinen hin besserte (3 Patienten [40], [64], [83]). Arend et al. [6] stellen die Wichtigkeit eines zur Diagnose zeitnahen Beginns der Immunglobulinsubstitution heraus, um irreversible Lungenschäden zu vermeiden.

Die **Prognose** des GOOD Syndroms ist schlecht [158]. Knapp die Hälfte der Patienten (48%) verstarb im Verlauf der Erkrankung an den Folgen von oder unmittelbar an den aufgetretenen Infektionen. Arend et al. [6] sowie Kelleher et al. [71] berichten über eine signifikant höhere Mortalität und eine erheblich schlechtere Prognose bei Patienten mit GOOD Syndrom als bei Patienten mit Bruton Syndrom (XLA) oder variablem Immundefektsyndrom (CVID). Bei 17 Patienten konnte eine Besserung des Krankheitsverlaufes festgestellt werden, von diesen 17 Betroffenen kam es bei acht Patienten sogar zu einer Vollremission der Symptomatik. Roifman [123] beschreibt als prognostisch ungünstigen Faktor zudem das Auftreten von chroni-



schen Lungenerkrankungen, die zu Ateminsuffizienz führen können. 35% der Patienten, und damit die Mehrheit, verstarben in Folge einer respiratorischen Insuffizienz. Die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit GOOD Syndrom wurde 1993 in einer Studie von Hermaszewski et al. [55] mit den jeweiligen Überlebensraten von CVID- und XLA-Patienten verglichen. Nach fünf bzw. zehn Jahren waren 70%, bzw. 33% der Patienten mit GOOD Syndrom am Leben, verglichen mit 100%, bzw. 95% aus der Gruppe der CVID- und XLA-Patienten. Auch aus diesen Zahlen kann die schlecht Prognose eines an dem GOOD Syndrom erkrankten Patienten abgelesen werden.

### Thymektomie

Die, bevorzugt radikale, operative Entfernung des Thymoms gilt als anerkannte Behandlungsform [47], [101]. Die Mehrheit der Patienten dieser Auswertung (62%) unterzog sich einer Thymektomie. Während andere Thymom-assoziierte Erkrankungen wie die Erythroblastopenie in der Regel nach Thymektomie regredient sind [35], persistiert die für das GOOD Syndrom charakteristische Hypogammaglobulinämie fast immer, und damit ebenfalls die daraus folgende Infektionsanfälligkeit [34], [46], [59], [106], [164]. Folgende Tabelle zeigt den immunologischen Status einer 64-jährigen Patientin vor Thymektomie und 12 Monate nach Thymektomie [11].

	vor Thymektomie (mg/dl)	12 Monate nach Thymektomie (mg/dl)
<b>IgG</b> ( <i>normal 800-1500 mg/dl</i> )	390	390
<b>IgA</b> ( <i>normal 90-325 mg/dl</i> )	95	135
<b>IgM</b> ( <i>normal 45-150 mg/dl</i> )	32	0

**Tabelle 43: immunologischer Status vor/12 Monate nach Thymektomie; modifiziert nach [11]**

Man erkennt, dass sich die Werte der einzelnen Immunglobulinklassen weiterhin im Bereich der vor Thymektomie bestimmten Werte bewegen. Ebenso zeigte sich keine Besserung der Infektionsanfälligkeit.

In diese Arbeit sind acht Patienten eingeschlossen, bei denen die Thymektomie einen bessernden Einfluss auf klinische und/oder immunologische Befunde brachte (22 [164], 33 [86], 36 [148], 42 [35], 46 [57], 49 [89], 50 [89], 73 [33]). Tabelle 44 zeigt die Auswirkung der Thymektomie auf klinische und immunologische Befunde bei dieser Patientengruppe.

Patient [Publikation]	Auswirkungen der Thymektomie:	
	klinisch	immunologisch
22 [164]	Besserung der Diarrhöen	keine Angabe
33 [86]	Besserung der gastrointestinalen Symptome	keine Angabe
36 [148]	Besserung des Allgemeinzustandes	keine Angabe
42 [35]	keine Angabe	Besserung der Anämie
46 [57]	keine Angabe	Besserung der CD4- und CD8-Zellzahlen
49 [89]	keine Angabe	Besserung der Hypogammaglobulinämie
50 [89]	keine Angabe	Besserung der Hypogammaglobulinämie
73 [33]	Besserung der Diarrhöe, pulmonalen Infektion und des oralen Herpes	keine Angabe

**Tabelle 44: Auswirkungen der Thymektomie auf klinische/immunologische Befunde bei 8 von 94 Patienten mit GOOD Syndrom**

Bei zwei Patienten konnte ein Ansteigen der Werte für die B-Zellfunktion, bei einem Patienten die Besserung der T-Zellfunktion beobachtet werden. Statistisch lassen sich diese Angaben aufgrund der ungenügenden Anzahl von Daten allerdings nicht auswerten.

Die allgemeingültige Annahme ist, dass die Thymektomie keinen **Einfluss auf immunologische Befunde und Infektionsanfälligkeit** hat [106], [123]. Somit hat die Thymektomie auch keine direkten positiven **Auswirkungen für den Patienten**. Die Thymektomie wird bei knapp zwei Drittel der Betroffenen durchgeführt, zum einen wenn der Verdacht auf ein Thymuskarzinom vorliegt, zum anderen, weil andere extrathymische Erkrankungen durch eine Thymektomie kurativ behandelt werden können.

Ein Übergang von benignen in maligne Thymustumore wurde bei den 94 Patienten nicht beobachtet.

### **Extrathymische Erkrankungen, assoziierte Autoimmunerkrankungen**

Mindestens 40% der Patienten mit einem Thymom haben extrathymische Syndrome [125]. Ein Drittel der Patienten mit extrathymischen Syndromen leidet sogar unter zwei oder mehr Syndromen [125]. Es sind verschiedene Erkrankungen bekannt, die in Assoziation mit einem Thymom auftreten. Die Hypogammaglobulinämie wird von Rosenow et al. [125] als dritthäufigstes parathymisches Erscheinungsbild angegeben. Die Literatur enthält unterschiedliche Angaben zum Vorkommen von Hypogammaglobulinämien bei Thymompatienten. Demnach

tritt bei 5-11% der Thymompatienten eine Hypogammaglobulinämie (GOOD Syndrom) auf [64], [71], [130], [161].

