

# Implementierung der Pilotphase einer prospektiven Studie zu Biomarkern und Ursachen des komplizierten Pfeifferschen Drüsenfiebers (IMMUC-Pilotstudie)

Jonas Michael Geisperger

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen  
Universität München zur Erlangung eines

Doktors der Medizinischen Wissenschaft (Dr. med. sci.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Dirk H. Busch

---

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Uta Behrends
2. Prof. Dr. Angela Krackhardt

Die Dissertation wurde am 08.02.2022 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 01.05.2024 angenommen.

## Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Bodenhausen M, Geisperger J, Lange de Luna J, Wendl J, Hapfelmeier A, Schulte-Hillen L, Pricoco R, Körber N, Bauer T, Mautner J, Hoffmann D, Luppä P, Egert-Schwender S, Nößner E, Delecluse HJ, Delecluse S, Hauck F, Falk C, Schulz T, Steinborn M, Bietenbeck A, Nieters A, Mihatsch L, Gerrer K, Behrends U, the IMMUC Study Group. (2024). Predictors of Postviral Symptoms Following Epstein-Barr Virus-Associated Infectious Mononucleosis in Young People – Data from the IMMUC Study. medRxiv. doi: 10.1101/2024.05.17.24307333

Fischer F, Mücke J, Werny L, Gerrer K, Mihatsch L, Zehetmaier S, Riedel I, Geisperger J, Bodenhausen M, Schulte-Hillen L, Hoffmann D, Protzer U, Mautner J, Behrends U, Bauer T, Körber N. Evaluation of novel Epstein-Barr virus-derived antigen formulations for monitoring virus-specific T cells in pediatric patients with infectious mononucleosis. *Virol J.* 2024 Jun 14;21(1):139. doi: 10.1186/s12985-024-02411-0

Geisperger J, Fischer F, Schulte-Hillen L, Meindl C, Bodenhausen M, Weggel R, Wallraven P, Mücke J, Strunz S, Stützle S, Burggraf M, Gerrer K, Kramer L, Körber N, Bauer T, Richter C, Matuner J, Hoffmann D, Luppä P, Egert S, Hapfelmeier A, Moosmann A, Nößner E, Steinborn M, Adhikary D, Delecluse HJ, Fink S, Hauck F, Falk C, Schulz T, Rieber N, Steinhauser M, Martin F, Nieters A, Behrends U. (2018). Pilot data from the Munich Infectious Mononucleosis (IMMUC) Study [Poster]. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT) gemeinsam mit der 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektologie (DGPI), Köln, Deutschland

Schulte-Hillen L, Meindl C, Geisperger J, Fischer F, Weggel R, Mücke J, Strunz S, Kramer L, Körber N, Bauer T, Fink S, Tsai MH, Delecluse HJ, Mautner J, Hauck F, Hoffmann D, Luppä P, Steinborn M, Hammerschmidt W, Falk C, Schulz T, Rieber N, Steinhauser M, Moosmann A, Adhikary D, Draenert R, Egert S, Hapfelmeier A, Nieters A, Behrends U. (2017). The Munich Infectious Mononucleosis Study (IMMUC) [Poster]. Gemeinsame Jahrestagung des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) und der Deutschen Gesellschaft für Infektologie (DGI), Hamburg, Deutschland

Geisperger J, Fischer F, Meindl C, Mücke J, Strunz S, Asmus S, Kramer L, Bauer T, Campione A, Körber N, Hoffmann D, Protzer U, Luppä P, Ruland J, Delecluse HJ, Fink S, Tsai MH, Mautner J, Moosmann A, Adhikary D, Burggraf M, Cirac AA, Hammerschmidt W, Draenert R, Falk C, Schulz T, Hauck F, Klein C, Hapfelmeier A, Rieber N, Hoechst B, Steinborn M, Behrends U. (2016). Biomarkers of complicated and/or protracted Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis – PILOT STUDY [Poster]. Jahrestagung des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF), Köln, Deutschland

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	6
1 Einleitung .....	9
1.1 Wissenschaftliche Geschichte des Epstein-Barr-Virus .....	9
1.2 Lebenszyklus des Epstein-Barr-Virus .....	9
1.3 Epstein-Barr-Virus-assoziierte Erkrankungen.....	10
1.4 Die Epstein-Barr-Virus-assoziierte Infektiöse Mononukleose.....	12
1.4.1 Epidemiologie .....	12
1.4.2 Typisches klinisches Bild.....	13
1.4.3 Virologische Diagnostik.....	16
1.4.4 Therapie und Prävention .....	20
1.5 Wichtige Differentialdiagnosen der Epstein-Barr-Virus-Primärinfektion .....	20
1.6 Fragestellungen und Ziele der IMMUC-Studie.....	20
2 Materialien .....	22
2.1 Informationsmaterialien.....	22
2.2 Werbematerialien .....	22
2.3 Studiengeschenke.....	23
2.4 Case-Report-Forms (CRF).....	23
2.5 Anforderungsscheine.....	24
2.6 Befundformulare .....	24
2.7 Verwendete Geräte.....	25
2.8 Software .....	25
2.9 Verbrauchsmaterialien .....	25
3 Methoden.....	26
3.1 Studiensetting .....	26
3.1.1 Ethikvotum .....	26
3.1.2 Sponsor.....	26
3.1.3 Studienzentrum und Kooperationspartner.....	26
3.2 Bekanntmachung der IMMUC-Studie.....	27
3.3 Studienablauf.....	28
3.3.1 Rekrutierung und Studienzeitpunkte.....	28
3.3.2 Anamnese, Sonographie und Blutabnahme.....	29
3.3.3 Rationale der Verlaufskontrollen .....	32
3.4 Pseudonymisierung.....	32
3.5 Befundmitteilung .....	32
3.6 Bestimmungsmethoden.....	33
3.6.1 Klinisch-Chemische Diagnostik.....	33

3.6.2	Virologische Diagnostik.....	35
3.7	McIsaac-Score .....	36
3.8	IMMUC-Score.....	37
3.9	Verwaltung der erhobenen Daten .....	38
3.10	Statistik .....	38
4	Ergebnisse .....	39
4.1	Rekrutierung .....	39
4.1.1	Studieneinschluss .....	39
4.1.2	IM-Fehldiagnosen .....	39
4.1.3	Rekrutierungseffizienz .....	41
4.1.4	Rekrutierungslatenz.....	43
4.1.5	Rekrutierungszentren.....	44
4.1.6	Vollständigkeit der Forschungsdaten .....	45
4.2	Demografische Daten der Studienkohorte.....	46
4.2.1	Altersverteilung.....	46
4.2.2	Geschlechterverteilung.....	48
4.2.3	Versicherungsstatus.....	48
4.3	Klinische Vorgeschichte.....	49
4.3.1	Immundefekt .....	49
4.3.2	Sonstige Vorerkrankungen.....	50
4.3.3	Medikamentenanamnese .....	51
4.3.4	Impfanamnese .....	51
4.3.5	Kontakt zur Landwirtschaft.....	52
4.3.6	Reiseanamnese .....	52
4.3.7	Familienanamnese.....	53
4.4	Virologische Diagnostik.....	54
4.4.1	Serologische Diagnostik.....	54
4.4.2	Molekulargenetische Diagnostik.....	59
4.5	Klinische Daten .....	66
4.5.1	Komplexizität der Erkrankung .....	66
4.5.2	Schwere der Erkrankung .....	69
4.5.3	Protraktion der Erkrankung.....	95
4.5.4	Gesamtschwere der Erkrankung.....	105
4.6	Häufigkeit einzelner diagnostischer Maßnahmen .....	108
4.7	McIsaac-Score und Hoagland-Kriterien .....	109
4.8	Medikamentöse Therapie.....	110
5	Diskussion.....	112
5.1	Qualitäten der Studie .....	112

5.2	Limitationen der Studie .....	113
5.3	Möglichkeiten und Grenzen der virologischen Diagnostik von EBV-Primärinfektionen..	114
5.4	Altersverteilung der IM .....	123
5.5	Klinisches Bild der IM.....	124
5.5.1	Klinische Symptomatik .....	124
5.5.2	Laborchemische Symptomatik .....	127
5.5.3	Protraktion.....	129
5.5.4	Komplikationen.....	129
5.6	IM-Score als diagnostisches Werkzeug in klinischer Routine und Forschung .....	131
5.7	Einsatz von Medikamenten.....	132
5.8	Ausblick.....	133
6	Zusammenfassung.....	134
7	Literaturverzeichnis.....	135
8	Abbildungsverzeichnis .....	142
9	Tabellenverzeichnis.....	143
10	Danksagung.....	145
11	Lebenslauf.....	146
12	Anhang .....	148
13	Eidesstattliche Erklärung .....	188

## Abkürzungsverzeichnis

AGP	Alkalische Granulozytenphosphatase
Ak	Antikörper
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
cCT	Kraniale Computertomographie
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CFS	Chronisches Fatigue-Syndrom
CMIA	<i>Chemiluminescent microparticle immunoassay</i>
cMRT	Kraniale Magnetresonanztomographie
CMV	Cytomegalievirus
CRF	Case-Report-Form
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DZIF	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung
EA	Early Antigen
EBNA	Epstein-Barr nukleäres Antigen
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalografie
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EP	Evozierte Potentiale
GAS	Streptokokken der Gruppe A
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6

HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HMGU	Helmholtz Zentrum München
HSV	Herpes-simplex-Virus
ID	Identifikationsnummer
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IM	Infektiöse Mononukleose
IMMUC	Infektiöse Mononukleose in München
IU	International Units
KIP	Kinderpoliklinik
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
LCL	Lymphoblastoide Zelllinie
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LOA	Leitender Oberarzt
MCH	<i>Mean corpuscular hemoglobin</i>
MCHC	<i>Mean corpuscular hemoglobin concentration</i>
MCV	<i>Mean corpuscular volume</i>
MDSC	<i>Myeloid-derived suppressor cells</i>
MRI	Klinikum rechts der Isar
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NK	Natürliche Killerzelle
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PCR	Polymerase-Kettenreaktion

PID	Primärer Immundefekt
QZ	Qualitätszirkel
RPI	Retikulozytenproduktionsindex
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
STIKO	Ständige Impfkommission
StKM	Städtisches Klinikum München GmbH
TUM	Technische Universität München
VCA	Virus-Capsid-Antigen
VZV	Varizella-Zoster-Virus
XLP	X-chromosomales lymphoproliferatives Syndrom
ZF	Zellfraktion



# 1 Einleitung

## 1.1 Wissenschaftliche Geschichte des Epstein-Barr-Virus

Im Jahr 1958 wurde ein Tumor im Bereich des Kiefers bei Kindern im Alter zwischen zwei und 14 Jahren in verschiedenen ugandischen Krankenhäusern beschrieben, dessen Ursprung und Pathogenese zu jenem Zeitpunkt noch unbekannt war und später als Burkitt-Lymphom klassifiziert wurde (Burkitt 1958, Wright 1963). Epstein und Kollegen<sup>1</sup> konnten mittels Elektronenmikroskopie Viruspartikel in Lymphoblasten eines Burkitt-Tumors nachweisen und aufgrund seiner Struktur der Gruppe der Herpesviren zuordnen (Epstein et al. 1964). Das Virus wurde nach den Autoren schließlich als Epstein-Barr-Virus (EBV) benannt (Epstein et al. 1965).

Ein Jahr später beschrieben Gertrude und Werner Henle den Nachweis von EBV-Antigenen mittels eines Immunfluoreszenz-Antikörper (Ak)-Tests (Henle et al. 1966). In einer weiteren Studie gelang mittels eines Immundiffusionstests der Nachweis einer Assoziation von EBV mit dem Burkitt-Lymphom sowie Karzinomen des postnasalen Raumes (Old et al. 1966). Auch wenn das Krankheitsbild der Infektiösen Mononukleose (IM) – auch Pfeiffersches Drüsenfieber oder Kusskrankheit genannt – schon viele Jahre zuvor in verschiedenen Fallberichten beschrieben worden war, konnten im Jahre 1968 EBV-Ak bei Patienten mit IM bestimmt und dadurch EBV als Auslöser der IM ermittelt werden (Butka 1926, Henle et al. 1968, Godt 2011). Nach der Erforschung und Veröffentlichung der biochemischen Struktur von EBV 1970 gelang die komplette genomische Sequenzierung des Virus im Jahr 1984 (zur Hausen et al. 1970, Baer et al. 1984).

## 1.2 Lebenszyklus des Epstein-Barr-Virus

Nach der oralen Übertragung von EBV erfolgt die Replikation in Plattenepithelzellen im Oropharynx und kann dort noch innerhalb der etwa sechswöchigen Inkubationszeit als Erstes nachgewiesen werden (Sixbey et al. 1984, Balfour et al. 2013). Diese erste Phase innerhalb des Lebenszyklus von EBV wird auch als prälatente Phase bezeichnet (Woellmer et al. 2013). Es kommt zur Expression sowohl von lytischen als auch von latenten Genen (Shannon-Lowe et al. 2006). Im weiteren Verlauf infiziert das Virus B-Zellen innerhalb des oropharyngealen Lymphgewebes (Rickinson et al. 2014). Dies wird über das virale Glykoprotein gp350 und gp42 sowie die Zelloberflächenmoleküle Komplement-Rezeptor Typ 2 (CR2) und Humane Leukozyten-Antigen (HLA) Klasse II-Moleküle vermittelt (Fingerroth et al. 1984, Wang et al. 1998). Dabei ist EBV in der Lage, die infizierten B-Zellen zu immortalisieren und zu lymphoblastoiden Zelllinien (LCL) zu transformieren, welche ein kontinuierliches Zellwachstum aufweisen (Hamper et al. 1971, Cesarman 2014).

Wie bei anderen Herpesviren geht die EBV-Infektion nach der Erstinfektion in eine latente Phase über, welche durch ein bestimmtes genetisches Expressionsmuster gekennzeichnet ist (Countryman et al. 1985). Das Virus verbleibt in Gedächtnis-B-Zellen, welche zwischen Lymphgewebe und Blut zirkulieren, im Sinne einer klinisch inapparenten Infektion (Rickinson et al. 2014). Durch Methylierung

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird im vorliegenden Text die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung anderer Geschlechter, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

von viraler Desoxyribonukleinsäure (DNA) und dadurch unterdrückte Expression viraler Proteine während der Latenzphase wird die Immunerkennung infizierter Zellen durch zytotoxische T-Zellen verhindert (Paulson et al. 1999). Aus diesem Stadium kann die Infektion wieder in eine lytische, replikative Phase übergehen (Rickinson et al. 2014). Der Übergang in die lytische Phase wird durch die Gene *BZLF-1* und *BRLF-1* vermittelt, welche für virale Transkriptionsfaktoren kodieren (Feederle et al. 2000). Die Differenzierung latent infizierter B-Zellen und Epithelzellen wurde als Stimulator der Expression von *BZLF-1* und *BRLF-1* beschrieben (Reusch et al. 2015).

Die Virusinfektion führt zur Expansion von aktivierten zytotoxischen Antigen-spezifischen CD8+ (*Cluster of differentiation*) T-Zellen, welche sowohl auf lytische als auch latente Antigene reagieren und nach Beginn der klinischen Symptomatik deutlich ansteigen (Callan et al. 1998, Blake et al. 2000, Balfour et al. 2013). Ebenso wie CD8+ T-Zellen spielen auch CD4+ T-Zellen eine wichtige Rolle in der Immunkontrolle von EBV sowie bei der Ausprägung der klinischen Symptomatik (Adhikary et al. 2006, Balfour et al. 2013, Long et al. 2013).

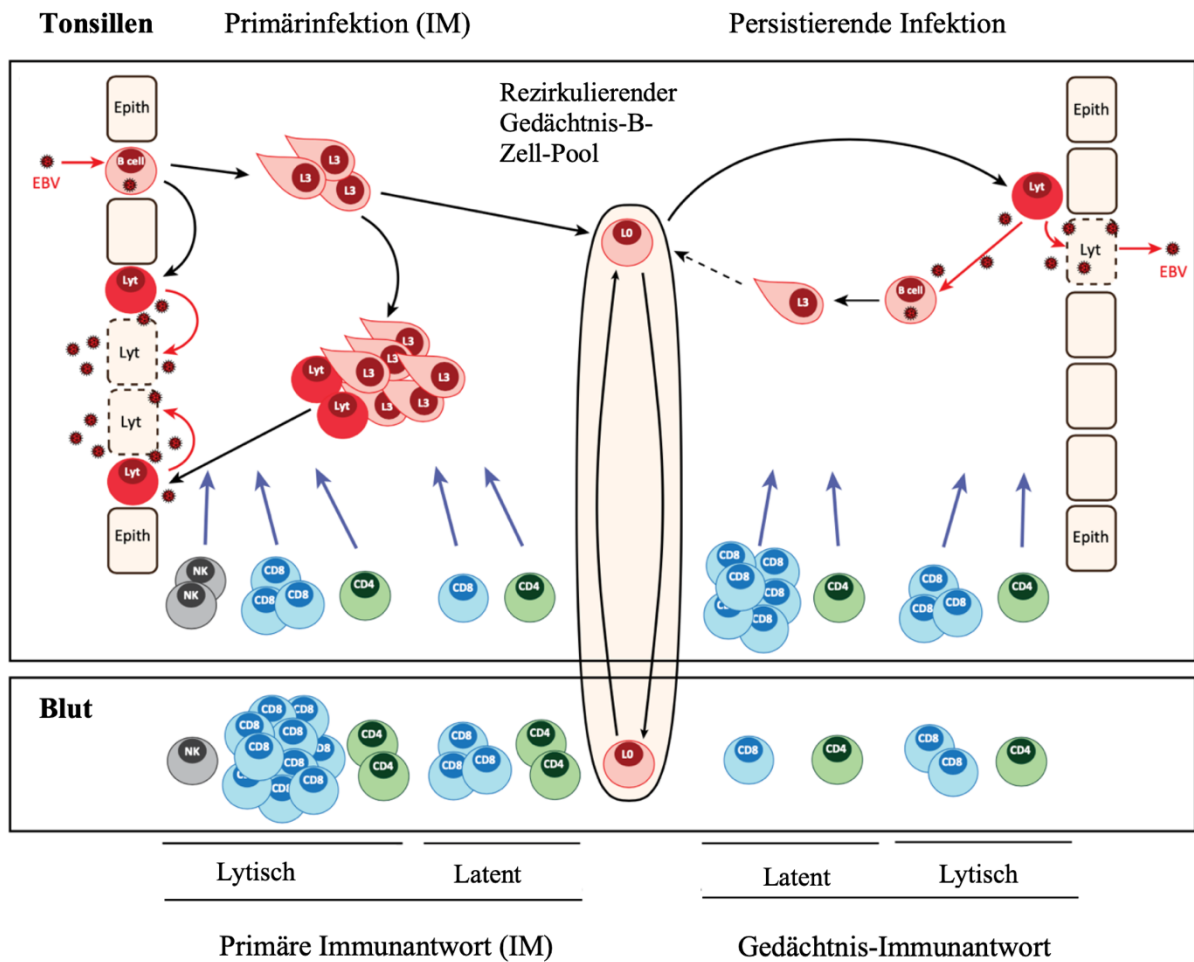
Des Weiteren haben Natürliche Killer (NK)-Zellen eine wichtige Funktion bei der frühen Kontrolle der EBV-Infektion (Biron et al. 1999, Williams et al. 2005). *Abbildung 1.1* gibt einen Überblick über die verschiedenen Stadien des Lebenszyklus von EBV.

### 1.3 Epstein-Barr-Virus-assoziierte Erkrankungen

Neben der IM, die in *Abschnitt 1.4* behandelt wird, steht EBV mit einigen weiteren Erkrankungen in Zusammenhang. Wissenschaftsgeschichtlich gilt EBV als das erste Virus, bei dem mit dem Burkitt-Lymphom eine direkte Assoziation mit menschlichen Krebserkrankungen hergestellt werden konnte (Old et al. 1966, Pattle et al. 2006). In Gebieten wie Afrika südlich der Sahara sowie Papua-Neuguinea, in denen Malaria endemisch ist, wird EBV als Auslöser von mehr als 95 % der Burkitt-Lymphom-Fälle verantwortlich gemacht (de-The et al. 1978, Pattle et al. 2006). Außerdem kann EBV in Afrika südlich der Sahara oder Südamerika bei einem großen Anteil der Hodgkin-Lymphom-Patienten nachgewiesen werden, während der Anteil in den Industrienationen geringer ist (Wu et al. 1990, Chang et al. 1993, Leoncini et al. 1996, Flavell et al. 2000).

Zusätzlich zu Lymphomen bestehen Assoziationen von EBV mit epithelialen Neoplasien. Studien zeigen einen Nachweis von EBV-DNA in einem Großteil der Nasopharynxkarzinom-Zellen sowie eine monoklonale Zellproliferation ausgehend von einer einzigen EBV-infizierten Epithelzelle (Nonoyama et al. 1973, Raab-Traub et al. 1986). Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass 10 % aller weltweiten Magenkarzinome-Fälle EBV-assoziiert sind (Shibata et al. 1992, Tokunaga et al. 1993, Takada 2000). Zusammenfassend wird EBV als Auslöser von ca. einem Prozent der weltweiten Krebserkrankungen verantwortlich gemacht (Dunmire et al. 2015).

Weiterhin wird eine Beziehung von EBV zu verschiedenen Autoimmunerkrankungen diskutiert, darunter systemischer Lupus erythematodes und rheumatoide Arthritis (James et al. 2006, Toussiro et al. 2007). Insbesondere zeigten sich Parallelen zwischen EBV-Primärinfektion und Multipler Sklerose (MS) bezüglich Manifestationsalter, geographischer Verteilung sowie sozioökonomischem Status und Ethnie (Warner et al. 1981). Als Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang können erhöhte Ak-Titer gegen Epstein-Barr-nukleäres Antigen (EBNA) bei an MS erkrankten Patienten festgestellt werden (Ascherio et al. 2001, Sundstrom et al. 2004). Außerdem stellte sich heraus, dass Neuerkrankungen von MS bei EBV-negativen Patienten nicht zu beobachten sind bzw. alle MS-Patienten EBV-positiv sind (Levin et al. 2010, Pakpoor et al. 2013).



**Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der Epstein-Barr-Virus-Infektion und der Viruspersistenz im immunkompetenten Wirt**

Oral übertragenes EBV führt zur lytischen Infektion von oropharyngealen Plattenepithelzellen und B-Zellen sowie Virusausschüttung im Speichel. Im weiteren Verlauf kommt es zur Transformation von B-Lymphozyten und Infiltration des B-Zell-Systems in Lymphgeweben (L3). Diese Zellen sind in der Lage, der Kontrolle durch das Immunsystem zu entgehen und in eine sog. Antigen-negative Latenzphase überzugehen (L0). Aus dem Stadium der Rezirkulation zwischen Blut und oropharyngalem Lymphgewebe ist der Übergang in eine lytische Phase möglich, welche durch Virusausschüttung und -replikation in oropharyngealen Plattenepithelzellen gekennzeichnet ist (Lyt). Während der EBV-Primärinfektion kommt es zur Aktivierung von NK-Zellen, Virus-spezifischen CD8+ T-Zellen, die gegen EBV-infizierte B-Zellen gerichtet sind, sowie CD4+ T-Zellen.

EBV: Epstein-Barr-Virus; IM: Infektiöse Mononukleose; NK: Natürliche Killerzellen; CD: Cluster of differentiation; Lyt: lytisch; Epith: Epithelzelle. Deutsch übersetzte Graphik in englischem Original entnommen aus: Rickinson et al. 2014.

## 1.4 Die Epstein-Barr-Virus-assoziierte Infektiöse Mononukleose

### 1.4.1 Epidemiologie

Es wird angenommen, dass über 95 % der Erwachsenen weltweit mit EBV infiziert sind. Während sich ungefähr die Hälfte der Bevölkerung im Alter zwischen ein und fünf Jahren mit dem Virus infiziert, geht man bei einem anderen großen Teil von einer Primärinfektion in der zweiten Lebensdekade aus (Luzuriaga et al. 2010).

Die Prävalenz der EBV-Infektion bei Kindern variiert zwischen zehn und 90 % in Abhängigkeit von Alter, sozioökonomischem Status, Ethnie und geographischer Verteilung (de-The et al. 1975, Venkitaraman et al. 1985, Balfour et al. 2013). So konnten bei einer in der USA durchgeführten Studie bei nicht-kaukasischen Kindern in der Gruppe der Ein- bis Fünfjährigen bei mehr als 50 % EBV-Ak nachgewiesen werden, während bei den 15- bis 19-jährigen Kaukasiern die EBV-Ak-Prävalenz noch unter 50 % lag (Condon et al. 2014). Weiter wird davon ausgegangen, dass Kinder in Industrienationen sich zu einem späteren Zeitpunkt mit EBV infizieren. Beispielsweise sind 37 bis 48 % der Studienanfänger in den USA noch EBV-negativ, wohingegen in einer ländlichen Region in Kenia ab dem Alter von fünf Monaten fast jedes fünfte und im Alter von zwölf Monaten 97 % der Kinder bereits EBV-infiziert sind (Piriou et al. 2012, Balfour et al. 2013, Grimm et al. 2016). Die spätere Erstinfektion bei jungen Erwachsenen geht in 74 bis 79 % mit der Ausbildung einer IM einher, während man bei Kindern meist eine asymptomatische Serokonversion oder ggf. unspezifische grippeähnliche Symptome beobachtet (Sawyer et al. 1971, Krabbe et al. 1981, Luzuriaga et al. 2010, Balfour et al. 2013, Jayasooriya et al. 2015, Grimm et al. 2016).

Die Gesamtinzidenz der IM in den USA beträgt 50 Fälle pro 100.000 Personen pro Jahr mit einem Altersgipfel zwischen 15 und 24 Jahren (Luzuriaga et al. 2010, Vouloumanou et al. 2012). In Deutschland sind keine genauen Daten zur Gesamtinzidenz der IM vorhanden. Laut einer Veröffentlichung des Deutschen Statistischen Bundesamtes (Destatis) gab es im Jahr 2016 in Deutschland 8.593 stationär behandelte Fälle einer Mononukleose durch Gamma-Herpes-Viren (ICD-10 B27.0), darunter 3.105 im Alter zwischen 15 und 20 Jahren (Destatis 2017). Eine Anfrage an das Bayerische Landesamt für Statistik ergab für Bayern bzw. München im Jahr 2012 jeweils 890 bzw. 119 dokumentierte stationär behandelte Fälle mit ICD-10-Diagnose B27.0 (LfStat 2012). Die Anzahl derer, bei denen trotz einer IM-Diagnose keine stationäre Aufnahme erfolgt, ist nicht genau bekannt. Bei Befragung von niedergelassenen Kinderärzten<sup>1</sup> und Kinderkliniken in München wurde von durchschnittlich einem Fall pro Monat pro Institution berichtet (Prof. Behrends, pers. Mitteilung). Diese Zahlen unterstreichen die Machbarkeit der für die vorliegende Arbeit geplanten Rekrutierung von Patienten sowohl aus Kliniken als auch aus dem ambulanten Bereich.

## 1.4.2 Typisches klinisches Bild

Die Übertragung von EBV erfolgt hauptsächlich über infizierten Speichel – vor allem durch Küssen – und kann sich nach einer Inkubationszeit von 30 bis 50 Tagen mit Symptomen einer IM manifestieren, typischerweise nach einem vier- bis fünftägigen Prodromalstadium mit Fieber und Abgeschlagenheit (Heath et al. 1972, Luzuriaga et al. 2010). Dem folgen eine von Halsschmerzen begleitete Tonsillopharyngitis sowie eine Lymphadenopathie, welche sich in den meisten Fällen durch eine Vergrößerung der anterioren zervikalen Lymphknoten äußert (Ebell 2004, Balfour et al. 2005, Macsween et al. 2010). Diese klassischen in der Literatur beschriebenen Symptome werden auch bei den Einschlusskriterien für die vorliegende Studie berücksichtigt (siehe *Abschnitt 3.3.1*) (Topp et al. 2015). In *Abbildung 1.2* ist das typische Bild einer exsudativen Tonsillopharyngitis dargestellt.

Hepato- und Splenomegalie kann, wenn auch nicht immer durch Palpation, häufig sonographisch diagnostiziert werden. Die Milzvergrößerung erreicht ihr Maximum in der Regel zwei Wochen nach Beginn der klinischen Symptomatik und bildet sich typischerweise innerhalb von vier bis sechs Wochen nach Symptombeginn wieder bis zu ihrer Ausgangsgröße zurück (Dommerby et al. 1986, Hosey et al. 2008). Weitere mögliche Symptome sind Erkrankung der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen und Bauchschmerzen sowie in weniger häufigen Fällen Übelkeit und Erbrechen, Petechien und Gesichtsoedem. Ebenso kann ein Exanthem auftreten, insbesondere als Arzneimittellexanthem nach Gabe von Amoxicillin (Balfour et al. 2005, Balfour et al. 2013, Balfour et al. 2015).

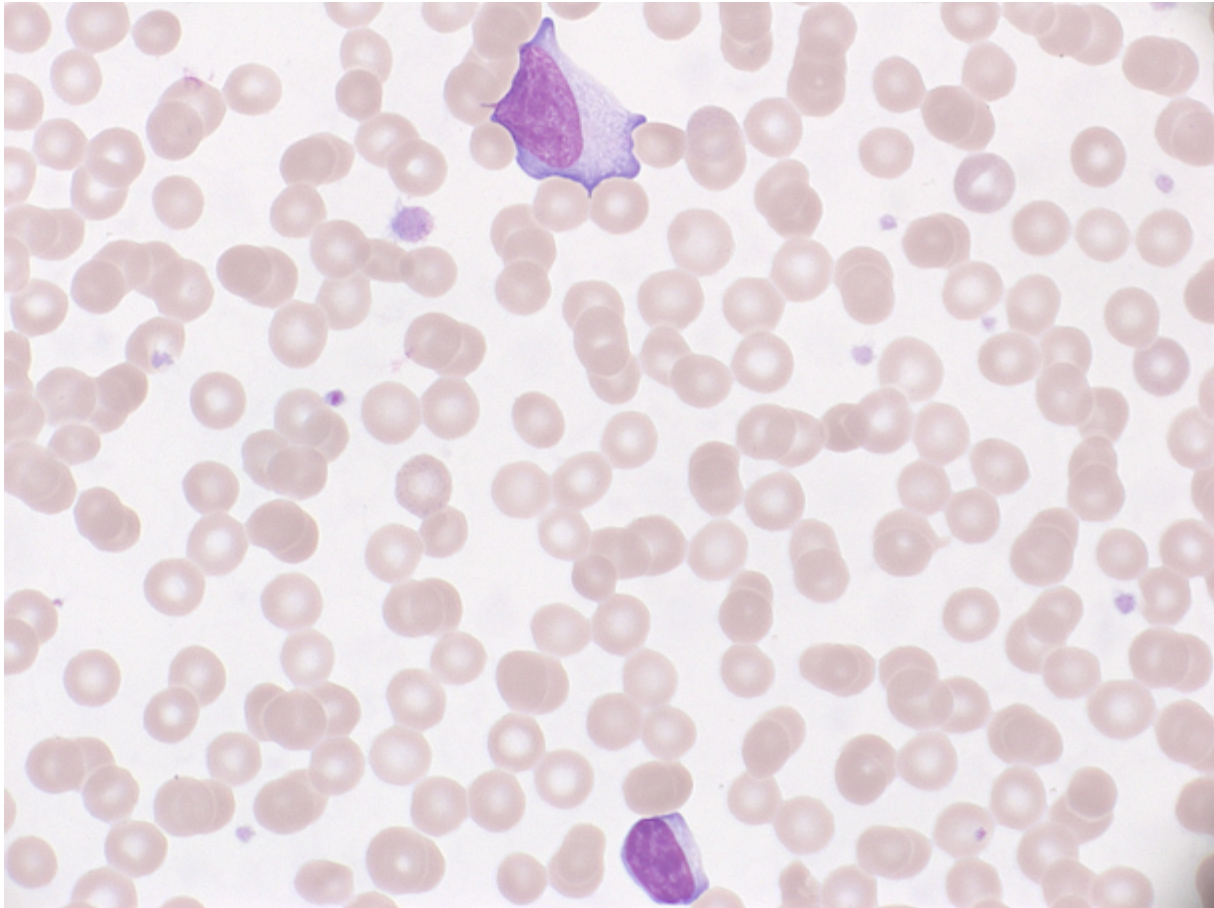
Im Differentialblutbild lässt sich klassischerweise eine relative und absolute Erhöhung der Lymphozyten nachweisen. Im Blutausstrich zeigen sich außerdem atypische Lymphozyten, welche die in *Abschnitt 1.2* beschriebenen CD8<sup>+</sup> zytotoxische T-Zellen darstellen, durch ihre Größe, ihr vakuoliertes Zytoplasma, ihren eingedellten Kern und ihr grobes Chromatin auffallen und Ausdruck der Immunantwort auf die EBV-Infektion sind (Papesch et al. 2001, Ebell 2004). Ein typisches Beispiel für einen solchen Lymphozyten zeigt *Abbildung 1.3*.



**Abbildung 1.2: Exsudative Tonsillopharyngitis bei Infektiöser Mononukleose**

*Exsudative Tonsillopharyngitis mit vergrößerter Uvula bei einer 16-jährigen Patientin 14 Tage nach Beginn der klinischen Symptomatik. Die Patientin klagte zusätzlich über Fieber, Lymphadenopathie, Abgeschlagenheit, Lidödeme, ein juckendes Exanthem, Symptome der oberen Atemwege sowie Kopf- und Gliederschmerzen. Aufnahme im Rahmen der IMMUC-Studie erstellt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Ursula Meisinger-Reiter, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Technischen Universität München.*

Weitere Parameter, die im Routinelabor häufig auffällig sind, sind die Alanin- und Aspartat-Aminotransferase (ALAT bzw. ASAT), welche Marker für die bei IM häufig auftretende Hepatitis darstellen (Topp et al. 2015, Zhang et al. 2018). Weiterhin können Neutropenie, Thrombozytopenie sowie hämolytische oder aplastische Anämien auftreten. Ebenso kann eine Erhöhung von Akute-Phase-Proteinen wie Ferritin oder C-reaktives Protein (CrP) nachweisbar sein (Clarke et al. 1964, Hammond et al. 1979, Shaddock et al. 1979, Jenson 2000, Luzuriaga et al. 2010, Vouloumanou et al. 2012, Dematapitiya et al. 2019).



**Abbildung 1.3: Atypischer Lymphozyt bei einem Patienten mit Infektiöser Mononukleose**

*Atypischer, vermutlich reaktiver Lymphozyt bei einem Patienten mit aktiver Epstein-Barr-Virus (EBV)-Primärinfektion. Aufnahme im Rahmen der IMMUC-Studie erstellt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Ursula Meisinger-Reiter, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Technischen Universität München.*

Der Großteil der IM-Erkrankungen heilt innerhalb eines Monats nach Symptombeginn folgenlos aus und die erkrankten Patienten können nach zwei bis drei Monaten wieder ihren gewohnten Aktivitäten nachgehen. Es werden jedoch Fälle mit persistierender Symptomatik nach sechs Monaten oder länger, insbesondere mit Abgeschlagenheit (syn. Fatigue) und damit einhergehender funktioneller Einschränkung beobachtet (Buchwald et al. 2000, Rea et al. 2001, Balfour et al. 2005, Macsween et al. 2010). Die symptomatische EBV-Primärinfektion gilt als Trigger für die Entwicklung eines postinfektiösen Myalgische Encephalomyelitis/Chronischen Fatigue-Syndroms (ME/CFS, früher „Chronische EBV-Infektion“ bzw. CEBV), das durch langanhaltende pathologische Fatigue und Belastungsintoleranz (post-exertionelle Malaise, kurz PEM), Schmerzen, Schlafstörungen, kognitive, autonome, neuroendokrine und/oder grippale Beschwerden gekennzeichnet ist (Rowe et al. 2017, Pedersen et al. 2019, Rowe 2019). Beschrieben ist auch eine chronisch-aktive EBV-Infektion (CAEBV). Diese lebensbedrohliche Erkrankung tritt vor allem im asiatischen Raum auf und äußert sich durch eine chronische oder rekurrende IM-ähnliche Symptomatik mit anhaltend hoher Viruslast und besonders hohen EBV-Ak-Titern (Rickinson 1986, Kimura et al. 2001, Arai 2019).

Darüber hinaus können im Laufe der Erkrankung schwere, teils lebensbedrohliche Komplikationen auftreten. Die bereits beschriebene Tonsillopharyngitis kann in etwa 1 % der IM-Fälle zur Verlegung

der oberen Atemwege und dadurch zu Atemnot führen (Wolfe et al. 1980, Jenson 2000, Luzuriaga et al. 2010). Bei der im Rahmen der IM auftretenden Splenomegalie kann es spontan oder ausgelöst durch leichte Traumen zur Milzruptur kommen, deren Häufigkeit mit 0,1 bis 1 % beschrieben ist und die ebenfalls eine lebensbedrohliche Komplikation darstellt (Smith et al. 1946, Foreman et al. 2005). EBV-getriggert können sich darüber hinaus als Folge einer massiven Immundysregulation Immunzytopenien sowie eine Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) mit Fieber, Splenomegalie, Panzytopenie, Hyperferritinämie, Hypofibrinogenämie und Hypertriglyzeridämie entwickeln (Okano et al. 2012, Wang et al. 2014, Marsh 2017). Zusätzlich wird EBV für 5 - 25 % aller Virus-Encephalitiden sowie weiterer neurologischer Komplikationen verantwortlich gemacht. Die neurologische Symptomatik geht hierbei den typischen IM-Symptomen oftmals voran und ist dann eine diagnostische Herausforderung (Bernstein et al. 1950, Kennard et al. 1981, Connelly et al. 1994). Ebenso beschrieben sind IM-assoziiertes Leberversagen mit letalem Ausgang sowie IM-assoziierte Karditiden und Thromboembolien. In den USA treten jährlich 30 Todesfälle im Rahmen schwerer IM-Komplikationen auf (Harries et al. 1968, Tazawa et al. 1993, Papesch et al. 2001, Mashav et al. 2008).

Zu den Spätfolgen der EBV-Infektion zählt unter anderem das Hodgkin-Lymphom. Hierbei wird von einem fünffach erhöhten Risiko nach Erkrankung an einer IM ausgegangen (Hjalgrim et al. 2000, Hjalgrim et al. 2007). Außerdem gilt eine IM als Risikofaktor für die Entwicklung einer MS (Alotaibi et al. 2004, Pohl et al. 2006, Banwell et al. 2007). Hier wird ein zweifach erhöhtes Risiko angenommen (Handel et al. 2010).

Als Risikofaktoren für die Entwicklung besonders schwerer oder protrazierter Verläufe der IM – darunter auch CAEBV und HLH – konnten bestimmte primäre Immundefekte (PID) ausgemacht werden (Parvaneh et al. 2013, Damania et al. 2019). Als Beispiel eines hereditären Syndroms mit gestörter Immunreaktion auf EBV ist das sogenannte X-chromosomale lymphoproliferative Syndrom (XLP) beschrieben (Kim et al. 2019). Bei den meisten Fällen mit langwierigen oder komplizierten Krankheitsverläufen sind die verantwortlichen Ursachen jedoch noch unbekannt (Cameron et al. 2006).

### 1.4.3 Virologische Diagnostik

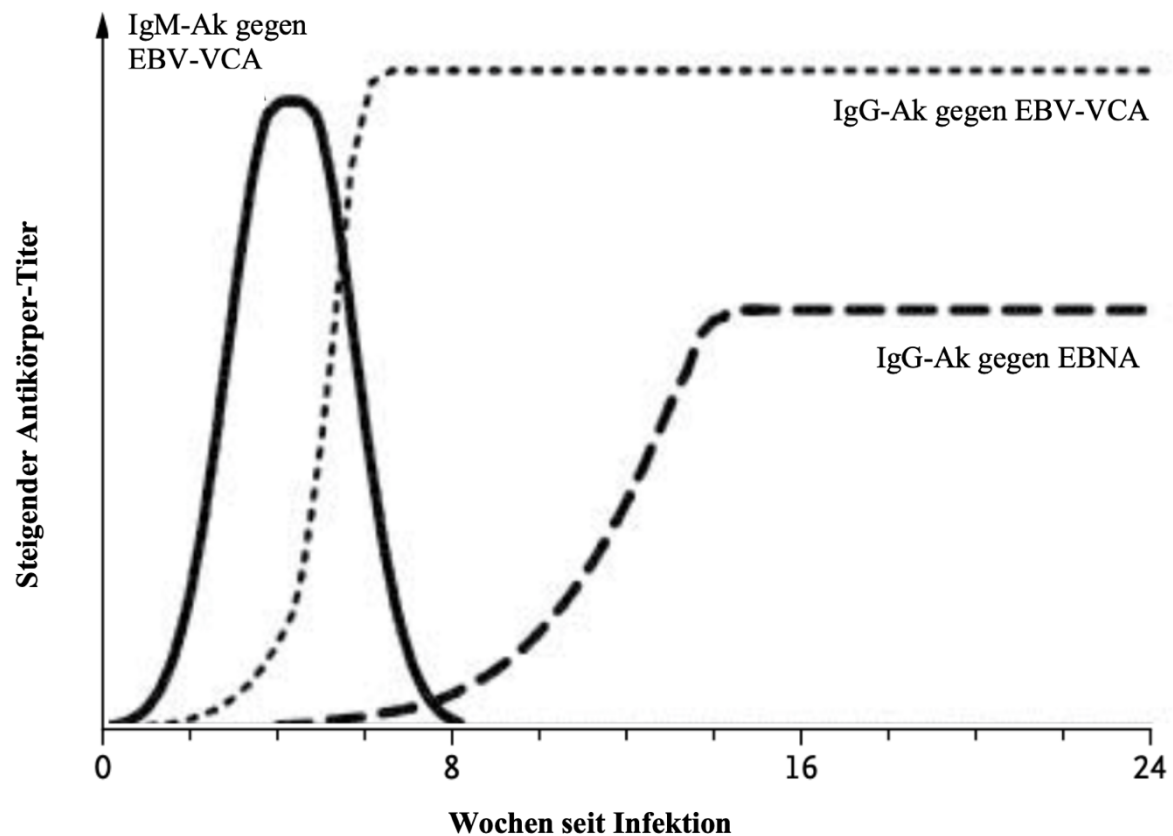
Der Verdacht auf eine EBV-Primärinfektion wird in der Regel zunächst aufgrund der charakteristischen klinischen Symptomatik gestellt. Für die Diagnose ist jedoch eine gründliche und ggf. wiederholte virologische Diagnostik notwendig (Vouloumanou et al. 2012).

Bereits einige Jahre vor Entdeckung des EBV – im Jahre 1932 – wurde der sogenannte Heterophile Ak-Test (auch Monospot-Test) entwickelt, mithilfe dessen Immunglobulin-M (IgM)-Ak detektiert werden können, die gegen Säugetier-Erythrozyten gerichtet sind. Letztere sind im Rahmen der generalisierten Immunreaktion während der EBV-Primärinfektion erhöht (Paul et al. 1982). Einschränkungen für den Einsatz dieses Testes bestehen zum einen dadurch, dass ungefähr 40 % der Kinder im Alter von vier Jahren oder jünger bei EBV-Primärinfektion keine heterophilen Ak ausbilden (Horwitz et al. 1981). Hinzu kommt, dass die Spezifität des Tests gering ist und die Ak auch bei Erkrankungen durch andere Pathogene oder Autoimmunerkrankungen erhöht sein sowie außerdem längere Zeit persistieren können und ihr Auftreten dadurch nicht verlässlich eine frische Infektion anzeigt (Blake et al. 1976, Horwitz et al. 1979, Fisher et al. 2004). Aufgrund dieser Limitationen wird dieser Test von der CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) ausdrücklich nicht empfohlen (CDC 2018) und kommt in der vorliegenden Arbeit nicht zur Anwendung.



In der Akutphase der Erkrankung sind sowohl in der Mundhöhle als auch im Blut hohe Viruslasten nachweisbar. Durch Replikation von Virus-DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) konnte in einer prospektiven Studie EBV in der Mundhöhle bei 100 % der Studienteilnehmer und im Mittel 272 Tage lang nachgewiesen werden, während 64 % für durchschnittlich 96,5 Tage eine EBV-Virämie aufwiesen. Erwähnenswert ist, dass in einigen Fällen bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik Virus nachweisbar war (Balfour et al. 2013, Balfour et al. 2015). Die Messung der Viruslast hat insbesondere bei unklaren serologischen Befunden eine große Bedeutung in der frühen Diagnostik der IM (Vouloumanou et al. 2012). Weil EBV auch bei Gesunden phasenweise repliziert, kann der Virusnachweis jedoch nicht als einziges diagnostisches Kriterium für eine IM eingesetzt werden.

Durch die Analyse von IgM- und Immunglobulin-G (IgG)-Ak gegen EBV-Virus-Capsid-Antigen (VCA) sowie IgG-Ak gegen EBNA-1 mittels *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) kann die Diagnose einer EBV-Primärinfektion bei wegweisender Klinik in den meisten Fällen gestellt werden (Luzuriaga et al. 2010, Balfour et al. 2015). Zudem können Ak gegen sogenannte Early Antigene (EA) des frühen lytischen Zyklus von EBV zur Diagnostik herangezogen werden (Luzuriaga et al. 2010). Eine Einschränkung besteht hierbei jedoch darin, dass diese nur bei 60 bis 80 % der Patienten im akuten Stadium der IM positiv und zudem bei 20 % der Gesunden nachweisbar sind (Balfour et al. 2015). IgM-Ak gegen EBV-VCA sind bei 75 % der Patienten ab Beginn der klinischen Symptomatik detektierbar und bilden sich in der Regel innerhalb von vier bis acht Wochen wieder zurück, wodurch ihr Nachweis für eine kürzliche Infektion spricht (Luzuriaga et al. 2010, Balfour et al. 2013, Balfour et al. 2015). Zu beachten ist dabei allerdings die Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse bei anderen Erkrankungen, vor allem bei Infektionen mit anderen Herpesviren wie Cytomegalievirus (CMV) (Guerrero-Ramos et al. 2014). Anti-VCA-IgG-Ak zeigen sich spätestens etwa eine Woche nach Beginn der IM-Symptomatik und sind dann lebenslang vorhanden. Aufgrund der Tatsache, dass sie von allen immunkompetenten EBV-infizierten Patienten ausgebildet werden, eignen sie sich am besten zur Diagnose einer vergangenen EBV-Infektion (Luzuriaga et al. 2010, Balfour et al. 2013, Balfour et al. 2015). Erst etwa 90 Tage nach Manifestation der IM lassen sich anti-EBNA-1-IgG-Ak nachweisen, die dann in der Regel wie anti-VCA-IgG-Ak lebenslang persistieren, aber auch wieder verloren werden können. Ihr Nachweis schließt somit eine frische EBV-Primärinfektion aus, jedoch bleibt bei ungefähr 8 % der Patienten die Bildung von anti-EBNA-Ak trotz abgelaufener Infektion aus und kann in diesen Fällen zur fälschlichen Diagnose einer IM führen (Luzuriaga et al. 2010, Balfour et al. 2013, Balfour et al. 2015, Dunmire et al. 2018). In der vorliegenden Arbeit wurde die Diagnose der IM daher durch serologische Wiederholungsuntersuchungen eindeutig bestätigt und durch EBV-PCR-Analysen ergänzt. Eine Übersicht über die übliche Kinetik der EBV-spezifischen Ak im zeitlichen Verlauf ist in *Abbildung 1.4* gegeben.



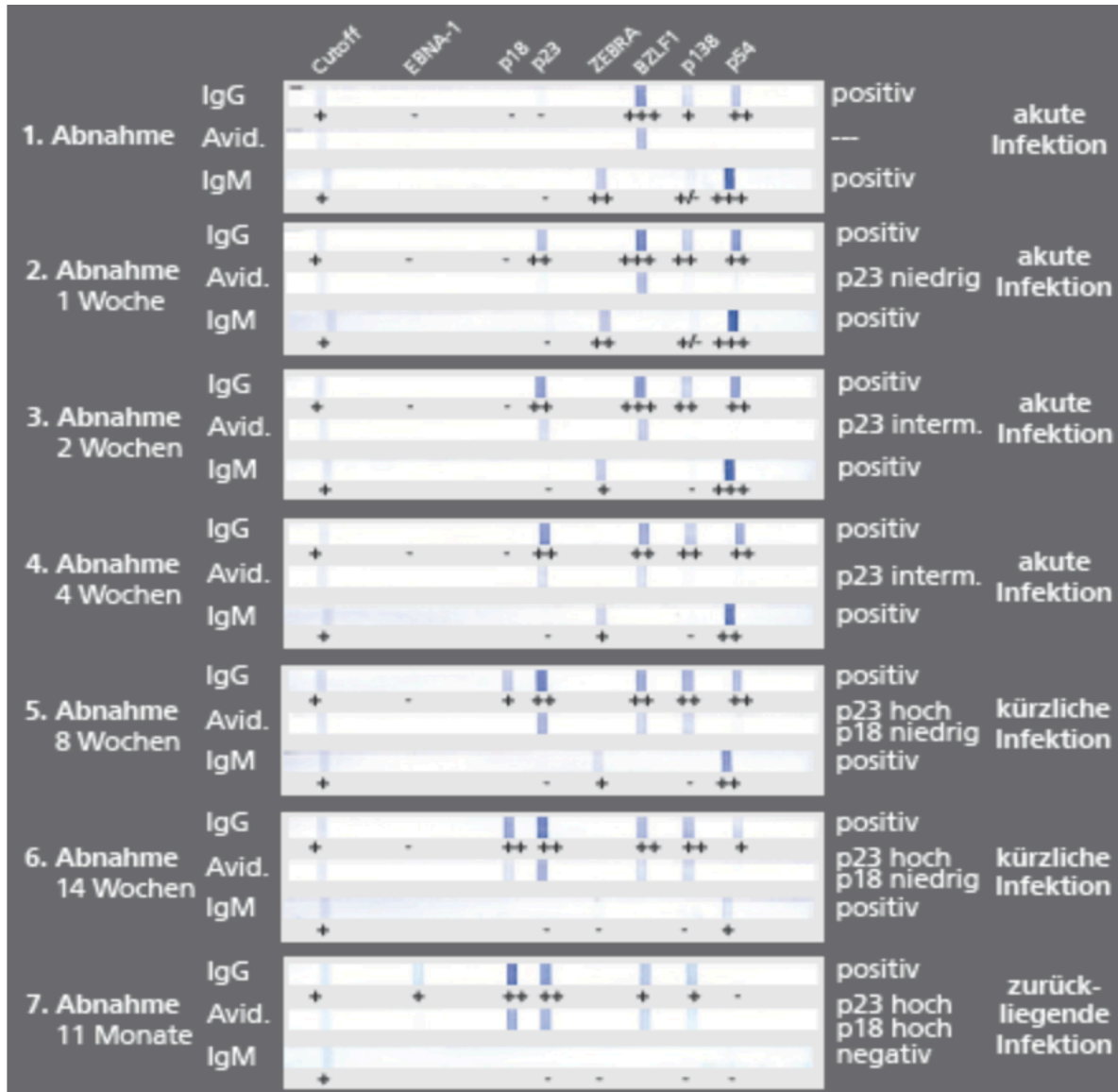
	IgM-VCA	IgG-VCA	EBNA-IgG
<b>Akute Infektion</b>	+	+/-	-
<b>Frühere Infektion</b>	-	+	+

**Abbildung 1.4: Verlauf der antiviralen Antikörper-Titer nach Primärinfektion**

Antworten von Immunglobulin-M (IgM)-Antikörpern (Ak) gegen virales Capsid-Antigen (VCA) werden in der Regel bei Symptombeginn festgestellt. Nach vier bis acht Wochen sind sie nicht mehr nachweisbar; ihr Auftreten spricht daher gegen eine chronische Infektion und zeigt das Bestehen einer Primärinfektion an. IgG-Ak gegen VCA sind zum Zeitpunkt des Auftretens der Infektösen Mononukleose (IM) oder kurz danach nachweisbar und bleiben lebenslang bestehen. IgG-Ak gegen Epstein-Barr-nukleäres Antigen (EBNA) sind normalerweise erst einige Wochen nach Beginn der IM-Symptomatik nachweisbar. EBV: Epstein-Barr-Virus. Deutsch übersetzte Graphik in englischem Original entnommen aus: Luzuriaga and Sullivan 2010.

Diagnostisch weiterhin von Bedeutung ist der EBV-Immunoblot, da in der Regel eine genauere Aussage über das Stadium der EBV-Infektion ermöglicht (Dunmire et al. 2018). Die kommerziell vertriebenen Varianten umfassen in der Regel insgesamt sechs EBV-Antigene. Zwei davon – p23 (BLRF2) und p18 (BFRF3) – sind VCA und somit Strukturproteine des Virus (Hinderer et al. 1999, Balfour et al. 2015). Die anti-p23-IgG-Ak-Antwort tritt dabei vor der p18-Antwort auf, welche letztere bei fehlender anti-EBNA-1-IgG-Ak-Antwort indikativ für eine länger zurückliegende Primärinfektion ist. Weitere Bestandteile des Immunoblots sind das sehr frühe Antigen (immediate EA) BZLF1, gegen welches die Ak-Reaktion rasch auftritt sowie die EA p138 und p54, die früh nach Infektion eine Ak-Antwort auslösen, welche jedoch nach Rückgang der Symptomatik oft nicht mehr nachweisbar ist. BZLF1, p138, p54, p23 und p18 zählen zu den Proteinen des lytischen Zyklus. EBNA-1 hingegen wird zu den latenten

Antigenen gerechnet (Balfour et al. 2015). Im EBV-Immunoblot ist eine anti-EBNA-1-IgG-Ak-Antwort eventuell erst etwa drei Monate nach Symptombeginn zu erwarten (Henle et al. 1987). Als Ursache für eine verzögerte Reaktion konnte eine verzögerte CD4<sup>+</sup> T-Zell-Antwort auf EBNA-1 identifiziert werden (Long et al. 2013). Eine repräsentative zeitliche Abfolge der Ak-Antworten im EBV-Immunoblot wird mittels *Abbildung 1.5* verdeutlicht.



**Abbildung 1.5: Streifen-Immunoassay mit rekombinant produzierten Antigenen zum Nachweis von Antikörpern gegen das Epstein-Barr-Virus**

Die jeweils oberen Banden der fünf im Verlauf einer Primärinfektion eingesetzten Immunoblots repräsentieren die Immunglobulin-G (IgG)-Antikörper (Ak)-Antworten auf sieben Epstein-Barr-Virus (EBV)-Proteine zu sieben unterschiedlichen Zeitpunkten. Links abgebildet ist der Zeitraum nach Beginn der typischen Symptomatik der Infektösen Mononukleose (IM). Rechts abgebildet ist der Status der Infektion. Typischerweise lassen sich zuerst BZLF1 und die Early Antigene (EA) p138 und p54 nachweisen, gefolgt von den Virus-Capsid-Antigenen (VCA) p23 und p18, bevor als letztes Epstein-Barr-nukläres Antigen (EBNA)-1 sichtbar wird. Die abgebildeten Banden für Avidität (Avid.) und IgM finden in der vorliegenden Arbeit keine Verwendung. Quelle: MIKROGEN GmbH, Floriansbogen 2-4, 82061 Neuried.

### **1.4.4 Therapie und Prävention**

Die Therapie der IM erfolgt überwiegend supportiv mit Paracetamol oder Medikamenten aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zur Behandlung von Schmerzen und Fieber. Wichtig sind außerdem eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, ausgewogene Ernährung und Schonung. Bei komplizierten Verläufen kommen Kortikosteroide und in Ausnahmefällen Virostatika wie Aciclovir und Ganciclovir zum Einsatz. Für Ihren Nutzen in der Therapie milder Krankheitsverläufe gibt es bislang keine eindeutige Evidenz (Luzuriaga et al. 2010, Vouloumanou et al. 2012). Sekundäre bakterielle Infektionen, die gemäß der verfügbaren Literatur in etwa 30 % aller Fälle auftreten, werden mit Antibiotika behandelt (Sudderick et al. 1987, Papesch et al. 2001). Im Falle einer HLH muss intensiv immunsuppressiv behandelt werden. Hier kommt der anti-B-Zell-Ak Rituximab zum Einsatz (Marsh 2017).

Bisher ist keine kommerziell verfügbare Impfung zur Prävention der EBV-Infektion vorhanden. In einer Studie wirkte sich die Impfung mit dem EBV-Strukturprotein gp350 präventiv auf die Entwicklung einer IM aus, nicht jedoch auf die Rate asymptomatischer EBV-Infektionen (Sokal et al. 2007). Die Suche nach weiteren Proteinen und Zielstrukturen zur Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs ist daher Gegenstand aktueller Forschung. Diskutiert werden virusähnliche Partikel (VLP) ohne onkogene DNA (van Zyl et al. 2019).

