

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt
Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin
Sektion Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

SCHWERE BAKTERIELLE INFEKTIONEN IM KINDES- UND
JUGENDALTER ALS HINWEIS FÜR EINEN IMMUNDEFEKT

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Charlotte Christine Schaefer
aus Freiburg i. Br.

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
ABSTRACT	11
1. EINLEITUNG	13
1.1 Invasive bakterielle Infektionen als Ausdruck einer Abwehrschwäche	13
1.2 Drei Bakterien als Beispiel der Kolonisation des oberen Respirationstraktes	14
1.2.1 Streptococcus pneumoniae (<i>S. pneumoniae</i>).....	14
1.2.2 Staphylococcus aureus (<i>S. aureus</i>).....	15
1.2.3 Pseudomonas aeruginosa (<i>P. aeruginosa</i>).....	16
1.3 Lebensbedrohliche Infektionen als Hinweis für einen Immundefekt	16
1.3.1 Defekte mit breiter Suszeptibilität.....	20
1.3.2 Defekte mit selektiver Suszeptibilität.....	21
1.4 Angeborene Fehler der Immunität („Inborn Errors of Immunity (IEI)“) mit selektiver Anfälligkeit	22
1.4.1 Selektive Anfälligkeit für invasive Infektionen durch <i>S. pneumoniae</i>	22
1.4.2 Selektive Anfälligkeit für invasive Infektionen durch <i>S. aureus</i>	22
1.4.3 Selektive Anfälligkeit für invasive Infektionen durch <i>P. aeruginosa</i>	23
1.5 Defekte der Toll-like und IL1-Rezeptor kontrollierten Signalwege (TIR)	23
1.5.1 Toll-like Rezeptoren (TLR).....	23
1.5.2 Toll-like und IL1-Rezeptor-abhängige Signalwege.....	24
1.5.3 Störungen der TL- und IL-1-Rezeptor-abhängigen Signalwege.....	25
1.5.3.1 MyD88- und IRAK4-Defekte.....	26
1.6 Immunologische Diagnostik bei lebensbedrohlichen Infektionen	27
1.6.1 Identifikation von IEI durch Basisdiagnostik.....	27
1.6.2 Identifikation von IEI durch fortgeschrittene immunologische Funktionsdiagnostik.....	28
1.6.3 Beispiele für weder durch Basisdiagnostik noch durch fortgeschrittene Funktionsdiagnostik identifizierbare IEI.....	29
1.7 Genetische Diagnostik bei lebensbedrohlichen Infektionen	29
1.7.1 Gezielt (Vom immunologischen Phänotyp zum Genotyp).....	29
1.7.2 Ungezielt (Vom Genpanel zum Whole Genome Sequencing).....	30

Inhaltsverzeichnis

1.8 Hypothese und Fragestellung der Arbeit.....	31
2. MATERIAL UND METHODEN.....	32
2.1 Studienaufbau.....	32
2.2 Fragebogen.....	32
2.2.1 Weitere Anzeichen für einen Immundefekt.....	33
2.2.2 Labordiagnostik.....	33
2.3 Invasive vs. nicht-invasive Infektionen.....	34
2.4 Statistische Analyse.....	34
3. ERGEBNISSE.....	35
3.1 Charakterisierung der Kohorte nach Alter, Geschlecht und Herkunft.....	35
3.2 Beschreibung der Infektionen.....	36
3.2.1 Beschreibung der Infektionen nach Lokalisation.....	36
3.2.1.1 Invasive Infektionen.....	36
3.2.1.2 Nicht-invasive Infektionen.....	37
3.2.2 Beschreibung der Infektionen nach Erreger.....	37
3.2.2.1 Invasive Infektionen mit Erregernachweis.....	38
3.2.2.2 Nicht-invasive Infektionen mit Erregernachweis.....	40
3.3 Beschreibung der Kohorte nach Diagnosen.....	40
3.3.1 Patienten mit immunologisch und genetisch definiertem IEI.....	40
3.3.2 Patienten mit sehr wahrscheinlichem IEI ohne genetische Definition.....	42
3.3.3 Patienten ohne eindeutigen immunologischen Phänotyp.....	42
3.3.4 Invasive Infektionen als klinisches Zeichen für einen angeborenen Immundefekt.....	43
4. DISKUSSION.....	44
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	44
4.2 Schwere Infektionen als Hinweis auf einen IEI.....	45
4.3 Schärfung des Bewusstseins hinsichtlich IEIs.....	48
4.4 Kritikpunkte an der Studie	49
4.5 Ausblick.....	50
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	52
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	53
7. ANHANG.....	84
7.1 Fragebogen.....	84
Eidesstattliche Versicherung.....	94

Inhaltsverzeichnis

Lebenslauf.....	95
Danksagung.....	97

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
ADA	Adenosindesaminase
AP50	“Alternative pathway hemolytic activity of complement”
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CCL-4	CC-Chemokin Ligand 4
CD	“Cluster of Differentiation”
CDC	“Centers of Disease Control and Prevention”
CF	“Cystic fibrosis” (Zystische Fibrose)
CGD	“Chronic granulomatous disease” (Septische Granulomatose)
CH50	“Classical pathway hemolytic activity of complement” (Gesamthämolytische Komplementaktivität)
CID	“Combined Immunodeficiency” (Kombinierter Immundefekt)
CMC	“Chronic mucocutaneous candidiasis” (Chronische Mukokutane Candidiasis)
COPD	“Chronic obstructive pulmonary disease” (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COVID-19	“Coronavirus Disease 2019”
CrP	C-reaktives Protein
CTLA-4	“Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4”
CVID	“Common Variable Immunodeficiency” (Variables Immundefektsyndrom)
DAMP	“Damage-associated molecular pattern”
DHR	Dihydrorhodamin
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
ELISA	“Enzyme-linked Immunosorbent Assay”
ENA	Extrahierbare nukleäre Antikörper
gr.	Griechisch

H. influenzae	Haemophilus influenzae
Hib	Haemophilus influenzae Typ b
HOIL-1	“Heme-oxidized IRP2 ubiquitin ligase 1”
HOIP	“HOIL-1 interacting protein”
HSE	Herpes-simplex Enzephalitis
HSV	Herpes simplex Virus
IEI	“Inborn Errors of Immunity” (Angeborene Fehler der Immunität)
IFN	Interferon
IFNAR1	Interferon- α/β Rezeptor 1
Ig	Immunglobulin
I κ B	“Inhibitor of nuclear factor kappa-B”
IKK	I κ B Kinase
IL	Interleukin
IL-R	Interleukin-Rezeptor
IRAK	“IL-1Rezeptor-associated kinase” (IL-1 Rezeptor assoziierte Kinase)
IRF	“Interferon regulatory factor”
IUIS	“International Union of Immunological Societies”
i.v.	Intravenös
JMF	“Jeffrey Modell Foundation”
LAD	Leukozytenadhäsionsdefekt
lat.	Lateinisch
LPS	Lipopolysaccharid
LTT	Lymphozytentransformationstest
LRBA	“Lipopolysaccharid-responsive and beige-like anchor protein”
M.	Morbus
MAL	“MyD88 adaptor-like”
MAP	“Mitogen activated protein“ (Mitogen-aktiviertes Protein)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MHC	“Major Histocompatibility Complex“ (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSMD	“Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease“ (Mendelsche Anfälligkeit für Erkrankungen durch Mykobakterien)

MyD88	“Myeloid Differentiation Primary Response 88”
NADPH	Nicotinamid Adenin Dinucleotid Phosphat Oxidase
NBT	Nitroblau-Tetrazolium
NEMO	“NFκB essential modulator”
NFκB/ NFKB	“Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells”
NGS	“Next generation sequencing“ (Sequenzierungstechniken der nächsten Generation)
NK	Natürliche Killerzelle
NTM	“Non-tuberculous mycobacteria“ (Nicht-tuberkulöse Mykobakterien)
OTULIN	“OTU deubiquitinase with linear linkage specificity”
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PAMP	“Pathogen associated molecular pattern”
PCR	“Polymerase Chain Reaction“ (Polymerase-Kettenreaktion)
PNP	Purinnucleosid-Phosphorylase
PRR	“Pattern-recognition receptor”
PVL	Panton-Valentine Leukozidin
S. aureus	Staphylococcus aureus
SARS-CoV-2	“Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2”
SCID	“Severe Combined Immunodeficiency“ (Schwerer kombinierter Immundefekt)
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
Spp.	Spezies
STAT1	“Signal Transducer and Activator of Transcription 1”
SZT	Stammzelltransplantation
TBK	“Tank Binding Kinase”
TIR	“Toll-/Interleukin-1 receptor“ (Toll-/Interleukin-1 Rezeptor)
TIRAP	“TIR domain containing adaptor protein”
TL	“Toll-like”
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TRAF	Tumor Nekrose Faktor Rezeptor–assoziierter Faktor
TRAM	“TRIF-related adaptor molecule”
TREC	“T cell receptor excision circle”

TRIF	“TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β “
UNC-93B	Unc-93 homolog B1
USA	“United States of America“ (Vereinigte Staaten von Amerika)
VUS	Varianz unklarer Signifikanz
WES	“Whole-Exome Sequencing“
WGS	“Whole-Genome Sequencing“
XLA	“X-linked agammaglobulinemia“ (X-chromosomale Agammaglobulinämie)

Abbildungsverzeichnis:

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER TIR-ABHÄNGIGEN SIGNALWEGE.	25
ABBILDUNG 2: AUSSCHNITT AUS DEM FRAGEBOGEN.	33
ABBILDUNG 3: ALTERSVERTEILUNG DER KOHORTE ZUM ZEITPUNKT DER TESTDURCHFÜHRUNG. UNTERTEILT IN MÄNNER UND FRAUEN: FRAUEN IN BLAU, MÄNNER IN ROT.	35
ABBILDUNG 4: URSPRUNGLÄNDER DER 342 PATIENTEN.....	36
ABBILDUNG 5: INVASIVE BAKTERIELLE INFESTIONEN (SEPSIS, ABSZESS, MENINGITIS, PNEUMONIE, KNOCHENINFESTION, MYOSITIS, PERITONITIS, TOXIC SHOCK SYNDROME, ENDOKARDITIS, SPONDYLODISCITIS, MEDIASTITIS, NEKROTISIERENDE FASZIITIS)....	37
ABBILDUNG 6: DARSTELLUNG DER VERSCHIEDENEN ERREGER (STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, STAPHYLOCOCCUS AUREUS, GRAMNEGATIVE BAKTERIEN, GRAMPOSITIVE BAKTERIEN, VIREN, PILZE UND MYKOBAKTERIEN).	38

Tabellenverzeichnis:

TABELLE 1: 10 GRUPPEN DER IEIS, AUSZUG AUS DER KLASSIFIKATION DER IUIS 2020 MIT BESPIELEN [46].....	19
TABELLE 2: ANZAHL DER VERSCHIEDENEN ISOLIERTEN ERREGER BEI INVASIVEN INFEKTIONEN. SPP.: SPEZIES.	40
TABELLE 3: ANZAHL AN PATIENTEN MIT GESICHERTEM IMMUNDEFEKT.	42
TABELLE 4: ANZAHL AN PATIENTEN MIT INVASIVEN INFEKTIONEN.	43

Abstract

Einleitung: In der vorgelegten Arbeit wird retrospektiv beschrieben, wie viele der 342 Patienten, die unter dem Verdacht auf einen Defekt der angeborenen Immunität im immunologischen Labor der Kinderklinik der Charité Berlin (Campus Virchow Klinikum) und des Labors Berlin zwischen März 2008 und September 2015 untersucht worden waren, nach klinischer, immunologischer oder molekulargenetischer Definition einen Immundefekt aufwiesen. Die Arbeit untersucht insbesondere in wie vielen dieser Patienten bis zur Einleitung immunologischer Diagnostik nur eine invasive bakterielle Infektion aufgetreten ist.

Methoden: Dies geschah anhand einer Nachbefragung mittels eines Fragebogens zur Vorgeschichte vor Einsendung des Materials und zum weiteren klinischen Verlauf nach Einsendung des Materials. Es wurden die Anzahl und Art der Infektionen hinsichtlich betroffener Organe, verursachenden Erregern und Schwere der Infektion erfasst. In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen März 2008 und September 2015 auf Defekte in Toll-like Rezeptor- (TLR) und Interleukin-1-Rezeptor (IL-1R/TIR) -kontrollierten Signalwegen untersucht worden waren.

Ergebnisse: Von 313 der 342 Patienten konnten klinische Daten erhoben werden, die anhand einer deskriptiven Statistik analysiert wurden. 275 von 313 Patienten in der untersuchten Kohorte wiesen nach klinischen und immunologischen Kriterien einen Immundefekt auf. Bei einem der 275 Patienten war bis zur Einleitung der Diagnostik nur eine invasive Infektion aufgetreten. Bei 34 der 313 Patienten der Kohorte konnte der vermutete Immundefekt molekulargenetisch bestätigt und bei einem Patienten die Phänokopie eines Immundefekts diagnostiziert werden. Bei zwei dieser 34 Patienten und bei dem Patienten mit der Phänokopie eines Immundefekts war bis zur Einleitung der Diagnostik nur eine invasive Infektion aufgetreten.

Schlussfolgerung: Eine Diagnostik auf angeborene Fehler der Immunität (IEI) sollte bei Patienten mit rezidivierenden Infektionen, aber auch bei solchen mit nur einer invasiven bakteriellen Infektion angestrebt werden – und nicht nur bei rezidivierenden Infektionen durch „opportunistische Erreger“.

Abstract

Introduction: This thesis investigated in how many of 342 patients in whom an inborn error of immunity (IEI) was suspected an inborn error of immunity could be confirmed based on clinical, immunological or genetical definitions. Diagnostic work up had been performed in suspicion of an inborn error of innate immunity at the immunologic laboratory of the pediatrics department of Charité Berlin (Campus Virchow Klinikum) or Labor Berlin in the time period between March 2008 and September 2015. Special emphasis was layed on the question in how many patients with inborn error of immunity only one invasive bacterial infection had occurred prior to diagnostic immunological work-up.

Methods: A follow-up examination was made with help of a questionnaire comprising questions about the patient's history before and after transmission of the blood samples. Special attention was payed to the number and kind of infections with respect to the affected organs, the causative pathogens and the severity of infections. All patients who were examined for deficiencies in Toll-like- and Interleukin-receptor controlled pathways during the time period between March 2008 and September 2015 were included.

Results: Data of 313 patients in this cohort of 342 were of sufficient quality for analysis. 275 of 313 patients were diagnosed with an inborn error of immunity according to clinical and immunological phenotype. In one of these 275 patients only one invasive infection occurred prior to diagnostic work-up. 34 of 313 patients presented a molecularly defined immunodeficiency and one patient a phenocopy of an IEI. In two of 34 patients with a molecularly defined IEI and in the patient with the phenocopy of an IEI only one invasive infection occurred prior to diagnostic work-up.

Conclusion: Diagnostics for inborn errors of immunity should be performed in patients with recurrent infections, as well as in patients with only one invasive bacterial infection – and not only in patients with recurrent “opportunistic infections”.

1. Einleitung

1.1 Invasive bakterielle Infektionen als Ausdruck einer Abwehrschwäche

Bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts waren Infektionen eine der Haupttodesursachen, vor allem im Kindesalter, wodurch die durchschnittliche Lebenserwartung ca. 20 Jahre betrug [1, 2]. Im Zuge der Entstehung der modernen Immunologie durch *Louis Pasteurs* „Keimtheorie der Krankheit“ existierten zwei gegensätzliche Meinungen: die der Zellularisten, angeführt von *Elias Metchnikoff*, und die der Humoralisten, deren Anführer *Paul Ehrlich* war [3, 4]. *Metchnikoff* entdeckte die Phagozytose durch Makrophagen und begründete damit die Lehre der zellulären Immunität. Von *Paul Ehrlich* stammt die „Seitenkettentheorie“, in der er die Antigen-vermittelte Immunantwort durch Antikörper beschreibt [1, 4]. Die Antikörpertheorie wurde zum führenden Paradigma [1].

Auch heute stehen sich zwei unterschiedliche Sichtweisen gegenüber: Aus der infektiologischen Sicht verursacht die Pathogenität des Erregers die Infektion [1, 5]. Aus immunologischer Sicht ist jede Infektion – zumindest jede lebensbedrohliche – Ausdruck eines Immundefektes [5, 6]. Erreger, die für den immun-kompetenten Körper nicht pathogen wirken, können beim immun-kompromittierten Patienten bis zum Tode führen. Eine schwere Infektion kann im Rahmen einer permanenten oder einer situativen Immunschwäche auftreten. Während einer eigentlich „harmlosen“ Infektion mit dem Influenza-Virus kann z.B. eine Superinfektion mit *Pneumokokken* auftreten und dadurch eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung auslösen [6].

Im Weiteren werden mit *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *P. aeruginosa* exemplarisch drei Erreger beschrieben, die den oberen Respirationstrakt des Menschen kolonialisieren und weder regelhaft noch zwangsläufig zu einer invasiven Infektion führen (siehe folgende detaillierte Absätze). Eine invasive Infektion ist dadurch definiert, dass Erreger in normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden [7]. Invasive Infektionen durch diese Erreger sind im Vergleich zur Kolonisation sehr viel seltener. Die amerikanischen CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) geben für das Jahr 2013 eine jährliche Inzidenz von invasiven *Pneumokokken*-Infektionen von 9,6/100.000 bei Kindern unter fünf Jahren an, wohingegen bei etwa 50% der Kinder dieser Altersklassen der Nasopharynx mit *S. pneumoniae* besiedelt ist [8]. Alleine diese Beobachtung legt nahe, dass invasive Infektionen nicht durch die besondere Pathogenität dieser Erreger verursacht werden, sondern durch angeborene Fehler der Immunität („Inborn Errors of Immunity (IEI)“).

Eine invasive Infektion durch *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *P. aeruginosa* ist, nach immunologischer Auffassung, daher immer klinischer Ausdruck eines Immundefektes [5]: Diese Hypothese wird durch das Auftreten invasiver bakterieller Infektionen bei Patienten mit angeborenen Fehlern der Immunität (IEI) gestützt. Angeborene Fehler der Immunität können mit vornehmlicher Anfälligkeit für einen dieser Erreger einhergehen, wie bei Opsonierungsdefekten (Immunglobulinmangel und Komplementdefekte) oder einer Asplenie mit Anfälligkeit für *S. pneumoniae*, wie bei qualitativen oder quantitativen Defekte der Phagozyten (Neutropenie, Leukozytenadhäsionsdefekte, Septische Granulomatose) für *S. aureus* und *P. aeruginosa*, - oder auch Anfälligkeit für diese drei Erreger wie bei Defekten der kanonischen Toll-like Rezeptor- (TLR) und Interleukin-1-Rezeptor (IL-1R/TIR)-abhängigen Signalwege [9-13].

1.2 Drei Bakterien als Beispiel der Kolonisation des oberen Respirationstraktes

1.2.1 Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*)

Streptokokken sind grampositive Bakterien, die sich in Ketten oder Paaren anhäufen und die sich, sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen vermehren können. *Louis Pasteur* und *George M. Sternberg* entdeckten die *Streptokokken* 1881 unabhängig voneinander. 1886 wurden sie von *Albert Fraenkel* nach ihrem mikroskopischen Aussehen (*streptos*, gr. *gewunden*; *coccus*, gr. *Kern*) benannt [14, 15]. Man kann *Streptokokken* nach ihrem Hämolyseverhalten einteilen. Es existieren α -, β - und γ -hämolisierende *Streptokokken*. Außerdem lassen sich β -hämolisierende *Streptokokken* aufgrund ihrer verschiedenen Antigen-Eigenschaften nach *Rebecca Lancefield* (1933) in verschiedene Serogruppen (A-H, K-V) einordnen. *S. pneumoniae* (=Pneumokokken) gehören zu den α -hämolisierenden (vergrünenden) *Streptokokken* und präsentieren sich mikroskopisch als Diplokokken [15]. Derzeit sind mehr als 90 verschiedene *Pneumokokken*-Serotypen bekannt [15, 16]. Im Jahre 2000 wurde geschätzt, dass weltweit etwa 14,5 Millionen Kinder im Alter unter 5 Jahren von einer schweren Infektion mit *Pneumokokken* betroffen waren, die für ca. 11% aller Todesfälle in dieser Altersgruppe verantwortlich war [17]. Infektionen mit *Pneumokokken* stellen weltweit eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei Kindern dar [18, 19]. Obwohl *Pneumokokken* tödliche Erkrankungen auslösen können, sind sie eher bekannt für eine asymptomatische Kolonisation der oberen Atemwege. Ca. 50% aller Kinder im Alter von unter 5 Jahren sind mit *S. pneumoniae*

besiedelt [8, 20]. Die CDC in den USA konnten eine Reduktion der invasiven *Pneumokokken*-Infektionen von 90% nach Einführung des heptavalenten Impfstoffes verzeichnen [21]. In Deutschland wurde im Jahre 2006 der heptavalente Impfstoff gegen *Pneumokokken* eingeführt [22]. Durch die Einführung des erweiterten 10- bzw. 13-valenten Impfstoffes wurde eine weitere Regredienz der invasiven *Pneumokokken*-Infektionen beschrieben [23]. Invasive *Pneumokokken*-Infektionen können sich als Sepsis, Meningitis, Pneumonie mit Bakteriämie und/oder Empyem und septische Arthritis präsentieren [8, 24]. Bronchopneumonie, Otitis media und Sinusitis sind Beispiele für durch *Pneumokokken* induzierte nicht-invasive Infektionen. Diese breiten sich *per continuitatem* in den zugängigen Kompartimenten des Körpers aus [15].

1.2.2 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

Staphylokokken sind - wie *Pneumokokken* - grampositive Bakterien. *S. aureus* ist meist in Haufen (*staphylé*, gr. Weintraube) angeordnet. Mikroskopisch imponiert *S. aureus* zudem als goldfarben (*aureus*, lat. golden). Der Name *Staphylococcus* wurde von A. Ogston 1881 geprägt, nachdem er *S. aureus* in eitrigen, abszedierenden Infektionen identifizierte [12, 15, 25, 26]. Der Mensch ist ein natürliches Reservoir von *S. aureus*. 20-80% gesunder Erwachsener sind mit *S. aureus*, insbesondere im Bereich des vorderen Nasenvorhofes und des Perineums, kolonisiert [12, 15, 27]. Die Besiedelung ist meist asymptomatisch und die Übertragung erfolgt durch eine Schmierinfektion aufgrund von schlechter Handhygiene [15, 26, 27]. Bei geschwächtem Immunsystem oder anderweitig (infektiologisch) günstigen Bedingungen (z.B. Fremdkörpermaterial, verminderte Granulozytenzahlen oder funktionelle Phagozytendefekte, sowie vorgeschädigte Haut, z.B. bei Psoriasis, atopischer Dermatitis) kann eine Infektion ausgelöst werden [13, 15, 28]. Die Infektionen reichen von nicht-invasiven Hautinfektionen bis zu schweren invasiven Infektionen wie eitrige Pneumonien, Abszessbildung, Osteomyelitiden, Septitiden und Endokarditiden [12, 15, 29, 30]. *S. aureus* kann bei einliegendem Fremdmaterial, wie Katheter, künstlichen Herzklappen oder künstlichen Gelenken, einen Biofilm bilden, wodurch eine gezielte Antibiotikatherapie schwierig zu etablieren ist. Das infizierte Material muss (chirurgisch) entfernt werden [31]. *Staphylokokken* produzieren unterschiedliche Toxine, die aufgrund ihres Aktionsmechanismus in verschiedenen Gruppen eingeteilt werden [15, 26]. *Panton-Valentine Leukozidin* (PVL) ist ein Toxin, das epidemiologisch mit schweren invasiven Haut-/Weichteilinfektionen und

nekrotisierenden Pneumonien in Verbindung gebracht wird [15, 32]. Seit Mitte der 1990er Jahren hat der Anteil der *Methicillin-resistenten S. aureus* (MRSA)-Stämme deutlich zugenommen, die gegen alle β -Lactamantibiotika resistent sind, sodass die Therapieoptionen erheblich eingeschränkt sind [15, 29, 30]. Zuletzt sind die MRSA-Infektionen in Deutschland rückläufig gewesen [33, 34].

1.2.3 *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)

P. aeruginosa (lat. *aerugo*, Grünspan) ist ein gramnegatives, opportunistisches Bakterium. *P. aeruginosa* ist ein Nasskeim und kommt vor allem in Waschbecken, Duschen und Toiletten vor. *P. aeruginosa* gehört weltweit zu den häufigsten Erregern nosokomialer Pneumonien (vor allem bei beatmeten Patienten), Wund- und Harnwegsinfektionen, sowie Endokarditiden bei i.v.-Drogenabhängigen. Diese Infektionen sind mit einer hohen Letalität assoziiert. Natürlicherweise bestehen bei *P. aeruginosa* in unterschiedlichem Ausmaß primäre Antibiotikaresistenzen aufgrund der geringen Außenmembran-Permeabilität; zusätzlich kann *P. aeruginosa* weitere Resistenzmechanismen entwickeln, sodass eine geeignete Antibiotikatherapie schwierig sein kann [15, 35-37]. Alle *Pseudomonas*-Arten verursachen Infektionen fast ausschließlich bei immun-geschwächten Patienten [35, 38]. Patienten ohne permanente Lungenerkrankung oder ohne Immundefekt erwerben *P. aeruginosa* während einer akuten Erkrankung und damit situativen Immunschwäche [39]. Eine chronische Kolonisation mit *P. aeruginosa* existiert bei Lungenerkrankungen wie Zystischer Fibrose (CF), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Bronchiektasen [11, 40]. Im Alter von 18 Jahren kann bei ca. 80% der Patienten mit Zystischer Fibrose *P. aeruginosa* nachgewiesen werden [41]. Bei den oben genannten Lungen-Erkrankungen verursacht eine Besiedelung mit *P. aeruginosa* durch gehäufte Exazerbationen eine erhöhte Morbidität und Mortalität [41, 42]. An einer Impfung gegen *P. aeruginosa* für Lungenerkrankte wird momentan geforscht; ein Tiermodell zeigt einen vielversprechenden Ansatz [43, 44].

1.3 Lebensbedrohliche Infektionen als Hinweis für einen Immundefekt

Jede lebensbedrohliche Infektion sollte als Hinweis auf einen angeborenen oder erworbenen Immundefekt verstanden werden [5]. Vor allem Säuglinge mit einem schweren kombinierten Immundefekt (SCID), einer Agammaglobulinämie oder einer Neutropenie können bereits bei der ersten Infektion lebensbedrohlich erkranken [45].

Einleitung

Eine genotypische Klassifikation aller bekannten angeborenen Defekte der Immunität wird von der International Union of Immunological Societies (IUIS) alle zwei Jahre veröffentlicht. Zuletzt wurden die IEIs in 10 verschiedene Gruppen eingeteilt (s. Tab. 1) [46].