Die häufigste mit einem Thymom assoziierte Autoimmunerkrankung ist nach den zitierten Publikationen von Rosenow et al. [125] und Müller-Hermelink et al. [101] die Myasthenia gravis (15-30%). Die Myasthenia gravis ist eine neuromuskuläre Autoimmunerkrankung, die durch Antikörper gegen den muskulären nikotineren Azetylcholinrezeptor hervorgerufen wird [101]. Die Erythroblastopenie, die bei 5% der Patienten mit Thymom auftritt, ist eine schwere normochrome, normozytäre Anämie [125]. Bei dieser Form der Anämie, die im englischen Sprachgebrauch auch als Pure Red Cell Aplasia (PRCA) bezeichnet wird, sind die Verminderung oder das Fehlen der erythrozytären Vorläuferzellen im Knochenmark, der Retikulozyten im peripheren Blut, sowie normale Granulozyten- und Thrombozytenzahlen charakteristische Eigenschaften. Rosenow et al. [125] erstellten 1984 eine ausführliche Liste mit parathymischen Syndromen, die im Rahmen eines Thymoms vorkommen können. Die Liste reicht von bekannten Thymom-assoziierten Erkrankungen wie der Myasthenia gravis über Erkrankungen des hämatologischen und des Proteinsystems sowie endokrinen Erkrankungen (z.B. Morbus Addison), bis hin zu Hauterscheinungen (z.B. Candidiasis, Lichen planus, Alopecia areata). Auch der Systemische lupus erythematoses und die Dermatomyositis werden in dieser Übersicht als extrathymische Erkrankungen erwähnt.

<b>Parathymische Syndrome</b>	
<b>neuromuskuläre Erkrankungen</b>	Myasthenia gravis
<b>hämatologische Erkrankungen und Protein- erkrankungen</b>	Erythroblastopenie
	erworbene Hypogammaglobulinämie
	Panzytopenie
	autoimmune hämolytische Anämie
	lymphatische Leukämie
<b>endokrine Erkrankungen</b>	Cushing Syndrom
	Thyreotoxikose
	multiple endokrine Neoplasien (MEN Syndrom)
<b>Hauterkrankungen</b>	mukokutane Candidiasis
	Pemphigus
	Lichen planus
	Alopecia areata
<b>Bindegewebserkrankungen</b>	Systemischer lupus erythematoses

**Tabelle 45: Parathymische Syndrome;  
modifiziert nach [125]**

Bei 53% der Patienten dieser Auswertung wurden parathymische und assoziierte Autoimmunerkrankungen festgestellt. Diese können in sechs Gruppen unterteilt werden (Neurologie, Hämatologie, Immunologie, Rheumatologie, Endokrinologie und Agranulozytose). Über die Agranulozytose wird in einem eigenen Abschnitt der Diskussion berichtet. Die Erythroblastopenie kommt dabei mit 22% am häufigsten vor. Diese Zahl wird durch Rosenow et al. [125] bestätigt, die die PRCA als häufigste parathymische Erkrankung des GOOD Syndroms darstellten. Die Myasthenia gravis kommt bei Patienten mit GOOD Syndrom mit 10% als zweithäufigste extrathymische Erkrankung vor. In die Statistik dieser Arbeit konnten jeweils ein Patient mit Systemischem lupus erythematoses, Dermatomyositis, rheumatoider Arthritis und Morbus Addison aufgenommen werden. Auch diese Beobachtungen werden durch die Publikation von Rosenow et al. [125] bestätigt.

### **Eigene Patienten**

Drei eigene Beobachtungen wurden in die Statistik dieser Arbeit aufgenommen. Die detaillierte Beschreibung ihrer Krankheitsgeschichten findet sich in Kapitel 10. Die drei männlichen Patienten wurden im **Alter** von 63, 66 und 81 Jahren mit der Diagnose GOOD Syndrom konfrontiert. Somit liegen sie im durchschnittlichen Altersbereich bei Diagnosestellung für Patienten mit GOOD Syndrom. Wie für das GOOD Syndrom typisch, erkrankten die drei Männer an **opportunistischen Infektionen** (Candidiasis). Einer der Patienten war zu Beginn seiner Erkrankung durch rezidivierende CMV-Kolitiden auffällig geworden. Die anderen beiden Betroffenen litten ebenfalls unter **charakteristischen Erstsymptomen**. Sie wiesen rezidivierende Sinusitiden und Pneumonien auf. **Extrathymische Syndrome**, die auch bei anderen Patienten dieser Auswertung und in der Literatur beschrieben worden sind, kamen auch bei den eigenen Patienten vor (perniziöse Anämie). Bei zwei der drei Patienten liegt das Auftreten von Infektionen **zeitlich** vor der Diagnose des Thymoms (zwei, bzw. sieben Jahre). Dem anderen Betroffenen wurde der Tumor der Thymusdrüse drei Jahre vor Beginn von Infektionen diagnostiziert. Dies wird durch die Aussage von Kelleher und Misbah [71], dass die zeitlichen Abstände zwischen dem Auftreten von Thymom und Infektionen variabel sind, unterstrichen. Die Thymome der drei eigenen Beobachtungen bestanden aus **gemischten**, bzw. **spindelförmigen Zellen** (zwei Patienten, bzw. ein Patient). Die **Therapieversuche**, die bei diesen drei Patienten zur Anwendung kamen, bestanden aus Symptomkontrolle durch Antinfektiva und aus der Substitution von Immunglobulinen. Die Immunglobulinerersatztherapie, die als anerkannte Behandlungsmöglichkeit von Hypogammaglobulinämien gilt [17], [94], [124], war bei den drei Beobachtungen nur zu einem Teil erfolgreich. Sie litten weiterhin un-

ter rezidivierenden Infektionen. Die Thymektomie führte auch bei diesen Betroffenen zu keinem bessernden Einfluss auf Hypogammaglobulinämie und Infektionsanfälligkeit. Analysen des Knochenmarkes sind bei den Patienten nicht durchgeführt worden, so dass keine Daten über die Lymphopoese zur Verfügung stehen.

## 12. Zusammenfassung

Es wurden 94 Patienten mit einem **GOOD Syndrom** (Thymom und Immundefekt) aus der Weltliteratur (91 Fälle) und aus eigenen Beobachtungen (3 Fälle) deskriptiv analysiert. Das GOOD Syndrom ist eine **seltene Erkrankung** mit einer **schlechten Prognose**. **Ätiologie** und **Pathogenese** des Krankheitsbildes sind nur unvollständig verstanden. Ein möglicher **genetischer Hintergrund** konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

Das GOOD Syndrom zählt zu den **primären Immundefizienzen**. Das **Alter** der Patienten bei Diagnosestellung beträgt im Durchschnitt 60 Jahre. Der jüngste Patient war ein achtjähriger Junge. Bei einem Drittel der Patienten fallen als erste Symptome **rezidivierende Atemwegsinfektionen** (v.a. Pneumonien) auf. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten beträgt 1:1. Die meisten Betroffenen (35%) starben aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz.