### **1.5 Wichtige Differentialdiagnosen der Epstein-Barr-Virus-Primärinfektion**

Bei Verdacht auf IM sind verschiedene Differentialdiagnosen zu berücksichtigen. Häufigster Erreger der bakteriellen Pharyngitis sind Streptokokken der Gruppe A (GAS) mit besonders hoher Inzidenz bei Kindern zwischen fünf und 15 Jahren. Eine sorgfältige Diagnostik zur Unterscheidung zwischen bakterieller Pharyngitis und IM sowie zur Einleitung einer adäquaten Therapie ist daher bedeutsam (McIsaac et al. 1997, Bisno et al. 2002, Luzuriaga et al. 2010). Eine IM mit Lymphadenopathie und Abgeschlagenheit kann auch durch verschiedene Viren wie CMV, das humane Immundefizienz-Virus (HIV) oder das humane Herpesvirus 6 (HHV-6) ausgelöst werden. Ebenso muss bei IM auch das Protozoon *Toxoplasma gondii* differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden (Luzuriaga et al. 2010).

### **1.6 Fragestellungen und Ziele der IMMUC-Studie**

EBV steht in Zusammenhang mit einer Vielzahl zum Teil schwerwiegender Erkrankungen. Die EBV-assoziierte IM weist mitunter protrahierte und komplizierte bis hin zu lebensbedrohlichen Verläufen auf und führt bei manchen Betroffenen zu einer dauerhaften Einschränkung der Lebensqualität. Nicht zu vernachlässigen sind außerdem wirtschaftliche Belastungen durch langandauernde krankheitsbedingte Abwesenheiten von Ausbildung oder Beruf sowie durch hohe Kosten für das Gesundheitssystem, die durch langwierige Krankheitsverläufe entstehen können.

Trotz dieser weltweiten Problematik ist Vieles über Pathogenese, Diagnostik, Therapie und die Möglichkeiten der Prävention von EBV-assoziierten Erkrankungen bisher nur unzureichend verstanden. Die Münchner Studie zu Infektiösen Mononukleose (IMMUC) wurde mit dem Ziel konzipiert, durch die Analyse von anamnestischen, klinischen, laborchemischen, virologischen sowie immunologischen

Parametern anhand einer großen Studienkohorte ( $n = 200$ ) kausale Faktoren und Biomarker der schweren und protrahierten EBV-IM zu identifizieren. Weiter sollten Daten zur Epidemiologie der IM sowie zur Häufigkeit bestimmter klinischer und laborchemischer Befunde in Deutschland generiert werden.

Inhalt der vorliegenden Arbeit ist die Etablierung der Pilotphase ( $n = 50$ ), um den Weg für die große multizentrische prospektive klinischen IMMUC-Studie im Großraum München zu ebnen.

## 2 Materialien

### 2.1 Informationsmaterialien

IMMUC-Informationen für Ärzte ( <i>Anhang 12.1</i> )
IMMUC-Studienplan ( <i>Anhang 12.2</i> )
IMMUC-Patienteninformation und Einverständniserklärung für Kinder im Alter von zehn bis 14 Jahren ( <i>Anhang 12.3</i> )
IMMUC-Patienteninformation und Einverständniserklärung für Jugendliche im Alter von 15 bis 17 Jahren ( <i>Anhang 12.4</i> )
IMMUC-Patienteninformation und Einverständniserklärung für erwachsene Patienten <sup>1</sup> ( <i>Anhang 12.5</i> )
IMMUC-Patienteninformation und Einverständniserklärung für Sorgeberechtigte minderjähriger Patienten ( <i>Anhang 12.6</i> )

**Tabelle 2.1: Informationsmaterialien**

### 2.2 Werbematerialien

Bezeichnung	Beteiligte Unternehmen
IMMUC-Logo ( <i>Anhang 12.7</i> )	Lupographics Creative Studio, Straubing
IMMUC-Flyer ( <i>Anhang 12.8</i> )	Lupographics Creative Studio, Straubing; Flyeralarm GmbH, Würzburg
IMMUC-Poster ( <i>Anhang 12.8</i> )	Lupographics Creative Studio, Straubing; Flyeralarm GmbH, Würzburg

**Tabelle 2.2: Werbematerialien**

## 2.3 Studiengeschenke

Bezeichnung	Zeitpunkt	Beteiligte Personen/ Unternehmen
"Eddie Flitzfuß im Krankenhaus" - eine Geschichte für Kinder, die wissen wollen, was in einem Krankenhaus geschieht. (ISBN 978-3-86371-071-2), 3. Auflage 2012 (Nachdruck 2015)	TR	Papan, München; Milly Orthen; Ursula Meisinger-Reiter, München; Prof. Dr. med. Uta Behrends, München; Prof. Dr. med. Helmut Hahn, München; Anca Goodwin, GoodwinGraphicDesign, München; W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH, Germering/München; Kessler Druck + Medien GmbH & Co. KG, Bobingen
IMMUC-Aufkleber	T0a	Lupographics Creative Studio, Straubing; Flyeralarm GmbH, Würzburg
IMMUC-Massageball („IMMUCKL“)	T1	Lupographics Creative Studio, Straubing, Massageball24, Promoza UG, Leichlingen (Rheinland)
Geschenkgutschein München Ticket	T6	München Ticket GmbH, München

**Tabelle 2.3: Studiengeschenke**

## 2.4 Case-Report-Forms (CRF)

IMMUC-IM-Score ( <i>Anhang 12.9</i> )
IMMUC-Supplement ( <i>Anhang 12.10</i> )
IMMUC-Vorgeschichte ( <i>Anhang 12.11</i> )
IMMUC-Stammdaten ( <i>Anhang 12.12</i> )

**Tabelle 2.4: Case-Report-Forms (CRF)**

## 2.5 Anforderungsscheine

Bezeichnung	Beteiligte Studienzentren
IMMUC-Anforderungsschein – Immunmonitoring – TR ( <i>Anhang 12.13</i> )	Immunmonitoring, Institut für Virologie, MRI (Klinikum rechts der Isar)
IMMUC-Anforderungsschein – Immunmonitoring – TA/TB ( <i>Anhang 12.14</i> )	Immunmonitoring, Institut für Virologie, MRI
Anforderungsschein – Klinische Chemie – Notfalllabor	Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, MRI
Anforderungsschein – Klinische Chemie – Hämatologie und Hämostaseologie	Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, MRI
Anforderungsschein – Klinische Chemie – Serumchemie	Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, MRI
Anforderungsschein – Klinische Chemie – Immunologie	Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, MRI
Anforderungsschein – Klinische Chemie – Endokrinologie	Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, MRI
IMMUC-Anforderungsschein – Virologie – TR ( <i>Anhang 12.15</i> )	Institut für Virologie, MRI
IMMUC-Anforderungsschein – Virologie – TA ( <i>Anhang 12.16</i> )	Institut für Virologie, MRI
IMMUC-Anforderungsschein – Virologie – T1 ( <i>Anhang 12.17</i> )	Institut für Virologie, MRI
IMMUC-Anforderungsschein – Virologie – T6 ( <i>Anhang 12.18</i> )	Institut für Virologie, MRI
IMMUC-Anforderungsschein – Virologie – Rachenspülwasser ( <i>Anhang 12.19</i> )	Institut für Virologie, MRI

**Tabelle 2.5: Anforderungsscheine**

## 2.6 Befundformulare

Bezeichnung	Details
IMMUC-Laborergebnisse ( <i>Anhang 12.20</i> )	Zeitpunkte [TR, T0a, T0b, T1, T2-T5, T6]; Altersgruppen [Kinder und Jugendliche im Alter von 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 Jahren], [Erwachsene ab 19 Jahren]
IMMUC-Abschlussbericht ( <i>Anhang 12.21</i> )	Nach erfolgter Studienteilnahme; alle Altersgruppen

**Tabelle 2.6: Befundformulare**



## 2.7 Verwendete Geräte

Bezeichnung	Hersteller
Ultraschallgerät iU 22®	Philips GmbH Market DACH, Hamburg
Ultraschallgerät Aplio®	Toshiba Medical Systems GmbH, Neuss

**Tabelle 2.7: Verwendete Geräte**

## 2.8 Software

Bezeichnung	Hersteller
Excel 2016	Microsoft Corporation, Redmond, USA
Terminplaner.NET	Dipl. Inf. Ronny Decke, Cottbus
MACRO	InferMed, Elsevier, New York City, USA
SPSS Statistics 25	International Business Machines Corporation, Armonk, USA

**Tabelle 2.8: Software**

## 2.9 Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung	Hersteller
Microvette® 500 K3 EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure)/0,5 ml	Sarstedt AG & Co, Nürmbrecht
Monovette® EDTA KE/2,7 ml	Sarstedt AG & Co, Nürmbrecht
Monovette® EDTA KE/9 ml	Sarstedt AG & Co, Nürmbrecht
Monovette® Serum 4,5 ml	Sarstedt AG & Co, Nürmbrecht
Monovette® Coagulation 9 NC/1,4 ml	Sarstedt AG & Co, Nürmbrecht
Safety-Multifly®-Kanüle 0,8 x 19 mm	Sarstedt AG & Co, Nürmbrecht

**Tabelle 2.9: Verbrauchsmaterialien**

## 3 Methoden

### 3.1 Studiensetting

#### 3.1.1 Ethikvotum

Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM) vom 22.04.2014 vor, mit positivem Votum zum Amendment 1 vom 12.07.2014 (Projekt-Nr. 112/14).

#### 3.1.2 Sponsor

Finanziert wurde die Studie über einen flexiblen Fond des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) als IMMUC-Pilotstudie mit Laufzeit vom 01.03.2016 bis 31.12.2017.

#### 3.1.3 Studienzentrum und Kooperationspartner

Das Studienzentrum wurde an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des MRI der TUM auf dem Campus des Klinikums Schwabing der München Klinik (MüK) gGmbH gemeinsam mit und unter der wissenschaftlichen und organisatorischen Leitung von Frau Univ.-Prof. Dr. Uta Behrends aufgebaut. Als Einrichtung mit doppelter Trägerschaft sowohl der MüK gGmbH als auch der TUM ist die Kinderklinik Schwabing eine der vier Münchner Kinderkliniken und stellt ein Haus der pädiatrischen Maximalversorgung dar. Direktor der Klinik war zum Zeitpunkt dieser Studie Univ.-Prof. Dr. Stefan Burdach (MüK 2017).

Die hausinternen Studienvisiten (Erstvorstellungen und Folgetermine) erfolgten in den Räumlichkeiten der Kinderpoliklinik (KIP) sowie auf den allgemeinpädiatrischen Stationen 24k und 24ab der MüK. Weitere Studienvisiten erfolgten in anderen medizinischen Institutionen im Raum München, einschließlich Dr. von Haunersches Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Kinderklinikum Harlaching der MüK, Klinikum Dritter Orden, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des MRI der TUM sowie diversen Arztpraxen (siehe *Abschnitt 4.1.4*). Studienrelevante Ultraschalluntersuchungen wurden in der Abteilung für Kinderradiologie der MüK gGmbH unter Leitung von Oberarzt Priv.-Doz. Dr. Marc Steinborn durchgeführt.

Die klinisch-chemischen Routinelaborparameter wurden in der Regel im Institut für Klinische Chemie des MRI der TUM (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Ruland, Laborleitung: LOA Dr. Peter Lupp), bei stationären hausinternen Patienten auch im Department Klinische Chemie des Klinikums Schwabing der MüK gGmbH (Chefarzt: Prof. Dr. Walter Hofmann) oder im Partnerlabor externer Einrichtungen erhoben. Die virologischen Analysen erfolgten im Institut für Virologie des MRI der TUM (Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Ulrike Protzer, Laborleitung: Dr. Dieter Hoffmann),

Die Blutproben von den Untersuchungszeitpunkten TR, T1 und T6 wurden für experimentelle Forschungsprojekte an das Immunmonitoringlabor des Helmholtz Zentrum München (HMGU) auf dem Campus des MRI der TUM persönlich oder über einen Fahrradkurier der Firma *Transpedal* abgegeben (Laborleitung: Frau Dr. Tanja Bauer). Blutproben von T0a wurden mittels *Eurokurier* über Nacht an die Abteilung Pathogenese infektionsbedingter Tumoren am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg (Leitung: Prof. Dr. Dr. Henri-Jacques Delecluse) gesandt.

### 3.2 Bekanntmachung der IMMUC-Studie

Mit dem Ziel, die Rekrutierungsfrequenz zu steigern und schließlich die vorab geplanten Rekrutierungszahlen zu erreichen, wurde eine breite Werbekampagne in der Stadt München inklusive Teilen des Münchner Umlands angelegt.

Durch möglichst professionelles Werbematerial mit optisch ansprechendem Design sollten Ärzte, Patienten und Eltern den Studienablauf und das Studienziel verstehen und zur Studienteilnahme angeregt werden. In Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Grafik-Designer erfolgten Entwürfe von IMMUC-Logo, -Flyer, und -Poster (siehe *Anhänge 12.7* und *12.8*). Die finale Version präsentierte die für die Studienteilnehmer<sup>1</sup> wichtigsten Informationen und informierte dabei genau über die Hintergründe der Studie und das Studienziel. Das IMMUC-Logo, das den Namen der Studie und eine Darstellung des EBV beinhaltet, wurde in allen die IMMUC-Studie betreffenden Dokumenten verwendet und erfüllte die Funktion eines einheitlichen, wiedererkennbaren und kinderfreundlichen Symbols. Flyer und Plakate wurden professionell gedruckt und in Kliniken und Praxen verteilt.

Zusätzlich dienten ein ausführliches Informationsblatt für Ärzte ebenso wie eine Skizze des Studienplans der genauen Darstellung des Studienablaufs. Als Anreiz und Belohnung für die Teilnahme wurden für jeden Studienzeitpunkt kleine Geschenke für die Patienten etabliert.

Da die symptomatische EBV-Primärinfektion gehäuft bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt (Papesch et al. 2001), sollten hauptsächlich Pädiater als mögliche Zuweisende von Studienpatienten gewonnen werden. Zu diesem Zweck wurden diese Kollegen gezielt durch E-Mails, Telefonate sowie persönliche Gespräche ab Mai 2016 über die Studie informiert. Die Rekrutierung wurde durch Informationsvorträge durch die Studienleiterin, Frau Prof. Behrends, in Qualitätszirkeln (QZ) der in München niedergelassenen Kinderärzte unterstützt (KVB 2017). Dabei wurden Ordner ausgehändigt, die Werbe-, Informationsmaterialien und Geschenke sowie Case-Report-Forms (CRF) zur IMMUC-Studie enthielten (siehe *Anhänge 12.1-12.8*). Ebenso gelang es, Informationsmaterialien im größeren Maße an Münchner Kinderarztpraxen zu verteilen. Der Fokus lag dabei auf logistisch günstig gelegenen Stadtteilen mit Nähe zur Kinderklinik Schwabing *bzw.* zum Immunmonitoringlabor auf dem Campus des MRI. Die übrigen Münchner Kliniken wurden ebenfalls durch kurze Werbebesuche und –Vorträge über die Studie aufgeklärt und zur Studienteilnahme angeregt.

Um eine effiziente Rekrutierung aus der Kinderklinik Schwabing zu erreichen, wurden IMMUC-Poster sichtbar platziert und die Studie im Rahmen einer Klinikkonferenz dem Kollegium nähergebracht.

Ein kleinerer Teil des Patientenkollektivs konnte durch private Kontakte rekrutiert werden.

In *Tabelle 3.1* sind alle erfolgten Vorstellungstermine aufgelistet.

Datum	Adressat/Veranstaltungsort
03.06.2016	Ärzteteam/ Kinderklinik Schwabing, München
07.06.2016	Ärzte- und Pflegeteam/ Kinderarztpraxis Dr. Leifheit, Ottobrunn
09.06.2016	Pädnetz QZ München Ost/ Kinderklinik Schwabing, München
23.06.2016	Pädnetz QZ München Mitte/Dr. von Haunersches Kinderspital, München
05.07.2016	Ärzteteam/Dr. von Haunerschen Kinderspitals, München
07.07.2016	Pädnetz QZ München Poing/Kinderarztpraxis Dr. Griebel, Poing
13.07.2016	Pädnetz QZ München Südwest/ Dr. von Haunersches Kinderspital, München
16.09.2016	Ärzteteam/ Kinderklinik Harlaching, München
28.09.2016	Ärzteteam/Kinderklinik Dritter Orden, München
12.10.2016	Dr. Heinemann/ Kinderarztpraxis Dr. Heinemann, München
27.10.2016	Ärzteteam/ HNO-Klinik, Klinikum rechts der Isar, TUM, München
10.11.2016	Ärzteteam/ Kinderklinik Harlaching, München
29.11.2016	Ärzteteam/ Kinderklinik Dritter Orden, München
05.01.2017	Dr. Settevendemie/ HNO-Praxis Dr. Settevendemie, München

**Tabelle 3.1: Werbeterminen mit Powerpointpräsentationen**

### 3.3 Studienablauf

#### 3.3.1 Rekrutierung und Studienzeitpunkte

Die Rekrutierung erfolgte von Februar bis einschließlich November 2016. In die Pilotstudie eingeschlossen und im Krankheitsverlauf untersucht wurden 50 Patienten im Alter von 0 - 31 Jahren, die vor maximal 28 Tagen erste IM- typische Symptome entwickelt hatten. Der Zeitpunkt des Symptombeginns wurde als „Tonset“, der Rekrutierungszeitpunkt als „TR“ und die geplanten Folgezeitpunkte als T0a (1-8 Tage nach TR), T1 (ca. 1 Monat nach Tonset) und T6 (ca. 6 Monate nach Tonset) bezeichnet. Die Rekrutierung erfolgte so bald wie möglich nach Tonset (siehe *Anhang 12.2*).

Rekrutiert wurde nach Aufklärung und Einverständnis der Patienten (ab sechs Jahre) und der Sorgeberechtigten minderjähriger Patienten a) direkt aus der Kinderpoliklinik und von den Stationen der Kinderklinik Schwabing, b) nach Zuweisung durch kollaborierende Ärzte in das Schwabinger Studienzentrum, oder c) in kollaborierenden Praxen oder Kliniken.

Die Rekrutierungskriterien umfassten mindestens eines der vier IM-typischen Symptome Lymphadenopathie, Tonsillopharyngitis, Fieber und/oder Abgeschlagenheit (Dunmire et al. 2018) sowie die serologische Diagnose einer frischen EBV-Infektion. Gefordert wurden anti-EBV-VCA-IgM-Ak positiv und/oder [anti-EBV-VCA-IgG-Ak positiv und anti-EBNA-1-IgG-Ak (in mindestens einem serologischen Test) negativ] oder [EBV-Serologie negativ und EBV-PCR positiv]. Bei der Bestätigung der Diagnose berücksichtigt wurden die Ergebnisse von EBV-ELISA, EBV-Immunoblot und EBV-PCR an TR und im Verlauf (siehe Tabelle 3.5). Zusätzlich mussten die virologischen Verlaufsanalysen mit einer frischen EBV-Primärinfektion vereinbar sein.

Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft oder Transfusion innerhalb der letzten zwölf Monate sowie die fehlende Option, zusätzliches Blut für die Biobank zu asservieren. Insgesamt ergaben sich die in *Abbildung 3.1* dargestellten klinischen und die in *Abbildung 3.2* dargestellten serologischen Einschlusskriterien.

Anfangs wurden dem Studienteam auch Patienten vorgestellt, die zwar die klinischen Symptome einer IM aufwiesen, aber noch nicht serologisch untersucht waren. Um die Effizienz der Rekrutierung zu

steigern, wurde nachfolgend für die Erstvorstellung auch ein passender serologischer Vorbefund gefordert (ab Patient 38).

#### Klinische Einschlusskriterien

---

---

- 1) Neuauftreten der in 2) dargestellten Symptomatik  $\leq 4$  Wochen vor Rekrutierung
- 2) Mindestens eines der Symptome a-d:
  - a) Tonsillopharyngitis
  - b) Lymphadenopathie
  - c) Fieber  $\geq 38,5$  ° C
  - d) Abgeschlagenheit
- 3) Alter  $\leq 39$  Jahre
- 4) Keine Schwangerschaft  $\leq 12$  Monate vor Rekrutierung
- 5) Keine Transfusion und/oder Transplantation  $\leq 12$  Monate vor Rekrutierung
- 6) Einverständnis zur Studienteilnahme

#### Abbildung 3.1: Klinische Einschlusskriterien

<p><u>Virologische Einschlusskriterien (TR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• PCR (Zellfraktion/Plasma) positiv <b>und/oder</b> [EBV-VCA-IgM und/oder EBV-VCA-IgG positiv]<ul style="list-style-type: none"><li>• EBNA-1 <math>\leq 1</math> + im EBV-Immunoblot</li><li>• EBNA-1-IgG in mindestens einem serologischem Test negativ</li></ul></li></ul>
---

#### Abbildung 3.2: Virologische Einschlusskriterien

*EBV: Epstein-Barr-Virus; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; VCA: Virus-Capsid-Antigen; EBNA: Epstein-Barr-nukleäres Antigen; IgM: Immunglobulin M; IgG: Immunglobulin G.*

Am ersten Studienzeitpunkt (TR) wurden mithilfe eines entsprechenden Formblatts (siehe *Anhang 12.12*) die Stammdaten (Name, Geburtsdatum, Adresse, etc.) des Patienten und seines mitbehandelnden Arztes erfasst. Dabei fand auch eine Befragung zur medizinischen Vorgeschichte des Patienten und seiner Familie statt (siehe *Anhang 12.11*).

### 3.3.2 Anamnese, Sonographie und Blutabnahme

An jedem Studienzeitpunkt TR-T6 wurden unter Supervision eines Arztes das Vorhandensein und der Schweregrad der einzelnen klinischen IM-Symptome durch aktuelle Anamnese sowie genaue körperliche Untersuchung mithilfe des IM-Scores dokumentiert. Relevante Vorbefunde sowie ärztliche Dokumentationen in Arztbriefen/ Krankenakten wurden hier ebenfalls berücksichtigt. Die CRFs finden sich im Anhang (siehe *Anhänge 12.9-12.12*).

Initial und im Verlauf erfolgte zusätzlich eine sonographische Untersuchung der Milzgröße. Anhand entsprechender Normwerte in Relation zur Körperlänge (Deeg et al. 2014) wurde das Vorhandensein und der Grad der Splenomegalie beurteilt (siehe *Anhang 12.22*).

Bei jeder Studienvisite erfolgte die Entnahme von 0,8 Milliliter Blut pro Kilogramm Körpergewicht (Howie 2011) nach dem in den *Tabellen 3.2-3.6* abgebildetem Schema, soweit dies medizinisch vertretbar und technisch möglich war. Die Analysen beinhalteten ein Blutbild inklusive Differentialblutbild, klinisch-chemische und virologische Analysen sowie Forschungsuntersuchungen. Da bei vielen Patienten unerwartet (vermutlich der Nüchternheit geschuldet) erhöhte Kreatinin-Werte auffielen, wurde sicherheitshalber die Nachbestimmung von Cystatin C (mg/l) aus verdünnten Forschungsblutproben eingeführt.

Einmalig wurden zudem Tetanus- und Diphtherie-Impftiter im Immundefekt-Labor des Dr. von Hauner'schen Kinderspitals der LMU unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Fabian Hauck gemessen.

Wichtig und schwierig bei der Terminkoordination war die Notwendigkeit, dass alle Blutproben von TR, T1 und T6 innerhalb eines Zeitfensters von zwei Stunden nach Entnahme für die Analyse von *Myeloid-Derived Suppressor Cells* (MDSC) mittels Durchflusszytometrie im Immunmonitoringlabor auf dem Campus des MRI eingegangen sein mussten.

<b>EDTA 0,5 ml</b>	<b>TR</b>	<b>T0a</b>	<b>T1</b>	<b>Tx</b>	<b>T6</b>
Hämoglobin (g/dl)	x	X	x	x	X
Hämatokrit (%)	x	X	x	x	X
MCH ( <i>Mean corpuscular hemoglobin</i> ) (pg)	x	X	x	x	X
MCV ( <i>Mean corpuscular volume</i> ) (fl)	x	X	x	x	X
MCHC ( <i>Mean corpuscular hemoglobin concentration</i> ) (g/dl)	x	X	x	x	X
Leukozyten (G/l)	x	X	x	x	X
Erythrozyten (T/l)	x	X	x	x	X
Thrombozyten (G/l)	x	X	x	x	X
Maschinelle und/oder mikroskopische Differenzierung	x	X	x	x	X
Neutrophile Granulozyten (%)	x	X	x	x	X
Lymphozyten (%)	x	X	x	x	X
Atypische Lymphozyten (%)	x	X	x	x	X
Eosinophile Granulozyten (%)	x	X	x	x	X
Basophile Granulozyten (%)	x	X	x	x	X
Monozyten (%)	x	X	x	x	X

**Tabelle 3.2: Blutabnahme-Schema Blutbild**

<b>Citrat 1,4 ml</b>	<b>TR</b>	<b>T0a</b>	<b>T1</b>	<b>Tx</b>	<b>T6</b>
Fibrinogen (mg/dl)	x	X	x	x	X

**Tabelle 3.3: Blutabnahme-Schema Fibrinogen**

Serum 4,5 ml (TR), Serum 2,7 ml (T0a – T6)	TR	T0a	T1	Tx	T6
ALAT (U/l)	x	x	x	x	X
ASAT (U/l)	x	x	x	x	X
Bilirubin direkt (mg/dl)	x	x	x	x	X
CrP (mg/dl)	x	x	x	x	X
Kreatinin (mg/dl), Ferritin (ng/dl),	x	x	x	x	X
Triglyzeride (mg/dl),	x	x	x	x	X
Immunglobulin G (mg/dl),	x				
Immunglobulin A (mg/dl),	x				
Immunglobulin M (mg/dl),	x				
Immunglobulin E (kU/l),	x				
Vitamin D (ng/ml)	x				

Tabelle 3.4: Blutabnahme-Schema klinische Chemie

EDTA 2,7 ml	TR	T0a	T1	Tx	T6
<b>EBV-ELISA:</b> Anti-EBV-VCA-IgM-Ak Anti-EBV-VCA-IgG-Ak Anti-EBV-EBNA-1-IgG-Ak	X		x		x
<b>EBV-PCR:</b> EBV-DNA quantitativ (Zellfraktion, IU/10 <sup>5</sup> Zellen) EBV-DNA quantitativ (Plasma, IU/ml)	X	x	x	X	x
<b>EBV-Immunoblot:</b> EBNA-1 VCA-p18 VCA-p23 BZFL1 EA-p138 EA-p54	X		x		x
<b>PCR (Zellfraktion, IU/10<sup>5</sup> Zellen):</b> CMV HHV-6 HHV-7 HHV-8	X				

Tabelle 3.5: Blutabnahme-Schema virologische Diagnostik

Die Virologie wurde in Ausnahmefällen auch an T0a oder Tx angefordert, wenn der Infektionsstatus an TR oder T1 noch nicht eindeutig war.

2 x EDTA 9 ml	TR	T0a	T1	Tx	T6
Blut für Biobank (Immunmonitoring, MRI)	X		x		x
Blut für Biobank (DKFZ, Heidelberg)		x			

Tabelle 3.6: Blutabnahme-Schema Forschung

Konnte aufgrund des geringen Körpergewichts bei einem jungen Kind nicht ausreichend Blut für alle geplanten Untersuchungen abgenommen werden, erfolgte die Blutentnahme entsprechend eines Priorisierungsschemas, wobei hierbei der klinisch-chemischen Diagnostik und der Erfassung des serologischen EBV-Status eine besondere Bedeutung beigemessen wurde (siehe *Tabelle 3.7*):

<b>1</b>	<b>EDTA 0,5 ml</b>	Blutbild
<b>2</b>	<b>EDTA 2,7 ml</b>	EBV-Status
<b>3</b>	<b>Serum 4,5 ml</b>	Klinische Chemie
<b>4</b>	<b>Citrat 1,4 ml</b>	Fibrinogen
<b>5</b>	<b>EDTA 9ml</b>	Forschung

**Tabelle 3.7: Priorisierungsschema zur Blutabnahme**

### 3.3.3 Rationale der Verlaufskontrollen

Klinisches Ziel der Vorstellung am Zeitpunkt T0a war eine kurzfristige Verlaufskontrolle von Blutbild, Aminotransferasen (ASAT bzw. ALAT) und Entzündungszeichen als wesentliche Indikatoren der Krankheitsschwere bzw. Krankheitsdynamik. Im Gegensatz zu TR entfiel dabei die Milz-Sonographie. Der Zeitpunkt T1 wurde gewählt, um Krankheitsverläufe über mehr als vier Wochen nach Symptombeginn zu erfassen, einschließlich einer protrahierten Splenomegalie. Wesentliches Ziel der Vorstellung zum Zeitpunkt T6 war die Erfassung von lange/chronisch protrahierter Symptomatik und die Analyse des finalen serologischen EBV-Status.

### 3.4 Pseudonymisierung

Jeder Studienpatient erhielt bei Rekrutierung eine individuelle Identifikationsnummer (ID). Eine durch Bindestrich getrennte, weitere zweistellige Zahl (beispielweise „01“) zeigte die fortlaufende Anzahl der Studienbesuche eines individuellen Patienten an. Mit dieser achtstelligen Labor-ID wurden die Bioproben der Patienten markiert.

### 3.5 Befundmitteilung

Wichtige Laborparameter wurden dem/r Patienten/Patientenfamilie und seinem behandelnden Arzt nach Rücksprache mit der Studienleiterin noch am Tag der Blutentnahme telefonisch mitgeteilt.

Die Mitteilung von Laborbefunden erfolgte mit Klarnamen ohne Studien-ID mittels eines speziellen IMMUC-Befundformulars (siehe *Anhang 12.20*). Diese Befunde wurden durch wichtige klinische Angaben sowie Datum des nächsten Vorstellungstermins ergänzt und durch die Studienleiterin gezeichnet. Auf dem Befundevordruck fanden sich für jeden Laborwert die altersentsprechenden Normwerte (Thomas et al. 2007, DGHO 2008, Lechner et al. 2017, DGHO 2020). Im Falle einer Abweichung vom Normwert wurde dies durch Markierung hervorgehoben.

Der an TR erhobene Vitamin-D-Wert (ng/ml) wurde nicht mitgeteilt, um einen möglichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf durch reaktive Vitamin-D-Substitution zu vermeiden.

Ebenso wie das diagnostische oder therapeutische Prozedere wurden stets auch Ort und Zeitpunkt der Folgebesuche unter Einbeziehung der medizinischen, logistischen und sozialen Bedürfnisse von Patienten, Eltern und Ärzten abgesprochen.



Nach vollständig erfolgter Studienteilnahme erhielten die behandelnden Ärzte einen abschließenden Befund (siehe *Anhang 12.21*), in dem auch die Ergebnisse zu Ko-Infektionen, Impftitern und Vitamin-D-Spiegel zu finden waren.

Alle Termine wurden mithilfe des digitalen Terminkalenders *Terminplaner.NET* eingetragen und koordiniert.

### 3.6 Bestimmungsmethoden

#### 3.6.1 Klinisch-Chemische Diagnostik

Die im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des MRI gemessenen Parameter wurden mithilfe der in *Tabelle 3.8* abgebildeten Messmethoden bzw. Geräte bereitgestellt.

Parameter	Methode	Gerät
<b>Kleines Blutbild</b>		
Leukozyten (G/l)	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
Erythrozyten (T/l)	Widerstandsmessung	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
Hämoglobin (g/dl)	SLS-HGB-Methode	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
Retikulozyten (%) (wenn Hämoglobin unter 9 g/dl)	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
Hämatokrit (%)	Widerstandsmessung mit kumulativer Impulshöhensummierung (ggf. Hämatokrit-Zentrifuge)	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
MCV (fl)	Widerstandsmessung	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
Thrombozyten (G/l)	Widerstandsmessung	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
<b>Differentialblutbild</b>		
Neutrophile (%)	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
Neutrophile abs. (G/l)	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
Lymphozyten (%)	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
Lymphozyten abs. (G/l)	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
Monozyten (%)	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
Eosinophile (%)	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
Basophile (%)	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XN 2000 (Sysmex, Hamburg)
Gesamt mit atypischen Lymphozyten (%)	manuelle Differenzierung	Entfällt
<b>Klinische Chemie</b>		
Fibrinogen (mg/dl)	Turbidimetrie	BCS.XP (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn)

Kreatinin (mg/dl)	Photometrie (enzymatischer Test)	cobas 8000, c702-Modul (Roche, Mannheim)
Cystatin C (mg/l)	Immunturbidimetrie, partikelverstärkt	cobas 8000, c502-Modul (Roche, Mannheim)
Bilirubin, gesamt (mg/dl)	Photometrie (Diazomethode)	cobas 8000, c702-Modul (Roche, Mannheim)
Bilirubin, direkt (wenn gesamt über 5 mg/dl)	Photometrie (Diazomethode)	cobas 8000, c502-Modul (Roche, Mannheim)
ALAT (U/l)	Photometrie (mit Pyridoxal-Phosphat-Aktivierung)	cobas 8000, c702-Modul (Roche, Mannheim)
ASAT (U/l)	Photometrie (mit Pyridoxal-Phosphat-Aktivierung)	cobas 8000, c702-Modul (Roche, Mannheim)
CrP (mg/dl)	Immunturbidimetrie	cobas 8000, c702-Modul (Roche, Mannheim)
Triglyzeride (mg/dl)	Photometrie (GPO-PAP-Methode)	cobas 8000, c502-Modul (Roche, Mannheim)
Ferritin (ng/ml)	Immunturbidimetrie, partikelverstärkt	cobas 8000, c502-Modul (Roche, Mannheim)
Magnesium (mmol/l)	Photometrie (Xylidylblau)	cobas 8000, c502-Modul (Roche, Mannheim)
<b>Immunologie</b>		
Immunglobulin G (mg/dl)	Immunturbidimetrie	cobas 8000, c502-Modul (Roche, Mannheim)
Immunglobulin A (mg/dl)	Immunturbidimetrie	cobas 8000, c502-Modul (Roche, Mannheim)
Immunglobulin M (mg/dl)	Immunturbidimetrie	cobas 8000, c502-Modul (Roche, Mannheim)
Immunglobulin E (kU/l)	Nephelometrie, partikelverstärkt	BN Prospec (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn)

Tabelle 3.8: Klinische-Chemische Diagnostik

### 3.6.2 Virologische Diagnostik

Die im Institut für Virologie des MRI gemessenen Parameter wurden mithilfe der in *Tabelle 3.9* abgebildeten Messmethoden bzw. Geräte bereitgestellt.

Parameter	Methode	Gerät
<b>EBV-ELISA</b>		
Anti-EBV-EBNA-1-IgG-Ak	<i>Chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA)</i>	ARCHITECT i1000SR™ (Abbot Laboratories, Chicago, USA)
Anti-EBV-VCA-IgG-Ak	CMIA	ARCHITECT i1000SR™ (Abbot Laboratories, Chicago, USA)
Anti-EBV-VCA-IgM-Ak	CMIA	ARCHITECT i1000SR™ (Abbot Laboratories, Chicago, USA)
<b>EBV-Immunoblot</b>		
EBNA-1	Mikrogen EBV-Immunoblot	ProfiBlot™ (Tecan Group Ltd., Männedorf, Schweiz)
VCA-p18	Mikrogen EBV-Immunoblot	ProfiBlot™ (Tecan Group Ltd., Männedorf, Schweiz)
VCA-p23	Mikrogen EBV-Immunoblot	ProfiBlot™ (Tecan Group Ltd., Männedorf, Schweiz)
BZLF1	Mikrogen EBV-Immunoblot	ProfiBlot™ (Tecan Group Ltd., Männedorf, Schweiz)
EA-p138	Mikrogen EBV-Immunoblot	ProfiBlot™ (Tecan Group Ltd., Männedorf, Schweiz)
EA-p54	Mikrogen EBV-Immunoblot	ProfiBlot™ (Tecan Group Ltd., Männedorf, Schweiz)
<b>EBV-PCR</b>		
EBV-DNA quantitativ/ Zellfraktion (IU/10 <sup>5</sup> Zellen)	Nukleinsäureextraktion m2000sp	PCR TaqMan™ 7500 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA)
EBV-DNA quantitativ/ Plasma (IU/ml)	Nukleinsäureextraktion m2000sp	PCR TaqMan™ 7500 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA)

**Tabelle 3.9: Virologische Diagnostik**

### 3.7 McIsaac-Score

Der McIsaac-Score wurde als Weiterentwicklung des Centor-Scores zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Tonsillpharyngitis durch GAS veröffentlicht (Centor et al. 1981, McIsaac et al. 1997). Er schließt Temperatur, Abwesenheit von Husten, zervikale Lymphadenopathie, Tonsillitis sowie das Alter als Kriterien mit ein (siehe *Tabelle 3.10*). Eine Übersicht über das zu erwartende Risiko für einer Infektion mit GAS und die daraus entstehenden Empfehlungen gibt *Tabelle 3.11*.

Kriterien des McIsaac-Scores	Punkte
Temperatur > 38 ° C	1
Fehlen von Husten	1
Geschwollene vordere Halslymphknoten	1
Geschwollene Tonsillen oder Exsudat	1
Alter 3 – 14 Jahre	1
Alter 15 – 44 Jahre	0
Alter ≥ 45 Jahre	-1

**Tabelle 3.10: Kriterien des McIsaac-Scores**

*Sinngemäß entnommen aus: McIsaac et al. 1997.*

McIsaac-Score	Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit GAS (%)	Empfehlung
0	2 – 3	Keine Blutkultur oder Antibiotika-Gabe notwendig
1	3 – 7	
2	8 – 16	Behandlung bei positiver Blutkultur
3	19 – 34	
4	41 – 46	Behandlung mit Penicillin, wenn Patient in einem schlechten klinischen Zustand ist oder Fieber hat

**Tabelle 3.11: McIsaac-Score – Empfehlungen**

*GAS: Streptokokken der Gruppe A. Sinngemäß entnommen aus: McIsaac et al. 1997.*

In der vorliegenden Studie wurde der McIsaac-Score bei jedem Patienten erhoben. Im Gegensatz zu dem in der Originalveröffentlichung dargestellten Score kam hierbei aus praktischen Gründen eine angepasste Form zur Anwendung, die in *Tabelle 3.12* dargestellt und der Tatsache geschuldet ist, dass der Score retrospektiv und bestmöglich erhoben wurde.

Kriterien des McIsaac-Scores	Punkte
Temperatur $\geq 38,5$ ° C	1
Halsschmerzen, Analgetika/Schnarchen/Tonsillitis	1
Alle vergrößerten und schmerzhaften Halslymphknoten	1
Fehlen von Husten	1
Alter 3 – 14 Jahre	1

**Tabelle 3.12: Angepasster McIsaac-Score**

### 3.8 IMMUC-Score

Ein IM-Score, der klinische Parameter ebenso wie laborchemische Veränderungen erfasst, wurde in der vorangegangenen Doktorarbeit von Dr. med. Sophia Strunz bereits etabliert und im Laufe dieser Arbeit schrittweise angepasst und optimiert. Ziel war dieser und der eigenen Arbeit war es, den individuellen Schweregrad der IM-Erkrankung möglichst genau zu erfassen und trotzdem Übersichtlichkeit zu bewahren, um anwenderfreundlich genug für diese und andere klinische Studien zu bleiben und damit langfristig den Weg zu einem Score für die klinische Routine zu bereiten. Dieser wird im Folgenden als *IMMUC-Score* bezeichnet.

Es wurden insgesamt 28 Organsysteme und Laborparameter erfasst. Dabei wurde an jedem Studienzeitpunkt sowohl der jeweils aktuelle Schweregrad als auch der maximale Schweregrad seit dem letzten Studienzeitpunkt (bei TR seit  $T_{\text{onset}}$ ) erfasst. Die Einteilung erfolgte dabei für jeden Parameter in milde (s1), moderate (s2), schwere (s3) oder sehr schwere (s4) pathologische Veränderungen. Der potenzielle Schweregrad s5 bedeutete Tod eines Patienten durch die IM. Nach vollständiger Rekrutierung ergab sich in Zusammenschau der verschiedenen Schweregrade schließlich ein maximaler Schweregrad (smax).

Unter Berücksichtigung von Vorhandensein und Schweregrad einer pathologischen Veränderung an T1 bzw. T6 wurde der maximale Protraktionsgrad (pmax) der individuellen Erkrankung ermittelt.

In Zusammenschau von Schweregrad und Protraktionsgrad wurde letztlich das IM-Stadium I-IV bzw. Untergruppen derselben festgelegt (siehe *Anhang 12.9*).

Zusätzlich erfasst wurde die Anzahl der pathologischen Veränderungen und damit die maximale Komplexizität der IM (cmax). Diese floss nicht in das IM-Stadium ein.

Im Laufe der Arbeit war es Ziel, die schwerer kranken IM-Patienten möglichst scharf von den weniger kranken zu trennen. Hierfür waren zahlreiche Zwischenanalysen im Laufe der Studie erforderlich, die zum Anpassen der Cut-off-Werte geführt haben.

Zusätzlich zum *IMMUC-Score* wurden in einem *IMMUC-Supplement* weitere Parameter erfasst, darunter „atypische Lymphozyten“, Triglyzeride, Bilirubin, Fibrinogen, Körpertemperatur, Größe, Gewicht, absolute Milzgröße, Art und Dauer der Medikation, McIsaac-Score, Kriterien für eine Hämophagozytische Lymphohistiozytose), Rekrutierungslatenz und Dauer der Abwesenheit von Sport und Kindergarten/Schule/Arbeit.

### **3.9 Verwaltung der erhobenen Daten**

Die persönlichen Daten jedes Studienpatienten wurden in einer datenschutz-konform gelagerten Stammdatenbank in Excel-Format registriert. Sie enthielt Informationen zu Nachnamen, Vornamen, Geburtsdatum, ID, betreuendem Arzt sowie organisatorisch wichtigen Informationen.

Sämtliche demografischen und klinischen Daten sowie Daten aus der Routinelabordiagnostik, die primär auf CRFs in Papierform dokumentiert worden waren, wurden im Anschluss in eine elektronische Datenbank übertragen, die basierend auf dem MACRO-System (Elsevier) von Adrian Balteanu, Münchner Studienzentrum (MSZ) des MRI der TUM, speziell für die IMMUC-Studie entwickelt worden war. Nach vollständiger Eingabe wurden die Daten daraus extrahiert, um statistische Analysen durchzuführen.

### **3.10 Statistik**

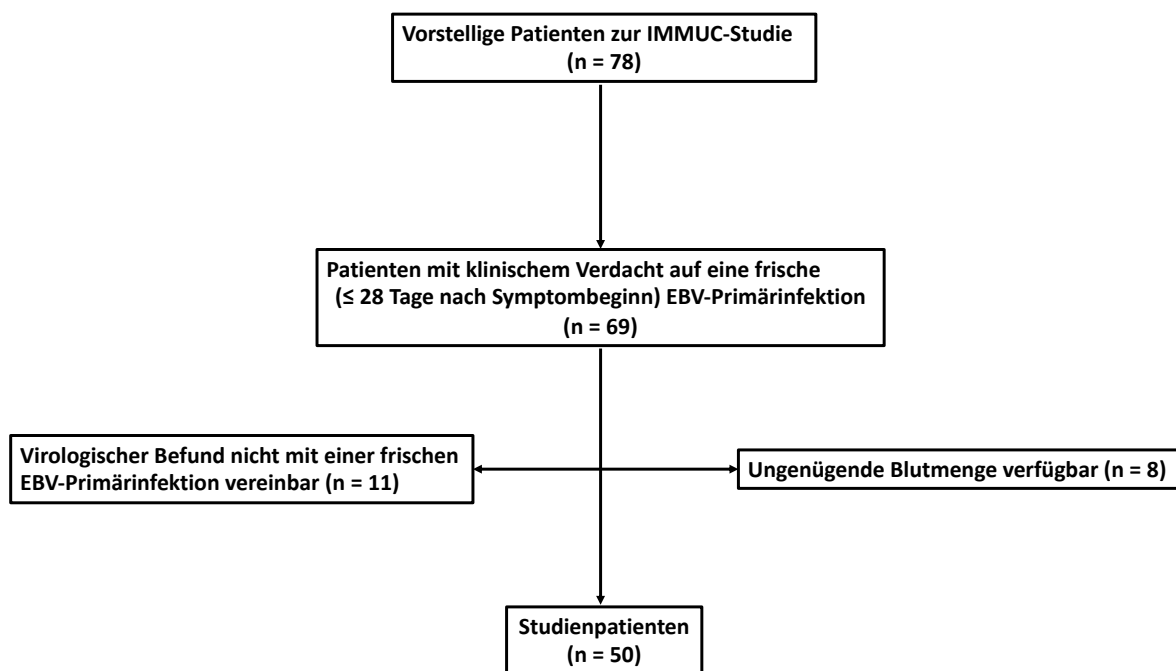
Zur Durchführung von Mittelwertvergleichen zwischen zwei Gruppen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. P-Werte kleiner als 0,05 galten als signifikant.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Rekrutierung

#### 4.1.1 Studieneinschluss

Der Rekrutierungszeitraum dieser Pilotstudie umfasste den Zeitraum von Februar 2016 bis einschließlich November 2016. Während dieser Zeit stellten sich insgesamt 78 Patienten zur IMMUC-Studie vor. Davon erfüllten 28 Patienten nicht die für die Studie vorgesehenen Einschlusskriterien (siehe *Abschnitt 3.3*). Bei acht Patienten stellte sich durch die Anamnese heraus, dass der Symptombeginn ( $T_{\text{onset}}$ ) um mehr als 28 Tage zurücklag. Bei weiteren zwölf Patienten ergab die virologische Untersuchung keinen mit einer frischen EBV-Primärinfektion vereinbaren Befund. Zusätzliche acht Patienten wurden aufgrund von ungenügenden Blutmengen für Forschung ausgeschlossen. Somit verblieben 50 Patienten in der Studie und wurden gemäß dem Studienplan weiter untersucht. Ein entsprechendes Flussdiagramm (*Abbildung 4.1*) gibt einen Überblick über das Zustandekommen der finalen Studienkohorte.



**Abbildung 4.1: Algorithmus zur Patientenrekrutierung**

*EBV: Epstein-Barr-Virus.*

#### 4.1.2 IM-Fehldiagnosen

Die Befunde der zwölf Patienten, die aufgrund ihres virologischen Befunds aus der Studie ausgeschlossen werden mussten, sind in *Tabelle 4.1* dargestellt. Daraus lassen sich die in *Abbildung 4.2* abgebildeten Untergruppen ableiten. Die sieben Patienten (58,33 %), bei denen aufgrund eines unspezifischen Anti-EBV-VCA-IgM-Ak-Befunds der Verdacht auf eine frische EBV-Primärinfektion gestellt wurde, sind von jenen drei Patienten (25 %) zu unterscheiden, bei denen keinerlei EBV-spezifische Befunde in der EBV-Serologie und in der EBV-PCR feststellbar waren. Eine weitere Gruppe

wird durch zwei Patienten (16,67 %) repräsentiert, bei denen an TR ein positiver Anti-EBNA-1-IgG-Ak im EBV-ELISA und EBV-Immunoblot gemessen wurde und aufgrund direkten Ausschlusses nach TR kein Anti-EBNA-1- und/oder Anti-VCA-p18-IgG-Ak-Titeranstieg im Verlauf festgestellt werden konnte (siehe *Abbildung 3.2*).

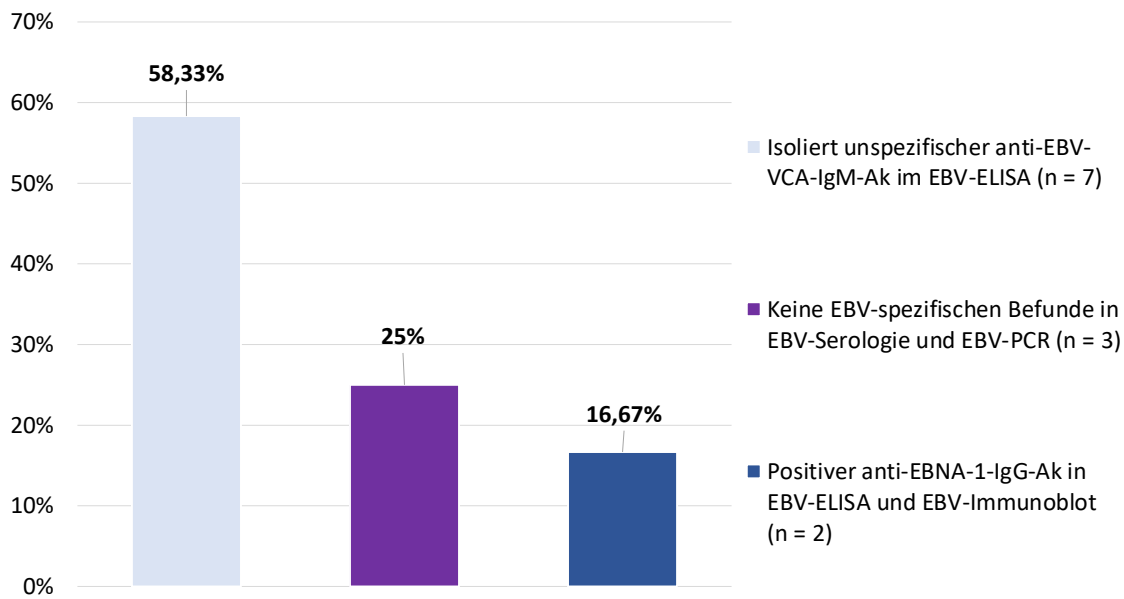
## IM-Fehldiagnosen

Virologischer Befund	Anzahl (n) der Patienten
Anti-EBV-VCA-IgM-Ak an TR isoliert positiv, an T1 negativ Keine EBV-spezifischen Banden im EBV-Immunoblot an TR EBV-PCR im Plasma sowie in der Zellfraktion negativ an TR und T1	2
Anti-EBV-VCA-IgM-Ak an TR isoliert positiv, keine Verlaufskontrolle an T1 erfolgt Keine EBV-spezifischen Banden im EBV-Immunoblot an TR und T1 EBV-PCR im Plasma sowie in der Zellfraktion negativ an TR	1
Anti-VCA-IgM-Ak an TR isoliert positiv, keine Verlaufskontrolle erfolgt EBV-Immunoblot an TR: BZLF1 ±, VCAp23 ± (formal als negativ zu werten) EBV-PCR im Plasma sowie in der Zellfraktion negativ an TR	1
Anti-VCA-IgM-Ak an TR in der Grauzone bei negativen anti-VCA-IgG-Ak EBV-PCR im Plasma sowie in der Zellfraktion an TR und T1 negativ Negativer ELISA (Anti-VCA-IgM-Ak und anti-VCA-IgG-Ak negativ) an T1	1
Anti-VCA-IgM-Ak an TR in der Grauzone bei negativen anti-VCA-IgG-Ak, keine Verlaufskontrolle erfolgt EBV-PCR im Plasma sowie in der Zellfraktion an TR und T1 negativ	1
Anti-VCA-IgM-Ak an TR in der Grauzone bei negativen anti-VCA-IgG-Ak, keine Verlaufskontrolle erfolgt EBV-PCR im Plasma sowie in der Zellfraktion negativ an TR	1
Negativer EBV-ELISA an TR, keine Verlaufskontrolle erfolgt EBV-PCR im Plasma sowie in der Zellfraktion negativ an TR	2
Negativer EBV-ELISA an TR und T1 EBV-PCR im Plasma sowie in der Zellfraktion negativ an TR und T1	1
Anti-EBNA-1-IgG-Ak im EBV-ELISA und EBV-Immunoblot positiv an TR EBV-PCR im Plasma negativ, in der Zellfraktion positiv an TR	1
Anti-EBNA-1-IgG-Ak im EBV-ELISA und EBV-Immunoblot positiv an TR EBV-PCR im Plasma sowie in der Zellfraktion negativ an TR	1
Anzahl gesamt: 12	

**Tabelle 4.1: Virologische Befunde der IM-Fehldiagnosen**

PCR: Polymerase-Kettenreaktion; EBV: Epstein-Barr-Virus; VCA: Virus-Capsid-Antigen; EBNA: Epstein-Barr-nukleäres Antigen; IgM: Immunglobulin M; IgG: Immunglobulin G; Ak: Antikörper. ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay.





**Abbildung 4.2: Untergruppen der IM-Fehldiagnosen**

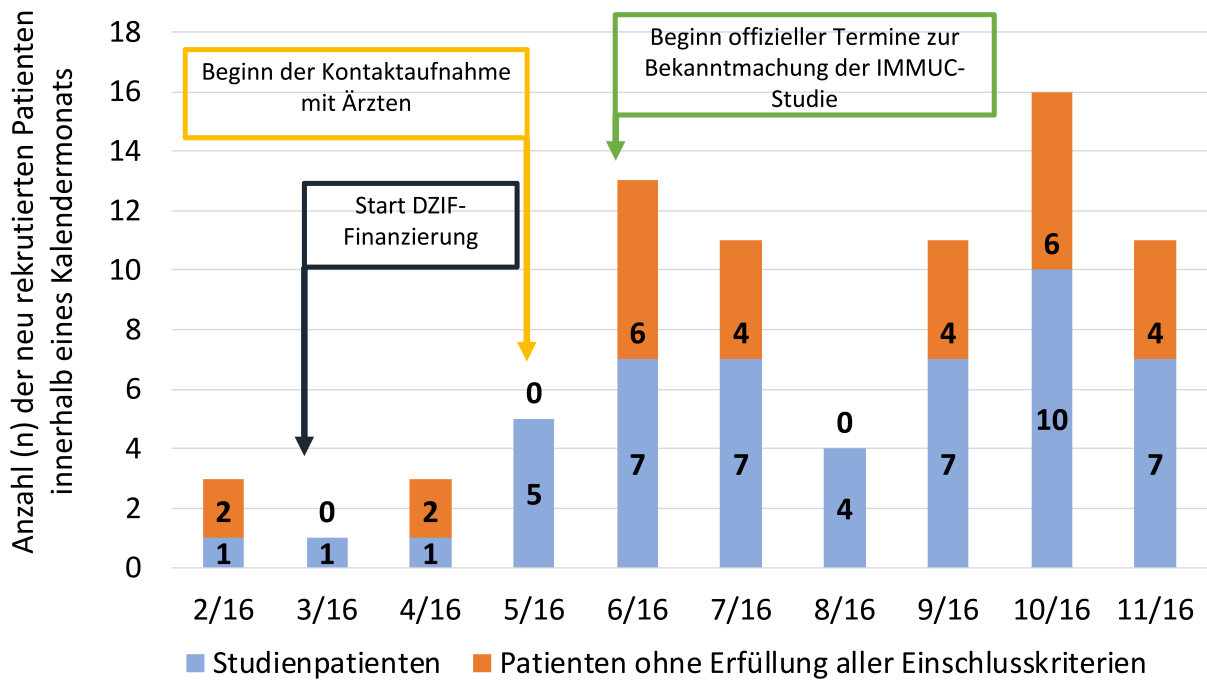
Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf den Anteil an der Gesamtzahl der Fehldiagnosen ( $n = 12$ ). EBV: Epstein-Barr-Virus; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; VCA: Virus-Capsid-Antigen; EBNA: Epstein-Barr-nukleäres Antigen; IgM: Immunglobulin M; IgG: Immunglobulin G; Ak: Antikörper. ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay.

### 4.1.3 Rekrutierungseffizienz

Betrachtete man die Anzahl aller im jeweiligen Monat rekrutierten Patienten, also sowohl die rekrutierten Studienpatienten als auch diejenigen, die nach primärem Verdacht auf eine frische EBV-Primärinfektion letztendlich die vorgegebenen Kriterien zur Studienteilnahme nicht erfüllten, ergab sich die in *Abbildung 4.3* dargestellte Verteilung.

Während in den ersten Monaten der IMMUC-Studie (Februar bis April 2016) keine konkreten Maßnahmen zur Anwerbung von Studienpatienten erfolgten, konnte durch die gezielte Kontaktaufnahme mit einzelnen Ärzten ab Mai 2016 und durch die Vorstellung der Studie im Rahmen von Kurzvorträgen (siehe *Tabelle 3.1*) die Rekrutierungsfrequenz deutlich gesteigert werden. Abgesehen von der Abnahme der Rekrutierungszahlen im August 2016, welche auf die urlaubsbedingte Abwesenheit von Ärzten und Patienten zurückzuführen war, konnte nach offizieller Bekanntmachung eine Rekrutierungsfrequenz von sieben Patienten pro Monat erzielt und diese im Oktober 2016 weiter auf zehn Patienten pro Monat gesteigert werden.

Über den zehnmonatigen Rekrutierungszeitraum von Anfang Februar bis Ende November 2016 errechnet sich aus dem Anteil der finalen Studienpatienten ( $n = 50$ ) an der Gesamtzahl rekrutierter Patienten ( $n = 78$ ) eine mittlere Rekrutierungseffizienz von  $67,39 \pm 25,30$  %. Einen Überblick über die Rekrutierungseffizienz gibt *Tabelle 4.2*.



**Abbildung 4.3: Rekrutierungsfrequenz (Gesamtzahl rekrutierter Patienten)**

Gezeigt ist der Anteil der finalen Studienpatienten (blau) und der ausgeschlossenen Patienten (orange) an der Gesamtzahl der für die Studie rekrutierten Patienten pro Kalendermonat im Jahr 2016. DZIF: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung.