Die Pathogenese angeborener Fehler der Immunität ist weiterhin nur zu einem kleinen Teil bekannt. Die Defekte können sich als erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen manifestieren, aber auch Autoimmunität, Autoinflammation, Malignität oder eine Kombination aus den genannten Erkrankungen kann durch einen IEI verursacht werden [47, 48]. Angeborene Fehler der Immunität müssen von erworbenen Immundefekten abgegrenzt werden, die durch eine Infektion, Chemotherapie oder einen äußeren Umweltfaktor hervorgerufen werden [49, 50]. IEIs gelten bisher als „selten“, auch wenn die genaue Prävalenz nicht bekannt ist [49, 51]. Es existiert vermutlich eine weitaus größere Anzahl an IEI verursachenden Genen, als die uns momentan bekannten 456 (Stand Februar 2021) [46, 48, 52]. Die Inzidenz reicht von etwa 1:500 - bei dem häufigsten (klinisch jedoch meist bedeutungslosen) Immundefekt (IgA-Mangel) über 1:200 000 - 1:250 000 für die Septische Granulomatose, einem immer noch eher häufigen Immundefekt, bis zu Defekten, für die nur einzelne Patienten beschrieben wurden und für die daher noch keine seriöse Berechnung der Häufigkeit möglich ist [53-57]. In der amerikanischen Bevölkerung wird eine Prävalenz von 1:1200 bis 1:2000 für die Gesamtheit aller angeborener Fehler der Immunität angenommen [49, 50, 58].

Die Defekte können außerdem nach ihrer Anfälligkeit gegenüber bestimmten Erregern eingeteilt werden. An dem einen Ende des Erkrankungsspektrums existieren Patienten mit SCID, welche anfällig gegenüber vielen opportunistischen Erregern sind und die ohne eine frühe Stammzelltransplantation nicht überleben. An dem anderen Ende stehen IEIs mit einer recht selektiven, spezifischen Pathogen-Anfälligkeit wie z.B. für die Entwicklung einer Herpes-simplex-Enzephalitis bei Defekten im Toll-like Rezeptor (TLR) 3-abhängigen Signalweg [59].

Einleitung

Gruppe	Beispiele	Symptome
I. Kombinierte Immundefekte	Schwere kombinierte Immundefekte Kombinierte Immundefekte	Lebensbedrohliche, atypische oder opportunistische Infektionen oft bereits im Säuglingsalter Ausgeprägte Erythrodermie bei Neugeborenen
II. Kombinierte Immundefekte mit assoziierten oder syndromalen Kennzeichen	<i>IEI mit angeborener Thrombozytopenie:</i> Wiskott-Aldrich-Syndrom <i>DNA-Reperatur-Defekte:</i> Ataxia teleangiectatica, Nijmegen-Breakage Syndrom <i>IEI mit immunossärer Dysplasie:</i> Schimke Syndrom, Knorpel-Haar-Hypoplasie <i>IEI mit Thymusdefekt:</i> DiGeorge Syndrom, CHARGE-Syndrom <i>Andere:</i> Formen des Hyper-IgE-Syndroms, NEMO-Defekte	Syndromale, ektodermale, ossodysplastische oder kutane Symptome Stigmata, z.B. Mikrozephalie, Teleangiektasie, Kolobom, Ohrfehlbildung, Schwerhörigkeit, Albinismus, Zahnwechselstörung, syndromale Fazies, Kleinwuchs, disproportioniertes Wachstum, Herzvitien, Tumorhäufung, Häufung von Endokrinopathien, andere Organ-fehlbildungen
III. IEI mit Antikörpermangel	X-chromosomale Agammaglobulinämie Common Variable Immunodeficiency Hyper IgM-Syndrome Isolierter IgG-Subklassendefekt	Rezidivierende oder persistierende bakterielle Infekte, z.B. Otitis, Sinusitis, Pneumonie, Bronchiektasen
IV. Erkrankungen der Immundysregulation	Formen der hämophagozytischen Lymphohistiozytose, Autoimmun-Lympho-proliferative Syndrome, Immundysregulation-Polyendokrinopathie-Enteropathie-X-chromosomales-Syndrom	Ungewöhnliche, persistierende oder rezidivierende Zeichen von Immundysregulation oder inadäquate Inflammation mit z.B. Exanthem, Fieber, Polyserositis

Einleitung

V. Phagozytendefekte	Syndromale Neutropenien Nichtsyndromale Neutropenien Neutrophilenfunktionsstörungen	Rezidivierende pyogene Infektionen, invasive Organabszesse, invasive Pilzinfektionen
VI. Defekte der intrinsischen oder angeborenen Immunität	<i>Pyogene Bakterien:</i> IRAK4-/MyD88-Defekt <i>Viren:</i> TLR3-/UNC93B-Defekt <i>Pilze:</i> Chronische mukokutane Candidiasis <i>Mykobakterien:</i> Mendelsche Anfälligkeit für Erkrankungen durch Mykobakterien	Rezidivierende invasive/atypische Infektionen mit gleicher Erregerspezies
VII. Autoinflammatorische Erkrankungen	Familiäres Mittelmeerfieber Hyper IgD-Syndrom Typ1-Interferonopathien	Schwere (periodisch) wiederkehrende und oft uniforme Inflammationssyndrome
VIII. Komplementdefekte	Defekte in einzelnen Komplementfraktionen	Rezidivierende invasive Infektionen mit (bekapselten) Bakterien, „Systemischer Lupus Erythematodes-like“-Phänotypen
IX. Knochenmarkversagen	Fanconi-Anämie Dyskeratosis congenita	Myelodysplasien, Panzytopenie, erhöhte Chromosomen-Instabilität
X. Phenokopien von IEI	<i>Assoziiert mit Auto-Antikörpern:</i> IL-6 Autoantikörper, C1-Inhibitor Autoantikörper <i>Assoziiert mit somatischen Mutationen:</i> Formen des Autoimmun-Lymphoproliferativen Syndroms	Angioödem, (atypische) hämolytisch urämisches-Syndrom-Phänotypen

Tabelle 1: 10 Gruppen der IEIs, Auszug aus der Klassifikation der IUIS 2020 mit Beispielen [46].

CHARGE: Colobom des Auges, Herzfehler, Atresie der Choanae, Retardierung von Wachstum und geistiger Entwicklung, Genitale Abnormalität, („Ear“) Ohranomalitäten, **DNA:** Desoxyribonukleinsäure, **IEI:** Angeborene Fehler der Immunität, **Ig:** Immunglobulin, **IL:** Interleukin, **IRAK4:** Interleukin-1-Rezeptor-assoziierte Kinase 4, **MyD88:** „myeloid differentiation primary response 88“, **NEMO:** „NF-kappa-B essential modulator“, **TLR:** Toll-like Rezeptor, **UNC93B:** Unc-93 homolog B1.

1.3.1 Defekte mit breiter Suszeptibilität

Der erste Meilenstein im Feld der angeborenen Defekte der Immunität wurde mit der Entdeckung der Agammaglobulinämie durch Colonel *Ogden Bruton* im Jahr 1952 gesetzt [60]. Die Agammaglobulinämie (M. Bruton, X-linked Agammaglobulinämie (XLA)) ist durch die Abwesenheit von B-Zellen charakterisiert, woraus ein vollständiger Antikörper-Defekt resultiert. Sobald der Schutz, der während der Schwangerschaft auf das Kind übergegangenen mütterlichen IgG-Antikörper innerhalb der ersten 4-6 Lebensmonate verschwindet, manifestiert sich die Agammaglobulinämie in rezidivierenden bakteriellen und enteroviralen Infektionen [61]. Typischerweise präsentieren sich die Patienten mit Pneumonien oder anderen invasiven bakteriellen Infektionen (Meningitis, septische Arthritis, Osteomyelitis) verursacht durch *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *H. influenzae* [61, 62]. Eine lebenslange IgG-Substitution ist notwendig [61]. Die häufigste Form der Agammaglobulinämie wird durch eine X-chromosomale Mutation im *BTK*-Gen verursacht, welches die Bruton-Tyrosinkinase kodiert [61, 63].

Die breiteste Anfälligkeit gegenüber multiplen Pathogenen bieten die kombinierten Immundefekte (CID). Sie bestehen aus einer Gruppe verschiedener Erkrankungen, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass eine Fehlfunktion oder eine gestörte Entwicklung der T-Zellen oder beides existiert, was sekundär mit einer gestörten B-Zell Funktion vergesellschaftet ist. Bei schwerem kombinierten Immundefekt (SCID) besteht ein vollständiger Mangel an funktionsfähigen T-Zellen. Hieraus resultiert bereits im Säuglingsalter eine breite und lebensgefährliche Infektionsanfälligkeit gegenüber Viren, Bakterien und Pilzen [50, 64-67]. Schwere kombinierte Immundefekte verlaufen daher ohne eine zeitnahe Stammzelltransplantation (SZT) im ersten Lebensjahr tödlich [50, 66-69]. Eine Gentherapie ist bisher nur für die Adenosindesaminase-Defizienz (ADA1-SCID) breit verfügbar [66, 70]. Zur Früherkennung von Neugeborenen mit SCID existiert seit 2008 in den USA ein Screening, das im August 2019 auch in Deutschland eingeführt wurde [71-75]. Hierfür werden aus dem Trockenblut der Guthrie-Karte TRECs (T cell receptor excision circles) mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) gemessen. TRECs sind ringförmige DNA-Fragmente, die bei der Synthese von T-Zell-Rezeptoren als Nebenprodukt entstehen [71, 76].

In der Gruppe der Phagozytendefekte steht die Septische Granulomatose (chronic granulomatous disease (CGD)) aufgrund einer breiten Infektionsanfälligkeit im

Vordergrund [56, 77]. Aufgrund eines Enzymdefekts in der intrazellulären NADPH-Oxidase kommt es zu einer fehlenden Produktion von reaktiven, antibakteriellen Sauerstoffspezies, wodurch das intrazelluläre Abtöten von Erregern, wie *S. aureus*, *Burkholderia spp.*, *Serratia marcescens*, *Nokardien* sowie *Aspergillus spp.*, gestört ist. Durch diesen Defekt können invasive Infektionen mit Bakterien, Pilzen und selten Parasiten, sowie Immundysregulation und Hyperinflammation entstehen [56, 78-80]. Unter den IELs hat die CGD die höchste Prävalenz an Pilz-Infektionen. Die CGD wird bei den meisten Patienten innerhalb der ersten 5 Lebensjahre diagnostiziert. Zum therapeutischen Regime gehören eine lebenslange antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol und eine antimykotische Prophylaxe mit Itraconazol [56]. Als einzige breit verfügbare kurative Option existiert die Stammzelltransplantation [56, 80-82].

1.3.2 Defekte mit selektiver Suszeptibilität

Im Gegensatz zu den drei oben genannten Erkrankungen mit breiter Suszeptibilität für Infektionen war die „Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD)“ die erste Gruppe an IELs, welche durch eine selektive Anfälligkeit gegenüber einem oder wenigen Pathogenen charakterisiert wurde. Im Vordergrund stehen vor allem Infektionen mit niedrig-virulenten „*Non-tuberculous Mycobacteria*“ (NTM) und mit *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) [83, 84]. In vielen Ländern wird eine Lebendimpfung mit BCG, welches von *Mycobacterium bovis* abstammt, zum Schutz vor Tuberkulose durchgeführt [85, 86]. Etwa die Hälfte der Patienten mit MSMD können auch Infektionen durch andere intrazelluläre Erreger wie nicht-typhoide *Salmonellen*-Stämme entwickeln [84, 87]. Klinisch zeigen sich die Patienten mit lokalen oder disseminierten Infektionen, chronisch oder akut [84]. Ursächlich hierfür sind angeborene Defekte in der IL-12/IFN- γ -Achse, die entweder zur verminderten Bildung oder verminderten Wirkung von IFN- γ führen [84, 88].

Ein weiteres Beispiel für eine selektive Infektionsanfälligkeit sind Defekte im TLR3-Signalweg (TLR3-, UNC93B-, TRIF (*TIR-domain-containing adaptor-inducing interferon- β*)-, TRAF3 (*Tumor necrosis factor receptor-associated factor 3*)-, TBK1 (*TANK binding kinase 1*)- oder IRF3 (*interferon regulatory factor 3*)-Defekte) und im IFN- α/β Rezeptor-Signalweg (IFNAR1 (Interferon- α/β Rezeptor 1)- und STAT1 (Signal Transducer and Activator of Transcription 1)- Defekte), die entweder zur verminderten Bildung oder verminderten Wirkung von IFN- α/β und/oder IFN- λ führen. Diese Defekte prädisponieren bei anderweitig gesunden Menschen für eine Herpes-simplex-

Enzephalitis (HSE) durch HSV-1 und auch für schwere Verläufe bei COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) [57, 89-97].

1.4 Angeborene Fehler der Immunität („Inborn Errors of Immunity (IEI)“) mit selektiver Anfälligkeit

1.4.1 Selektive Anfälligkeit für invasive Infektionen durch *S. pneumoniae*

Wie bereits oben beschrieben entwickeln nur wenige Patienten trotz häufiger Kolonisation des oberen Respirationstraktes mit *S. pneumoniae* eine schwere Infektion. Es existieren mehrere angeborene Fehler der Immunität, welche eine selektive Anfälligkeit gegenüber invasiven Infektionen mit *S. pneumoniae* aufweisen: Dabei stehen Opsonierungsdefekte bzw. Defekte, die mit einer verminderten Beseitigung opsonisierter Bakterien aus dem Blut einhergehen im Vordergrund der Immunabwehr gegen *S. pneumoniae* [13, 98, 99]. Hierzu zählen Defekte im klassischen Komplementweg (C1, C4, C2) und C3-Defekte, kongenitale Asplenie, Agammaglobulinämie und weitere Erkrankungen mit ausgeprägtem Antikörper- oder IgG2-Mangel, sowie Defekte im TLR- und IL1-R-kontrollierten Signalweg [13, 98, 100-109]. Bei den Defekten im TLR- und IL1-R-abhängigen Signalweg gelangen die Phagozyten aufgrund des Mangels an proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen nicht an den Ort der Entzündung [110]. IgG₂ ist der dominierende Antikörper bei der Abwehr gegen Polysaccharid-Antigene und spielt daher eine besondere Rolle bei der Opsonisierung von *Pneumokokken* [111].

1.4.2 Selektive Anfälligkeit für invasive Infektionen durch *S. aureus*

Ebenso existieren Immundefekte, die mit einer selektiven Anfälligkeit gegenüber *S. aureus* einhergehen. Die uneingeschränkte Funktion phagozytierender Zellen ist für die Abwehr von Staphylokokken besonders wichtig [13, 112]. Diese setzt zunächst eine ausreichende Anzahl an Phagozyten voraus [9]. So führen die kongenitale schwere Neutropenie oder die zyklische Neutropenie durch den Mangel an neutrophilen Granulozyten zu einer erhöhten Anfälligkeit für *S. aureus* [12, 113]. Bei Phagozytenfunktionsdefekten sind die verschiedenen Schritte der Aufnahme von Staphylokokken in den Phagozyten und/ oder seine intrazelluläre Abtötung gestört. Bei den Leukozytenadhäsionsdefekten (LAD) I-III ist die Migration der Leukozyten aus dem Blut in entzündetes Gewebe inhibiert [12, 114, 115]. Defekte im TLR-, IL1-R-kontrollierten Signalweg und Autoantikörper gegen IL-6 führen zu einer gestörten

Phagozytenaktivierung [9, 13, 116, 117]. Die eingeschränkte Sauerstoffburstreaktion bei der Septischen Granulomatose, ein Defekt der Cysteinproteasenfunktion Cathepsin D in den Granulozyten beim Papillon-Lefèvre-Syndrom sowie eine Störung der adäquaten Bildung von Neutrophilen-Granula beim Chediak-Higashi-Syndrom gehen allesamt mit einer Störung des intrazellulären Abtötens der Erreger einher [9, 12, 112, 118]. Beim autosomal dominanten Hyper-IgE-Syndrom, durch loss of function Mutationen in *STAT3*, trägt die Störung des IL-6 Rezeptor-abhängigen Signalweges zu gestörter Chemotaxis und verminderter Aktivierung von Phagozyten und so zu erhöhter Anfälligkeit für *S. aureus* bei [13, 119-121].

1.4.3 Selektive Anfälligkeit für invasive Infektionen durch *P. aeruginosa*

Auch bei der Abwehr gegen *P. aeruginosa* spielt die Phagozytose von Bakterien durch Neutrophile und Makrophagen eine Rolle, sodass viele Immundefekte, die durch eine Anfälligkeit für Infektionen durch *S. aureus* gekennzeichnet sind, auch mit erhöhter Anfälligkeit für *P. aeruginosa* einhergehen. LAD und Neutropenie, sowie Defekte im TLR- und IL1-R-abhängigen Signalweg gehören zu diesen Immundefekten [10, 11, 122]. Interessanterweise erleiden Patienten mit einer Septischen Granulomatose selten Infektionen mit *P. aeruginosa* [122].

1.5 Defekte der Toll-like und IL1-Rezeptor kontrollierten Signalwege (TIR)

1.5.1 Toll-like Rezeptoren (TLR)

Unter den Rezeptoren der Pattern recognition receptors (PRR) finden sich die Toll-like Rezeptoren (TLR). Zehn menschliche TL-Rezeptoren sind bekannt [123-127]. TLRs können eine Vielzahl an Mikroorganismen erkennen, wobei sie zwischen Mikroben und Selbst durch das Erkennen von spezifischen, konservierten Merkmalen von Mikroben, sogenannten PAMPs (*pattern associated molecular patterns*), und körpereigenen DAMPs (*damage-associated molecular patterns*) unterscheiden können [127-129]. TLRs befinden sich auf vielen Zellen der Immunabwehr wie Makrophagen, dendritischen Zellen, Neutrophilen, B-Zellen, sowie auf epithelialen und endothelialen Zellen der Mukosa [129, 130]. Sie können in zwei Subfamilien unterteilt werden: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 und TLR10 befinden sich auf der Zelloberfläche, während TLR3, TLR7, TLR8 und TLR9 in intrazellulären Vesikeln lokalisiert sind [126, 127]. Die meisten TLRs formen Homodimere; TLR 1/2 und TLR 2/6 jedoch Heterodimere [127, 131-133]. Alle Rezeptoren teilen eine ähnliche

Einleitung

molekulare Struktur: einen extrazellulären Anteil, der reich an der Aminosäure Leucin ist, einen transmembranösen Teil und eine Toll-/Interleukin-1 Rezeptor (TIR)-Domäne im Zytosol. Der extrazelluläre Teil ist verantwortlich für das Erkennen von PAMPs und DAMPs. Die zytosolische Domäne verbindet die TLRs mit Molekülen der nachgeschalteten Signalübertragung [124, 127]. TLRs an der Zelloberfläche sind für das Erkennen von Bestandteilen von Bakterien oder Pilzen zuständig [134]. TLR4 erkennt bakterielle Lipopolysaccharide (LPS), TLR5 ist der Rezeptor für das bakterielle Flagellin. TLR2 erkennt im Zusammenspiel mit TLR1 oder TLR6 eine Vielzahl an PAMPs, wie Lipoproteine und Peptidoglycane [126, 127]. Intrazelluläre TLRs, wie z.B. TLR3, erkennen bakterielle oder virale Nukleinsäuren sowie körpereigene Nukleinsäuren [127, 135].

1.5.2 Toll-like und IL1-Rezeptor-abhängige Signalwege

Sobald Agonisten an einen TLR binden, werden Adaptermoleküle wie MyD88 (*myeloid differentiation factor 88*), TRIF (*TIR-domain-containing adaptor-inducing interferon- β*), TIRAP (*TIR domain containing adaptor protein*) (auch MAL (*MyD88 adaptor-like*) genannt) und TRAM (*TRIF-related adaptor molecule*) zu dem aktivierten Rezeptor rekrutiert [129, 136, 137]. Es kann zwischen dem klassischen, MyD88-abhängigen, TLR-Signalweg und dem alternativen, TRIF-abhängigen, TLR-Signalweg unterschieden werden. Die intrazelluläre Signalweitergabe erfordert bei fast allen TLRs, außer bei TLR3, das Adaptermolekül MyD88. TLR3 bindet stattdessen exklusiv an TRIF, TLR4 kann MyD88 und TRIF binden [129]. Nach Bindung von MyD88 an TLRs bindet die IL1-Rezeptor-assoziierte Kinase 4 (IRAK4) an MyD88 [129, 138]; es existieren noch 3 weitere ähnliche zytosolische Moleküle (IRAK1, IRAK2 und IRAKM). IRAKM hat keine Kinase-Aktivität und fungiert als Negativregulator [139, 140]. MyD88 und IRAK4 fusionieren zusammen mit IRAK2 und IRAK1 zu einem Multiprotein-Komplex, dem so genannten „Myddosome“; das Myddosome leitet das Signal über den κ B-Kinasen-Komplex oder über die MAP-Kinasen (MAPK) weiter [127, 134, 141]. Im letzten Schritt dieser Kaskade wird nuklearer Faktor- κ B (NF- κ B) in den Zellkern transloziert und führt zur Produktion inflammatorischer Zytokine (z.B. TNF- α , IL-6, IL-1 β) und Chemokine (z.B. C-C motif ligand 4 (CCL4) und IL-8) [127, 134]. Der TRIF-abhängige Signalweg führt über die Aktivierung von IRF3 (*interferon regulatory factor 3*) zu der Expression von Typ-I Interferonen (z.B. IFN- α/β) und TNF- α [129, 134, 142].

Einleitung

Abbildung 1 stellt schematisch Toll-like und IL-1-Rezeptor (TIR) abhängige Signalwege dar.

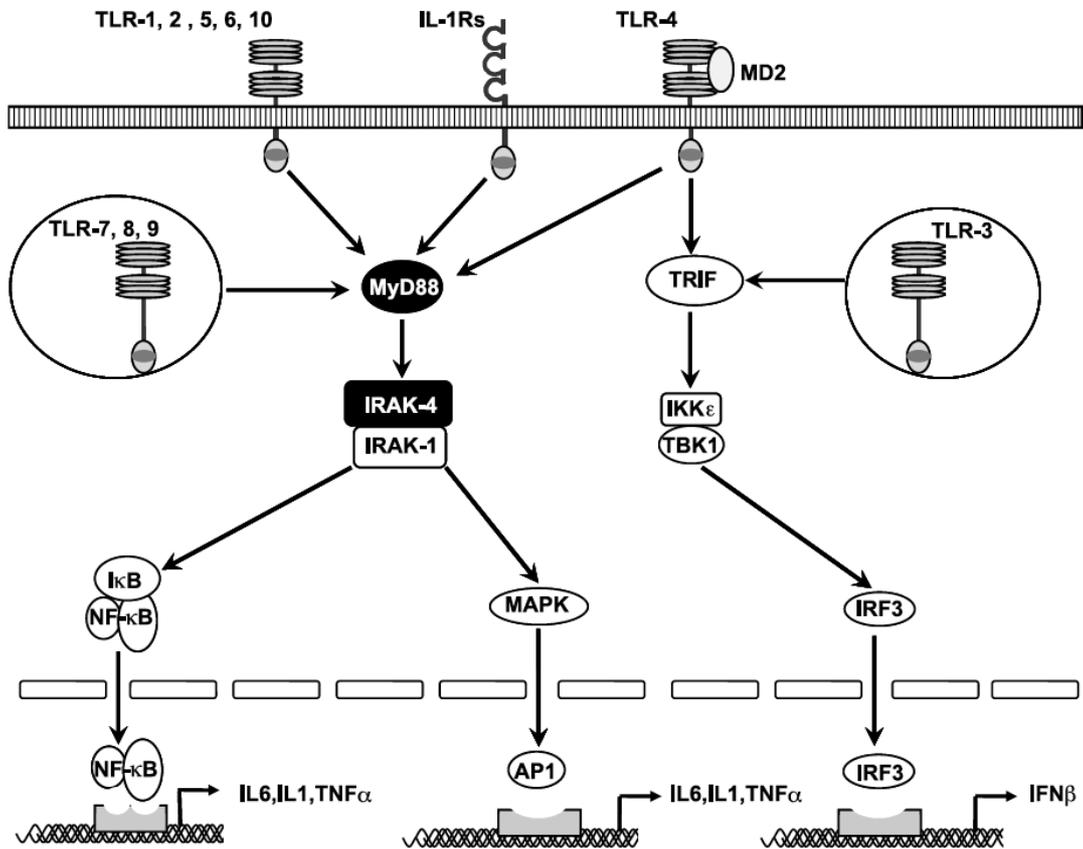


Abbildung 1: Schematische Darstellung der TIR-abhängigen Signalwege.

MyD88 interagiert mit den TLRs und IL-1Rs durch eine gemeinsame TIR-Domäne. MyD88 ist ein zytosolisches Adaptermolekül, das TLRs, IL-1Rs und die Kinasen, IRAK-4 und IRAK-1, verbindet. IRAK-4 und IRAK-1 kontrollieren unter anderem die NF-κB und MAPK-Signalwege. Der TLR/MyD88/IRAK-4/NF-κB und der TLR/MyD88/IRAK-4/MAPK abhängige Signalweg kontrollieren die Synthese von inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, wie TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, der TLR3/TRIF-abhängige Signalweg die Produktion von IFN-α/β, IFN-λ und TNF-α. Adaptiert von Picard et al. 2010 [10].

1.5.3 Störungen der TL- und IL-1-Rezeptor-abhängigen Signalwege

Als Erkrankungen des TLR/NF-κB-abhängigen Signalwegs sind der IRAK4-, MyD88-, IRAK1-, TIRAP-, HOIL-1 (Heme-oxidized IRP2 ubiquitin ligase 1)-, HOIP (HOIL-1 interacting protein)-Defekt, die A20-Haploinsuffizienz, der OTULIN (OTU deubiquitinase with linear linkage specificity)-Defekt, der IκBα-, IKKβ (IκB Kinaseβ)-Defekt, die NFKB1-Haploinsuffizienz und der NEMO-Defekt (NF-κB essential modulator) bekannt [107, 108, 143-156]. Der dominante infektiologische Phänotyp bei

Einleitung

Patienten mit einem IRAK4- oder einem MyD88-Defekt ist das Auftreten pyogener bakterieller Infektionen [10, 155]. Das Ausbilden von Eiteransammlungen kann in der Leber, in Gelenken, Lymphknoten, Speicheldrüsen, in den Meningen, sowie auch als Hautinfektion beobachtet werden. Defekte von $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ und NEMO betreffen auch den alternativen, TRIF-abhängigen Signalweg, sodass der infektiologische Phänotyp breiter ist [117, 155]. Beim NEMO-Defekt zeigen die Patienten eine Anfälligkeit für Bakterien (vor allem *S. aureus*, *S. pneumoniae* und *H. influenzae*), für atypische Mykobakterien, für *Pneumocystis jirovecii* und Viren der Herpesgruppe [117, 145, 156]. Patienten mit einem Defekt in HOIL-1 sind anfällig gegenüber invasiven bakteriellen Infektionen und präsentieren eine systemische Autoinflammation sowie eine muskuläre Amylopektinose (eine Glykogenspeichererkrankung der Muskulatur) [148, 155]. Mehrere Defekte betreffen den TRIF-abhängigen Signalweg: TLR3-, UNC93B-, TRAF3-, TRIF-, IRF-3-, und TBK-1-Defekte. Wie bereits oben beschrieben sind diese Defekte dadurch gekennzeichnet, dass eine Infektionsanfälligkeit für eine Herpes-simplex-Enzephalitis und eine Prädisposition für einen schweren Verlauf bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 besteht [96, 97].