2/3 der Infektionen beim GOOD Syndrom sind **opportunistische Infektionen**, verursacht durch fakultativ pathogene Erreger, die bei immuninkompetenten Patienten pathogene Bedeutung haben. Besonders invasive Candidosen und Zytomegalievirus-Infektionen stellen schwerwiegende Komplikationen dar, was einen Hinweis auf T-Zelldefekte gibt.

Die **Agranulozytose** ist sehr selten mit dem GOOD Syndrom assoziiert (ca. 2%) und oft mit einem fatalen Ausgang verbunden. Weitere Komplikationen, wie z.B. das Entstehen von **Bronchiektasien**, stellen Folgen der chronisch rezidivierenden Infektionserkrankungen dar.

Laborchemisch fallen **A-, bzw. Hypogammaglobulinämie, keine/wenige B-Zellen** im peripheren Blut und/oder im Knochenmark und ein **T-Zell-Defekt** (inverse CD4/CD8-T-Zell-Ratio) auf.

Die **Immunglobuline** sind erniedrigt (IgG in 94%, IgA in 89%, IgM in 88% und IgE in 67% der Fälle erniedrigt). Dabei können alle Immunglobulinklassen betroffen sein (78% der Fälle). Die **B-Lymphozyten** sind bei knapp 90% der Betroffenen stark erniedrigt. Bei 55% sind keine B-Zellen im peripheren Blut vorhanden („Null B-Zellen“).

Die **T-Lymphozytenzahlen** sind bei zwei Drittel der Patienten normalwertig. Der T-Zelldefekt liegt im Bereich der Lymphozytensubklassen, wobei die CD4-T-Zellen erniedrigt (bei 63% der Patienten), die CD8-T-Zellen erhöht (bei 66% der Patienten) sind und somit eine inverse CD4/CD8-T-Zell-Ratio vorliegt.

Die Tumoren des Thymus bestehen in zwei Drittel der Fälle aus **spindelförmigen Zellen**. Maligne Thymome machen ca. 33% aller Thymustumoren aus. In Assoziation mit dem GOOD Syndrom kommen maligne Thymome nur bei 3% der Betroffenen vor.

53% der Patienten mit GOOD Syndrom leiden unter weiteren **Thymom-assoziierten Erkrankungen** (Myasthenia gravis, Erythroblastopenie, endokrine Erkrankungen, etc.).

Die **Therapie** der Erkrankung ist im Wesentlichen symptomatisch. Eine kurative Behandlung ist nicht bekannt. Stammzelltransplantationen sind nicht beschrieben. Die **Immunglobulin-substitution** stellt eine erprobte Behandlungsmöglichkeit der Hypogammaglobulinämie dar, auch im Falle des GOOD Syndroms werden mit der Gabe von Immunglobulinen lebensverlängernde Erfolge erzielt. Die **Thymektomie** hat keinen nachweisbaren Einfluss auf Infektionsanfälligkeit und Hypogammaglobulinämie, stellt aber einen Schutz vor einer, wenn auch sehr seltenen malignen Entartung dar.

---

### 13. Literatur

1. Agarwal S, and Cunningham-Rundles C. Thymoma and immunodeficiency (Good syndrome): a report of 2 unusual cases and review of literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98: 185-190.
2. Akai M, Ishizaki T, Sasaki F, Ameshima S, Shigemori K, Higashi T, and Nakai T. Immunodeficiency with thymoma (Good's syndrome) similar to sino-bronchial syndrome. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1996; 34 (7):829-832.
3. Altomare G, Capella GL, and Frigerio E. Sweet's syndrome in a patient with idiopathic myelofibrosis and thymoma-myasthenia gravis-immunodeficiency complex: efficacy of treatment with etretinate. *Haematologica.* 1996; 81: 54-58.
4. Anderson ET, and Vye MV. Dysproteinemia of the myeloma type associated with a thymoma. *Ann Intern Med.* 1967; 66 (1): 141-149.
5. Ardeniz Ö, Vatansever S, Musabak U, Aksu K, Sin A, and Kokuludağ A. Arthritis as a presenting symptom in a hypogammaglobulinemic patient with thymectomy. *Rheumatol Int.* 2007; 27: 263-267.
6. Arend SM, Dik H, and van Dissel JT. Good's syndrome: The association of thymoma and hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 323-325.
7. Awad WI, Symmans PJ, and Dussek JE. Recurrence of stage I thymoma 32 years after total excision. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66: 2106-2108.
8. Barnes RDS, and O'Gorman P. Two cases of aplastic anaemia associated with tumours of the thymus. *J Clin Pathol.* 1962; 15: 264-268.
9. Beck S, Slater D, and Harrington CI. Fatal chronic cutaneous herpes simplex associated with thymoma and hypogammaglobulinaemia. *Br J Dermatol.* 1981; 105: 471-474.
10. Bertho J-M, Demarquay C, Moulian N, Van Der Meeren A, Berrih-Aknin S, and Gourmelon P. Phentoypic and immunohistological analyses of the human adult thymus: evidence for an active thymus during adult life. *Cell Immunol.* 1997; 179: 30-40.
11. Brasher GW, Howard PH Jr., and Brindley GV Jr. Thymoma and hypogammaglobulinemia (Good's syndrome). *Surg Clin North Am.* 1972; 52 (2): 429-438.
12. Brearley S, Gentle TA, Baynham MID, Roberts KD, Abrams LD, and Thompson RA. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man. *Clin Exp Immunol.* 1987; 70: 322-327.
13. Brenner MK, Reittie JGE, Chadda HR, Pollock A, and Asherson GL. Thymoma and hypogammaglobulinaemia with and without T suppressor cells. *Clin Exp Immunol.* 1984; 58: 619-624.
14. Broom BC, de la Concha EG, Webster ADB, Janossy GJ, and Asherson GL. Intracellular immunoglobulin production in vitro by lymphocytes from patients with hypogammaglobulinaemia and their effect on normal lymphocytes. *Clinical and Experimental Immunology.* 1976; 23: 73-77.



15. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9: 722-728.
16. Buckley RH. A historical review of bone marrow transplantation for immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113 (4): 793-800.
17. Buckley RH, and Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med*. 1991; 325 (2): 110-117.
18. Calista D. Oral erosive lichen planus associated with thymoma. *Int J Dermatol*. 2001; 40: 762-764.
19. Castleman B, and McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 1 – 1971. Presentation of case. *N Engl J Med*. 1971; 284 (1): 39-47.
20. Chen G, Marx A, Wen-Hu C, Yong J, Puppe B, Stroebel P, and Mueller-Hermelink HK. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors. A clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer*. 2002; 95 (2): 420-429.
21. Conn Ho, and Quintiliani R. Severe diarrhea controlled by gamma globulin in a patient with agammaglobulinemia, amyloidosis, and thymoma. *Ann Intern Med*. 1966; 65 (3): 528-541.
22. Cooper MA, Pommering TL, Korányi K. Primary immunodeficiencies. *Am Fam Physician*. 2003; 68 (10): 2001-2008.
23. Cooper MD, Faulk WP, Fudenberg HH, Good RA, Hitzig W, Kunkel HG, Roitt IM, Rosen FS, Seligmann M, and Soothill JF. Meeting report of the second international workshop on primary immunodeficiency diseases in man. *Clin Immunol Immunopathol*. 1974; 2: 416-445.
24. Crawford WW, Yusin JS, and Klaustermeyer WB. Nonsurgical regression of thymoma following corticosteroid/azathioprine therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83: 13-16.
25. Cucchiara BL, Forman MS, McGarvey ML, Kasner SE, and King D. Fatal subacute cytomegalovirus encephalitis associated with hypogammaglobulinemia and thymoma. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 223-227.
26. Cuénoud S, Feltkamp TEW, Fulpius BW, and Oosterhuis HJGH. Antibodies to acetylcholine receptor in patients with thymoma but without myasthenia gravis. *Neurology*. 1980; 30: 201-203.
27. Cunningham-Rundles C: Common variable immunodeficiency. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds.). *Immunologic disorders in infants and children*. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa., London. 5<sup>th</sup> ed., pp. 373-380, 2004.
28. Davila DG, and Ryan DH. Thymoma, hypogammaglobulinemia, and pernicious anemia. *South Med J*. 1986; 79 (7): 904-906.
29. Degos L, Faille A, Housset M, Boumsell L, Rabian C, and Parames T. Syndrome of neutrophil agranulocytosis, hypogammaglobulinemia, and thymoma. *Blood*. 1982; 60 (4): 968-972.
30. Di Renzo M, Pasqui AL, Bruni F, Voltolini L, Gotti G, and Auteri A. Hypogamma-globulinemia and thymoma (Good's syndrome): a case report and a literature review. *Ann Ital Med Intern*. 2005; 20 (1): 58-61.

31. Doutsu Y, Inoue Y, Masuyama Y, Ishiguro M, Yamashita K, Suyama N, Miyazaki T, Kitsukawa K, Hayashi T, Kohno S, Yamaguchi K, Hirota M, Hara k, Ayabe H, Tomita M, and Tsuji Y. A case of Good's syndrome with thymoma that regressed spontaneously - a review of the clinical feature in 14 cases of Good's syndrome reported in Japan. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1988; 26 (7): 770-777.
32. Eidex RB. History of thymoma and yellow fever vaccination. *Lancet*. 2004; 364: 936.
33. Feng G, Ze-jian L, and Zhi-li C. Thymoma associated with severe diarrhoea and anaemia. *Chin Med J*. 2006; 119 (6): 526-528.
34. Fox MA, Lynch DA, and Make BJ. Thymoma with hypogammaglobulinemia (Good's syndrome): an unusual cause of bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 158: 1229-1230.
35. Fujisao S, and Tsuda H. Th1/Th2 balance alteration in the clinical course of a patient with pure red cell aplasia and thymoma. *Br J Haematol*. 1998; 103: 308-310.
36. Gabrielsen AE, and Good RA. Thymoma. *Ann Intern Med*. 1966; 65 (3): 607-611.
37. Gafni J, Michaeli D, and Heller H. Idiopathic acquired agammaglobulinemia associated with thymoma. Report of two cases and review of the literature. *N Engl J Med*. 1960; 263: 536-541.
38. Gerli R, Paganelli R, Cossarizza A, Muscat C, Piccolo G, Barbieri D, Mariotti S, Monti D, Bistoni O, Raiola E, Venanzi FM, Bertotto A, and Franceschi C. Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 865-872.
39. Ghayumi SMA. A case of thymoma with multiple autoimmune presentations. *Iran J Immunol*. 2005; 2 (1): 63-65.
40. Gilbert EF, Harley JB, Anido V, Mengoli HF, and Hughes JT. Thymoma, plasma cell myeloma, red cell aplasia and malabsorption syndrome. *Am J Med*. 1968; 44: 820-829.
41. Godfrey S. Thymoma with hypogammaglobulinaemia in an identical twin. *Br Med J*. 1964; 1: 1159-1160.
42. Goldacker S, and Warnatz K. Tackling the heterogeneity of CVID. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 504-509.
43. Good RA, and Zak SJ. Disturbances in gamma globulin synthesis as experiments of nature. *Pediatrics*. 1956; 18: 109-149.
44. Granel B, Gayet S, Christides C, Serratrice J, Rey J, Disdier P, and Weiller PJ. Thymome et hypogammaglobulinémie, le syndrome de Good: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Rev Med Interne*. 1999; 4: 347-349.
45. Gray GF, and Gutowski WT. Thymoma. A clinicopathologic study of 54 cases. *Am J Surg Pathol*. 1979; 3: 235-249.
46. Grendelmeier P, and Conen D. Thymom mit Pure Red Cell Aplasia (PRCA), Good's Syndrom und Lichen ruber planus. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2003; 92 (13): 606-608.