#### Rekrutierungseffizienz

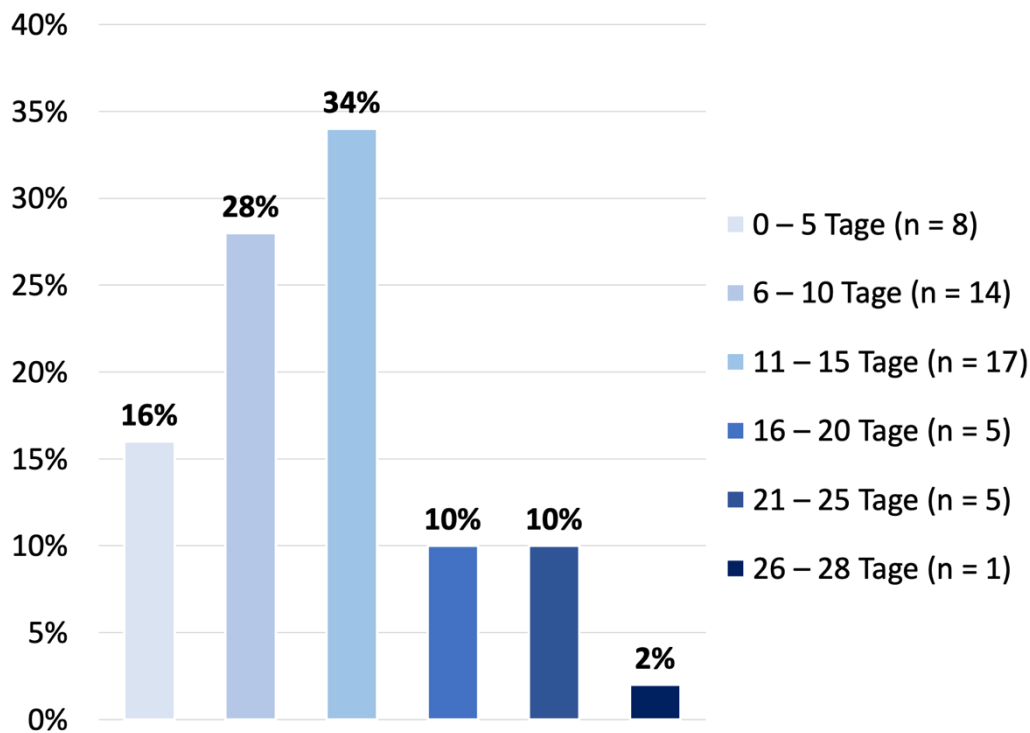
Monat	Anzahl finaler Studienpatienten	Anzahl ausgeschlossener Patienten	Anzahl rekrutierter Patienten	Rekrutierungseffizienz (%) <sup>1</sup>
2/16	1	2	3	33,33
3/16	1	0	1	100
4/16	1	2	3	33,33
5/16	5	0	5	100
6/16	7	6	13	53,85
7/16	7	4	11	63,64
8/16	4	0	4	100
9/16	7	4	11	63,64
10/16	10	6	16	62,50
11/16	7	4	11	63,64
<b>Gesamt</b>	<b>50</b>	<b>28</b>	<b>78</b>	<b>Ø 67,39 ± 25,30 %</b>

<sup>1</sup>Anteil der rekrutierten Studienpatienten an der Gesamtzahl rekrutierter Patienten.

**Tabelle 4.2: Rekrutierungseffizienz**

#### 4.1.4 Rekrutierungslatenz

Ebenfalls von Interesse war der jeweilige Zeitraum zwischen Auftreten der ersten Symptome ( $T_{\text{onset}}$ ) und dem Zeitpunkt der Rekrutierung. Dafür wurde der Gesamtzeitraum der maximal möglichen Rekrutierungslatenz von 0 bis 28 Tagen in verschiedene kleinere Zeiträume unterteilt. In *Abbildung 4.4* ist jeweils die Anzahl der Studienpatienten dargestellt, deren Rekrutierungslatenz in dem jeweiligen Zeitraum liegt. Die Rekrutierung von 8/50 Patienten (16 %) erfolgte im Zeitraum von null bis fünf Tagen nach Symptombeginn. 14 Patienten (14/50; 28 %) wurden zwischen sechs und zehn Tagen nach  $T_{\text{onset}}$  rekrutiert. 17 Patienten (17/50; 34 %) wurden zwischen elf und 15 Tagen, jeweils 5/50 Patienten (10 %) zwischen 16 und 20 bzw. zwischen 21 und 25 Tagen sowie ein Patient (1/50; 2 %) zwischen 26 und 28 Tagen nach Symptombeginn rekrutiert. Somit gelang die Rekrutierung eines Großteils der Patienten (39/50; 78 %) mit einer Latenz von 0 bis 15 Tagen, wohingegen 22 % (11/50) mit einer Latenz von 16 bis 28 Tagen rekrutiert werden konnten.

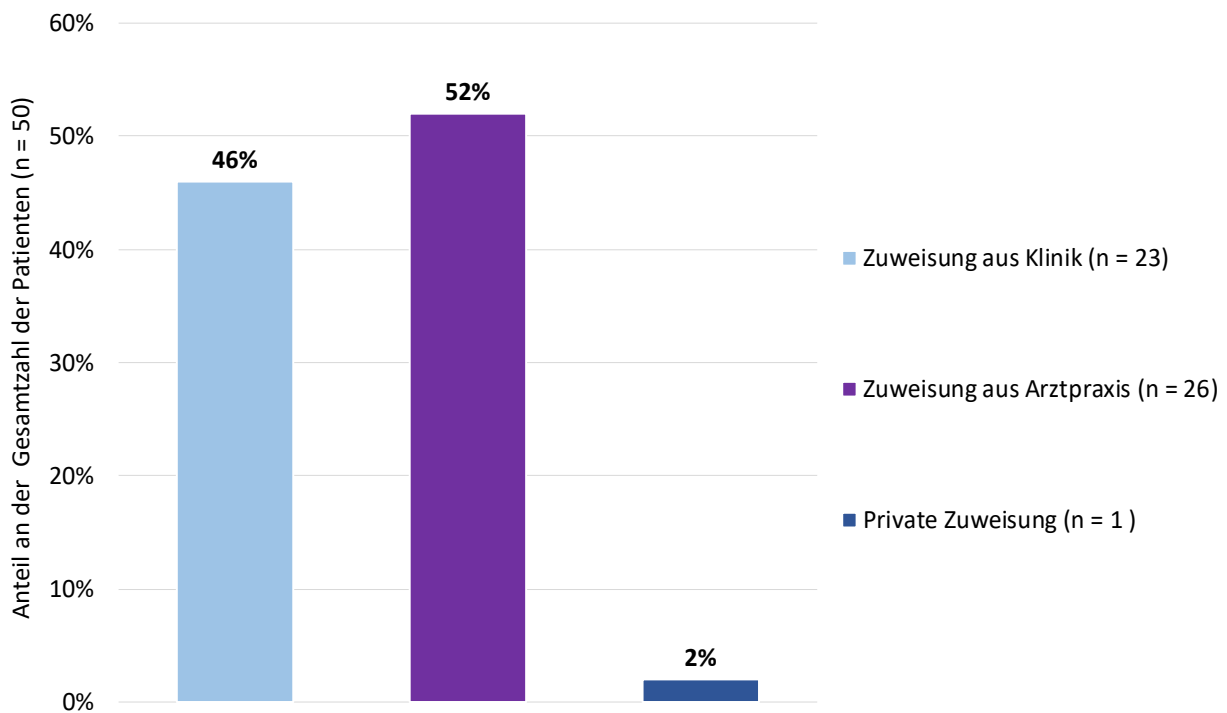


**Abbildung 4.4: Rekrutierungslatenz**

Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf den Anteil an der Gesamtkohorte ( $n = 50$ ).

### 4.1.5 Rekrutierungszentren

Verschiedene medizinischen Zentren, darunter Kliniken und Arztpraxen für Kinder- und Jugendmedizin sowie anderer Fachbereiche (Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde; Innere Medizin/Hämatologie und Onkologie) nahmen bei Verdacht auf eine EBV-Primärinfektion Kontakt mit dem Studienteam auf. Von insgesamt 50 Studienpatienten konnten 23/50 (46 %) aus Kliniken, 26/50 (52 %) aus Arztpraxen sowie ein Patient (1/50; 2 %) durch einen privaten Kontakt rekrutiert werden (siehe *Abbildung 4.5*).



**Abbildung 4.5: Zuweiser insgesamt**

*Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf den Anteil an der Gesamtkohorte (n = 50).*

In *Tabelle 4.3* sind die zuweisenden Kliniken aufgelistet. Bei den zuweisenden Arztpraxen wurden von einer Praxis insgesamt fünf Patienten, von vier Praxen jeweils zwei Patienten und von 13 weiteren Praxen jeweils ein Patient zugewiesen.

In den meisten Fällen erfolgte die Rekrutierung am Ort der zuweisenden medizinischen Einrichtung. Zum Teil wurden Patienten jedoch auch aus Arztpraxen an die Kinderpoliklinik der TUM in Schwabing überwiesen und alle studienrelevanten Befragungen und Untersuchungen dort durchgeführt. In diesen Fällen wurde die Arztpraxis als Zuweiser gewertet.

## Zuweisende Kliniken

Name	Anzahl (n) rekrutierter Studienpatienten
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Klinikum Schwabing, MÜK	9
Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Klinikum rechts der Isar, TUM	7
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Klinikum rechts der Isar, TUM	3
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Klinikum Dritter Orden	2
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Klinikum Harlaching, MÜK	1
Abteilung für Innere Medizin III – Hämatologie und Onkologie Rotkreuzklinikum München	1
	Anzahl gesamt: 23

Tabelle 4.3: Zuweisende Kliniken

## 4.1.6 Vollständigkeit der Forschungsdaten

Aus technischen und organisatorischen Gründen gelang nicht immer die Erfassung aller vorgesehenen Zeitpunkte und Parameter. Eine Übersicht über die Vollständigkeit der Studienzeitpunkte und die jeweils erhobenen Daten gibt *Tabelle 4.4*.

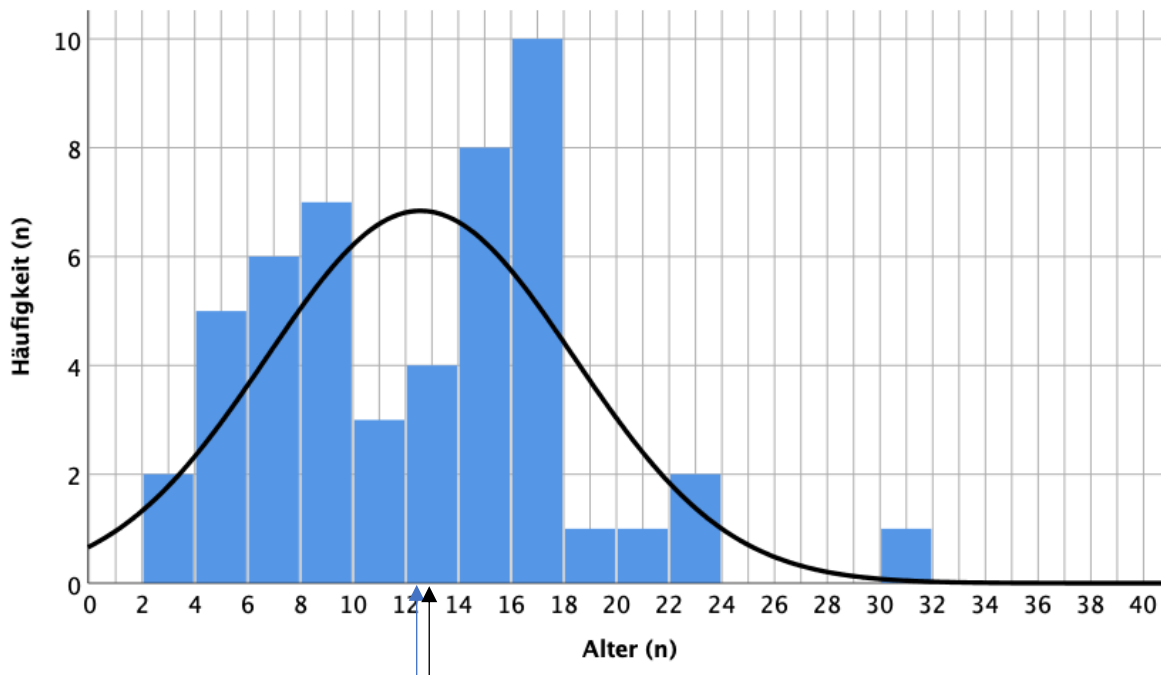
Zeitpunkt	Anzahl gesamt	Klinische Daten vollständig (unvollständig)	Klinische Chemie vollständig (unvollständig)	Virologie vollständig (unvollständig)	Blutprobe für Biobank
<b>TR</b>	50	40 (10)	45 (5)	44 (6)	46
<b>T1</b>	49	42 (7)	43 (2)	44 (2)	44
<b>T6</b>	36	28 (8)	2 (3)	26 (1)	26
<b>T5</b>	1	1 (0)	0 (1)	1 (0)	1
<b>T7</b>	10	7 (3)	8 (2)	9 (1)	9

Tabelle 4.4: Vollständigkeit der Forschungsdaten

## 4.2 Demografische Daten der Studienkohorte

### 4.2.1 Altersverteilung

Das erfasste Alter bei Rekrutierung wurde statistisch untersucht. Eine Analyse der Altersverteilung ergab ein mittleres Alter von  $12,14 \pm 5,83$  Jahren bei einem Minimum von drei und einem Maximum von 31 Jahren. *Abbildung 4.6* gibt einen weiteren Überblick über die Häufigkeitsverteilung des jeweiligen Alters.



**Abbildung 4.6: Altersverteilung**

*Mittelwert = 12,14 (blauer Pfeil); Median = 13 (schwarzer Pfeil); Standardabweichung = 5,834; n = 50.*

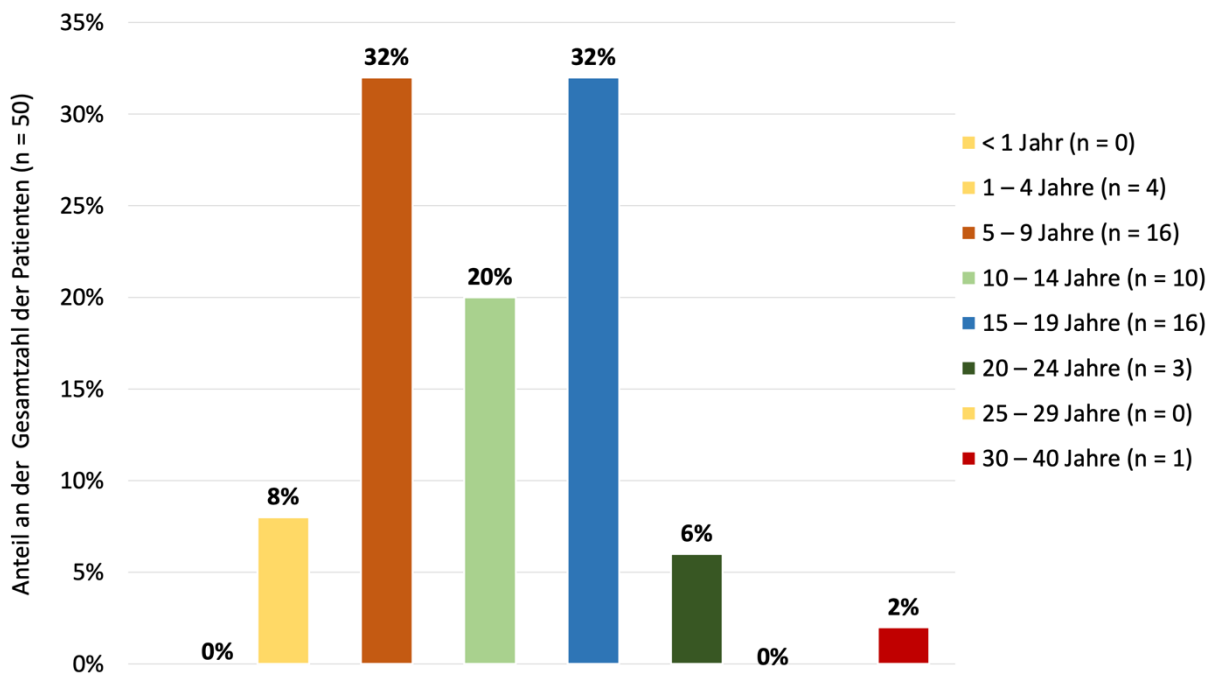
Zusätzlich wurden die Patienten verschiedenen Altersgruppen zugeordnet (siehe *Abbildung 4.7*).

Jeweils 16/50 Patienten (32 %) waren zwischen fünf und neun Jahre bzw. zwischen 15 und 19 Jahre alt. Zwischen zehn und 14 Jahren waren 10/50 Patienten (20 %). Vier Patienten (4/50; 8 %) fielen in die Gruppe der Patienten zwischen einem Jahr und vier Jahren, drei Patienten (3/50; 6 %) in die Gruppe 20 bis 40 Jahre. Ein Patient (1/50; 2 %) wurde der Altersgruppe 30 bis 40 Jahre zugeordnet, kein Patient (0/50; 0 %) war zwischen 25 und 29 Jahre alt.

Zusammenfassend waren 45/50 Patienten (90 % der Gesamtkohorte) jünger als 18 und 5/50 Patienten (10 %) älter als 18 Jahre alt. Keiner der Patienten (0/50; 0 %) war jünger als ein Jahr alt.

Darüber hinaus wurde die Geschlechterverteilung innerhalb der jeweiligen Altersgruppe untersucht (*Tabelle 4.5*). Stellt man die Altersgruppen mit hohen Anteilen von Patienten an der Gesamtkohorte (5 - 9 Jahre; 10 - 14 Jahre; 15 - 19 Jahre) gegenüber, fällt auf, dass bei Patienten zwischen fünf und neun Jahren der Anteil der männlichen Patienten größer war, wohingegen mehr weibliche als männliche Patienten im Alter zwischen zehn und 19 Jahren rekrutiert wurden.

Weibliche Studienpatienten waren im Mittel  $12,04 \pm 4,93$  Jahre alt, bei den männlichen Studienpatienten lag das mittlere Alter bei  $12,26 \pm 6,86$  Jahren. Im t-Test für unabhängige Stichproben waren bei einem p-Wert von 0,897 die weiblichen Patienten nicht signifikant jünger als männliche Patienten.



**Abbildung 4.7: Altersverteilung nach definierten Altersgruppen**

Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf den Anteil an der Gesamtkohorte (n = 50).

Anzahl weiblicher/männlicher Patienten

Altersgruppe	Anzahl weibliche Patienten [Anteil an der Gesamtkohorte]	Anzahl männliche Patienten [Anteil an der Gesamtkohorte]
< 1 Jahr	0 [0 %]	0 [0 %]
1 – 4 Jahre	<b>3 [6 %]</b>	1 [2 %]
5 – 9 Jahre	6 [12 %]	<b>10 [20 %]</b>
10 – 14 Jahre	<b>7 [14 %]</b>	3 [6 %]
15 – 19 Jahre	<b>10 [20 %]</b>	6 [12 %]
20 – 24 Jahre	1 [2 %]	<b>2 [4 %]</b>
25 – 29 Jahre	0 [0 %]	0 [0 %]
30 – 40 Jahre	<b>1 [2 %]</b>	0 [0 %]

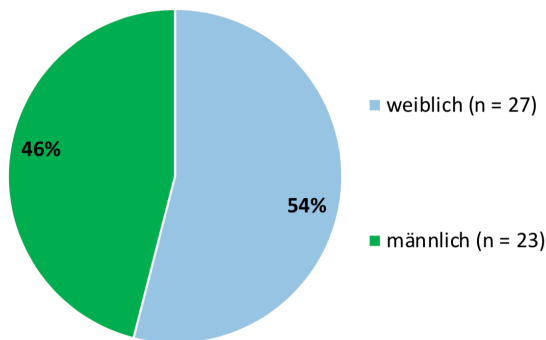
Das Geschlecht mit dem größeren Gesamtanteil innerhalb der jeweiligen Altersgruppe ist hervorgehoben.

**Tabelle 4.5: Altersgruppen nach Geschlecht**

Die Studienpatienten wurden anhand ihres Geschlechts und ihrer Zugehörigkeit zu verschiedenen Altersgruppen eingeteilt und ihr Anteil an der Gesamtkohorte (n = 50) ermittelt.

### 4.2.2 Geschlechterverteilung

Innerhalb der Studienkohorte waren gemäß ihrer medizinischen Registrierung 27/50 Patienten (54 %) weiblich und 23/50 (46 %) männlich; somit ergab sich eine annähernd gleichmäßige Geschlechterverteilung (siehe *Abbildung 4.8*).

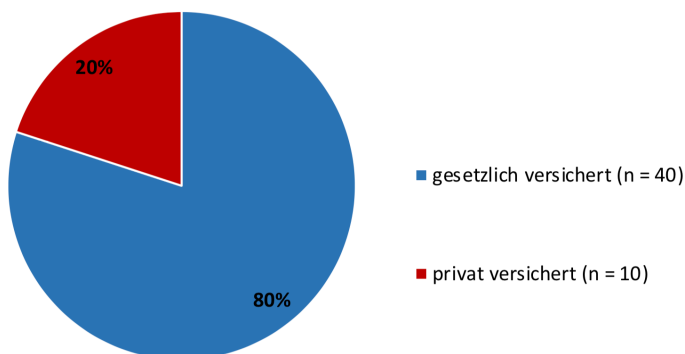


**Abbildung 4.8: Geschlechterverteilung**

*Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf den Anteil an der Gesamtkohorte (n = 50).*

### 4.2.3 Versicherungsstatus

Weiterhin wurde die Art der Krankenversicherung innerhalb der Studienkohorte betrachtet. Dabei wurde eine Anzahl von 40/50 Studienpatienten mit gesetzlicher (80 %) und 10/50 mit privater Krankenversicherung (20 %) ermittelt. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 4.9* dargestellt.



**Abbildung 4.9: Krankenversicherungsstatus**

*Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf den Anteil an der Gesamtkohorte (n = 50).*

Der Vergleich des Alters in Bezug auf den Versicherungsstatus ergibt einen Altersdurchschnitt von  $14,40 \pm 5,99$  Jahren bei privat versicherten gegenüber  $11,58 \pm 5,73$  Jahren bei gesetzlich versicherten Patienten. Im t-Test für unabhängige Stichproben ist dieser Unterschied bei einem p-Wert von 0,201 nicht signifikant.



### 4.3 Klinische Vorgeschichte

Alle Patienten wurden am Zeitpunkt TR zu ihrer medizinischen Vorgeschichte (*Anhang 12.11*) befragt.

#### 4.3.1 Immundefekt

Die Erhebung schloss Warnzeichen für einen angeborenen Immundefekt gemäß der AWMF-Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes (PID)“ in der Version von 12/2011 mit ein (API et al. 2017). Insgesamt war bei 13/50 Patienten (26 %) mindestens ein Warnzeichen für einen angeborenen Immundefekt gegeben, wobei 11/50 Patienten (22 %) ein Warnzeichen, ein Patient (1/50; 2 %) vier und ein weiterer Patient (1/50; 2 %) zwei Warnzeichen aufwiesen. Bei einem Patienten (1/50; 2 %) fand sich im Rahmen der Studie ein Gesamt-Immunglobulinmangel. Es zeigte sich ein Gesamt-IgG-Mangel von minimal 655 mg/dl (Normbereich: 710 – 1560 mg/dl) und ein Gesamt-IgM-Mangel von minimal 40 mg/dl (Normbereich: 50 – 180 mg/dl) (Thomas et al. 2007). Bei dem Patienten lagen keine sonstigen anamnestischen bzw. klinischen Hinweise für einen Immundefekt vor. Eine detaillierte Übersicht gibt *Tabelle 4.6*.

Angeborener Immundefekt/Warnzeichen	Anzahl der Patienten (n)
Bekannter angeborener Immundefekt	0
Bekannte Gedeihstörung	1
≥ 8 Minorinfektionen pro Jahr	5
Majorinfektion	1
Ungewöhnliche Erreger	0
Chronisch wiederkehrende Infektionen	2
Residuen von Infektionen	0
Granulome („sarcoid-like lesions“)	0
Autoimmunerkrankungen	1
Rezidivierendes Fieber (unklarer Genese)	0
Unklarer Hautausschlag/Ekzem	4
Lymphoproliferation	0
Chronische Darmentzündung	1
Positive Familienanamnese für Immundefekte	0
Immunglobulin-Mangel	1

**Tabelle 4.6: Angeborener Immundefekt/Warnzeichen**

### 4.3.2 Sonstige Vorerkrankungen

Bei 24/50 Patienten (48 %) wurden die Frage zu Infektionen mit bekannten Viren positiv beantwortet, darunter Windpocken/Herpes Zoster/Varizella-Zoster-Virus (VZV) (19/50; 38 %), Drei-Tage-Fieber/Pityriasis rosea/HHV-6/HHV-7 (5/50; 10 %), Herpes labialis/Herpes-simplex-Virus (HSV) (2/50; 4 %), Rotavirus (2/50; 4 %), Cocksackie-Virus (2/50; 4 %). Bei 6/50 Patienten (12 %) war eine fieberhafte Erkrankung in den letzten sechs Monaten vor IM-Manifestation erinnereich. Bei 18/50 Patienten (36 %) war eine Allergie bekannt. Insgesamt 28/50 Patienten (56 %) hatten bei der Befragung zur Vorgeschichte bereits einen stationären Krankenhausaufenthalt hinter sich. Bei einem Patienten (1/50; 2 %) wurde von einer länger als zwölf Monate zurückliegenden Bluttransfusion berichtet. Eine genaue Übersicht über sonstige Vorerkrankungen gibt *Tabelle 4.7*.

Sonstige Vorerkrankungen	Anzahl der Patienten (n)
Virusinfektion mit bekanntem Erreger (gesamt)	24
- Herpes labialis/HSV	2
- Windpocken/Herpes Zoster/VZV	19
- Drei-Tage-Fieber/Pityriasis rosea/HHV-6/HHV-7	5
- Rotavirus	2
- Cocksackie-Virus	2
- Masern	0
- Grippe/Influenza-Virus	0
- Bakterielle Infektionen mit bekanntem Erreger	15
Fieberhafte Erkrankung/en in den letzten 6 Monaten	6
Allergien	18
Krebserkrankung	0
Transplantation	0
Entwicklungsverzögerung (motorisch, geistig)	0
Operationen	15
Krankenhausaufenthalte	28
Transfusionen/Blutprodukte	0
Andere Vorerkrankungen	21

**Tabelle 4.7: Sonstige Vorerkrankungen**

### 4.3.3 Medikamentenanamnese

Von den 50 Studienpatienten hatten 33/50 Patienten (66 %) in den letzten sechs Monaten Medikamente eingenommen. Ein Antiphlogistikum hatten 17/50 Patienten (34 %), ein Antibiotikum 8/50 Patienten (16 %) eingenommen. In *Tabelle 4.8* ist die Einnahme von Medikamenten dargestellt.

Medikamente in den letzten 6 Monaten	Anzahl der Patienten (n)
Antibiotikum	8
Immunsuppressivum	0
Antiphlogistikum	17
Gesamt	33

**Tabelle 4.8: Medikamente in den letzten 6 Monaten**

### 4.3.4 Impfanamnese

Bei 46/50 Patienten (92 %) konnte ein Impfstatus gemäß den Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) festgestellt werden. Zwei Patienten (2/50; 4 %) verfügten nur über einen Teil der von der STIKO empfohlenen Impfungen, bei jeweils einem Patienten (1/50; 2 %) war der Impfstatus unklar, bzw. es war überhaupt keine Impfung erfolgt. Sechs Patienten (6/50; 12 %) hatten eine Impfung innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der IM-Symptomatik erhalten. Darunter hatte ein Patient (1/6; 16,67 %) eine Impfung gegen Hepatitis A und Hepatitis B, ein Patient (1/6; 16,67 %) gegen Diphtherie und Tetanus und ein weiterer (1/6; 16,67 %) gegen Meningokokken erhalten. Bei 3/6 Patienten (50 %) war unklar, welche Art der Impfung erhalten worden war. Die hohe Anzahl der Windpocken-Erkrankungen in der Vorgeschichte (siehe *Tabelle 4.7*) ist unter anderem dadurch bedingt, dass die VZV-Impfung erst seit 2004 durch die STIKO empfohlen wird (Siedler et al. 2013). Bei vielen der rekrutierten Patienten war die Grundimmunisierung bereits vor Einführung der Impfung abgeschlossen. Einen Überblick über die Impfanamnese gibt *Tabelle 4.9*.

Impfungen	Anzahl der Patienten (n)
Standard (gemäß zeitgemäßer STIKO-Empfehlung)	46
Standard (unvollständig)	2
Impfstatus unklar	1
Keine Impfung	1
Zusätzliche Impfungen	15
Irgendeine Impfung innerhalb der letzten 6 Monate	6

**Tabelle 4.9: Impfungen**

### 4.3.5 Kontakt zur Landwirtschaft

Die Befragung nach möglichem Kontakt der Patienten zur Landwirtschaft bzw. zu Nutztieren ergab Kontakt zu Haustieren bei 24/50 Patienten (48 %) und zu Landwirtschaft/Nutztieren bei 12/50 Patienten (24 %). Dies ist in *Tabelle 4.10* dargestellt.

<b>Kontakt zu Landwirtschaft/Nutztieren und/oder Haustieren</b>	<b>Anzahl der Patienten (n)</b>
Landwirtschaft/Nutztieren	12
Haustiere	24

**Tabelle 4.10: Kontakt zu Landwirtschaft/Nutztieren und/oder Haustieren**

### 4.3.6 Reiseanamnese

Reisen außerhalb Deutschlands in den letzten sechs Monaten vor Beginn der IM-Symptomatik wurden von 9/50 Patienten (18 %) angegeben, darunter innerhalb Europas (38/50; 76 %), nach Asien (6/50; 12%) und nach Nordamerika (3/50; 6 %).

Die Reiseanamnese ist in *Tabelle 4.11* dargestellt.

<b>Reisen außerhalb Deutschlands in den letzten 6 Monaten</b>	<b>Anzahl der Patienten (n)</b>
Europa	38
Afrika	0
Asien	6
Nordamerika	3
Südamerika	0
Australien	0

**Tabelle 4.11: Reisen außerhalb Deutschlands in den letzten 6 Monaten**

### 4.3.7 Familienanamnese

Bei 31/50 Patienten (62 %) war Deutschland das Herkunftsland der Eltern, bei 19/50 Patienten (38 %) eine nicht-deutsche Ethnie vor. Die weitere Anamnese ergab bei 19/50 Patienten (38 %) den Fall einer IM in der Familie.

Krebserkrankungen in der Familie lagen bei 33/50 Patienten (66 %) vor. Darunter wurde in 2/50 Fällen (4 %) von einem Lymphom berichtet. Bei 29/50 Patienten (58 %) wurde von einer Allergie in der Familie berichtet. Autoimmunerkrankungen in der Familienanamnese gab es bei 9/50 Patienten (18 %). *Tabelle 4.12* bildet die Familienanamnese zusammenfassend ab.

<b>Familienanamnese</b>	<b>Anzahl der Patienten (n)</b>
Herkunftsland der Eltern: Deutschland	31
Ethnie nicht deutsch	19
Kaukasisch	45
Nicht kaukasisch	0
Gemischt (kaukasisch/nicht kaukasisch)/unklar	5
Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern	0
(Halb)Geschwister	42
(Halb)Geschwister im selben Haushalt	41
Infektiöse Mononukleose	19
Angeborener Immundefekt	0
Transplantation	0
Krebserkrankungen	33
Lymphome	2
Sonstige Bluterkrankungen	6
Autoimmunerkrankungen	9
Allergien	29
Sonstige Erkrankungen	23

**Tabelle 4.12: Familienanamnese**

## 4.4 Virologische Diagnostik

An den Zeitpunkten TR, T1 und T6 wurde, sofern dies technisch möglich war, von jedem Patienten ein virologischer Status erhoben, welcher in *Tabelle 4.13* mit den einzelnen Messwerten sowie in *Abbildung 4.10* graphisch dargestellt ist.

Dies schloss den EBV-ELISA inklusive anti-VCA-IgM-Ak, anti-VCA-IgG-Ak sowie anti-EBNA-1-IgG-Ak mit ein. Die Befunde konnten dabei jeweils entweder negativ, positiv oder in der Grauzone sein. Darüber hinaus erfolgte ein EBV-Immunoblot, mit den IgG-Ak-Antworten gegen die EBV-Antigene EBNA-1, VCA-p18, VCA-p23, BZLF1, EA-p138 sowie EA-p54. Das Ergebnis konnte dabei negativ, positiv/negativ sowie einfach, zweifach, dreifach oder vierfach positiv ausfallen.

Außerdem wurde der EBV-DNA-Gehalt in der EDTA-Zellfraktion (ZF) und in EDTA-Plasma mittels PCR gemessen und in internationalen Einheiten (IU) pro  $10^5$  Zellen bzw. pro Milliliter angegeben. Hierbei war neben einem negativen Ergebnis auch der Befund „geringe Menge“ möglich, der einen positiven Befund im nicht linearen Bereich der Messkurve widerspiegelte (siehe *Abschnitt 3.6*). Die innerhalb der gesamten Studienkohorte in der ZF und im Plasma von TR maximal gemessenen Viruslasten waren 1.540 IU pro  $10^5$  Zellen bzw. 12.700 IU/ml. Die prozentualen Anteile beziehen sich im Folgenden jeweils auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten.

### 4.4.1 Serologische Diagnostik

Am Zeitpunkt TR konnte bei allen 50 Patienten (100 %) eine virologische Diagnostik mittels EBV-ELISA und bei 47/50 (94 %) mittels EBV-Immunoblot erfolgen.

An T1 gab es bei 44/49 Patienten (89,8 %) Ergebnisse von EBV-ELISA und EBV-Immunoblot.

Bei 43/47 Patienten (91,49 %) konnten an T6 EBV-ELISA und EBV-Immunoblot durchgeführt werden.

#### 4.4.1.1 IgM-Ak gegen EBV-VCA

Bei der Messung der anti-VCA-IgM-Ak hatten insgesamt 48/50 Patienten (96 %) einen positiven und ein Patient (1/50) einen negativen Befund sowie ein Patient (1/50) einen Befund in der Grauzone (jeweils 2 %).

Bei den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz von null bis fünf Tagen hatten 6/8 Patienten (75 %) einen positiven Befund, ein Patient (1/8; 12,5 %) einen negativen Befund und ein weiterer Patient (1/8; 12,5 %) einen Befund in der Grauzone. In der Gruppe der zwischen sechs und zehn Tagen nach  $T_{\text{onset}}$  rekrutierten Patienten hatten alle 14 (100 %) positive anti-VCA-IgM-Ak. Bei den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz zwischen elf und 15 Tagen waren alle 17 (100 %) positiv. Bei einer Rekrutierungslatenz von mindestens 16 Tagen hatten alle elf Patienten (100 %) positive anti-VCA-IgM-Ak.

An T1 ergab sich im EBV-ELISA bei 36/44 Patienten (81,82 %) eine positive, bei 4/44 Patienten (9,09 %) eine negative anti-VCA-IgM-Ak-Antwort und bei 4/44 Patienten (9,09 %) ein Befund in der Grauzone.

An T6 waren bei 6/42 Patienten anti-VCA-IgM-Ak positiv (14,29 %), bei 22/42 Patienten negativ (52,38 %) und bei 14/42 Patienten in der Grauzone (33,33 %).

#### 4.4.1.2 IgG-Ak gegen EBV-EA

IgG-Ak gegen EA p54 waren insgesamt bei 12/47 Patienten dreifach (25,53 %), bei 17/47 Patienten zweifach (36,17 %) und bei 6/47 Patienten einfach positiv (12,77 %). Bei 3/47 Patienten ergab sich ein positiv/negativer Befund (6,38 %), bei 9/47 Patienten ein negativer Befund (19,15 %).

Bei den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz von null bis fünf Tagen gab es zweimal (2/8; 25 %) einen zweifach positiven Befund, jeweils einmal (1/8; 12,5 %) einen einfach positiven bzw. positiv/negativen Befund sowie viermal (4/8; 50 %) einen negativen Befund.

Unter den Patienten mit Rekrutierung zwischen sechs und zehn Tagen nach  $T_{\text{onset}}$  waren 3/14 (21,43 %) dreifach positiv, 5/14 (35,71 %) zweifach positiv, 2/14 (14,29 %) einfach positiv und 3/14 (21,43 %) negativ, bei einem Patienten (1/14; 7,14 %) gab es kein Ergebnis. In der Gruppe der Rekrutierungslatenz zwischen elf und 15 Tagen gab es 3/17 dreifach positive (17,65 %) und 8/17 zweifach positive (47,01 %) Ergebnisse, außerdem ein positives (1/17; 5,88 %) und ein positiv/negatives Ergebnis (1/17; 5,88 %). Zwei Patienten waren negativ (2/17; 11,76 %), bei 2/17 Patienten (11,76 %) lag kein Befund vor. Bei einer Rekrutierungslatenz zwischen 16 und 20 Tagen waren 2/5 Patienten (40 %) dreifach positiv und jeweils ein Patient (1/5; 20 %) zweifach positiv, einfach positiv bzw. positiv/negativ. Bei einer Rekrutierungslatenz von 21 bis 25 Tagen gab es 3/5 dreifach positive Ergebnisse (60 %) und jeweils ein zweifach und ein einfach positives Ergebnis (1/5; 20 %). Der Patient mit einer Rekrutierungslatenz zwischen 26 und 28 Tagen hatte ein dreifach positives Ergebnis.

IgG-Ak gegen EA p54 waren an T1 im EBV-Immunoblot bei 10/44 Patienten (22,73 %) dreifach positiv, bei 16/44 Patienten (36,36 %) zweifach positiv, bei 9/44 Patienten (20,45 %) einfach positiv und bei 5/44 Patienten (11,36 %) positiv/negativ. Bei 4/44 Patienten stellte sich der Befund als negativ dar (9,09 %).

An T6 waren IgG-Ak gegen EA p54 bei 2/43 Patienten dreifach positiv (4,65 %), jeweils bei 8/43 Patienten zweifach bzw. einfach positiv (jeweils 18,60 %), bei 15/43 Patienten positiv/negativ (34,88 %) sowie bei 10/43 Patienten negativ (23,26 %).

IgG-Ak gegen EA p138 zeigten sich bei 8/47 Patienten zweifach positiv (17,02 %), bei 12/47 Patienten einfach positiv (25,53 %) sowie bei 15/47 Patienten positiv/negativ (31,91 %); bei 12/47 Patienten (25,53 %) zeigte sich ein negatives Ergebnis.

Bei den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz zwischen null und fünf Tagen gab es ein positives Ergebnis (1/8; 12,5 %) sowie negative Ergebnisse (7/8; 87,5 %). Bei einer Rekrutierungslatenz zwischen sechs und zehn Tagen waren 5/14 Patienten (35,71 %) zweifach positiv, 2/14 Patienten (14,29 %) positiv, 4/14 Patienten positiv/negativ (28,57 %) und 2/14 Patienten (14,29 %) negativ. Bei einem Patienten (1/14; 7,14 %) lag kein Ergebnis vor. Bei den zwischen elf und 15 Tagen nach  $T_{\text{onset}}$  rekrutierten Patienten gab es zweimal (2/17; 11,76 %) ein zweifach positives, viermal (4/17; 23,53 %) ein positives, fünfmal (5/17; 29,41 %) ein positiv/negatives sowie viermal (4/17; 23,53 %) ein negatives Ergebnis; bei 2/17 Patienten (11,76 %) erfolgte keine Messung. In der Gruppe der Rekrutierungslatenz zwischen 16 und 20 Tagen hatten 2/5 Patienten (40 %) einen zweifach positiven Befund, ein Patient (1/5; 20 %) einen einfach positiven sowie 2/5 Patienten (40 %) einen positiv/negativen Befund. Bei einer Rekrutierungslatenz zwischen 21 und 25 Tagen gab es ein zweifach positives Ergebnis (1/5; 20 %), zwei einfach positive Ergebnisse (2/5; 40 %) sowie jeweils ein positiv/negatives und ein negatives

Ergebnis (1/5; 20 %). Bei dem Patienten mit Rekrutierung zwischen 26 und 28 Tage nach  $T_{\text{onset}}$  waren anti-EA p138-IgG-Ak negativ.

An T1 zeigte sich ein dreifach positives Ergebnis bei 3/44 Patienten (6,82 %), ein zweifach positives Ergebnis bei 9/44 Patienten (20,45 %), ein einfach positives Ergebnis bei 5/44 Patienten (11,36 %), ein positiv/negatives Ergebnis bei 14/44 Patienten (31,82 %) sowie ein negatives Ergebnis bei 13/44 Patienten (29,55 %).

An T6 waren IgG-Ak gegen EA p138 in 4/43 Fällen doppelt positiv (9,30 %), in 16/43 Fällen einfach positiv (37,21 %), in 14/43 Fällen positiv/negativ (32,56 %) und in 9/43 Fällen negativ (20,93 %).

### 4.4.1.3 IgG-Ak gegen BZLF1

An TR hatten 11/47 Patienten (23,4 %) für IgG-Ak gegen BZLF1 ein dreifach positives Ergebnis. Bei 18/47 Patienten zeigte sich ein zweifach positives Ergebnis (38,3 %), bei 10/47 Patienten ein einfach positives (21,28 %). Sechs Patienten (6/47; 12,77 %) hatten einen positiv/negativen Befund, 2/47 Patienten (4,26 %) einen negativen.

Bei den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz zwischen null und fünf Tagen gab es einmal (1/8; 12,5 %) ein dreifach positives, jeweils dreimal (3/8; 37,5 %) ein zweifach positives bzw. positiv/negatives sowie einmal (1/8; 12,5 %) ein negatives Ergebnis. Unter den Patienten mit Rekrutierung zwischen sechs und zehn Tagen nach  $T_{\text{onset}}$  waren 4/14 (28,57 %) dreifach, 5/14 (35,71 %) zweifach, 3/14 (21,43 %) einfach positiv. Ein Patient (1/14; 7,14 %) war negativ, von einem Patienten (1/14; 7,14 %) lag kein Ergebnis vor. Bei der Gruppe der Rekrutierungslatenz zwischen elf und 15 Tagen waren 4/17 Patienten (23,53 %) dreifach, jeweils 5/17 Patienten (29,41 %) zweifach bzw. einfach positiv und ein Patient (1/17; 5,88 %) positiv/negativ. Von 2/17 Patienten (11,76 %) gab es hierzu kein Ergebnis. Bei einer Rekrutierungslatenz zwischen 16 und 20 Tagen gab es ein dreifach positives Ergebnis (1/5; 20 %) sowie jeweils zweimal (2/5; 40 %) einen zweifach positiven bzw. einen positiv/negativen Befund. In der Gruppe der 21 bis 25 Tage nach  $T_{\text{onset}}$  rekrutierten Patienten gab es einen dreifach positiven Befund (1/5; 20 %) sowie jeweils zweimal (2/5; 40 %) einen zweifach bzw. einfach positiven Befund. Der mit einer Rekrutierungslatenz zwischen 26 und 28 Tagen rekrutierte Patient war für IgG-Ak gegen BZLF1 zweifach positiv.

An T1 waren IgG-Ak gegen BZLF1 bei 9/44 Patienten dreifach positiv (20,45 %), bei 16/44 Patienten zweifach positiv (36,36 %), bei 11/44 Patienten einfach positiv (25 %), bei 7/44 Patienten positiv/negativ (15,9 %) sowie bei einem Patienten negativ (1/44; 2,27 %).

An T6 waren IgG-Ak gegen BZLF1 in 12/43 Fällen dreifach positiv (27,91 %), in 19/43 Fällen zweifach positiv (44,19 %), in 4/43 Fällen einfach positiv (9,30 %), in 6/43 Fällen positiv/negativ (13,95 %) sowie in 2/43 Fällen negativ (4,65 %).

### 4.4.1.4 IgG-Ak gegen EBV-VCA-IgG

An TR hatten insgesamt 39/50 Patienten (78 %) positive IgG-Ak gegen VCA. Acht Patienten (8/50; 16 %) hatten einen negativen Befund, 3/50 einen Befund in der Grauzone (6 %).

Bei einer Rekrutierungslatenz zwischen null und fünf Tagen hatten 4/8 Patienten (50 %) ein positives, 3/8 Patienten (37,5 %) ein negatives Ergebnis sowie ein Patient (1/8; 12,5 %) einen Befund in der Grauzone. Unter den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz zwischen sechs und zehn Tagen waren



12/14 positiv (85,71 %) und 2/14 negativ (14,29 %). Bei einer Rekrutierung elf bis 15 Tage nach  $T_{\text{onset}}$  waren 12/17 Patienten (70,59 %) positiv sowie 3/17 Patienten (17,65 %) negativ und 2/17 in der Grauzone (11,76 %). Ab einer Rekrutierungslatenz von 16 Tagen hatten alle elf Patienten (100 %) positive VCA-IgG-Ak. An T1 hatten 41/44 Patienten (93,18 %) positive IgG-Ak gegen VCA, ein Patient einen Befund in der Grauzone (1/44; 2,27 %) und 2/44 Patienten (4,55 %) negative IgG-Ak gegen VCA. An T6 zeigten sich IgG-Ak gegen VCA bei allen 42 untersuchten Patienten (100 %) positiv.

Die Messung von IgG-Ak gegen VCA p23 im EBV-Immunoblot ergab an TR insgesamt bei 6/47 Patienten ein zweifach positives Ergebnis (12,77 %) und bei 9/47 Patienten ein einfach positives Ergebnis (19,15 %). Darüber hinaus lag bei 13/47 Patienten ein positiv/negativer Befund (27,66 %) und bei 19/47 Patienten ein negativer Befund vor (40,43 %) vor.

Bei einer Rekrutierungslatenz zwischen null und fünf Tagen gab es bei 2/8 Patienten (25 %) einen zweifach positiven, bei jeweils einem Patienten (1/8; 12,5 %) einen einfach positiven bzw. positiv/negativen Befund sowie bei 4/8 Patienten (50 %) einen negativen Befund. Bei Patienten mit einer Rekrutierungslatenz zwischen sechs und zehn Tagen waren IgG-Ak gegen VCA p23 zweimal zweifach positiv (2/14; 14,29 %), einmal einfach positiv (1/14; 7,14 %) sowie jeweils fünfmal (5/14; 35,71 %) positiv/negativ bzw. negativ; bei einem Patienten (1/14; 7,14 %) erfolgte hierzu keine Messung. In der Patientengruppe mit Rekrutierungslatenz zwischen elf und 15 Tagen waren anti-VCA p23-IgG-Ak einmal zweifach positiv (1/17; 5,88 %), dreimal einfach positiv (3/17; 17,65 %), fünfmal positiv/negativ (5/17; 29,41 %) sowie sechsmal negativ (6/17; 35,29 %); bei 2/17 Patienten (11,76 %) erfolgte keine Messung. Bei Patienten mit Rekrutierung zwischen 16 und 20 Tagen nach  $T_{\text{onset}}$  gab es zweimal einen einfach positiven (2/5; 40 %), einmal einen positiv/negativen (1/5; 20 %) und zweimal (2/5; 20 %) einen negativen Befund. Bei den nach 21 bis 25 Tagen Rekrutierten war jeweils ein Patient (1/5; 20 %) zweifach positiv, einfach positiv bzw. positiv/negativ sowie zwei Patienten (2/5; 40 %) negativ. Der Patient mit Rekrutierungslatenz zwischen 26 und 28 Tagen hatte einfach positive IgG-Ak gegen VCA p23.

An T1 waren IgG-Ak gegen VCA p23 bei einem Patienten dreifach positiv (1/44; 2,27 %), bei 4/44 Patienten zweifach positiv (9,09 %), bei 8/44 Patienten einfach positiv (18,18 %) sowie bei weiteren 14/44 Patienten positiv/negativ (31,82 %). Ein negativer Befund lag bei 17/44 Patienten vor (38,64 %). An T6 waren IgG-Ak gegen VCA p23 bei 8/43 Patienten (18,60 %) dreifach positiv, bei 24/43 Patienten (55,81 %) zweifach positiv, bei 10/43 Patienten (23,26 %) einfach positiv und bei einem Patienten (1/43; 2,33 %) negativ.

An TR ergab sich für IgG-Ak gegen VCA p18 im EBV-Immunoblot insgesamt bei 2/47 Patienten (4,26 %) ein zweifach positiver, bei 2/47 Patienten (4,26 %) ein einfach positiver, bei 6/47 Patienten (12,77 %) ein positiv/negativer und bei 37/47 Patienten (78,72 %) ein negativer Befund.

Unter den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz zwischen null und fünf Tagen hatte ein Patient (1/8; 12,5 %) einen zweifach positiven, 2/8 Patienten (25 %) einen positiv/negativen und 5/8 Patienten (62,5 %) einen negativen Befund. Bei denen mit einer Rekrutierungslatenz zwischen sechs und zehn Tagen war ein Patient (1/14; 7,14 %) positiv/negativ und 12/14 Patienten (85,71 %) negativ; bei einem Patienten (1/14; 7,14 %) lag kein Ergebnis vor. Bei einer Rekrutierungslatenz zwischen elf und 15 Tagen war jeweils ein Patient (1/17; 5,88 %) zweifach bzw. einfach positiv. Zwei Patienten (2/17; 11,76 %) waren positiv/negativ und 11/17 Patienten (64,71 %) negativ. Bei 2/17 Patienten (11,76 %) erfolgte keine Messung. Bei den zwischen 16 und 20 Tagen nach  $T_{\text{onset}}$  rekrutierten Patienten waren alle fünf

(100 %) negativ, bei denen mit einer Rekrutierungslatenz zwischen 21 und 25 Tagen waren 2/5 (40 %) einfach positiv und 3/5 (60 %) negativ. Der Patient mit einer Rekrutierungslatenz zwischen 26 und 28 Tagen war für IgG-Ak gegen VCA p18 negativ.

An T1 waren IgG-Ak gegen VCA p18 bei einem Patienten dreifach positiv (1/44; 2,27 %), bei 2/44 Patienten zweifach positiv (4,55 %), bei 5/44 Patienten positiv (11,36 %), bei 10/44 Patienten positiv/negativ (22,73 %) sowie bei 26/44 Patienten negativ (59,09 %).

An T6 waren IgG-Ak gegen VCA p18 bei 13/43 Patienten dreifach positiv (30,23 %), bei 25/43 zweifach positiv (58,14 %), bei 4/43 einfach positiv (9,30 %) sowie bei einem negativ (1/43; 2,33 %).

### 4.4.1.5 IgG-Ak gegen EBNA-1

Bei der Bestimmung der anti-EBNA-1-IgG-Ak-Antwort im EBV-ELISA an TR ergab sich folgende Verteilung: Zwei Patienten (2/50; 4 %) hatten ein positives Ergebnis, 47/50 Patienten (94 %) ein negatives und ein Patient (1/50; 2 %) ein Ergebnis in der Grauzone. Bei allen acht Patienten (100 %) mit einer Rekrutierungslatenz zwischen null und fünf Tagen waren anti-EBNA-1-IgG-Ak negativ. Bei den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz zwischen sechs und zehn Tagen gab es ein positives Ergebnis (1/14; 7,14 %) und 13/14 negative Ergebnisse (92,86 %). Unter den Patienten mit Rekrutierung zwischen elf und 15 Tagen nach  $T_{\text{onset}}$  war jeweils einer positiv bzw. in der Grauzone (1/17; 5,88 %) und 15/17 negativ (88,24 %). Ab einer Rekrutierungslatenz von 16 Tagen waren anti-EBNA-1-IgG-Ak bei allen elf Patienten negativ.

Im EBV-Immunoblot an TR waren IgG-Ak gegen EBNA-1 bei allen 47 Patienten (100 %) negativ. Bei allen acht Patienten (100 %) mit einer Rekrutierungslatenz zwischen null und fünf Tagen waren IgG-Ak gegen EBNA-1 negativ. Bei den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz zwischen sechs und zehn Tagen waren IgG-Ak gegen EBNA-1 bei 13/14 Patienten (92,86 %) negativ, bei einem Patienten (1/14; 7,14 %) erfolgte keine Messung. Unter den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz von elf bis 15 Tagen gab es 15/17 negative Ergebnisse (88,24 %), in 2/17 Fällen (17,76 %) gab es kein Ergebnis. Ab einer Rekrutierungslatenz von 16 Tagen waren IgG-Ak gegen EBNA-1 im EBV-Immunoblot bei allen elf Patienten (100 %) negativ.

An T1 waren anti-EBNA-1-IgG-Ak im ELISA bei 2/44 Patienten positiv (4,55 %) und bei 41/44 Patienten (93,18 %) negativ; ein Patient (1/44; 2,27 %) zeigte diesbezüglich einen Befund in der Grauzone. Im EBV-Immunoblot an T1 zeigten sich IgG-Ak gegen EBNA-1 bei 42/44 untersuchten Patienten negativ (95,45 %). Bei 2/44 Patienten zeigte sich ein positiv/negativer Befund (4,55 %).

An T6 waren anti-EBNA-1-IgG-Ak im ELISA in 37/43 Fällen positiv (86,05 %), in 4/43 Fällen negativ (9,3 %) und in 2/43 Fällen in der Grauzone (4,65 %). Im EBV-Immunoblot waren IgG-Ak gegen EBNA-1 an T6 in insgesamt 29/43 Fällen positiv (67,44 %), darunter in 3/43 Fällen dreifach positiv (6,98 %), jeweils in 13/43 Fällen zweifach bzw. einfach positiv (jeweils 30,23 %), in 6/43 Fällen positiv/negativ (13,95 %) sowie in 8/43 Fällen negativ (18,6 %).

## 4.4.2 Molekulargenetische Diagnostik

Die Diagnostik mittels PCR konnte an TR bei 47/50 Patienten (94 %) im Plasma und bei 45/50 Patienten (90 %) in der ZF durchgeführt werden. An T1 erfolgte bei 44/49 Patienten (89,8 %) die Bestimmung der Viruslast im Plasma und bei 43/49 Patienten (87,76 %) in der ZF. An T6 wurde die EBV-PCR-Diagnostik in der ZF bei 43/47 (91,49 %) und im Plasma bei 42/47 Patienten (89,36 %) durchgeführt.

### 4.4.2.1 EBV-DNA in der Zellfraktion

An TR zeigten insgesamt 42/45 Patienten (93,33 %) ein positives Ergebnis, 2/45 (4,44 %) ein negatives Ergebnis und einer (1/45; 2,22 %) ein Ergebnis in der Grauzone.

Bei einer Rekrutierungslatenz zwischen null und fünf Tagen zeigte sich eine maximale Viruslast von 843 IU/10<sup>5</sup>. Zwischen sechs und zehn Tagen lag die maximale Viruslast bei 722 IU/10<sup>5</sup>, zwischen elf und 15 Tagen bei 984 IU/10<sup>5</sup>, zwischen 16 und 20 Tagen bei 1.540 IU/10<sup>5</sup>, zwischen 21 und 25 Tagen bei 149,4 IU/10<sup>5</sup> und zwischen 26 und 28 Tagen bei 18 IU/10<sup>5</sup>.

An T1 zeigte sich bei 20/43 Patienten (46,51 %) ein positiver und bei 14/43 Patienten (32,56 %) ein negativer Befund; bei 9/43 Patienten (20,93 %) zeigte sich ein Befund in der Grauzone.

An T6 hatten 15/43 Patienten (34,88 %) einen positiven, 12/43 Patienten (27,91 %) einen negativen Befund und 16/43 Patienten einen Befund in der Grauzone (37,21 %).