1.5.3.1 MyD88- und IRAK4-Defekte

Sowohl der MyD88- als auch der IRAK4-Defekt folgen einem autosomal-rezessiven Erbgang. Wie bereits oben beschrieben befindet sich IRAK4 unterhalb von MyD88 in der MyD88-IRAK4-abhängigen Signalkaskade, sodass der MyD88- und der IRAK4-Defekt mit dem gleichen immunologischen wie klinischen Phänotyp einhergehen [10, 107, 108]. Bis heute sind seit der Erstbeschreibung 85 Patienten mit einem IRAK4-Mangel und 30 Patienten mit einem MyD88-Defekt beschrieben worden [10, 107, 108, 157-160]. Bei Patienten mit MyD88- und IRAK4-Defekt ist die Signaltransduktion über fast alle TLRs und IL-1Rs gestört. Lediglich die MyD88-unabhängige Signaltransduktion via TLR3 und teilweise via TLR4 kann bei MyD88- und IRAK4-defizienten Patienten ablaufen [126, 161]. Sowohl MyD88- als auch IRAK4-defiziente Patienten zeigen eine Prädisposition für invasive bakterielle Infektionen, die vor allem durch eine selektive Anfälligkeit für *S. pneumoniae*, *S. aureus*, sowie *P. aeruginosa* gekennzeichnet sind. Invasive *Pneumokokken*-Infektionen sind mit 68% die häufigsten Infektionen. Zudem präsentieren sich die meisten der Patienten mit peripheren Infektionen (meist Hautinfektionen). Trotz schwerer Infektionen treten klinische oder laborchemische Entzündungszeichen (CrP (C-reaktives Protein) oder Fieber) oft nur

schwach oder verzögert auf [10, 107, 108, 162]. Die meisten Patienten erkranken noch vor dem zweiten Lebensjahr an mindestens einer bakteriellen Infektion, aber im Laufe der Jahre nimmt das Erkrankungs-Risiko für eine schwere Infektion ab. So erkrankte bisher keiner der Patienten nach dem Alter von 14 Jahren an einer invasiven bakteriellen Infektion. Die älteren Patienten leiden jedoch noch immer an nicht-invasiven bakteriellen Infektionen. Die TIR-Signalkette scheint somit vor allem in der frühen Kindheit eine Rolle zu spielen [10].

1.6 Immunologische Diagnostik bei lebensbedrohlichen Infektionen

1.6.1 Identifikation von IEI durch Basisdiagnostik

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Immundefekts wird angestrebt, diesen labortechnisch zu bestätigen. Hierbei empfiehlt sich eine strukturierte Stufendiagnostik von einer breit einsetzbaren Basisdiagnostik bis hin zur gezielten Spezialdiagnostik, die von einem in der Immundefektdiagnostik geschulten Arzt durchgeführt werden sollte. Nach den Empfehlungen der AWMF-Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“ besteht die immunologische Basisdiagnostik für den primär behandelnden Arzt in der Bestimmung eines großen Blutbildes mit einem Differential-Blutbild inklusive Blutaussstrich und der Immunglobulin-Spiegel (IgG, IgA, IgM und IgE) [45, 50, 163]. Andere Empfehlungen erweitern schon die Basisdiagnostik um die Bestimmung von Lymphozyten-Subklassen [163]. Mit dieser Bestimmung können insbesondere schwere Defekte der adaptiven Immunität, hierunter vor allem T- und B-Zell-Defekte, wie bei Säuglingen mit auffälligem SCID-Screening, erkannt werden [45, 50].

Eine weitere häufig empfohlene Untersuchung der Basisdiagnostik ist die Bestimmung der Impfantikörper. Diese überprüft das Zusammenspiel der B- und T-Zellen sowie der spezialisierten Antigen-präsentierenden Zellen bei der Bildung von Antikörpern gegen MHC-Klasse II restringierte Antigene [164]. Sowohl Antikörper gegen Tetanus- und Diphtherie-Toxoide sind zur Überprüfung der T-Zell-abhängigen Immunantwort geeignet. Zum anderen rufen Vakzine auf *Pneumokokken* unter Verwendung unkonjugierter Polysaccharid-Antigene eine T-Zell-unabhängige Antikörperbildung hervor [65, 69, 165]. Bei angeborenen Störungen der Immunität mit primärer (z.B. bei Agammaglobulinämie bei B-Zell Mangel) oder sekundärer Einschränkung der B-Zell-Funktion (z.B. bei schwerem kombinierten T-/B-Zell Defekt) fallen die Antworten auf

diese Impfungen sehr gering aus oder es können keine Antikörper produziert werden [50, 166, 167].

1.6.2 Identifikation von IEI durch fortgeschrittene immunologische Funktionsdiagnostik

Neben der Basisdiagnostik ist je nach klinischem oder laborchemischem Verdacht die Durchführung weiterführender Diagnostik indiziert. Die Bestimmung der IgG-Subklassen gehört zu den weiterführenden Untersuchungen. Da die Bildung der Subklassen erst im Laufe der ersten Lebensjahre beginnt, ist die Bestimmung der IgG-Subklassen ab dem 4. Lebensjahr sinnvoll [45, 168]. Funktionelle Untersuchungen von Teilen der Immunabwehr können bei entsprechendem klinischen und laborchemischen Anhalt auf gewisse IEI erforderlich sein. Hierzu gehört unter anderem die Untersuchung der Komplementlevel. Dies beinhaltet die Bestimmung von CH50 zur Überprüfung des klassischen Komplementwegs und von AP50 für den alternativen Komplementweg [69, 166, 169]. Für viele angeborene Defekte der Immunität werden durchflusszytometrische Analysen verwendet. Ein gut etabliertes Beispiel für die Durchflusszytometrie ist der 123-DHR(Dihydrorhodamin)-Test zur Detektion einer verminderten Sauerstoffburstreaktion [69, 170]. Ebenso kann zur Darstellung von Störungen in der Sauerstoffburstreaktion der Nitroblau-Tetrazolium (NBT) Test verwendet werden. Der erstgenannte Test ist jedoch deutlich sensitiver [69, 166]. Weitere Funktionsanalysen existieren für die Lymphozytenproliferation und für die NK-Zell-Degranulation. Im Lymphozytentransformationstest (LTT) wird die Proliferation von Lymphozyten durch die Zugabe von Mitogenen und Antigenen bestimmt; dadurch wird die Funktionalität der T-Zellen überprüft [65].

Stimulationsassays zur Untersuchung der Zytokinantwort werden zur Bestätigung von Defekten in der angeborenen Immunität verwendet. Zum Beispiel wird bei Verdacht auf einen Defekt im TLR-Signalweg das Vollblut der Patienten mit verschiedenen TLR-Stimulanzen (wie LPS, IL-1 β und TNF α) inkubiert. Anschließend wird das sezernierte IL-6 und IL-10 im Kulturüberstand mittels ELISA gemessen. Bei IRAK4- oder MyD88-Defekt wird IL-6 und IL-10 unzureichend produziert [108, 162, 171]. Eine schnelle und kostengünstigere Alternative für die Detektion eines Defekts im TLR-Signalweg ist der CD62L-Shedding Test. In diesem Test werden Leukozyten mit TLR-Liganden stimuliert, woraufhin das CD62L-Shedding von Granulozyten via Durchflusszytometrie gemessen wird. In den Zellen von Patienten mit IRAK4-, MyD88- oder UNC93B-Defekt

kommt es zu keinem CD62L-Shedding [157, 171]. Funktionsdiagnostik sollte nur in einem für die Diagnostik von Immundefekten akkreditierten Labor durchgeführt werden [45, 172].

1.6.3 Beispiele für weder durch Basisdiagnostik noch durch fortgeschrittene Funktionsdiagnostik identifizierbare IEI

Weder unauffällige Basis- noch unauffällige fortgeschrittene Diagnostik schließen einen Immundefekt aus. Bei vielen Defekten der angeborenen Immunität (z.B. Komplementdefekte, NEMO-Defizienz, Defekte der IL-12/IFN- γ -Achse), sowie bei Immundefekten, bei denen die Immundysregulation im Vordergrund steht, kann oft in der Basisdiagnostik keine Auffälligkeiten vorgefunden werden [45]. Ebenso kann dies bei der isolierten chronischen mukokutanen Candidiasis (CMC) der Fall sein [173-175]. Atypische Verlaufsformen eines SCIDs bei hypomorphen Mutationen können auch mit normalen Lymphozytenzahlen und mit normalen Immunglobulinspiegeln einhergehen [45, 69].

1.7 Genetische Diagnostik bei lebensbedrohlichen Infektionen

1.7.1 Gezielt (Vom immunologischen Phänotyp zum Genotyp)

Labordiagnostik kann den Verdacht auf einen Immundefekt erhärten. Wenn klinischer und/oder immunologischer Phänotyp Hinweise auf einen Immundefekt geben, wird im nächsten Schritt der Diagnosefindung eine genetische Bestätigung angestrebt. Dies ist allerdings bisher nur bei ca. 15% der Patienten mit Immundefekten möglich, da momentan erst von 456 Immundefekten (Stand Februar 2021) der immunologische Phänotyp und die Molekulargenetik bekannt sind, jedoch vermutlich bis zu 3110 Gene das menschliche Immunsystem kontrollieren [46, 48, 176, 177]. Diese Annahme basiert auf den biologischen Funktionen dieser Gene und der Analyse des menschlichen Gen-Konnektoms, welches die Entfernung zwischen menschlichen Genen angibt [176, 177]. Mutationen in all diesen Genen können für IEIs verantwortlich sein [177]. Ein Großteil dieser Krankheiten folgt einer monogenetischen Vererbung; einige werden durch digenetische bzw. polygenetische Mechanismen hervorgerufen [1, 5, 178, 179]. Durch die klinische, immunologische und molekulargenetische Heterogenität ist es schwierig, einen angeborenen Fehler der Immunität zu diagnostizieren. Mit dem Aufkommen des Whole-Exome Sequencings (WES) ist es möglich, mehrere Gene in einem einzigem Assay zu testen, was die Diagnose einer

Krankheit mit einem heterogenen genetischen Hintergrund vereinfacht [47, 180]. Die Anzahl der molekulargenetisch diagnostizierten Immundefekte wird also weiter ansteigen.

1.7.2 Ungezielt (Vom Genpanel zum Whole Genome Sequencing)

Die molekulare Diagnose eines Immundefektes durch die gezielte Sequenzierung einzelner Gene ist vor allem bei bereits klinisch, immunologisch und molekulargenetisch gut beschriebenen Immundefekten sinnvoll. Da viele der genetisch definierten Immundefekte eine variable Expressivität und Penetranz zeigen, gibt es jedoch oft keine klare Phänotyp-Genotyp Korrelation [45]. Hierdurch ist die genetische Diagnostik bei Patienten mit IEIs komplex. Durch die Sequenzierungstechniken der nächsten Generation („next-generation sequencing“ = NGS) können Millionen von DNA-Fragmenten zeitsparend untersucht werden [47, 181, 182]. In Deutschland wird derzeit die Diagnostik mit Genpanels, die eine definierte Anzahl von Genen untersuchen, welche je nach Erkrankungsspektrum festgelegt werden, von den Krankenkassen bezahlt [182]. Durch Genpanels können 15-70% der derzeit bekannten IEIs diagnostiziert werden [183].

In Genpanels können nur die Gene untersucht werden, die bekannt sind und mit IEIs in Verbindung stehen. Bei der Entdeckung von ca. 10 neuen Gendefekten im Bereich der IEIs pro Jahr ist die Abdeckung dieser Genpanels schnell überholt [47]. Eine breiter einsetzbare Untersuchungsmethode, in der alle bekannten und auch neue IEIs detektiert werden können, ist das Whole Exome Sequencing. Im Whole Exome Sequencing wird ca. 1% des menschlichen Genoms untersucht, welches für das Kodieren von Proteinen zuständig ist (Exone) [184]. Das Exom beinhaltet etwa 85% der genetischen Veränderungen, welche Krankheiten hervorrufen [47]. Durch WES können neue genetische Mutationen sowie neue Phänotypen von bereits bekannten genetischen Varianten detektiert werden. Idealerweise wird ein WES Trio genutzt, in dem der Patient sowie das biologische Elternpaar untersucht wird, um eine maternale oder paternale Vererbung oder eine de-novo Mutation identifizieren zu können [182, 184]. Um mittels WES detektierte Mutationen zu validieren, müssen ein bestätigendes Sanger Sequencing durchgeführt und der Abgleich mit bekannten, bereits funktionell validierten Mutationen erfolgen. Bei Varianten unklarer Signifikanz (VUS) müssen immunologische Analysen zur Bestätigung der Ursächlichkeit der Mutation für die Erkrankung angeschlossen werden [184]. Eine diagnostische Lücke des WES besteht

darin, dass ca. 6% der Exone in den vorhandenen Exom Kits nicht abgedeckt werden [47]. Auch können durch das WES Defekte in anderen Genen detektiert werden (z.B. in Genen, die mit einem erhöhten Risiko für maligne oder kardiovaskuläre Erkrankungen vergesellschaftet sind), was mit ethischen und medizinischen Herausforderungen einhergehen kann [184].

Zudem werden im WES die meisten Mutationen in Introns und manche Mutationen in nicht-kodierenden Genen nicht erfasst. Im „Whole Genome Sequencing“ (WGS) wird die im WES nicht erfasste, nicht Exon-haltige DNA untersucht. Das Whole Genome Sequencing ist jedoch deutlich teurer und dauert länger [47, 184]. Bei einem klaren klinischen und immunologischen Phänotyp wird auch heute noch das Sanger Sequencing als schnellstes Verfahren benutzt [185]. Eine genetische Sicherung der Diagnose ist insofern notwendig, als dass oft erst dadurch eine gezielte Therapie eingeleitet werden kann (Gentherapie oder eine geeignete Pharmakotherapie, wie z.B. Abatacept bei LRBA-Defekt oder CTLA4-Defekt) [45, 69, 186, 187].

1.8 Hypothese der Arbeit

Die bisher dargestellten Erkenntnisse bezüglich invasiver Infektionen durch *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *P. aeruginosa* legen nahe, dass die Schwere der Erkrankung nicht allein auf die Pathogenität der Erreger, sondern vor allem auch auf einen angeborenen Defekt der Immunität des Patienten zurückzuführen ist. Bis vor kurzem wurden lebensbedrohliche, insbesondere invasive Infektionen durch *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *P. aeruginosa* als Infektionen durch obligat pathogene Erreger betrachtet und bei diesen Patienten keine Immundefektdiagnostik angestrebt. Angetrieben durch die Beschreibung von Patienten mit invasiven Infektionen durch *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *P. aeruginosa* bei Defekten in den TL- und IL1-R-Signalwegen findet hier zunehmend ein Paradigmenwechsel statt. Aus immunologischer Sicht ist jede Infektion – zumindest jede lebensbedrohliche – mit einem dieser Erreger Ausdruck eines Immundefektes [5].

Diese Hypothese wurde anhand einer Nachbefragung mittels eines standardisierten Fragebogens zur Vorgeschichte und zum weiteren klinischen Verlauf an einer Kohorte von 342 Patienten überprüft. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die auf Defekte in TLR- und IL-1R-kontrollierten Signalwegen untersucht worden waren. Es wurde insbesondere die Anzahl und Art der Infektionen hinsichtlich betroffener Organe, verursachenden Erregern und Schwere der Infektion erfasst.

2. Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung von 342 Patienten, die im Zeitraum zwischen März 2008 und September 2015 im immunologischen Labor der Kinderklinik der Charité Berlin (Campus Virchow Klinikum) und dem Fachbereich für Immunologie des Labor Berlins auf Defekte in TL- und IL-1-R-kontrollierten Signalwegen untersucht worden waren. Die Patienten wurden anhand eines standardisierten Fragebogens hinsichtlich ihrer Vorgeschichte vor Einsendung des Materials und zum weiteren klinischen Verlauf nach Einsendung des Materials untersucht. Dabei wurden insbesondere die Anzahl und Art der Infektionen hinsichtlich betroffener Organe, verursachenden Erregern und Schwere der Infektion erfasst. Die Fragebögen wurden an die einsendenden Kliniken und die dortigen behandelnden Ärzte geschickt, nachdem die Blutproben im Labor Berlin eingegangen waren. Die Ärzte wurden bei nicht erfolgter Rücksendung des Fragebogens entweder per E-Mail oder telefonisch kontaktiert.

2.2 Fragebogen

Es wurde ein 10-seitiger Fragebogen entworfen, der Fragen sowohl zu direkten Anzeichen als auch zu indirekten Anzeichen eines Immundefektes beinhaltet. Der Fragebogen enthält 13 Fragen, von denen sieben halboffene Fragen sind. Zudem gibt es drei offene Fragen und zwei dichotome Fragen (ja/nein Antwortmöglichkeit). Außerdem wird der verantwortliche Arzt gebeten nach Bennett et al. einen Stammbaum zu zeichnen [188]. Der Fragebogen ist in sieben Rubriken eingeteilt: I. Infektionen, II. weitere Symptome eines Immundefekts, III. Labordiagnostik, IV. Entwicklung und Gedeihen, V. Familienanamnese, VI. Stammbaum und VII. weitere Diagnosen. Zudem werden soziodemographische Daten wie Geschlecht und Alter der Patienten erhoben. Der komplette Fragebogen ist im Anhang zu finden.

Der Schwerpunkt des Fragebogens liegt auf der Häufigkeit und Schwere der Infektionen. In insgesamt 12 Zeilen können die durchgemachten Infektionen eingetragen werden. In den Spalten sollen der Infektionsort, der Erreger, der Erregernachweis mit der jeweiligen Methode (Anzucht, PCR, Antigen, Antikörper oder Weitere), eine eventuelle intravenöse antibiotische Behandlung und wichtige Entzündungsparameter wie CrP, IL-6, Leukozyten, Thrombozyten, etc. eingetragen werden (siehe Abb. 2).

Material und Methoden

Frage 1: Bitte führen Sie Informationen zu **allen schweren Infektionen** Ihres Patienten so vollständig wie möglich auf und nummerieren Sie diese Infektionen fortlaufend in chronologischer Reihenfolge Ihres Auftretens. Von essentieller Bedeutung sind Informationen zum Ort („Welche Infektion lag vor: „Meningitis“, „Sepsis“, „Leberabszess“, etc...?), zum Erreger („Welcher Erreger war ursächlich: „S. pneumoniae“, „S. aureus“, etc...?) und zum Erregernachweis („Wie wurde der Erreger nachgewiesen („Anzucht“, „PCR“, „Antigen“, etc.)?“ Bitte führen Sie auch nicht-invasive Infektionen wie Hautinfektionen und Bronchopneumonien an.

Nr.	Ort	Erreger	Erregernachweis und Methode	I.v. behandelt	Entzündungsparameter
1			<input type="checkbox"/> im Blut <input type="checkbox"/> im Liquor <input type="checkbox"/> im Gelenkpunktat Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> Anzucht <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Antigen <input type="checkbox"/> Antikörper Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Infektion vom <input type="text"/> bis <input type="text"/> CRP initial vom mg/dl Leukozyten initial vom / μ l Lymphozyten initial vom / μ l Neutrophilie initial vom / μ l IL-6 initial vom pg/ml Thrombozyten initial vom / μ l BSG initial vom / μ l Procalcitonin initial vom pg/ml Fibrinogen initial vom mg/dl Fieber initial vom
2			<input type="checkbox"/> im Blut <input type="checkbox"/> im Liquor <input type="checkbox"/> im Gelenkpunktat Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> Anzucht <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Antigen <input type="checkbox"/> Antikörper Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Infektion vom <input type="text"/> bis <input type="text"/> CRP initial vom mg/dl Leukozyten initial vom / μ l Lymphozyten initial vom / μ l Neutrophilie initial vom / μ l IL-6 initial vom pg/ml Thrombozyten initial vom / μ l BSG initial vom / μ l Procalcitonin initial vom pg/ml Fibrinogen initial vom mg/dl Fieber initial vom

Abbildung 2: Ausschnitt aus dem Fragebogen.

2.2.1 Weitere Anzeichen für einen Immundefekt

Ein Teil des Fragebogens besteht aus Fragen zu weiteren mit Immundefekten assoziierten Symptomen wie verspäteter Nabelschnurabfall, trockene Haut und Knochen- oder Zahnanomalien. Außerdem werden autoinflammatorische Symptome abgefragt. Auch wird in dem Fragebogen nach Störungen in der Entwicklung oder im Gedeihen gefragt. Bei Affirmation der Frage soll die Störung weiter erläutert werden. Eine weitere wichtige Rubrik ist die Familienanamnese, in der nach den oben aufgeführten Symptomen, sowie nach Konsanguinität (Blutsverwandtschaft), Tumor-, Autoimmunerkrankungen oder ungeklärten Todesfällen in der Familie gefragt werden. Zwei weitere offene Fragen betreffen sonstige, bisher unerwähnt gebliebene Krankheiten oder anderweitige Auffälligkeiten.

2.2.2 Labordiagnostik

In dem Fragebogen wird zudem bereits durchgeführte immunologische Labordiagnostik abgefragt. Hierzu zählen die Immunglobuline (IgA, IgM, IgG, IgE), IgG-Subklassen, Differential-Blutbild, morphologischer Blutaussstrich, Lymphozytenoberflächenmarker, Impf-Antikörper, Sauerstoffburstreaktion und Komplementdiagnostik. Außerdem wird eine bereits stattgefundene autoimmunologische Labordiagnostik abgefragt: ANA, ENA, ANCA, Cardiolipin-IgG-AK/IgM-AK,

Phospholipid-IgG-AK/-IgM-AK, beta 2-Glykoprotein-1-AK, Rheumafaktor und Coombs Test.

2.3 Invasive vs. nicht-invasive Infektionen

Die Patienten wurden anhand des Fragebogens unter anderem auf die Schwere der Infektionen untersucht. Es ist nicht immer möglich eine klare Trennlinie zwischen invasiven gegenüber nicht-invasiven Infektionen zu ziehen. Wie in der Einleitung erwähnt, ist eine invasive Infektion durch einen Erregernachweis in einem normalerweise sterilen Gewebe definiert. Zu den invasiven Infektionen zählen also Sepsis, Meningitis, tiefe Abszesse/Empyeme [7]. Eine nicht invasive Infektion dagegen ist eine Infektion, welche sich *per continuitatem*, von nicht sterilen Oberflächen ausgehend, im Körper ausbreitet, wie z.B. Otitis media, Bronchitis oder Staphylodermie [15]. Jedoch existieren auch Infektionen, die sich keiner der beiden Kategorien eindeutig zuordnen lassen; hierzu zählen tiefe Hautabszesse, Mastoiditiden oder auch Pneumonien, die sich nicht eindeutig in Broncho- oder Lobärpneumonie einordnen lassen können. In dieser Arbeit haben wir uns dazu entschieden, die Kategorisierung in invasive und nicht-invasive Infektionen bestehen zu lassen und keine dritte Kategorie für Infektionen zu erstellen, die sich nicht eindeutig invasiven oder nicht-invasiven Infektionen zuordnen lassen, da eine dritte Kategorie noch zwei weitere Trennlinien aufwerfen würde und somit statt nun einem zwei Graubereiche auftreten würden.

Als invasive Pneumonien wurden alle Pneumonien gewertet, die explizit als Lobärpneumonie (durch radiologische oder klinische Befunde) beschrieben wurden, sowie alle Pneumonien mit parapneumonischen Erguss/Empyem oder alle abszedierende Pneumonien. Alle anderen (nicht näher bezeichneten) Pneumonien wurden als nicht-invasive Pneumonien gewertet.

2.4 Statistische Analyse

Die Daten wurden in Excel 16.43 für MacOS eingegeben und nach Beendigung der Datenerhebung in IBM SPSS 27.0 für MacOS übertragen. Die grafische Darstellung erfolgte mithilfe von Excel. Zur Beschreibung der deskriptiven Statistik wurden absolute und relative Häufigkeiten sowie Mittelwert und Median verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Kohorte nach Alter, Geschlecht und Herkunft

Von 342 Patienten wurden im Zeitraum zwischen März 2008 und September 2015 Blutproben zur Diagnostik auf Defekte in TL- und IL-1-R-kontrollierten Signalwegen eingeschickt. Die vorliegende Kohorte besteht aus 130 (38%) weiblichen Patientinnen und 212 (62%) männlichen Patienten. Es existiert eine klare männliche Dominanz, welche ab dem Alter von 20 Jahren abnimmt. Das durchschnittliche Alter am Tag der Testdurchführung liegt bei 7,4 Jahren; der Altersmedian liegt bei 4 Jahren. Das jüngste Kind war zu dem Zeitpunkt des Tests 4 Tage alt, die älteste Person 75 Jahre (siehe Abb. 3 zur Alters- und Geschlechtsverteilung). Bei einem Patienten ist das Datum, an dem die Testung stattgefunden hat, nicht bekannt. Ab dem Alter von 10 Jahren nimmt die Patientenanzahl sukzessive ab.

Für diese Statistik konnten nur 313 der 342 Patienten berücksichtigt werden, da von den restlichen 29 Personen keine Informationen erhalten werden konnten. Dies entspricht einer Rücklaufquote des Fragebogens von 92%. Die relative Häufigkeit wird in der Folge aus der Gruppe dieser 313 Patienten berechnet. Elf Personen (4%) waren bei Abschluss der Datenerhebung verstorben. In der Kohorte fanden sich 22 Kinder von konsanguinen Eltern, dies entspricht einem Anteil von 7%.

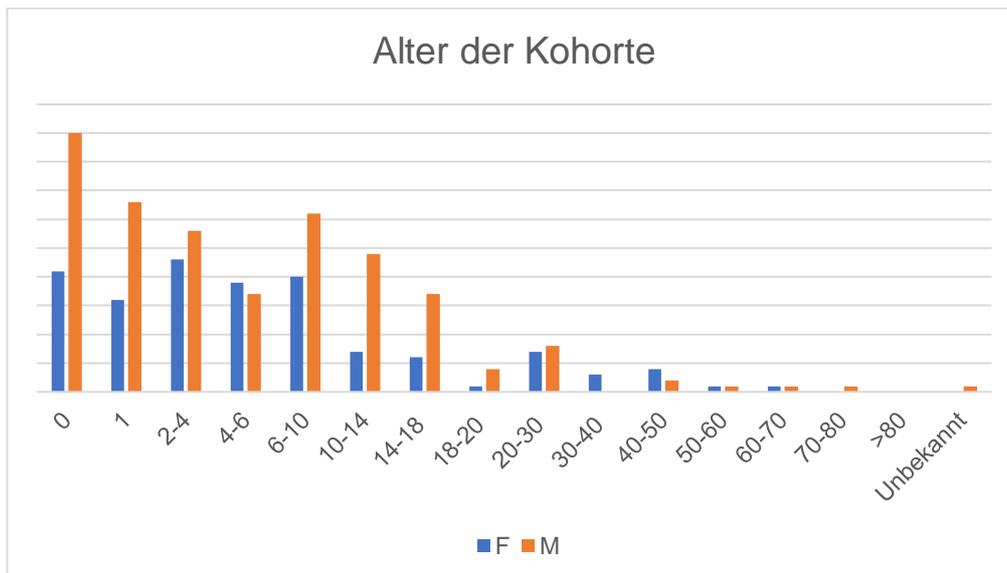


Abbildung 3: Altersverteilung der Kohorte zum Zeitpunkt der Testdurchführung.
Unterteilt in Männer und Frauen: Frauen in blau, Männer in rot.

Ergebnisse

Die geographische Verteilung aller Patienten ist der Abbildung 4 zu entnehmen. 319 der Patienten kamen aus Deutschland, 23 aus sieben verschiedenen Ländern des Auslands. Dabei stammten neun Patienten aus Katar, fünf aus Frankreich, vier aus Österreich, zwei aus Italien, und jeweils ein Patient aus Belgien, den Niederlanden und aus Finnland.