47. Gripp S, Hilgers K, Wurm R, and Schmitt G. Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. *Cancer*. 1998; 83 (8): 1495-1503.
48. Grumbeck E, Aiginger P, Gisslinger B, Geissler K, Thalhammer-Scherrer R, and Gisslinger H. Macrocytic anemia and thrombocytosis associated with thymoma: A case report. *Am J Hematol*. 2000; 63: 38-41.
49. Harada S, Harada Y, Maruyama M, Kajiki A, Kitahara Y, Takamoto M, and Ishibashi T. A case of hypogammaglobulinemia with thymoma (Good's syndrome) follow-up for 8 years. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1994; 32 (5): 511-517.
50. Hashizume T. Good's syndrome and pernicious anemia. *Intern Med*. 2002; 41 (11): 1062-1064.
51. Hayakawa H, Iwata T, Yata J, and Kobayashi N. Primary immunodeficiency syndrome in Japan. I. overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndrome. *J Clin Immunol*. 1981; 1 (1): 31-39.
52. Hayward AR. Hypogammaglobulinaemia with deficiency of pre-B cells. *Lancet*. 1978; 8072: 1014-1015.
53. Hayward AR, Paolucci P, Webster ADB, and Kohler P. Pre-B cell suppression by thymoma patient lymphocytes. *Clin Exp Immunol*. 1982; 48: 437-442.
54. Hermans PE, Huizenga KA, Hoffman II. HN, Brown Jr. AL, and Markowitz H. Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine. *Am J Med*. 1966; 40: 78-89.
55. Hermaszewski RA, and Webster ADB. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med*. 1993; 86: 31-42.
56. Hoffacker V, Schultz A, Tiesinga JJ, Gold R, Schalke B, Nix W, Kiefer R, Müller-Hermelink HK, and Marx A. Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease. *Blood*. 2000; 96 (12): 3872-3879.
57. Hon C, Chui W, Cheng L, Shek TW, Jones BM, and Au WY. Thymoma associated with keratoconjunctivitis, lichen planus, hypogammaglobulinemia, and absent circulating B cells. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2960-2961.
58. Ide S, Koga T, Rikimaru T, Katsuki Y, and Oizumi K. Good's syndrome presenting with cytomegalovirus pneumonia. *Intern Med*. 2000; 39 (12): 1094-1096.
59. Idogawa M, Yuji H, Toshiaki H, Tadao I, and Kohzoh I. A case of thymoma and hypogammaglobulinemia (Good's syndrome) with lichen planus. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1999; 22 (3): 137-143.
60. Inoue M, Starostik P, Zettl A, Ströbel P, Schwarz S, Scaravilli F, Henry K, Willcox N, Müller-Hermelink HK, and Marx A. Correlating genetic aberrations with World Health Organization-defined histology and stage across the spectrum of thymomas. *Cancer Res*. 2003; 63: 3708-3715.
61. Ito M, Taki T, Miyake M, and Mitsuoka A. Lymphocyte subsets in human thymoma studied with monoclonal antibodies. *Cancer*. 1988; 61: 284-287.

62. Ito Y, Kuriyama Y, Tauchi T, Ohyashiki JH, Toyama K, and Ohyashiki K. A patient with pure red cell aplasia and Good's syndrome. *Haematologica*. 1999; 84 (11): 1048-1049.
63. Jacox RF, Mongan ES, Hanshaw JB, and Leddy JP. Hypogammaglobulinemia with thymoma and probable pulmonary infection with cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 1964; 271 (21): 1091-1096.
64. Jeandel C, Gastin I, Blain H, Jouanny P, Laurain MC, Penin F, Saunier M, Nicolas JP, and Guéant JL. Thymoma with immunodeficiency (Good's syndrome) associated with selective cobalamin malabsorption and benign IgM- $\kappa$  gammopathy. *J Intern Med*. 1994; 235 (2): 179-182.
65. Jian L, Bin D, and Haiyun W. Fatal pneumocystis pneumonia with Good syndrome and pure red cell aplasia. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 1740-1741.
66. Josse JW, Zacks SI. Thymoma and pancytopenia; report of a case and review of the literature. *N Engl J Med*. 1958; 259 (3): 113-117.
67. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedström E, Nikoskelainen J, and Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104 (5): 1031-1036.
68. Kaneko F, Tsuchiya K, Miura Y, Kishiyama K, Kusakabe Y, Matsumoto S, and Watanabe M. Clinical observations on a case of immunodeficiency and thymoma (Good's syndrome) associated with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Dermatol*. 1982; 9 (5): 355-365.
69. Kanoh T. Good's syndrome (thymoma with immunodeficiency). *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. 1998; 21: 258-260.
70. Kauffman CA, Linnemann CC Jr., and Alvira MM. Cytomegalovirus encephalitis associated with thymoma and immunoglobulin deficiency. *Am J Med*. 1979; 67: 724-728.
71. Kelleher P, and Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol*. 2003; 56: 12-16.
72. Kirkpatrick CH, Ottenson EA, Smith TK, Wells SA, and Burdick JF. Reconstitution of defective cellular immunity with foetal thymus and dialysable transfer factor. Long-term studies in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Exp Immunol*. 1976; 23: 414-428.
73. Kirkpatrick CH, and Windhorst DB. Mucocutaneous candidiasis and thymoma. *Am J Med*. 1979; 66: 939-945.
74. Korn D, Gelderman A, Cage G, Nathanson D, and Strauss AJL. Immune deficiencies, aplastic anemia and abnormalities of lymphoid tissue in thymoma. *N Engl J Med*. 1967; 276 (24): 1133-1139.
75. Kowalczyk D, Baran J, Webster ADB, and Zembala M. Intracellular cytokine production by Th1/Th2 lymphocytes and monocytes of children with symptomatic transient hypogammaglobulinaemia of infancy (THI) and selective IgA deficiency (SIgAD). *Clin Exp Immunol*. 2002; 127: 507-512.

76. Krawczyk P, Adamczyk-Korbel M, Kieszko R, Korobowicz E, and Milanowski J. Immunological system status and the appearance of respiratory system disturbances in thymectomized patients. *Archiv Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2007; 55: 49-56.
77. Kuo TT. Classification of thymic epithelial neoplasms: a controversial issue coming to an end? *J Cell Mol Med*. 5 (4): 442-448.
78. Lehar TJ, and Heard JL. Agammaglobulinemia and thymoma associated with nonthymic cancer. *Cancer*. 1970; 25: 875-879.
79. Lawton AR, and Crowe JE jr.: B-cell development. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds.). *Immunologic disorders in infants and children*. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa., London. 5<sup>th</sup> ed., pp. 9-16, 2004.
80. Lawton AR, and Crowe JE jr.: Thymic development. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds.). *Immunologic disorders in infants and children*. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa., London. 5<sup>th</sup> ed., pp. 6-7.
81. Levine TS, Price AB, Boyle S, and Webster ADB. Cutaneous sarcoid-like granulomas in primary immunodeficiency disorders. *Br J Dermatol*. 1994; 130: 118-120.
82. Levy Y, Afek A, Sherer Y, Bar-Dayana Y, Shibi R, Kopolovic J, and Shoenfeld Y. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 1998; 28 (2): 73-79.
83. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, and Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer*. 1987; 60: 2727-2743.
84. Litwin SD, and Zanjani ED. Lymphocytes suppressing both immunoglobulin production and erythroid differentiation in hypogammaglobulinaemia. *Nature*. 1977; 266: 57-58.
85. Lolis M, and Levitt J. A case of oral lichen planus with Good syndrome. *Dermatol Online J*. 2006; 12 (6): 28.
86. Lyons DJ, Gilvarry JG, and Fielding JF. Good's syndrome complicated by opportunistic intestinal infestation. *Am J Gastroenterol*. 1989; 84 (9):1123-1124.
87. Mackall CL, and Gress RE. Thymic aging and T-cell regeneration. *Immunol Rev*. 1997; 160: 91-102.
88. Mallinson WJW, and Beck ER. Hypogammaglobulinaemia with thymoma. *Proc R Soc Med*. 1971; 64 (12): 1305-1306.
89. Masaoka A, Hashimoto T, Shibata K, Yamakawa Y, Nakamae K, and Iizuka M. Thymomas associated with pure red cell aplasia. Histologic and follow-up studies. *Cancer*. 1989; 64: 1872-1878.
90. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, and Tanioka T. Follow-up Study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981; 48: 2485-2492.