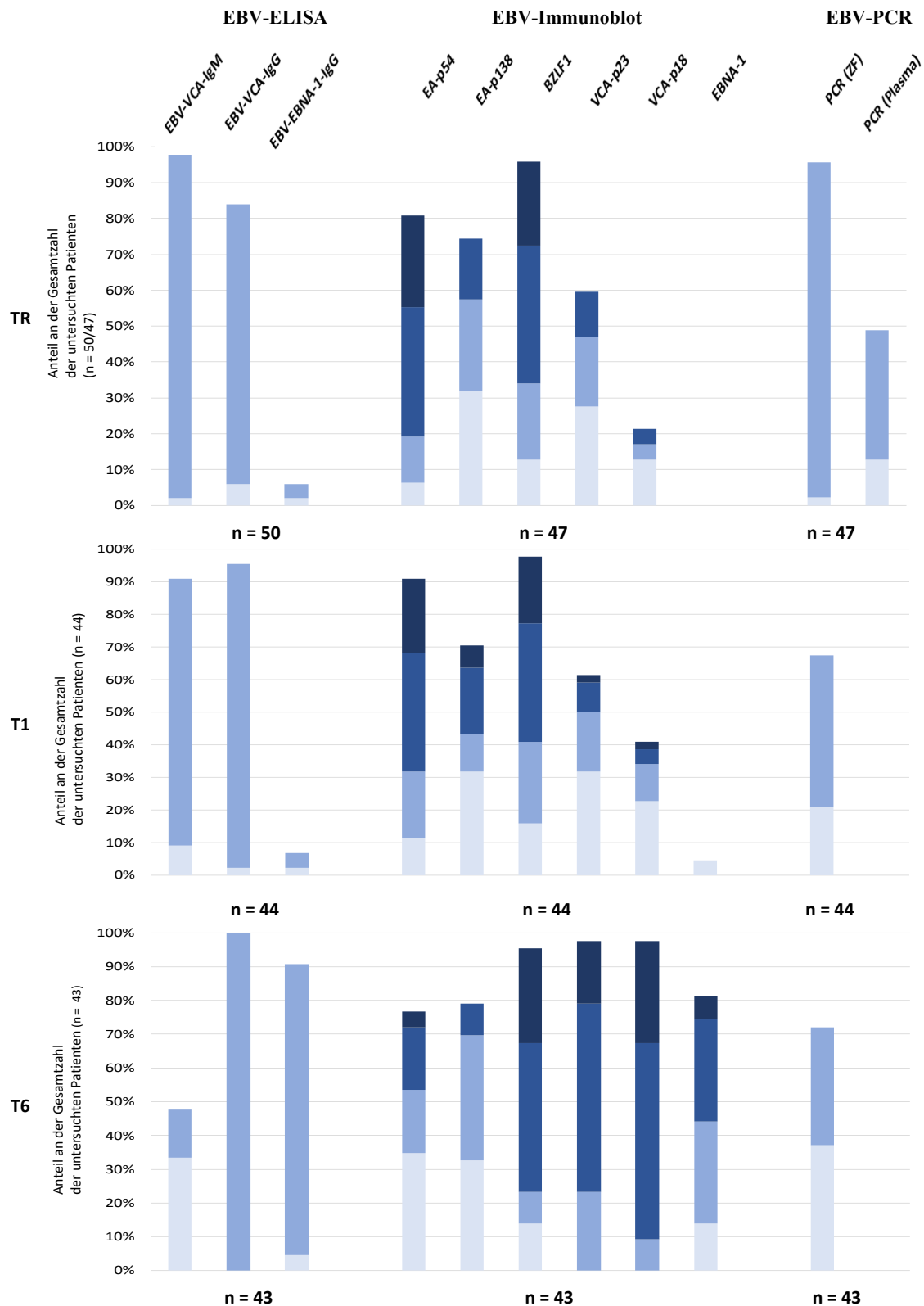
### 4.4.2.2 EBV-DNA im Plasma

Die EBV-PCR-Diagnostik im Plasma ergab bei 17/47 Patienten (36,17 %) ein positives, bei 24/47 Patienten (51,06 %) ein negatives Ergebnis und bei 6/47 Patienten (12,77 %) ein Ergebnis in der Grauzone.

Bei den zwischen null und fünf Tagen rekrutierten Patienten hatten 4/8 ein positives (50 %), 2/8 ein negatives Ergebnis (25 %) und 2/8 ein Ergebnis in der Grauzone (25 %). Bei den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz zwischen sechs und zehn Tagen waren 5/14 Patienten positiv (35,71 %) und 6/14 negativ (42,86 %). Zwei Patienten hatten einen Befund in der Grauzone (2/14; 14,29 %). Bei einem Patienten lag kein Ergebnis vor (1/14; 7,14 %). Bei den Patienten, die zwischen elf und 15 Tagen nach T<sub>onset</sub> rekrutiert wurden, hatten 3/17 einen positiven (17,65 %) und 10/17 einen negativen Befund (58,82 %). Bei 2/17 Patienten zeigte sich ein Befund in der Grauzone (11,76 %), bei zwei weiteren lag kein Befund vor (2/17; 11,76 %). Sowohl unter den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz zwischen 16 und 20 Tagen als auch bei denen mit einer Rekrutierungslatenz von 21 bis 25 Tagen waren jeweils 2/5 positiv (40 %) und 3/5 negativ (60 %). Der Patient mit einer Rekrutierungslatenz zwischen 26 und 28 Tagen hatte einen positiven Befund.

Die maximale gemessene Viruslast im Plasma lag bei den Patienten mit einer Rekrutierungslatenz zwischen null und fünf Tagen bei 7.650 IU/ml, zwischen sechs und zehn Tagen bei 5.850 IU/ml, zwischen elf und 15 Tagen bei 500 IU/ml, zwischen 16 und 20 Tagen bei 3.300 IU/ml, zwischen 21 und 25 Tagen bei 4.510 IU/ml und zwischen 26 und 28 Tagen bei 12.700 IU/ml.

Sowohl an T1 als auch an T6 fiel die EBV-PCR-Diagnostik im Plasma bei allen 44 bzw. 42 untersuchten Patienten (jeweils 100 %) negativ aus.



**Abbildung 4.10: Virologische Diagnostik im Verlauf**

Bei den Ergebnissen im ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) bedeutet dunkelblau positiv und hellblau „Grauzone“. Ein-, zwei- oder dreifach positive Ergebnisse des Immunoblots wurden dunkelblau (mit steigender Positivität dunkler) und grenzwertig positive hellblau dargestellt. Bei den PCR-Ergebnissen bedeutet dunkelblau positiv und hellblau „geringe Menge“. EBV: Epstein-Barr-Virus; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; VCA: Virus-Capsid-Antigen; EBNA: Epstein-Barr-nukleäres Antigen; IgM: Immunglobulin M; IgG: Immunglobulin G.

#### 4 Ergebnisse

ID	Alter (an TR) <sup>1</sup>	ΔT <sub>onset</sub> (Tage)	Zeitpunkt	VCA- IgM <sup>2</sup>	VCA- IgG-Ak <sup>2</sup>	EBNA-1- IgG-Ak <sup>2</sup>	EA-p54- IgG-Ak <sup>3</sup>	EA-p138- IgG-Ak <sup>3</sup>	BZLF1- IgG-Ak <sup>3</sup>	VCA-p23- IgG-Ak <sup>3</sup>	VCA-p18- IgG-Ak <sup>3</sup>	EBNA-1- IgG-Ak <sup>3</sup>	PCR – ZF <sup>4</sup>	PCR – Plasma	
1	31	28	TR	positiv	positiv	negativ	+++	-	++	+	-	-	<b>18</b>	<b>12700</b>	
		43	T1	positiv	positiv	negativ	+++	-	+	+/-	-	-	negativ	negativ	
		228	T6	negativ	positiv	negativ	+/-	-	-	-	-	-	negativ	negativ	
2	15	14	TR	positiv	positiv	negativ	+	+/-	+/-	-	+	-	<b>73</b>	<b>&lt; 500</b>	
		27	T1	positiv	positiv	negativ	+++	-	+/-	-	+	-	<b>7</b>	negativ	
		n.u.	T6	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
3	16	15	TR	positiv	negativ	negativ	++	+/-	+	-	-	-	<b>18</b>	negativ	
		38	T1	positiv	negativ	negativ	+	-	+/-	-	-	-	negativ	negativ	
		162	T6	positiv	positiv	positiv	+/-	+/-	+/-	+	++	++	g.M. <sup>6</sup>	negativ	
4	13	25	TR	positiv	positiv	negativ	++	+	++	-	-	-	g.M.	negativ	
		38	T1	positiv	positiv	negativ	+++	+++	+++	-	-	-	g.M.	negativ	
		203	T6	negativ	positiv	positiv	++	+	++	++	++	++	negativ	negativ	
5	17	18	TR	positiv	positiv	negativ	++	+	+/-	-	-	-	<b>17</b>	negativ	
		39	T1	positiv	positiv	negativ	++	+	+/-	-	-	-	g.M.	negativ	
		194	T6	positiv	positiv	positiv	+/-	+/-	+/-	++	++	+/-	negativ	negativ	
6	13	4	TR	positiv	negativ	negativ	+	+/-	+++	+	-	-	<b>57</b>	<b>4810</b>	
		n.u.	T1	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
		n.u.	T6	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
7	7	10	TR	positiv	positiv	negativ	+++	+/-	-	-	-	-	<b>722</b>	<b>500</b>	
		34	T1	Grauzone	positiv	negativ	++	+/-	+	-	-	-	<b>8</b>	negativ	
		349	T6	negativ	positiv	positiv	+/-	-	+/-	+	++	+/-	negativ	negativ	
8	19	13	TR	positiv	positiv	negativ	+++	++	+	-	-	-	<b>8</b>	negativ	
		34	T1	positiv	positiv	negativ	++	++	+	+/-	+/-	-	negativ	negativ	
		178	T6	Grauzone	positiv	negativ	+	+/-	++	++	+	-	g.M.	negativ	
9	16	16	TR	positiv	positiv	negativ	+	++	+/-	+/-	-	-	<b>15</b>	negativ	
		33	T1	positiv	positiv	negativ	++	+++	+	-	-	-	negativ	negativ	
		181	T6	negativ	positiv	Grauzone	+/-	+/-	++	++	++	-	<b>23</b>	negativ	
10	15	6	TR	positiv	positiv	negativ	-	+/-	+	-	+/-	-	<b>332,9</b>	negativ	
		34	T1	negativ	positiv	negativ	-	-	+/-	+/-	+/-	-	negativ	negativ	
		185	T6	negativ	positiv	positiv	-	+	+++	++	+++	+/-	<b>23</b>	negativ	
11	8	6	TR	positiv	positiv	negativ	-	+	+	+	-	-	<b>18,4</b>	negativ	
		33	T1	positiv	positiv	positiv	+/-	++	++	++	+	+/-	<b>127</b>	negativ	
		213	T6	negativ	positiv	positiv	-	+	++	++	+++	+++	negativ	negativ	

4 Ergebnisse

ID	Alter (an TR) <sup>1</sup>	ΔT <sub>onset</sub> (Tage)	Zeitpunkt	VCA- IgM <sup>2</sup>	VCA- IgG-Ak <sup>2</sup>	EBNA-1- IgG-Ak <sup>2</sup>	EA-p54- IgG-Ak <sup>3</sup>	EA-p138- IgG-Ak <sup>3</sup>	BZLF1- IgG-Ak <sup>3</sup>	VCA-p23- IgG-Ak <sup>3</sup>	VCA-p18- IgG-Ak <sup>3</sup>	EBNA-1- IgG-Ak <sup>3</sup>	PCR – ZF <sup>4</sup>	PCR – Plasma	
12	8	8	TR	positiv	positiv	positiv	+	-	+++	+/-	-	-	399,2	negativ	
		34	T1	positiv	positiv	positiv	++	+/-	+++	+	+/-	-	29	negativ	
		n.u.	T6	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	
13	17	17	TR	positiv	positiv	negativ	+++	++	+++	+	-	-	negativ	negativ	
		30	T1	positiv	positiv	negativ	+++	+++	+++	+	-	-	negativ	negativ	
		213	T6	Grauzone	positiv	positiv	+++	+	++	++	++	++	++	negativ	negativ
14	14	13	TR	positiv	positiv	negativ	++	+	+	-	-	-	83,2	negativ	
		27	T1	positiv	positiv	negativ	++	+/-	+/-	-	-	-	negativ	negativ	
		183	T6	negativ	positiv	positiv	+/-	+/-	++	++	+++	+++	g.M.	negativ	
15	13	13	TR	positiv	positiv	positiv	++	++	++	+	-	-	52,2	g.M.	
		29	T1	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	negativ
		190	T6	Grauzone	positiv	positiv	+++	+	++	+++	++	++	++	g.M.	negativ
16	8	6	TR	positiv	positiv	negativ	+++	++	++	+/-	-	-	475	4630	
		34	T1	positiv	positiv	negativ	+++	++	++	+/-	+/-	-	17	negativ	
		183	T6	negativ	positiv	positiv	++	+	++	++	++	++	+/-	g.M.	negativ
17	8	14	TR	positiv	positiv	negativ	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	
		41	T1	positiv	positiv	negativ	+	-	+	+/-	-	-	18	negativ	
		188	T6	negativ	positiv	positiv	-	-	++	++	+++	++	47	negativ	
18	12	18	TR	positiv	positiv	negativ	+++	+/-	++	+	-	-	n.u.	< 500	
		32	T1	positiv	positiv	negativ	++	+/-	++	+	-	-	g.M.	negativ	
		185	T6	Grauzone	positiv	positiv	+	+	++	++	+++	+	g.M.	negativ	
19	15	15	TR	positiv	positiv	negativ	-	-	+	-	-	-	984	negativ	
		43	T1	positiv	positiv	negativ	+	+	++	+	+/-	-	g.M.	negativ	
		216	T6	Grauzone	positiv	positiv	+	+	++	++	++	+	60	negativ	
20	14	5	TR	positiv	positiv	negativ	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	331	g.M.	
		31	T1	positiv	positiv	negativ	+/-	+/-	+/-	-	+/-	-	g.M.	negativ	
		204	T6	negativ	positiv	positiv	-	-	+++	+++	++	+++	g.M.	negativ	
21	10	14	TR	positiv	positiv	negativ	+++	+	+++	+/-	+/-	-	93	g.M.	
		29	T1	positiv	positiv	negativ	+++	++	+++	+/-	+	-	86	negativ	
		190	T6	Grauzone	positiv	negativ	+	+/-	+	+	+	-	g.M.	negativ	
22	16	9	TR	positiv	positiv	negativ	+	+	++	+/-	-	-	8	negativ	
		36	T1	positiv	positiv	negativ	+/-	++	+	-	+/-	-	negativ	negativ	
		176	T6	Grauzone	positiv	positiv	+/-	+/-	+	+	+++	++	negativ	negativ	

#### 4 Ergebnisse

ID	Alter (an TR) <sup>1</sup>	ΔT <sub>onset</sub> (Tage)	Zeitpunkt	VCA- IgM <sup>2</sup>	VCA- IgG-Ak <sup>2</sup>	EBNA-1- IgG-Ak <sup>2</sup>	EA-p54- IgG-Ak <sup>3</sup>	EA-p138- IgG-Ak <sup>3</sup>	BZLF1- IgG-Ak <sup>3</sup>	VCA-p23- IgG-Ak <sup>3</sup>	VCA-p18- IgG-Ak <sup>3</sup>	EBNA-1- IgG-Ak <sup>3</sup>	PCR – ZF <sup>4</sup>	PCR – Plasma	
23	16	15	TR	positiv	positiv	negativ	++	+	++	+	-	-	<b>16</b>	<b>&lt; 500</b>	
		32	T1	positiv	positiv	negativ	+++	+	+	+/-	-	-	negativ	negativ	
		172	T6	Grauzone	positiv	positiv	++	+	++	++	+	+	negativ	negativ	
24	9	4	TR	positiv	negativ	negativ	-	-	+/-	-	-	-	<b>759</b>	<b>7650</b>	
		31	T1	positiv	positiv	negativ	+	+/-	++	+	-	-	negativ	negativ	
		184	T6	negativ	positiv	positiv	++	++	+++	++	++	+	g.M.	negativ	
25	17	7	TR	positiv	positiv	negativ	++	+	++	+/-	-	-	<b>103,6</b>	g.M.	
		30	T1	positiv	positiv	negativ	+++	++	+++	+/-	+/-	-	<b>129</b>	negativ	
		208	T6	negativ	positiv	positiv	+/-	+	++	+	++	++	<b>43</b>	negativ	
26	5	7	TR	positiv	positiv	negativ	++	++	+	+/-	-	-	<b>90,3</b>	negativ	
		31	T1	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
		194	T6	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
27	16	10	TR	positiv	negativ	negativ	-	+/-	++	++	-	-	<b>65,7</b>	g.M.	
		35	T1	positiv	positiv	negativ	-	+	++	+	-	-	negativ	negativ	
		185	T6	Grauzone	positiv	positiv	+/-	+	++	++	++	+	<b>10</b>	negativ	
28	15	13	TR	positiv	positiv	Grauzone	+++	+	+++	+	-	-	<b>14</b>	negativ	
		31	T1	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
		186	T6	positiv	positiv	positiv	++	+	++	+++	+++	+	<b>17</b>	negativ	
29	16	22	TR	positiv	positiv	negativ	+++	+/-	+	-	+	-	<b>124,6</b>	negativ	
		47	T1	negativ	positiv	negativ	+	-	+/-	-	-	-	<b>7</b>	negativ	
		189	T6	negativ	positiv	positiv	+++	++	+++	+++	++	++	<b>57</b>	negativ	
30	4	3	TR	positiv	positiv	negativ	-	-	++	-	+/-	-	<b>127,8</b>	negativ	
		31	T1	positiv	positiv	negativ	-	-	++	+/-	+	-	<b>91</b>	negativ	
		266	T6	n.u.	n.u.	positiv	-	+/-	++	++	+++	++	g.M.	Negati	
31	3	24	TR	positiv	positiv	negativ	+++	-	+	++	-	-	n.u.	<b>2205</b>	
		35	T1	positiv	positiv	negativ	+++	-	++	++	+/-	-	<b>309</b>	negativ	
		181	T6	negativ	positiv	positiv	+	+	+++	++	+++	+	g.M.	negativ	
32	7	15	TR	positiv	negativ	negativ	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	
		28	T1	positiv	positiv	negativ	+	+/-	+++	+	-	-	<b>229</b>	negativ	
		231	T6	Grauzone	positiv	positiv	+/-	+	+++	++	++	++	<b>49</b>	negativ	
33	4	5	TR	negativ	negativ	negativ	-	-	-	-	-	-	<b>843</b>	<b>3350</b>	
		43	T1	positiv	positiv	negativ	+++	++	+++	+++	-	-	g.M.	negativ	
		202	T6	positiv	positiv	positiv	+	+/-	+++	+++	+++	+	g.M.	negativ	

#### 4 Ergebnisse

ID	Alter (an TR) <sup>1</sup>	$\Delta T_{\text{onset}}$ (Tage)	Zeitpunkt	VCA- IgM <sup>2</sup>	VCA- IgG-Ak <sup>2</sup>	EBNA-1- IgG-Ak <sup>2</sup>	EA-p54- IgG-Ak <sup>3</sup>	EA-p138- IgG-Ak <sup>3</sup>	BZLF1- IgG-Ak <sup>3</sup>	VCA-p23- IgG-Ak <sup>3</sup>	VCA-p18- IgG-Ak <sup>3</sup>	EBNA-1- IgG-Ak <sup>3</sup>	PCR – ZF <sup>4</sup>	PCR – Plasma	
34	6	9	TR	positiv	positiv	negativ	+++	++	+++	-	-	-	<b>339</b>	<b>5850</b>	
		31	T1	positiv	positiv	negativ	++	+/-	++	-	-	+/-	<b>22,1</b>	negativ	
		179	T6	Grauzone	positiv	positiv	+/-	++	+++	+++	++	-	negativ	negativ	
35	6	7	TR	positiv	positiv	negativ	++	+	+++	-	-	-	n.u.	negativ	
		29	T1	positiv	positiv	negativ	++	++	++	-	-	-	g.M.	negativ	
		176	T6	negativ	positiv	positiv	+/-	+	+/-	+	++	++	g.M.	n.u.	
36	16	12	TR	positiv	Grauzone	negativ	++	-	+++	+/-	-	-	<b>32</b>	negativ	
		37	T1	positiv	negativ	negativ	++	+/-	+++	+/-	-	-	<b>27,5</b>	negativ	
		178	T6	Grauzone	positiv	positiv	++	+/-	+++	++	+++	+	<b>56</b>	negativ	
37	7	6	TR	positiv	positiv	negativ	++	-	++	-	-	-	<b>122</b>	<b>777</b>	
		26	T1	positiv	positiv	negativ	++	-	++	-	-	-	<b>11,3</b>	negativ	
		192	T6	positiv	positiv	positiv	+	-	-	++	++	+/-	negativ	negativ	
38	3	13	TR	positiv	positiv	negativ	++	+/-	+++	+/-	-	-	<b>17</b>	negativ	
		42	T1	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
		300	T6	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
39	7	6	TR	positiv	positiv	negativ	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	
		28	T1	negativ	positiv	negativ	++	+/-	+	+/-	+/-	-	<b>72</b>	negativ	
		231	T6	negativ	positiv	positiv	+/-	+/-	+/-	+	++	++	<b>9</b>	negativ	
40	9	2	TR	positiv	Grauzone	negativ	++	+	++	++	-	-	<b>10,9</b>	g.M.	
		30	T1	positiv	positiv	negativ	++	+/-	++	++	-	-	n.u.	n.u.	
		182	T6	positiv	positiv	positiv	+/-	+/-	+/-	+	++	+	<b>31,1</b>	negativ	
41	11	21	TR	positiv	positiv	negativ	+++	++	+++	+	-	-	<b>149,4</b>	<b>4510</b>	
		43	T1	Grauzone	positiv	negativ	++	++	++	+/-	-	-	negativ	negativ	
		199	T6	negativ	positiv	negativ	++	+	+++	+++	++	-	negativ	negativ	
42	23	17	TR	positiv	positiv	negativ	+/-	+/-	++	-	-	-	<b>1540</b>	<b>3300</b>	
		38	T1	negativ	positiv	negativ	-	-	-	-	-	-	negativ	negativ	
		192	T6	negativ	positiv	positiv	-	-	++	++	++	+	negativ	negativ	
43	20	8	TR	positiv	negativ	negativ	++	+/-	+++	++	-	-	<b>720</b>	<b>4720</b>	
		31	T1	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
		252	T6	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
44	5	14	TR	positiv	positiv	negativ	-	+/-	++	+/-	+/-	-	<b>15</b>	negativ	
		49	T1	positiv	positiv	negativ	+/-	+/-	+++	-	++	-	<b>57,8</b>	negativ	
		n.u.	T6	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.



#### 4 Ergebnisse

ID	Alter (an TR) <sup>1</sup>	$\Delta T_{\text{onset}}$ (Tage)	Zeitpunkt	VCA- IgM <sup>2</sup>	VCA- IgG-Ak <sup>2</sup>	EBNA-1- IgG-Ak <sup>2</sup>	EA-p54- IgG-Ak <sup>3</sup>	EA-p138- IgG-Ak <sup>3</sup>	BZLF1- IgG-Ak <sup>3</sup>	VCA-p23- IgG-Ak <sup>3</sup>	VCA-p18- IgG-Ak <sup>3</sup>	EBNA-1- IgG-Ak <sup>3</sup>	PCR – ZF <sup>4</sup>	PCR – Plasma
45	15	25	TR	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	negativ	+	+	++	+/-	+	-	negativ	negativ
		31	T1	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	negativ	+	+	++	+/-	+	-	negativ	negativ
		266	T6	negativ	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	+/-	++	+++	+++	++	+	g.M.	negativ
46	11	13	TR	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	negativ	++	-	+	+/-	++	-	<b>16</b>	negativ
		26	T1	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	negativ	+	-	+	+/-	++	-	<b>65</b>	negativ
		198	T6	<b>Grauzone</b>	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	-	-	+	++	+++	++	g.M.	negativ
47	5	13	TR	<b>positiv</b>	<b>Grauzone</b>	negativ	++	-	++	-	-	-	<b>10</b>	negativ
		26	T1	<b>positiv</b>	<b>Grauzone</b>	negativ	++	-	+	-	-	-	g.M.	negativ
		200	T6	negativ	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	-	-	+++	++	++	+/-	<b>8</b>	negativ
48	14	3	TR	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	negativ	++	-	+/-	-	-	-	<b>97</b>	<b>4570</b>
		34	T1	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	negativ	++	-	+	-	-	-	g.M.	negativ
		175	T6	negativ	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	+	-	++	+	+	+	g.M.	negativ
49	9	5	TR	<b>Grauzone</b>	<b>positiv</b>	negativ	-	+/-	++	++	++	-	<b>339</b>	negativ
		30	T1	<b>Grauzone</b>	<b>positiv</b>	<b>Grauzone</b>	+	+/-	++	++	+++	-	g.M.	negativ
		182	T6	negativ	<b>positiv</b>	<b>Grauzone</b>	-	+/-	+	+	+++	-	g.M.	negativ
50	23	13	TR	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>	negativ	+/-	+/-	++	++	-	-	<b>7</b>	<b>500</b>
		32	T1	<b>Grauzone</b>	<b>positiv</b>	negativ	+/-	+/-	++	+	-	-	g.M.	negativ
		181	T6	<b>Grauzone</b>	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	-	+/-	++	++	++	-	<b>59</b>	negativ

**Tabelle 4.13: Virologischer Status an TR, T1 und T6**

<sup>1</sup> In Jahren; <sup>2</sup> ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay); <sup>3</sup> Immunoblot; <sup>4</sup> Zellfraktion; <sup>5</sup> nicht untersucht; <sup>6</sup> geringe Menge. EBV: Epstein-Barr-Virus; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; VCA: Virus-Capsid-Antigen; EBNA: Epstein-Barr-nukleäres Antigen; IgM: Immunglobulin M; IgG: Immunglobulin G; Ak: Antikörper.

## 4.5 Klinische Daten

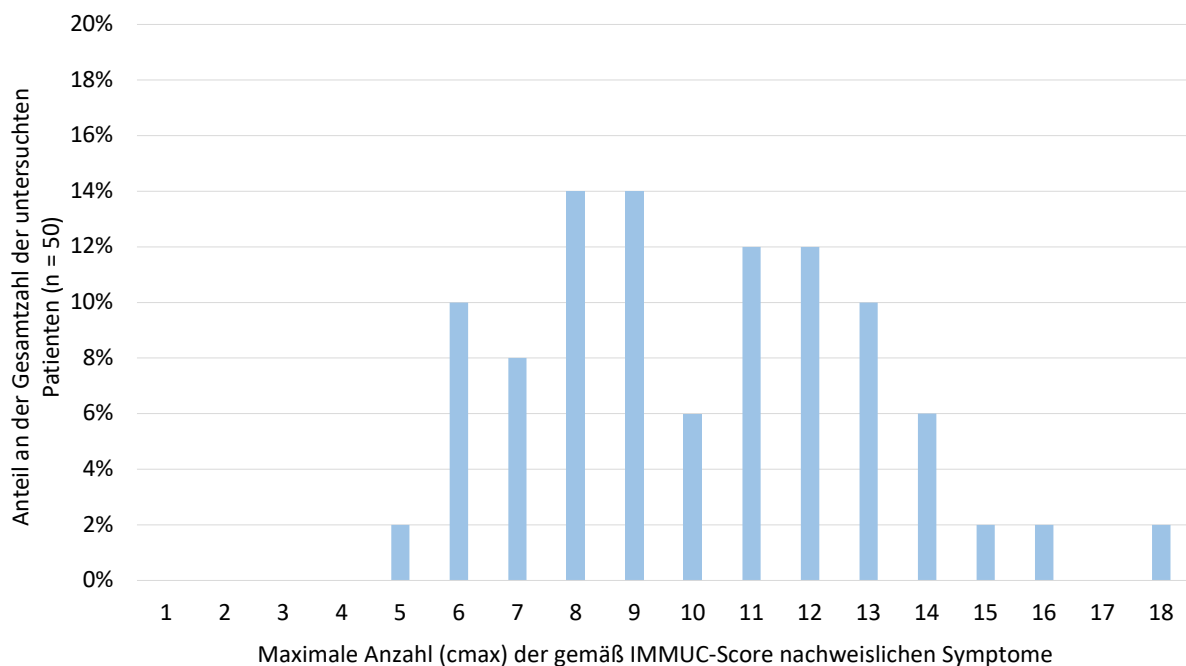
Die nachfolgend erläuterten Komplexizitäts-, Schwere- und Protraktionsgrade im Verlauf sind für die einzelnen Patienten in *Tabelle 4.29* analog zu *Tabelle 4.13* dargestellt.

### 4.5.1 Komplexizität der Erkrankung

Als Teil des IM-Scores wurde die Gesamtzahl aller im Laufe der Studie aufgetretenen im *IMMUC-Score* festgelegten klinischen sowie laborchemischen Symptome erfasst (*Anhang 12.9*). Diese wurde als maximaler Komplexizitätsgrad (*cmax*) bezeichnet.

#### 4.5.1.1 Maximaler Komplexizitätsgrad

Jeweils 7/50 Patienten (14 %) hatte ein *cmax* von 8 bzw. 9. Jeweils sechsmal (6/50; 12 %) kam es zu einem *cmax* von elf bzw. zwölf, jeweils fünfmal (5/50; 10 %) zu einem *cmax* von sechs bzw. 13. Vier Patienten (4/50; 8 %) hatten ein *cmax* von sieben, jeweils 3/50 Patienten (6 %) ein *cmax* von zehn bzw. 14. Ein *cmax* von fünf, 15, 16 und 18 lag bei jeweils einem Patienten (1/50; 2 %) vor. Eine Übersicht über die Gesamthäufigkeit der jeweiligen maximalen Komplexizitätsgrade ist in *Abbildung 4.11* gegeben.



**Abbildung 4.11: Maximaler Komplexizitätsgrad (cmax)**

Dargestellt ist der jeweilige Anteil der Patienten mit einem bestimmten maximalen Komplexizitätsgrad (*cmax*) (gleichbedeutend mit der Gesamtzahl aller im Laufe der Studie aufgetretenen im *IMMUC-IM-Score* festgelegten klinischen sowie laborchemischen Symptome). Mittelwert = 10,12; Median = 10.

### 4.5.1.2 Komplexitätsgrad im Verlauf

Betrachtet man den jeweiligen Komplexitätsgrad (c) für klinische und laborchemische Symptome getrennt im zeitlichen Verlauf, lässt sich folgende Verteilung finden:

Zwischen  $T_{\text{onset}}$  und TR hatten 13/50 Patienten (26 %) insgesamt sieben verschiedene klinische Symptome (c7), jeweils 7/50 Patienten (14 %) hatten einen c5, c6, c8 oder c9, 3/50 Patienten (6 %) zeigten einen c2 sowie jeweils ein Patient (1/50; 2 %) c10, c11 oder c12. Im selben Zeitraum fand sich für die laborchemischen Auffälligkeiten bei 17/46 Patienten (37 %) einen c1 (nur ein Parameter bezogen auf die definierten Grenzen abnorm), bei 14/46 Patienten (30,43 %) einen c2, bei 7/46 Patienten (15,22 %) einen c3, bei 5/46 Patienten (10,87 %) einen c0, bei 2/46 Patienten (4,35 %) einen c4 und bei einem Patienten (1/46; 2,17 %) einen c6.

An TR gab es in Bezug auf die klinischen Symptome elfmal (11/50; 22 %) einen c5, jeweils achtmal (8/50; 16 %) c4 oder c6, sechsmal (6/50; 12 %) c3, fünfmal (5/50; 10 %) c7, jeweils viermal (4/50; 8 %) c1 bzw. c8, dreimal (3/50; 6 %) c2 sowie einmal (1/50; 2 %) c0. Bezüglich der laborchemischen Symptomatik trat bei 20/47 Patienten (42,55 %) ein c1, bei 9/47 Patienten (19,15 %) ein c2, bei 8/47 Patienten (17,02 %) ein c0, bei 7/47 Patienten (14,89 %) ein c3 und bei 3/47 Patienten (6,38 %) ein c4 auf.

Zwischen TR und T1 trat bei den klinischen Symptomen in 14/49 Fällen (28,57 %) ein c1, in 8/49 Fällen (16,33 %) ein c2, in jeweils 5/49 Fällen (10,20 %) c0 bzw. c5, in 4/49 Fällen (8,16 %) ein c3 und in 3/49 Fällen (6,12 %) ein c6. Jeweils 2/49 Patienten (4,08 %) hatten ein c4, c7 bzw. c10 sowie jeweils ein Patient (1/49; 2,04 %) c8 bzw. c9. Bei den laborchemischen Symptomen gab es 14 Mal (14/24; 58,33 %) einen c1, sechsmal (6/24; 25 %) einen c2 sowie jeweils einmal (1/24; 4,17 %) c0, c3, c4 bzw. c5.

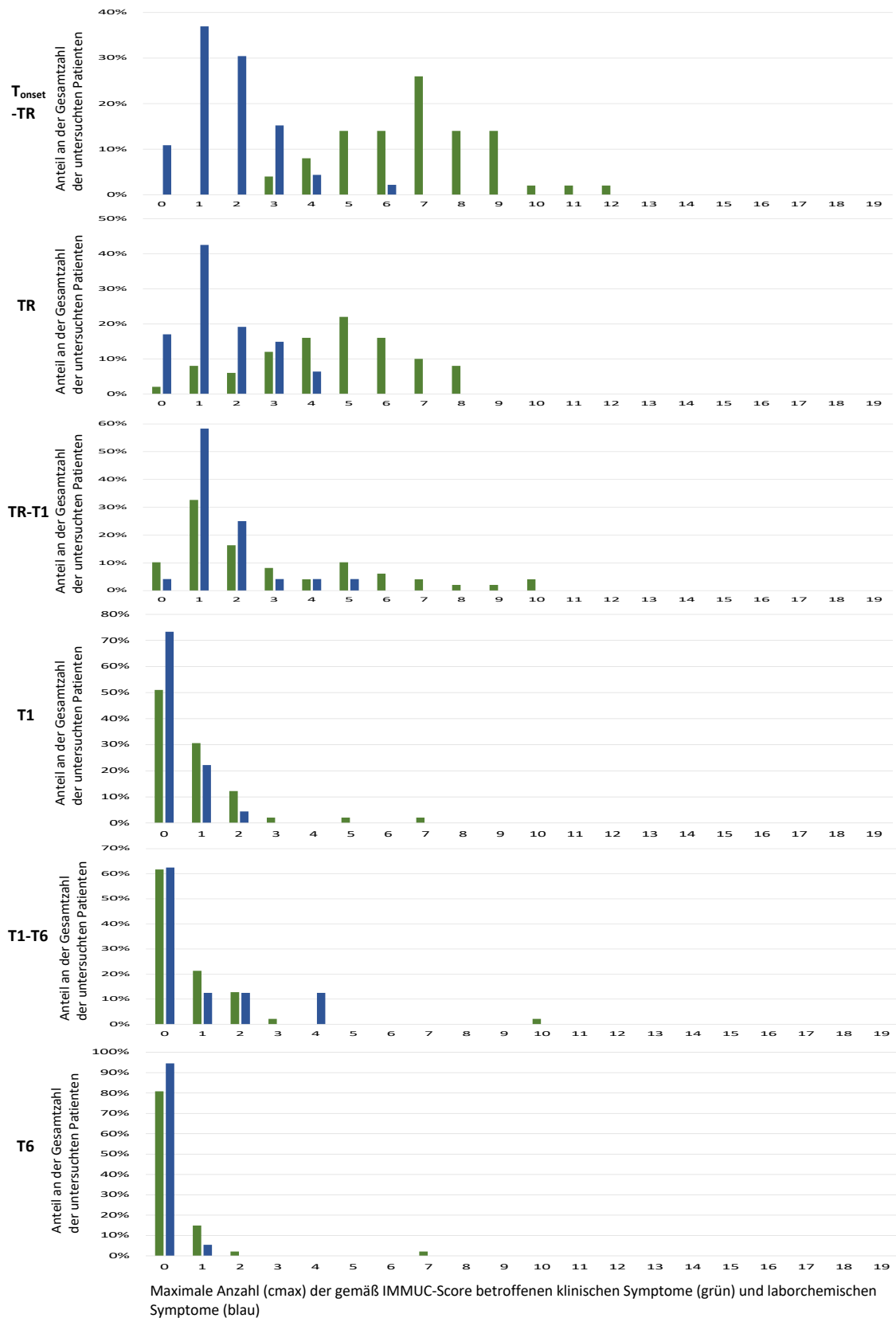
An T1 gab es bei den klinischen Symptomen bei 25/49 Patienten (51,02 %) einen cmax von null, bei 15/49 Patienten (30,61 %) einen c1, bei 6/49 Patienten (12,24 %) einen c2 und bei jeweils einem Patienten (1/49; 2,04 %) einen c3, c5 bzw. c7. Bei den laborchemischen Symptomen kam es 33 Mal (33/45; 73,33 %) zu einem c0, zehnmal (10/45; 22,22 %) zu einem c1 und zweimal (2/45; 4,44 %) zu einem c2.

Zwischen T1 und T6 kam es in Bezug auf die klinische Symptomatik bei 29/47 Patienten (61,7 %) zu einem c0 und bei 10/47 Patienten (21,28 %) zu einem c1; bei jeweils einem Patienten (1/47; 2,13 %) trat ein c3 bzw. c10 auf. Bei der laborchemischen Symptomatik hatten 5/8 Patienten (62,5 %) ein c0 und jeweils ein Patient (1/8; 12,5 %) einen c1, c2 bzw. c4.

An T6 gab es bei 38/47 Patienten (80,85 %) einen c0, bei 7/47 Patienten (14,89 %) ein c2 und bei jeweils einem Patienten (1/47; 2,13 %) einen c2 bzw. c7. Bei den laborchemischen Symptomen kam es bei 35/37 Patienten (94,59 %) zu einem c0 sowie zweimal (2/37; 5,41 %) zu einem c1.

Eine Übersicht über cmax, aufgeteilt in klinische und laborchemische Symptome an den jeweiligen Zeitpunkten in *Abbildung 4.12* gegeben.

## 4 Ergebnisse



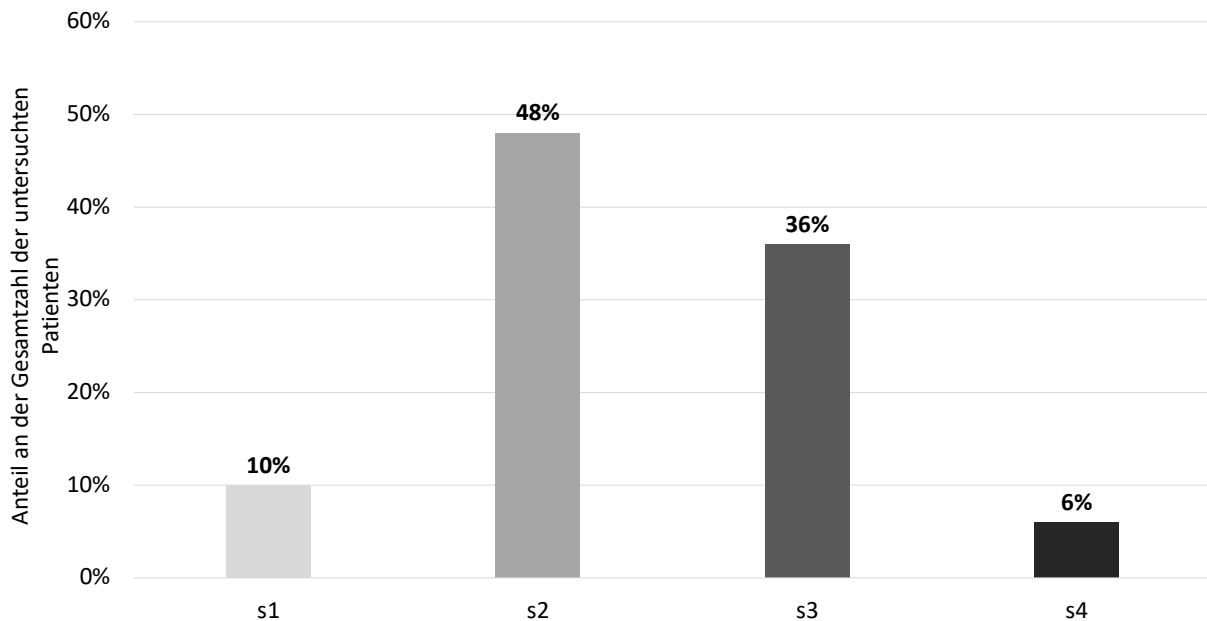
**Abbildung 4.12: Komplexitätsgrad (c) im Verlauf**

Dargestellt ist der jeweilige Anteil der Patienten mit einem bestimmten Komplexitätsgrad (c), aufgeteilt in klinische Symptome (grün) und laborchemische Auffälligkeiten (rot) gemäß IMMUC-Score von  $T_{onset}$  bis T6. Der Komplexitätsgrad (c) ist gleichbedeutend mit der Anzahl der Symptome bzw. auffälligen Laborparameter zu einem bestimmten Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung.

## 4.5.2 Schwere der Erkrankung

### 4.5.2.1 Maximaler Schweregrad gesamt

Als weiterer Bestandteil des *IMMUC-Scores* wurde der maximale Schweregrad (*smax*) im Krankheitsverlauf erfasst, gleichbedeutend mit dem höchsten jemals erreichten, im *IMMUC-Score* festgelegten Schweregrad (*s1-s4*) (*Anhang 12.9*). Dabei erreichten 5/50 Patienten (10 %) *s1*, 24/50 Patienten (48 %) *s2*, 18/50 Patienten (36 %) *s3* und 3/50 Patienten (6 %) *s4*. In *Abbildung 4.13* ist die Gesamtverteilung der maximalen Schweregrade dargestellt.



**Abbildung 4.13: Maximale Schweregrade (*smax*) gesamt**

*Dargestellt ist der jeweilige Anteil der Patienten mit einem bestimmten maximalen Schweregradgrad (*cmax*). Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit ist der mögliche Schweregrad *s5* (Tod), der bei keinem Patienten auftrat, nicht abgebildet.*

### 4.5.2.2 Maximaler Schweregrad im Verlauf

Außerdem wurde der maximale Schweregrad für klinische und laborchemische Symptome in bestimmten Zeiträumen und zu bestimmten Zeitpunkten im zeitlichen Verlauf untersucht.

Zwischen  $T_{\text{onset}}$  und TR gab es bei der klinischen Symptomatik siebenmal (7/50; 14 %) *smax 1*, 27/50 Mal (54 %) *smax 2*, 14/50 Mal (28 %) *smax 3* und zweimal (2/50; 4 %) *smax 4*. Bezüglich der laborchemischen Symptome hatten 5/46 Patienten (10,87 %) *smax 0*, 32/46 Patienten (69,57 %) *smax 1*, 4/46 Patienten (8,7 %) *smax 2*, 3/46 Patienten (6,52 %) *smax 3* und 2/46 Patienten (4,35 %) *smax 4*. An TR hatte bei den klinischen Symptomen ein Patient (1/50; 2 %) den maximalen Schweregrad *smax 0*, 23/50 Patienten hatten (46 %) *smax 1*, 18/50 Patienten (36 %) *smax 2*, 7/50 Patienten (14 %) *smax 3* und ein Patient (1/50; 2 %) *smax 4*. Bei den laborchemischen Symptomen hatten 8/47 Patienten (17,02 %) *smax 0*, 30/47 Patienten (63,83 %) *smax 1*, 6/47 Patienten (12,8 %) *smax 2*, 2/47 Patienten (4,26 %) *smax 3* und ein Patient (1/47; 2,13 %) *smax 4*.

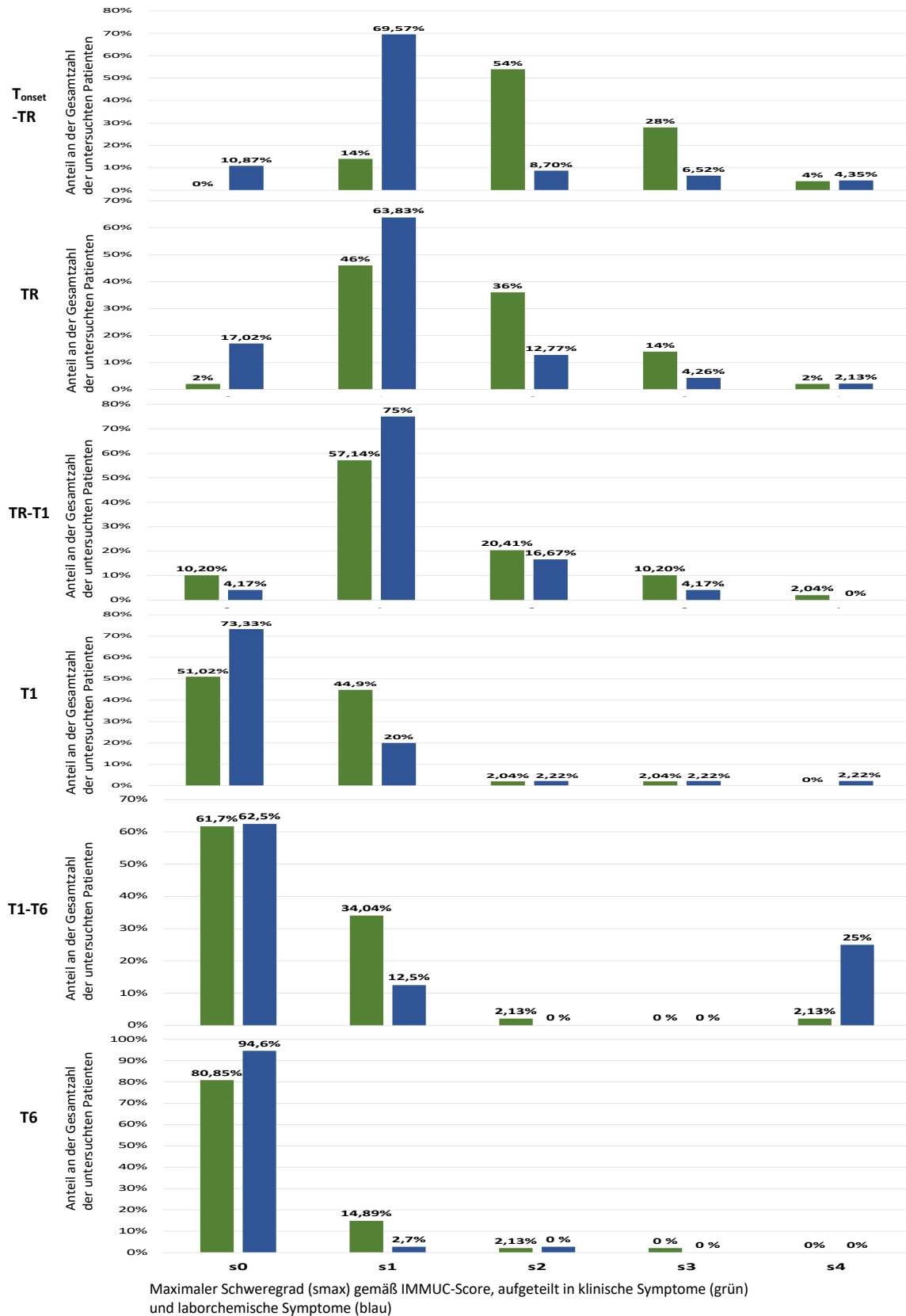
Zwischen TR und T1 kam es bei den klinischen Symptomen fünfmal (5/49; 10,2 %) zu einem maximalen Schweregrad  $s_{max} 0$ , 28/49 Mal (57,14 %) zu  $s_{max} 1$ , zehnmal (10/49; 20,4 %) zu  $s_{max} 2$ , fünfmal (5/49; 10,2 %) zu  $s_{max} 3$  sowie einmal (1/49; 2,04 %) zu  $s_{max} 4$ . Bezüglich der laborchemischen Symptome trat einmal (1/24; 4,17 %)  $s_{max} 0$ , 18/24 Mal (75 %)  $s_{max} 1$ , viermal (4/24; 16,67 %)  $s_{max} 2$  und einmal (1/24; 4,17 %)  $s_{max} 3$  auf.

An T1 kam es in Bezug auf die klinischen Symptome bei 25/49 Patienten (51,02 %) zu einem maximalen Schweregrad  $s_{max} 0$ , bei 22/49 Patienten (44,9 %) zu  $s_{max} 1$  sowie jeweils einmal (1/49; 2,04 %) zu  $s_{max} 2$  bzw.  $s_{max} 3$ . Bei isolierter Betrachtung des Labors hatten 33/45 Patienten (73,33 %)  $s_{max} 0$ , 9/45 Patienten (20 %)  $s_{max} 1$  und jeweils ein Patient (1/45; 2,22 %)  $s_{max} 2$ ,  $s_{max} 3$  bzw.  $s_{max} 4$ .

Im Zeitraum zwischen T1 und T6 hatten bei den klinischen Symptomen 29/47 Patienten (61,7 %) maximal  $s_{max} 0$ , 16/47 Patienten (34,04 %)  $s_{max} 1$  und jeweils ein Patient (1/47; 2,13 %)  $s_{max} 2$  bzw.  $s_{max} 4$ . Bei den laborchemischen Symptomen kam es in dem Zeitraum bei 5/8 Patienten (62,5 %) zu einem maximalen Schweregrad  $s_{max} 0$ , bei einem Patienten (1/8; 12,5 %) zu  $s_{max} 1$  und bei 2/8 Patienten (25 %) zu  $s_{max} 4$ .

An T6 erreichten in Bezug auf die klinischen Symptome 38/47 Patienten (80,85 %) den maximalen Schweregrad  $s_{max} 0$ , 7/47 Patienten (14,89 %)  $s_{max} 1$  sowie jeweils ein Patient (1/47; 2,13 %)  $s_{max} 2$  bzw.  $s_{max} 3$ . Bei den laborchemischen Symptomen kam es 35/37 Mal (94,59 %) zu einem maximalen Schweregrad  $s_{max} 0$  und jeweils einmal (1/37; 2,7 %) zu  $s_{max} 1$  bzw.  $s_{max} 2$ .

*Abbildung 4.14* bildet die Häufigkeit der jeweils höchsten Schweregrade für klinische und laborchemische Symptome zu den unterschiedlichen Zeitpunkten ab.



**Abbildung 4.14: Maximaler Schweregrad (smax) an den einzelnen Zeitpunkten**

Dargestellt ist der jeweilige Anteil der Patienten mit einem bestimmten maximalen Schweregrad (smax) der klinischen Symptome (grün) und der Auffälligkeiten im Labor (blau) gemäß den Definitionen im IMMUC-Score im Verlauf von T<sub>onset</sub> bis T6. Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit ist der mögliche Schweregrad 5, der bei keinem Patienten auftrat, nicht abgebildet.

### 4.5.2.3 Schweregrad der klinischen und laborchemischen Veränderungen

An allen Studienzeitpunkten wurde der jeweils maximale Schweregrad der Veränderungen von klinischen und laborchemischen Parametern des IMMUC-Scores (*Anhang 12.9*) ( $s_{max}$  0 - 5) sowohl für den Untersuchungstag als auch für das im Folgenden angegebene, vorangehende Zeitintervall ermittelt. Die Daten aus den Zeiträumen  $T_{onset}$  bis TR wurden an TR, die von TR bis T1 an T1 und die von T1 bis T6 an T6 erfragt. Falls der Patient in den Zwischenzeiträumen noch einmal vorstellig war (z.B. an T0a oder T4, T5) wurden diese Daten ebenfalls in der Summe berücksichtigt. Ein höherer klinischer Schweregrad ergab sich für mindestens einen Parameter im Zeitraum  $T_{onset}$  bis TR verglichen mit TR bei 49/50 (98 %) Patienten, im Zeitraum TR-T1 verglichen mit T1 bei 36/49 (73,47 %) Patienten und im Zeitraum T1-T6 verglichen mit T6 bei 12/47 (25,53 %) Patienten. Der maximale Schweregrad der Laborveränderungen lag für mindestens einen Parameter im Zeitraum  $T_{onset}$ -TR verglichen mit TR bei 30/50 (60 %) Patienten, im Zeitraum TR-T1 verglichen mit T1 bei 21/49 (42,86 %) Patienten und im Zeitraum T1 - T6 verglichen mit T6 bei 3/47 (6,38 %) Patienten höher. Dies bestätigte, dass es für die Beurteilung des Gesamtschweregrads der IM wichtig war, die Zwischenzeiträume mit zu berücksichtigen.

Bei einigen Patienten konnten nicht zu allen vorgesehenen Zeitpunkten eine Ultraschalluntersuchung der Milz, eine Messung der Körpertemperatur oder eine Bestimmung der im Studienplan vorgesehen Laborparameter erfolgen. Auch die HLH-Diagnoseparameter wurden (aus Kostengründen) nicht bei allen Patienten zu allen Zeitpunkten erhoben.

Um ca. einen Monat vorzeitige oder verspätete Vorstellungen zum letzten Studientermin (T5/T7 anstelle von T6) werden im Folgenden der Einfachheit halber als T6 gewertet.

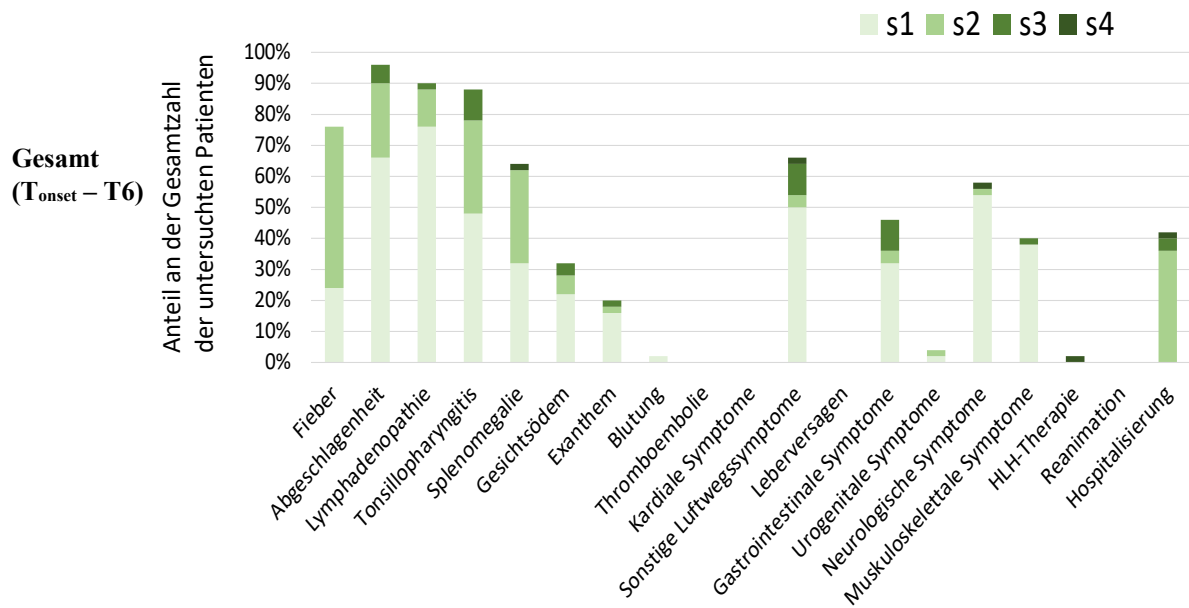
Über den gesamten Studienzeitraum zeigten von allen 50 Patienten 48/50 (96 %) Abgeschlagenheit, 45/50 (90 %) eine Lymphadenopathie, 44/50 (88 %) eine Tonsillopharyngitis, 38/50 (76 %) Fieber, jeweils 33/50 (66 %) sonstige Luftwegssymptome bzw. gastrointestinale Symptome und 32/50 (64 %) eine Splenomegalie. In insgesamt 29/50 Fällen (58 %) wurden neurologische Symptome festgestellt. 21/50 Patienten (42 %) wurden hospitalisiert. Bei 20/50 Patienten (40 %) traten muskuloskelettale Symptome auf. Ein Gesichtsoedem zeigte sich bei 16/50 (32 %), ein Exanthem bei 10/50 (20 %) Patienten. Urogenitale Symptome wurden von 2/50 Patienten (4 %) berichtet. Bei einem Patienten (1/50; 2%) war der Punkt „Blutung“ im *IMMUC-Score* durch das Auftreten von Hämatomen  $\leq 10$  cm und Petechien erfüllt. Ein Patient (1/50; 2 %) erhielt eine HLH-Therapie, was das hohe Maß seiner Immundysregulation dokumentierte. Die entsprechenden Ergebnisse sind in *Tabelle 4.14* und in *Abbildung 4.15* visualisiert.



Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Fieber	12	12	26	-	-	<b>38 (76)</b>	50 (100)
2. Abgeschlagenheit	2	33	12	3	-	<b>48 (96)</b>	50 (100)
3. Lymphadenopathie	5	38	6	1	0	<b>45 (90)</b>	50 (100)
4. Tonsillopharyngitis	6	24	15	5	0	<b>44 (88)</b>	50 (100)
5. Splenomegalie	18	16	15	-	1	<b>32 (64)</b>	50 (100)
6. Gesichtssödem	34	11	3	2	-	<b>16 (32)</b>	50 (100)
7. Exanthem	40	8	1	1	0	<b>10 (20)</b>	50 (100)
8. Blutung	49	1	0	0	0	<b>1 (2)</b>	50 (100)
9. Thromboembolie	50	-	0	0	0	<b>0 (0)</b>	50 (100)
10. Kardiale Symptome	50	-	-	0	0	<b>0 (0)</b>	50 (100)
11. Sonstige Luftwegssymptome	17	25	2	5	1	<b>33 (66)</b>	50 (100)
12. Leberversagen	50	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	50 (100)
13. Gastrointestinale Symptome	17	26	2	5	0	<b>33 (66)</b>	50 (100)
14. Urogenitale Symptome	48	1	1	0	0	<b>2 (4)</b>	50 (100)
15. Neurologische Symptome	21	27	1	0	1	<b>29 (58)</b>	50 (100)
16. Muskuloskelettale Symptome	30	19	0	1	-	<b>20 (40)</b>	50 (100)
17. HLH-Therapie	49	-	-	0	1	<b>1 (2)</b>	50 (100)
18. Reanimation	50	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	50 (100)
19. Hospitalisierung	29	-	18	2	1	<b>21 (42)</b>	50 (100)

**Tabelle 4.14: Häufigkeit und maximaler Schweregrad der klinischen Merkmale gesamt**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes klinisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad im Verlauf aufwies bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.