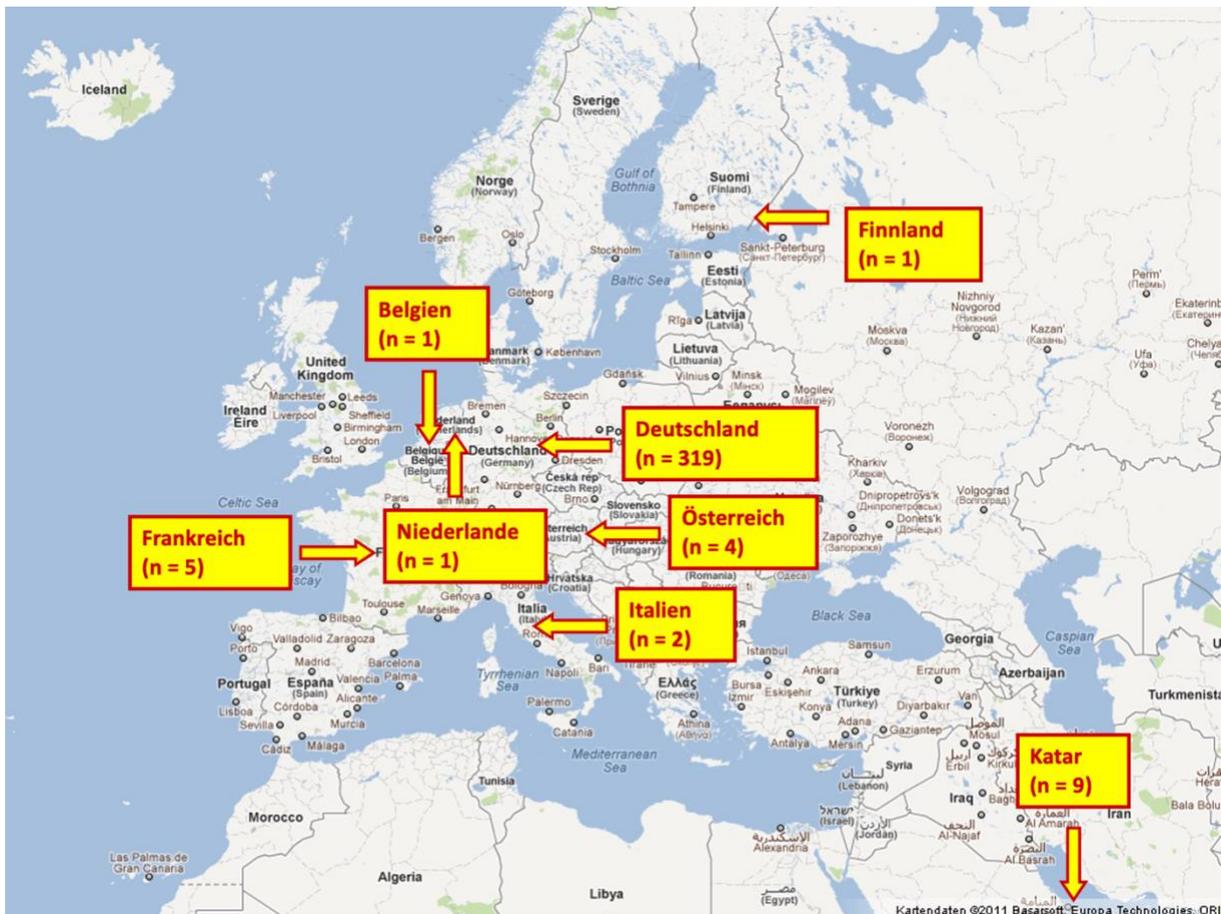


Abbildung 4: Ursprungsländer der 342 Patienten.

3.2 Beschreibung der Infektionen

Im Folgenden werden die Infektionen nach Lokalisation und Erreger näher beschrieben. Beide Kategorien werden nochmal unterteilt in invasive und nicht-invasive Infektionen.

3.2.1 Beschreibung der Infektionen nach Lokalisation

3.2.1.1 Invasive Infektionen

In der vorliegenden Kohorte konnte bei 235/313 (75%) der Patienten eine invasive Infektion detektiert werden. 95 der Patienten erlitten mindestens einmal eine Sepsis, 74 hatten mindestens einmal einen Abszess des tieferen Gewebes bzw. Empyeme,

Ergebnisse

63 hatten mindestens eine Meningitis, 50 Patienten litten mindestens einmal an einer invasiven Pneumonie und bei 41 Patienten wurde mindestens eine Knocheninfektion (Osteomyelitis, Perichondritis und septische Arthritis) diagnostiziert. Bei 14 Patienten konnten weitere invasive bakterielle Infektionen wie Myositis (n=6), Toxic Shock Syndrome (TSS) (n=2), Peritonitis (n=2), Endokarditis (n=1), Spondylodiscitis (n=1), Mediastinitis (n=1) und nekrotisierende Fasziiitis (n=1) festgestellt werden. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der invasiven Infektionen.

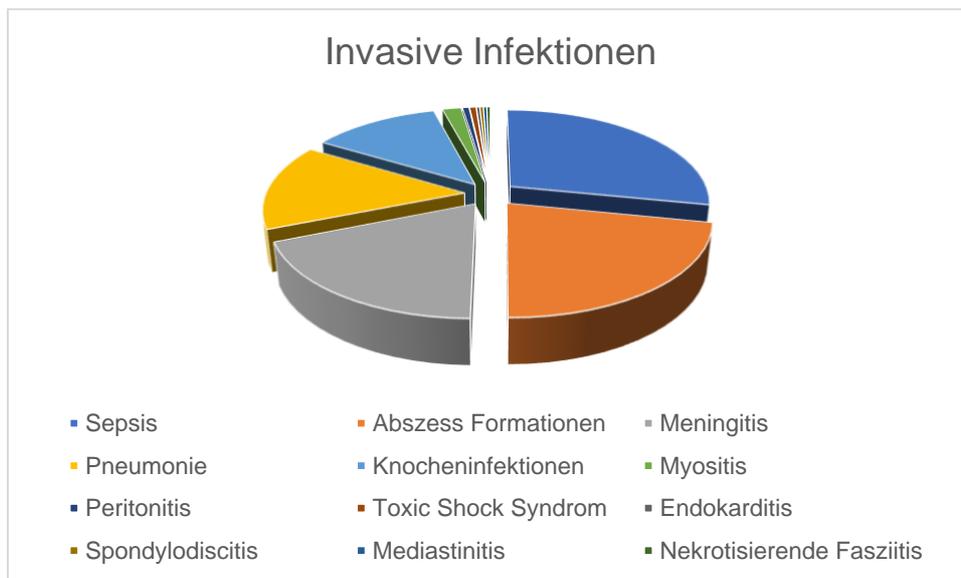


Abbildung 5: Invasive bakterielle Infektionen (Sepsis, Abszess, Meningitis, Pneumonie, Knocheninfektion, Myositis, Peritonitis, Toxic Shock Syndrome, Endokarditis, Spondylodiscitis, Mediastinitis, Nekrotisierende Fasziiitis).

3.2.1.2 Nicht-invasive Infektionen

Bei 75 Patienten wurden keine invasiven Infektionen diagnostiziert. In diese Rubrik fallen rezidivierende Mastoiditiden (n=7), Hautabszesse (n=4) oder andere Hautinfektionen (n=13), rezidivierende schwere Sinusitiden (n=5), rezidivierende Otitides mediae (n=22), Atemwegsinfektionen (=24), Bronchopneumonien (n=3) und Pneumonien (n=26), die nicht eindeutig einer Lobärpneumonie zugeordnet werden können, oder rezidivierendes Fieber ungeklärter Ursache (n=7).

3.2.2 Beschreibung der Infektionen nach Erregern

Bei 237 der 313 ausgewerteten Patienten konnten ein oder mehrere Erreger isoliert werden. Dies entspricht 76% der Kohorte. Bei 219 der Patienten konnte eine bakterielle Infektion mikrobiologisch bestätigt werden. *S. pneumoniae* konnte bei 81

Ergebnisse

und *S. aureus* bei 54 Patienten isoliert werden. 65 waren mit anderen grampositiven Bakterien infiziert, darunter andere *Streptococcus* und *Staphylococcus species*. 92 Patienten litten an einer Infektion mit gramnegativen Bakterien. Unter den gramnegativen Bakterien waren *Haemophilus influenzae* (27) und *Pseudomonas aeruginosa* bei 22 Patienten am häufigsten vertreten. Acht Patienten waren mit Mykobakterien infiziert, davon fünf mit *M. avium*. Infektionen mit Viren waren bei 54 Patienten vertreten, 21 der isolierten Erreger waren Pilze (s. Abbildung 6).

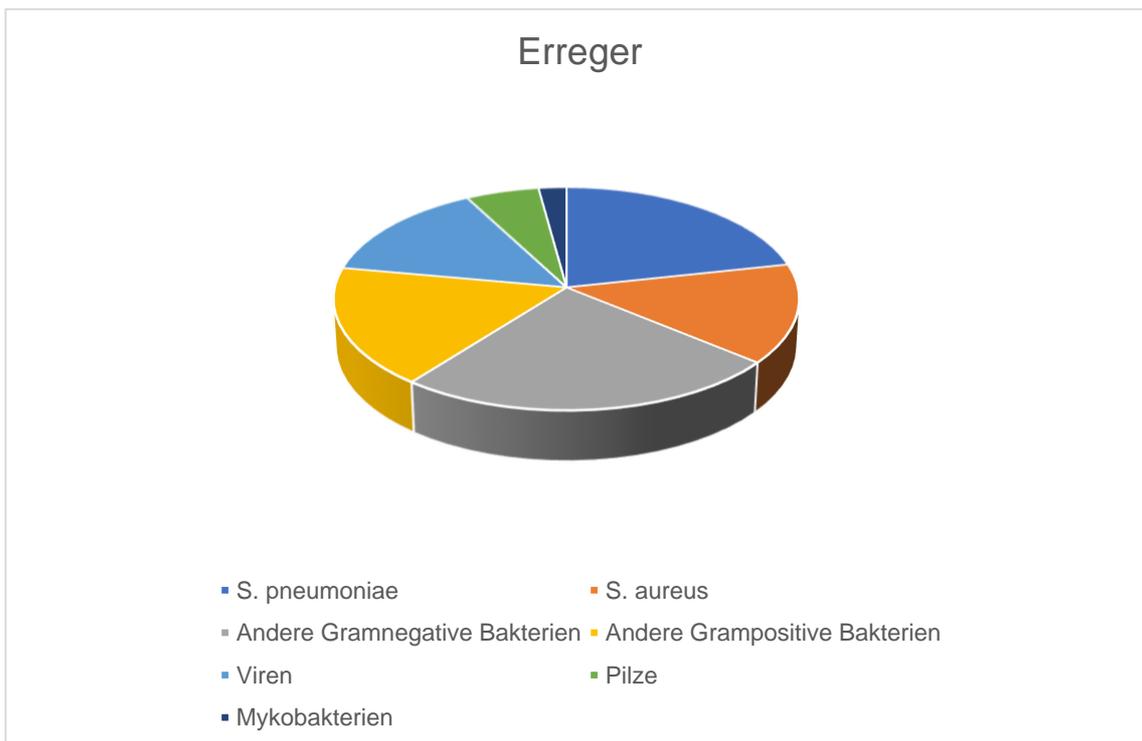


Abbildung 6: Darstellung der verschiedenen Erreger (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, gramnegative Bakterien, grampositive Bakterien, Viren, Pilze und Mykobakterien).

3.2.2.1 Invasive Infektionen mit Erregernachweis

Bei 193 Patienten konnte bei einer invasiven Infektion ein Erregernachweis erfolgen. Hiervon konnten bei 183 Patienten invasive bakterielle Infektionen nachgewiesen werden. Eine invasive bakterielle Infektion mit *S. pneumoniae*, *S. aureus* oder *P. aeruginosa* war bei 119 Patienten zu verzeichnen. In Tabelle 2 sind die nachgewiesenen Erreger mit ihrer jeweiligen Häufigkeit und der ausgelösten invasiven Infektion aufgelistet.

Ergebnisse

Erreger		Sepsis (n=Anzahl an Infektionen)	Pneumonien (n)	Abszess-Formation (n)	Osteomyelitis oder Arthritis (n)	Meningitis/Enzephalitis (n)	Weichteil-Infektionen (n)	Andere (n)
Grampositive Bakterien	<i>Enterococcus faecalis</i>	2						
	<i>Gram-positive Kokken, nicht näher bezeichnet</i>				1			
	<i>Listerien spp., nicht näher bezeichnet</i>	1				1		
	<i>Micrococcus luteus</i>	1						
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	8						
	<i>Streptococcus constellatus</i>			1				
	<i>Streptococcus intermedius</i>		1	5				
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	39	16	5	3	39		1
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3		2		1		
	<i>Streptococcus spp., nicht näher bezeichnet</i>	1	2					1
	<i>Staphylococcus aureus</i>	14	11	21	9	2	1	1
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4		2	1			
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1						
	<i>Staphylococcus hominis</i>	1						
<i>Staphylococcus spp., nicht näher bezeichnet</i>	2							
Gramnegative Bakterien	<i>Acinetobacter baumannii</i>		1					
	<i>Campylobacter</i>	1						
	<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1						
	<i>Citrobacter koseri</i>	1						
	<i>Escherichia coli</i>	5		1		3		
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1	3			5		
	<i>Klebsiellae spp., nicht näher bezeichnet</i>	2		1				
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		2			1		
	<i>Neisseria meningitidis</i>	5				4		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4		1				
	<i>Salmonella spp., nicht näher bezeichnet</i>	2						
Mykobakterien	<i>Mycobacterium avium</i>		1		1			1
	<i>Mycobacterium kansasii</i>				1			
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		1			1		
Viren	<i>Herpes simplex Virus-1</i>					3		
	<i>Herpes simplex Virus-2</i>					1		

Ergebnisse

Pilze	<i>Aspergillus fumigatus</i>	1						
	<i>Candida spp.</i>	2	1					
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>		2					

Tabelle 2: Anzahl der verschiedenen isolierten Erreger bei invasiven Infektionen. **Spp.:** Spezies.

3.2.2.2 Nicht-invasive Infektionen mit Erregernachweis

Bei insgesamt 44 Patienten erfolgte ein Erregernachweis bei ausschließlich nicht-invasiven Infektionen. Hiervon konnte bei 36 Patienten eine bakterielle Infektion nachgewiesen werden. Bei acht Patienten konnte *S. pneumoniae* isoliert werden, bei weiteren elf Patienten *S. aureus* und bei 12 Patienten andere grampositive Bakterien. Bei sieben Patienten konnte eine nicht-invasive Infektion mit *P. aeruginosa* und bei 15 Patienten mit anderen gramnegativen Bakterien nachgewiesen werden. *H. influenzae* ist mit elf und Mykoplasmen sind mit einer nicht-invasiven Infektion vertreten. Nicht-invasive Infektionen mit Viren konnten bei 15 Patienten nachgewiesen werden, mit Pilzen bei drei Patienten und mit Mykobakterien bei zwei Patienten.

3.3 Beschreibung der Kohorte nach Diagnosen

Die Kohorte kann in drei Gruppen eingeteilt werden: 1) Patienten mit definiertem IEI, bei denen klinischer und immunologischer Phänotyp charakterisiert sind und eine genetische Sicherung des Immundefekts vorliegt, 2) Patienten mit sehr wahrscheinlichem IEI, bei denen klinischer und immunologischer Phänotyp vorliegen, jedoch bisher ohne genetische Diagnose und 3) Patienten mit klinischem Verdacht auf einen Immundefekt, bei denen weder immunologischer Phänotyp und Pathophysiologie, noch genetische Ursache geklärt sind.

3.3.1 Patienten mit immunologisch und genetisch definiertem IEI

Bei 34 Patienten (11% der Kohorte) konnte ein genetischer Immundefekt gesichert werden (darunter 13 Patienten mit Defekten im kanonischen NF κ B-Signalweg) und bei einem die Phänokopie eines Immundefektes (Tabelle 3).

Ergebnisse

IMMUNDEFEKTE	ANZAHL AN PATIENTEN	GEN	REFERENZ
I. KOMBINIERTE IMMUNDEFEKTE			
SCHWERER KOMBINierter IMMUNDEFEKT (SCID)	1	<i>JAK3</i>	
KOMBINierter IMMUNDEFEKT (CID)	1	<i>MALT1</i>	
II. KOMBINIERTE IMMUNDEFEKTE MIT ASSOZIIERTEN ODER SYNDROMALEN KENNZEICHEN			
WISKOTT-ALDRICH SYNDROM	1	<i>WAS</i>	
SYNDROM MIT ERHÖHTER CHROMOSOMEN-BRÜCHIGKEIT	1	<i>RAD50</i>	
ICF2-SYNDROM	1	<i>ZBTB24</i>	[189]
DIGEORGE-SYNDROM	1	22q11del	
HYPER-IGE-SYNDROM	2	<i>STAT3</i>	
ANHYDROTISCHE EKTODERMODYSPLASIE MIT IMMUNDEFIZIENZ	4	<i>IKBKG, NFKBIA</i>	[156]
III. IEI MIT ANTIKÖRPERMANGEL			
AGAMMAGLOBULINÄMIE	1	<i>BTK</i>	
COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY	2	<i>NFKB1, TNFRSF13C</i>	
HYPER-IGM-SYNDROM TYP I	1	<i>TNFSF5</i>	
IV. ERKRANKUNGEN DER IMMUNDYSREGULATION			
HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYTOSE	1	<i>PRF1</i>	
PROLIDASE MANGEL	1	<i>PEPD</i>	
V. PHAGOZYTENFUNKTIONSDEFEKTE			
SEPTISCHE GRANULOMATOSE	2	<i>CYBB, NCF2</i>	[82]
VI. DEFEKTE DER INTRINSISCHEN ODER ANGEBORENEN IMMUNITÄT			
IRAK-4-DEFEKT	3	<i>IRAK4</i>	[157-159]

Ergebnisse

MYD88-DEFEKT	2	MYD88	
MECP2/IRAK-1-DUPLIKATION	4	MECP2/IRAK1	[190]
ASPLENIE	4	RPSA	[191]
VII. KOMPLEMENTDEFEKTE			
C2- DEFEKT	1	C2	
X. PHENOKOPIEN VON IEI			
IL-6 AUTO-ANTI-KÖRPER	1	nicht zutreffend	

Tabelle 3: Anzahl an Patienten mit gesichertem Immundefekt.

BTK: Bruton Tyrosin Kinase, **CYBB:** „Cytochrome B-245 Beta Chain“, **ICF:** Immundefizienz, zentromere Instabilität, faziale Abnormalität, **Ig:** Immunglobulin, **IKBK:** „Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa B Kinase Regulatory Subunit Gamma“, **IL:** Interleukin, **IRAK:** Interleukin-1-Rezeptor-assoziierte Kinase, **JAK3:** Janus Kinase 3, **MALT1:** „Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation Protein 1“, **MECP2:** „methyl CpG binding protein 2“, **MyD88:** „myeloid differentiation primary response 88“, **NCF2:** „Neutrophil Cytosolic Factor 2“, **NFKB1:** „Nuclear Factor Kappa B Subunit 1“, **NFKBIA:** „NFKB Inhibitor Alpha“, **PEPD:** Peptidase D, **PRF1:** Perforin 1, **RPSA:** „Ribosomal Protein SA“, **STAT3:** „Signal Transducer and Activator of Transcription 3“, **TNFRSF13C:** „TNF Receptor Superfamily Member 13“, **TNFSF5:** „Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 5“, **WAS:** Wiskott Aldrich Syndrom, **ZBTB24:** „Zinc Finger and BTB Domain Containing 24“.

3.3.2 Patienten mit sehr wahrscheinlichem IEI ohne genetische Definition

In der Gruppe mit einem hoch-wahrscheinlichen IEI finden sich die meisten Patienten. Hierzu können 275/313 (88%) Patienten gezählt werden. Dies umfasst alle Patienten, die klinische und laborchemische Hinweise auf einen Immundefekt zeigen, welcher jedoch genetisch noch nicht definiert werden konnte. Bei fünf Patienten aus dieser Gruppe konnten andere Erkrankungen gefunden werden, die ursächlich für ihre Infektionsanfälligkeit waren. Bei einem dieser Patienten lag eine Liquorfistel vor, bei einem anderen eine Enzephalozele, weswegen diese beiden Patienten rezidivierend an Meningitiden erkrankten; diese sistierten jedoch nach der chirurgischen Sanierung des Defektes. Ferner wurden bei drei Patienten hämato-onkologische Erkrankungen (Hodgkin Lymphom, Lungenkarzinom und Myelodysplastisches Syndrom) diagnostiziert, weswegen sie sich anfällig gegenüber Infektionen zeigten.

3.3.3 Patienten ohne eindeutigen immunologischen Phänotyp

In diese Rubrik fallen nur drei Patienten. Bei einem Patienten fand der Nabelschnur-Abfall später als nach 21 Tagen statt. Dies wurde als Normvariante gewertet, da er bis zum Abschluss der Studie im Alter von sieben Jahren eine unauffällige Infektionsanamnese bot. Bei zwei Patienten wurde lediglich eine Gedeihstörung ohne

Ergebnisse

pathologische Infektionsanfälligkeit oder Anzeichen von Immundysregulation beobachtet.

3.4 Invasive Infektionen als klinisches Zeichen für einen angeborenen Immundefekt

	Anzahl von Patienten mit invasiven Infektionen (n)	Anzahl von Patienten mit <u>einer</u> invasiven Infektion (n)
<i>Patienten mit molekularer Diagnose eines Immundefekts</i>	19	2
<i>Patient mit Phänokopie eines Immundefekts (Anti-IL-6-Autoantikörper)</i>		1
<i>Patienten mit klinischem und immunologischem Phänotyp eines Immundefekts (= hochwahrscheinlichem Immundefekt, jedoch ohne molekulargenetische Diagnose)</i>	142	1

Tabelle 4: Anzahl an Patienten mit invasiven Infektionen.

Ein Immundefekt konnte molekulargenetisch bei 19 Patienten mit rezidivierenden invasiven Infektionen und bei zwei Patienten nach nur einer invasiven Infektion diagnostiziert werden. Ein Patient mit klinischer und immunologischer Diagnose eines Immundefekts litt an einer invasiven Infektion und 142 dieser Patienten präsentierten rezidivierende invasive Infektionen. Ein Patient mit der Phänokopie eines IEIs bot ebenso nur eine invasive Infektion.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In die vorliegende Studie wurden 342 Patienten mit Anfälligkeit für schwere bakterielle Infektionen auf Vorliegen eines Immundefekts eingeschlossen. Von 29 Patienten (8%) konnten keine Daten erhoben werden. Bei 235 Patienten (75%) konnten invasive Infektionen und bei 75 Patienten (24%) konnten nicht-invasive Infektionen dokumentiert werden. Bei drei Patienten (1%) wurde trotz unauffälliger Infektionsanamnese (bei verzögertem Nabelschnurabfall oder wegen Gedeihstörung) eine Diagnostik auf IEI eingeleitet. Bei 237 (76%) konnte mindestens ein Erreger isoliert werden; davon konnte bei 219 der 237 Patienten (92%) eine bakterielle Infektion nachgewiesen werden. Bei 76 Patienten (24%) konnte kein Erreger isoliert werden. 275 Patienten (88%) zeigten klinische und laborchemische Hinweise auf einen angeborenen Fehler der Immunität, welcher jedoch bis zum Abschluss der Studie nicht molekulargenetisch bestätigt werden konnte. Bei 34 Patienten der Kohorte konnte bis zum Jahr 2015 ein Immundefekt auch genetisch diagnostiziert werden und bei einem Patienten die Phänokopie eines Immundefekts. Dies entspricht 11% der untersuchten Patienten und liegt damit etwas unterhalb des in 2021 vermuteten Anteils an molekulargenetisch bekannten IEIs von 14% bei Patienten (456 molekulargenetisch definierte IEIs bei ca. 3100 „immunologischen“ Genen entspricht 14%) [46, 48, 177].

Die Datenerhebung dieser Studie wurde im September 2015, vor systematischer Einführung des WES an der Charité bei Patienten mit Verdacht auf Immundefekt, abgeschlossen. Durch das seitdem breiter eingesetzte WES ist damit zu rechnen, dass mittlerweile bei mehr Patienten aus der Kohorte ein IEI genetisch gesichert werden kann. In unserer Studie zeigte sich eine Häufung männlicher Patienten – 212 (62%) der untersuchten Patienten waren männlich -, wie dies bereits in anderen Kohorten gezeigt werden konnte [51]. Zudem war der Anteil konsanguiner Patienten mit 22 Patienten (7%) größer als in der gesamtdeutschen Bevölkerung, in der der Anteil bei 1,9% liegt [192]. Dies unterstreicht die Bedeutung konsanguiner Partnerschaften als Risikofaktor für autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen und des männlichen Geschlechts als Risikofaktor für X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen bei angeborenen Fehlern der Immunität [51].

4.2 Schwere Infektionen als Hinweis auf einen IEI

In unserer Kohorte konnte bei 34 (11%) der untersuchten Patienten 21 verschiedene angeborene Fehler der Immunität genetisch und bei einem Patienten eine Phänokopie eines Immundefekts diagnostiziert werden. Unter ihnen sind mit Wiskott-Aldrich-Syndrom, ICF2-Syndrom, autosomal dominant vererbtem Hyper-IgE-Syndrom, NEMO-Defekt, Agammaglobulinämie, CVID (Common Variable Immunodeficiency), Hyper-IgM-Syndrom Typ I, Septischer Granulomatose, IRAK-4-Defekt, MyD88-Defekt, IRAK-1/MECP2-Duplikation, angeborener Asplenie, C2-Defekt und IL-6-Autoantikörpern IEIs vertreten, für die eine erhöhte Anfälligkeit für invasive bakterielle Infektionen vorbeschrieben sind (siehe Tabelle 3). Diese Patienten unserer Kohorte mit den genannten IEIs präsentierten sich auch meist mit dem für ihren Immundefekt typischen infektiologischen Phänotyp bakterieller Infektionen. Bei einem der beiden Patienten mit MyD88-Defekt wurde der Defekt bereits vor der Geburt diagnostiziert. Er hatte zur Zeit der Recherche noch keine Infektionen erlitten, da eine sofortige postnatale antibiotische Prophylaxe und im Alter von drei Monaten eine regelmäßige IgG-Gabe initiiert wurde.

Es fanden sich bei insgesamt 275 Patienten (88%) klinische und immunologische Hinweise auf einen IEI. Hierunter waren Sepsis, tiefe Abszessformationen, Meningitis und Pneumonie die häufigsten invasiven Infektionen und *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* und *P. aeruginosa* die häufigsten Erreger. Außerdem konnte eine invasive Infektion mit *S. agalactiae* (n=8), *E. coli* (n=6), *N. meningitidis* (n=6), *S. epidermidis* (n=6), *S. intermedius* (n=5) und *S. pyogenes* (n=5) verzeichnet werden. Wie oben dargestellt existieren einige Immundefekte, die mit einer Anfälligkeit für *S. pneumoniae* und *S. aureus* einhergehen. Eine invasive Infektion durch *P. aeruginosa* sollte immer ein Warnhinweis sein, denn alle *Pseudomonas*-Arten verursachen Infektionen fast ausschließlich bei immungeschwächten Patienten [35, 36]. Da nur etwa ein Siebtel der mit Immundefekten-assoziierten Gene bekannt sind, wird eine Vielzahl mehr an uns bisher nicht bekannten IEIs existieren, die ebenso mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit gegenüber *S. pneumoniae*, *S. aureus* oder den anderen hier aufgelisteten Erregern einhergehen. Außerdem sollte eine ungewöhnliche Lokalisation der genannten Bakterien, wie z.B. ein durch *P. aeruginosa* hervorgerufener Abszess, ebenso an einen Immundefekt denken lassen [45]. Die Herpes-simplex-Enzephalitis durch HSV-1 bei vorher gesunden Kindern veranschaulicht sehr gut, dass eine bis in die frühen 2000er Jahre als sporadisch

Diskussion

angesehene Erkrankung ohne genetische Grundlage einen angeborenen Defekt der Immunität als Ursache hat [91, 97]. So sollte bei der ersten lebensbedrohlichen oder bei rezidivierenden Infektionen auch durch einen dieser - nach gängiger Meinung – nicht als „opportunistisch“ geltenden Erreger eine Immundefektdiagnostik angestrebt werden. Zudem sollte ein whole exome sequencing mit anschließender funktioneller immunologischer Validierung erfolgen, da hierdurch möglicherweise neue IELs aufgedeckt werden können, die mit einer Anfälligkeit für die entsprechenden Erreger einhergeht.

Eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber schweren Infektionen spricht häufiger für einen angeborenen Defekt der Immunität als bisher angenommen; bis zu 1-2% der gesamten Bevölkerung könnten von einem IEL betroffen sein, wenn alle Gene und innerhalb der Gene amorphe, hypomorphe und Gain-of-function Varianten berücksichtigt werden [52, 193]. Im letzten Jahrzehnt haben sich die immunologische und molekulargenetische Diagnostik und dadurch das Verständnis des Immunsystems erheblich verbessert, sodass Lebensqualität und Lebenschancen der Patienten mit einem angeborenen Defekt der Immunität gestiegen sind [193-195]. Aufgrund dieser großen und stetig wachsenden Anzahl an verschiedenen Immundefekten (über 456 Stand 2021) kann es nicht Aufgabe eines niedergelassenen Arztes sein, diese Defekte im Einzelnen zu kennen [46, 48]. Jedoch muss die Wahrnehmung von Infektionen bei Ärzten dahingehend erweitert werden, dass die Virulenz des Erregers nicht allein entscheidend für die Entwicklung einer Infektion ist [193, 196, 197]. 65% der Kinder mit einem angeborenen Fehler der Immunität werden erstmals bei einem niedergelassenen Kinderarzt vorgestellt [193, 196, 197]. Niedergelassenen Ärzten muss daher vermittelt werden, dass bereits *eine* schwere lebensbedrohliche Infektion, (und nicht so sehr rekurrende Virusinfekte oder nur opportunistische Infektionen), Ausdruck einer pathologischen Infektionsanfälligkeit und damit Hinweis auf einen IEL sein kann. Die frühe Diagnose und somit eine frühe Behandlung kann lebensentscheidend für die Patienten sein [193, 198].

Bei 74 Patienten (24%) unserer Kohorte war nach nur *einer* lebensbedrohlichen Infektion eine umfassende immunologische Diagnostik eingeleitet worden. Hiervon lag nur bei vier Patienten bereits nach immunologischer Diagnostik ein Immundefekt vor (drei Patienten mit Asplenie und ein Patient mit anti-IL-6-Autoantikörper). Bei zwei Patienten konnte dieser genetisch durch eine Mutation in *RPSA* bestätigt werden. Von den anderen 70 Patienten konnte keine Verdachtsdiagnose erhalten werden. Dies

Diskussion

könnte daran liegen, dass es aus einer einzelnen Infektion schwierig ist einen immunologischen Phänotyp auszumachen und somit kann bei fehlenden oder unspezifischen Alterationen in der immunologischen Diagnostik auch keine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Zudem sind einige der Patienten nach der Infektion nicht wieder im entsprechenden Krankenhaus oder in einer Immundefekt-Ambulanz erschienen und somit „lost to follow up“. Bei 62 dieser Patienten wurden die Proben von Ärzten aus verschiedenen Universitätskliniken (n=58) oder aus immunologischen Zentren (n=4) eingesandt, bei 10 Patienten aus peripheren Krankenhäusern und nur von 2 Patienten kamen die Proben von niedergelassenen Ärzten. 78% der Proben, die nach nur einer lebensbedrohlichen Infektion eingesandt wurden, stammten somit aus Universitätskliniken. Dies lässt vermuten, dass die Einleitung einer immunologischen Diagnostik an nicht-universitären Krankenhäusern, in Krankenhäusern, die keinen immunologischen Schwerpunkt haben, oder bei niedergelassenen Ärzten zu selten geschieht. Allerdings werden Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen normalerweise nicht ambulant behandelt, sondern primär in Krankenhäusern oder universitären Spezialambulanzen, sodass die fehlenden Einsendungen aus dem niedergelassenen Bereich partiell auch damit in Zusammenhang stehen könnte.

19 von 34 Patienten (56%) mit molekulargenetisch definiertem Immundefekt und 142 von 275 Patienten (52%) mit klinisch und immunologisch definiertem Immundefekt boten rezidivierende invasive Infektionen. Zwei Patienten mit molekulargenetisch definiertem Immundefekt, ein Patient mit klinisch und immunologisch definiertem Immundefekt und der Patient mit anti-IL6-Autoantikörpern (Phänokopie eines IELs) litten an nur einer invasiven Infektion vor Einleitung der immunologischen Diagnostik. Nur bei vier Patienten aus der Kohorte (1%) konnte nach nur einer invasiven Infektion eine Diagnose gestellt werden. 161 der Patienten (51%) präsentierten somit rezidivierende invasive Infektionen; bei 74 Patienten (24%) wurde nach nur einer invasiven Infektion eine immunologische Diagnostik eingeleitet. Eine umfassende immunologische Diagnostik sollte jedoch bereits nach der ersten lebensbedrohlichen Infektion eingeleitet werden, da nach immunologischer Sicht jede lebensbedrohliche Infektion Ausdruck eines Immundefektes ist [5].

4.3 Schärfung des Bewusstseins hinsichtlich IEIs

Es gibt vielfältige Bestrebungen das Bewusstsein für IEIs zu verbessern, um die damit verbundene Morbidität und Mortalität zu verringern. Dieses Ziel wird auch von der Jeffrey Modell Foundation (JMF) seit 2003 verfolgt. Zielgruppen sind Hausärzte, Kinderärzte, Ärzte in der Notaufnahme, Schulkrankenschwestern, Patienten und die allgemeine Bevölkerung. So wurden von der JMF „10 Warnzeichen“ entwickelt, welche zum Verdacht auf einen Immundefekt - auch für in dieser Hinsicht ungeschulte Ärzte – führen sollen [196, 199]. Allerdings wurden diese weit verbreiteten Warnzeichen lediglich nach Expertenmeinungen entwickelt und daher in verschiedenen Ländern, wiederum von „Experten“, unterschiedlich modifiziert. In Deutschland erweiterte man 2010 die Hinweise um die persistierende Dermatitis bei Säuglingen und den verzögerten Nabelschnurabfall (mehr als 21 Tage nach der Geburt) [45, 200-202].

Jedoch muss nicht nur die Kenntnis über die klinische Präsentation von IEIs, sondern auch die Zeit von erstem Symptom zur Diagnose (derzeit etwa 3 Jahre für die Gesamtheit aller IEIs in Deutschland) noch wesentlich verkürzt werden [51]. Dazu müssen zusätzliche Werkzeuge entwickelt werden, welche die frühe Identifikation von Patienten mit IEI vor Entwicklung lebensbedrohlicher Infektionen oder Immundysregulation erleichtern bzw. überhaupt ermöglichen. Das im August 2019 in Deutschland eingeführte Neugeborenen-Screening auf SCID ist hierfür ein gutes Beispiel [74, 75]: So konnten innerhalb des ersten Jahres des Neugeborenen-Screening auf SCID 18 Kinder mit SCID vor Entwicklung einer ersten schweren Infektion diagnostiziert werden, von denen 16 geheilt wurden (Carsten Speckmann et al., bisher unveröffentlichte Erhebung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Immunologie (API)). In einer Studie aus Massachusetts, in der das Neugeborenen Screening auf SCID während der ersten zehn Jahre analysiert wurde, konnte das Überleben von 57% vor Einführung des Screenings auf 100% verbessert werden [203]. Viele angeborene Fehler der Immunität werden jedoch weiterhin erst bei schweren Infektionen vermutet werden können. Weder ihre wirkliche Inzidenz noch ihre wahre Prävalenz sind bekannt. Zwar haben Schätzungen dieser Parameter durch geografisch begrenzte Studien stattgefunden, diese Schätzungen basieren jedoch auf diagnostizierten Fällen [204-209]. Die Anzahl der undiagnostizierten Fälle ist nicht bekannt, weil bis jetzt noch kein Screening-Test existiert, der die gesamte Bevölkerung auf zumindest alle bekannten IEI untersucht. Auch werden Autopsien bei Kleinkindern und Kindern, die an Infektionen sterben, selten durchgeführt, sodass vermutlich auch

einige Kinder mit Tod aus unklarer Todesursache an einer schweren Infektion auf Grundlage eines (meist autosomal rezessiv vererbten) schweren IEI versterben [49]. Die Frage nach einem „plötzlichen Kindstod“ oder „Kindstod aus unklarer Ursache“ in der Familie muss daher bei der zweiten und dritten Vorsorgeuntersuchung neugeborener Kinder („U2“ und „U3“) immer gestellt werden. Andererseits werden Patienten mit autosomal dominanten Defekten mit variabler Penetranz oft erst spät im Leben oder auch überhaupt nicht diagnostiziert [49]. Wie wichtig eine möglichst frühe Diagnose ist, zeigt sich exemplarisch an einer Fallserie von drei Patienten, die pränatal bzw. im Neugeborenenalter mit einem Purinnucleosid-Phosphorylase-(PNP) Mangel diagnostiziert wurden. Hierdurch konnte unmittelbar nach Geburt eine überbrückende Enzymersatztherapie durch Erythrozytenaustauschtransfusionen und spätestens am Tag 117 nach Geburt eine Stammzelltransplantation eingeleitet werden. So gelang es den PNP-Mangel kurativ zu behandeln und so den Immundefekt zu heilen, sowie Folgeschäden durch schwere neurologische Schädigungen zu verhindern [210].

4.4 Kritikpunkte an der Studie

Von den 313 untersuchten Patienten konnte bei fünf Patienten (1,6%) ein IRAK4- oder ein MyD88-Defekt nachgewiesen werden. Dies ist eine hohe Anzahl, wenn man berücksichtigt, dass bisher weltweit 85 Patienten mit einem IRAK4-Defekt und 30 Patienten mit einem MyD88-Defekt beschrieben wurden und es unterstreicht die Bedeutung der funktionellen Untersuchung auf Defekte im Toll-like-/Interleukin-1-Rezeptor Signalweg als Detektionsinstrument [10, 107, 108, 157-160, 171]. Die Patienten in unserer Kohorte waren jedoch bereits im Hinblick auf einen Defekt in TL- und IL-1-R-kontrollierten Signalwegen vorselektiert, da im Vorfeld andere Immundefekte ausgeschlossen worden waren. In der Studie fanden sich jedoch auch Patienten, die nicht eindeutig zum klinischen Phänotyp eines Defekts im Toll-like-/Interleukin-1 Signalweg passen. Bei insgesamt 75 Patienten (24%) konnten keine invasiven Infektionen nachgewiesen werden; bei drei dieser Patienten konnten nur virale, nicht-invasive Infektionen festgestellt werden. Bei diesen Patienten ist bereits durch die Infektionserreger oder die Infektions-Manifestationen davon auszugehen, dass keine Störung im Toll-like-/Interleukin-1 Signalweg vorliegt. Durch eine gezieltere Vorauswahl könnte eine höhere Sensitivität und Spezifität des Tests für Defekte in den TLR-IL1R-MyD88/IRAK4/NEMO-kontrollierten Signalwegen erreicht werden.

Diskussion

Bei der Auswahl der Items des Fragebogens wurde von Beginn an darauf geachtet, dass der Umfang nicht zu groß ist, damit die Motivation zur Bearbeitung erhalten bleibt. In Zukunft sollte versucht werden den Fragebogen noch kürzer zu gestalten, da ein klinisch tätiger Arzt selten die Zeit findet einen derart umfangreichen Fragebogen auszufüllen. Dies wird sich allerdings als schwierig herausstellen, da die Gesamtheit der Fragen in Bezug auf einen Immundefekt essentiell ist.

Wir haben uns für die Darstellung der Ergebnisse dazu entschieden die Kategorisierung in invasive und nicht-invasive Infektionen bestehen zu lassen. Die Einteilung in eine dieser zwei Kategorien ist allerdings nicht immer ganz trennscharf möglich, wie auf S. 34 beschrieben.

4.5 Ausblick

Noch immer ist die Meinung vorherrschend, dass die Pathogenität eines Erregers für die Schwere einer Infektion entscheidend ist. In den letzten Jahren hat zunehmend ein Paradigmenwechsel stattgefunden, dass demgegenüber ein angeborener Defekt der Immunität für die Entstehung einer Infektion die größere Rolle spielt. Die zugespitzte Hypothese postuliert, dass die meisten Menschen zumindest für einen Erreger einen selektiven Immundefekt mit Prädisposition zu schwerer Erkrankung aufweisen [6]. So werden bei bisher immungesunden Patienten Interferon-I Autoantikörper als Risikofaktor für eine schwere COVID-19 vermutet [96, 211]. Andererseits kann jedoch ein sehr virulenter Erreger auch eine „immunkompetente“ Person infizieren. Als Beispiel können hier PVL-positive *Staphylokokken* dienen, die durch ihre besondere Pathogenität auch bei „immungesunden“ Personen tiefe Abszesse oder nekrotisierende Pneumonien hervorrufen können [32, 212]. Vermutlich schließen sich beide Theorien daher nicht aus, da eine klinisch apparente Infektion sowohl durch einen besonders pathogenen Erreger als auch durch Defekte der angeborenen Immunität verursacht werden kann.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden wie bedeutungsvoll die Einleitung einer Immundefektdiagnostik beim Vorliegen von bereits *einer* schweren, lebensbedrohlichen oder atypischen Infektion durch sonst nicht als „opportunistisch“ angesehene Erreger ist, da deutlich mehr Menschen einen IEI aufweisen als bisher vermutet. Ebenso sollten vor allem Krankenhäuser, die keinen immunologischen Schwerpunkt haben, und niedergelassene Ärzte noch mehr darauf aufmerksam gemacht werden, dass bereits *eine* lebensbedrohliche Infektion Hinweis auf einen

Diskussion

Immundefekt sein kann und bei diesen Patienten eine immunologische Diagnostik eingeleitet werden sollte.

5. Zusammenfassung

Schwere Infektionen durch *S. pneumoniae*, *S. aureus* oder *P. aeruginosa* wurden bisher als idiopathische Infektionen betrachtet und nicht als Anzeichen für einen angeborenen Fehler der Immunität. In der hier beschriebenen Studie wurden 342 Patienten, die in den Jahren zwischen März 2008 und September 2015 auf Defekte in den TLR- und IL-1R-kontrollierten Signalwegen untersucht worden waren, anhand eines Fragebogens nachuntersucht. Die Rücklaufquote der entsendeten Fragebögen lag bei 313 Patienten, dies entspricht 92%. 235 Patienten litten an einer invasiven Infektion. Eine invasive bakterielle Infektion mit *S. pneumoniae*, *S. aureus* oder *P. aeruginosa* war bei 119 Patienten zu verzeichnen. Eine Diagnostik auf IEI wurde bei 74 Patienten bereits nach *einer* lebensbedrohlichen Infektion eingeleitet. Bei 13 Patienten der Kohorte konnten Defekte im durch Toll-like-/Interleukin-1-Rezeptoren kontrollierten kanonischen NF κ B-Signalweg molekulargenetisch diagnostiziert werden. Bei weiteren 21 Patienten konnten andere Immundefekte molekulargenetisch und bei einem Patienten die Phänokopie eines Immundefektes gesichert werden. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Einleitung einer Immundefektdiagnostik bereits beim Vorliegen *einer* schweren Infektion durch eines dieser Bakterien und nicht nur bei Infektionen durch als „opportunistisch“ angesehene Erreger. Dies sollte noch mehr bei Ärzten in außer-universitären Krankenhäusern, bei Ärzten in Krankenhäusern ohne immunologischen Schwerpunkt und bei niedergelassenen Ärzten implementiert werden.

6.Literaturverzeichnis

1. Casanova, J.L. and L. Abel, *The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations*. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2013. **14**: p. 215-43.
2. Andreano, E., U. D'Oro, R. Rappuoli, and O. Finco, *Vaccine Evolution and Its Application to Fight Modern Threats*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 1722.
3. Taylor, M.W., *The History of Immunology*, in *Viruses and Man: A History of Interactions*. 2014, Springer International Publishing: Cham. p. 77-99.
4. Kaufmann, S.H.E., *Immunology's Coming of Age*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 684.
5. Casanova, J.L. and L. Abel, *Lethal Infectious Diseases as Inborn Errors of Immunity: Toward a Synthesis of the Germ and Genetic Theories*. Annu Rev Pathol, 2021. **16**: p. 23-50.
6. Casanova, J.L., *Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(51): p. E7118-27.
7. Robert-Koch-Institut, *Wissenschaftliche Begründung zur Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge*. Epidemiologisches Bulletin Nr. 36, 2015: p. 377 - 92.
8. Berical, A.C., D. Harris, C.S. Dela Cruz, and J.D. Possick, *Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective*. Ann Am Thorac Soc, 2016. **13**(6): p. 933-44.
9. Von Bernuth, H. and S. Ehl, *Staphylokokkeninfektionen bei Patienten mit primären Immundefekten*. Kinder- und Jugendmedizin, 2008(2): p. 93-100.
10. Picard, C., H. von Bernuth, P. Ghandil, M. Chrabieh, O. Levy, P.D. Arkwright, D. McDonald, R.S. Geha, H. Takada, J.C. Krause, C.B. Creech, C.L. Ku, S. Ehl, L. Marodi, S. Al-Muhsen, S. Al-Hajjar, A. Al-Ghonaium, N.K. Day-Good, S.M. Holland, J.I. Gallin, H. Chapel, D.P. Speert, C. Rodriguez-Gallego, E. Colino, B.Z. Garty, C. Roifman, T. Hara, H. Yoshikawa, S. Nonoyama, J.

Literaturverzeichnis

- Domachowske, A.C. Issekutz, M. Tang, J. Smart, S.E. Zitnik, C. Hoarau, D.S. Kumararatne, A.J. Thrasher, E.G. Davies, C. Bethune, N. Sirvent, D. de Ricaud, Y. Camcioglu, J. Vasconcelos, M. Guedes, A.B. Vitor, C. Rodrigo, F. Almazan, M. Mendez, J.I. Arostegui, L. Alsina, C. Fortuny, J. Reichenbach, J.W. Verbsky, X. Bossuyt, R. Doffinger, L. Abel, A. Puel, and J.L. Casanova, *Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency*. *Medicine (Baltimore)*, 2010. **89**(6): p. 403-25.
11. Lovewell, R.R., Y.R. Patankar, and B. Berwin, *Mechanisms of phagocytosis and host clearance of Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014. **306**(7): p. L591-603.
12. Buvelot, H., K.M. Posfay-Barbe, P. Linder, J. Schrenzel, and K.-H. Krause, *Staphylococcus aureus, phagocyte NADPH oxidase and chronic granulomatous disease*. *FEMS Microbiology Reviews*, 2016. **41**(2): p. 139-157.
13. Boisson, B., *The genetic basis of pneumococcal and staphylococcal infections: inborn errors of human TLR and IL-1R immunity*. *Hum Genet*, 2020. **139**(6-7): p. 981-991.
14. Watson, D.A., D.M. Musher, J.W. Jacobson, and J. Verhoef, *A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery*. *Clin Infect Dis*, 1993. **17**(5): p. 913-24.
15. Suerbaum S., Burchard G.-D., Kaufmann S.H.E., and S. Th.F., *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Vol. 8. Auflage. 2016, Berlin-Heidelberg: Springer. 954.
16. Briles, D.E., J.C. Paton, R. Mukerji, E. Swiatlo, and M.J. Crain, *Pneumococcal Vaccines*. *Microbiol Spectr*, 2019. **7**(6).
17. O'Brien, K.L., L.J. Wolfson, J.P. Watt, E. Henkle, M. Deloria-Knoll, N. McCall, E. Lee, K. Mulholland, O.S. Levine, T. Cherian, Hib, and T. Pneumococcal Global Burden of Disease Study, *Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates*. *Lancet*, 2009. **374**(9693): p. 893-902.

Literaturverzeichnis

18. Tan, T.Q., *Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines*. Clin Microbiol Rev, 2012. **25**(3): p. 409-19.
19. Castro-Rodriguez, J.A., K. Abarca, and E. Forno, *Asthma and the Risk of Invasive Pneumococcal Disease: A Meta-analysis*. Pediatrics, 2020. **145**(1).
20. World-Health-Organization. *Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper—February 2019*. 2019 20.02.2021]; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310968/WER9408.pdf?ua=1>.
21. Centers-for-Disease-Control-and-Prevention, *Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2005. **54**(36): p. 893-7.
22. Robert-Koch-Institut. *Schutzimpfung gegen Pneumokokken*. 2020 20.02.2021]; Available from: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Pneumokokken/FAQ04.html>.
23. Harboe, Z.B., T. Dalby, D.M. Weinberger, T. Benfield, K. Molbak, H.C. Slotved, C.H. Suppli, H.B. Konradsen, and P. Valentiner-Branth, *Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality*. Clin Infect Dis, 2014. **59**(8): p. 1066-73.
24. Isaacman, D.J., E.D. McIntosh, and R.R. Reinert, *Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines*. Int J Infect Dis, 2010. **14**(3): p. e197-209.
25. Ogston, A., *Report upon Micro-Organisms in Surgical Diseases*. Br Med J, 1881. **1**(1054): p. 369 b2-375.
26. Lowy, F.D., *Staphylococcus aureus infections*. N Engl J Med, 1998. **339**(8): p. 520-32.

Literaturverzeichnis

27. Sakr, A., F. Bregeon, J.L. Mege, J.M. Rolain, and O. Blin, *Staphylococcus aureus Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections*. Front Microbiol, 2018. **9**: p. 2419.
28. Stark, D., A. Imhof, and M. Schneemann, [*Staphylococcus aureus bacteremia*]. Praxis (Bern 1994), 2014. **103**(7): p. 365-76.
29. David, M.Z. and R.S. Daum, *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic*. Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(3): p. 616-87.
30. Turner, N.A., B.K. Sharma-Kuinkel, S.A. Maskarinec, E.M. Eichenberger, P.P. Shah, M. Carugati, T.L. Holland, and V.G. Fowler, Jr., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an overview of basic and clinical research*. Nat Rev Microbiol, 2019. **17**(4): p. 203-218.
31. Moormeier, D.E. and K.W. Bayles, *Staphylococcus aureus biofilm: a complex developmental organism*. Mol Microbiol, 2017. **104**(3): p. 365-376.
32. Lina, G., Y. Piemont, F. Godail-Gamot, M. Bes, M.O. Peter, V. Gauduchon, F. Vandenesch, and J. Etienne, *Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia*. Clin Infect Dis, 1999. **29**(5): p. 1128-32.
33. Noll, I.E., T.; Abu Sin, M. *Antibiotikaresistenzen - Ein heterogenes Bild*. 2020; Available from:
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/211751/Antibiotikaresistenzen-Ein-heterogenes-Bild>.
34. Bundesministerium-für-Gesundheit. *MRSA*. 2020 [22.02.2021]; Available from:
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/%20praevention/gesundheitsgefahren/infektionskrankheiten/mrsa.html>.
35. Adam D., D.H.W., Link. H., Lode H., *Die Infektiologie*. Vol. 1. Auflage. 2003, Berlin Heidelberg: Springer. 1486.
36. Mulcahy, L.R., V.M. Isabella, and K. Lewis, *Pseudomonas aeruginosa biofilms in disease*. Microb Ecol, 2014. **68**(1): p. 1-12.

Literaturverzeichnis

37. Deutsche-Gesellschaft-für-pädiatrische-Infektiologie-e.V., *DGPI - Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. Vol. 7. 2018, Stuttgart Georg Thieme Verlag.
38. Chevalier, S., E. Bouffartigues, J. Bodilis, O. Maillot, O. Lesouhaitier, M.G.J. Feuilloley, N. Orange, A. Dufour, and P. Cornelis, *Structure, function and regulation of Pseudomonas aeruginosa porins*. FEMS Microbiol Rev, 2017. **41**(5): p. 698-722.
39. Williams, B.J., J. Dehnbostel, and T.S. Blackwell, *Pseudomonas aeruginosa: host defence in lung diseases*. Respirology, 2010. **15**(7): p. 1037-56.
40. Sainz-Mejias, M., I. Jurado-Martin, and S. McClean, *Understanding Pseudomonas aeruginosa-Host Interactions: The Ongoing Quest for an Efficacious Vaccine*. Cells, 2020. **9**(12).
41. Remington, T., N. Jahnke, and C. Harkensee, *Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **7**: p. CD005405.
42. Murphy, T.F., A.L. Brauer, K. Eschberger, P. Lobbins, L. Grove, X. Cai, and S. Sethi, *Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(8): p. 853-60.
43. Johansen, H.K., H.P. Hougen, S.J. Cryz, Jr., J. Rygaard, and N. Hoiby, *Vaccination promotes TH1-like inflammation and survival in chronic Pseudomonas aeruginosa pneumonia in rats*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(4 Pt 1): p. 1337-46.
44. Johansen, H.K. and P.C. Gotzsche, *Vaccines for preventing infection with Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(8): p. CD001399.
45. S. Farmand, U. Baumann, H. von Bernuth, M. Borte, S. Borte, K. Boztug, E. Förster-Waldl, K. Franke, P. Habermehl, F. Hauck, P. Kapaun, G. Klock, J. Liese, R. Marks, R. Müller, T. Niehues, U. Sack, I. Schulze, V. Schuster, K. Schwarz, H. Renz, K. Warnatz, T. Welte, T. Witte, S. Ehl. *Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“ - Abklärung von*

Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten –. 2017.

46. Tangye, S.G., W. Al-Herz, A. Bousfiha, T. Chatila, C. Cunningham-Rundles, A. Etzioni, J.L. Franco, S.M. Holland, C. Klein, T. Morio, H.D. Ochs, E. Oksenhendler, C. Picard, J. Puck, T.R. Torgerson, J.L. Casanova, and K.E. Sullivan, *Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee*. J Clin Immunol, 2020. **40**(1): p. 24-64.
47. Buccioli, G., E. Van Nieuwenhove, L. Moens, Y. Itan, and I. Meyts, *Whole exome sequencing in inborn errors of immunity: use the power but mind the limits*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2017. **17**(6): p. 421-430.
48. Tangye, S.G., W. Al-Herz, A. Bousfiha, C. Cunningham-Rundles, J.L. Franco, S.M. Holland, C. Klein, T. Morio, E. Oksenhendler, C. Picard, A. Puel, J. Puck, M.R.J. Seppanen, R. Somech, H.C. Su, K.E. Sullivan, T.R. Torgerson, and I. Meyts, *The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee*. J Clin Immunol, 2021.
49. Boyle, J.M. and R.H. Buckley, *Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States*. J Clin Immunol, 2007. **27**(5): p. 497-502.
50. McCusker, C., J. Upton, and R. Warrington, *Primary immunodeficiency*. Allergy Asthma Clin Immunol, 2018. **14**(Suppl 2): p. 61.
51. El-Helou, S.M., A.K. Biegner, S. Bode, S.R. Ehl, M. Heeg, M.E. Maccari, H. Ritterbusch, C. Speckmann, S. Rusch, R. Scheible, K. Warnatz, F. Atschekzei, R. Beider, D. Ernst, S. Gerschmann, A. Jablonka, G. Mielke, R.E. Schmidt, G. Schurmann, G. Sogkas, U.H. Baumann, C. Klemann, D. Viemann, H. von Bernuth, R. Kruger, L.G. Hanitsch, C.M. Scheibenbogen, K. Wittke, M.H. Albert, A. Eichinger, F. Hauck, C. Klein, A. Rack-Hoch, F.M. Sollinger, A. Avila, M. Borte, S. Borte, M. Fasshauer, A. Hauenherm, N. Kellner, A.H. Muller, A. Ulzen, P. Bader, S. Bakhtiar, J.Y. Lee, U. Hess, R. Schubert, S. Wolke, S. Zielen, S. Ghosh, H.J. Laws, J. Neubert, P.T. Oommen, M. Honig, A. Schulz, S. Steinmann, K. Schwarz, G. Duckers, B.