91. Masci AM, Palmieri G, Vitiello L, Montella L, Perna F, Orlandi P, Abbate G, Zappacosta S, De Palma R, and Racioppi L. Clonal expansion of CD8+ BV8 T lymphocytes in bone marrow characterizes thymoma-associated B lymphopenia. *Blood*. 2003; 101 (8): 3106-3108.
92. Mathieson PW, O'Neill JH, Durrant STS, Henderson SJ, Green PJ, and Newsom-Davis J. Antibody-mediated pure neutrophil aplasia, recurrent myasthenia gravis and previous thymoma: case report and literature review. *Q J Med*. 1990; 74: 57-61.
93. McCune CA, Hughes S, and Unsworth DJ. Thymoma, autoimmunity and fatal immunodeficiency. *QJM*. 2000; 93: 559-560.
94. Michels H, Burmester GR, and Buttgereit F. I.v.-Immunglobuline bei chronischen idiopathischen Myositiden. *Z Rheumatol*. 2005; 64: 102-110.
95. Minetto E, Ricci C, Cascio G, Vitranò G, and Bertolino D. Sindrome di Good. Contributo ed immunologico. *Recenti Prog Med*. 1976; 60 (3): 335-359.
96. Moffat RE. Radiologic changes in the thymoma-hypogammaglobulinemia syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 1976; 126: 1219-1222.
97. Mongan ES, Kern WA Jr., and Terry R. Hypogammaglobulinemia with thymoma, hemolytic anemia, and disseminated infection with cytomegalovirus. *Ann Intern Med*. 1966; 65 (3): 548-554.
98. Montella L, Masci AM, Merkabaoui G, Perna F, Vitiello L, Racioppi L, and Palmieri G. B-cell lymphopenia and hypogammaglobulinemia in thymoma patients. *Ann Hematol*. 2003; 82: 343-347.
99. Montella L, Merkabaoui G, Vitiello L, Bulgarelli G, Sinagra G, Masci AM, Racioppi L, and Palmieri G. Fatal immunodeficiency in a patient with thymoma and Good's syndrome. *Tumori*. 2005; 91 (4): 361-363.
100. Moysset I, Lloreta J, Miguel A, Vadell C, Ribalta T, Estrach T, and Serrano S. Thymoma associated with CD4+ lymphopenia, cytomegalovirus infection, and Kaposi's sarcoma. *Hum Pathol*. 1997; 28: 1211-1213.
101. Müller-Hermelink HK, and Marx A. Thymoma. *Curr Opin Oncol*. 2000; 12: 426-433.
102. Murray WD, and Webb JN. Thymoma associated with hypogammaglobulinaemia and pure red cell aplasia. *Am J Med*. 1966; 41: 974-980.
103. Naniwa T, Kakihara H, Zen-nami S, Tomita H, Sugiura Y, Yoshinouchi T, Sato S, and Ueda R. Recurrence of thymoma accompanied with hypogammaglobulinemia 20 years after surgery: a case report. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2002; 40 (3): 241-244.
104. Ng PPL, Ng SK, and Chng HH. Pemphigus foliaceus and oral lichen planus in a patient with systemic lupus erythematosus and thymoma. *Clin Exp Dermatol*. 1998; 23: 181-184.
105. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, Tada H, Eimoto T, Matsuda H, and Masaoka A. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma. A clinical study of 273 patients. *Cancer*. 2002; 94 (3): 624-632.

- 
106. Oshikiri T, Morikawa T, Sugiura H, and Katoh H. Thymoma associated with hypogammaglobulinemia (Good's syndrome): report of a case. *Surg Today*. 2002; 32 (3): 264-266.
107. Ozkan H, Atlihan F, Genel F, Targan S, and Gunvar T. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005; 15 (1): 69-74.
108. Pachar JV, and Ermocilla R. Timoma de células fusiformes. Informe de un caso. *Rev Med Panama*. 1989; 14 (2): 104-107.
109. Pawliczak R. Common variable immunodeficiency-advances in diagnosis, pathogenesis and treatment. *Pols Merkur Lekarski*. 2003; 14 (79): 73-78.
110. Perlmutter DH, Leichtner AM, Goldman H, and Winter HS. Chronic diarrhea associated with hypogammaglobulinemia and enteropathy in infants and children. *Dig Dis Sci*. 1985; 30: 1149-1155.
111. Peterson RDA, Cooper MD, and Good RA. The pathogenesis of immunologic deficiency diseases. *Am J Med*. 1965; 38: 579-604.
112. Pickett D. The thymus letter. 2005. <http://www.robertagoodarchives.com/contributions.html>.
113. Pignata C, Budillon G, Monaco G, Nani E, Cuomo R, Parrilli G, and Ciccimarra F. Jejunal bacterial overgrowth and intestinal permeability in children with immunodeficiency syndromes. *Gut*. 1990; 31: 879-882.
114. Pirofsky B. Autoimmune hemolytic anemia and neoplasia of the reticuloendothelium. With a hypothesis concerning etiologic relationships. *Ann Intern Med*. 1968; 68 (1): 109-121.
115. Puebla Maestu A, Martín Lorente JL, Arias García L, Sáez-Royuela F, Gento Pena E, Pérez Alvarez JC, and Ojeda Giménez C. Good's syndrome and chronic diarrhea. *Gastroenterol Hepatol*. 2003; 26 (4): 245-247.
116. Raschal S, Siegel JN, Huml J, and Richmond GW. Hypogammaglobulinemia and anemia 18 years after thymoma resection. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100 (6): 846-848.
117. Rawlings DJ: Autosomal recessive agammaglobulinemia. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds.). *Immunologic disorders in infants and children*. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa., London. 5th ed., pp. 371-373, 2004.
118. Rawlings DJ: X-linked agammaglobulinemia. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds.). *Immunologic disorders in infants and children*. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa., London. 5th ed., pp. 357-369.
119. Report of an IUIS scientific committee. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol*. 1999; 118: 1-28.
120. Ribatti D. The fundamental contribution of Robert A. Good to the discovery of the crucial role of the thymus in mammalian immunity. *Immunology*. 2006; 119: 291-295.