**Abbildung 4.15: Maximaler Schweregrad der einzelnen klinischen Symptome insgesamt**

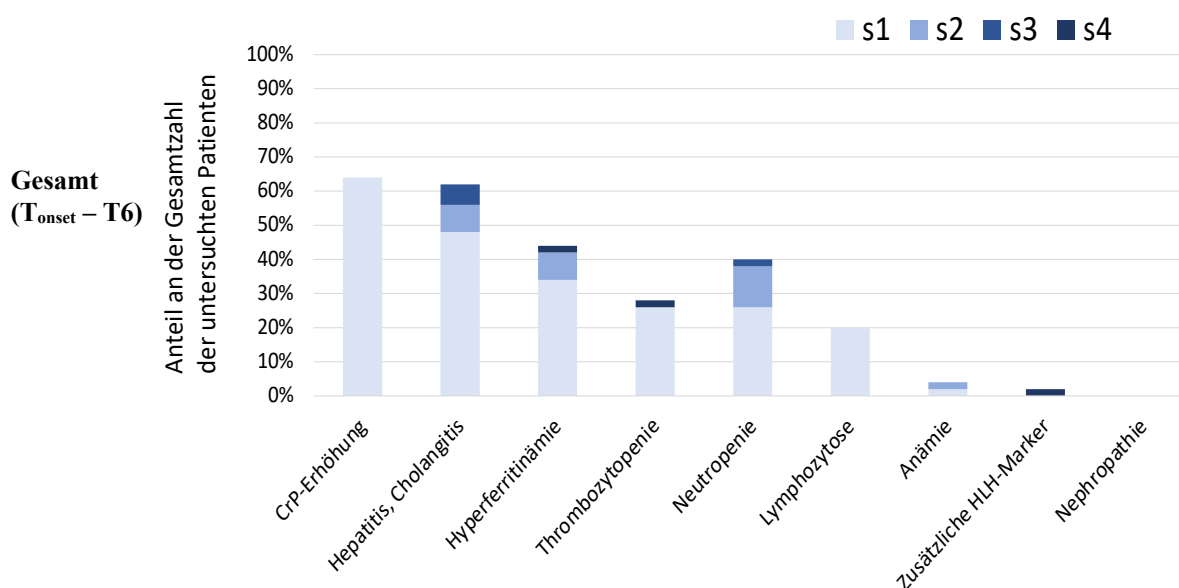
Abgebildet sind die prozentualen Anteile der jeweiligen maximalen Schweregrade an der Gesamtzahl der untersuchten Patienten. HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

Über den gesamten Studienzeitraum präsentierten sich von allen 50 Patienten 32/50 (64 %) mit CrP-Erhöhung, 31/50 (62 %) mit Hepatitis, 22/50 (44 %) mit Hyperferritinämie, 20/50 (40 %) mit Neutropenie, 14/50 (28 %) mit Thrombozytopenie, 10/50 (20 %) mit Lymphozytose, 2/50 (4 %) mit Anämie und 1/50 (2 %) mit zusätzlichen HLH-Markern. Die entsprechenden Zahlen sind in *Tabelle 4.15* und *Abbildung 4.16* dargestellt.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Lymphozytose	40	10	-	-	-	10 (20)	50 (100)
2. Neutropenie	30	13	6	1	-	20 (40)	50 (100)
3. Anämie	48	1	1	0	0	2 (4)	50 (100)
4. Thrombozytopenie	36	13	0	0	1	14 (28)	50 (100)
5. Hyperferritinämie	28	17	4	0	1	22 (44)	50 (100)
6. Hepatitis, Cholangitis	19	24	4	3	0	31 (62)	50 (100)
7. Nephropathie	50	0	0	0	-	0 (0)	50 (100)
8. CrP-Erhöhung	18	32	0	0	-	32 (64)	50 (100)
9. Zusätzliche HLH-Marker	49	-	-	0	1	1 (2)	50 (100)

**Tabelle 4.15: Maximaler Schweregrad der einzelnen Laborveränderungen gesamt**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes laborchemisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad im Verlauf aufwies, bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. CrP: C-reaktives Protein; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.



**Abbildung 4.16: Maximaler Schweregrad der einzelnen Laborveränderungen**

Abgebildet sind die prozentualen Anteile der jeweiligen maximalen Schweregrade an der Gesamtzahl der untersuchten Patienten. CrP: C-reaktives Protein; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

#### 4.5.2.4 Symptomatik zu Beginn der Erkrankung

Im Zeitraum von  $T_{\text{onset}}$  bis TR fanden sich von allen 50 Patienten bei 48/50 (96 %) Abgeschlagenheit, bei jeweils 44/50 (88 %) eine Lymphadenopathie bzw. Tonsillopharyngitis, bei 11/13 (84,62 %) eine Splenomegalie (Nachweis durch Palpation oder Sonographie) sowie bei 37/50 (74 %) Fieber. Bei jeweils 34/50 (68 %) zeigten sich sonstige Luftwegssymptome, bei 32/50 (64 %) gastrointestinale und bei 29/50 (58 %) neurologische Symptome. Eine stationäre Aufnahme erfolgte bei 19/50 Patienten (38 %). Muskuloskeletale Symptome traten bei 16/50 Patienten (32 %) auf, ein Gesichtsoedem bei 15/50 Patienten (30 %) sowie ein Exanthem bei 9/50 Patienten (18 %). Das Kriterium HLH-Therapie als Zeichen der HLH-Diagnose war bei einem Patienten (1/14; 7,14 %) erfüllt. Urogenitale Symptome fanden sich bei 2/50 Patienten (4 %). Bei einem Patienten (1/50; 2 %) war der Punkt „Blutung“ im *IMMUC-Score* durch das Auftreten von Hämatomen  $\leq 10$  cm und Petechien erfüllt.

Bei den laborchemischen Merkmalen kam es von allen 50 Patienten bei 24/36 (66,67 %) zu einer CrP-Erhöhung, bei 24/42 (57,14 %) zu Hepatitis, bei 5/10 (50 %) zu Hyperferritinämie, bei 12/43 (27,9 %) zu Thrombozytopenie, bei 8/41 (19,51 %) zu Neutropenie und bei 5/42 (11,9 %) zu einer Lymphozytose. Weitere nach Definition im *IMMUC-Score* auffällige laborchemische Befunde waren eine Anämie (1/43; 2,33 %) sowie der Nachweis zusätzlicher HLH-Marker (1/46; 2,17 %) bei jeweils einem Patienten. *Tabellen 4.16* und *4.17* bilden die Ergebnisse zusammenfassend ab.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Fieber	13	14	23	-	-	<b>37 (74)</b>	50 (100)
2. Abgeschlagenheit	2	37	9	2	-	<b>48 (96)</b>	50 (100)
3. Lymphadenopathie	6	37	6	1	0	<b>44 (88)</b>	50 (100)
4. Tonsillopharyngitis	6	23	16	5	0	<b>44 (88)</b>	50 (100)
5. Splenomegalie	2	1	9	-	1	<b>11 (84,62)</b>	13 (100)
6. Gesichtsoedem	35	10	3	2	-	<b>15 (30)</b>	50 (100)
7. Exanthem	41	7	1	1	0	<b>9 (18)</b>	50 (100)
8. Blutung	49	1	0	0	0	<b>1 (2)</b>	50 (100)
9. Thromboembolie	50	-	0	0	0	<b>0 (0)</b>	50 (100)
10. Kardiale Symptome	50	-	-	0	0	<b>0 (0)</b>	50 (100)
11. Sonstige Luftwegssymptome	16	25	2	6	1	<b>34 (68)</b>	50 (100)
12. Leberversagen	50	-	-	-	-	<b>0 (0)</b>	50 (100)
13. Gastrointestinale Symptome	18	27	1	4	0	<b>32 (64)</b>	50 (100)
14. Urogenitale Symptome	48	1	1	0	0	<b>2 (4)</b>	50 (100)

15. Neurologische Symptome	21	27	1	0	1	<b>29 (58)</b>	50 (100)
16. Muskuloskelettale Symptome	34	15	0	1	-	<b>16 (32)</b>	50 (100)
17. HLH-Therapie	13	-	-	0	1	<b>1 (7,14)</b>	14 (100)
18. Reanimation	50	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	50 (100)
19. Hospitalisierung	31	-	16	2	1	<b>19 (38)</b>	50 (100)

**Tabelle 4.16: Maximaler Schweregrad der klinischen Symptome von T<sub>onset</sub> bis TR**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes klinisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad aufwies bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Lymphozytose	37	5	-	-	-	<b>5 (11,9)</b>	42 (100)
2. Neutropenie	33	7	0	1	-	<b>8 (19,51)</b>	41 (100)
3. Anämie	42	1	0	0	0	<b>1 (2,33)</b>	43 (100)
4. Thrombozytopenie	31	11	0	0	1	<b>12 (27,9)</b>	43 (100)
5. Hyperferritinämie	5	2	2	0	1	<b>5 (50)</b>	10 (100)
6. Hepatitis, Cholangitis	18	19	3	2	0	<b>24 (57,14)</b>	42 (100)
7. Nephropathie	29	0	0	0	-	<b>0 (0)</b>	29 (100)
8. CrP-Erhöhung	12	24	0	0	-	<b>24 (66,67)</b>	36 (100)
9. Zusätzliche HLH-Marker	45	-	-	0	1	<b>1 (2,17)</b>	46 (100)

**Tabelle 4.17: Maximaler Schweregrad der einzelnen Laborveränderungen von T<sub>onset</sub> bis TR**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes laborchemisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad aufwies bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. CrP: C-reaktives Protein; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

An TR hatten von den 50 Patienten 39/50 (78 %) eine Lymphadenopathie, 37/50 (74 %) Abgeschlagenheit, 36/50 (72 %) eine Tonsillopharyngitis und 28/45 (62,22 %) eine Splenomegalie (Nachweis durch Palpation oder Sonographie). Bei 24/50 Patienten (48 %) zeigten sich sonstige Luftwegssymptome, bei 14/50 Patienten (28 %) gastrointestinale Symptome. Eine Hospitalisierung erfolgte bei 14/50 Patienten (28 %).

Bei 12/50 Patienten (24 %) traten neurologische Symptome, bei 10/48 Patienten (20,83 %) Fieber auf. Ein Gesichtsoedem zeigte sich bei 7/50 Patienten (14 %). Jeweils 4/50 Patienten (8 %) hatten ein Exanthem bzw. muskuloskelettale Symptome. Ein Patient (1/46; 2,17 %) erfüllte das Kriterium HLH bzw. HLH-Therapie. Bei einem Patienten (1/50; 2 %) war der Punkt „Blutung im *IMMUC-Score* durch das Auftreten von Hämatomen  $\leq 10$  cm und Petechien erfüllt.

Ebenfalls an TR fand sich von 50 Patienten im Laborbefund bei 22/44 (50 %) eine Hepatitis, bei 18/44 (40,9 %) eine CrP-Erhöhung, bei 15/44 (34,09 %) eine Hyperferritinämie, bei 7/44 (15,9 %) eine Neutropenie, bei 5/44 (11,36 %) eine Lymphozytose sowie bei 4/44 (9,09 %) eine Thrombozytopenie. Die *Tabellen 4.18* und *4.19* bilden die Ergebnisse zusammenfassend ab.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Fieber	38	9	1	-	-	<b>10 (20,83)</b>	48 (100)
2. Abgeschlagenheit	13	35	2	0	-	<b>37 (74)</b>	50 (100)
3. Lymphadenopathie	11	38	1	0	0	<b>39 (78)</b>	50 (100)
4. Tonsillopharyngitis	14	25	8	3	0	<b>36 (72)</b>	50 (100)
5. Splenomegalie	17	14	13	-	1	<b>28 (62,22)</b>	45 (100)
6. Gesichtsoedem	43	5	1	1	-	<b>7 (14)</b>	50 (100)
7. Exanthem	46	2	1	1	0	<b>4 (8)</b>	50 (100)
8. Blutung	49	1	0	0	0	<b>1 (2)</b>	50 (100)
9. Thromboembolie	50	-	0	0	0	<b>0 (0)</b>	50 (100)
10. Kardiale Symptome	50	-	-	0	0	<b>0 (0)</b>	50 (100)
11. Sonstige Luftwegssymptome	26	19	1	4	0	<b>24 (48)</b>	50 (100)
12. Leberversagen	50	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	50 (100)
13. Gastrointestinale Symptome	36	11	2	1	0	<b>14 (28)</b>	50 (100)
14. Urogenitale Symptome	50	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	50 (100)
15. Neurologische Symptome	38	11	1	0	0	<b>12 (24)</b>	50 (100)
16. Muskuloskelettale Symptome	46	4	0	0	-	<b>4 (8)</b>	50 (100)

17. HLH-Therapie	45	-	-	0	1	<b>1 (2,17)</b>	46 (100)
18. Reanimation	50	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	50 (100)
19. Hospitalisierung	36	-	11	3	0	<b>14 (28)</b>	50 (100)

**Tabelle 4.18: Maximale klinische Symptomatik an TR**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes klinisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad aufwies bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Lymphozytose	39	5	-	-	-	<b>5 (11,36)</b>	44 (100)
2. Neutropenie	37	3	4	0	-	<b>7 (15,9)</b>	44 (100)
3. Anämie	45	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	45 (100)
4. Thrombozytopenie	40	3	0	0	1	<b>4 (9,09)</b>	44 (100)
5. Hyperferritinämie	29	13	2	0	0	<b>15 (34,09)</b>	44 (100)
6. Hepatitis, Cholangitis	22	20	0	2	0	<b>22 (50)</b>	44 (100)
7. Nephropathie	44	0	0	0	-	<b>0 (0)</b>	44 (100)
8. CrP-Erhöhung	26	18	0	0	-	<b>18 (40,9)</b>	44 (100)
9. Zusätzliche HLH-Marker	47	-	-	0	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)

**Tabelle 4.19: Routinelaborsymptomatik an TR**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes laborchemisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad aufwies, bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. CrP: C-reaktives Protein; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

#### 4.5.2.5 Symptomatik im Verlauf bis T1

Zwischen TR und T1 fand sich bei 32/48 Patienten (66,67 %) Abgeschlagenheit, bei 4/7 Patienten (57,14 %) Splenomegalie (Nachweis durch Palpation oder Sonographie), bei 23/49 Patienten (46,94 %) Lymphadenopathie und bei 17/49 Patienten (34,69 %) Tonsillopharyngitis. Bei 13/49 Patienten (26,53 %) traten sonstige Luftwegssymptome auf, bei 10/48 Patienten (20,83 %) gastrointestinale Symptome; 11/49 Patienten (22,45 %) wurden hospitalisiert. Jeweils 10/49 Patienten (20,41 %) hatten Fieber bzw. neurologische Symptome. Zudem zeigten sich bei 7/49 Patienten (14,29 %) muskuloskelettale Symptome, bei 4/49 Patienten (8,16 %) ein Gesichtsoedem und bei 3/49 Patienten (6,12 %) ein Exanthem. Bei einem Patienten (1/23; 4,35 %) war das Kriterium HLH bzw. HLH-Therapie erfüllt; bei einem Patienten (1/49; 2,04 %) war der Punkt „Blutung“ im *IMMUC-Score* durch das Auftreten von Hämatomen  $\leq 10$  cm und Petechien erfüllt.

In Bezug auf die Laborsymptomatik trat bei 13/21 Patienten (61,9 %) eine Hepatitis, bei 7/20 Patienten eine Hyperferritinämie (35 %), bei 7/21 eine Neutropenie (33,33 %), bei 5/21 Patienten (23,81 %) eine CrP-Erhöhung, bei 3/20 Patienten (15 %) eine Lymphozytose, bei 2/23 (8,70 %) eine Thrombozytopenie (6,38 %) sowie bei einem Patienten (1/23; 4,35 %) eine Anämie auf. *Tabellen 4.20* und *4.21* geben einen Überblick über die an T1 aufgetretenen Symptome.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Fieber	39	4	6	-	-	<b>10 (20,41)</b>	49 (100)
2. Abgeschlagenheit	16	30	1	1	-	<b>32 (66,67)</b>	48 (100)
3. Lymphadenopathie	26	23	0	0	0	<b>23 (46,94)</b>	49 (100)
4. Tonsillopharyngitis	32	15	0	2	0	<b>17 (34,69)</b>	49 (100)
5. Splenomegalie	3	1	2	-	1	<b>4 (57,14)</b>	7 (100)
6. Gesichtsoedem	45	4	0	0	-	<b>4 (8,16)</b>	49 (100)
7. Exanthem	46	3	0	0	0	<b>3 (6,12)</b>	49 (100)
8. Blutung	48	1	0	0	0	<b>1 (2,04)</b>	49 (100)
9. Thromboembolie	49	-	0	0	0	<b>0 (0)</b>	49 (100)
10. Kardiale Symptome	49	-	-	0	0	<b>0 (0)</b>	49 (100)
11. Sonstige Luftwegssymptome	36	11	0	2	0	<b>13 (26,53)</b>	49 (100)
12. Leberversagen	49	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	49 (100)
13. Gastrointestinale Symptome	38	7	1	2	0	<b>10 (20,83)</b>	48 (100)
14. Urogenitale Symptome	49	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	49 (100)



15. Neurologische Symptome	39	9	0	1	0	<b>10 (20,41)</b>	49 (100)
16. Muskuloskelettale Symptome	42	7	0	0	-	<b>7 (14,29)</b>	49 (100)
17. HLH-Therapie	22	-	-	1	0	<b>1 (4,35)</b>	23 (100)
18. Reanimation	49	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	49 (100)
19. Hospitalisierung	38	-	8	3	0	<b>11 (22,45)</b>	49 (100)

**Tabelle 4.20: Klinische Symptomatik von TR bis T1**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes klinisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad aufwies, bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Lymphozytose	17	3	-	-	-	<b>3 (15)</b>	20 (100)
2. Neutropenie	14	4	3	0	-	<b>7 (33,33)</b>	21 (100)
3. Anämie	22	1	0	0	0	<b>1 (4,35)</b>	23 (100)
4. Thrombozytopenie	21	2	0	0	0	<b>2 (8,70)</b>	23 (100)
5. Hyperferritinämie	13	6	0	1	0	<b>7 (35)</b>	20 (100)
6. Hepatitis, Cholangitis	8	12	1	0	0	<b>13 (61,90)</b>	21 (100)
7. Nephropathie	16	0	0	0	-	<b>0 (0)</b>	16 (100)
8. CrP-Erhöhung	16	5	0	0	-	<b>5 (23,81)</b>	21 (100)
9. Zusätzliche HLH-Marker	24	-	-	0	0	<b>0 (0)</b>	24 (100)

**Tabelle 4.21: Routinelaborsymptomatik von TR bis T1**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes laborchemisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad aufwies, bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. CrP: C-reaktives Protein; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

An T1 fand sich bei 12/44 Patienten (27,27 %) Splenomegalie (Nachweis durch Palpation oder Sonographie), bei 13/48 Patienten (27,01 %) Abgeschlagenheit, bei 6/49 Patienten (12,24 %) Lymphadenopathie, bei 3/49 Patienten (6,12 %) Tonsillopharyngitis, bei 2/48 Patienten (4,17 %) gastrointestinale Symptome sowie bei jeweils einem Patienten HLH/HLH-Therapie (1/46; 2,17 %), ein Gesichtssödem (1/49; 2,04 %), sonstige Luftwegssymptome (1/49; 2,04 %), neurologische Symptome (1/49; 2,04 %) bzw. muskuloskelettale Symptome (1/49; 2,04 %). Der Punkt „Blutung“ im *IMMUC-Score* war bei einem Patienten durch das Auftreten von Hämatomen  $\leq 10$  cm und Petechien erfüllt (1/49; 2,04 %),

In Bezug auf die Laborsymptomatik trat bei 7/44 Patienten (15,9 %) eine Neutropenie, bei 5/44 (11,36 %) eine Hepatitis sowie bei jeweils einem Patienten (1/45; 2,22 %) eine Anämie bzw. eine Thrombozytopenie auf.

Tabellen 4.22 und 4.23 geben einen Überblick über die an T1 aufgetretenen Symptome.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Fieber	47	0	0	-	-	<b>0 (0)</b>	47 (100)
2. Abgeschlagenheit	35	13	0	0	-	<b>13 (27,01)</b>	48 (100)
3. Lymphadenopathie	43	6	0	0	0	<b>6 (12,24)</b>	49 (100)
4. Tonsillopharyngitis	46	3	0	0	0	<b>3 (6,12)</b>	49 (100)
5. Splenomegalie	32	11	1	-	0	<b>12 (27,27)</b>	44 (100)
6. Gesichtssödem	48	1	0	0	-	<b>1 (2,04)</b>	49 (100)
7. Exanthem	49	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	49 (100)
8. Blutung	48	1	0	0	0	<b>1 (2,04)</b>	49 (100)
9. Thromboembolie	49	-	0	0	0	<b>0 (0)</b>	49 (100)
10. Kardiale Symptome	49	-	-	0	0	<b>0 (0)</b>	49 (100)
11. Sonstige Luftwegssymptome	48	1	0	0	0	<b>1 (2,04)</b>	49 (100)
12. Leberversagen	49	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	49 (100)
13. Gastrointestinale Symptome	46	2	0	0	0	<b>2 (4,17)</b>	48 (100)
14. Urogenitale Symptome	49	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	49 (100)
15. Neurologische Symptome	48	1	0	0	0	<b>1 (2,04)</b>	49 (100)
16. Muskuloskelettale Symptome	48	1	0	0	-	<b>1 (2,04)</b>	49 (100)
17. HLH-Therapie	45	-	-	1	0	<b>1 (2,17)</b>	46 (100)

18. Reanimation	49	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	49 (100)
19. Hospitalisierung	49	-	0	0	0	<b>0 (0)</b>	49 (100)

**Tabelle 4.22: Klinische Symptomatik an T1**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes klinisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad aufwies, bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Lymphozytose	43	0	-	-	-	<b>0 (0)</b>	43 (100)
2. Neutropenie	37	6	0	1	-	<b>7 (15,9)</b>	44 (100)
3. Anämie	44	0	1	0	0	<b>1 (2,22)</b>	45 (100)
4. Thrombozytopenie	44	0	0	0	1	<b>1 (2,22)</b>	45 (100)
5. Hyperferritinämie	42	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	42 (100)
6. Hepatitis, Cholangitis	39	5	0	0	0	<b>5 (11,36)</b>	44 (100)
7. Nephropathie	44	0	0	0	-	<b>0 (0)</b>	44 (100)
8. CrP-Erhöhung	44	0	0	0	-	<b>0 (0)</b>	44 (100)
9. Zusätzliche HLH-Marker	45	-	-	0	0	<b>0 (0)</b>	45 (100)

**Tabelle 4.23: Routinelaborsymptomatik an T1**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes laborchemisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad aufwies, bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. CrP: C-reaktives Protein; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

#### 4.5.2.6 Symptomatik im Verlauf bis T6

Zwischen T1 und T6 hatten von 47 Patienten 2/9 (22,22 %) eine Splenomegalie (Nachweis durch Palpation oder Sonographie), 10/47 (21,28 %) Abgeschlagenheit, 5/47 (10,64 %) eine Lymphadenopathie, 4/47 (8,51 %) gastrointestinale Symptome, 3/47 (6,38 %) Fieber, einer (1/18; 5,55 %) eine HLH-Therapie sowie jeweils zwei eine Tonsillopharyngitis (2/46; 4,35 %), sonstige Luftwegssymptome (2/47; 4,26 %) bzw. ein Exanthem (2/47; 4,26 %). Zudem wurden bei jeweils einem Patienten ein Gesichtsoedem (1/47; 2,13 %), neurologische (1/47; 2,13 %) bzw. muskuloskelettale Symptome (1/47; 2,13 %) festgestellt. In einem Fall kam es zur Hospitalisierung (1/47; 2,13 %).

Bezüglich der laborchemischen Symptome trat bei 2/8 Patienten (25 %) eine Thrombozytopenie sowie bei jeweils einem Patienten eine Hyperferritinämie (1/6; 16,67 %), eine Hepatitis (1/6; 16,67 %), eine Neutropenie (1/7; 14,29 %), eine Anämie (1/8; 12,5 %) oder zusätzliche HLH-Marker (1/8; 12,5 %) auf. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 4.24 und 4.25 dargestellt.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Fieber	44	2	1	-	-	<b>3 (6,38)</b>	47 (100)
2. Abgeschlagenheit	37	9	0	1	-	<b>10 (21,28)</b>	47 (100)
3. Lymphadenopathie	42	5	0	0	0	<b>5 (10,64)</b>	47 (100)
4. Tonsillopharyngitis	44	2	0	0	0	<b>2 (4,35)</b>	46 (100)
5. Splenomegalie	7	2	0	-	0	<b>2 (22,22)</b>	9 (100)
6. Gesichtsoedem	46	1	0	0	-	<b>1 (2,13)</b>	47 (100)
7. Exanthem	45	1	1	0	0	<b>2 (4,26)</b>	47 (100)
8. Blutung	47	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
9. Thromboembolie	47	-	0	0	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
10. Kardiale Symptome	47	-	-	0	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
11. Sonstige Luftwegssymptome	45	1	0	0	1	<b>2 (4,26)</b>	47 (100)
12. Leberversagen	47	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
13. Gastrointestinale Symptome	43	4	0	0	0	<b>4 (8,51)</b>	47 (100)
14. Urogenitale Symptome	47	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
15. Neurologische Symptome	46	1	0	0	0	<b>1 (2,13)</b>	47 (100)
16. Muskuloskelettale Symptome	46	1	0	0	-	<b>1 (2,13)</b>	47 (100)
17. HLH-Therapie	17	-	-	0	1	<b>1 (5,55)</b>	18 (100)

18. Reanimation	47	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
19. Hospitalisierung	46	-	0	0	1	<b>1 (2,13)</b>	47 (100)

**Tabelle 4.24: Klinische Symptomatik von T1 bis T6**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes klinisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad aufwies, bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Lymphozytose	7	0	-	-	-	<b>0 (0)</b>	7 (100)
2. Neutropenie	6	1	0	0	-	<b>1 (14,29)</b>	7 (100)
3. Anämie	7	1	0	0	0	<b>1 (12,5)</b>	8 (100)
4. Thrombozytopenie	6	1	0	0	1	<b>2 (25)</b>	8 (100)
5. Hyperferritinämie	5	0	0	0	1	<b>1 (16,67)</b>	6 (100)
6. Hepatitis, Cholangitis	5	1	0	0	0	<b>1 (16,67)</b>	6 (100)
7. Nephropathie	7	0	0	0	-	<b>0 (0)</b>	7 (100)
8. CrP-Erhöhung	6	0	0	0	-	<b>0 (0)</b>	6 (100)
9. Zusätzliche HLH-Marker	7	-	-	1	0	<b>1 (12,5)</b>	8 (100)

**Tabelle 4.25: Routinelaborsymptomatik von T1 bis T6**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes laborchemisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad aufwies, bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. CrP: C-reaktives Protein; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

An T6 trat bei 2/8 Patienten (25 %) eine Splenomegalie (Nachweis durch Palpation oder Sonographie), bei 6/47 Patienten (12,77 %) Abgeschlagenheit, bei 3/47 Patienten (6,38 %) Lymphadenopathie sowie bei jeweils einem Patienten eine HLH-Therapie (1/41; 2,44 %), ein Gesichtssödem (1/47; 2,13 %), gastrointestinale Symptome (1/47; 2,13 %), neurologische Symptome (1/47; 2,13 %) bzw. muskuloskelettale Symptome (1/47; 2,13 %) auf.

Bezüglich der laborchemischen Symptome fand sich bei einem Patienten (1/36; 2,78 %) eine Thrombozytopenie und bei einem Patienten (1/36; 2,78 %) eine Hyperferritinämie. Die Ergebnisse sind in den *Tabellen 4.26* und *4.27* dargestellt.

Die Häufigkeit des Auftretens der maximalen Schweregrade der jeweiligen Symptome an den einzelnen Zeitpunkten ist zusammenfassend in den *Abbildungen 4.17* und *4.18* dargestellt.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Fieber	43	0	0	-	-	<b>0 (0)</b>	43 (100)
2. Abgeschlagenheit	41	4	2	0	-	<b>6 (12,77)</b>	47 (100)
3. Lymphadenopathie	44	3	0	0	0	<b>3 (6,38)</b>	47 (100)
4. Tonsillopharyngitis	46	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	46 (100)
5. Splenomegalie	6	2	0	-	0	<b>2 (25)</b>	8 (100)
6. Gesichtssödem	46	1	0	0	-	<b>1 (2,13)</b>	47 (100)
7. Exanthem	47	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
8. Blutung	47	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
9. Thromboembolie	47	-	0	0	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
10. Kardiale Symptome	47	-	-	0	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
11. Sonstige Luftwegssymptome	47	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
12. Leberversagen	47	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
13. Gastrointestinale Symptome	46	1	0	0	0	<b>1 (2,13)</b>	47 (100)
14. Urogenitale Symptome	47	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)
15. Neurologische Symptome	46	1	0	0	0	<b>1 (2,13)</b>	47 (100)
16. Muskuloskelettale Symptome	46	1	0	0	-	<b>1 (2,13)</b>	47 (100)
17. HLH-Therapie	40	-	-	1	0	<b>1 (2,44)</b>	41 (100)
18. Reanimation	47	-	-	-	0	<b>0 (0)</b>	47 (100)

19. Hospitalisierung 47 - 0 0 0 0 **0 (0)** 47 (100)

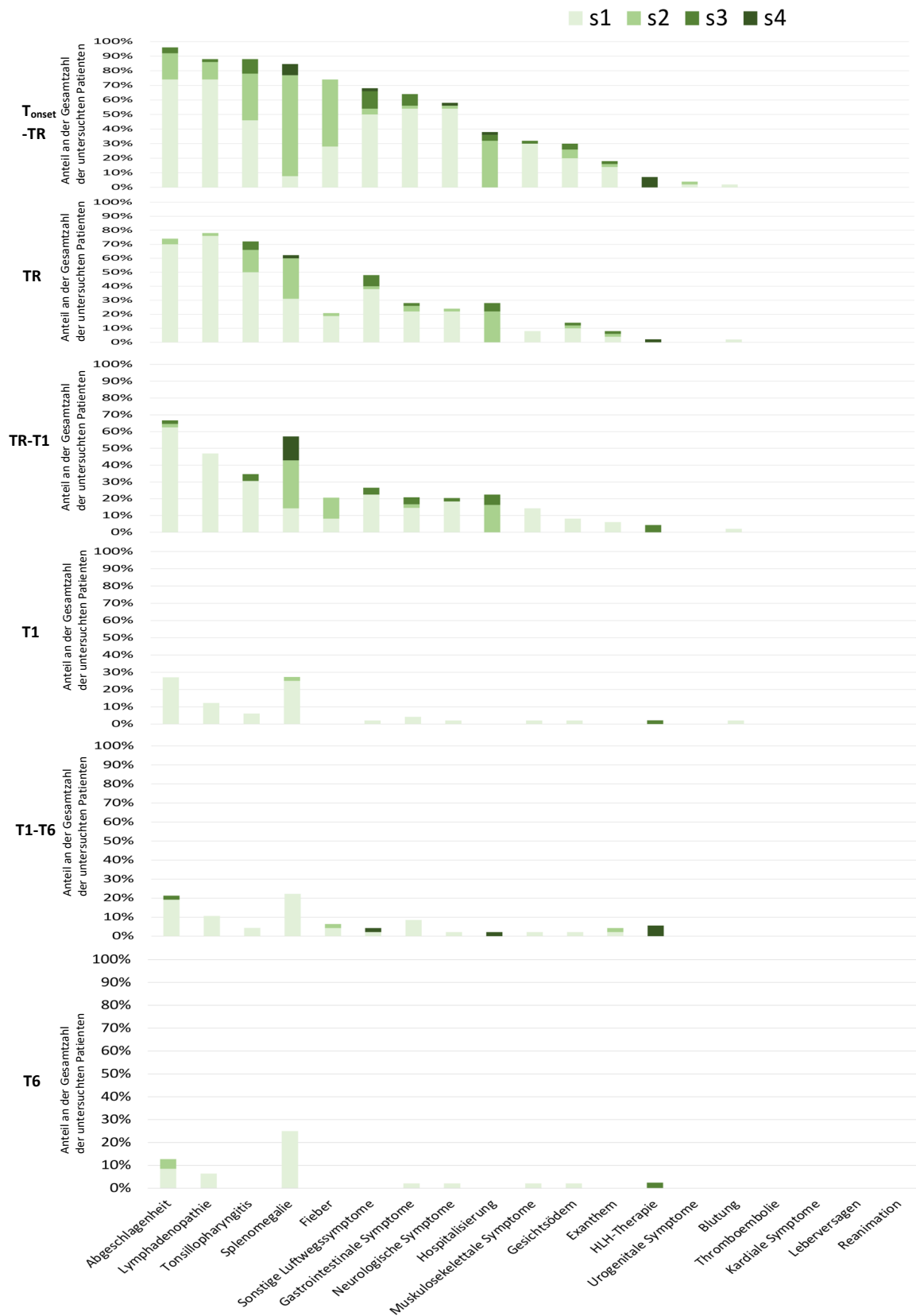
**Tabelle 4.26: Klinische Symptomatik an T6**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes klinisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad aufwies, bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

Symptom	smax 0	smax 1	smax 2	smax 3	smax 4	smax 1-4 (%)	Gesamt n (%)
1. Lymphozytose	35	0	-	-	-	<b>0 (0)</b>	35 (100)
2. Neutropenie	35	0	0	0	-	<b>0 (0)</b>	35 (100)
3. Anämie	36	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	36 (100)
4. Thrombozytopenie	35	1	0	0	0	<b>1 (2,78)</b>	36 (100)
5. Hyperferritinämie	35	0	1	0	0	<b>1 (2,78)</b>	36 (100)
6. Hepatitis, Cholangitis	36	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	36 (100)
7. Nephropathie	34	0	0	0	-	<b>0 (0)</b>	34 (100)
8. CrP-Erhöhung	35	0	0	0	-	<b>0 (0)</b>	35 (100)
9. Zusätzliche HLH-Marker	37	-	-	0	0	<b>0 (0)</b>	37 (100)

**Tabelle 4.27: Routinelaborsymptomatik an T6**

Angegeben ist jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten, die/der ein bestimmtes laborchemisches Merkmal gemäß IMMUC-Score mit dem angegebenen maximalen Schweregrad aufwies, bzw. die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei der/dem die maximale Ausprägung des Symptoms dem angezeigten Schweregrad entsprach (smax 0, smax 1, smax 2, smax 3, smax 4). „-“, bedeutet, dass dieser Schweregrade für den genannten Parameter nicht vergeben wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein mögliches s5 bei „18. Reanimation“ hier nicht dargestellt. CrP: C-reaktives Protein; HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

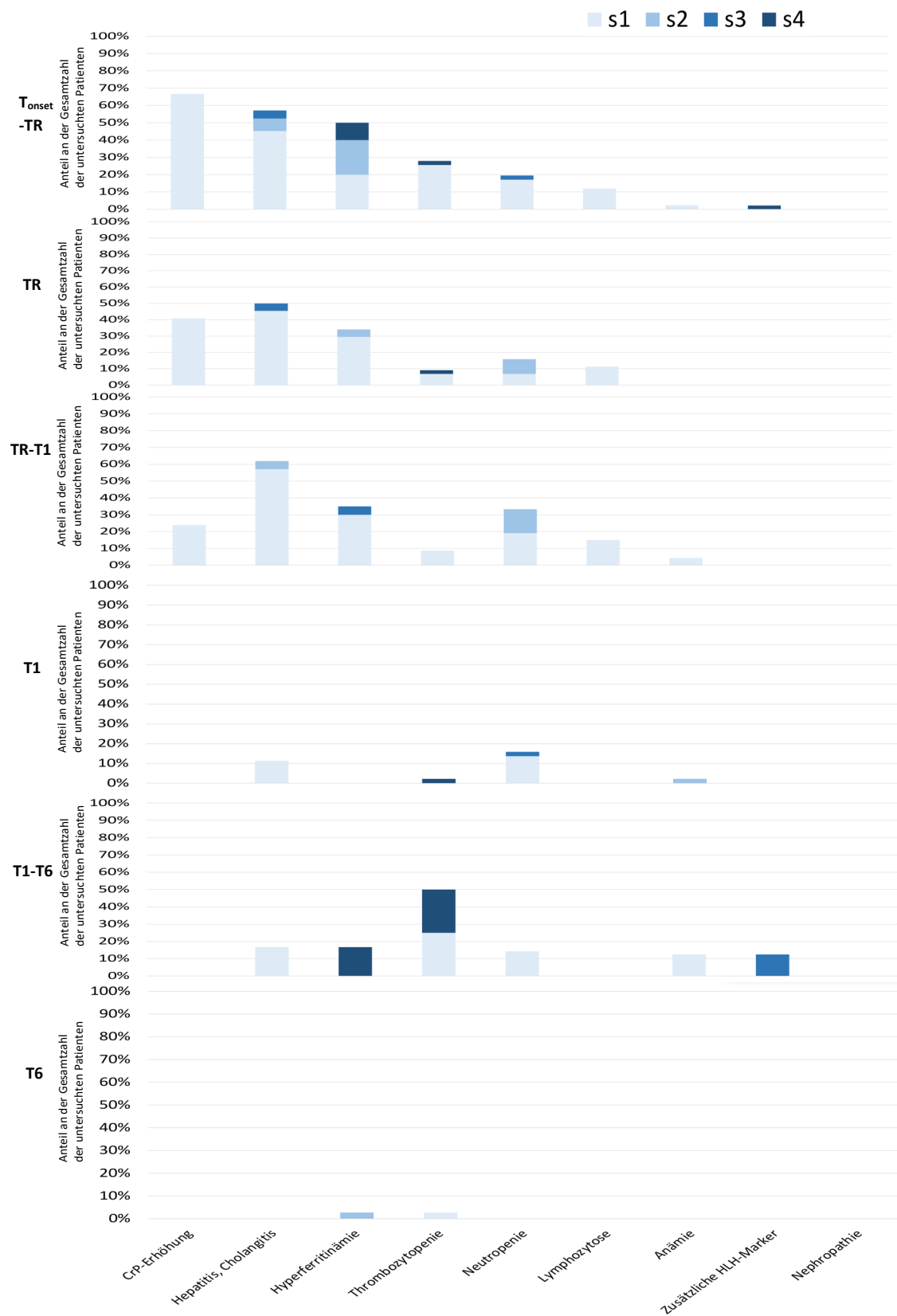


**Abbildung 4.17: Klinische Symptomatik an den einzelnen Zeitpunkten**

Abgebildet sind die prozentualen Anteile der jeweiligen maximalen Schweregrade an der Gesamtzahl der untersuchten Patienten. Bei  $T_{onset}$  bis TR sind die einzelnen Organsysteme von dem am meist betroffenen ausgehend in absteigender Reihenfolge dargestellt. Diese Reihenfolge wird in den sich anschließenden Darstellungen bis T6 beibehalten.



## 4 Ergebnisse



**Abbildung 4.18: Routinelaborsymptomatik an den einzelnen Zeitpunkten**

Abgebildet sind die prozentualen Anteile der jeweiligen maximalen Schweregrade an der Gesamtzahl der untersuchten Patienten. Bei  $T_{onset}$  bis TR sind die einzelnen Organsysteme von dem am meist betroffenen ausgehend in absteigender Reihenfolge dargestellt. Diese Reihenfolge wird in den Darstellungen bis T6 beibehalten. Nur bei einem Patienten gelang an den Zeitpunkten  $T_{onset}$ -TR und T1-T6 der Nachweis zusätzlicher HLH-Marker. CrP: C-reaktives Protein.

#### **4.5.2.7 Ausprägung einzelner Symptome**

In den obigen Darstellungen sind stets die maximalen Ausprägungen der Symptomatik bei den einzelnen Organsystemen abgebildet. Im Folgenden soll weiter auf die Ausprägung der einzelnen Symptome sowie auf die jeweiligen therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen eingegangen werden. Gemäß der im *IMMUC-Score* (Anhang 12.9) dargestellten Symptome ist es bei einzelnen Organsystemen möglich, mehrere Symptome gleichen oder unterschiedlichen Schweregrades aufzuweisen (beispielsweise gleichzeitig vergrößerte und schmerzhafte Lymphknoten), bei anderen schließen sich die Symptome gegenseitig aus (z.B. Temperatur  $\geq 38,5-39,4^{\circ}\text{C}$  oder Temperatur  $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ ). Die beschriebenen Symptome sind jeweils mindestens einmal im Laufe der Studienuntersuchungen aufgetreten und sind mit ihrem jeweiligen zugeordneten Schweregrad angegeben.

Im Unterschied zur klinischen Symptomatik war es bei den laborchemischen Symptomen nur in seltenen Fällen möglich, dass bei einem Symptomkomplex mehrere Kriterien erfüllt waren. Vielmehr schlossen sich die einzelnen Unterpunkte durch quantifizierte Laborwerte gegenseitig aus.

#### **Abgeschlagenheit**

Insgesamt gab es 33/50 Patienten (66 %), die über Abgeschlagenheit berichteten, jedoch ohne Hilfe gehen konnten (s1). Den Schweregrad s2 erhielten zum einen 11/50 Patienten (22 %), die beim Gehen Hilfe benötigten, zusätzlich ein Patient (1/50; 2 %) aufgrund von Einschränkungen bei der regelmäßigen Ausübung von Vereinssport. Darüber hinaus war bei 3/50 Patienten (6 %) das Gehen auch mit Hilfe nicht möglich (s3).

#### **Lymphadenopathie**

Bei 45/50 Patienten (90 %) konnten mindestens einmal im Laufe der erfolgten Studienzeitpunkte vergrößerte Lymphknoten (s1) festgestellt werden, 15/50 (30 %) wiesen schmerzhafte Lymphknoten auf (s1). Zusätzlich war bei 3/50 Patienten (6 %) aufgrund der Lymphadenopathie lokal die Beweglichkeit eingeschränkt (s2). Den Schweregrad s2 erhielt zudem ein Patient (1/50; 2 %), dem aufgrund von Lymphadenopathie ein Antibiotikum verordnet wurde. Bei einem weiteren Patienten (1/50; 2 %) wurde aufgrund der Lymphadenopathie die Indikation Computertomografie (CT) gestellt (s3). Unter diesem Schweregrad wäre ebenfalls eine durchgeführte Magnetresonanztomografie (MRT) gewertet worden. Die Biopsie eines Lymphknotens (s4) wurde bei keinem der Studienpatienten durchgeführt.

#### **Tonsillopharyngitis**

Bezüglich der Tonsillopharyngitis gingen bei 44/50 Patienten (88%) Halsschmerzen bzw. der Einsatz von Schmerzmitteln als Schweregrad s1 in den Score ein. In 5/50 Fällen (10 %) konnte die Diagnose Tonsillitis gestellt werden (s1). Zwei Patienten (2/50; 4 %) berichteten von Schnarchen bzw. oberer Atemwegsobstruktion (s2) aufgrund Tonsillopharyngitis. Des Weiteren kamen bei 21/50 Patienten (42 %) im Laufe der Studie Antibiotika (s2) zum Einsatz, bei 5/50 Patienten (10 %) Steroide (s3). Keiner der Studienpatienten erhielt eine Sauerstoffvorlage (s3). Auch kam es zu keiner Tonsillotomie (s4).

### **Fieber**

Insgesamt wurde bei 12/50 Patienten (24 %) eine Temperatur  $\geq 38,5-39,4^{\circ}\text{C}$  gemessen, welche dadurch den Schweregrad s1 erreichten. Den Schweregrad s2 erhielten die 26/50 Patienten (52 %), die eine Temperatur von  $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$  hatten. Keinem der Patienten wurden Antibiotika mit der Indikation „Fieber“ verschrieben, was ebenfalls einen Schweregrad s2 bedeutet hätte.

### **Sonstige Luftwegssymptome**

Die Evaluation Atemwegssymptome ergab bei 5/50 Patienten (10 %) eine Otitis (s1), bei 9/50 Patienten (18 %) eine Rhinitis (s1), bei 7/50 Patienten (14 %) Husten (s1) sowie bei 13/50 (26 %) Heiserkeit (s1). Stress-assoziierte milde Dyspnoe (s1) und Parotitis (s1) traten bei keinem Patienten auf, ebenso wenig eine geschwollene und/oder schmerzempfindliche Zunge (s1). Antibiotika wurden bei einem Patienten (1/50; 2 %) aufgrund einer Otitis verschrieben (s2), lokale Steroide (s2) bei einem Patienten (1/50; 2 %); systemische Steroide (s3) wurden jedoch bei keinem Patienten eingesetzt. Fünf Patienten (5/50; 10 %) bekamen eine Sauerstoffvorlage (s2). Eine Pneumonie (s3) wurde in 3/50 Fällen (6 %) diagnostiziert. Röntgen-Thorax (s3) und Thorax-CT (s4) wurden jeweils bei einem Patienten (1/50; 2 %) angewandt, eine Thorax-Drainage (s4) erfolgte jedoch bei keinem Patienten. Eine mechanische Ventilation (s4) trat ebenfalls bei keinem der untersuchten Patienten auf. Außerdem kam es in keinem Fall zur Anwendung einer Parezentese oder Adenotomie (s4).

### **Splenomegalie**

Die erfolgten sonographischen und palpatorischen Untersuchungen der Milz ergaben bei 16/50 Patienten (32 %) eine im Ultraschall vergrößerte Milz  $> 100-119\%$  (s1), während sie bei 12/50 Patienten (24 %)  $> 120\%$  (s2) vergrößert war. Außerdem konnte bei 12/50 Patienten (24 %) die Milz vergrößert getastet werden (s2). Ein Patient (1/50; 2 %) erlitt eine Milzruptur (s4). Es wurde jedoch bei keinem Patienten eine chirurgische Versorgung der Milz (s4) durchgeführt.

### **Neurologische Symptome**

Bei den neurologischen Symptomen berichteten 29/50 Patienten (58 %) von Kopfschmerzen (s1); bei einem Patienten (1/50; 2 %) wurde Meningismus (s2) diagnostiziert. Einmal (1/50; 2 %) kam es zur Durchführung einer Lumbalpunktion (s2). Ebenfalls einmal (1/50; 2 %) wurden Antibiotika aufgrund einer neurologischen Erkrankung gegeben (s2). Das Kriterium kraniale CT- oder MRT-Untersuchung (cCT, cMRT) (s3) wurde durch die Indikation einer cMRT bei einem Patienten (1/50; 2 %) erfüllt. Bei dem gleichen Patienten kam es auch zur Durchführung einer Elektroenzephalografie (EEG) (s3). Unter diesen Punkt fallen auch Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) sowie evozierter Potenziale (EP), die allerdings bei keinem Patienten der Studienkohorte zur Anwendung kamen. In einem Fall (1/50; 2 %) wurde die Diagnose „Enzephalitis“ (s4) gestellt. Folgende im Score festgelegten Kriterien wurden von keinem Patienten erfüllt: Epileptischer Anfall (s3), ärztlich dokumentierte Meningitis (s3), einmalige (s3) oder mehrmalige (s4) Behandlung mit neurologischen Medikamenten sowie die Diagnose einer Neuritis (s4).

### **Hospitalisierung**

Der Grad der Hospitalisierung wurde mit s2 als Aufenthalt auf einer Normalstation mit einer Dauer von weniger als acht Tagen festgelegt und war bei 18/50 Patienten (36 %) erfüllt. In 3/50 Fällen (6 %) wurde das s3-Kriterium eines Krankenhausaufenthalts von mindestens acht Tagen oder eines Aufenthalts auf einer speziellen Überwachungsstation erfüllt. Ein Patient (1/50; 2 %) bekam den Schweregrad s4 durch Aufenthalt auf einer Intensivstation.

### **Muskuloskeletale Symptome**

Bei 19/50 Patienten (38 %) traten Gliederschmerzen (s1) auf, bei einem Patienten kam es zu schmerzbedingter Bewegungseinschränkung (s3). Schmerzmittel aufgrund von Gliederschmerzen (s2) wurden nicht eingesetzt, ebenso wenig kam es zu Gelenkschwellungen (s2) oder zur Durchführung eines Gelenkulterschalls (s3).

### **Gesichtsödem**

Insgesamt 15/50 Patienten (30 %) wiesen ein Gesichtsödem auf, das nicht zu einer Einschränkung der Sicht führte (s1), wohingegen bei einem Patienten die Sicht teilweise eingeschränkt war (s2). Eine vollständige Einschränkung der Sicht (s3) trat bei keinem Patienten auf. In drei verschiedenen Fällen (3/50; 6 %) kamen Antihistaminika zum Einsatz (s2). Die Verordnung eines Antibiotikums aufgrund von Lidphlegmone (s2) erfolgte bei keinem Patienten, jedoch erhielten 2/50 Patienten (4 %) Steroide (s3).

### **Exanthem**

Es wurde zwischen einem nach Einnahme eines Aminopenicillins aufgetretenen (3/50 Patienten; 6 %; s1) und einem ohne nicht-Aminopenicillin-assoziierten (6/50 Patienten; 12 %; s1) unterschieden. Weiterhin wurden verschiedene dermatologische Erscheinungsbilder differenziert: Aphten (s2) traten bei keinem Patienten auf, ebenso wenig wurde ein Erythema nodosum (s2) dokumentiert, jedoch waren bei einem Patienten (1/50; 2 %) Juckreiz und/oder Schmerzen (s2) feststellbar. Das Auftreten von Nekrosen (s4) wurde nicht verzeichnet. Medikamentös wurden bei 2/50 Patienten (4 %) Antihistaminika (s2) eingesetzt, bei einem Patienten (1/50; 2 %) Steroide (s3). Lokale Steroide (s2) wurden keinem Patienten verschrieben, eine Biopsie der Haut (s3) als diagnostische Maßnahme kam ebenfalls nicht zur Anwendung.

### **CrP-Erhöhung**

Bei insgesamt 32/50 Patienten (64 %) wurde im Laufe der Studie eine CrP-Erhöhung im Sinne eines milden Symptoms (s1; > 10-99 mg/l) festgestellt. Eine moderate (s2) oder schwere (s3) CrP-Erhöhung (100-199 mg/dl bzw.  $\geq 200$  mg/l) zeigte keiner der Patienten. Eine Antibiotikagabe aufgrund eines erhöhten CrP-Wertes wäre ebenfalls als s2-Symptom gewertet worden. Dies war jedoch bei keinem Patienten der Fall.

### **Hepatitis, Cholangitis**

Bei 24/50 Patienten (48 %) lag der Wert der ASAT und/oder ALAT zwischen 2,0- und 9,9-fach über der jeweiligen Altersnorm (*Anhang 12.20*) erhöht; dies wurde als mildes Symptom (s1) im Score gewertet. Vier Patienten (4/50; 8 %) hatten mit einer 10,0 - 19,9-fach erhöhten ALAT und/oder ALAT eine moderate Hepatitis (s2), 3/50 Patienten (6 %) mit einer  $\geq 20$ -fachen Erhöhung über der jeweiligen Altersnorm eine schwere (s3). Ein sehr schweres Symptom (s4) hatte keiner der Patienten (Ammoniak im Blut nachweisbar, erniedrigte Cholinesterase und/oder Quick-Wert  $< 50$  %).

### **Hyperferritinämie**

Als weiterer Punkt ging der Grad der Hyperferritinämie in den Score ein. Ein Ferritin-Wert von mindestens 100  $\mu\text{g/l}$  über der jeweiligen Altersnorm (*Anhang 12.20*) wurde als milde Hyperferritinämie (s1) gewertet, was insgesamt bei 17/50 Patienten (34 %) der Fall war. Eine moderate Hyperferritinämie (s2;  $\geq 500$ -999  $\mu\text{g/l}$ ) wurde bei 4/50 Studienpatienten (8 %) gemessen. Keiner der Patienten erreichte einen Wert  $\geq 1000$ -4999  $\mu\text{g/l}$  (schwere Hyperferritinämie, s3), jedoch erfüllte ein Patient (1/50; 2 %) das Kriterium einer sehr schweren Hyperferritinämie ( $\geq 5000$   $\mu\text{g/l}$ ; s4).

### **Neutropenie**

Insgesamt 13/50 Patienten (26 %) hatten dabei eine Anzahl neutrophiler Granulozyten zwischen 1,0 und 1,49 G/l und erfüllten damit das Kriterium einer milden Neutropenie (s1). Eine moderate Neutropenie (s2) mit einer Neutrophilen-Anzahl zwischen 0,5 und 0,99 G/l hatten 6/50 Patienten (12 %), während ein Patient mit einer Anzahl von weniger als 0,5 G/l eine schwere Neutropenie (s3) zeigte.

### **Thrombozytopenie**

In 13/50 Fällen (26 %) wurde eine milde Thrombozytopenie (s1) mit einer Thrombozytenzahl von 50-149 G/l diagnostiziert. Ein Patient (1/50; 2 %) erfüllte mit einer Anzahl von weniger als 10 G/l das Kriterium einer sehr schweren Thrombozytopenie (s4). Bei keinem der Patienten ergaben die Messungen eine moderate (30-49 G/l; s2) oder schwere Thrombozytopenie (10-29 G/l; s3).

### **Lymphozytose**

Zehn Patienten (10/50; 20 %) zeigten im Laufe der Studie eine Lymphozytose. Diese wurde als solche gewertet, wenn mindestens das Eineinhalbfache der Obergrenze der jeweiligen Altersnorm (*Anhang 12.20*) gemessen wurde. Hierbei wurde vom prozentualen Anteil der Lymphozyten an der Gesamtzahl der Leukozyten ausgegangen und Lymphozyten und atypische Lymphozyten („vermutlich reaktiv“) addiert. Die Lymphozytose floss als mildes Symptom (s1) in den Score ein.

### **Sonstige Symptome**

Bezüglich einer möglichen Blutung wurden bei einem Patienten (1/50; 2 %) Hämatome  $\leq 10$  cm (s1) und Petechien (s1) festgestellt. Weitere im klinischen Score festgelegte Kriterien kamen bei keinem Patienten vor:  $\leq 10$  Minuten Nasenbluten (s1); Hämatome  $> 10$  cm (s2); Einsatz von Antikoagulantien (s2), Steroiden (s3) oder Rituximab (s4);  $> 10$  Minuten und/oder  $> 3$  Mal/Tag Nasenbluten (s3); orale

Blutblasen (s3); ein ärztlich diagnostiziertes Evans-Syndrom (s4) sowie Organblutungen (s4). Zudem erfolgte bei keinem der Patienten eine Bluttransfusion (s4) oder Plasmapherese (s4) aufgrund von Blutungen.

Bezüglich des untersuchten Score-Parameters „Thrombembolie“ wurde bei keinem Patienten Tranexamsäure als prophylaktische Antikoagulation (s2) angeordnet. Thromboembolische Ereignisse in Extremitäten (s3) oder Organen bzw. im ZNS (s4) traten bei keinem Patienten auf.

Kardiovaskuläre Komplikationen traten bei keinem der Studienpatienten auf: Ärztlich dokumentierte Karditis (s3), Pathologien in der Elektrokardiografie oder Echokardiografie (s3) sowie medikamentöse Behandlung von Arrhythmien, arterieller Hypotension und/oder Herzversagen (s4).

Das im *IMMUC-Score* festgelegte Leberversagen als mögliche Komplikation wurde bei keinem Studienpatienten diagnostiziert. Medikamente und/oder eine Diät für das Leberversagen (s4) waren hierfür Diagnosekriterien.

Bei Betrachtung der gastrointestinalen Symptome berichteten 8/50 Patienten (16 %) von Bauchschmerzen (s1), 5/50 (10 %) von Übelkeit bzw. Erbrechen (s1) und einer (1/50; 2 %) von wässrigem Durchfall (s2). Ein weiterer Patient (1/50; 2 %) erfüllte das Kriterium „Meläna und/oder Hematemesis (s2)“; bei einem Patienten (1/50; 2 %) kamen Antiemetika (s2) zum Einsatz. Außerdem wurde ein Gewichtsverlust von > 10 % erfasst. Hierbei wurde zwischen einem rein EBV-bedingten Gewichtsverlust (s3), der in 5/50 Fällen (10 %) vorkam, und einem möglicherweise nicht rein durch die EBV-Primärinfektion bedingten Gewichtsverlust (s2) unterschieden, welcher bei keinem Patienten verzeichnet wurde. Das Score-Kriterium „Akutes Abdomen, Pankreatitis, Appendizits, Ileus“ (s3) war in der untersuchten Studienkohorte in keinem Fall erfüllt. Auch erfolgte bei keinem Patienten eine Röntgen-Untersuchung des Abdomens, eine Abdomen-CT oder Abdomen-Magnetresonanztomografie (MRT) (s3). Gastrointestinale Komplikationen dienten bei keinem der untersuchten Patienten als Indikation für die Verschreibung eines Antibiotikums (s3), ebenso wenig für die Anwendung einer Endoskopie (s4) oder einer Operation (s4).

Bei Betrachtung der urogenitalen Symptome berichteten 2/50 Patienten (4 %) über Dysurie (s1); einem Patienten (1/50; 2 %) wurden Antibiotika aufgrund urogenitaler Symptome verschrieben (s2). Genitale Ulzera (s2) und grobe Hämaturie (s2) wurden bei keinem Patienten festgestellt. Ebenso waren bei keinem Patienten die Kriterien für die Diagnosen „Nephrotisches Syndrom“ (s3) und „Nephritis“ (s3) erfüllt. Des Weiteren gab es in der Studienkohorte keinen Fall einer Verschreibung von Medikamenten für eine nephrologische Erkrankung (s3), zudem erfolgte keine Dialyse (s4) oder renale Biopsie (s4).