Literaturverzeichnis

- Lamers, V. Langemeyer, T. Niehues, S. Shai, D. Graf, C. Muglich, M.T. Schmalzing, E.C. Schwaneck, H.P. Tony, J. Dirks, G. Haase, J.G. Liese, H. Morbach, D. Foell, A. Hellige, H. Wittkowski, K. Masjosthusmann, M. Mohr, L. Geberzahn, C.M. Hedrich, C. Muller, A. Rosen-Wolff, J. Roesler, A. Zimmermann, U. Behrends, N. Rieber, U. Schauer, R. Handgretinger, U. Holzer, J. Henes, L. Kanz, C. Boesecke, J.K. Rockstroh, C. Schwarze-Zander, J.C. Wasmuth, D. Dilloo, B. Hulsmann, S. Schonberger, S. Schreiber, R. Zeuner, T. Ankeremann, P. von Bismarck, H.I. Huppertz, P. Kaiser-Labusch, J. Greil, D. Jakoby, A.E. Kulozik, M. Metzler, N. Naumann-Bartsch, B. Sobik, N. Graf, S. Heine, R. Kobbe, K. Lehmborg, I. Muller, F. Herrmann, G. Horneff, A. Klein, J. Peitz, N. Schmidt, S. Bielack, U. Gross-Wieltsch, C.F. Classen, J. Klasen, P. Deutz, D. Kamitz, L. Lassay, K. Tenbrock, N. Wagner, B. Bernbeck, B. Brummel, E. Lara-Villacanas, E. Munstermann, D.T. Schneider, N. Tietsch, M. Westkemper, M. Weiss, C. Kramm, I. Kuhnle, S. Kullmann, H. Girschick, C. Specker, E. Vinnemeier-Laubenthal, H. Haenicke, C. Schulz, L. Schweigerer, T.G. Muller, M. Stiefel, B.H. Belohradsky, V. Soetedjo, G. Kindle and B. Grimbacher, *The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012-2017)*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 1272.
52. Bousfiha, A.A., L. Jeddane, F. Ailal, I. Benhsaien, N. Mahlaoui, J.L. Casanova, and L. Abel, *Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought*. J Clin Immunol, 2013. **33**(1): p. 1-7.
53. Winkelstein, J.A., M.C. Marino, R.B. Johnston, Jr., J. Boyle, J. Curnutte, J.I. Gallin, H.L. Malech, S.M. Holland, H. Ochs, P. Quie, R.H. Buckley, C.B. Foster, S.J. Chanock, and H. Dickler, *Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients*. Medicine (Baltimore), 2000. **79**(3): p. 155-69.
54. van den Berg, J.M., E. van Koppen, A. Ahlin, B.H. Belohradsky, E. Bernatowska, L. Corbeel, T. Espanol, A. Fischer, M. Kurenko-Deptuch, R. Mouy, T. Petropoulou, J. Roesler, R. Seger, M.J. Stasia, N.H. Valerius, R.S. Weening, B. Wolach, D. Roos, and T.W. Kuijpers, *Chronic granulomatous disease: the European experience*. PLoS One, 2009. **4**(4): p. e5234.
55. Yel, L., *Selective IgA deficiency*. J Clin Immunol, 2010. **30**(1): p. 10-6.

Literaturverzeichnis

56. Arnold, D.E. and J.R. Heimall, *A Review of Chronic Granulomatous Disease*. *Adv Ther*, 2017. **34**(12): p. 2543-2557.
57. Bastard, P., J. Manry, J. Chen, J. Rosain, Y. Seeleuthner, O. AbuZaitun, L. Lorenzo, T. Khan, M. Hasek, N. Hernandez, B. Bigio, P. Zhang, R. Levy, S. Shrot, E.J.G. Reino, Y.S. Lee, S. Boucherit, M. Aubart, R. Gijssbers, V. Beziat, Z. Li, S. Pellegrini, F. Rozenberg, N. Marr, I. Meyts, B. Boisson, A. Cobat, J. Bustamante, Q. Zhang, E. Jouangy, L. Abel, R. Somech, J.L. Casanova, and S.Y. Zhang, *Herpes simplex encephalitis in a patient with a distinctive form of inherited IFNAR1 deficiency*. *J Clin Invest*, 2021. **131**(1).
58. Casanova, J.L. and L. Abel, *Primary immunodeficiencies: a field in its infancy*. *Science*, 2007. **317**(5838): p. 617-9.
59. Liston, A. and S. Humblet-Baron, *Inborn errors of immunity: single mutations unravel mechanisms of immune disease*. *Immunol Cell Biol*, 2019. **97**(4): p. 358-359.
60. Bruton, O.C., *Agammaglobulinemia*. *Pediatrics*, 1952. **9**(6): p. 722-8.
61. Shillitoe, B. and A. Gennery, *X-Linked Agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era*. *Clin Immunol*, 2017. **183**: p. 54-62.
62. Winkelstein, J.A., M.C. Marino, H.M. Lederman, S.M. Jones, K. Sullivan, A.W. Burks, M.E. Conley, C. Cunningham-Rundles, and H.D. Ochs, *X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients*. *Medicine (Baltimore)*, 2006. **85**(4): p. 193-202.
63. Vetrie, D., I. Vorechovsky, P. Sideras, J. Holland, A. Davies, F. Flinter, L. Hammarstrom, C. Kinnon, R. Levinsky, M. Bobrow, and et al., *The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases*. *Nature*, 1993. **361**(6409): p. 226-33.
64. Glanzmann, E. and P. Riniker, *[Essential lymphocytopenia; new clinical aspect of infant pathology]*. *Ann Paediatr*, 1950. **175**(1-2): p. 1-32.
65. Notarangelo, L.D., *Primary immunodeficiencies*. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S182-94.

Literaturverzeichnis

66. Fischer, A., L.D. Notarangelo, B. Neven, M. Cavazzana, and J.M. Puck, *Severe combined immunodeficiencies and related disorders*. Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15061.
67. Shai, S., R. Perez-Becker, O. Andres, S. Bakhtiar, U. Bauman, H. von Bernuth, C.F. Classen, G. Duckers, S.M. El-Helou, A. Gangfuss, S. Ghosh, B. Grimbacher, F. Hauck, M. Hoenig, R.A. Husain, G. Kindle, F. Kipfmüller, C. Klemann, R. Krüger, E. Lainka, K. Lehmborg, F. Lohrmann, H. Morbach, N. Naumann-Bartsch, P.T. Oommen, A. Schulz, K. Seidemann, C. Speckmann, K.W. Sykora, R. von Kries, and T. Niehues, *Incidence of SCID in Germany from 2014 to 2015 an ESPED* Survey on Behalf of the API*** Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (German Paediatric Surveillance Unit) ** Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie*. J Clin Immunol, 2020. **40**(5): p. 708-717.
68. Gennery, A.R., M.A. Slatter, L. Grandin, P. Taupin, A.J. Cant, P. Veys, P.J. Amrolia, H.B. Gaspar, E.G. Davies, W. Friedrich, M. Hoenig, L.D. Notarangelo, E. Mazzolari, F. Porta, R.G. Bredius, A.C. Lankester, N.M. Wulffraat, R. Seger, T. Gungor, A. Fasth, P. Sedlacek, B. Neven, S. Blanche, A. Fischer, M. Cavazzana-Calvo, P. Landais, B. Inborn Errors Working Party of the European Group for, T. Marrow, and I. European Society for, *Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better?* J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(3): p. 602-10 e1-11.
69. Bonilla, F.A., D.A. Khan, Z.K. Ballas, J. Chinen, M.M. Frank, J.T. Hsu, M. Keller, L.J. Kobrynski, H.D. Komarow, B. Mazer, R.P. Nelson, Jr., J.S. Orange, J.M. Routes, W.T. Shearer, R.U. Sorensen, J.W. Verbsky, D.I. Bernstein, J. Blessing-Moore, D. Lang, R.A. Nicklas, J. Oppenheimer, J.M. Portnoy, C.R. Randolph, D. Schuller, S.L. Spector, S. Tilles, D. Wallace, r.t.A.A.o.A.A. Joint Task Force on Practice Parameters, Immunology, A. the American College of Allergy, Immunology, A. the Joint Council of Allergy, and Immunology, *Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **136**(5): p. 1186-205 e1-78.

Literaturverzeichnis

70. Aiuti, A., M.G. Roncarolo, and L. Naldini, *Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products*. EMBO Mol Med, 2017. **9**(6): p. 737-740.
71. Chan, K. and J.M. Puck, *Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **115**(2): p. 391-8.
72. McGhee, S.A., E.R. Stiehm, M. Cowan, P. Krogstad, and E.R. McCabe, *Two-tiered universal newborn screening strategy for severe combined immunodeficiency*. Mol Genet Metab, 2005. **86**(4): p. 427-30.
73. Verbsky, J.W., M.W. Baker, W.J. Grossman, M. Hintermeyer, T. Dasu, B. Bonacci, S. Reddy, D. Margolis, J. Casper, M. Gries, K. Desantes, G.L. Hoffman, C.D. Brokopp, C.M. Seroogy, and J.M. Routes, *Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011)*. J Clin Immunol, 2012. **32**(1): p. 82-8.
74. Gemeinsamer-Bundesausschuss. *Kinder-Richtlinie: Screening von Neugeborenen zur Früherkennung von SCID*. 2019; Available from: <https://www.g-ba.de/beschluesse/3586/>.
75. Gizewska, M., K. Durda, T. Winter, I. Ostrowska, M. Oltarzewski, J. Klein, O. Blankenstein, H. Romanowska, E. Krzywinska-Zdeb, M.F. Patalan, E. Bartkowiak, N. Szczerba, S. Seiberling, B. Birkenfeld, M. Nauck, H. von Bernuth, C. Meisel, E.A. Bernatowska, M. Walczak, and M. Pac, *Newborn Screening for SCID and Other Severe Primary Immunodeficiency in the Polish-German Transborder Area: Experience From the First 14 Months of Collaboration*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 1948.
76. Puck, J.M., *Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia*. Immunol Rev, 2019. **287**(1): p. 241-252.
77. Bridges, R.A., H. Berendes, and R.A. Good, *A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome*. AMA J Dis Child, 1959. **97**(4): p. 387-408.

78. Seger, R.A., *Advances in the diagnosis and treatment of chronic granulomatous disease*. *Curr Opin Hematol*, 2011. **18**(1): p. 36-41.
79. Marciano, B.E., C. Spalding, A. Fitzgerald, D. Mann, T. Brown, S. Osgood, L. Yockey, D.N. Darnell, L. Barnhart, J. Daub, L. Boris, A.P. Rump, V.L. Anderson, C. Haney, D.B. Kuhns, S.D. Rosenzweig, C. Kelly, A. Zelazny, T. Mason, S.S. DeRavin, E. Kang, J.I. Gallin, H.L. Malech, K.N. Olivier, G. Uzel, A.F. Freeman, T. Heller, C.S. Zerbe, and S.M. Holland, *Common severe infections in chronic granulomatous disease*. *Clin Infect Dis*, 2015. **60**(8): p. 1176-83.
80. Chiesa, R., J. Wang, H.J. Blok, S. Hazelaar, B. Neven, D. Moshous, A. Schulz, M. Hoenig, F. Hauck, A. Al Seraihy, J. Gozdzik, P. Ljungman, C.A. Lindemans, J.F. Fernandes, K. Kalwak, B. Strahm, U. Schanz, P. Sedlacek, K.W. Sykora, S. Aksoylar, F. Locatelli, P. Stepensky, R. Wynn, S.H. Lum, M. Zecca, F. Porta, M. Taskinen, B. Gibson, S. Matthes, M. Karakukcu, M. Hauri-Hohl, P. Veys, A.R. Gennery, G. Lucchini, M. Felber, M.H. Albert, D. Balashov, A. Lankester, T. Gungor, and M.A. Slatter, *Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: a study of 712 children and adults*. *Blood*, 2020. **136**(10): p. 1201-1211.
81. Seger, R.A., T. Gungor, B.H. Belohradsky, S. Blanche, P. Bordigoni, P. Di Bartolomeo, T. Flood, P. Landais, S. Muller, H. Ozsahin, J.H. Passwell, F. Porta, S. Slavin, N. Wulffraat, F. Zintl, A. Nagler, A. Cant, and A. Fischer, *Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000*. *Blood*, 2002. **100**(13): p. 4344-50.
82. Dedieu, C., M.H. Albert, N. Mahlaoui, F. Hauck, C. Hedrich, U. Baumann, K. Warnatz, J. Roesler, C. Speckmann, J. Schulte, A. Fischer, S. Blanche, H. von Bernuth, and J.S. Kuhl, *Outcome of chronic granulomatous disease - Conventional treatment vs stem cell transplantation*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020.

Literaturverzeichnis

83. Casanova, J.L., E. Jouanguy, S. Lamhamedi, S. Blanche, and A. Fischer, *Immunological conditions of children with BCG disseminated infection*. Lancet, 1995. **346**(8974): p. 581.
84. Bustamante, J., *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries*. Hum Genet, 2020. **139**(6-7): p. 993-1000.
85. Zwerling, A., M.A. Behr, A. Verma, T.F. Brewer, D. Menzies, and M. Pai, *The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices*. PLoS Med, 2011. **8**(3): p. e1001012.
86. Pöyhönen, L., J. Bustamante, J.L. Casanova, E. Jouanguy, and Q. Zhang, *Life-Threatening Infections Due to Live-Attenuated Vaccines: Early Manifestations of Inborn Errors of Immunity*. J Clin Immunol, 2019. **39**(4): p. 376-390.
87. Doffinger, R., E. Jouanguy, F. Altare, P. Wood, T. Shirakawa, F. Novelli, D. Lammas, D. Kumararatne, and J.L. Casanova, *Inheritable defects in interleukin-12- and interferon-gamma-mediated immunity and the TH1/TH2 paradigm in man*. Allergy, 1999. **54**(5): p. 409-12.
88. Jouanguy, E., F. Altare, S. Lamhamedi, P. Revy, J.F. Emile, M. Newport, M. Levin, S. Blanche, E. Seboun, A. Fischer, and J.L. Casanova, *Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection*. N Engl J Med, 1996. **335**(26): p. 1956-61.
89. Dupuis, S., E. Jouanguy, S. Al-Hajjar, C. Fieschi, I.Z. Al-Mohsen, S. Al-Jumaah, K. Yang, A. Chappier, C. Eidenschenk, P. Eid, A. Al Ghoniaim, H. Tufenkeji, H. Frayha, S. Al-Gazlan, H. Al-Rayes, R.D. Schreiber, I. Gresser, and J.L. Casanova, *Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency*. Nat Genet, 2003. **33**(3): p. 388-91.
90. Casrouge, A., S.Y. Zhang, C. Eidenschenk, E. Jouanguy, A. Puel, K. Yang, A. Alcais, C. Picard, N. Mahfoufi, N. Nicolas, L. Lorenzo, S. Plancoulaine, B. Senechal, F. Geissmann, K. Tabeta, K. Hoebe, X. Du, R.L. Miller, B. Heron, C. Mignot, T.B. de Villemeur, P. Lebon, O. Dulac, F. Rozenberg, B. Beutler, M.

- Tardieu, L. Abel, and J.L. Casanova, *Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency*. *Science*, 2006. **314**(5797): p. 308-12.
91. Zhang, S.Y., E. Jouanguy, S. Ugolini, A. Smahi, G. Elain, P. Romero, D. Segal, V. Sancho-Shimizu, L. Lorenzo, A. Puel, C. Picard, A. Chapgier, S. Plancoulaine, M. Titeux, C. Cognet, H. von Bernuth, C.L. Ku, A. Casrouge, X.X. Zhang, L. Barreiro, J. Leonard, C. Hamilton, P. Lebon, B. Heron, L. Vallee, L. Quintana-Murci, A. Hovnanian, F. Rozenberg, E. Vivier, F. Geissmann, M. Tardieu, L. Abel, and J.L. Casanova, *TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis*. *Science*, 2007. **317**(5844): p. 1522-7.
92. Perez de Diego, R., V. Sancho-Shimizu, L. Lorenzo, A. Puel, S. Plancoulaine, C. Picard, M. Herman, A. Cardon, A. Durandy, J. Bustamante, S. Vallabhapurapu, J. Bravo, K. Warnatz, Y. Chaix, F. Cascarrigny, P. Lebon, F. Rozenberg, M. Karin, M. Tardieu, S. Al-Muhsen, E. Jouanguy, S.Y. Zhang, L. Abel, and J.L. Casanova, *Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis*. *Immunity*, 2010. **33**(3): p. 400-11.
93. Sancho-Shimizu, V., R. Perez de Diego, L. Lorenzo, R. Halwani, A. Alangari, E. Israelsson, S. Fabrega, A. Cardon, J. Maluenda, M. Tatematsu, F. Mahvelati, M. Herman, M. Ciancanelli, Y. Guo, Z. AlSum, N. Alkhamis, A.S. Al-Makadma, A. Ghadiri, S. Boucherit, S. Plancoulaine, C. Picard, F. Rozenberg, M. Tardieu, P. Lebon, E. Jouanguy, N. Rezaei, T. Seya, M. Matsumoto, D. Chaussabel, A. Puel, S.Y. Zhang, L. Abel, S. Al-Muhsen, and J.L. Casanova, *Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency*. *J Clin Invest*, 2011. **121**(12): p. 4889-902.
94. Herman, M., M. Ciancanelli, Y.H. Ou, L. Lorenzo, M. Klaudel-Dreszler, E. Pauwels, V. Sancho-Shimizu, R. Perez de Diego, A. Abhyankar, E. Israelsson, Y. Guo, A. Cardon, F. Rozenberg, P. Lebon, M. Tardieu, E. Heropolitanska-Pliszka, D. Chaussabel, M.A. White, L. Abel, S.Y. Zhang, and J.L. Casanova, *Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood*. *J Exp Med*, 2012. **209**(9): p. 1567-82.

95. Andersen, L.L., N. Mork, L.S. Reinert, E. Kofod-Olsen, R. Narita, S.E. Jorgensen, K.A. Skipper, K. Honing, H.H. Gad, L. Ostergaard, T.F. Orntoft, V. Hornung, S.R. Paludan, J.G. Mikkelsen, T. Fujita, M. Christiansen, R. Hartmann, and T.H. Mogensen, *Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis*. *J Exp Med*, 2015. **212**(9): p. 1371-9.
96. Zhang, Q., P. Bastard, Z. Liu, J. Le Pen, M. Moncada-Velez, J. Chen, M. Ogishi, I.K.D. Sabli, S. Hodeib, C. Korol, J. Rosain, K. Bilguvar, J. Ye, A. Bolze, B. Bigio, R. Yang, A.A. Arias, Q. Zhou, Y. Zhang, F. Onodi, S. Korniotis, L. Karpf, Q. Philippot, M. Chbihi, L. Bonnet-Madin, K. Dorgham, N. Smith, W.M. Schneider, B.S. Razooky, H.H. Hoffmann, E. Michailidis, L. Moens, J.E. Han, L. Lorenzo, L. Bizien, P. Meade, A.L. Neehus, A.C. Ugurbil, A. Corneau, G. Kerner, P. Zhang, F. Rapaport, Y. Seeleuthner, J. Manry, C. Masson, Y. Schmitt, A. Schluter, T. Le Voyer, T. Khan, J. Li, J. Fellay, L. Roussel, M. Shahrooei, M.F. Alosaimi, D. Mansouri, H. Al-Saud, F. Al-Mulla, F. Almourfi, S.Z. Al-Muhsen, F. Alsohime, S. Al Turki, R. Hasanato, D. van de Beek, A. Biondi, L.R. Bettini, M. D'Angio, P. Bonfanti, L. Imberti, A. Sottini, S. Paghera, E. Quiros-Roldan, C. Rossi, A.J. Oler, M.F. Tompkins, C. Alba, I. Vandernoot, J.C. Goffard, G. Smits, I. Migeotte, F. Haerynck, P. Soler-Palacin, A. Martin-Nalda, R. Colobran, P.E. Morange, S. Keles, F. Colkesen, T. Ozcelik, K.K. Yasar, S. Senoglu, S.N. Karabela, C. Rodriguez-Gallego, G. Novelli, S. Hraiech, Y. Tandjaoui-Lambiotte, X. Duval, C. Laouenan, C.-S. Clinicians, C. Clinicians, C.G. Imagine, C.C.S.G. French, V.C.C. Co, U.M.C.C.-B. Amsterdam, C.H.G. Effort, N.-U.T.C.I. Group, A.L. Snow, C.L. Dalgard, J.D. Milner, D.C. Vinh, T.H. Mogensen, N. Marr, A.N. Spaan, B. Boisson, S. Boisson-Dupuis, J. Bustamante, A. Puel, M.J. Ciancanelli, I. Meyts, T. Maniatis, V. Soumelis, A. Amara, M. Nussenzweig, A. Garcia-Sastre, F. Krammer, A. Pujol, D. Duffy, R.P. Lifton, S.Y. Zhang, G. Gorochov, V. Beziat, E. Jouanguy, V. Sancho-Shimizu, C.M. Rice, L. Abel, L.D. Notarangelo, A. Cobat, H.C. Su and J.L. Casanova, *Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19*. *Science*, 2020. **370**(6515).

Literaturverzeichnis

97. Zhang, S.Y., *Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity*. Hum Genet, 2020. **139**(6-7): p. 911-918.
98. Picard, C., A. Puel, J. Bustamante, C.L. Ku, and J.L. Casanova, *Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2003. **3**(6): p. 451-9.
99. Ingels, H.A., *Recurrent invasive pneumococcal disease in children--host factors and vaccination response*. Dan Med J, 2015. **62**(7).
100. Bisno, A.L. and J.C. Freeman, *The syndrome of asplenia, pneumococcal sepsis, and disseminated intravascular coagulation*. Ann Intern Med, 1970. **72**(3): p. 389-93.
101. Thong, Y.H., D.A. Simpson, and H.J. Muller-Eberhard, *Homozygous deficiency of the second component of complement presenting with recurrent bacterial meningitis*. Arch Dis Child, 1980. **55**(6): p. 471-3.
102. Gelfand, E.W., C.P. Rao, J.O. Minta, T. Ham, D.B. Purkall, and S. Ruddy, *Inherited deficiency of properdin and C2 in a patient with recurrent bacteremia*. Am J Med, 1987. **82**(3 Spec No): p. 671-5.
103. Sullivan, K.E. and J.A. Winkelstein, *Genetically determined deficiencies of the complement system*. Pediatr Allergy Immunol, 1992. **3**(3): p. 97-109.
104. Ohga, S., K. Okada, T. Asahi, K. Ueda, Y. Sakiyama, and S. Matsumoto, *Recurrent pneumococcal meningitis in a patient with transient IgG subclass deficiency*. Acta Paediatr Jpn, 1995. **37**(2): p. 196-200.
105. Peters, T.R., D.E. Brumbaugh, A.R. Lawton, and J.E. Crowe, Jr., *Recurrent pneumococcal arthritis as the presenting manifestation of X-linked agammaglobulinemia*. Clin Infect Dis, 2000. **31**(5): p. 1287-8.
106. Totan, M., *Recurrent pneumococcal meningitis in homozygous C3 deficiency*. Indian J Pediatr, 2002. **69**(7): p. 625-6.
107. Picard, C., A. Puel, M. Bonnet, C.L. Ku, J. Bustamante, K. Yang, C. Soudais, S. Dupuis, J. Feinberg, C. Fieschi, C. Elbim, R. Hitchcock, D. Lammas, G.

Literaturverzeichnis

- Davies, A. Al-Ghonaïum, H. Al-Rayes, S. Al-Jumaah, S. Al-Hajjar, I.Z. Al-Mohsen, H.H. Frayha, R. Rucker, T.R. Hawn, A. Aderem, H. Tufenkeji, S. Haraguchi, N.K. Day, R.A. Good, M.A. Gougerot-Pocidalò, A. Ozinsky, and J.L. Casanova, *Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency*. *Science*, 2003. **299**(5615): p. 2076-9.
108. von Bernuth, H., C. Picard, Z. Jin, R. Pankla, H. Xiao, C.L. Ku, M. Chrabieh, I.B. Mustapha, P. Ghandil, Y. Camcioglu, J. Vasconcelos, N. Sirvent, M. Guedes, A.B. Vitor, M.J. Herrero-Mata, J.I. Arostegui, C. Rodrigo, L. Alsina, E. Ruiz-Ortiz, M. Juan, C. Fortuny, J. Yague, J. Anton, M. Pascal, H.H. Chang, L. Janniere, Y. Rose, B.Z. Garty, H. Chapel, A. Issekutz, L. Marodi, C. Rodriguez-Gallego, J. Banchereau, L. Abel, X. Li, D. Chaussabel, A. Puel, and J.L. Casanova, *Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency*. *Science*, 2008. **321**(5889): p. 691-6.
109. Gaschignard, J., C. Levy, M. Chrabieh, B. Boisson, C. Bost-Bru, S. Dager, F. Dubos, P. Durand, J. Gaudelus, D. Gendrel, C. Gras Le Guen, E. Grimprel, G. Guyon, C. Jeudy, E. Jeziorski, F. Leclerc, P.L. Leger, F. Lesage, M. Lorrot, I. Pellier, D. Pinquier, L. de Pontual, P. Sachs, C. Thomas, P. Tissieres, F.V. Valla, P. Desprez, V. Fremeaux-Bacchi, E. Varon, X. Bossuyt, R. Cohen, L. Abel, J.L. Casanova, A. Puel, and C. Picard, *Invasive pneumococcal disease in children can reveal a primary immunodeficiency*. *Clin Infect Dis*, 2014. **59**(2): p. 244-51.
110. De, S., F. Karim, E. Kiessu, L. Cushing, L.L. Lin, P. Ghandil, C. Hoarau, J.L. Casanova, A. Puel, and V.R. Rao, *Mechanism of dysfunction of human variants of the IRAK4 kinase and a role for its kinase activity in interleukin-1 receptor signaling*. *J Biol Chem*, 2018. **293**(39): p. 15208-15220.
111. Barton, J.C., J.C. Barton, L.F. Bertoli, and R.T. Acton, *Characterization of adult patients with IgG subclass deficiency and subnormal IgG2*. *PLoS One*, 2020. **15**(10): p. e0240522.
112. Rigby, K.M. and F.R. DeLeo, *Neutrophils in innate host defense against Staphylococcus aureus infections*. *Semin Immunopathol*, 2012. **34**(2): p. 237-59.