- 
121. Rickman OB, Parisi JE, Yu Z, Lennon VA, and Vernino S. Fulminant autoimmune cortical encephalitis associated with thymoma treated with plasma exchange. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75: 1321-1326.
122. Rogers BHG, Manligod JR, and Blazek WV. Thymoma associated with pancytopenia and hypogammaglobulinemia. Report of a case and review of the literature. *Am J Med.* 1968; 44: 154-164.
123. Roifman CM: Immunodeficiency with thymoma (Good's syndrome). In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds.). *Immunologic disorders in infants and children.* Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa., London. 5th ed., pp. 390-391, 2004.
124. Roifman CM, Levison H, and Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet.* 1987; 329: 1075-1077.
125. Rosenow EC III., and Hurley BT. Disorders of the thymus. A review. *Arch Intern Med.* 1984; 144: 763-770.
126. Ross JF, Finch SC, Street RB Jr., and Strieder JW. The simultaneous occurrence of benign thymoma and refractory anemia. *Blood.* 1954; 9: 935-952.
127. Rothberg MS, Eisenbud L, and Griboff S. Chronic mucocutaneous candidiasis–thymoma syndrome. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989; 68: 411-413.
128. Rothstein DH, Voss SD, Isakoff M, and Puder M. Thymoma in a child: case report and review of literature. *Pediatr Surg Int.* 2005; 21 (7): 548-551.
129. Rycroft RJG, Valdimarsson H, Bannister LH, and Wells RS. Chronic muco-cutaneous candidiasis of late onset, thymoma and myopathy. *Clin Exp Dermatol.* 1976; 1: 59-74.
130. Ryman NG, Burrow L, Bowen C, Carrington C, Dawson A, and Harrison NK. Good's syndrome with primary intrapulmonary thymoma. *J R Soc Med.* 2005; 98 (3): 119-120.
131. Sader C, Sharma S, and Edwards MG. Graft-versus-host disease-type colitis: an unusual association of malignant thymoma. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73: 1948-1949.
132. Saint-Georges F, Diot P, Fontaine V, Dumont P, Bremont JL, Degenne M, and Lemarie E. Thymome et dilatation des bronches. *Rev Pneumol Clin.* 1997; 53 (3): 154-156.
133. Saito R, Isogami K, Fujimura S, and Ookuda K. OKT4 epitope deficiency in a patient with thymoma and hypogammaglobulinemia. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1990; 28 (8): 1120-1124.
134. Sakuma H, Yoshida H, Kasukawa R, Satoh N, and Yoshino K. An autopsy case with Good's syndrome and dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 1985; 4 (2): 196-201.
135. Salyer WR, and Eggleston JC. Thymoma: a clinical and pathological study of 65 cases. *Cancer.* 1976; 37: 229-249.
136. Salzer U, and Grimbacher B. TACItly changing tunes: farewell to a yin and yang of BAFF receptor and TACI in humoral immunity? New genetic defects in common variable immunodeficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005, 5: 496-503.



137. Sato M, Nagai H, Kurasima A, Yotsumoto H, Mohri M, Tanaka K, Fukushima K, and Hebisawa A. Lung abscess in a patient with Good's syndrome and pure red cell aplasia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 1998; 36 (2): 187-191.
138. Sawai T, and Tuchikawa K. Kaposi's sarcoma developed in a patient with a thymoma in the setting of excess numbers of CD8-positive cells in the peripheral blood. *Arch Pathol Lab Med*. 1990; 114: 611-613.
139. Saxon A, Macy E, Denis K, Tary-Lehmann M, Witte O, and Braun J. Limited B cell repertoire in severe combined immunodeficient mice engrafted with peripheral blood mononuclear cells derived from immunodeficient or normal humans. *J Clin Invest*. 1991; 87: 658-665.
140. Schäfer H, Ewig S, Hasper E, Pakoš E, Wilhelm K, and Lüderitz B. Bronchopulmonary infection with *Mycobacterium malmoense* presenting as a bronchoesophageal fistula. *Tuber Lung Dis*. 1996; 77 (3): 287-290.
141. Schäffer AA, Salzer U, Hammarström L, and Grimbacher B. Deconstructing common variable immunodeficiency by genetic analysis. *Curr Opin Genet Dev*. 2007; 17: 201-212.
142. Schmid JR, Kiely JM, Harrison Jr EG, Bayrd ED, and Pease GL. Thymoma associated with pure red-cell agensis. Review of literature and report of 4 cases. *Cancer*. 1965; 18: 216-230.
143. Sen NH, and Robinson MR. CMV retinitis in a patient with Good syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005; 13: 475-478.
144. Shanker A. Is thymus redundant after adulthood? *Immunol Lett*. 2004; 91: 79-86.
145. Siegal FP, Siegal M, and Good RA. Role of helper, suppressor and B-cell defects in the pathogenesis of the hypogammaglobulinemias. *N Engl J Med*. 1978; 299 (4): 172-178.
146. Siegal FP, Siegal M, and Good RA. Suppression of B-cell differentiation by leukocytes from hypogammaglobulinemic patients. *J Clin Invest*. 1976; 58: 109-122.
147. Simpson JG, Gray ES, and Beck JS. Age involution in the normal human adult thymus. *Clin Exp Immunol*. 1975; 19: 261-265.
148. Soppi E, Eskola J, Røyttä M, Veromaa T, Panelius M, and Lehtonen A. Thymoma with immunodeficiency (Good's syndrome) associated with myasthenia gravis and benign IgG gammopathy. *Arch Intern Med*. 1985; 145 (9): 1704-1707.
149. Spector BD, Perry III. GS, and Kersey JH. Genetically determined immunodeficiency diseases (GDID) and malignancy: report from the immunodeficiency-cancer registry. *Clin Immunol Immunopathol*. 1978; 11: 12-29.
150. Stobo JD, Paul S, Van Scoy RE, and Hermans PE. Suppressor thymus-derived lymphocytes in fungal infection. *J Clin Invest*. 1976; 57: 319-328.
151. Ströbel P, Helmreich M, Menioudakis G, Lewin SR, Rüdiger T, Bauer A, Hoffacker V, Gold R, Nix W, Schalke B, Elert O, Semik M, Müller-Hermelink HK, and Marx A. Paraneoplastic myasthenia gravis correlates with generation of mature naive CD4(+) T cells in thymomas. *Blood*. 2002; 100 (1): 159-166.