Bei der Prüfung der HLH-Kriterien waren bei einem Patienten (1/50; 2 %) mindestens vier von acht dieser Kriterien erfüllt (s3). Zur Therapie wurden bei diesem Patienten Steroide (s3) sowie weitere HLH-Medikamente (s4) eingesetzt. Eine Stammzelltransplantation (s4) wurde bei keinem Patienten durchgeführt.

Die im klinischen Score erwähnte Reanimation als mögliche notwendige Maßnahme war bei keinem Patienten indiziert. Eine erfolgreiche Wiederbelebung wäre als s4 gewertet worden, eine durchgeführte Wiederbelebung mit Todesfolge als s5.

Zur Bestimmung einer möglichen Anämie wurde im Score der Hämoglobin-Wert bestimmt und zur erweiterten diagnostischen Abklärung einer Anämie gegebenenfalls der Retikulozytenproduktionsindex (RPI) ergänzt, welcher eine erythrozytäre Hyperregeneration ( $RPI > 3$ ) von einer Hyporegeneration ( $RPI < 2$ ) unterscheidet. Die Untersuchungen ergaben bei einem Patienten (1/50; 2 %) eine milde Anämie (Hämoglobin: 9,0-10,0 g/dl) und damit ein mildes Symptom im Score (s1); der RPI lag  $< 2$ . Bei einem

weiteren Patienten (1/50; 2 %) ergaben die Messungen eine moderate Anämie (s3) mit einem Hämoglobin zwischen 7,0 und 8,9 g/dl und einem RPI < 2. Schwere (Hämoglobin: 5,0 - 6,9 g/dl; s3) und sehr schwere Anämien (Hämoglobin < 5 g/dl; s4) traten in der Studienkohorte nicht auf.

Bei der Bestimmung des Grades der Nephropathie erfüllte kein Patient die Bedingungen für ein mildes Symptom (s1; Kreatinin ≤ 0,2 mg/dl über der Norm), ein moderates Symptom (s2; Kreatinin > 0,2 mg/dl über der Norm erhöht, aber < 1,5 mg/dl bei unter Zehnjährigen/Kreatinin ≥ 0,2 mg/dl über der Norm erhöht, aber < 2,0 bei Patienten mit zehn Jahren oder älter) oder ein schweres Symptom (s3; Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl bei unter Zehnjährigen/Kreatinin ≥ 2,0 mg/dl bei Patienten mit zehn Jahren oder älter). Zusätzlich zu den genannten Kriterien musste das Cystatin C für die Diagnose einer Nephropathie jeweils über der jeweiligen Altersnorm erhöht sein (*Anhang 12.20*).

Bei der Messung weiterer HLH-Marker erfüllte ein Patient (1/50; 2 %) alle drei möglichen Kriterien für ein s3-Symptom (s3): CD 25 [IL-2-Rezeptor] ≥ 2,4 kU/ml erhöht; NK-Zell-Aktivität vermindert; Hämophagozytose in Knochenmark, Liquor oder Lymphknoten (bei dem erwähnten Patienten im Knochenmark nachgewiesen). Durch das Auftreten aller dieser drei Symptome wurde der Patient gemäß den festgelegten Kriterien als sehr schwer betroffen (s4) eingestuft. Eine fehlende NK-Zell-Aktivität (s4) als weiterer möglicher Punkt im Score für eine HLH lag bei keinem Patienten vor.

### 4.5.3 Protraktion der Erkrankung

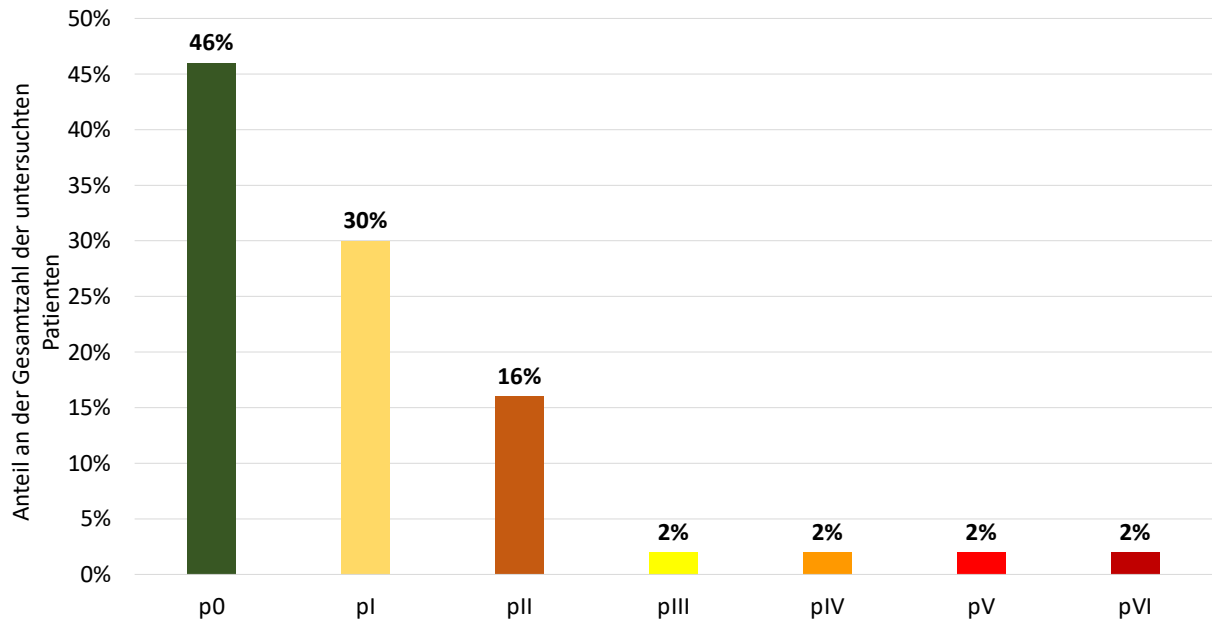
#### 4.5.3.1 Protraktionsgrade

Des Weiteren wurde ermittelt, wie oft die einzelnen Protraktionsgrade auftraten, welche vorab im *IMMUC-Score* (*Anhang 12.9*) festgelegt waren. Daraus ergab sich für jeden Patienten ein maximaler Protraktionsgrad (pmax).

Aufgrund der Weiterentwicklung der Einteilung der Protraktionsgrade nach der Pilotstudie bis hin zur IMMUC-Gesamtstudie ergeben sich zwei Arten der Protraktionsberechnung. Bei der Auswertung der Gesamtstudie wurde lediglich eine Einteilung in Vorhandensein von Symptomen an T1 (p1) bzw. an T6 (p2) unterschieden. Unter Anwendung dieser Wertung erreichten 18/50 Patienten (36 %) einen pmax 1 und 9/50 Patienten (18 %) einen pmax 2.

Bei der Betrachtung der maximalen Protraktionsgrade gemäß der Berechnung für die IMMUC-Pilotstudie ergab sich folgende Verteilung: Insgesamt 23/50 Patienten (46 %), welche an T1 keine Symptome mehr hatten, erhielten den Protraktionsgrad p0. Mindestens ein mildes Symptom (s1) am Zeitpunkt T1 wiesen 15/50 Patienten (30 %) auf und bekamen dadurch den Protraktionsgrad pI. Bei Auftreten mindestens eines milden Symptoms (s1) an T6 wurde der Protraktionsgrad pII vergeben; dies war bei 8/50 Patienten (16 %) der Fall. Folgende Protraktionsgrade ergaben sich jeweils bei einem Patienten (1/50; 2 %): Protraktionsgrad pIII durch mindestens ein moderates Symptom (s2) an T1, Protraktionsgrad pIV aufgrund mindestens eines moderaten Symptoms (s2) am Zeitpunkt T6, Protraktionsgrad pV wegen mindestens eines schweren Symptoms (s3) an T1 sowie der Protraktionsgrad pVI, der durch das Auftreten mindestens eines schweren Symptoms (s3) an T6 zustande kam.

*Abbildung 4.19* gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der einzelnen Protraktionsgrade nach der Protraktionsberechnung der IMMUC-Pilotstudie.



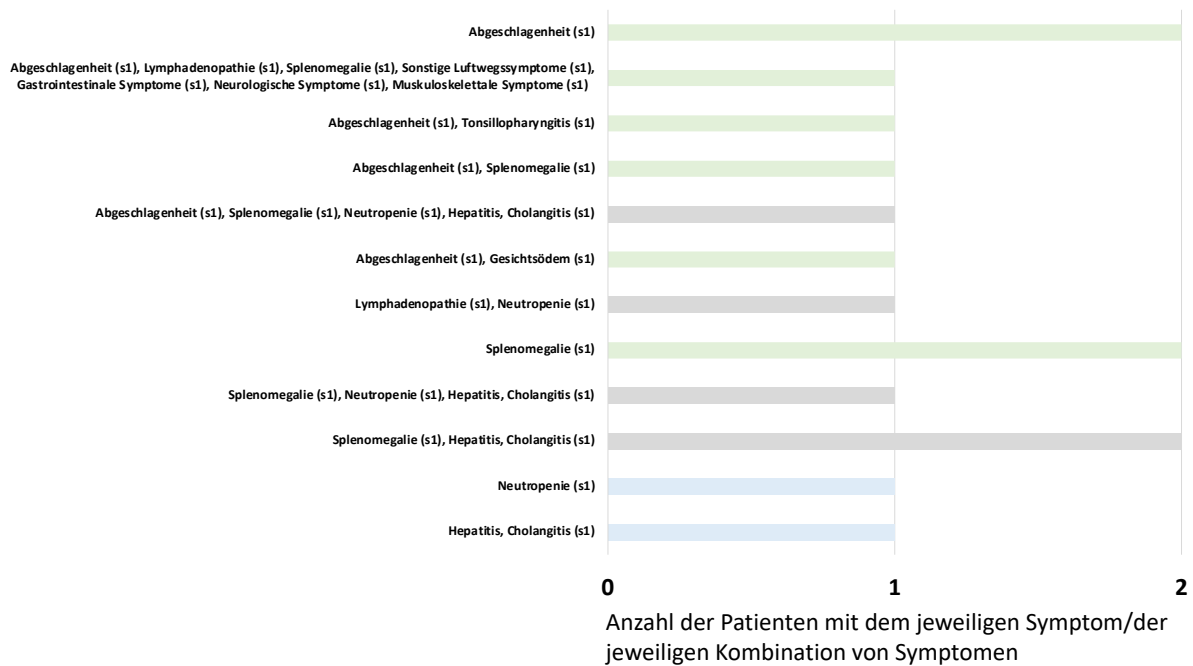
**Abbildung 4.19: Verteilung der Protraktionsgrade gemäß IMMUC-Pilotstudie**

*Dargestellt ist der jeweilige Anteil der Patienten mit einem bestimmten maximalen Protraktionsgrad (pmax).*



### 4.5.3.2 Gründe für das Vorkommen einzelne Protraktionsgrade

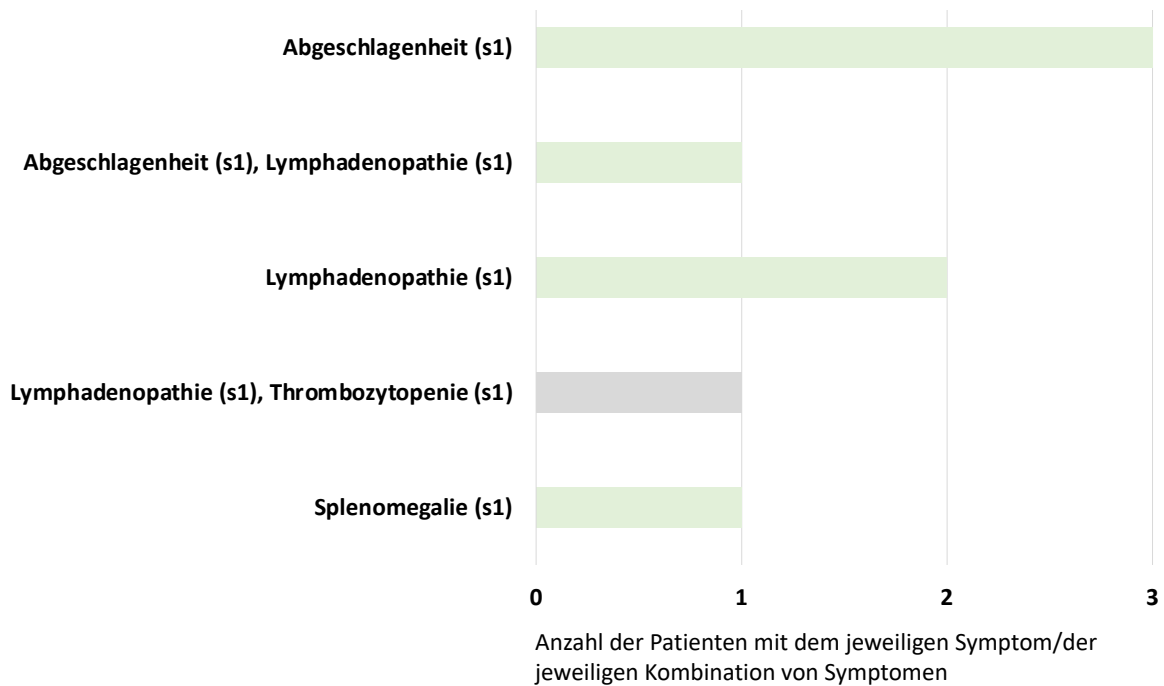
Die Patienten mit dem Protraktionsgrad pI wiesen am Zeitpunkt T1 mindestens ein mildes Symptom (s1) auf. Bei 5/50 Patienten (10 %) war Abgeschlagenheit das einzige für den Protraktionsgrad pI verantwortliche Symptom, bei 3/50 Patienten (6 %) Splenomegalie. Im Fall von 2/50 Patienten (4 %) waren Splenomegalie und Hepatitis/Cholangitis die Symptome, die den Protraktionsgrad bedingten. In *Abbildung 4.20* ist die Häufigkeit der für den Protraktionsgrad pI verantwortlichen Symptome mittels einer Übersichtstafel dargestellt.



**Abbildung 4.20: Häufigkeit einzelner milder Symptome an T1 bei Patienten mit pI**

*Dargestellt ist die Häufigkeit von Symptomen bzw. die Kombination von Symptomen am Zeitpunkt T1, die bei den einzelnen Patienten für den Protraktionsgrad pI verantwortlich sind/ist. Zu beachten ist, dass hier isoliert die Gründe für den Protraktionsgrad pI abgebildet sind. Bei einzelnen Patienten können zusätzlich zum Protraktionsgrad pI auch milde Symptome (s1) an T6 mit einem konsekutiven Protraktionsgrad pII auftreten.*

Darüber hinaus wurde die Verteilung der für die Protraktion verantwortlichen Symptome bei den Patienten mit dem Protraktionsgrad pII (mindestens ein mildes Symptom [s1] an T6) untersucht. In 3/50 Fällen (6 %) war an T6 die Abgeschlagenheit das einzige nachweisbare Symptom; diese war hier stets auch schon an T1 diagnostiziert worden. Zwei Patienten (2/50; 4 %) stellten sich zum Zeitpunkt T6 mit einer Lymphadenopathie vor, welche in beiden Fällen schon an T1 festgestellt worden waren. Zudem gab es einen Patienten (1/50; 2 %) mit Abgeschlagenheit an T6, die auch an TR, nicht jedoch an T1 diagnostiziert werden konnte, und einer bis einschließlich zum Zeitpunkt T6 bestehenden Lymphadenopathie. Zusätzlich kam in der Kohorte ein Patient (1/50; 2 %) mit Lymphadenopathie an T6 (Diagnose auch an T1) und Thrombozytopenie an T6 vor; bei einem Patienten (1/50; 2 %) war eine Splenomegalie, welche auch schon an T1 aufgetreten war, das einzig nachweisbare Symptom an T6. *Abbildung 4.21* gibt die Häufigkeit der Symptome an T6 bei Patienten mit dem Protraktionsgrad pII wieder.



**Abbildung 4.21: Häufigkeit einzelner Symptome an T6 bei Patienten mit pII**

Dargestellt ist die Häufigkeit von Symptomen bzw. die Kombination von Symptomen am Zeitpunkt T6, die bei den einzelnen Patienten für den Protraktionsgrad pII verantwortlich sind/ist.

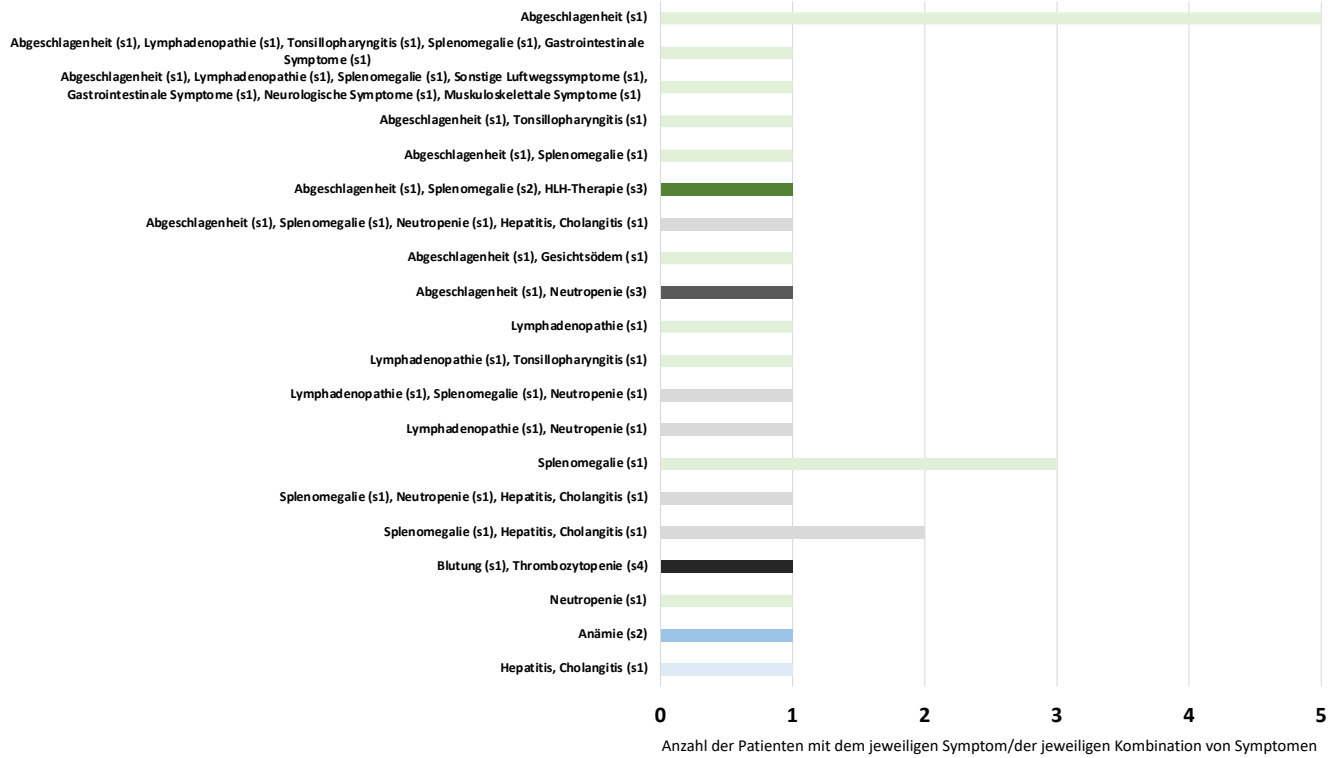
Der eine Fall (1/50; 2 %) eines maximalen Protraktionsgrades pIII war durch das Auftreten einer moderaten Anämie (s2) an T1 bedingt. Die Diagnose einer moderaten Abgeschlagenheit (s2) am Zeitpunkt T6 führte bei einem Patienten (1/50; 2 %) zur Einstufung in den maximalen Protraktionsgrad pIV. Der maximale Protraktionsgrad pV wurde einmal (1/50; 2 %) durch eine sehr schwere Thrombozytopenie (s4) an T1 erreicht; ebenfalls einmal (1/50; 2 %) kam es zu pVI durch die Diagnose einer HLH und damit eines schweren Symptoms (s3) an T6. In *Tabelle 4.28* sind die für die maximalen Protraktionsgrade pIII - pVI verantwortlichen Symptome zusammengefasst.

Protraktionsgrad	Symptom	Schweregrad	Studienzeitpunkt	Häufigkeit
pIII	Anämie	s2	T1	n = 1
pIV	Abgeschlagenheit	s2	T6	n = 1
pV	Thrombozytopenie	s4	T1	n = 1
pVI	HLH-Therapie	s4	T6	n = 1

**Tabelle 4.28: Häufigkeit einzelner Symptome an T1 bzw. T6 bei Patienten mit p3-p6**

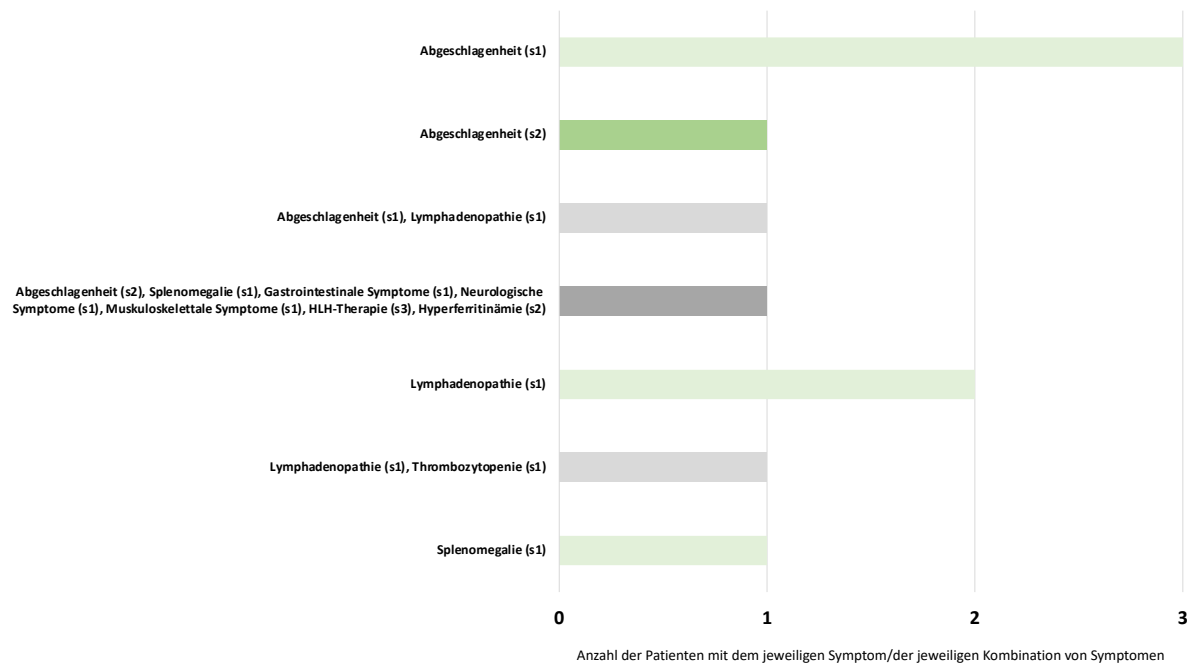
#### 4.5.3.3 Gesamthäufigkeit der Symptome an T1 und T6

Zusätzlich zur Erfassung der für den jeweiligen maximalen Protraktionsgrad (p<sub>max</sub>) verantwortlichen Symptome wurde untersucht, wie häufig einzelne Symptome unterschiedlicher Schweregrade (s1 – s4) an T1 und T6 insgesamt auftraten. Die Ergebnisse sind in den *Abbildungen 4.22 und 4.23* in Übersichten dargestellt.



**Abbildung 4.22: Gesamthäufigkeit einzelner Symptome an T1 unabhängig vom maximalen Protraktionsgrad (pmax)**

Dargestellt ist die Häufigkeit von Symptomen bzw. die Kombination von Symptomen einzelner Patienten am Zeitpunkt T1, ungeachtet des maximalen Protraktionsgrades (pmax).



**Abbildung 4.23: Gesamthäufigkeit einzelner Symptome an T6 unabhängig vom maximalen Protraktionsgrad (pmax)**

Dargestellt ist die Häufigkeit von Symptomen bzw. die Kombination von Symptomen am Zeitpunkt T6, ungeachtet des maximalen Protraktionsgrades (pmax). HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

#### 4 Ergebnisse

ID	Alter (an TR) <sup>1</sup>	$\Delta T_{\text{onset}}$ (Tage)	Zeitpunkt	cmax <sup>1</sup> Klinik	smax <sup>2</sup> Klinik	pmax <sup>3</sup> Klinik	cmax Labor	smax Labor	pmax Labor	cmax gesamt	smax gesamt	pmax gesamt	Besondere klinische/laborchemische Merkmale	Ferritin (ng/ml)
1	31	28	TR	c5	s4		c1	s1		c6	s4		Milzruptur (s4), andere Medikamente aufgrund HLH (s4), Hospitalisierung > 8	n.u. <sup>4</sup>
		43	T1	c3	s3	pV	c0	s0	p0	c3	s3	pV	HLH (s3)	2401
		228	T6	c7	s3	pVI	c1	s2	pIV	c8	s3	pVI	HLH (s3), Steroidgabe aufgrund HLH (s3)	541
2	15	14	TR	c7	s2		c1	s1		c8	s2			119
		27	T1	c0	s0	p0	c1	s1	pI	c1	s1	pI		34
		n.u.	T6	cx	sx	p0	cx	sx	pI	cx	sx	pI		n.u.
3	16	15	TR	c4	s2		c3	s1		c7	s2			308
		38	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		118
		162	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		124
4	13	25	TR	c3	s1		c1	s1		c4	s1			178
		38	T1	c1	s1	pI	c1	s1	pI	c2	s1	pI		63
		203	T6	c0	s0	pI	c0	s0	pI	c0	s0	pI		33
5	17	18	TR	c6	s1		c3	s1		c9	s1			364
		39	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		122
		194	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		123
6	13	4	TR	c6	s2		c4	s1		c10	s2			n.u.
		n.u.	T1	cx	sx	px	cx	sx	px	cx	sx	px		n.u.
		n.u.	T6	cx	sx	px	cx	sx	px	cx	sx	px		n.u.
7	7	10	TR	c5	s3		c2	s1		c7	s3		Steroidgabe bei Gesichtssödem (s3)	n.u.
		34	T1	c1	s1	pI	c0	s0	p0	c1	s1	pI		33
		349	T6	c1	s1	pII	cx	sx	p0	c1	s1	pII		25
8	19	13	TR	c2	s2		c1	s1		c3	s2			308
		34	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		64
		178	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		102
9	16	16	TR	c0	s0		c0	s0		c0	s0			70
		33	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		33
		181	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		40
10	15	6	TR	c4	s2		c2	s1		c6	s2			91
		34	T1	c1	s1	pI	c0	s0	p0	c1	s1	pI		77
		185	T6	c0	s0	pI	c0	s0	p0	c0	s0	pI		59

#### 4 Ergebnisse

ID	Alter (an TR) <sup>1</sup>	$\Delta T_{\text{onset}}$ (Tage)	Zeitpunkt	cmax Klinik	smax Klinik	pmax Klinik	cmax Labor	smax Labor	pmax Labor	cmax gesamt	smax gesamt	pmax gesamt	Besondere klinische/laborchemische Merkmale	Ferritin (ng/ml)
11	8	6	TR	c5	s1		c1	s1		c6	s1			89
		33	T1	c2	s1	pI	c0	s0	p0	c2	s1	pI		39
		213	T6	c0	s0	pI	c0	s0	p0	c0	s0	pI		25
12	8	8	TR	c1	s1		c1	s1		c2	s1			75
		34	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		29
		n.u.	T6	cx	sx	p0	cx	sx	p0	cx	Sx	p0		n.u.
13	17	17	TR	c1	s1		c0	s0		c1	s1			359
		30	T1	c1	s1	pI	c0	s0	p0	c1	s1	pI		35
		213	T6	c0	s0	pI	c0	s0	p0	c0	s0	pI		34
14	14	13	TR	c3	s1		c1	s1		c4	s1			30
		27	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		25
		183	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		14
15	13	13	TR	c5	s1		c2	s1		c7	s1			n.u.
		29	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		119
		190	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		n.u.
16	8	6	TR	c2	s1		c2	s1		c4	s1			359
		34	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		42
		183	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		26
17	8	14	TR	c8	s3		c0	s0		c8	s3		Sauerstoffvorlage (s3)	n.u.
		41	T1	c1	s1	pI	c1	s3	pV	c2	s3	pV	Neutropenie (s3)	34
		188	T6	c1	s2	pIV	c0	s0	pV	c1	s2	pV		51
18	12	18	TR	c4	s1		c0	s0		c4	s1			n.u.
		32	T1	c1	s1	pI	c1	s1	pI	c2	s1	pI		8
		185	T6	c0	s0	pI	c0	s0	pI	c0	s0	pI		20
19	15	15	TR	c5	s2		c3	s2		c8	s2			755
		43	T1	c1	s1	pI	c1	s1	pI	c2	s1	pI		106
		216	T6	c0	s0	pI	c0	s0	pI	c0	s0	pI		69
20	14	5	TR	c8	s1		c2	s1		c10	s1			173
		31	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		69
		204	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		30
21	10	14	TR	c8	s2		c3	s1		c11	s2			245
		29	T1	c1	s1	pI	c2	s1	pI	c3	s1	pI		102
		190	T6	c0	s0	pI	c0	s0	pI	c0	s0	pI		41

#### 4 Ergebnisse

ID	Alter (an TR) <sup>1</sup>	$\Delta T_{\text{onset}}$ (Tage)	Zeitpunkt	cmax Klinik	smax Klinik	pmax Klinik	cmax Labor	smax Labor	pmax Labor	cmax gesamt	smax gesamt	pmax gesamt	Besondere klinische/laborchemische Merkmale	Ferritin (ng/ml)
22	16	9	TR	c5	s3		c0	s0		c5	s3		Steroidgabe bei Exanthem (s3)	123
		36	T1	c1	s1	pI	c0	s0	p0	c1	s1	pI		77
		176	T6	c1	s1	pII	c0	s0	p0	c1	s1	pII		n.u.
23	16	15	TR	c7	s2		c3	s3		c10	s3			350
		32	T1	c2	s1	pI	c2	s1	pI	c4	s1	pI		160
		172	T6	c0	s0	pI	c0	s0	pI	c0	s0	pI		59
24	9	4	TR	c4	s1		c4	s1		c8	s1			446
		31	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		44
		184	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		16
25	17	7	TR	c5	s2		c3	s1		c8	s2			169
		30	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		41
		208	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		18
26	5	7	TR	c7	s3		c1	s1		c8	s3		Sauerstoffvorlage (s3), Röntgen-Thorax (s3), Gewichtsverlust (s3)	153
		31	T1	c0	s0	p0	cx	sx	px	c0	s0	p0		n.u.
		194	T6	c0	s0	p0	cx	sx	px	c0	s0	p0		n.u.
27	16	10	TR	c1	s1		c1	s1		c2	s1			128
		35	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		34
		185	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		53
28	15	13	TR	c4	s1		c1	s1		c5	s1			134
		31	T1	c0	s0	p0	cx	sx	px	c0	s0	p0		n.u.
		186	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		71
29	16	22	TR	c4	s1		c1	s2		c5	s2			37
		47	T1	c1	s1	pI	c0	s0	p0	c1	s1	pI		35
		189	T6	c2	s1	pII	c0	s0	p0	c2	s1	pII		23
30	4	3	TR	c6	s2		c0	s0		c6	s2			98
		31	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		23
		266	T6	c0	s0	p0	cx	sx	p0	c0	s0	p0		16
31	3	24	TR	c7	s3		cx	sx		c7	s3			95
		35	T1	c5	s1	pI	c0	s0	p0	c5	s1	pI		25
		181	T6	c0	s0	pI	c0	s0	p0	c0	s0	pI		39

#### 4 Ergebnisse

ID	Alter (an TR) <sup>1</sup>	$\Delta T_{\text{onset}}$ (Tage)	Zeitpunkt	cmax Klinik	smax Klinik	pmax Klinik	cmax Labor	smax Labor	pmax Labor	cmax gesamt	smax gesamt	pmax gesamt	Besondere klinische/laborchemische Merkmale	Ferritin (ng/ml)
32	7	15	TR	c3	s2		cx	sx		c3	s2			n.u.
		28	T1	c2	s1	pI	c0	s0	p0	c2	s1	pI		82
		231	T6	c1	s1	pII	cx	sx	p0	c1	s1	pII		46
33	4	5	TR	c3	s1		c2	s1		c5	s1			121
		43	T1	c0	s0	p0	c1	s1	pI	c1	s1	pI		66
		202	T6	c0	s0	p0	cx	sx	pI	c0	s0	pI		n.u.
34	6	9	TR	c6	s1		c1	s2		c7	s2			55
		31	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		10
		179	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		18
35	6	7	TR	c2	s2		c1	s2		c3	s2			77
		29	T1	c2	s1	pI	c1	s1	pI	c3	s1	pI		33
		176	T6	c1	s1	pII	c1	s1	pII	c2	s1	pII		n.u.
36	16	12	TR	c5	s1		c4	s3		c9	s3		Hepatitis (s3)	208
		37	T1	c1	s1	pI	c0	s0	p0	c1	s1	pI		18
		178	T6	c0	s0	pI	c0	s0	p0	c0	s0	pI		11
37	7	6	TR	c5	s2		c2	s1		c7	s2			106
		26	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		34
		192	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		28
38	3	13	TR	c3	s1		c1	s1		c4	s1			63
		42	T1	c0	s0	p0	cx	sx	px	c0	s0	p0		n.u.
		300	T6	c0	s0	p0	cx	sx	px	c0	s0	p0		n.u.
39	7	6	TR	c7	s3		cx	sx		c7	s3			n.u.
		28	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		32
		231	T6	c0	s0	p0	cx	sx	p0	c0	s0	p0		22
40	9	2	TR	c4	s1		c1	s1		c5	s1			136
		30	T1	c1	s2	pIII	c1	s1	pI	c2	s2	pIII		69
		182	T6	c1	s1	pIII	c0	s0	pI	c1	s1	pIII		74
41	11	21	TR	c6	s2		c1	s1		c7	s2			73
		43	T1	c7	s1	pI	c0	s0	p0	c7	s1	pI		22
		199	T6	c0	s0	pI	c0	s0	p0	c0	s0	pI		18

#### 4 Ergebnisse

ID	Alter (an TR) <sup>1</sup>	$\Delta T_{\text{onset}}$ (Tage)	Zeitpunkt	cmax Klinik	smax Klinik	pmax Klinik	cmax Labor	smax Labor	pmax Labor	cmax gesamt	smax gesamt	pmax gesamt	Besondere klinische/laborchemische Merkmale	Ferritin (ng/ml)
42	23	17	TR	c8	s2		c2	s1		c10	s2			n.u.
		38	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		n.u.
		192	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		111
43	20	8	TR	c5	s2		c3	s2		c8	s2			623
		31	T1	c0	s0	p0	cx	sx	px	c0	s0	p0		n.u.
		252	T6	c0	s0	p0	cx	sx	px	c0	s0	p0		n.u.
44	5	14	TR	c6	s2		c1	s2		c7	s2			53
		49	T1	c0	s0	p0	c1	s2	pIII	c1	s2	pIII		9
		n.u.	T6	c0	s0	p0	cx	sx	pIII	c0	s0	pIII		n.u.
45	15	25	TR	c1	s1		c1	s4		c2	s4		Thrombozytopenie (s4)	49
		31	T1	c1	s1	pI	c1	s4	pV	c2	s4	pV	Thrombozytopenie (s4)	37
		266	T6	c0	s0	pI	cx	sx	pV	c0	s0	pV		35
46	11	13	TR	c3	s1		c0	s0		c3	s1			59
		26	T1	c1	s1	pI	c0	s0	p0	c1	s1	pI		57
		198	T6	c0	s0	pI	c0	s0	p0	c0	s0	pI		38
47	5	13	TR	c4	s1		c0	s0		c4	s1			51
		26	T1	c1	s1	pI	c0	s0	p0	c1	s1	pI		14
		200	T6	c1	s1	pI	c0	s0	p0	c1	s1	pI		13
48	14	3	TR	c6	s2		c1	s1		c7	s2			74
		34	T1	c2	s1	pI	c0	s0	p0	c2	s1	pI		19
		175	T6	c0	s0	pI	c0	s0	p0	c0	s0	pI		14
49	9	5	TR	c5	s1		c1	s1		c6	s1			117
		30	T1	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		67
		182	T6	c0	s0	p0	c0	s0	p0	c0	s0	p0		49
50	23	13	TR	c6	s3		c2	s1		c8	s3			119
		32	T1	c2	s1	pI	c0	s0	p0	c2	s1	pI		49
		181	T6	c0	s0	pI	c0	s0	p0	c0	s0	pI		21

**Tabelle 4.29: Verlauf von Komplexizitäts-, Schwere- und Protraktionsraden bei den einzelnen Patienten**

<sup>1</sup> maximaler Komplexizitätsgrad; <sup>2</sup> maximaler Schweregrad; <sup>3</sup> maximaler Protraktionsgrad; <sup>4</sup> nicht untersucht. HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.



## 4.5.4 Gesamtschwere der Erkrankung

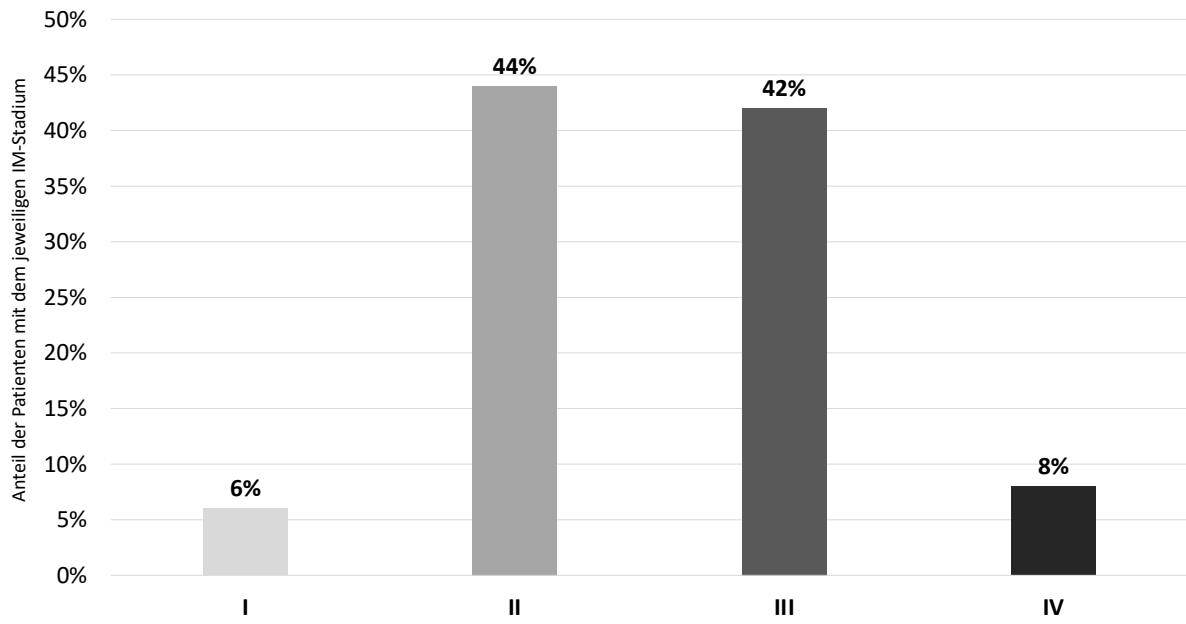
### 4.5.4.1 IM-Stadien

Wie in *Abschnitt 3.8* beschrieben, wurde für jeden Patienten anhand seines maximalen Schweregrades sowie maximalen Protraktionsgrades gemäß eines im *IMMUC-Score (Anhang 12.9)* festgelegten Schemas ein IM-Stadium berechnet. Es wurde eine Abstufung in die vier unterschiedlich schweren IM-Stadien I (mild), II (moderat), III (schwer), IV (sehr schwer) sowie V (letal) vorgenommen, welche stets durch unterschiedliche maximale Schweregrade (smax) und Protraktionsgrade (pmax) zustande kamen. Das Vorliegen bestimmter pmax und smax als das Stadium definierende Kriterien wurde durch die dem jeweiligen Stadium angehängten Buchstaben a, b, c oder d ausgedrückt. *Abbildung 4.24* gibt einen Überblick über die Definition der einzelnen IM-Stadien. Im Laufe der Gesamtstudie wurde eine vereinfachte Wertung eingeführt, in der die einzelnen Komponenten (smax und pmax) unabhängig voneinander betrachtet wurden. Die folgenden Ausführungen beziehen sich jedoch auf die ursprüngliche, für die Pilotstudie angewandte Wertung.

Stadium			Grad <sub>max</sub>
I	<i>mild</i>	a	s1
II	<i>moderat</i>	a	s2
III	<i>schwer</i>	b	p1
		a	s3
		b	p2
IV	<i>sehr schwer</i>	c	p3
		a	s4
		b	p4
		c	p5
V	<i>letal</i>	d	p6
		a	s5

**Abbildung 4.24: Einteilung der IM-Stadien**

Insgesamt 3/50 Patienten (6 %) erreichten das IM-Stadium I, das lediglich durch ein smax 1 (ausgedrückt durch den Buchstaben a) und das Fehlen einer Protraktion (pmax = 0) zustande kommen konnte. Bei 22/50 Patienten (44 %) ergab sich das IM-Stadium II. Hierbei lag bei 11/50 Patienten (22 %) nur ein smax 2 (a) ohne Protraktion (pmax 0) vor. Drei Patienten (3/50; 6 %) mit IM-Stadium II hatten nur einen pmax 1 (b) ohne Vorliegen eines smax 2 (a); bei 8/50 (16 %) der Patienten mit IM-Stadium II waren beide Kriterien (a, b) erfüllt. Das Stadium III wurde bei 21/50 Patienten (42 %) berechnet. Diese unterteilen sich weiter in 14/50 Patienten (28 %) mit ausschließlich smax 3 (a) als definierendes Kriterium, 4/50 Patienten (8 %) mit dem Kriterium b (pmax 2) sowie weitere drei Patienten (6 %), bei denen sowohl a als auch b erfüllt war. Das mögliche Kriterium c (pmax 3) war bei keinem Patienten mit IM-Stadium III gegeben. Das Vorliegen einer milden Protraktion (pmax 1) war kein für Stadium III festgelegtes Kriterium und wurde entsprechend nicht berücksichtigt. Bei 4/50 Patienten (8 %) erfolgte die Einstufung in eine sehr schwere IM (Stadium IV). Einer davon (1/50; 2 %) erreichte das Stadium ausschließlich durch pmax 4 (b). Drei weitere Patienten (3/50; 6 %) wiesen jeweils einen smax 4 auf; bei 2/50 (4 %) lag wiederum zusätzlich einmal ein pmax 5 (c) sowie einmal ein pmax 6 (d) vor. Erneut wurden hierbei nicht dem Stadium IV entsprechende Protraktionsgrade (p1-p3) nicht berücksichtigt. Bei keinem Patienten (0/50; 0 %) kam das Stadium V (letal) zustande. In *Abbildung 4.25* ist die Häufigkeit einzelner IM-Stadien dargestellt.

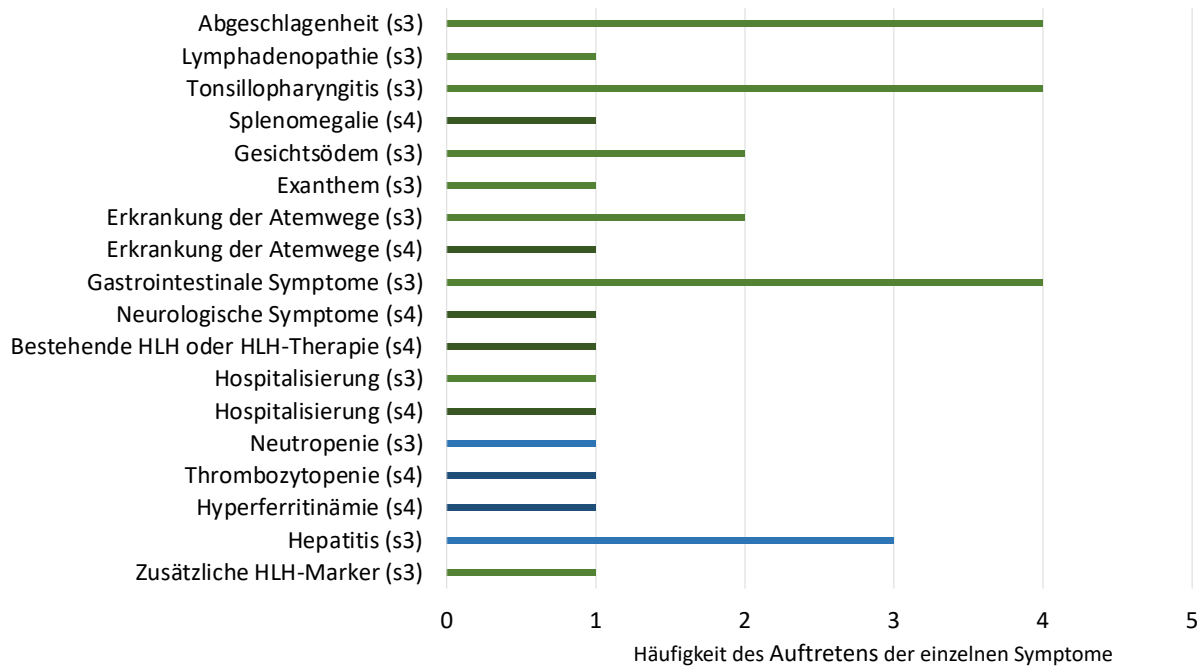


**Abbildung 4.25: Häufigkeit einzelner IM-Stadien**

*Dargestellt ist der jeweilige Anteil der Patienten mit einem bestimmten IM-Stadium.*

#### 4.5.4.2 Gründe für schwere und sehr schwere IM-Stadien

Im Falle der Stadien III und IV war von Interesse, wodurch diese zustande kamen. Neben der in *Abschnitt 4.5.3* dargestellten Protraktionsgrade p2 und p3 als Gründe für das IM-Stadium III sowie p4, p5 und p6 als Gründe für das IM-Stadium IV spielten schwere Symptome (s3) für das Stadium III und sehr schwere Symptome (s4) für das Stadium IV eine Rolle. Hierzu sind zum einen die Häufigkeit einzelner Symptome als Gründe für s3 bzw. s4 in *Abbildung 4.26* und zusätzlich die Häufigkeit von s3-/s4-Symptomen bzw. Kombination von s3-/s4-Symptomen bei den einzelnen Patienten in *Tabelle 4.30* dargestellt. Im Falle des Auftretens von s3- und s4-Symptomen des gleichen Organsystems bei einem Patienten wurden jeweils nur die s4-Symptome berücksichtigt.



**Abbildung 4.26: Gesamthäufigkeit einzelner s3- und s4-Symptome**

Abgebildet sind die einzelnen Symptome mit einem Schweregrad s3 oder s4 in ihrer Gesamthäufigkeit. HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.

Symptom/Kombination von Symptomen (Schweregrad)	Diagnosen	Anzahl (n) der Fälle
Abgeschlagenheit (s3)		2
Abgeschlagenheit (s3), Lymphadenopathie (s3), Splenomegalie (s4), Erkrankung der Atemwege (s4), bestehende HLH oder HLH-Therapie (s4), Hospitalisierung (s4), Hyperferritinämie (s4), zusätzliche HLH-Marker (s3)	Milzruptur, Pneumonie	1
Abgeschlagenheit (s3), Tonsillitis (s3), Erkrankung der Atemwege (s3), Hospitalisierung (s3), Hepatitis (s3)	Pneumonie	1
Tonsillopharyngitis (s3)		2
Tonsillopharyngitis (s3), Hospitalisierung (s3)		1
Gesichtsödem (s3)		2
Exanthem (s3)		1
Erkrankung der Atemwege (s3), neurologische Symptome (s4)	Encephalitis, Pneumonie	1
Gastrointestinale Symptome (s3)		4
Neutropenie (s3)		1
Thrombozytopenie (s4)	ITP	1
Hepatitis (s3)		2

**Tabelle 4.30: Häufigkeit von s3- und s4-Symptomen bei den einzelnen Patienten**

Dargestellt sind die einzelnen Symptome bzw. die Kombination von Symptomen mit einem Schweregrad von s3 oder s4 (in Klammern angegeben) sowie jeweils die Anzahl der aufgetretenen Fälle. Zudem sind spezielle Diagnosen mit angegeben. HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose. ITP: Immunthrombozytopenie.

#### 4.6 Häufigkeit einzelner diagnostischer Maßnahmen

Bezüglich diagnostischer Maßnahmen kam bei 2/50 Patienten (4 %) ein Röntgen-Thorax zur Diagnostik einer Pneumonie zur Anwendung. Bei einem weiteren Patienten (1/50; 2 %) wurde zu Beginn der Erkrankung ein Röntgen-Thorax sowie ein Thorax-CT zur Abklärung einer thorakalen Lymphadenopathie und später im Verlauf erneut ein Thorax-CT zur Diagnostik einer Pneumonie eingesetzt. Bei einem anderen Patienten (1/50; 2 %) erfolgte zur Diagnostik einer Encephalitis jeweils einmal (2 %) eine cMRT sowie eine EEG und eine Lumbalpunktion. *Tabelle 4.31* bildet die Häufigkeit angewandter diagnostischer Maßnahmen zusammenfassend ab.

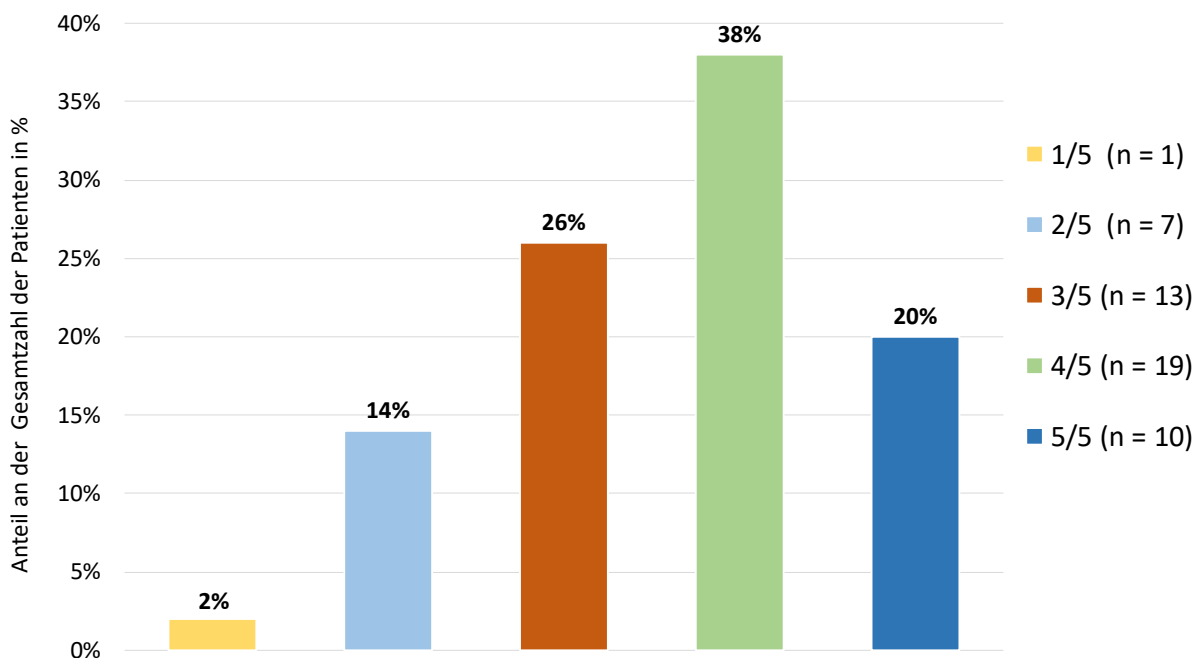
Diagnostische Maßnahme	Indikation (nach <i>IMMUC-Score</i> )	Anzahl (n) jeweils	Anzahl (n) gesamt
<b>Röntgen</b>	Sonstige Luftwegssymptome (Röntgen-Thorax)	2	<b>3</b>
	Lymphadenopathie	1	
<b>CT</b>	Lymphadenopathie (Thorax-CT)	1	<b>2</b>
	Sonstige Luftwegssymptome (Thorax-CT)	1	
<b>MRT</b>	Neurologische Symptome (cMRT)	1	1
<b>Lumbalpunktion</b>	Neurologische Symptome	1	<b>1</b>
<b>EEG, NLG, EP</b>	Neurologische Symptome	1	<b>1</b>

**Tabelle 4.31: Häufigkeit einzelner diagnostischer Maßnahmen**

*CT: Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; EEG: Elektroenzephalografie; NLG: Nervenleitgeschwindigkeit; EP: Evozierte Potentiale.*

## 4.7 McIsaac-Score und Hoagland-Kriterien

Die Anwendung des angepassten McIsaac-Scores (siehe *Abschnitt 3.7*) ergab innerhalb der Studienkohorte die in *Abbildung 4.27* dargestellte Verteilung. Von den insgesamt 50 Patienten hatte einer (1/50; 2 %) einen Punkt, 7/50 (14 %) zwei Punkte, 13/50 (26 %) drei Punkte, 19/50 (38 %) vier Punkte und 10/50 (20 %) fünf Punkte.



**Abbildung 4.27: Anzahl der Patienten mit den jeweiligen Punkten im angepassten McIsaac-Score**

*Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf den Anteil an der Gesamtkohorte (n = 50).*

## 4.8 Medikamentöse Therapie

Zur Therapie der IM und IM-assoziiierter Folge- bzw. Begleiterkrankungen kamen unterschiedliche Medikamente zum Einsatz. Antibiotika wurden bei 25/50 (50 %) Patienten verschrieben. Dabei war in 20/50 (40 %) Fällen die Indikation eine Tonsillopharyngitis, in 2/50 (4 %) Fällen eine Lymphadenopathie sowie in jeweils einem Fall (1/50; 2 %) eine Erkrankung der Atemwege bzw. urogenitale Symptome. Bei einem Patienten (1/50; 2 %) wurden sowohl aufgrund einer Encephalitis als auch aufgrund einer Lymphadenopathie Antibiotika angewandt.

Steroide wurden insgesamt bei 9/50 (18 %) Patienten systemisch angewandt, bei 5/50 (10 %) wegen Tonsillopharyngitis, 2/50 (4 %) wegen Gesichtssödem und bei jeweils 1/50 (2 %) wegen eines Exanthems bzw. HLH. Bei einem Patienten (1/50; 2 %) Patienten wurde ein inhalatives Steroid bei einer Erkrankung der Atemwege verabreicht. Eine Antihistaminika-Gabe erfolgte bei 3/50 Patienten (6 %) wegen Gesichtssödems sowie bei 2/50 (4 %) Patienten wegen Exanthems, insgesamt also bei 5/50 Patienten (10 %). Zudem wurden bei jeweils 1/50 (2 %) Patienten ein Antihistaminikum wegen gastrointestinaler Symptome bzw. eine HLH immunsuppressiv therapiert. In *Tabelle 4.32* sind die bei den Studienpatienten angewandten Medikamente mit den jeweiligen Indikationen aufgelistet.

Medikament	Indikation (nach IMMUC-IM-Score)	Anzahl (n) jeweils	Anzahl (n) gesamt
<b>Antibiotikum</b>	Lymphadenopathie	2	<b>25</b>
	Lymphadenopathie, neurologische Symptome	1	
	Tonsillopharyngitis	20	
	Sonstige Luftwegssymptome	1	
	Urogenitale Symptome	1	
<b>Steroid systemisch</b>	Tonsillopharyngitis	5	<b>9</b>
	Gesichtssödem	2	
	Exanthem	1	
	HLH-Therapie	1	
<b>Steroid lokal</b>	Sonstige Luftwegssymptome	1	<b>1</b>
<b>Antihistaminikum</b>	Gesichtssödem	3	<b>5</b>
	Exanthem	2	
<b>Antiemetikum</b>	Gastrointestinale Symptome	1	<b>1</b>

<b>Sonstige Medikamente zur Behandlung einer HLH</b>	HLH-Therapie	1	1
--	--------------	---	---

**Tabelle 4.32 Häufigkeit eingesetzter Medikamente**

*HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose.*

Bei Antibiotikagaben wegen Tonsillopharyngitis war zudem die Art des gegebenen Antibiotikums sowie der McIsaac-Score (McIsaac et al. 1997) des Patienten von Interesse (siehe *Abschnitt 4.7*). *Tabelle 4.33* bildet diese Informationen bei den jeweiligen Patienten ab.

Antibiotika-Gruppe(n)	McIsaac-Score <sup>1</sup>				
	1	2	3	4	5
Penicillin (n = 4)	0	0	2	1	1
Cephalosporin (n = 11)	0	1	2	5	3
Aminopenicillin (n = 2)	0	0	1	1	0
Cephalosporin, Makrolid (n = 1)	0	0	0	0	1
Cephalosporin, Penicillin, Lincosamid (n = 1)	0	1	0	0	0
Unbekannt (n = 1)	0	0	1	0	0

**Tabelle 4.33: Antibiotika-Gruppen bei Antibiotikagabe mit Indikation Tonsillopharyngitis**

<sup>1</sup> *McIsaac, W. J., et al. (1997). "Reconsidering sore throats. Part 2: Alternative approach and practical office tool." Can Fam Physician 43: 495-500.*

Als nicht-medikamentöse therapeutische Maßnahmen erhielten 5/50 Patienten (10 %) eine Sauerstoffvorlage zur Behandlung von Erkrankungen der Atemwege.