Literaturverzeichnis

113. Howard, M.W., R.G. Strauss, and R.B. Johnston, Jr., *Infections in patients with neutropenia*. Am J Dis Child, 1977. **131**(7): p. 788-90.
114. Niethammer, D., U. Dieterle, E. Kleihauer, A. Wildfeuer, O. Haferkamp, and W.H. Hitzig, *An inherited defect in granulocyte function: impaired chemotaxis, phagocytosis and intracellular killing of microorganisms*. Helv Paediatr Acta, 1976. **30**(6): p. 537-41.
115. Das, J., A. Sharma, A. Jindal, V. Aggarwal, and A. Rawat, *Leukocyte adhesion defect: Where do we stand circa 2019?* Genes Dis, 2020. **7**(1): p. 107-114.
116. Puel, A., C. Picard, M. Lorrot, C. Pons, M. Chrabieh, L. Lorenzo, M. Mamani-Matsuda, E. Jouanguy, D. Gendrel, and J.L. Casanova, *Recurrent staphylococcal cellulitis and subcutaneous abscesses in a child with autoantibodies against IL-6*. J Immunol, 2008. **180**(1): p. 647-54.
117. Picard, C., J.L. Casanova, and A. Puel, *Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IkkappaBalpha deficiency*. Clin Microbiol Rev, 2011. **24**(3): p. 490-7.
118. Korkmaz, B., G.H. Caughey, I. Chapple, F. Gauthier, J. Hirschfeld, D.E. Jenne, R. Kettritz, G. Lalmanach, A.S. Lamort, C. Lauritzen, M. Legowska, A. Lesner, S. Marchand-Adam, S.J. McKaig, C. Moss, J. Pedersen, H. Roberts, A. Schreiber, S. Seren, and N.S. Thakker, *Therapeutic targeting of cathepsin C: from pathophysiology to treatment*. Pharmacol Ther, 2018. **190**: p. 202-236.
119. Davis, S.D., J. Schaller, and R.J. Wedgwood, *Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses*. Lancet, 1966. **1**(7445): p. 1013-5.
120. Minegishi, Y., M. Saito, S. Tsuchiya, I. Tsuge, H. Takada, T. Hara, N. Kawamura, T. Ariga, S. Pasic, O. Stojkovic, A. Metin, and H. Karasuyama, *Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome*. Nature, 2007. **448**(7157): p. 1058-62.
121. Puel, A. and J.L. Casanova, *The nature of human IL-6*. J Exp Med, 2019. **216**(9): p. 1969-1971.

Literaturverzeichnis

122. Andrews, T. and K.E. Sullivan, *Infections in patients with inherited defects in phagocytic function*. Clin Microbiol Rev, 2003. **16**(4): p. 597-621.
123. Janeway, C.A., Jr., *Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 1989. **54 Pt 1**: p. 1-13.
124. Lemaitre, B., E. Nicolas, L. Michaut, J.M. Reichhart, and J.A. Hoffmann, *The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults*. Cell, 1996. **86**(6): p. 973-83.
125. Medzhitov, R., P. Preston-Hurlburt, and C.A. Janeway, Jr., *A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity*. Nature, 1997. **388**(6640): p. 394-7.
126. Kawai, T. and S. Akira, *The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors*. Nat Immunol, 2010. **11**(5): p. 373-84.
127. Fitzgerald, K.A. and J.C. Kagan, *Toll-like Receptors and the Control of Immunity*. Cell, 2020. **180**(6): p. 1044-1066.
128. Lotze, M.T., H.J. Zeh, A. Rubartelli, L.J. Sparvero, A.A. Amoscato, N.R. Washburn, M.E. Devera, X. Liang, M. Tor, and T. Billiar, *The grateful dead: damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity*. Immunol Rev, 2007. **220**: p. 60-81.
129. Luo, L., R.M. Lucas, L. Liu, and J.L. Stow, *Signalling, sorting and scaffolding adaptors for Toll-like receptors*. J Cell Sci, 2019. **133**(5).
130. Tartey, S. and O. Takeuchi, *Pathogen recognition and Toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells*. Int Rev Immunol, 2017. **36**(2): p. 57-73.
131. Ozinsky, A., D.M. Underhill, J.D. Fontenot, A.M. Hajjar, K.D. Smith, C.B. Wilson, L. Schroeder, and A. Aderem, *The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(25): p. 13766-71.
132. Wyllie, D.H., E. Kiss-Toth, A. Visintin, S.C. Smith, S. Boussouf, D.M. Segal, G.W. Duff, and S.K. Dower, *Evidence for an accessory protein function for*

- Toll-like receptor 1 in anti-bacterial responses.* J Immunol, 2000. **165**(12): p. 7125-32.
133. Reuven, E.M., A. Fink, and Y. Shai, *Regulation of innate immune responses by transmembrane interactions: lessons from the TLR family.* Biochim Biophys Acta, 2014. **1838**(6): p. 1586-93.
134. Balka, K.R. and D. De Nardo, *Understanding early TLR signaling through the Myddosome.* J Leukoc Biol, 2019. **105**(2): p. 339-351.
135. Blasius, A.L. and B. Beutler, *Intracellular toll-like receptors.* Immunity, 2010. **32**(3): p. 305-15.
136. Lord, K.A., B. Hoffman-Liebermann, and D.A. Liebermann, *Nucleotide sequence and expression of a cDNA encoding MyD88, a novel myeloid differentiation primary response gene induced by IL6.* Oncogene, 1990. **5**(7): p. 1095-7.
137. Yamamoto, M., S. Sato, K. Mori, K. Hoshino, O. Takeuchi, K. Takeda, and S. Akira, *Cutting edge: a novel Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter that preferentially activates the IFN-beta promoter in the Toll-like receptor signaling.* J Immunol, 2002. **169**(12): p. 6668-72.
138. Loiarro, M., G. Gallo, N. Fanto, R. De Santis, P. Carminati, V. Ruggiero, and C. Sette, *Identification of critical residues of the MyD88 death domain involved in the recruitment of downstream kinases.* J Biol Chem, 2009. **284**(41): p. 28093-103.
139. Flannery, S. and A.G. Bowie, *The interleukin-1 receptor-associated kinases: critical regulators of innate immune signalling.* Biochem Pharmacol, 2010. **80**(12): p. 1981-91.
140. Su, L.C., W.D. Xu, and A.F. Huang, *IRAK family in inflammatory autoimmune diseases.* Autoimmun Rev, 2020. **19**(3): p. 102461.
141. Motshwene, P.G., M.C. Moncrieffe, J.G. Grossmann, C. Kao, M. Ayaluru, A.M. Sandercock, C.V. Robinson, E. Latz, and N.J. Gay, *An oligomeric signaling*

- platform formed by the Toll-like receptor signal transducers MyD88 and IRAK-4*. J Biol Chem, 2009. **284**(37): p. 25404-11.
142. Doyle, S., S. Vaidya, R. O'Connell, H. Dadgostar, P. Dempsey, T. Wu, G. Rao, R. Sun, M. Haberland, R. Modlin, and G. Cheng, *IRF3 mediates a TLR3/TLR4-specific antiviral gene program*. Immunity, 2002. **17**(3): p. 251-63.
143. Zonana, J., M.E. Elder, L.C. Schneider, S.J. Orlow, C. Moss, M. Golabi, S.K. Shapira, P.A. Farndon, D.W. Wara, S.A. Emmal, and B.M. Ferguson, *A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO)*. Am J Hum Genet, 2000. **67**(6): p. 1555-62.
144. Jain, A., C.A. Ma, S. Liu, M. Brown, J. Cohen, and W. Strober, *Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohidrotic ectodermal dysplasia*. Nat Immunol, 2001. **2**(3): p. 223-8.
145. Doffinger, R., A. Smahi, C. Bessia, F. Geissmann, J. Feinberg, A. Durandy, C. Bodemer, S. Kenwrick, S. Dupuis-Girod, S. Blanche, P. Wood, S.H. Rabia, D.J. Headon, P.A. Overbeek, F. Le Deist, S.M. Holland, K. Belani, D.S. Kumararatne, A. Fischer, R. Shapiro, M.E. Conley, E. Reimund, H. Kalhoff, M. Abinun, A. Munnich, A. Israel, G. Courtois, and J.L. Casanova, *X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling*. Nat Genet, 2001. **27**(3): p. 277-85.
146. Courtois, G., A. Smahi, J. Reichenbach, R. Doffinger, C. Cancrini, M. Bonnet, A. Puel, C. Chable-Bessia, S. Yamaoka, J. Feinberg, S. Dupuis-Girod, C. Bodemer, S. Livadiotti, F. Novelli, P. Rossi, A. Fischer, A. Israel, A. Munnich, F. Le Deist, and J.L. Casanova, *A hypermorphic IkappaBalpHa mutation is associated with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia and T cell immunodeficiency*. J Clin Invest, 2003. **112**(7): p. 1108-15.
147. Lahtela, J., H.O. Nousiainen, V. Stefanovic, J. Tallila, H. Viskari, R. Karikoski, M. Gentile, C. Saloranta, T. Varilo, R. Salonen, and M. Kestila, *Mutant CHUK and severe fetal encasement malformation*. N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1631-7.

148. Boisson, B., E. Laplantine, C. Prando, S. Giliani, E. Israelsson, Z. Xu, A. Abhyankar, L. Israel, G. Trevejo-Nunez, D. Bogunovic, A.M. Cepika, D. MacDuff, M. Chrabieh, M. Hubeau, F. Bajolle, M. Debre, E. Mazzolari, D. Vairo, F. Agou, H.W. Virgin, X. Bossuyt, C. Rambaud, F. Facchetti, D. Bonnet, P. Quartier, J.C. Fournet, V. Pascual, D. Chaussabel, L.D. Notarangelo, A. Puel, A. Israel, J.L. Casanova, and C. Picard, *Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency*. Nat Immunol, 2012. **13**(12): p. 1178-86.
149. Snow, A.L., W. Xiao, J.R. Stinson, W. Lu, B. Chaigne-Delalande, L. Zheng, S. Pittaluga, H.F. Matthews, R. Schmitz, S. Jhavar, S. Kuchen, L. Kardava, W. Wang, I.T. Lamborn, H. Jing, M. Raffeld, S. Moir, T.A. Fleisher, L.M. Staudt, H.C. Su, and M.J. Lenardo, *Congenital B cell lymphocytosis explained by novel germline CARD11 mutations*. J Exp Med, 2012. **209**(12): p. 2247-61.
150. Jabara, H.H., T. Ohsumi, J. Chou, M.J. Massaad, H. Benson, A. Megarbane, E. Chouery, R. Mikhael, O. Gorka, A. Gewies, P. Portales, T. Nakayama, H. Hosokawa, P. Revy, H. Herrod, F. Le Deist, G. Lefranc, J. Ruland, and R.S. Geha, *A homozygous mucosa-associated lymphoid tissue 1 (MALT1) mutation in a family with combined immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **132**(1): p. 151-8.
151. Pannicke, U., B. Baumann, S. Fuchs, P. Henneke, A. Rensing-Ehl, M. Rizzi, A. Janda, K. Hese, M. Schlesier, K. Holzmann, S. Borte, C. Laux, E.M. Rump, A. Rosenberg, T. Zelinski, H. Schrezenmeier, T. Wirth, S. Ehl, M.L. Schroeder, and K. Schwarz, *Deficiency of innate and acquired immunity caused by an IKBKB mutation*. N Engl J Med, 2013. **369**(26): p. 2504-14.
152. Fliegau, M., V.L. Bryant, N. Frede, C. Slade, S.T. Woon, K. Lehnert, S. Winzer, A. Bulashevskaya, T. Scerri, E. Leung, A. Jordan, B. Keller, E. de Vries, H. Cao, F. Yang, A.A. Schaffer, K. Warnatz, P. Browett, J. Douglass, R.V. Ameratunga, J.W. van der Meer, and B. Grimbacher, *Haploinsufficiency of the NF-kappaB1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency*. Am J Hum Genet, 2015. **97**(3): p. 389-403.

153. Zhou, Q., H. Wang, D.M. Schwartz, M. Stoffels, Y.H. Park, Y. Zhang, D. Yang, E. Demirkaya, M. Takeuchi, W.L. Tsai, J.J. Lyons, X. Yu, C. Ouyang, C. Chen, D.T. Chin, K. Zaal, S.C. Chandrasekharappa, E.P. Hanson, Z. Yu, J.C. Mullikin, S.A. Hasni, I.E. Wertz, A.K. Ombrello, D.L. Stone, P. Hoffmann, A. Jones, B.K. Barham, H.L. Leavis, A. van Royen-Kerkof, C. Sibley, E.D. Batu, A. Gul, R.M. Siegel, M. Boehm, J.D. Milner, S. Ozen, M. Gadina, J. Chae, R.M. Laxer, D.L. Kastner, and I. Aksentijevich, *Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease*. Nat Genet, 2016. **48**(1): p. 67-73.
154. Della Mina, E., A. Borghesi, H. Zhou, S. Bougarn, S. Boughorbel, L. Israel, I. Meloni, M. Chrabieh, Y. Ling, Y. Itan, A. Renieri, I. Mazzucchelli, S. Basso, P. Pavone, R. Falsaperla, R. Ciccone, R.M. Cerbo, M. Stronati, C. Picard, O. Zuffardi, L. Abel, D. Chaussabel, N. Marr, X. Li, J.L. Casanova, and A. Puel, *Inherited human IRAK-1 deficiency selectively impairs TLR signaling in fibroblasts*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. **114**(4): p. E514-E523.
155. Scott, O. and C.M. Roifman, *NF-kappaB pathway and the Goldilocks principle: Lessons from human disorders of immunity and inflammation*. J Allergy Clin Immunol, 2019. **143**(5): p. 1688-1701.
156. Heller, S., U. Kolsch, T. Magg, R. Kruger, A. Scheuern, H. Schneider, A. Eichinger, V. Wahn, N. Unterwalder, M. Lorenz, K. Schwarz, C. Meisel, A. Schulz, F. Hauck, and H. von Bernuth, *T Cell Impairment Is Predictive for a Severe Clinical Course in NEMO Deficiency*. J Clin Immunol, 2020. **40**(3): p. 421-434.
157. Andres, O., K. Strehl, U. Kolsch, S. Kunzmann, A.H. Lebrun, T. Stroh, K. Schwarz, H. Morbach, H. von Bernuth, and J. Liese, *Even in pneumococcal sepsis CD62L shedding on granulocytes proves to be a reliable functional test for the diagnosis of interleukin-1 receptor-associated kinase-4 deficiency*. Pediatr Infect Dis J, 2013. **32**(9): p. 1017-9.
158. Schondorf, D., H. von Bernuth, A. Simon, G. Schneider, U. Kolsch, K. Schwarz, C.M. Meier, J. Groe-Onnebrink, L. Gortner, and T.R. Rohrer, *Liver abscess complicated by diaphragm perforation and pleural empyema leads to*

- the discovery of interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency*. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. **33**(7): p. 767-9.
159. Kallinich, T., U. Kolsch, M. Lieber, N. Unterwalder, B. Spors, M. Lorenz, K. Schwarz, C. Meisel, and H. von Bernuth, *Septic arthritis or juvenile idiopathic arthritis--the case of a 2 year old boy*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015. **26**(4): p. 389-91.
160. Platt, C.D., F. Zaman, J.G. Wallace, M. Seleman, J. Chou, N. Al Sukaiti, and R.S. Geha, *A novel truncating mutation in MYD88 in a patient with BCG adenitis, neutropenia and delayed umbilical cord separation*. *Clin Immunol*, 2019. **207**: p. 40-42.
161. Alsina, L., E. Israelsson, M.C. Altman, K.K. Dang, P. Ghandil, L. Israel, H. von Bernuth, N. Baldwin, H. Qin, Z. Jin, R. Banchereau, E. Anguiano, A. Ionan, L. Abel, A. Puel, C. Picard, V. Pascual, J.L. Casanova, and D. Chaussabel, *A narrow repertoire of transcriptional modules responsive to pyogenic bacteria is impaired in patients carrying loss-of-function mutations in MYD88 or IRAK4*. *Nat Immunol*, 2014. **15**(12): p. 1134-42.
162. Gobin, K., M. Hintermeyer, B. Boisson, M. Chrabieh, P. Ghandil, A. Puel, C. Picard, J.L. Casanova, J. Routes, and J. Verbsky, *IRAK4 Deficiency in a Patient with Recurrent Pneumococcal Infections: Case Report and Review of the Literature*. *Front Pediatr*, 2017. **5**: p. 83.
163. de Vries, E. and m. European Society for Immunodeficiencies, *Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update*. *Clin Exp Immunol*, 2012. **167**(1): p. 108-19.
164. Murphy, K. and C. Weaver, *Janeway's Immunobiology* 9th ed. 2016: Garland Publishing.
165. Orange, J.S., M. Ballow, E.R. Stiehm, Z.K. Ballas, J. Chinen, M. De La Morena, D. Kumararatne, T.O. Harville, P. Hesterberg, M. Koleilat, S. McGhee, E.E. Perez, J. Raasch, R. Scherzer, H. Schroeder, C. Seroogy, A. Huissoon, R.U. Sorensen, and R. Katial, *Use and interpretation of diagnostic*

- vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology.* J Allergy Clin Immunol, 2012. **130**(3 Suppl): p. S1-24.
166. Oliveira, J.B. and T.A. Fleisher, *Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies.* J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S297-305.
167. Bonilla, F.A., *Update: Vaccines in primary immunodeficiency.* J Allergy Clin Immunol, 2018. **141**(2): p. 474-481.
168. Wahn, V. and H. von Bernuth, *IgG subclass deficiencies in children: Facts and fiction.* Pediatr Allergy Immunol, 2017. **28**(6): p. 521-524.
169. Ling, M. and M. Murali, *Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory.* Clin Lab Med, 2019. **39**(4): p. 579-590.
170. Oliveira, J.B., L.D. Notarangelo, and T.A. Fleisher, *Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies.* Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008. **8**(6): p. 499-509.
171. von Bernuth, H., C.L. Ku, C. Rodriguez-Gallego, S. Zhang, B.Z. Garty, L. Marodi, H. Chapel, M. Chrabieh, R.L. Miller, C. Picard, A. Puel, and J.L. Casanova, *A fast procedure for the detection of defects in Toll-like receptor signaling.* Pediatrics, 2006. **118**(6): p. 2498-503.
172. Göschl, L.V., M.; Scheinecker, C.; Grabmeier-Pfistershammer, K., Pickl, W.F.; Förster-Waldl, E., *Diagnostik und Therapie bei primären Immundefekten/„inborn errors of immunity“.* Wiener klinische Wochenschrift Education, 2019(2019-14): p. 65-79.
173. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary, I., L.D. Notarangelo, A. Fischer, R.S. Geha, J.L. Casanova, H. Chapel, M.E. Conley, C. Cunningham-Rundles, A. Etzioni, L. Hammartrom, S. Nonoyama, H.D. Ochs, J. Puck, C. Roifman, R. Seger, and J. Wedgwood, *Primary immunodeficiencies: 2009 update.* J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(6): p. 1161-78.

Literaturverzeichnis

174. Soltesz, B., B. Toth, N. Shabashova, A. Bondarenko, S. Okada, S. Cypowyj, A. Abhyankar, G. Csorba, S. Tasko, A.K. Sarkadi, L. Mehes, P. Rozsival, D. Neumann, L. Chernyshova, Z. Tulassay, A. Puel, J.L. Casanova, A. Sediva, J. Litzman, and L. Marodi, *New and recurrent gain-of-function STAT1 mutations in patients with chronic mucocutaneous candidiasis from Eastern and Central Europe*. J Med Genet, 2013. **50**(9): p. 567-78.
175. Khalsa, K.K., Q. Yang, X. Shen, M.A. Pasha, and J. Celestin, *Immunologic characterization of patients with chronic mucocutaneous candidiasis disease*. Clin Case Rep, 2019. **7**(1): p. 180-185.
176. Itan, Y., S.Y. Zhang, G. Vogt, A. Abhyankar, M. Herman, P. Nitschke, D. Fried, L. Quintana-Murci, L. Abel, and J.L. Casanova, *The human gene connectome as a map of short cuts for morbid allele discovery*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(14): p. 5558-63.
177. Itan, Y. and J.L. Casanova, *Novel primary immunodeficiency candidate genes predicted by the human gene connectome*. Front Immunol, 2015. **6**: p. 142.
178. Germeshausen, M., C. Zeidler, M. Stuhmann, M. Lanciotti, M. Ballmaier, and K. Welte, *Digenic mutations in severe congenital neutropenia*. Haematologica, 2010. **95**(7): p. 1207-10.
179. Zhang, K., S. Chandrakasan, H. Chapman, C.A. Valencia, A. Husami, D. Kissell, J.A. Johnson, and A.H. Filipovich, *Synergistic defects of different molecules in the cytotoxic pathway lead to clinical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Blood, 2014. **124**(8): p. 1331-4.
180. Moens, L.N., E. Falk-Sorqvist, A.C. Asplund, E. Bernatowska, C.I. Smith, and M. Nilsson, *Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach*. PLoS One, 2014. **9**(12): p. e114901.
181. Bamshad, M.J., S.B. Ng, A.W. Bigham, H.K. Tabor, M.J. Emond, D.A. Nickerson, and J. Shendure, *Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery*. Nat Rev Genet, 2011. **12**(11): p. 745-55.
182. Mahler, E.A., J. Johannsen, K. Tsiakas, K. Kloth, S. Luttgen, C. Muhlhausen, B. Alhaddad, T.B. Haack, T.M. Strom, F. Kortum, T. Meitinger, A.C. Muntau,

Literaturverzeichnis

- R. Santer, C. Kubisch, D. Lessel, J. Denecke, and M. Hempel, *Exome Sequencing in Children*. Dtsch Arztebl Int, 2019. **116**(12): p. 197-204.
183. Rae, W., D. Ward, C. Mattocks, R.J. Pengelly, E. Eren, S.V. Patel, S.N. Faust, D. Hunt, and A.P. Williams, *Clinical efficacy of a next-generation sequencing gene panel for primary immunodeficiency diagnostics*. Clin Genet, 2018. **93**(3): p. 647-655.
184. Heimall, J.R., D. Hagin, J. Hajjar, S.E. Henrickson, H.S. Hernandez-Trujillo, Y. Tan, L. Kobrynski, K. Paris, T.R. Torgerson, J.W. Verbsky, R.L. Wasserman, E.W.Y. Hsieh, J.J. Blessing, J.S. Chou, M.G. Lawrence, R.A. Marsh, S.D. Rosenzweig, J.S. Orange, and R.S. Abraham, *Use of Genetic Testing for Primary Immunodeficiency Patients*. J Clin Immunol, 2018. **38**(3): p. 320-329.
185. Meyts, I., B. Bosch, A. Bolze, B. Boisson, Y. Itan, A. Belkadi, V. Pedergrana, L. Moens, C. Picard, A. Cobat, X. Bossuyt, L. Abel, and J.L. Casanova, *Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity*. J Allergy Clin Immunol, 2016. **138**(4): p. 957-969.
186. Levy, E., M.C. Stolzenberg, J. Bruneau, S. Breton, B. Neven, S. Sauvion, M. Zarhrate, P. Nitschke, A. Fischer, A. Magerus-Chatinet, P. Quartier, and F. Rieux-Laucat, *LRBA deficiency with autoimmunity and early onset chronic erosive polyarthritis*. Clin Immunol, 2016. **168**: p. 88-93.
187. Amaya-Uribe, L., M. Rojas, G. Azizi, J.M. Anaya, and M.E. Gershwin, *Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review*. J Autoimmun, 2019. **99**: p. 52-72.
188. Bennett, R.L., K.A. Steinhaus, S.B. Uhrich, C.K. O'Sullivan, R.G. Resta, D. Lochner-Doyle, D.S. Markel, V. Vincent, and J. Hamanishi, *Recommendations for standardized human pedigree nomenclature*. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. Am J Hum Genet, 1995. **56**(3): p. 745-52.
189. von Bernuth, H., E. Ravindran, H. Du, S. Frohler, K. Strehl, N. Kramer, L. Issa-Jahns, B. Amulic, O. Ninnemann, M.S. Xiao, K. Eirich, U. Kolsch, K. Hauptmann, R. John, D. Schindler, V. Wahn, W. Chen, and A.M. Kaindl,

- Combined immunodeficiency develops with age in Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome 2 (ICF2)*. Orphanet J Rare Dis, 2014. **9**: p. 116.
190. Bauer, M., U. Kolsch, R. Kruger, N. Unterwalder, K. Hameister, F.M. Kaiser, A. Vignoli, R. Rossi, M.P. Botella, M. Budisteanu, M. Rosello, C. Orellana, M.I. Tejada, S.M. Papuc, O. Patat, S. Julia, R. Touraine, T. Gomes, K. Wenner, X. Xu, A. Afenjar, A. Toutain, N. Philip, A. Jezela-Stanek, L. Gortner, F. Martinez, B. Echenne, V. Wahn, C. Meisel, D. Wieczorek, S. El-Chehadeh, H. Van Esch, and H. von Bernuth, *Infectious and immunologic phenotype of MECP2 duplication syndrome*. J Clin Immunol, 2015. **35**(2): p. 168-81.
191. Bolze, A., B. Boisson, B. Bosch, A. Antipenko, M. Bouaziz, P. Sackstein, M. Chaker-Margot, V. Barlogis, T. Briggs, E. Colino, A.C. Elmore, A. Fischer, F. Genel, A. Hewlett, M. Jedidi, J. Kelecic, R. Kruger, C.L. Ku, D. Kumararatne, A. Lefevre-Utile, S. Loughlin, N. Mahlaoui, S. Markus, J.M. Garcia, M. Nizon, M. Oleastro, M. Pac, C. Picard, A.J. Pollard, C. Rodriguez-Gallego, C. Thomas, H. Von Bernuth, A. Worth, I. Meyts, M. Risolino, L. Selleri, A. Puel, S. Klinge, L. Abel, and J.L. Casanova, *Incomplete penetrance for isolated congenital asplenia in humans with mutations in translated and untranslated RPSA exons*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018. **115**(34): p. E8007-E8016.
192. Becker, R., T. Keller, R.D. Wegner, H. Neitzel, M. Stumm, U. Knoll, M. Stark, H. Fangerau, and A. Bittles, *Consanguinity and pregnancy outcomes in a multi-ethnic, metropolitan European population*. Prenat Diagn, 2015. **35**(1): p. 81-9.
193. Quinn, J., V. Modell, J. Holle, R. Truty, S. Aradhya, B. Johnson, J. Orange, and F. Modell, *Jeffrey's insights: Jeffrey Modell Foundation's global genetic sequencing pilot program to identify specific primary immunodeficiency defects to optimize disease management and treatment*. Immunol Res, 2020. **68**(3): p. 126-134.
194. Casanova, J.L., L. Abel, and L. Quintana-Murci, *Immunology taught by human genetics*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2013. **78**: p. 157-72.