- 
152. Ströbel P, Marx A, Zettl A, and Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma: an update of the WHO classification 2004. *Surg Today*. 2005; 35: 805-811.
153. Ströbel P, Murumägi A, Klein R, Lathi M, Krohn K, Schalke B, Nix W, Gold R, Rieckmann P, Toyka K, Burek C, Rosenwald A, Müller-Hermelink HK, Pujoll-Borrell R, Meager A, Willcox N, Peterson P, and Marx A. Deficiency of the autoimmune regulator AIRE in thymomas is insufficient to elicit autoimmune polyendocrinopathy syndrome type I (APS-I). *J Pathol*. 2007; 211: 563-571.
154. Sudeep K, Arun K, and Rishi T. Good's syndrome: an unusual cause of chronic diarrhea. *Indian J Gastroenterol*. 2004; 23 (4):152-153.
155. Takaue Y, Reading CL, Watanabe T, Kawano Y, Ninomiya T, Iishi Y, Kosaka M, Shimizu E, Ichioka T, Hosoda T, Suzue T, Abe T, Koyama T, Kuroda Y, and Dicke KA. Cell-mediated suppression of human hematopoiesis: evaluation by limiting-dilution analysis of hematopoietic progenitors. *Am J Hematol*. 1989; 32 (3): 205-211.
156. Talerman A, and Amigo A. Thymoma associated with aregenerative and aplastic anemia in a five-year-old child. *Cancer*. 1968; 21: 1212-1218.
157. Tan RS. Thymoma, acquired hypogammaglobulinaemia, lichen planus, alopecia areata. *Proc R Soc Med*. 1974; 67: 196-198.
158. Tarr PE, and Lucey DR. Good's syndrome: the association of thymoma with immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 585-586.
159. Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, Economides A, Eger CM, Strober W, Cunningham-Rundles C, and Lucey DR. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80 (2): 123-133.
160. Te Velde K, Huber J, and Van Der Slikke LB. Primary acquired hypogammaglobulinemia, myasthenia, and thymoma. *Ann Intern Med*. 1966; 65 (3): 554-559.
161. Tsai YG, Lai JH, Kuo SY, Chen HC, and Chang DM. Thymoma and hypogammaglobulinemia (Good's syndrome): a case report. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005; 38 (3): 218-220.
162. Tursz T, Preud'homme JL, Labaume S, Matuchansky C, and Seligmann M. Autoantibodies to B lymphocytes in a patient with hypogammaglobulinemia. Characterization and pathogenic role. *J Clin Invest*. 1977; 60: 405-410.
163. Van Der Marel J, Pahlplatz PVM, Steup WH, and Hendriks ER. Thymoma with paraneoplastic syndromes, Good's syndrome, and pure red cell aplasia. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 325-326.
164. Verne GN, Amann ST, Cosgrove C, and Cerda JJ. Chronic diarrhea associated with thymoma and hypogammaglobulinemia (Good's syndrome). *South Med J*. 1997; 90 (4): 444-446.
165. Waldmann TA, Blaese RM, Broder S, and Krakauer RS. Disorders of suppressor immunoregulatory cells in the pathogenesis of immunodeficiency and autoimmunity. *Ann Intern Med*. 1978; 88: 226-238.

166. Watts RG, and Kelly DR. Fatal varicella infection in a child associated with thymoma and immunodeficiency (Good's syndrome). *Med Pediatr Oncol.* 1990; 18 (3): 246-251.
167. Wijermans P, Oosterhuis HJGH, Astaldi GCB, Schellekens PTA, and Astaldi A. Influence of adult thymectomy on immunocompetence in patients with myasthenia gravis. *J Immunol.* 1980; 124 (4): 1977-1982.
168. Wilson CB, and Edelmann KH: Intrathymic development of T lymphocytes. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds.). *Immunologic disorders in infants and children.* Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa., London. 5th ed., pp. 26-47.
169. Wright PE, and Sears DA. Hypogammaglobulinemia and pernicious anemia. *South Med J.* 1987; 80 (2): 243-246.
170. Yamazaki K, Watanabe N, Hasegawa A, Yamaguchi E, Miyamoto K, Sakiyama Y, and Kawakami Y. Good's syndrome with a block in the early stage of B cell differentiation and complicated by campylobacter fetus sepsis. *Intern Med.* 1994; 33 (8): 496-500.
171. Yel L, Liao O, Lin F, and Gupta S. Severe T- and B-cell immune deficiency associated with malignant thymoma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 501-505.
172. Yip D, Rasko JEJ, Lee C, Kronenberg H, and O'Neill B. Thymoma and agranulocytosis: two case reports and literature review. *Br J Haematol.* 1996; 95: 52-56.

## 14. Lebenslauf

### **Birgit Maria Höptner**

geb.

19. Februar 1982 in Karlsruhe

Staatsangehörigkeit

deutsch

### Ausbildung

Juni 2001

Abitur am Gymnasium Karlsbad

April 2002-Mai 2009

Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

April/Mai 2009

Staatsexamen Medizin und Approbation zur Ärztin

### Praktische Erfahrung

#### **Famulaturen**

September 2005-Oktober 2005

Städtisches Klinikum München Harlaching, Innere Medizin

Februar 2006-März 2006

Kinderarztpraxis Dr. Sigrun Mayer, Karlsbad

März 2006-April 2006

Klinikum der Universität München, Neonatologie an der I. Frauenklinik

September 2006-Oktober 2006

Kinderarztpraxis Dr. Sigrun Mayer, Karlsbad

Juni 2007-Juli 2007

Städtisches Klinikum München Harlaching, Pädiatrie

#### **Praktisches Jahr**

Februar 2008-Juni 2008

Städtisches Klinikum München Harlaching, Innere Medizin

Juni 2008-Oktober 2008

Kantonsspital Sursee-Wolhusen, Schweiz, Chirurgie

Oktober 2008-Januar 2009

Dr. von Haunersches Kinderspital, München, Pädiatrie

#### **Ärztliche Tätigkeit**

seit Oktober 2009

Assistenzärztin im Fachgebiet Kinder- und Jugendmedizin am Schwarzwald-Baar Klinikum Villingen-Schwenningen

## **15. Danksagung**

Mein ausdrücklicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. B.H. Belohradsky für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der wichtigen Literatur. Auch für die großartige Geduld, die interessanten Hinweise und die viele Zeit, die er mir bei der Betreuung entgegenbrachte, danke ich ihm sehr.

Bei den Damen der Bibliothek des Haunerschen Kinderspitals bedanke ich mich herzlich für die Hilfestellung bei der Literaturrecherche.

Ich danke meinen Eltern, die mich jederzeit und uneingeschränkt unterstützt und motiviert haben.

Meiner Schwester Christiane und meinen Freunden danke ich für die umfassende Hilfe bei meinen Unsicherheiten, Formulierungs- und Formatierungsversuchen.