## 5 Diskussion

### 5.1 Qualitäten der Studie

EBV als weltweit verbreitetes Virus mit einer hohen Durchseuchungsrate ist durch die IM (siehe *Abschnitt 1.4*) und zahlreiche weitere assoziierte zum Teil lebensbedrohliche maligne und nicht-maligne Erkrankungen (siehe *Abschnitt 1.3*) von großer Relevanz für den medizinischen Alltag verschiedener Fachbereiche, darunter die internistische sowie die pädiatrische Infektiologie. Darüber hinaus beschäftigt EBV Wissenschaftler in den Bereichen der virologischen, immunologischen und onkologischen Forschung und besitzt dadurch eine große translationale Bedeutung. Nicht zuletzt durch ihre negativen wirtschaftlichen und sozialen Auswirkungen mit teils erheblicher Einschränkung der Lebensqualität betroffener Patienten besteht eine besondere Notwendigkeit zur Erforschung EBV-assoziiierter Erkrankungen.

Die vorliegende Arbeit stellt mit ihrem prospektiven Studiendesign (siehe *Abschnitt 3.3*) die erste ihrer Art in Deutschland vor, die sich mit epidemiologischen Aspekten der IM sowie mit deren klinischen und laborchemischen Phänotypen inklusive komplexer virologischer Befunde auseinandersetzt. Die hier rekrutierte Pilotkohorte bereite zum einen den Weg zur Rekrutierung der prospektiv geplanten IMMUC-Gesamt-Kohorte (n = 200) und lieferte wertvolle Bioproben für zusätzliche virologische (z.B. Sequenzierung der Virus-DNA) und immunologische Analysen (z.B. Multiplex-Serologie, Durchflusszytometrie, Zytokinmessungen) durch die verschiedenen Kooperationspartner. Die IMMUC-Pilotkohorte hat einen hohen Stellenwert für translationale Forschungsprojekte, die darauf abzielen, neue Ansätze für die Diagnostik, Therapie und Prävention der IM sowie EBV-assoziiierter Erkrankungen zu identifizieren.

Ein besonderes Alleinstellungsmerkmal der IMMUC-Studie ist der hier entwickelte *IMMUC-Score*, der eine exakte Erfassung von Komplexizitäts-, Schwere- und Protraktionsgrad der IM mit Ableitung eines IM-Stadiums ermöglicht und somit zukünftigen Forschungsprojekten als wertvolle Basis für eine standardisierte Datenerhebung dienen kann (siehe *Abschnitt 3.8*).

Frühere prospektive Studien zum Thema EBV-Primärinfektion wurden größtenteils in den USA anhand von Studierenden-Kohorten durchgeführt und schlossen oftmals nur eine bestimmte Altersgruppe ein. So wurden bei einer prospektiven Studie aus dem Jahre 2001 150 Patienten mit serologisch bestätigter frischer EBV-Primärinfektion untersucht, die 16 Jahre oder älter waren (Rea et al. 2001). Die Altersverteilung war dadurch nicht so breit wie in der eigenen Arbeit. Verglichen mit der IMMUC-Studie waren die erhobenen laborchemischen Parameter auf Blutbild, Aminotransferasen und Bilirubin limitiert. Die Tatsache, dass keiner der rekrutierten Patienten hospitalisiert wurde, lässt auf eine geringe Heterogenität in der Symptomausprägung bei den publizierten Patienten schließen.

Bei einer Studie aus dem Jahre 2005 wurden 25 Studierende der *University of Minnesota* mit IM, die mindestens 18 Jahre alt oder älter waren, zu mehreren Zeitpunkten im Rahmen des fortlaufenden akademischen Jahres prospektiv untersucht (Balfour et al. 2005). Wie bei der IMMUC-Studie erfolgte zwar eine Analyse des klinischen Zustandes der Patienten sowie der Ergebnisse der virologischen Diagnostik, jedoch wurden klinisch-chemische Parameter nicht erhoben. Ebenso wurden, anders als in der vorliegenden Arbeit, keine genauen Daten zur Krankheitsvorgeschichte der Patienten erfasst und die Stichprobe war deutlich kleiner als die Pilot- (n = 50) bzw. die geplante IMMUC-Gesamtkohorte (n = 200). Während in der Veröffentlichung aus Minnesota ausschließlich Studierende der Universität rekrutiert wurden, konnte bei der IMMUC-Studie durch die Rekrutierung aus verschiedenen,



universitären und nicht-universitären Kliniken sowie Arztpraxen eine deutlich größere Streuung der demographischen Parameter erreicht werden.

Eine 2014 in Kanada durchgeführte prospektive Studie schloss auch Kinder ein (Odamé et al. 2014). Es wurden insgesamt 32 Patienten rekrutiert, das höchste Alter lag hier bei 24 Jahren. Die Autoren verwendeten wie in der vorliegenden Studie einen klinischen Score, der sich jedoch aus wenigen klinischen Symptomen zusammensetzte und keine laborchemischen Parameter mit einschloss. In dem Studienkonzept war zudem neben wöchentlichen telefonischen Kontaktaufnahmen lediglich ein fester Follow-Up-Visit in Präsenz sechs Wochen nach Erstkontakt vorgesehen; weitere Vorstellungen erfolgten nur bei entsprechender Indikationsstellung. Damit ist bei dieser Studie ein im Vergleich zur IMMUC-Studie limitierter Datensatz vorhanden.

In einer französischen Publikation aus dem Jahr 2015 wird eine Studie vorgestellt, in der eine größere Kohorte von Patienten mit symptomatischer EBV-Primärinfektion ( $n = 292$ ) über mehrere Jahre prospektiv rekrutiert wurde (Hocqueloux et al. 2015). Durch die Einbeziehung sowohl ambulanter auch als stationärer Patienten sowie klinischer und laborchemischer Parameter kam ein mit der IMMUC-Studie vergleichbares Studiendesign zur Anwendung. Es erfolgte jedoch keine genaue Befragung zur Krankheitsvorgeschichte. Weitere Einschränkungen sind die ausschließliche Rekrutierung über die Klinik und nicht über Arztpraxen, woraus sich die Gefahr einer Selektion schwerer Krankheitsfälle ergibt, sowie eine limitierte virologische Diagnostik, bei der lediglich EBV-ELISA und EBV-PCR zur Anwendung kamen.

Eine aktuellere Studie aus den USA untersuchte eine größere Kohorte ( $n = 279$ ) von Studierenden, bei denen klinische, virologische und laborchemische Parameter analysiert wurden. Das Studiendesign unterscheidet sich insofern von dem der IMMUC-Studie, als nicht speziell Patienten mit EBV-Primärinfektion nach klinischen und virologischen Kriterien rekrutiert, sondern bei den bereits rekrutierten zunächst seronegativen Probanden nachträglich etwaig aufgetretene Symptome sowie virologische Parameter erfasst wurden (Grimm et al. 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den bisherigen Veröffentlichungen oftmals nur wenige Parameter evaluiert wurden. Insgesamt liegt aktuell (2020) keine andere prospektive Studie in Deutschland vor, die bei einer großen Kohorte verschiedener Altersklassen mit symptomatischer EBV-Primärinfektion aus dem ambulanten und stationären Setting ein großes Set an klinischen, laborchemischen und virologischen Daten, einschließlich der Krankheitsvorgeschichte, sowie darüber hinaus Blutproben für weitere translationale Forschungsprojekte sammelt.

Der translationale Fokus der IMMUC-Studie lässt darauf hoffen, dass nach Rekrutierung der Gesamtkohorte, Biomarker und kausale Faktoren der akut komplizierten oder lange protrahierten IM identifiziert werden und evtl. sogar im Kontext anderer EBV-assoziiierter Erkrankungen genutzt werden können.

### **5.2 Limitationen der Studie**

Einschränkungen der vorliegenden Studie ergeben sich daraus, dass im Gegensatz zu einigen prospektiven US-Studien an Studierenden-Kohorten (Balfour et al. 2005, Balfour et al. 2013, Grimm et al. 2016) die Vorstellung der Patienten erst im Verlauf der Erkrankung und nicht gleich zu Beginn erfolgte. Letzteres fällt bei Verfügbarkeit eines Campusarztes leichter. Somit entsprechen die im Rahmen der IMMUC-Studie erhobenen virologischen Daten auch nicht immer dem Status bei frischer

Symptomatik (siehe *Abschnitt 4.1.4*). Wir haben uns bewusst auch für diejenigen Patienten entschieden, die erst spät einen Arzt oder Spezialisten aufsuchen, um das ganze Spektrum der klinischen Phänotypen zu erfassen. Subkohorten mit frühzeitiger Rekrutierung können in der IMMUC-Gesamtkohorte separat analysiert werden.

Durch die zeitliche Beschränkung des letzten Studienzeitpunkts auf etwa sechs Monate nach Manifestation der EBV-Primärinfektion wurden mögliche Langzeitfolgen der symptomatischen EBV-Infektion wie etwa die postinfektiöse Fatigue oder die/das postinfektiöse ME/CFS (Rowe et al. 2017, Pedersen et al. 2019) nur eingeschränkt und noch später auftretende Spätfolgen wie die Multiple Sklerose (Alotaibi et al. 2004, Pohl et al. 2006, Banwell et al. 2007, Handel et al. 2010) oder das Hodgkin-Lymphom (Hjalgrim et al. 2000, Hjalgrim et al. 2007) gar nicht erfasst. In einer prospektiven Kohortenstudie zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen klinischem Verlauf, Viruslast und immunologischen Parametern bei kürzlicher IM ist die Persistenz von Symptomen mehr als zwölf Monate nach Krankheitsbeginn beschrieben (Cameron et al. 2006).

Zu vermuten ist, dass trotz der Rekrutierung auch aus Praxen ein Bias im Hinblick auf schwerere Krankheitsfälle vorlag. In der Kinderklinik Schwabing und auch in anderen Kliniken hospitalisierte Patienten wurden durch die örtliche und fachliche Nähe zum IMMUC-Studienzentrum wahrscheinlicher rekrutiert. Darüber hinaus ist es naheliegend, dass niedergelassene Kinderärzte sich bei komplizierteren Krankheitsfällen mit höherer Wahrscheinlichkeit an die zuständigen Experten wandten und im Zuge dessen eine Studienteilnahme erfolgte.

Zudem stellt die hier beschriebene Pilotkohorte nur eine geringe Stichprobe dar, was die Aussagekräftigkeit der Ergebnisse einschränkt. Mit der Kohorte der IMMUC-Gesamtstudie und einer Stichprobenzahl von  $n = 200$  sind validere Ergebnisse zu erwarten.

Aufgrund der besonderen logistischen Herausforderungen und notwendigen Compliance seitens Patienten und Eltern konnten in der IMMUC-Studie die Follow-Up-Besuche, insbesondere T1 und T6, nicht immer zum optimalen Zeitpunkt erfolgen, was zu eingeschränkter Genauigkeit und Homogenität innerhalb der Studienkohorte führte. In einigen Fällen gelang es nicht, die Patienten nach Rekrutierung für Folgezeitpunkte zu gewinnen. Durch eine fortwährende Optimierung der Abläufe ließen sich diese Einschränkungen jedoch minimieren und sind daher im Hinblick auf die IMMUC-Gesamtstudie in einem geringeren Maße zu erwarten.

### **5.3 Möglichkeiten und Grenzen der virologischen Diagnostik von EBV-Primärinfektionen**

Durch das breite Symptomspektrum und die in der klinischen Praxis divergierenden Zeitpunkte der ärztlichen Vorstellung nimmt die virologische Diagnostik eine besondere Stellung ein. So kann der klinische Verdacht einer frischen EBV-Primärinfektion meist durch diese bestätigt und bei vergangenen Infektionen der Status der Infektion mit EBV analysiert werden.

In der IMMUC-Studie wurden als serologische Verfahren der EBV-ELISA für anti-VCA-IgM-Ak, anti-VCA-IgG-Ak und anti-EBNA1-IgG-Ak sowie der EBV-Immunoblot und zusätzlich die EBV-PCR zum Virusnachweis aus Blutzellen und Plasma eingesetzt (siehe *Abschnitt 3.6.2*). In früheren Studien (Blake et al. 1976) kam häufig der Monospot-Test zur Anwendung, welcher aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität nicht mehr von der WHO empfohlen wird (siehe *Abschnitt 1.4.3*).

Angesichts häufig auftretender Fehldiagnosen in der klinischen Routine (siehe *Abschnitt 4.1.2*) könnte eine optimierte virologische Diagnostik auch zur Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit EBV-Primärinfektion beitragen.

### EBV-ELISA

#### **Anti-VCA-IgM-Ak:**

Bei 48/50 (96 %) der Patienten waren zum Zeitpunkt TR das anti-VCA-IgM-Ak positiv, bei einem Patienten negativ und bei einem weiteren in der Grauzone (jeweils 1/50; 2 %; siehe *Abschnitt 4.4.1*). Dies steht im Einklang mit einer früheren Studie, in der zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 18/20 (90 %) Patienten mit frischer EBV-Primärinfektion positive anti-VCA-IgM-Ak festgestellt werden konnten (Balfour et al. 2005). Die Patienten waren zwischen 18 und 26 Jahren alt und die Erstvorstellung erfolgte innerhalb eines Zeitraums von zwei bis neun Tagen nach Symptombeginn.

In einer anderen Studie zeigte sich eine anti-VCA-IgM-Ak-Antwort bei 54/65 Patienten mit EBV-Primärinfektion (83,08 %) bei einem Alter der insgesamt untersuchten Kohorte zwischen 18 und 22,1 Jahren (Balfour et al. 2013). Diese Ak-Antwort konnte zwischen acht Tagen vor bis 420 Tage nach Symptombeginn festgestellt werden. Eine weitere Studie zeigte eine IgM-Ak-Antwort gegen VCA bei 14/14 Patienten mit EBV-Primärinfektion (100 %) bei einem Alter der untersuchten Gesamtkohorte zwischen 18 und 21 Jahren (Grimm et al. 2016). Bei letzterer Arbeit erfolgten zwischen elf und 22 Studienbesuche in einem Zeitraum zwischen 182 und 296 Tagen. In Bezug auf den Vergleich mit der eigenen Arbeit ist einschränkend anzumerken, dass in den beiden zuletzt zitierten Studien das Auftreten von anti-VCA-IgM-Ak während des Beobachtungszeitraums einer Studierendekohorte beschrieben wird und nicht explizit die Ak-Antwort bei Erstvorstellung bei Rekrutierung von Patienten mit klinischer EBV-Primärinfektion.

Im Vergleich zu den beschriebenen Studien wurde mit einem Anteil von 96 % der Patienten mit positiven anti-VCA-IgM-Ak bei Beginn der Symptomatik ein höherer Wert erreicht. Ein Grund dafür könnte der breiter gefasste Rekrutierungszeitraum sein. Während beispielsweise in einer der zitierten Studien (Balfour et al. 2005) die Patienten zwischen zwei und neun Tagen nach Symptombeginn rekrutiert wurden, erfolgte bei der vorliegenden Arbeit bei 22/50 Patienten (44 %) die Rekrutierung zwischen null und zehn Tagen und bei einem höheren Anteil (28/50; 56 %) zwischen elf und 28 Tagen nach Symptombeginn (siehe *Abbildung 4.4*). Dabei hatten bei den zwischen null und fünf Tagen rekrutierten Patienten 6/8 (75 %) anti-VCA-IgM-Ak und ab einer Rekrutierungslatenz von sechs oder mehr Tagen alle 42 Patienten (100 %) IgM-Ak gegen VCA. Diese Ergebnisse lassen die Annahme zu, dass die IgM-Ak-Antwort gegen VCA bei größerer zeitlicher Latenz zum Symptombeginn eher ausgeprägt ist. Diese Unterschiede müssen beim Vergleich der Studien und der Bewertung der jeweiligen Ergebnisse berücksichtigt werden.

Zusammenfassend konnten nachweisliche anti-VCA-IgM-Ak als sensitiver, wenngleich nicht spezifischer Indikator für eine frische EBV-Primärinfektion durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. Zu beachten ist dabei immer auch die Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse, beispielsweise durch kreuzreaktive VCA-IgM-Ak bei CMV-Primärinfektionen (Guerrero-Ramos et al. 2014).

Bereits in früheren Arbeiten wurde die Persistenz von anti-VCA-IgM über einen längeren Zeitraum gezeigt und damit belegt, dass anti-EBV-VCA-IgM-Ak nicht zuverlässig eine frische Infektion

anzeigen. So waren in einer früheren Studie anti-VCA-IgM-Ak im Mittel 88 Tage nach Symptombeginn positiv und 220 Tage nach Symptombeginn in der Grauzone (Balfour et al. 2005). In einer anderen Studie ist eine Persistenz von anti-VCA-IgM-Ak bis 420 Tage (Balfour et al. 2013) nach Beginn der Symptomatik beschrieben; in einer weiteren Publikation wiesen zum letzten Studienzeitpunkt, der im Median 91 Tage nach Beginn der IM erfolgte, 7/14 Studienpatienten (50 %) noch positive anti-VCA-IgM-Ak auf (Grimm et al. 2016). In der vorliegenden Arbeit konnten bei 36/44 Patienten an T1 (81,82 %) positive anti-VCA-IgM-Ak festgestellt werden. Dabei waren bei denen, die zwischen null und 14 Tagen nach  $T_{\text{onset}}$  rekrutiert wurden, bei 24/35 anti-VCA-IgM-Ak positiv (68,57 %) und bei 3/35 in der Grauzone (8,35 %), bei denen mit einer Rekrutierungslatenz zwischen 15 und 28 Tagen bei 12/15 positiv (80 %) und einer in der Grauzone (1/15; 6,67 %).

An T6 hatten insgesamt 6/42 Patienten (14,29 %) noch anti-VCA-IgM-Ak. Auch bei Betrachtung nur derjenigen Patienten, die direkt sechs Monate nach Symptombeginn ihren Follow-Up-Termin wahrgenommen hatten (ohne die verfrühten oder verspäteten Termine) hatte mit 4/27 Patienten (14,81 %) ein ähnlicher Anteil an T6 positive anti-VCA-IgM-Ak. Darunter waren bei denen mit einer Rekrutierungslatenz zwischen null und 14 Tagen 4/35 positiv (11,43 %) und 9/35 in der Grauzone (25,71 %); bei denen mit einer Rekrutierungslatenz zwischen 15 und 28 Tagen waren 2/15 positiv (13,33 %) und 5/15 in der Grauzone (33,33 %). Zu erwähnen ist, dass von den Patienten mit positivem anti-VCA-IgM-Ak an T6 nur einer (1/6; 16,67 %) mit Fatigue (s1) noch symptomatisch war.

In einer Übersichtsarbeit wurde berichtet, dass die anti-VCA-IgM-Ak-Antworten innerhalb von vier bis acht Wochen nach Symptombeginn wieder verschwinden (Luzuriaga et al. 2010). Dem stehen die eigenen und andere internationale Ergebnisse widersprüchlich gegenüber.

Es fällt auf, dass die Patienten mit persistierenden anti-VCA-IgM-Ak an T1 tendenziell zu diesem Zeitpunkt noch schwerere Symptome haben als diejenigen, bei denen anti-VCA-IgM-Ak an T1 bereits negativ sind. So hatten 17/36 der Patienten mit positiven anti-VCA-IgM-Ak an T1 mindestens ein Symptom mit dem Schweregrad s1 (47,22 %) und außerdem jeweils 2/36 Patienten mindestens ein Symptom mit dem Schweregrad s2 bzw. s3 (5,56 %) sowie ein Patient (1/36; 2,78 %) mindestens ein Symptom mit dem Schweregrad s4. Bei den Patienten mit anti-VCA-IgM-Ak an T1 in der Grauzone hatten 3/4 (75 %) mindestens ein Symptom mit dem Schweregrad s1, bei denen mit negativen anti-VCA-IgM-Ak 2/4 (50 %) mindestens ein Symptom mit dem Schweregrad s1.

Von den Patienten mit positiven anti-VCA-IgM-Ak an T6 hatte einer (1/6; 16,67 %) noch mindestens ein Symptom mit dem Schweregrad s1. Unter den Patienten mit anti-VCA-IgM-Ak an T6 in der Grauzone hatten 2/14 (14,29 %) noch mindestens ein Symptom mit dem Schweregrad s1. In der Gruppe der Patienten mit negativem anti-VCA-IgM-Ak an T6 hatten 4/22 (18,18 %) noch mindestens ein Symptom mit dem Schweregrad s1 und jeweils ein Patient (1/22; 4,55 %) mindestens ein Symptom mit dem Schweregrad s2 bzw. s3.

Im Falle einer Persistenz von anti-VCA-IgM-Ak an T1 lässt sich ein Trend zu einer schwereren Symptomatik erkennen. Bei Patienten mit persistierenden anti-VCA-IgM-Ak an T6 lässt sich im Vergleich zu denen mit negativen anti-VCA-IgM-Ak zu diesem Zeitpunkt eher eine mildere Symptomausprägung erkennen. Dabei ist die deutlich höhere Zahl der Patienten mit persistierenden anti-VCA-IgM-Ak an T1 ( $n = 36$ ) im Vergleich zu denen mit einem Befund in der Grauzone ( $n = 4$ ) oder negativem Befund ( $n = 4$ ) zu berücksichtigen. Demgegenüber machen die Patienten mit negativen anti-VCA-IgM-Ak an T6 ( $n = 22$ ) verglichen mit denen mit anti-VCA-IgM-Ak in der Grauzone ( $n = 22$ ) oder positiven anti-VCA-IgM-Ak ( $n = 6$ ) die größere Gruppe aus. Trotz des erkennbaren Trends zu

schwerer Symptomatik bei Persistenz von anti-VCA-IgM-Ak an T1 ist diese Tendenz bei persistierenden anti-VCA-IgM-Ak an T6 nicht zu beobachten. Die genaue Untersuchung der Hypothese eines möglichen Zusammenhangs zwischen Symptomschwere und Persistenz von anti-VCA-IgM-Ak anhand einer größeren Studienkohorte im Rahmen der IMMUC-Gesamstudie gewinnt daher an Bedeutung.

Angesichts der hier beschriebenen diagnostischen Einschränkungen von anti-VCA-IgM-Ak sollten diese stets in Zusammenschau mit weiteren diagnostischen Kriterien wie dem klinischen Zustand sowie anderen virologischen Parametern, vor allem anti-VCA-IgG-Ak, anti-EBNA-1-IgG-Ak, aber bei unklarer Konstellation gegebenenfalls auch EBV-PCR und EBV-Immunoblot betrachtet werden. Insbesondere bei fehlenden anti-VCA-IgM-Ak zu Infektionsbeginn ist das Ergebnis der anderen Parameter und im Falle einer insgesamt negativen Serologie (Patienten Nr. 24, 27, 43, 47, 50) im Besonderen die EBV-PCR zu berücksichtigen. Diese kann, vor allem unmittelbar nach Symptombeginn, eine wichtige Orientierungshilfe sein (Vouloumanou et al. 2012). Auch der Patient (Nr. 33) mit negativen bzw. grenzwertigen VCA-IgM-Ak zeigte am Zeitpunkt TR eine hohe Viruslast (siehe *Tabelle 4.13*).

### **Anti-VCA-IgG-Ak:**

Zum Zeitpunkt TR waren im EBV-ELISA anti-VCA-IgG-Ak bei 39/50 (78 %) der Patienten bereits positiv (siehe *Abschnitt 4.4.1.4*). Davon hatten 4/39 Patienten (10,26 %) eine Rekrutierungslatenz zwischen null und fünf Tagen, jeweils 12/39 Patienten (30,77 %) zwischen sechs und zehn Tagen bzw. zwischen elf und 15 Tagen, 5/39 Patienten (12,82 %) zwischen 16 und 20 Tagen, 4/39 Patienten (10,26 %) zwischen 21 und 25 Tagen und 2/39 (5,13 %) Patienten zwischen 26 und 28 Tagen. In den 8/50 Fällen (16 %) mit negativen anti-VCA-IgG-Ak an TR und den 3/50 Fällen (6 %) mit grenzwertigen anti-VCA-IgG-Ak war die Blutabnahme spätestens 15 bzw. 13 Tage nach Tonset erfolgt.

In einer früheren Studie hatten sieben Wochen nach Symptombeginn 12/17 Patienten (70,59 %) und zwölf Wochen nach Symptombeginn 6/7 Patienten (85,71 %) eine positive anti-VCA-IgG-Ak-Antwort (Balfour et al. 2005). Gut vereinbar mit der eigenen Beobachtung beschrieben andere Arbeiten eine Spanne der erstmals nachweislichen anti-VCA-IgG-Ak-Antwort zwischen unmittelbar bei Symptombeginn und 90 Tagen danach bei Testung alle acht Wochen (Balfour et al. 2013) bzw. zwischen einem Tag vor und 118 Tagen nach Beginn der Symptomatik bei Testung alle zwei Wochen (Grimm et al. 2016). In einer Übersichtsarbeit ist beschrieben, dass IgG-Ak gegen VCA nach der ersten Krankheitswoche auftreten und dann lebenslang bestehen bleiben (Balfour et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit waren anti-VCA-IgG-Ak am Zeitpunkt T1 bei 41/44 Patienten (93,18 %) positiv. Am Zeitpunkt T6 waren IgG-Ak gegen VCA bei allen 42 Patienten (100 %) positiv.

Die Ergebnisse sind also, wie erwartet, insofern mit jenen der früheren Studien vergleichbar, als bei Symptombeginn die anti-VCA-IgG-Ak-Antwort noch negativ sein kann und im Verlauf weniger Wochen in der Regel positiv wird (siehe *Abschnitt 4.4.1.4*).

Aufgrund des Vorliegens positiver anti-VCA-IgG-Ak bei allen an T6 untersuchten Patienten konnten diese, wie erwartet, als zuverlässige Indikatoren für eine zurückliegende Infektion bestätigt werden. In der Transplantationsmedizin werden anti-VCA-IgG-Ak deshalb als Marker für eine EBV-Durchseuchung genutzt (GfV et al. 2019).

### **Anti-EBNA-1-IgG-Ak:**

An TR waren im EBV-ELISA bei 47/50 (94 %) Patienten anti-EBNA-1-IgG-Ak wie erwartet negativ, aber bei 2/50 Patienten (4%), die acht bzw. 13 Tage nach  $T_{\text{onset}}$  rekrutiert wurden, zu diesem Zeitpunkt schon positiv. Ein Patient (1/50; 2 %), der 13 Tage nach  $T_{\text{onset}}$  rekrutiert wurde, hatte einen Befund in der Grauzone (siehe *Abschnitt 4.4.1.5*). Diese Patienten wurden rekrutiert, weil die sonstige virologische Befundkonstellation (ELISA, Immunoblot, PCR) eine kürzlich zurückliegende Primärinfektion bewiesen. All diese Patienten hatten im EBV-ELISA positive Anti-VCA-IgM und -IgG-Ak, im EBV-Immunoblot EA p54 mindestens einfach positiv und EBNA-1 negativ und in der EBV-PCR Virus in der ZF nachweisbar. Der Befund macht deutlich, dass man auch bei Nachweis von anti-EBNA-1-IgG-Ak im ELISA in der Gesamtschau der Befunde ggf. eine EBV-IM als Ursache neu aufgetretener Beschwerden erwägen und weiter durch Immunoblot und/oder PCR abklären sollte. Das war besonders im Falle des Patienten mit Encephalitis von Bedeutung, da letztere zunächst fälschlich mit positiven Mykoplasmen-IgM-Ak erklärt worden war.

Eine positive anti-EBNA-1-IgG-Ak-Antwort wird üblicherweise erst einige Wochen (Luzuriaga et al. 2010) bzw. 90 Tage (Balfour et al. 2015) nach dem Beginn der klinischen Symptomatik beobachtet und daher als Zeichen einer länger zurückliegenden Infektion gewertet (siehe *Abbildung 3.2*). In einer vorangehenden Studie hatte sieben Wochen nach Symptombeginn keiner der untersuchten Patienten (0/17; 0 %), zwölf Wochen nach Symptombeginn 3/7 (42,86 %) und 32 Wochen nach Symptombeginn alle 5/5 getesteten Patienten (100 %) positive anti-EBNA-1-IgG-Ak (Balfour et al. 2005). Eine andere Studie zeigte passend zu den eigenen Daten eine anti-EBNA-1-IgG-Ak-Antwort bereits 25 Tage nach Symptombeginn (Balfour et al. 2013), so dass evtl. eine längere Inkubationszeit doch schon sehr früh eine Serokonversion mit sich gebracht hatte.

Am Zeitpunkt T6 zeigten insgesamt 4/43 Patienten (9,3 %) der Studienpatienten noch keine positiven anti-EBNA-1-IgG-Ak und 2/43 Patienten lediglich einen Befund in der Grauzone (4,65 %) (siehe *Abschnitt 4.4.1.5*). Das Phänomen, dass auch nach länger zurückliegender Primärinfektion im EBV-ELISA noch keine anti-EBNA-1-IgG-Ak nachweisbar sind, wurde bereits in früheren Arbeiten publiziert. Ein beschriebener Anteil von 8 % bzw. 5 - 10 % (Balfour et al. 2013, Dunmire et al. 2015, Dunmire et al. 2018) liegt in einem ähnlichen Bereich wie der Anteil von 4 - 8 % in der vorliegenden Arbeit. Problematisch bei dieser Einschätzung sind die unterschiedlichen Zeitpunkte, an welchen die Untersuchung erfolgte. So zeigte eine frühere Studie ein Auftreten der anti-EBNA-1-IgG-Ak-Antwort bei einzelnen Patienten erst über ein Jahr nach Beginn der IM (Balfour et al. 2013). Die Patienten mit negativen anti-EBNA-1-IgG-Ak an T6 könnten also zu einem späteren Zeitpunkt noch eine Serokonversion für anti-EBNA-1-IgG-Ak entwickelt haben. In jedem Falle erscheint es wichtig, die Patienten im Falle lange negativer anti-EBNA-1-IgG-Ak über ihren ungewöhnlichen Serostatus aufzuklären, damit zukünftige Symptome nicht fälschlich einer frischen EBV-Infektion zugeordnet und deshalb evtl. nicht ausreichend weiter abgeklärt werden.

Zusammengefasst weisen die Ergebnisse der eigenen Arbeit darauf hin, dass in der klinischen Praxis die Befunde im ELISA stets kritisch und im Kontext mit weiteren klinischen und virologischen Befunden betrachtet werden müssen, um den Status der EBV-Infektion exakt einschätzen zu können.

## EBV-Immunoblot

### **IgG-Ak gegen BZLF1:**

Eine Ak-Reaktion auf das *immediate* EA BZLF1 tritt laut Literatur rasch nach Symptombeginn auf und besteht in der Regel lange fort, ohne dass exakte Angaben zum Zeitpunkt gemacht werden (Balfour et al. 2015). Gemäß den Herstellerangaben treten anti-BZLF1-IgG-Ak als Marker für eine frühe Infektion typischerweise mit dreifach positivem Ergebnis unmittelbar nach Symptombeginn, zweifach positivem ab vier Wochen nach Beginn sowie einfach positivem Ergebnis elf Monate nach Symptombeginn auf (MIKROGEN 2019).

In der vorliegenden Studienkohorte ließ sich am Zeitpunkt TR bei 11/47 (23,4 %) der Patienten ein dreifach positives Ergebnis, bei 18/47 Patienten (38,3 %) ein zweifach positives sowie bei 10/47 Patienten (21,28 %) ein einfach positives Ergebnis nachweisen. Somit lag bei insgesamt 83 % der Patienten im EBV-Immunoblot ein positiver Befund für anti-BZLF1-IgG-Ak vor (siehe *Abschnitt 4.4.1.3*). Hohe anti-BZLF1-IgG-Ak-Titer im Immunoblot konnten daher mit Einschränkung als Marker für eine frühe Infektion in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Jedoch zeigten nur 61,7 % aller untersuchten Patienten dreifach und zweifach positive Ergebnisse, wie es bei einer Diagnostik unmittelbar nach Symptombeginn bzw. innerhalb vier Wochen nach  $T_{\text{onset}}$  zu erwarten gewesen wäre. Diese Abweichungen ergeben sich wahrscheinlich unter anderem durch die relativ späte Rekrutierung einiger Studienpatienten (siehe *Abbildung 4.4*).

An T1, ca. vier Wochen nach Symptombeginn, stellten sich anti-BZLF1-IgG-Ak bei 9/44 Patienten (20,45 %) als dreifach positiv, bei 16/44 Patienten (36,36 %) als zweifach positiv und bei 11/44 % Patienten (25 %) als einfach positiv dar. Insgesamt lag somit bei 81,81 % ein positives Ergebnis vor; bei 56,81 % ein zwei- bis dreifach positives und bei 25 % der Patienten ein wenigstens einfach positives Ergebnis (siehe *Abschnitt 4.4.1.3*). Diese Ergebnisse decken sich nicht mit den durch den Hersteller vorbeschriebenen im EBV-Infektionsverlauf, wonach BZLF1 vier Wochen nach Symptombeginn typischerweise doppelt positiv ist (MIKROGEN 2019). Ein doppelt positives Ergebnis konnte in der vorliegenden Arbeit nur bei 36,36 % nachgewiesen werden.

An T6 zeigten sich anti-BZLF1-IgG-Ak bei 12/43 Patienten (27,91 %) dreifach positiv, bei 19/43 Patienten (44,19 %) zweifach positiv und bei 4/43 Patienten (9,30 %) einfach positiv. Insgesamt ergab sich somit bei 35/43 Patienten (81,40 %) ein positives Ergebnis (siehe *Abschnitt 4.4.1.3*). Berücksichtigt man den Anteil von 83,08 % der Patienten mit positivem Befund an TR und den mit 81,81 % an T1, lässt sich die bereits beschriebene Persistenz von anti-BZLF1-IgG-Ak bestätigen (Balfour et al. 2015). Laut Herstellerangaben des Immunoblots sind anti-BZLF1-IgG-Ak elf Monate nach Symptombeginn typischerweise einfach positiv (MIKROGEN 2019). Dieser Zeitpunkt wird in der vorliegenden Arbeit nicht abgebildet, allerdings spricht auch in der eigenen Arbeit der deutlich kleinere Anteil von einfach Seropositiven an T6 (9,30 %) verglichen mit TR (21,28 %) für ein Absinken der anti-BZLF1-IgG-Ak-Titer über die Zeit.

### **IgG-Ak gegen EA p54 und p138:**

Die IgG-Ak-Reaktion gegen die EA p54 und p138 wird typischerweise früh nach Beginn der Infektion nachweisbar (Balfour et al. 2015). Gemäß Herstellerangabe ist unmittelbar nach Symptombeginn ein doppelt positives Signal für p54 und ein einfach positives Signal für p138 zu erwarten, wobei eine Woche nach Symptombeginn typischerweise auch p138 doppelt positiv wird (MIKROGEN 2019). In

der vorliegenden Arbeit waren diese Ak nicht immer an TR oder T1 nachweisbar. So zeigten sich anti-EA-p54-IgG-Ak an TR bei insgesamt nur 35/47 (74,47 %) Patienten positiv, an T1 bei insgesamt nur 35/44 Patienten (79,55 %) positiv. Anti-p138-IgG-Ak waren an TR bei nur 20/47 Patienten (42,56 %) positiv, an T1 bei nur 17/44 Patienten (38,64 %) (siehe *Abschnitt 4.4.1.2*).

Eine im Verlauf nach Rückgang der klinischen Symptomatik oft nicht mehr nachweisbare Ak-Antwort gegen EA p54 und p138 ist vorbeschrieben (Balfour et al. 2015). Gemäß Herstellerangaben waren anti-EA-p54-IgG-Ak 14 Wochen nach Infektion noch einfach positiv und elf Monate danach negativ. Dies lässt sich mit der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt vergleichen, da sich vergleichbare Zeitpunkte in der eigenen Studie nicht vorgesehen waren (MIKROGEN 2019). Es lässt sich jedoch auch in der eigenen Arbeit ein Rückgang von 9/44 Patienten (20,45 %) mit einfach positivem Befund an T1 zu 8/43 Patienten (18,60 %) mit einfach positivem Befund an T6 beobachten.

Anti-EA-p138-IgG-Ak zeigten sich gemäß Herstellerangaben typischerweise vier Wochen bis 14 Wochen nach Symptombeginn noch doppelt und nach elf Monaten einfach positiv (MIKROGEN 2019). Eine rückläufige Rate der Patienten mit doppelt positivem Ergebnis für anti-EA-p138-IgG-Ak konnte in der eigenen Arbeit ebenfalls beobachtet werden. So zeigte sich bei 9/44 Patienten (20,45 %) ein doppelt positives Ergebnis an T1 und bei 4/43 Patienten (9,30 %) an T6. Dieser Trend zeigte sich jedoch nicht in Bezug auf die Patienten mit einfach positivem Ergebnis für anti-EA-p138-IgG-Ak. Diesen Befund hatten 5/44 Patienten (11,36 %) an T1 und 16/43 Patienten (37,21 %) an T6. An dieser Stelle ist erneut die nur eingeschränkte Vergleichbarkeit der Messzeitpunkte der eigenen Studie mit denen der Herstellerangaben zu berücksichtigen.

Von den insgesamt 10/43 Patienten (23,26 %) mit dreifach oder zweifach positiver anti-EA-p54-IgG-Ak-Antwort an T6 hatte ein Patient (1/10; 10 %) gleichzeitig eine positive anti-IgM-Ak-Antwort im ELISA. Dieser Patient und zwei weitere, also insgesamt 3/10 Patienten (30 %) hatten zudem eine positive Viruslast in der Zellfraktion. Ein Patient von jenen mit positiver Viruslast war zusätzlich durch das Vorliegen von Fatigue und Lymphadenopathie noch symptomatisch. Umgekehrt lässt sich feststellen, dass die Persistenz von EA-IgG an T6 nicht zwingend mit IM-Symptomen einhergeht. So waren von den 26 Patienten mit mindestens einfach positivem Befund für EA p54 und/oder EA p138 an T6 23/26 Patienten (88,46 %) an T6 symptomfrei.

### **IgG-Ak gegen VCA p18 und p23:**

Vorbeschrieben ist eine vor der anti-p18-IgG-Ak-Antwort auftretende anti-p23-IgG-Ak-Antwort, wobei gemäß Hersteller anti-p23-IgG-Ak als zweifach positives Ergebnis bereits eine Woche nach Symptombeginn und anti-p18-IgG-Ak als einfach positives Ergebnis acht Wochen nach Infektionsbeginn zu erwarten sind. Ab 14 Wochen kann laut Herstellerangaben mit einer doppelt positiven Reaktion auf beide Antigene gerechnet werden, welche andauert (MIKROGEN 2019).

In der vorliegenden Arbeit ließ sich für p23 an TR nur bei 6/47 (12,77 %) Patienten eine doppelt positive Ak-Antwort nachweisen, an T1 bei nur 4/44 Patienten (9,09 %) sowie an T6 bei 24/43 Patienten (55,81 %) mit insgesamt 42/43 der zu diesem Zeitpunkt positiv befundeten Patienten (97,67 %; siehe *Abschnitt 4.4.1.4*). Die hier dargestellten Ergebnisse bilden also die typische Reihenfolge der Ak-Antwort mit Auftreten im Laufe der Infektion ab, wobei der Rückgang der positiven Ergebnisse an T1 nicht ganz eindeutig erklärt, aber evtl. der geringen Datenmenge oder Ungenauigkeiten durch Nachbestimmung aus asservierten Proben geschuldet ist. Evtl. werden die Ak auch durch hohe Antigenmengen abgefangen.



Die im Vergleich zu p23 verzögerte IgG-Ak-Antwort auf p18 ließ sich auch in der vorliegenden Arbeit nachweisen, da an TR im Vergleich zu insgesamt 15/47 Patienten (31,92 %) mit positivem Ergebnis bei p23 nur 4/47 Patienten (8,51 %) einen positiven Befund für p18 zeigten. Ausnahmen fanden sich bei Patient 2 und 29, wo bereits an TR eine positive Ak-Antwort gegen p18 ohne nachweisliche Antwort gegen p23 zu messen war. Bei den Patienten 10 und 30 fand sich eine grenzwertige Ak-Antwort gegen p18 ohne nachweisliche Antwort gegen p23. Bei Patient 45 zeigte sich eine positive anti-p18-IgG-Ak-Antwort bei allenfalls grenzwertiger anti-p23-IgG-Ak-Antwort (siehe *Tabelle 4.13*). Bei diesen Patienten fand sich kein einheitliches Kriterium als Ursache für die ungewöhnliche Befundkonstellation wie etwa eine verlängerte Rekrutierungslatenz. Dies verdeutlicht erneut die Notwendigkeit, die Befunde in Zusammenschau aller verfügbaren diagnostischen Mittel zu interpretieren. An T6 ergab sich der zu erwartende zweifach positive Befund bei 25/43 Patienten (58,14 %) und repräsentiert damit die bereits beschriebene Relevanz als Marker für eine länger zurückliegende Primärinfektion, insbesondere bei fehlender anti-EBNA-1-IgG-Ak-Antwort (MIKROGEN 2019).

### **IgG-Ak gegen EBNA-1:**

Eine positive IgG-Ak-Antwort auf das latente Antigen EBNA-1 im ELISA ist meist erst drei Monate oder später nach Krankheitsbeginn bzw. laut Herstellerangaben des hier verwendeten Immunoblots elf Monate nach Symptombeginn zu erwarten (Balfour et al. 2015, MIKROGEN 2019). Dies deckt sich mit den hier dargestellten Ergebnissen: An TR ließ sich im EBV-Immunoblot bei keinem der untersuchten Patienten eine positive, an T1 bei 2/44 Patienten (4,55 %) allenfalls eine grenzwertig positive IgG-Ak-Antwort gegen EBNA-1 feststellen; an T6 zeigte sich jedoch eine positive Antwort bei insgesamt 29/43 Patienten (67,44 %) der Patienten. Zusätzlich ergab sich bei 6/43 Patienten (13,95 %) ein grenzwertiger Befund an T6 (siehe *Abschnitte 4.4.1.5*). Die Sensitivität des Nachweises der IgG-Ak-Antwort gegen EBNA-1 an T6 im Immunoblot (35/43 Patienten [81,40 %]) ist damit im Vergleich zu der an T6 im ELISA (37/43 Patienten [86,05 %]) als etwas geringer einzustufen. Ein ähnlicher Trend zeigt sich auch an TR bei keinem Patienten mit positivem oder grenzwertigem Befund im Immunoblot gegenüber 3/50 Patienten (6 %) mit positivem oder grenzwertigem Befund im ELISA sowie an T1 bei 2/44 Patienten (4,55 %) mit einem grenzwertigen Befund im Immunoblot gegenüber 3/44 Patienten (6,82 %) mit positivem oder grenzwertigem Befund im ELISA.

Es ist im Verlauf gemäß Literatur bei weiteren Patienten ein positives Ergebnis zu erwarten, weswegen weitere Untersuchungen über den Zeitpunkt T6 hinaus von Interesse wären. Als Erklärung wurde eine verzögerte CD4<sup>+</sup> T-Zell-Antwort postuliert (Long et al. 2013).

Insgesamt konnte, mit den angeführten Einschränkungen, der typische Verlauf der anti-EBNA-1-Ak-Antwort im Kontext des symptomatischen EBV-Primärinfektionsverlaufs weitgehend bestätigt werden. Der EBV-Immunoblot stellt in Zweifelsfällen ein wichtiges zusätzliches diagnostisches Werkzeug für eine exakte Aussage über das Infektionsstadium dar. Eine großzügigere Anwendung im klinischen Alltag ist daher zu empfehlen, um Fehldiagnosen zu vermeiden.

## EBV-PCR

Bei der ersten Studienuntersuchung (TR) zeigten 42/45 Patienten (93,33 %) bei der EBV-PCR-Diagnostik zur Virusbestimmung in der ZF ein positives Ergebnis. Die EBV-PCR-Diagnostik aus dem Plasma ergab an TR interessanterweise bei nur 17/47 Patienten (36,17 %) ein positives Ergebnis (siehe *Abschnitte 4.4.2.1 und 4.4.2.2*).

Bei den 16/50 Patienten (32 %), die innerhalb einer Woche nach Symptombeginn rekrutiert wurden, lag die Viruslast in der ZF im Mittel bei  $275,32 \pm 275,25$  IU/ $10^5$ , im Plasma bei  $1781,80 \pm 2522,30$  IU/ml. Die 19/50 Patienten (38 %), die in der zweiten Woche rekrutiert wurden, zeigten eine durchschnittliche Viruslast mit  $148,57 \pm 236,00$  IU/ $10^5$  in der ZF sowie  $670,56 \pm 1700,47$  IU/ml im Plasma. Bei den 10/50 Patienten (20 %), die in der dritten Woche rekrutiert wurden, ergab sich eine mittlere Viruslast mit  $342,44 \pm 588,61$  IU/ $10^5$  in der ZF und  $978,89 \pm 1699,49$  IU/ml im Plasma.

In einer prospektiven amerikanischen Studie gelang der Virusnachweis in der ZF bei 16 untersuchten Patienten im Mittel bis 96,5 Tage nach Symptombeginn (Balfour et al. 2013).

Im Plasma gelang der Nachweis in der amerikanischen Studie bei 42 von 66 untersuchten Patienten (63,64 %), allerdings war EBV bei 26 dieser 42 Patienten (61,90 %) nur weniger als eine Woche lang nachweisbar (Balfour et al. 2013). Im Gegensatz zu dieser Studie war in den eigenen Analysen an TR nur bei 17/47 (36,17 %) Patienten EBV-DNA im Plasma nachweisbar, was am ehesten durch die teilweise Rekrutierung später als eine Woche nach Symptombeginn erklärt werden konnte (siehe *Abbildung 4.4*).

In der vorliegenden Arbeit zeigten fast alle Patienten EBV-DNA in der ZF, wobei der Anteil mit 20/43 Patienten (46,51 %) an T1 (44,19 %) und 15/43 Patienten (34,88 %) an T6 erwartungsgemäß zurückging (siehe *Abschnitt 4.4.2.1*).

Im Plasma war sowohl an T1 als auch an T6 bei keinem der eigenen Patienten mehr EBV im Plasma nachweisbar. Damit kommt diesem diagnostischen Mittel eine besondere Bedeutung insbesondere in der Frühphase der Infektion zu.

Dass das Virus über einen längeren Zeitraum vor allem in der Zellfraktion nachweisbar bleibt, lässt sich mit der persistierenden Zirkulation einiger latent infizierter B-Zellen gut erklären (Rickinson 2014), während die Virusreplikation und somit Verteilung im Plasma erwartungsgemäß mit Abklingen der akuten Infektion abnimmt.

Weiterhin diagnostisch hilfreich (insbesondere bei Immunsupprimierten) kann die Bestimmung von EBV-DNA im Mund-/Rachenspülwasser sein, da das Virus hier mit höheren Titern und länger nachweislich bleibt. Deshalb wurde diese Untersuchung in nachfolgenden IMMUC-Folgestudie zusätzlich berücksichtigt. In der IMMUC-Gesamtstudie können damit noch präzisere Aussagen bezüglich des Infektionsstatus getroffen werden. Für die klinische Diagnostik zu berücksichtigen ist allerdings, dass der positive nachweis von Virus allein nicht auf eine frische Infektion schließen lässt und somit die EBV-PCR stets möglichst im Zusammenhang mit der Serologie betrachtet werden muss.

## 5.4 Altersverteilung der IM

In der Literatur ist vorbeschrieben, dass sich die Hälfte der Bevölkerung im Alter zwischen ein und fünf Jahren mit EBV infiziert (Luzuriaga et al. 2010). Insgesamt zeigt sich ein Altersgipfel der IM aber erst später zwischen 15 und 24 Jahren in den USA (Luzuriaga et al. 2010, Vouloumanou et al. 2012) und zwischen 15 und 20 Jahren in Deutschland (Destatis 2017).

Auch in der vorliegenden Arbeit errechnete sich ein Altersgipfel zwischen 15 und 20 Jahren mit einem Anteil von 32 % der Patienten bzw. zwischen 15 und 24 Jahren mit einem Anteil von 38 % (siehe Abbildung 4.10). Ein zweiter Altersgipfel von Patienten zwischen fünf und neun Jahren zeigt sich mit einem Anteil von ebenfalls 32 %.

In der hier vorgestellten Arbeit wurden insgesamt sieben Patienten (14 % der Studienpatienten) im Alter von ein bis fünf Jahren rekrutiert (siehe *Abbildung 4.6*). Es war bemerkenswert, dass mehr als 10 % der rekrutierten symptomatischen Patienten fünf Jahre alt oder jünger waren und davon 2/7 (28,57 %) schwer betroffen waren (siehe *Tabelle 4.29*).

Allgemein geht man davon aus, dass die EBV-Primärinfektion bei jungen Kindern meist asymptomatisch oder oligosymptomatisch verläuft (Sawyer et al. 1971, Krabbe et al. 1981, Luzuriaga et al. 2010). Eventuell wird der Anteil der jungen Patienten unterschätzt, weil sie eher kein nachweisliches anti-EBV-IgM (Krabbe et al. 1981) zeigen und bei fehlender serologischer Verlaufskontrolle eher ein unspezifischer Infekt als eine EBV-Infektion diagnostiziert wird.

Ein Grund für den höheren Anteil junger Kinder in der eigenen Studie könnte somit die sehr genaue virologische Diagnostik mittels EBV-Immunoblot und EBV-PCR inklusive Verlaufskontrollen sein. Dadurch wurde auch bei Patienten mit unspezifischem klinischen Erscheinungsbild, das bei Patienten in dieser Altersgruppe häufig beobachtet wird (Krabbe et al. 1981, Luzuriaga et al. 2010, Hocqueloux et al. 2015) und oft nicht genau abgeklärt wird, eine EBV-Primärinfektion diagnostiziert.

Interessanterweise fanden sich bei den Patienten im Alter zwischen einem Jahr und neun Jahren 7/20 (35 %) mit langwierigen Beschwerden (mindestens ein moderates Symptom an T1 und/oder mindestens ein mildes Symptom an T6 [ $\geq$  pII]) und/oder schweren Verläufen (mindestens ein schweres [s3] oder sehr schweres Symptom [s4]; siehe *Tabelle 4.29*). Diese Kriterien waren bei denen im Alter von zehn Jahren oder älter dagegen nur bei 5/30 Patienten (16,67 %) erfüllt.

Von den Patienten im Alter zwischen einem Jahr und neun Jahren hatten zwar 5/20 (25 %) Fallstricke in der virologischen Diagnostik an TR (z.B. positive anti-EBNA-1-IgG-Ak im ELISA (Patient 12), negative anti-VCA-IgM-Ak (Patient 33) oder grenzwertige bzw. positive anti-p18-IgG-Ak im EBV-Immunoblot (Patienten 30, 44 und 49; siehe *Tabelle 4.13*). Mit 15/20 Patienten (75 %) hatte jedoch die überwiegende Mehrheit einen wegweisenden serologischen Befund an TR.

Darüber hinaus ist vorbeschrieben, dass bei einem kleineren Teil der Fälle die EBV-Primärinfektion in der zweiten Lebensdekade erfolgt, bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen aber häufig (74-79%) mit einer IM einhergeht, während bei Kindern vor allem eine asymptomatische Serokonversion oder unspezifische grippeähnliche Symptome beobachtet werden (Sawyer et al. 1971, Krabbe et al. 1981, Luzuriaga et al. 2010, Balfour et al. 2013, Jayasooriya et al. 2015, Grimm et al. 2016).

Passend zu den publizierten Beobachtungen bei älteren Minderjährigen und jungen Erwachsenen waren auch in der vorliegenden Studie 26/50 (52 %) Patienten zwischen zehn und 19 Jahre alt und somit in der zweiten Lebensdekade. Im Vergleich dazu wurden nur 20/50 (40 %) im Alter zwischen einem Jahr und neun Jahren rekrutiert (siehe *Abbildung 4.7*).

Insgesamt existiert bisher wenig Literatur zur Altersverteilung bei symptomatischen EBV-Primärinfektionen, insbesondere bei sehr jungen Patienten. So blieb in einer prospektiven amerikanischen Studie, bei der nur Patienten zwischen sechs und 19 Jahren rekrutiert wurden, die Altersgruppe bis fünf Jahre unberücksichtigt (Balfour et al. 2013). In weiteren Studien wurde nur die Altersspanne/der Altersdurchschnitt der IM-Studienkohorte angegeben, sodass nichts über den Anteil der Jüngeren im Vergleich zu den älteren Studienteilnehmern ausgesagt werden kann (Hocqueloux et al. 2015), oder es wurde nur die Altersverteilung der Durchseuchung gemessen an der EBV-Antikörper-Prävalenz bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen untersucht (Condon et al. 2014). Die IMMUC-Studie stellt somit wichtige klinische Daten zur IM bei der jungen Altersgruppe bereit.

Als Ursache für die eher spätere EBV-Primärinfektion in entwickelten Ländern werden neben genetischen Faktoren die verbesserten hygienischen Verhältnisse und andere Lebensgewohnheiten im familiären Umfeld angeführt (Balfour et al. 2013, Condon et al. 2014). In der Literatur zeigt sich eine Abhängigkeit der EBV-Prävalenz von sozioökonomischem Status, Ethnie und geographischer Verteilung (de-The et al. 1975, Venkitaraman et al. 1985, Balfour et al. 2013). Im Vergleich zu US-amerikanischen Studien mit Rekrutierung von Patienten unterschiedlicher Ethnien wie beispielsweise hispanischer Abstammung wurden in dieser IMMUC-Pilotstudie hauptsächlich Patienten kaukasischer Abstammung (90 %) und keine Patienten nicht-kaukasischer Abstammung rekrutiert (siehe *Tabelle 4.12*). Die fünf Patienten gemischt kaukasisch-nicht-kaukasischer bzw. unklarer Abstammung (10 %) stellen eine heterogene Gruppe dar, die sich nicht zur Bewertung des Zusammenhangs von ethnischer Zugehörigkeit und Auftreten von EBV-Primärinfektionen eignet. Da die IMMUC-Studie jedoch nur das Auftreten der symptomatischen Fälle erfasste und keine Daten zur allgemeinen Prävalenz der Durchseuchung innerhalb der Bevölkerung, kann zu letzterer keine Aussage getroffen werden.

Als möglicher Hinweis auf den sozioökonomischen Status der Patienten wurde in der eigenen Studie der Versicherungsstatus abgebildet, wobei eine private Krankenversicherung als eher mit einem höheren Sozialstatus assoziiert gewertet wurde. Es zeigte sich in der vorliegenden Arbeit mit einem Altersdurchschnitt von  $11,58 \pm 5,73$  Jahren bei gesetzlich Versicherten ( $n = 40$ ) ein geringerer Altersdurchschnitt als bei privat versicherten Patienten ( $n = 10$ ) mit  $14,40 \pm 5,99$  Jahren (siehe *Abschnitt 4.2.3*), was mit aller Vorsicht zu der Annahme passen könnte, dass sich die Durchseuchung und damit auch die IM bei eher niedrigerem Sozialstatus eventuell in jüngeren Jahren manifestiert. Da jedoch keine Daten zu den genauen Lebensumständen der Patienten inklusive hygienischer Verhältnisse und Einkommen der Eltern vorliegen, ist die Beurteilung dieses Zusammenhangs nicht zuverlässig möglich.

## 5.5 Klinisches Bild der IM

### 5.5.1 Klinische Symptomatik

Eine EBV-Primärinfektion stellt sich nach Infektion über infizierten Speichel und einer Inkubationszeit von 30 bis 50 Tagen klinisch typischerweise mit Abgeschlagenheit, Fieber, zervikaler Lymphadenopathie und Tonsillopharyngitis dar (Topp et al. 2015). Während über den Zeitpunkt der Infektion und damit zur Inkubationszeit in dieser Studie keine Aussage getroffen werden kann, konnten die beschriebenen klassischen Symptome bei einem Großteil der Patienten nachgewiesen werden: Am Zeitpunkt TR zeigten 39 Patienten (78 %) Lymphadenopathie, 37 Patienten (74 %) Abgeschlagenheit, 36 Patienten (72 %) Tonsillopharyngitis und zehn Patienten (20,83 %) mindestens  $38,5^{\circ}\text{C}$  Fieber (siehe

*Tabelle 4.18*). Über den gesamten Studienzeitraum inkl. T1 und T6 entwickelten insgesamt 48 Patienten (96 %) Abgeschlagenheit, 45 Patienten (90 %) Lymphadenopathie, 44 Patienten (88 %) Tonsillopharyngitis und 38 Patienten (76 %) mindestens 38,5 °C Fieber (siehe *Tabelle 4.14*). Somit war Abgeschlagenheit (Fatigue) insgesamt das häufigste Symptom.