Literaturverzeichnis

195. Stray-Pedersen, A., H.S. Sorte, P. Samarakoon, T. Gambin, I.K. Chinn, Z.H. Coban Akdemir, H.C. Erichsen, L.R. Forbes, S. Gu, B. Yuan, S.N. Jhangiani, D.M. Muzny, O.K. Rodningen, Y. Sheng, S.K. Nicholas, L.M. Noroski, F.O. Seeborg, C.M. Davis, D.L. Canter, E.M. Mace, T.J. Vece, C.E. Allen, H.A. Abhyankar, P.M. Boone, C.R. Beck, W. Wiszniewski, B. Fevang, P. Aukrust, G.E. Tjonnfjord, T. Gedde-Dahl, H. Hjorth-Hansen, I. Dybedal, I. Nordoy, S.F. Jorgensen, T.G. Abrahamsen, T. Overland, A.G. Bechensteen, V. Skogen, L.T.N. Osnes, M.A. Kulseth, T.E. Prescott, C.F. Rustad, K.R. Heimdal, J.W. Belmont, N.L. Rider, J. Chinen, T.N. Cao, E.A. Smith, M.S. Caldirola, L. Bezrodnik, S.O. Lugo Reyes, F.J. Espinosa Rosales, N.D. Guerrero-Cursaru, L.A. Pedroza, C.M. Poli, J.L. Franco, C.M. Trujillo Vargas, J.C. Aldave Becerra, N. Wright, T.B. Issekutz, A.C. Issekutz, J. Abbott, J.W. Caldwell, D.K. Bayer, A.Y. Chan, A. Aiuti, C. Cancrini, E. Holmberg, C. West, M. Burstedt, E. Karaca, G. Yesil, H. Artac, Y. Bayram, M.M. Atik, M.K. Eldomery, M.S. Ehlayel, S. Jolles, B. Flato, A.A. Bertuch, I.C. Hanson, V.W. Zhang, L.J. Wong, J. Hu, M. Walkiewicz, Y. Yang, C.M. Eng, E. Boerwinkle, R.A. Gibbs, W.T. Shearer, R. Lyle, J.S. Orange, and J.R. Lupski, *Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders*. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. **139**(1): p. 232-245.
196. Modell, F., D. Puente, and V. Modell, *From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies*. *Immunol Res*, 2009. **44**(1-3): p. 132-49.
197. Modell, V., B. Gee, D.B. Lewis, J.S. Orange, C.M. Roifman, J.M. Routes, R.U. Sorensen, L.D. Notarangelo, and F. Modell, *Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)--diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation*. *Immunol Res*, 2011. **51**(1): p. 61-70.
198. Aghamohammadi, A., H. Abolhassani, P. Mohammadinejad, and N. Rezaei, *The approach to children with recurrent infections*. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2012. **11**(2): p. 89-109.

Literaturverzeichnis

199. Modell, V., J. Quinn, G. Ginsberg, R. Gladue, J. Orange, and F. Modell, *Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement*. Immunol Res, 2017. **65**(3): p. 713-720.
200. Hayward, A.R., B.A. Harvey, J. Leonard, M.C. Greenwood, C.B. Wood, and J.F. Soothill, *Delayed separation of the umbilical cord, widespread infections, and defective neutrophil mobility*. Lancet, 1979. **1**(8126): p. 1099-101.
201. Takada, H., H. Yoshikawa, M. Imaizumi, T. Kitamura, J. Takeyama, S. Kumaki, A. Nomura, and T. Hara, *Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer*. J Pediatr, 2006. **148**(4): p. 546-8.
202. Takada, H., M. Ishimura, T. Takimoto, T. Kohagura, H. Yoshikawa, M. Imaizumi, K. Shichijyou, Y. Shimabukuro, T. Kise, N. Hyakuna, O. Ohara, S. Nonoyama, and T. Hara, *Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency: Case Report*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(4): p. e2437.
203. Hale, J.E., C.D. Platt, F.A. Bonilla, B.N. Hay, J.L. Sullivan, A.M. Johnston, M.S. Pasternack, P.E. Hesterberg, H.C. Meissner, E.R. Cooper, S. Barmettler, J.R. Farmer, D. Fisher, J.E. Walter, N.J. Yang, I. Sahai, R.B. Eaton, A. DeMaria, L.D. Notarangelo, S.Y. Pai, and A.M. Comeau, *Ten Years of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in Massachusetts*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021.
204. Hayakawa, H., T. Iwata, J. Yata, and N. Kobayashi, *Primary immunodeficiency syndrome in Japan. I. Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndrome*. J Clin Immunol, 1981. **1**(1): p. 31-9.
205. Fasth, A., *Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974-1979*. J Clin Immunol, 1982. **2**(2): p. 86-92.
206. Nunez, R.M., *Primary immunodeficiency in Colombian children*. Allergol Immunopathol (Madr), 1988. **16**(4): p. 273-5.

Literaturverzeichnis

207. Stray-Pedersen, A., T.G. Abrahamsen, and S.S. Froland, *Primary immunodeficiency diseases in Norway*. J Clin Immunol, 2000. **20**(6): p. 477-85.
208. Golan, H., I. Dalal, B.Z. Garty, M. Schlesinger, J. Levy, Z. Handzel, B. Wolach, M. Rottem, A. Goldberg, R. Tamir, A. Koren, Y. Levy, Y. Katz, J. Passwell, and A. Etzioni, *The incidence of primary immunodeficiency syndromes in Israel*. Isr Med Assoc J, 2002. **4**(11 Suppl): p. 868-71.
209. Lim, D.L., B.Y. Thong, S.Y. Ho, L.P. Shek, J. Lou, K.P. Leong, H.H. Chng, and B.W. Lee, *Primary immunodeficiency diseases in Singapore--the last 11 years*. Singapore Med J, 2003. **44**(11): p. 579-86.
210. Eichinger, A., H. von Bernuth, C. Dedieu, S.A. Schroeder, G. la Marca, M.H. Albert, and F. Hauck, *Upfront Enzyme Replacement via Erythrocyte Transfusions for PNP Deficiency*. J Clin Immunol, 2021.
211. Bastard, P., L.B. Rosen, Q. Zhang, E. Michailidis, H.H. Hoffmann, Y. Zhang, K. Dorgham, Q. Philippot, J. Rosain, V. Beziat, J. Manry, E. Shaw, L. Haljasmagi, P. Peterson, L. Lorenzo, L. Bizien, S. Trouillet-Assant, K. Dobbs, A.A. de Jesus, A. Belot, A. Kallaste, E. Catherinot, Y. Tandjaoui-Lambiotte, J. Le Pen, G. Kerner, B. Bigio, Y. Seeleuthner, R. Yang, A. Bolze, A.N. Spaan, O.M. Delmonte, M.S. Abers, A. Aiuti, G. Casari, V. Lampasona, L. Piemonti, F. Ciceri, K. Bilguvar, R.P. Lifton, M. Vasse, D.M. Smadja, M. Migaud, J. Hadjadj, B. Terrier, D. Duffy, L. Quintana-Murci, D. van de Beek, L. Roussel, D.C. Vinh, S.G. Tangye, F. Haerynck, D. Dalmau, J. Martinez-Picado, P. Brodin, M.C. Nussenzweig, S. Boisson-Dupuis, C. Rodriguez-Gallego, G. Vogt, T.H. Mogensen, A.J. Oler, J. Gu, P.D. Burbelo, J.I. Cohen, A. Biondi, L.R. Bettini, M. D'Angio, P. Bonfanti, P. Rossignol, J. Mayaux, F. Rieux-Laucat, E.S. Husebye, F. Fusco, M.V. Ursini, L. Imberti, A. Sottini, S. Paghera, E. Quiros-Roldan, C. Rossi, R. Castagnoli, D. Montagna, A. Licari, G.L. Marseglia, X. Duval, J. Ghosn, H. Lab, N.-U.I.R.t.C. Group, C. Clinicians, C.-S. Clinicians, C.G. Imagine, C.C.S.G. French, C. Milieu Interieur, V.C.C. Co, U.M.C.C.-B. Amsterdam, C.H.G. Effort, J.S. Tsang, R. Goldbach-Mansky, K. Kisand, M.S. Lionakis, A. Puel, S.Y. Zhang, S.M. Holland, G. Gorochov, E. Jouanguy, C.M. Rice, A. Cobat, L.D. Notarangelo, L. Abel, H.C. Su and J.L. Casanova,

Literaturverzeichnis

- Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19.* Science, 2020. **370**(6515).
212. Hoppe, P.A., S. Holzhauer, B. Lala, C. Buhrer, A. Gratopp, L.G. Hanitsch, D. Humme, M. Kieslich, T. Kallinich, S. Lau, R. Leistner, M. Niebank, A. Pokrywka, H. Ringe, A.S. Schaper, J.T. Schroder, C. Schwarz, D. Staab, M.S. Stegemann, S. Thee, V. Varnholt, H. von Bernuth, S. Weber-Carstens, A. Wendt, and R. Kruger, *Severe infections of Panton-Valentine leukocidin positive Staphylococcus aureus in children.* Medicine (Baltimore), 2019. **98**(38): p. e17185.

7. Anhang

7.1 Fragebogen

CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik



Charité | CVK | Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin

**Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie**
Komm. Direktor: Prof. Dr. B. Niggemann

Sektion Immunologie
Leiter: Prof. Dr. H. v. Bernuth
Horst.von-bernuth@charite.de

Studienbeauftragte: Charlotte Schaefer

Berlin, den 09.09.2013

Befragung zum klinischen Verlauf Ihres Patienten, für den Diagnostik erfolgte.

Vielen Dank, dass Sie als behandelnder Arzt/Ärztin an unserer Befragung teilnehmen. Sie können diesen Fragebogen entweder elektronisch ausfüllen und uns per Email an charlotte-christine.schaefer@charite.de und Horst.von-bernuth@charite.de schicken oder ausdrucken und an die Fax-Nr.: 030 450 566 931 senden.

Name und Vorname des Patienten:
Geschlecht:	[] männlich [] weiblich
Geburtsdatum des Patienten:
Wann und von wem wurde dieser Fragebogen ausgefüllt?	
Name des/r ausfüllenden Arzt/Ärztin:
Email-Adresse des/r ausfüllenden Arzt/Ärztin:
Telefonnummer des/der ausfüllenden Arzt/Ärztin:

Anhang

Frage 1: Bitte führen Sie Informationen zu **allen schweren Infektionen** Ihres Patienten so vollständig wie möglich auf und nummerieren Sie diese Infektionen fortlaufend in chronologischer Reihenfolge Ihres Auftretens. Von essentieller Bedeutung sind Informationen zum Ort („Welche Infektion lag vor: „Meningitis“, „Sepsis“, „Leberabszess“, etc...?), zum Erreger („Welcher Erreger war ursächlich: „*S. pneumoniae*“, „*S. aureus*“, etc...?) und zum Erregernachweis („Wie wurde der Erreger nachgewiesen („Anzucht“, „PCR“, „Antigen“, etc) ?“ Bitte führen Sie auch nicht-invasive Infektionen wie Hautinfektionen und Bronchopneumonien an.

Nr.	Ort	Erreger	Erregernachweis und Methode	i.v. behandelt	Entzündungsparameter																																																																																																														
1			<input type="checkbox"/> im Blut <input type="checkbox"/> im Liquor <input type="checkbox"/> im Gelenkpunktat <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> Anzucht <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Antigen <input type="checkbox"/> Antikörper <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">Infektion vom</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">Stationärer Aufenthalt von</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">mg/dl</td> </tr> <tr> <td>Leukozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">/nl</td> </tr> <tr> <td>Lymphozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">/µl</td> </tr> <tr> <td>Neutrophile</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">/nl</td> </tr> <tr> <td>IL-6</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">pg/ml</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">/nl</td> </tr> <tr> <td>BSG</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">/nl</td> </tr> <tr> <td>Procalcitonin</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">ng/ml</td> </tr> <tr> <td>Fibrinogen</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">mg/dl</td> </tr> <tr> <td>Fieber</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">/nl</td> </tr> </table>	Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis				CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl	Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/µl	Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	pg/ml	Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	ng/ml	Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl	Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl
Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis																																																																																																													
CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl																																																																																																										
Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																										
Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/µl																																																																																																										
Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																										
IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	pg/ml																																																																																																										
Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																										
BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																										
Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	ng/ml																																																																																																										
Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl																																																																																																										
Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																										
2			<input type="checkbox"/> im Blut <input type="checkbox"/> im Liquor <input type="checkbox"/> im Gelenkpunktat <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> Anzucht <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Antigen <input type="checkbox"/> Antikörper <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">Infektion vom</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">Stationärer Aufenthalt von</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">mg/dl</td> </tr> <tr> <td>Leukozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">/nl</td> </tr> <tr> <td>Lymphozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">/µl</td> </tr> <tr> <td>Neutrophile</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">/nl</td> </tr> <tr> <td>IL-6</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">pg/ml</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">/nl</td> </tr> <tr> <td>BSG</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">/nl</td> </tr> <tr> <td>Procalcitonin</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">ng/ml</td> </tr> <tr> <td>Fibrinogen</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">mg/dl</td> </tr> <tr> <td>Fieber</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">/nl</td> </tr> </table>	Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis				CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl	Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/µl	Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	pg/ml	Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	ng/ml	Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl	Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl
Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis																																																																																																													
CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl																																																																																																										
Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																										
Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/µl																																																																																																										
Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																										
IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	pg/ml																																																																																																										
Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																										
BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																										
Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	ng/ml																																																																																																										
Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl																																																																																																										
Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																										

Anhang

Nr.	Ort	Erreger	Erregernachweis und Methode	i.v. behandelt	Entzündungsparameter																																																																																																			
3			<input type="checkbox"/> im Blut <input type="checkbox"/> im Liquor <input type="checkbox"/> im Gelenkpunktat <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> Anzucht <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Antigen <input type="checkbox"/> Antikörper <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Infektion vom</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">Stationärer Aufenthalt von</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Leukozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Lymphozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Neutrophile</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>IL-6</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>BSG</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Procalcitonin</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Fibrinogen</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Fieber</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> </table>	Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis			CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom
Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis																																																																																																		
CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
4			<input type="checkbox"/> im Blut <input type="checkbox"/> im Liquor <input type="checkbox"/> im Gelenkpunktat <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> Anzucht <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Antigen <input type="checkbox"/> Antikörper <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Infektion vom</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">Stationärer Aufenthalt von</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Leukozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Lymphozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Neutrophile</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>IL-6</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>BSG</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Procalcitonin</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Fibrinogen</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Fieber</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> </table>	Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis			CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom
Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis																																																																																																		
CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
5			<input type="checkbox"/> im Blut <input type="checkbox"/> im Liquor <input type="checkbox"/> im Gelenkpunktat <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> Anzucht <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Antigen <input type="checkbox"/> Antikörper <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Infektion vom</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">Stationärer Aufenthalt von</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Leukozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Lymphozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Neutrophile</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>IL-6</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>BSG</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Procalcitonin</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Fibrinogen</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> <tr> <td>Fieber</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: center;">max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> </tr> </table>	Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis			CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom
Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis																																																																																																		
CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																
Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																

Anhang

Nr.	Ort	Erreger	Erregernachweis und Methode	i.v. behandelt	Entzündungsparameter																																																																																																													
6			<input type="checkbox"/> im Blut <input type="checkbox"/> im Liquor <input type="checkbox"/> im Gelenkpunktat <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> Anzucht <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Antigen <input type="checkbox"/> Antikörper <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Infektion vom</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">Stationärer Aufenthalt von</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">mg/dl</td> </tr> <tr> <td>Leukozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">/nl</td> </tr> <tr> <td>Lymphozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">/µl</td> </tr> <tr> <td>Neutrophile</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">/nl</td> </tr> <tr> <td>IL-6</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">pg/ml</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">/nl</td> </tr> <tr> <td>BSG</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Procalcitonin</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">ng/ml</td> </tr> <tr> <td>Fibrinogen</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">mg/dl</td> </tr> <tr> <td>Fieber</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> </tr> </table>	Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis			CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl	Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/µl	Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	pg/ml	Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom		Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	ng/ml	Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl	Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	
Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis																																																																																																												
CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl																																																																																																									
Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																									
Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/µl																																																																																																									
Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																									
IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	pg/ml																																																																																																									
Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																									
BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																										
Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	ng/ml																																																																																																									
Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl																																																																																																									
Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																										
7			<input type="checkbox"/> im Blut <input type="checkbox"/> im Liquor <input type="checkbox"/> im Gelenkpunktat <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> Anzucht <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Antigen <input type="checkbox"/> Antikörper <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Infektion vom</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">Stationärer Aufenthalt von</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">mg/dl</td> </tr> <tr> <td>Leukozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">/nl</td> </tr> <tr> <td>Lymphozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">/µl</td> </tr> <tr> <td>Neutrophile</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">/nl</td> </tr> <tr> <td>IL-6</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">pg/ml</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">/nl</td> </tr> <tr> <td>BSG</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Procalcitonin</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">ng/ml</td> </tr> <tr> <td>Fibrinogen</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">mg/dl</td> </tr> <tr> <td>Fieber</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> </tr> </table>	Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis			CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl	Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/µl	Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	pg/ml	Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom		Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	ng/ml	Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl	Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	
Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis																																																																																																												
CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl																																																																																																									
Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																									
Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/µl																																																																																																									
Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																									
IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	pg/ml																																																																																																									
Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																									
BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																										
Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	ng/ml																																																																																																									
Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl																																																																																																									
Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																										
8			<input type="checkbox"/> im Blut <input type="checkbox"/> im Liquor <input type="checkbox"/> im Gelenkpunktat <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> Anzucht <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Antigen <input type="checkbox"/> Antikörper <input type="checkbox"/> Weitere: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Infektion vom</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">Stationärer Aufenthalt von</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">bis</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">mg/dl</td> </tr> <tr> <td>Leukozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">/nl</td> </tr> <tr> <td>Lymphozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">/µl</td> </tr> <tr> <td>Neutrophile</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">/nl</td> </tr> <tr> <td>IL-6</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">pg/ml</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">/nl</td> </tr> <tr> <td>BSG</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Procalcitonin</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">ng/ml</td> </tr> <tr> <td>Fibrinogen</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td style="text-align: right;">mg/dl</td> </tr> <tr> <td>Fieber</td> <td style="text-align: center;">initial</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td>max.</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> <td style="text-align: center;">vor Entlassung</td> <td style="text-align: center;">vom</td> <td></td> </tr> </table>	Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis			CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl	Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/µl	Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	pg/ml	Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl	BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom		Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	ng/ml	Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl	Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	
Infektion vom		bis		Stationärer Aufenthalt von		bis																																																																																																												
CRP	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl																																																																																																									
Leukozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																									
Lymphozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/µl																																																																																																									
Neutrophile	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																									
IL-6	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	pg/ml																																																																																																									
Thrombozyten	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	/nl																																																																																																									
BSG	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																										
Procalcitonin	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	ng/ml																																																																																																									
Fibrinogen	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom	mg/dl																																																																																																									
Fieber	initial		vom	max.	vom		vor Entlassung	vom																																																																																																										

Weitere Symptome eines möglichen Immundefekts

Frage 2: Weist das Kind folgende **Symptome** auf, die mit einem **möglichen Immundefekt** assoziiert sein können?

- Verspäteter Nabelschnurabfall mit Omphalitis
- Zahnanomalien
- Knochenanomalien
- Trockene Haut
- Komplikationen nach Lebendimpfungen
- Sonstige:
- Information nicht verfügbar

Frage 3: Gibt es beim Patienten **klinische Anzeichen** für ein **autoimmunes oder autoinflammatorisches Geschehen**?

- Arthritis
- Hautausschlag
- Persistierende Dermatitis
- Gastrointestinal (Chronisch entzündliche Darmerkrankungen)
- Sarkoidose
- Uveitis
- Zytopenien
- Granulombildungen
- Sonstige:.....
- Information nicht verfügbar

Labordiagnostik

Frage 4: Bitte teilen Sie uns mit, welche der folgenden **diagnostischen Schritte** bei der Suche nach dem zugrundeliegenden möglichen Immundefekt bereits durchgeführt wurden, und ob Auffälligkeiten festgestellt wurden.

(Falls Auffälligkeiten bestanden, können Sie das neben dieser Frage verfügbare freie Textfeld benutzen, die genauen Befunde einzutragen.)

	Durchgeführt aber unauffällig	Durchgeführt und auffällig	Nicht durch- geführt
Differentialblutbild	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Morphologische Beurteilung des Blutausstrichs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IgG, IgA, IgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IgE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IgG-Subklassen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impfantikörper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Komplementdiagnostik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asplenie (Sonographie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sauerstoffburstreaktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lymphozytenoberflächen- marker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bildgebung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weitere:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weitere:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Auffällige Befunde:

Anhang

Frage 5: Wurde jemals eine **Labordiagnostik** auf **Autoimmunität** durchgeführt?

- Ja, es wurde eine Diagnostik durchgeführt und diese war **positiv** für:
- ANA
 - ENA
 - ANCA
 - Cardiolipin-IgG-AK / -IgM-AK
 - Phospholipid-IgG-AK / -IgM-AK
 - beta 2-Glykoprotein-1-AK
 - Rheumafaktor
 - Coombs Test positiv
 - Weitere:.....
- Nein, es wurde zwar eine Diagnostik durchgeführt, aber diese war **negativ**.
- Es wurde noch keine Diagnostik durchgeführt.
- Information nicht verfügbar

Entwicklung und Gedeihen

Frage 6: Gab oder gibt es **Entwicklungsstörungen** des Patienten?

- Ja, folgende:
- Nein
- Sonstige Auffälligkeiten:
- Information nicht verfügbar

Frage 7: Gab oder gibt es **Gedeihstörungen** des Patienten?

- Ja
- Gewicht
 - Körpergröße
 - Kopfumfang
- Nein
- Sonstige Auffälligkeiten:
- Information nicht verfügbar

Frage 8: Bitte nutzen Sie das folgende freie Textfeld, um uns bisher bekannte **Diagnosen** Ihres Patienten mitzuteilen. Wir sind auch an denjenigen Diagnosen interessiert, die scheinbar nicht im Zusammenhang mit der immunologischen Symptomatik stehen.

(Falls der freie Platz nicht ausreicht, um die Diagnosen aufzulisten, so schicken Sie bitte eine aktuelle Epikrise mit)

Anhang

Familienanamnese

Frage 9: Sind die Eltern des Patienten **konsaguin**?

- Ja, die Eltern sind konsaguin. Verwandtheitsgrad:
- Nein, die Eltern sind nicht konsaguin.
- Information nicht verfügbar

Frage 10: Sind **weitere Familienmitglieder** in ähnlicher Weise erkrankt?

- Ja, folgende Erkrankung/en folgender Person/en:
- Nein

Frage 11: Gibt es in der Familie **Tumor-, Autoimmunerkrankungen, ungeklärte Todesfälle**?

- Ja, folgende:
- Sonstige:
- Nein
- Information nicht verfügbar

Frage 12: Wir möchten Sie abschließend bitten, einen **Stammbaum** der Familie des Patienten unter Berücksichtigung von drei Generationen zu erstellen. (Bitte verwenden Sie hierzu die in *Bennett RL et al. Recommendations for standardized Human Pedigree Nomenclature. Am J Hum Genet 1995;56:745-752* vorgeschlagene Nomenklatur.

(Am Ende des Fragebogens sind einige Erläuterungen zu der standardisierten Nomenklatur zur Erstellung eines Stammbaums zu finden.)

Frage 13: Gibt es noch **weitere wichtige Informationen**?

*Wir sind an jeder weiteren klinischen Information über Ihren Patienten interessiert, die Sie uns zur Verfügung stellen möchten. Wir bitten Sie, die Befunde zu kopieren und am Ende dieses Dokuments anzufügen. Insbesondere bitten wir um die Übersendung einer **Epikrise des aktuellen Aufenthaltes**.*

Anhang

Instructions:				
— Key should contain all information relevant to interpretation of pedigree (e.g., define shading)				
— For clinical (non-published) pedigrees, include:				
a) family names/initials, when appropriate				
b) name and title of person recording pedigree				
c) historian (person relaying family history information)				
d) date of intake/update				
— Recommended order of information placed below symbol (below to lower right, if necessary):				
a) age/date of birth or age at death				
b) evaluation (see Figure 5)				
c) pedigree number (e.g., I-1, I-2, I-3)				
	Male	Female	Sex Unknown	Comments
1. Individual				Assign gender by phenotype.
2. Affected individual				Key/legend used to define shading or other fill (e.g., hatches, dots, etc.).
				With ≥2 conditions, the individual's symbol should be partitioned accordingly, each segment shaded with a different fill and defined in legend.
3. Multiple individuals, number known				Number of siblings written inside symbol. (Affected individuals should not be grouped.)
4. Multiple individuals, number unknown				"n" used in place of "?" mark.
5a. Deceased individual				Use of cross (†) may be confused with symbol for evaluated positive (+). If known, write "d." with age at death below symbol.
5b. Stillbirth (SB)				Birth of a dead child with gestational age noted.
6. Pregnancy (P)				Gestational age and karyotype (if known) below symbol. Light shading can be used for affected and defined in key/legend.
7a. Proband				First affected family member coming to medical attention.
7b. Consultand			Individual(s) seeking genetic counseling/testing.	

Anhang

Definitions	Comments						
<p>1. relationship line</p> <p>3. sibship line</p> <p>2. line of descent</p> <p>4. individual's lines</p>	<p>If possible, male partner should be to left of female partner on relationship line.</p> <p>Siblings should be listed from left to right in birth order (oldest to youngest)</p> <p>For pregnancies not carried to term (SABs and TOPs), the individual's line is shortened.</p>						
<p>1. Relationship line (horizontal)</p>							
<p>a. Relationships</p>	<p>A break in a relationship line indicates the relationship no longer exists. Multiple previous partners do not need to be shown if they do not affect genetic assessment.</p>						
<p>b. Consanguinity</p>	<p>If degree of relationship not obvious from pedigree, it should be stated (e.g., third cousins) above relationship line.</p>						
<p>2. Line of descent (vertical or diagonal)</p>							
<p>a. Genetic</p>	<p>Biologic parents shown.</p>						
<p>- Twins</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Monozygotic</th> <th>Dizygotic</th> <th>Unknown</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>A horizontal line between the symbols implies a relationship line.</p>	Monozygotic	Dizygotic	Unknown			
Monozygotic	Dizygotic	Unknown					
<p>- Family history not available/known for individual</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						
<p>- No children by choice or reason unknown</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td></td> <td> <p>or</p> <p>vasectomy tubal</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Indicate reason, if known.</p>		<p>or</p> <p>vasectomy tubal</p>				
	<p>or</p> <p>vasectomy tubal</p>						
<p>- Infertility</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td></td> <td> <p>or</p> <p>azoospermia endometriosis</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Indicate reason, if known.</p>		<p>or</p> <p>azoospermia endometriosis</p>				
	<p>or</p> <p>azoospermia endometriosis</p>						
<p>b. Adoption</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>in</th> <th>out</th> <th>by relative</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Brackets used for all adoptions. Social vs. biological parents denoted by dashed and solid lines of descent, respectively.</p>	in	out	by relative			
in	out	by relative					

Vielen Dank für Ihre Hilfe

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Charlotte Schaefer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Schwere bakterielle Infektionen im Kindes- und Jugendalter als Hinweis für einen Immundefekt“ („Severe bacterial infections in children as evidence for an immunodeficiency“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Anhang

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Doktorarbeit unterstützt haben. Mein herzlichster Dank gilt vor allem meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Horst von Bernuth, für die offene und anregende Art bei der Betreuung, die konstruktive Kritik und die hilfreichen Ratschläge bei der Erstellung der Arbeit. Und ich danke ihm für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und für die Möglichkeit diese Arbeit in der Gruppe durchführen zu können.

Meinen Eltern und meiner Familie danke ich herzlich für ihre fortwährende Unterstützung und ihr Interesse an meiner Arbeit.

Allen Patienten danke ich für die Teilnahme an der Studie und allen teilnehmenden Ärzten für die freundliche Kooperation beim Ausfüllen der Fragebögen.