### **Abgeschlagenheit**

Zur Abgeschlagenheit sind Anteile von 95 % der untersuchten IM-Patienten (Balfour et al. 2005), von 40,3 % (mindestens 15 Jahre alte Patienten) bzw. 35,1 % (Patienten jünger als 15 Jahre) (Hocqueloux et al. 2015) sowie von 100 % (Grimm et al. 2016) publiziert. Erstere und letztere Veröffentlichung liefern Ergebnisse, die dem Anteil von 96 % in der hier vorgelegten Arbeit am nächsten kommen. An dieser Stelle ist zu beachten, dass Abgeschlagenheit ein subjektives Symptom darstellt, welches trotz objektiv angewandter Frageschemata je nach Untersucher und Befragtem somit nur eingeschränkt quantifizierbar ist. Die Nähe der hier dargelegten Daten zu zwei der erwähnten Studien unterstreicht jedoch die Validität der erhobenen Daten sowie die Bedeutung der Abgeschlagenheit als ermitteltes Symptom bei fast allen IM-Patienten.

### **Lymphadenopathie**

Zur Häufigkeit der Lymphadenopathie bei IM finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Ein Anteil von 95 % mit anteriorer zervikaler Lymphadenopathie wurde für Patienten berichtet, die innerhalb der ersten zehn Tage nach Symptombeginn untersucht worden waren (Balfour et al. 2005). Anteile von 85,40 % (Patienten mindestens 15 Jahre alt) bzw. 75 % (Patienten jünger als 15 Jahre) (Hocqueloux et al. 2015) sowie von 100 % (Grimm et al. 2016) finden sich in anderen Studien dokumentiert, die nur die prinzipielle Lokalisation am Hals angeben. Die zervikale anteriore Lymphadenopathie ist für die IM typisch (Ebell 2004, Macsween et al. 2010). Bei dem in der eigenen Arbeit ermittelten Anteil von 90 % der Patienten mit Lymphadenopathie wurden alle tastbaren Lokalisationen der Lymphknoten und deren Schmerzhaftigkeit berücksichtigt (siehe *Anhang 12.8* sowie *Abschnitt 4.5.2.3*). Allerdings wurden nicht alle Patienten zu Beginn der Symptomatik untersucht und die Lymphadenopathie war wahrscheinlich bei einigen Patienten an TR bereits rückläufig oder wieder in Remission. Es überrascht somit nicht, dass an TR nur bei 78 % der Patienten und an T1 nur noch bei 12,24% der Patienten (6/49) eine Lymphadenopathie festgestellt wurde (siehe *Tabellen 4.18 und 4.22*).

### **Tonsillopharyngitis**

In früheren Studien findet sich die Pharyngitis mit Anteilen von 100 % (Balfour et al. 2005) und 81,3 % (mindestens 15 Jahre alte Patienten) bzw. 77,7 % (Patienten jünger als 15 Jahre) (Hocqueloux et al. 2015) dokumentiert. Über Halsschmerzen hatten in einer anderen Studie 100 % der untersuchten Patienten berichtet (Grimm et al. 2016). In der vorliegenden Arbeit wurde unter dem Punkt „Tonsillopharyngitis“ im IMMUC-IM-Score neben Halsschmerzen auch eine sichtbare Tonsillitis gewertet und ein Anteil von 88 % ermittelt (siehe *Anhang 12.8* sowie *Abschnitt 4.5.2.3*). Aus den beiden erstgenannten Studien geht nicht eindeutig hervor, nach welchen Kriterien die Pharyngitis diagnostiziert wurde. Somit gestaltet sich ein Vergleich mit den eigenen Daten als problematisch. Die rasche Rückläufigkeit dieses akuten Symptoms bestätigt sich auch in der eigenen Studie mit nur noch 72 % Betroffenen an TR (72%) und 6,12 % (3/49) an T1 (siehe *Tabellen 4.18 und 4.22*).

### **Fieber**

In einer früheren Veröffentlichung ist ein Anteil von 30 % der Patienten mit Fieber über 37,8 °C zu finden und damit ein deutlich geringerer Anteil als in den hier vorliegenden Untersuchungen (Balfour et al. 2005). Dahingegen zeigte eine andere Studie Fieber über 38 °C bei 88,2 % der Patienten im Alter von mindestens 15 Jahren und bei 93,9 % der Patienten unter 15 Jahren (Hocqueloux et al. 2015) sowie 73 % der untersuchten Patienten bei einer weiteren Studie, ohne dass hierbei jedoch eine genaue Angabe der Temperatur erfolgte (Grimm et al. 2016). Letztere kommt somit den hier vorgestellten Ergebnissen am nächsten. Diese Abweichungen lassen sich zum einen durch die unterschiedlichen Definitionen des Fiebers (Höhe, Messmethode) erklären. In der IMMUC-Studie wurde die Messlokalisierung erfragt und die berichtete Temperatur gegebenenfalls bezogen auf den Goldstandard der rektalen Messung korrigiert (siehe *Anhang 12.9*). Möglicherweise wurde in anderen Studien nicht auf die gleiche Art und Weise verfahren. Ferner ist zu bedenken, dass bei den berichteten Messungen in der IMMUC-Studie unterschiedliche Messgeräte abhängig vom Behandlungsort verwendet wurden.

### **Splenomegalie**

Die Splenomegalie, welche typischerweise zwei Wochen nach klinischem Beginn auftritt und sich in der Regel nach vier bis sechs Wochen wieder zurückgebildet hat (Dommerby et al. 1986, Hosey et al. 2008), trat an TR bei 28 Patienten (62,22 %) auf (siehe *Tabelle 4.18*). An T1 war noch bei 12 Patienten (27,27 %) eine Splenomegalie feststellbar (siehe *Tabelle 4.22*). Auch wenn die sonographische Untersuchung der Milz an T6 nicht im regulären Studienplan enthalten war, wurde bei protrahierter Splenomegalie eine Verlaufskontrolle angeboten (siehe *Abschnitt 3.3.3*) und am Zeitpunkt T6 noch bei zwei Patienten (25 %) eine Splenomegalie festgestellt (siehe *Tabelle 4.19*). Alle an T6 untersuchten Patienten wiesen in der Vorgeschichte eine protrahiert vergrößerte Milz auf. Es kann jedoch mangels Vorbefunden nicht ausgeschlossen werden, dass die Splenomegalie bereits vor der IM bestand und andere Ursachen verantwortlich waren. Der Rückgang der Splenomegalie innerhalb von vier bis sechs Wochen bei dem Großteil der Patienten konnte durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden.

Über den gesamten Studienzeitraum konnte bei 32 Patienten (64 %) eine Splenomegalie festgestellt werden (siehe *Tabelle 4.26*). In früheren publizierten Studien finden sich im Vergleich zu anderen Symptomen weniger häufig Daten zur Splenomegalie. In einer prospektiven Studie zur IM ist ein Anteil von insgesamt 31,90 % (mindestens 15 Jahre alten Patienten) bzw. von 10,10 % (Patienten unter 15 Jahren) mit Splenomegalie publiziert (Hocqueloux et al. 2015). Einen initial mit 8 % noch geringeren Anteil an Patienten mit Splenomegalie und mit 3 % fast vollständigen Rückgang nach ca. 4 Wochen zeigte eine andere Studie (Rea et al. 2001). Eine andere Studie beschreibt die Splenomegalie als Symptom bei 53,3 % der untersuchten IM-Patienten (Grotto et al. 2003). Aus diesen Arbeiten geht jedoch nicht hervor, ob der Befund mittels Sonographie oder Palpation erhoben wurde. Der deutlich höhere Anteil an Patienten mit Splenomegalie in der vorliegenden Arbeit ist vermutlich der sensitiven Diagnostik mit Ultraschall geschuldet. Es ist beschrieben, dass das Maximum der Milzvergrößerung in dem meisten Fällen zwei Wochen nach Symptombeginn erreicht ist, bis dreieinhalb Wochen andauern kann und in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von vier bis sechs Wochen nach Beginn der Symptomatik wieder zurückgeht (Hosey et al. 2008). Dies bestätigt die Bedeutung des Zeitpunkts T1 vier Wochen nach  $T_{\text{onset}}$  in der vorliegenden Studie zur Verlaufskontrolle der Splenomegalie. In der Literatur lässt sich zur Prävention einer Milzruptur eine Empfehlung zur Vermeidung von Sport (insbesondere von

Kontaktsport) bis einen Monat nach Symptombeginn finden (Foreman et al. 2005, Turner et al. 2008, Sylvester et al. 2019).

### **Sonstige klinische Symptome**

Weiterhin traten in der vorliegenden Kohorte sonstige Luftwegssymptome bei insgesamt 33 von 50 Patienten (66 %) auf (siehe *Tabelle 4.14*), welche auch in der Literatur als Symptome der oberen Atemwege mit einem fast identischen Vorkommen bei 65 % der Patienten beschrieben sind (Balfour et al. 2015). Ein Auftreten von Kopfschmerzen bei 50 % der Patienten ist publiziert (Balfour et al. 2015), was durch die vorgelegten Untersuchungen mit einem Anteil von 58 % (29 von 50) der Patienten reproduziert werden konnte (siehe *Abschnitt 4.5.2.7*). Ebenso stellen die in der vorliegenden Studie aufgetretenen Bauchschmerzen bei 19 von 50 Patienten (38 %) einen ähnlichen Anteil wie in einer früheren Arbeit (45 %) dar (Balfour et al. 2015). Weitere Symptome, die im Vergleich zu den oben genannten als weniger häufig beschrieben sind (Balfour et al. 2015), traten in der hier vorgestellten Studie ebenfalls seltener auf: So konnte ein Gesichtsoedem bei 15 von 50 Patienten (30 %), Bauchschmerzen bei acht von 50 Patienten (16 %), Übelkeit und/oder Erbrechen bei fünf Patienten (10 %) sowie Petechien bei einem Patienten (2 %) festgestellt werden. Ebenso zeigte sich bei drei Patienten (6 %) in der eigenen Arbeit das vorbeschriebene Exanthem nach Einnahme eines Aminopenicillins (Balfour et al. 2015) sowie bei sechs Patienten (12 %) ohne Einnahme eines Aminopenicillins (siehe *Abschnitt 4.5.2.7*).

### **5.5.2 Laborchemische Symptomatik**

Eine bereits in der Literatur als häufig mit IM assoziiert beschriebene CrP-Erhöhung (Vouloumanou et al. 2012) zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit bei 32 Patienten (64 %). Bei 9/50 Patienten (18 %) zeigte sich ein CrP-Wert von  $\geq 2,0$  mg/dl und damit eine für eine bakterielle Superinfektion suspekter Befund (Gendrel et al. 1999).

Weiterhin konnte über den gesamten Studienzeitraum bei insgesamt 31 Patienten (62 %) eine Erhöhung der Aminotransferasen ALAT und/oder ASAT festgestellt werden (siehe *Tabelle 4.15*). Die bei IM häufig auftretende Hepatitis (Topp et al. 2015, Zhang et al. 2018) war an TR noch bei 22 (44 %), an T1 noch bei 5 (11,36 %) und an T6 bei keinem Patienten mehr nachweisbar (siehe *Tabellen 4.23 und 4.26*). Die generelle Rückläufigkeit der Werte sprach dafür, dass nach Überwinden des Peaks keine Verlaufskontrollen mehr notwendig sind.

An TR zeigten sich für ALAT im Mittel Werte von  $127,78 \pm 152,79$  U/l mit einer Spanne von 8 bis 757 U/l. Bei ASAT ergab sich an TR ein Mittel von  $88,98 \pm 91,09$  U/l mit einer Spanne von 20 bis 453 U/l. In einer früheren Arbeit zeigten sich für ASAT mit einem Mittel von  $71,1 \pm 57,8$  U/l und einer Spanne von 13 bis 429 U/l vergleichbare Werte. Für ALAT ergab sich jedoch mit  $8,9 \pm 111,0$  ein deutlich geringerer Durchschnitt und eine deutlich weitere Spanne von 7 bis 12.248 U/l (Gao et al. 2011). Eine mögliche Erklärung ist, dass in der zitierten Studie speziell Kinder unter sechs Jahren eingeschlossen wurden und keine genauen Daten zur Altersverteilung der Patienten über sechs Jahren verfügbar sind. Bei jüngeren Patienten liegen die Normbereiche für ASAT und ALAT tendenziell in einem höheren Bereich (Ghoshal et al. 2003). Dies steht im Widerspruch zu dem deutlich niedrigeren Durchschnitt für

ALAT in der beschriebenen Studie. Darüber hinaus fällt auf, dass in der eigenen Arbeit keine extrem hohen Werte wie eine ALAT von 12.248 U/l beobachtet werden konnten (Gao et al. 2011).

Bei einer anderen Arbeit, in der eher ältere IM-Patienten rekrutiert wurden, liegen sowohl die Werte für ALAT mit einem Median von 50 U/l und einem unteren und oberen Quantil von 22 bzw. 107 U/l als auch für ASAT mit einem Median von 31 U/l und einem unteren und oberen Quantil von 19 bzw. 63 U/l in einem niedrigeren Bereich als in der eigenen Arbeit (Zhang et al. 2018). Es finden sich in der Veröffentlichung jedoch keine genauen Angaben zur Rekrutierungslatenz, sodass es möglich ist, dass die Messungen bereits einige Wochen nach Symptombeginn erfolgt sind und das Maximum der Aminotransferasen-Erhöhung bereits abgeklungen war.

In der vorgestellten Arbeit zeigte sich eine Thrombozytopenie bei 14 Patienten (28 %) sowie eine Anämie bei zwei Patienten (4 %); mindestens eine der beiden Laborauffälligkeiten hatten 15 Patienten (30 %). Dies deckt sich in etwa mit dem in der bisherigen Literatur beschriebenen Anteil von 25 - 50 % der IM-Patienten mit Thrombozytopenie und/oder Anämie.

Insgesamt wurden diese Veränderungen im Routinelabor bereits in früheren Arbeiten dargestellt (Clarke et al. 1964, Hammond et al. 1979, Shadduck et al. 1979, Luzuriaga et al. 2010, Vouloumanou et al. 2012, Dematapitiya et al. 2019); ihr Auftreten konnte durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden.

Bei 20 Patienten (40 %) zeigte sich eine Neutropenie, definiert als eine Neutrophilenzahl von 1500/ $\mu$ l oder niedriger. Während 13 Patienten (26 %) eine milde Neutropenie aufwiesen (1000-1500/ $\mu$ l), trat bei sechs Patienten (12 %) eine moderate (500-1000/ $\mu$ l) und bei einem Patienten (2 %) eine schwere Neutropenie (< 500/ $\mu$ l). In der Literatur ist eine transiente Verringerung der Neutrophilen-Zahlen auf 2.000 bis 3.000/ $\mu$ l bei 50 - 80 % der IM-Patienten beschrieben (Jenson 2000). Dies wurde jedoch in der vorgestellten Arbeit gemäß der allgemein gültigen Definition nicht als Neutropenie gewertet (Fioredda et al. 2011). Das Auftreten einer Neutropenie mit Neutrophilen-Zahlen von weniger als 1000/ $\mu$ l ist mit einer Häufigkeit von 3 % publiziert (Jenson 2000). Der weitaus höhere Anteil mit insgesamt sieben Patienten (14 %) mit moderater bis schwerer Neutropenie in der vorliegenden Studie zeigt, dass reaktive Neutropenien nach EBV-Primärinfektion häufig vorkommen und bestätigt die Empfehlung, im Falle einer Neutropenie bei sonst gesunden Personen zunächst eine reaktive Genese zu favorisieren und eine Verlaufskontrolle ggf. mit Analyse des EBV-Serostatus zu empfehlen. Eine Aufklärung bezüglich des erhöhten Risikos von bakteriellen Infektionen (Welte et al. 1996) und Handlungsanweisung im Falle von Fieber sollte allerdings erfolgen (DGPI et al. 2016). Auffällig war, dass der Anteil der Patienten mit Neutropenie von TR (n = 7; 24 %) auf 33,33 % (n = 7) im Zeitraum zwischen TR und T1 ansteigt. Interessanterweise bestand nur bei einem Patienten (2 %) die an TR aufgetretene Neutropenie bis T1 fort. Bei jeweils sechs Patienten (12 %) war entweder die an TR festgestellte Neutropenie an T1 nicht mehr nachweisbar oder hat sich bei einer normwertigen Neutrophilen-Zahl an TR erst an T1 manifestiert. In früheren Arbeiten ist das oft verzögerte Auftreten einer Neutropenie in den ersten beiden Wochen nach Symptombeginn beschrieben. Als Ursache postuliert wurde in älteren Arbeiten ein virus-induzierter Abfall der alkalischen Granulozytenphosphatase (AGP) (Carter 1966, Hammond et al. 1979). Eine neuere Hypothese geht davon aus, dass eine erhöhte Expression von Fas-Rezeptoren von Neutrophilen bei Patienten mit IM eine Rolle spielen könnte (Sato et al. 2000). Weitere translationale Untersuchungen sind notwendig, um die Dynamik der Neutropenie im Laufe der IM und ihre molekularen Ursachen genauer zu beleuchten. Die vorbeschriebene typische Lymphozytose bei IM (Papesch et al. 2001, Ebell 2004) konnte auch in den vorliegenden Untersuchungen bei 10/50 Patienten (20 %) nachgewiesen werden. Die Lymphozytose



gilt prinzipiell als wegweisendes Diagnosekriterium für eine EBV-IM (Luzuriaga et al. 2010). Der relativ geringe Anteil in der eigenen Arbeit ist am ehesten der relativ späten Rekrutierung einiger Patienten bezogen auf den Symptombeginn geschuldet (siehe *Abschnitt 4.1.4*).

### 5.5.3 Protraktion

Bereits in früheren Studien waren protrahierte IM-Verläufe mit Symptompersistenz über einen Zeitraum von sechs Monaten oder länger dargelegt worden. So hatten neben anderen weniger häufigen persistierenden Symptomen 16 % der Patienten sechs Monate nach Erstvorstellung noch Kopfschmerzen, 13 % Fatigue und jeweils 11 % Halsschmerzen bzw. Muskelschmerzen (Rea et al. 2001). An anderer Stelle wurde die Persistenz von Fatigue bei 1/21 der untersuchten männlichen Patienten (4,76 %) und 10/29 der untersuchten weiblichen Patienten (34,48 %) länger als 180 Tage nach IM-Diagnosestellung beschrieben (Macswen et al. 2010). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte eine Persistenz bis T6 gezeigt werden. So bestanden an T6 bei 6/47 Patienten (12,77 %) noch eine Abgeschlagenheit, bei 3/47 Patienten (6,38 %) eine ausgeprägtere Lymphknotenschwellung als vor der IM, bei 2/8 (25 %) diesbezüglich untersuchten Patienten an T6 noch eine Splenomegalie sowie bei jeweils einem Patienten eine behandlungsbedürftige HLH (1/41; 2,44 %), ein Gesichtsoedem (1/47; 2,13 %), gastrointestinale Symptome (1/47; 2,13 %), neurologische Symptome im Sinne von Kopfschmerzen (1/47; 2,13 %) oder muskuloskelettale Symptome im Sinne von Gliederschmerzen (1/47; 2,13 %) (siehe *Tabelle 4.26*). Diese Ergebnisse unterscheiden sich somit von der zitierten Vorgängerstudie, bei der sechs Monate nach Symptombeginn Kopfschmerzen mit 16 % deutlich häufiger auftraten und Abgeschlagenheit bezogen auf die Häufigkeit nur die zweite Stelle einnahm, allerdings mit ähnlicher Häufigkeit (13 %) wie in der eigenen Studie (Rea et al. 2001). Bei Patienten mit protrahierter Abgeschlagenheit und funktioneller Einschränkung ist ein CFS abzuklären (siehe *Abschnitt 1.4.2*). In der eigenen Arbeitsgruppe werden Biomarker und Risikofaktoren des CFS nach EBV-IM in der *MUC-CFS-Studie* näher untersucht.

### 5.5.4 Komplikationen

Als potentiell lebensbedrohliche und nicht seltene Komplikation mit Häufigkeit von 0,1 bis 1 % der IM-Fälle ist die Milzruptur in der Literatur beschrieben (Smith et al. 1946, Foreman et al. 2005). In der eigenen Arbeit fand sich einer von 50 Patienten (2 %) mit Milzruptur, was die relativ hohe Prävalenz dieser Komplikation eher bestätigte (siehe *Tabelle 4.14*), verbunden mit der Notwendigkeit einer Beratung zur Wiederaufnahme von Sport und gegebenenfalls vorangehenden sonografischen Verlaufskontrollen (siehe *Abschnitt 5.5.1*)

Obwohl bei 2/50 Patienten (4 %) Rhonchopathie bzw. obere Atemwegsobstruktion aufgrund Tonsillopharyngitis auftrat und bei 5/50 Patienten (10 %) Steroide aufgrund einer Tonsillopharyngitis eingesetzt wurden (siehe *Abschnitt 4.5.2.7*), kam es bei keinem Patienten zu der in der Literatur mit einer Häufigkeit von 1 % der IM-Fälle beschriebenen Verlegung der oberen Atemwege und daraus resultierender Atemnot (Wolfe et al. 1980, Jenson 2000, Luzuriaga et al. 2010).

Nicht aufgetreten waren in der eigenen kleinen Kohorte die vorbeschriebenen IM-assoziierten Komplikationen in Form von Leberversagen, Karditis oder Thromboembolie (Harries et al. 1968, Tazawa et al. 1993, Papesch et al. 2001, Mashav et al. 2008). Allerdings konnten andere IM-assoziierte

Komplikationen in den vorliegenden Untersuchungen beobachtet werden: Bei einem Patienten wurde eine IM-assoziierte Encephalitis diagnostiziert, welche als mögliche Komplikation auch schon in früheren Studien publiziert worden war (Bernstein et al. 1950, Kennard et al. 1981, Connelly et al. 1994). Dort ist eine Häufigkeit von 5 - 25 % für eine EBV-Infektion als Ursache einer viralen Encephalitis angegeben (Kennard et al. 1981, Connelly et al. 1994). Aktuell sind jedoch keine Zahlen zur Häufigkeit einer Encephalitis bei EBV-Primärinfektion verfügbar, sodass ein direkter Vergleich mit der eigenen Arbeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich ist.

Zudem trat bei einem Patienten der Studienkohorte eine EBV-assoziierte HLH auf (siehe *Abschnitt 1.4.2*). Bemerkenswert ist hier ein Japan-Aufenthalt kurz vor Beginn der Symptomatik, so dass gegebenenfalls auch ein besonders aggressiver asiatischer Virusstamm als Auslöser vermutet werden konnte, alternativ oder in Kombination auch ein möglicher PID. Da bereits verschiedene PIDs mit der Entwicklung schwerer IM-Verläufe in Verbindung gebracht werden konnten (siehe *Abschnitt 1.4.2*), erfolgte im Rahmen der vorliegenden Studie eine Exomanalyse im Immundefekt-Labor des Dr. von Haunerschen Kinderspitals unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Fabian Hauck. Allerdings ergab sich hier kein Hinweis auf eine monogenetische Ursache des schweren Verlaufs, was erstere nicht ausschließt.

Bei diesem Patienten trat außerdem eine Ferritin-Erhöhung bis maximal 5588 ng/ml auf. Insgesamt konnte bei 22 Patienten (44 %) eine Hyperferritinämie festgestellt werden. Erwähnenswert ist, dass sich bei zwei weiteren Patienten, also bei insgesamt 3/50 (6 %), eine Erhöhung von Ferritin  $\geq 500$  ng/ml zeigte, womit dadurch bereits ein HLH-Diagnosekriterium erfüllt war (DGHO 2020). Dies unterstreicht die Bedeutung von Ferritin als wichtiger Inflammationsmarker bei der IM sowie in Hinblick auf die weiterführende Diagnostik bezüglich HLH.

In der eigenen Kohorte wurden 21/50 (42 %) Patienten wegen der IM hospitalisiert. Zu Deutschland gibt es keine zuverlässigen Angaben. Es sind Zahlen zu 8.593 stationär behandelten Fällen einer Mononukleose durch Gamma-Herpes-Viren (ICD-10 B27.0) in Deutschland im Jahr 2016 veröffentlicht (Destatis 2017). Außerdem ist eine Zahl von 119 stationären Fällen in Münchner Kliniken dokumentiert (LfStat 2012). Anzunehmen ist, dass in der eigenen Kohorte durch den Standort der Studienzentrale in der Kinderklinik Schwabing ein Bias pro Hospitalisierung gegeben und dieser Anteil nicht repräsentativ ist. Zusätzlich könnte auch eine höhere Bereitschaft zur Studienteilnahme bei schwererem Krankheitsverlauf könnte den hohen Anteil erklären.

Auch in anderen internationalen Studien gibt es zum Teil keine genauen Angaben zur Hospitalisierungsrate. Eine frühere Arbeit beschreibt, dass es bei keinem der rekrutierten IM-Patienten zu einer Hospitalisierung kam (Rea et al. 2001). Demgegenüber steht eine publizierte Hospitalisierungsrate von 71 % bei Patienten mit IM, die damit deutlich über der eigenen Arbeit liegt (Hocqueloux et al. 2015). Eine Erklärung der Unterschiede könnte sein, dass die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Altersgruppe auf die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung Einfluss nimmt. So zeigt die klinische Praxis, dass eine stationäre Aufnahme etwa wegen Nahrungsverweigerung bei jungen Betroffenen mit ausgeprägter Tonsillitis nicht selten ist. Dies wird auch durch die deutliche Repräsentation von jüngeren Patienten in der eigenen Studie unterstrichen (siehe *Abschnitt 5.4*). In einer früheren Arbeit war die Gruppe der Ein- bis Zweijährigen diejenige mit der höchsten Hospitalisierungsrate (27 %) bei akuter EBV-Infektion (Topp et al. 2015). Auch in der vorliegenden Arbeit wurden zehn der 20 rekrutierten Patienten (50 %) zwischen einem Jahr und neun Jahren hospitalisiert. Dadurch war häufig eine Rekrutierung aus dem stationären Setting, z.B. in der

Kinderklinik Schwabing möglich, was zusätzlich ein Grund für die relative Erhöhung des Anteils der Patienten aus dieser Altersgruppe sein könnte.

## **5.6 IM-Score als diagnostisches Werkzeug in klinischer Routine und Forschung**

Als besonderes Merkmal der vorliegenden Arbeit wurde der IMMUC-IM-Score entwickelt, der in dieser differenzierten Form bisher in keiner anderen Studie ähnlich zur Anwendung kam.

Ein Score aus einer vorangehenden Arbeit erfasst die Symptome Halsschmerzen, schmerzhafte Lymphknoten, Fieber, ausgeprägtes Schlafbedürfnis, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Schwindel, Gelenkschmerzen, Husten und Hautausschlag auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (extrem). Zusätzlich wird Fatigue während der ersten zwei Wochen der Erkrankung und zum aktuellen Zeitpunkt erfasst (Buchwald et al. 2000).

Eine weitere Publikation beschreibt die Anwendung eines SOI-(Severity of illness) Scores, bei dem die Symptome Halsschmerzen, zervikale Lymphadenopathie, Fieber, Fatigue und Limitierung der physischen Aktivität Einzug finden. Die Schwere der Symptomatik wird auf einer Skala von 0 (asymptomatisch) bis 6 (schwer betroffen) angegeben (Balfour et al. 2013).

In einer anderen früheren Arbeit wurde ein Score angewandt, mithilfe dessen die Ausprägung von elf klinischen Symptomen (Abgeschlagenheit, Halsschmerzen, schmerzhafte Lymphknoten, Fieber, Somnolenz, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schwindel, Gelenkschmerzen, Husten und Hautausschlag) bei Patienten mit IM mit Schweregraden von eins bis fünf angegeben wurden. Bei Anwendung dieses Scores wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Viruslast im Blut und der Schwere der Fatigue festgestellt werden (Odame et al. 2014).

In den zitierten Studien erfolgte jedoch keine Beurteilung des Schweregrades im Hinblick auf laborchemische Symptome. Zum Teil wurden auch nur zwei Zeitpunkte erfasst und es erfolgte keine Berücksichtigung des Protraktionsgrades.

In einer weiteren Arbeit wird ein Score vorgestellt, bei dem zum einen beschriebene Symptome (Pharyngitis, Kopfschmerzen, Fieber, Notwendigkeit, zu Hause zu bleiben, verminderte Gehstrecke, Atemprobleme, gastrointestinale Symptome), Ergebnisse der körperlichen Untersuchung (Juckreiz, zervikale Lymphadenopathie, Splenomegalie, Hepatomegalie, Petechien am Gaumen) sowie Komplikationen (kardial, hämatologisch, neurologisch, pneumologisch) mit einfließen (Katz et al. 2019).

Der dort vorgestellte Score kommt damit dadurch, dass er unterschiedliche Komponenten beinhaltet, dem der eigenen Arbeit am nächsten. Jedoch erfolgt wiederum die Erfassung der Symptome sowie der Symptom schwere weniger differenziert und ist die Anzahl der berücksichtigten klinischen und laborchemischen Symptome geringer. Außerdem ist die Protraktion kein Bestandteil des Scores.

Der vorliegende *IMMUC-Score* (siehe *Anhang 12.8*) wurde aus einer vereinfachten Version einer Vorgängerdoktorarbeit weiterentwickelt (Strunz 2019). Berücksichtigt wurden dabei bereits Symptome, die in der Literatur als mit der IM assoziiert beschrieben waren.

Der aktuelle Score bietet die Möglichkeit einer sehr differenzierten Quantifizierung verschiedener Aspekte des sehr facettenreichen klinischen Bildes. Der Score bildet so z.B. die häufig hohe Komplexität der Symptomatik sehr eindrucksvoll ab: 26 Patienten (52 %) zeigten mindestens ein Symptom aus mindestens zehn Symptomkategorien. Bei einem Patienten waren 18/28 Symptomkategorien gegeben (siehe *Abbildung 4.11*). Zusätzlich traten auch alle erwarteten

Schweregrade (mit Ausnahme eines Todesfalls) und Protraktionsgrade auf, die durch den *IMMUC-Score* erreicht werden konnten (siehe *Abbildungen 4.13* und *4.19*).

Bei Betrachtung der IM-Stadien fällt auf, dass sich ähnlich geringe Anteile von Patienten mit milden (6 %) bzw. sehr schweren (8 %) IM-Stadien sowie ähnliche große Anteile von Patienten mit moderater (44 %) und schwerer (42 %) IM (siehe *Abbildung 4.25*). Durch die Bündelung der Mehrheit in der Mitte wird die Trennung zwischen einfacher und komplizierter IM erschwert. Es wird interessant sein zu sehen, ob sich diese Verteilung in der großen IMMUC-Gesamtstudie ( $n = 200$ ) ebenfalls abbilden wird. Gegebenenfalls sollte man erwägen, durch Anpassung der Kriterien im Score zukünftig noch besser zwischen moderatem und schwerem Verlauf zu diskriminieren. In der IMMUC-Gesamtkohorte sollen die einzelnen Schweregrade, Komplikationsgrade und Protraktionsgrade auch mit den Ergebnissen der immunologischen und virologischen Analysen der gesammelten Bioproben korreliert werden, um Biomarker für komplizierte IM-Verläufe zu identifizieren und damit Ansätze für diagnostische und therapeutische Strategien zu liefern. Gegebenenfalls könnte aus dem komplexen Score für die Forschung dann auch ein einfacher Score für die klinische Praxis abgeleitet werden, der eine Hilfestellung bei der Prognose der Erkrankung und damit einen Wegweiser für therapeutische Maßnahmen liefert.

### 5.7 Einsatz von Medikamenten

Die Anwendung der bei IM empfohlenen supportiven Therapie (Vouloumanou et al. 2012), wie sie bei den Patienten der vorliegenden Studienkohorte erfolgte, wird aufgrund der geringen Relevanz an dieser Stelle nicht weiter beleuchtet. Virostatika, deren Wirksamkeit bei milden IM-Fällen unklar ist (Luzuriaga et al. 2010, Vouloumanou et al. 2012), wurden in der vorliegenden Arbeit bei keinem Patienten angewandt. Daher besteht hierfür keine ausreichende Diskussionsgrundlage.

Es wurde berichtet, dass sich bei ca. 30 % der IM-Fälle eine bakterielle Superinfektion entwickelt, welche mit Antibiotika behandelt wird (Papesch et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 21 Patienten (42 %) aufgrund einer mutmaßlich von einer bakteriellen Superinfektion ausgehenden Tonsillopharyngitis antibiotisch behandelt (siehe *Abschnitt 4.8*). Ginge man davon aus, dass es sich bei allen Patienten mit Antibiose tatsächlich um bakterielle Superinfektionen handelte, läge mit 42 % ein höherer Anteil als der bisher publizierte vor. Diese Ergebnisse sind insbesondere im Hinblick auf das Thema *Antibiotic Stewardship* (CDC 2019) von Bedeutung, was einen rationalen Einsatz von Antibiotika anhand sorgfältiger Diagnostik meint.

Darüber hinaus kam bei 13 der insgesamt 21 Antibiotika-Verschreibungen (61,90 %) mit der Indikation Tonsillopharyngitis unter anderem ein Cephalosporin zum Einsatz (siehe *Tabelle 4.33*). Auch wenn bei zwölf dieser Fälle (92,31 %) retrospektiv ein McIsaac-Score von mindestens drei bestand (siehe *Tabelle 4.33*), eine GAS-Tonsillitis somit wahrscheinlich und eine antibiotische Therapie indiziert war, ist die Verordnung eines Cephalosporins nicht leitlinien-gerecht. Erstrangig ist hier die Verwendung eines Penicillins und erst bei Penicillinunverträglichkeit ein Cephalosporin empfohlen (DGHNO-KHC et al. 2015). Dies ist eine wichtige Beobachtung, die die Notwendigkeit einer noch intensiveren Aufklärung zum Antibiotikaeinsatz bei Tonsillopharyngitis nahelegt.

Bei der bei den Studienpatienten erfolgten Antibiotika-Verschreibung aufgrund von Lymphadenopathie, Erkrankung der Atemwege und urogenitalen Symptomen in jeweils einem Fall war es retrospektiv schwer zu beurteilen, ob die Indikationsstellung gerechtfertigt war.

Kortikosteroide gelten laut der bestehenden Literatur als therapeutische Option bei komplizierten bis lebensbedrohlichen IM-Fällen (Vouloumanou et al. 2012). Die eigene Studie bestätigt, dass die Indikation zur systemischen Anwendung nicht selten gegeben ist: Insgesamt 9/50 (18 %) der eigenen Patienten wurden wegen verschiedener IM-assoziierten Komplikationen („kissing tonsils“, ausgeprägtes Gesichtsoedem, Exanthem sowie HLH mit Steroiden behandelt (siehe *Abschnitt 4.8*).

Ein Studienpatient mit EBV-assoziiertes HLH wurde mit dem anti-B-Zell-Ak Rituximab therapiert, welcher als therapeutisches Mittel bei HLH bereits publiziert wurde (Marsh 2017).

### 5.8 Ausblick

Die prospektive Rekrutierung der IMMUC-Pilotkohorte ermöglichte die systematische Erfassung einer erheblichen Bandbreite von epidemiologischen, klinischen, laborchemischen und virologischen Daten. Die Ergebnisse geben einen wichtigen Überblick über das klinische Bild, die Diagnostik und die Therapie der IM im ambulanten sowie stationären klinischen Alltag.

Die vorliegende IMMUC-Pilotstudie bildete das Fundament für die IMMUC-Gesamtstudie, die eine ausreichend hohe Stichprobengröße zur Analyse der Zusammenhänge zwischen klinischen und immunologischen Daten bietet. Mithilfe dieser sollen Biomarker und neue Ansätze zur Diagnostik, Therapie und Prävention der schweren und protrahierten EBV-IM gewonnen werden.

Die vorliegende Arbeit bestätigt Fatigue als häufige Folge der IM und gab Anlass, in der eigenen Arbeitsgruppe zunächst eine Studie zu Biomarkern des ME/CFS (*MUC-CFS-Studie*) und inzwischen das MRI-Chronisches-Fatigue-Centrum für junge Menschen (MCFC) zu gründen, welches deutschlandweit bislang das einzige seiner Art ist.

Die Daten der eigenen Arbeit untermauern erneut die dringende Notwendigkeit der Entwicklung eines Impfstoffes zur Prävention EBV-verursachter Erkrankungen. In der eigenen Arbeitsgruppe wird ein solcher derzeit auf der Basis virusähnlicher Partikel entwickelt mit dem primären Ziel, die IM bei jungen seronegativen Erwachsenen zu verhindern.

## 6 Zusammenfassung

Die IM ist eine häufige Erkrankung, die bei Betroffenen eine große Einschränkung der Lebensqualität sowie durch Behandlungskosten und Krankheitsausfälle eine nicht zu vernachlässigende gesundheitsökonomische Belastung darstellt. Es können schwere, teils lebensbedrohliche und langwierige Komplikationen sowie schwere Langzeit- und -Spätfolgen auftreten, deren Pathogenese noch nicht genau verstanden ist.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, epidemiologische und klinische Daten zur EBV-IM in Deutschland zu generieren und bildet die Grundlage für die Rekrutierung und Analyse einer großen Studienkohorte im Rahmen der IMMUC-Gesamtstudie.

Es wurden im Rahmen der Pilotstudie 50 Patienten mit der Diagnose einer EBV-IM im Zeitraum von Februar bis November 2016 in Kinderarztpraxen, Kinderkliniken sowie weiteren Zentren im Großraum München rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer typischen IM-Symptomatik innerhalb der letzten 28 Tage sowie der eindeutigen virologischen Diagnose einer frischen EBV-Infektion. Ausschlusskriterien waren ein Alter über 39 Jahre sowie Schwangerschaft, Transfusion oder Transplantation in den zwölf Monaten vor Rekrutierung.

Zunächst wurde eine ausführliche allgemeine und spezielle Anamnese erhoben. Initial (TR) sowie einige Tage (T0a), vier Wochen (T1) und sechs Monate (T6) nach Symptombeginn wurden die Patienten erneut ausführlich befragt, körperlich untersucht sowie laborchemische und virologische Parameter dokumentiert. Die Pilotkohorte bestand aus 27 weiblichen sowie 23 männlichen Patienten und zeigte ein Durchschnittsalter von  $12,14 \pm 5,83$  Jahren.

Insgesamt fand sich von den Leitsymptomen bei 38 Patienten (76 %) Fieber, bei 48 Patienten (96 %) Abgeschlagenheit (Fatigue), bei 45 Patienten (90 %) eine Lymphadenopathie und bei 44 Patienten (88 %) eine Tonsillopharyngitis. Eine Splenomegalie wurde bei 32 Patienten (64 %) diagnostiziert und führte bei einem Patienten (1/50; 2 %) zu einer Milzruptur. 21 Patienten (42 %) wurden aufgrund der IM hospitalisiert. 31 Patienten (62 %) wiesen erhöhte Aminotransferasen im Sinne einer IM-assoziierten Hepatitis auf. Nach Anwendung des IMMUC-IM-Scores ergab sich bei 3/50 (6%) Patienten eine milde, bei 22/50 (44 %) eine moderate, bei 21/50 (42 %) eine schwere und bei 4/50 (8 %) eine sehr schwere IM. Insgesamt wurden bei 25/50 (50 %) Patienten Antibiotika und bei 9/50 (18 %) Patienten Kortikoide zur Behandlung von Komplikationen eingesetzt.

Die generierten Daten der IMMUC-Gesamtkohorte lassen einen wesentlichen Erkenntnisgewinn zu Pathogenese, Epidemiologie, klinischem Bild, Diagnostik und Therapie der IM in Deutschland erhoffen. Im Rahmen der IMMUC-Gesamtstudie sollen Biomarker der EBV-IM identifiziert und damit verbesserte Möglichkeiten für Diagnostik, Therapie und Prävention, insbesondere von komplizierten und protrahierten Verläufen der EBV-IM, geschaffen werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- Adhikary, D.**, et al. (2006). "Control of Epstein-Barr virus infection in vitro by T helper cells specific for virion glycoproteins." *J Exp Med* 203(4): 995-1006.10.1084/jem.20051287
- Alotaibi, S.**, et al. (2004). "Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis." *JAMA* 291(15): 1875-1879.10.1001/jama.291.15.1875
- API and DGfI** (2017). Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts. AWMF online, Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e.V. (API); Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V. (DGfI). AWMF-Registernummer 112-001.
- Arai, A.** (2019). "Advances in the Study of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Clinical Features Under the 2016 WHO Classification and Mechanisms of Development." *Front Pediatr* 7: 14.10.3389/fped.2019.00014
- Ascherio, A.**, et al. (2001). "Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study." *JAMA* 286(24): 3083-3088.10.1001/jama.286.24.3083
- Baer, R.**, et al. (1984). "DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome." *Nature* 310(5974): 207-211.10.1038/310207a0
- Balfour, H. H., Jr.**, et al. (2015). "Infectious mononucleosis." *Clin Transl Immunology* 4(2): e33.10.1038/cti.2015.1
- Balfour, H. H., Jr.**, et al. (2005). "A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis." *J Infect Dis* 192(9): 1505-1512.10.1086/491740
- Balfour, H. H., Jr.**, et al. (2013). "Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students." *J Infect Dis* 207(1): 80-88.10.1093/infdis/jis646
- Balfour, H. H., Jr.**, et al. (2013). "Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6-19 years in the United States and factors affecting its acquisition." *J Infect Dis* 208(8): 1286-1293.10.1093/infdis/jit321
- Banwell, B.**, et al. (2007). "Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study." *Lancet Neurol* 6(9): 773-781.10.1016/S1474-4422(07)70196-5
- Bernstein, T. C.** and H. G. Wolff (1950). "Involvement of the nervous system in infectious mononucleosis." *Ann Intern Med* 33(5): 1120-1138.10.7326/0003-4819-33-5-1120
- Biron, C. A.**, et al. (1999). "Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines." *Annu Rev Immunol* 17: 189-220.10.1146/annurev.immunol.17.1.189
- Bisno, A. L.**, et al. (2002). "Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America." *Clin Infect Dis* 35(2): 113-125.10.1086/340949
- Blake, J. M.**, et al. (1976). "Measurement of heterophil antibody and antibodies to EB viral capsid antigen IgG and IgM in suspected cases of infectious mononucleosis." *J Clin Pathol* 29(9): 841-847.10.1136/jcp.29.9.841
- Blake, N.**, et al. (2000). "The importance of exogenous antigen in priming the human CD8+ T cell response: lessons from the EBV nuclear antigen EBNA1." *J Immunol* 165(12): 7078-7087.10.4049/jimmunol.165.12.7078
- Buchwald, D. S.**, et al. (2000). "Acute infectious mononucleosis: characteristics of patients who report failure to recover." *Am J Med* 109(7): 531-537.10.1016/s0002-9343(00)00560-x
- Burkitt, D.** (1958). "A sarcoma involving the jaws in African children." *Br J Surg* 46(197): 218-223.10.1002/bjs.18004619704
- Butka, H. E.** (1926). "Infectious Mononucleosis: With Report of Five Cases." *Cal West Med* 25(3): 353-355. 0093-4038 (Print). 0093-4038 (Linking). 18740096
- Callan, M. F.**, et al. (1998). "Direct visualization of antigen-specific CD8+ T cells during the primary immune response to Epstein-Barr virus In vivo." *J Exp Med* 187(9): 1395-1402.10.1084/jem.187.9.1395
- Cameron, B.**, et al. (2006). "Prolonged illness after infectious mononucleosis is associated with altered immunity but not with increased viral load." *J Infect Dis* 193(5): 664-671.10.1086/500248
- Carter, R. L.** (1966). "Granulocyte changes in infectious mononucleosis." *J Clin Pathol* 19(3): 279-283.10.1136/jcp.19.3.279
- CDC.** (2018). "Laboratory Testing." from <https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html>.

- CDC. (2019). "Core Elements of Antibiotic Stewardship." from <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/index.html>.
- Centor, R. M.**, et al. (1981). "The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room." *Med Decis Making* 1(3): 239-246.10.1177/0272989X8100100304
- Cesarman, E.** (2014). "Gammaherpesviruses and lymphoproliferative disorders." *Annu Rev Pathol* 9: 349-372.10.1146/annurev-pathol-012513-104656
- Chang, K. L.**, et al. (1993). "High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease occurring in Peru." *Blood* 81(2): 496-501. 0006-4971 (Print). 0006-4971 (Linking). 8380728
- Clarke, B. F.** and S. H. Davies (1964). "Severe Thrombocytopenia in Infectious Mononucleosis." *Am J Med Sci* 248: 703-708.10.1097/00000441-196412000-00011
- Condon, L. M.**, et al. (2014). "Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among Minnesota children: effects of race/ethnicity and family environment." *Clin Infect Dis* 59(4): 501-508.10.1093/cid/ciu342
- Connelly, K. P.** and L. D. DeWitt (1994). "Neurologic complications of infectious mononucleosis." *Pediatr Neurol* 10(3): 181-184.10.1016/0887-8994(94)90021-3
- Countryman, J.** and G. Miller (1985). "Activation of expression of latent Epstein-Barr herpesvirus after gene transfer with a small cloned subfragment of heterogeneous viral DNA." *Proc Natl Acad Sci U S A* 82(12): 4085-4089.10.1073/pnas.82.12.4085
- Damania, B.** and C. Münz (2019). "Immunodeficiencies that predispose to pathologies by human oncogenic gamma-herpesviruses." *FEMS Microbiol Rev* 43(2): 181-192.10.1093/femsre/fuy044
- de-The, G.**, et al. (1975). "Sero-epidemiology of the Epstein-Barr virus: preliminary analysis of an international study - a review." *IARC Sci Publ*(11 Pt 2): 3-16. 191375
- de-The, G.**, et al. (1978). "Epidemiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study." *Nature* 274(5673): 756-761.10.1038/274756a0
- Deeg, K.-H.**, et al. (2014). *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie, Lehrbuch und Atlas*, Thieme-Verlag. 9783131009548 (Print). 9783131879448 (Online)
- Dematapitiya, C.**, et al. (2019). "Cold type autoimmune hemolytic anemia- a rare manifestation of infectious mononucleosis; serum ferritin as an important biomarker." *BMC Infect Dis* 19(1): 68.10.1186/s12879-019-3722-z
- Destatis.** (2017). "Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle)." from [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/diagnosedaten-krankenhaus-2120621167004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/diagnosedaten-krankenhaus-2120621167004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
- DGHNO-KHC**, et al. (2015). *Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis*. AWMF online, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC); Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V.; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ); Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, e.V. (DGPI). AWMF-Registernummer 017/024.
- DGHO** (2008). *Thrombozytopenien*. Onkopedia, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO).
- DGHO** (2020). *Hämophagozytische Lymphohistio-zytose (HLH)*. Onkopedia, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO).
- DGPI and GPOH** (2016). *Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation*, Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI); Gesellschaft Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH). AWMF-Registernummer 048/14.
- Dommerby, H.**, et al. (1986). "Hepatosplenomegaly in infectious mononucleosis, assessed by ultrasonic scanning." *J Laryngol Otol* 100(5): 573-579.10.1017/s0022215100099680
- Dunmire, S. K.**, et al. (2015). "Infectious Mononucleosis." *Curr Top Microbiol Immunol* 390(Pt 1): 211-240.10.1007/978-3-319-22822-8\_9
- Dunmire, S. K.**, et al. (2018). "Primary Epstein-Barr virus infection." *J Clin Virol* 102: 84-92.10.1016/j.jcv.2018.03.001
- Ebell, M. H.** (2004). "Epstein-Barr virus infectious mononucleosis." *Am Fam Physician* 70(7): 1279-1287. 0002-838X (Print). 0002-838X (Linking). 15508538



- Epstein, M. A.**, et al. (1964). "Virus Particles in Cultured Lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma." Lancet 1(7335): 702-703.10.1016/s0140-6736(64)91524-7
- Epstein, M. A.**, et al. (1965). "Studies with Burkitt's lymphoma." Wistar Inst Symp Monogr 4: 69-82. 0084-1013 (Print). 0084-1013 (Linking). 5884338
- Feederle, R.**, et al. (2000). "The Epstein-Barr virus lytic program is controlled by the co-operative functions of two transactivators." EMBO J 19(12): 3080-3089.10.1093/emboj/19.12.3080
- Fingerroth, J. D.**, et al. (1984). "Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes is the C3d receptor CR2." Proc Natl Acad Sci U S A 81(14): 4510-4514.10.1073/pnas.81.14.4510
- Fioredda, F.**, et al. (2011). "Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)." Pediatr Blood Cancer 57(1): 10-17.10.1002/pbc.23108
- Fisher, B. A.** and S. Bhalara (2004). "False-positive result provided by rapid heterophile antibody test in a case of acute infection with hepatitis E virus." J Clin Microbiol 42(9): 4411.10.1128/JCM.42.9.4411.2004
- Flavell, K. J.** and P. G. Murray (2000). "Hodgkin's disease and the Epstein-Barr virus." Mol Pathol 53(5): 262-269.10.1136/mp.53.5.262
- Foreman, B. H.**, et al. (2005). "Clinical inquiries. Can we prevent splenic rupture for patients with infectious mononucleosis?" J Fam Pract 54(6): 547-548. 0094-3509 (Print). 0094-3509 (Linking). 15939008
- Gao, L. W.**, et al. (2011). "Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China." World J Pediatr 7(1): 45-49.10.1007/s12519-011-0244-1
- Gendrel, D.**, et al. (1999). "Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections." Pediatr Infect Dis J 18(10): 875-881.10.1097/00006454-199910000-00008
- GfV and DVV** (2019). Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie. AWMF online, Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV); Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (DVV). AWMF-Registernummer 093-002.
- Ghoshal, A. K.** and S. J. Soldin (2003). "Evaluation of the Dade Behring Dimension RxL: integrated chemistry system-pediatric reference ranges." Clin Chim Acta 331(1-2): 135-146.10.1016/s0009-8981(03)00114-1
- Godt, M.** (2011). Der Wiesbadener Arzt und Entdecker des Drüsenfiebers Dr. Emil Pfeiffer (1846–1921). Deutsche medizinische Wochenschrift 2011, © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York, WiKu – Wissenschaftsverlag Dr. Stein, Duisburg – Köln. 136: 231.
- Grimm, J. M.**, et al. (2016). "Prospective studies of infectious mononucleosis in university students." Clin Transl Immunology 5(8): e94.10.1038/cti.2016.48
- Grotto, I.**, et al. (2003). "Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults." Epidemiol Infect 131(1): 683-689.10.1017/s0950268803008550
- Guerrero-Ramos, A.**, et al. (2014). "Performance of the architect EBV antibody panel for determination of Epstein-Barr virus infection stage in immunocompetent adolescents and young adults with clinical suspicion of infectious mononucleosis." Clin Vaccine Immunol 21(6): 817-823.10.1128/CVI.00754-13
- Hammond, W. P.**, et al. (1979). "Severe neutropenia in infectious mononucleosis." West J Med 131(2): 92-97. 0093-0415 (Print). 0093-0415 (Linking). 229647
- Hampar, B.**, et al. (1971). "Persistence of a repressed Epstein-Barr virus genome in Burkitt lymphoma cells made resistant to 5-bromodeoxyuridine." Proc Natl Acad Sci U S A 68(12): 3185-3189.10.1073/pnas.68.12.3185
- Handel, A. E.**, et al. (2010). "An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis." PLoS One 5(9).10.1371/journal.pone.0012496
- Harries, J. T.** and A. W. Ferguson (1968). "Fatal infectious mononucleosis with liver failure in two sisters." Arch Dis Child 43(230): 480-485.10.1136/adc.43.230.480
- Heath, C. W., Jr.**, et al. (1972). "Infectious mononucleosis in a general population." Am J Epidemiol 95(1): 46-52.10.1093/oxfordjournals.aje.a121369
- Henle, G.** and W. Henle (1966). "Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma." J Bacteriol 91(3): 1248-1256.10.1128/jb.91.3.1248-1256.1966

- Henle, G.**, et al. (1968). "Relation of Burkitt's tumor-associated herpes- $\gamma$  type virus to infectious mononucleosis." Proc Natl Acad Sci U S A 59(1): 94-101.10.1073/pnas.59.1.94
- Henle, W.**, et al. (1987). "Antibody responses to Epstein-Barr virus-determined nuclear antigen (EBNA)-1 and EBNA-2 in acute and chronic Epstein-Barr virus infection." Proc Natl Acad Sci U S A 84(2): 570-574.10.1073/pnas.84.2.570
- Hinderer, W.**, et al. (1999). "Serodiagnosis of Epstein-Barr virus infection by using recombinant viral capsid antigen fragments and autologous gene fusion." J Clin Microbiol 37(10): 3239-3244.10.1128/JCM.37.10.3239-3244.1999
- Hjalgrim, H.**, et al. (2000). "Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis." J Natl Cancer Inst 92(18): 1522-1528.10.1093/jnci/92.18.1522
- Hjalgrim, H.**, et al. (2007). "Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma." Cancer Res 67(5): 2382-2388.10.1158/0008-5472.CAN-06-3566
- Hocqueloux, L.**, et al. (2015). "The high burden of hospitalizations for primary EBV infection: a 6-year prospective survey in a French hospital." Clin Microbiol Infect 21(11): 1041 e1041-1047.10.1016/j.cmi.2015.07.015
- Horwitz, C. A.**, et al. (1981). "Clinical and laboratory evaluation of infants and children with Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis: report of 32 patients (aged 10-48 months)." Blood 57(5): 933-938. 0006-4971 (Print). 0006-4971 (Linking). 6260269
- Horwitz, C. A.**, et al. (1979). "Persistent falsely positive rapid tests for infectious mononucleosis. Report of five cases with four--six-year follow-up data." Am J Clin Pathol 72(5): 807-811.10.1093/ajcp/72.5.807
- Hosey, R. G.**, et al. (2008). "Ultrasonographic evaluation of splenic enlargement in athletes with acute infectious mononucleosis." Br J Sports Med 42(12): 974-977.10.1136/bjsm.2008.050807
- Howie, S. R.** (2011). "Blood sample volumes in child health research: review of safe limits." Bull World Health Organ 89(1): 46-53.10.2471/BLT.10.080010
- James, J. A.**, et al. (2006). "Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus." Curr Opin Rheumatol 18(5): 462-467.10.1097/01.bor.0000240355.37927.94
- Jayasooriya, S.**, et al. (2015). "Early virological and immunological events in asymptomatic Epstein-Barr virus infection in African children." PLoS Pathog 11(3): e1004746.10.1371/journal.ppat.1004746
- Jenson, H. B.** (2000). "Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis." Curr Opin Pediatr 12(3): 263-268.10.1097/00008480-200006000-00016
- Katz, B. Z.**, et al. (2019). "A Validated Scale for Assessing the Severity of Acute Infectious Mononucleosis." J Pediatr 209: 130-133.10.1016/j.jpeds.2019.01.035
- Kennard, C.** and M. Swash (1981). "Acute viral encephalitis: its diagnosis and outcome." Brain 104(Pt 1): 129-148.10.1093/brain/104.1.129
- Kim, W. Y.**, et al. (2019). "Epstein-Barr Virus-Associated T and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases." Front Pediatr 7: 71.10.3389/fped.2019.00071
- Kimura, H.**, et al. (2001). "Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection." Blood 98(2): 280-286.10.1182/blood.v98.2.280
- Krabbe, S.**, et al. (1981). "Primary Epstein-Barr virus infection in early childhood." Arch Dis Child 56(1): 49-52.10.1136/adc.56.1.49
- KVB.** (2017). "Qualitätszirkel (QZ)." from <https://www.kvb.de/praxis/qualitaet/qualitaetszirkel/>.
- Lechner, F.** and M. C. Liebau (2017). "Nephrologische Labordiagnostik: Parameter, Zeitpunkt und Methoden." Monatsschrift Kinderheilkunde 165(7): 581-587.10.1007/s00112-017-0312-2
- Leoncini, L.**, et al. (1996). "Neoplastic cells of Hodgkin's disease show differences in EBV expression between Kenya and Italy." Int J Cancer 65(6): 781-784.10.1002/(SICI)1097-0215(19960315)65:6<781::AID-IJC13>3.0.CO;2-7
- Levin, L. I.**, et al. (2010). "Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis." Ann Neurol 67(6): 824-830.10.1002/ana.21978
- LfStat.** (2012). "Internetauftritt des Bayerischen Landesamts für Statistik (LfStat)." from <https://www.statistik.bayern.de>.
- Long, H. M.**, et al. (2013). "MHC II tetramers visualize human CD4+ T cell responses to Epstein-Barr virus infection and demonstrate atypical kinetics of the nuclear antigen EBNA1 response." J Exp Med 210(5): 933-949.10.1084/jem.20121437
- Luzuriaga, K.** and J. L. Sullivan (2010). "Infectious mononucleosis." N Engl J Med 362(21): 1993-2000.10.1056/NEJMcp1001116

- Macsween, K. F.**, et al. (2010). "Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease." *Clin Infect Dis* 50(5): 699-706.10.1086/650456
- Marsh, R. A.** (2017). "Epstein-Barr Virus and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis." *Front Immunol* 8: 1902.10.3389/fimmu.2017.01902
- Mashav, N.**, et al. (2008). "Epstein-Barr virus-associated venous thromboembolism: a case report and review of the literature." *Thromb Res* 122(4): 570-571.10.1016/j.thromres.2008.03.005
- McIsaac, W. J.**, et al. (1997). "Reconsidering sore throats. Part 2: Alternative approach and practical office tool." *Can Fam Physician* 43: 495-500. 0008-350X (Print). 0008-350X (Linking). 9116521
- MIKROGEN.** (2019). "Typischer EBV-Infektionsverlauf." from <https://www.mikrogen.de/produkte/produktuebersicht/testsystem/ebv-igg-aviditaet-iga.html>.
- MüK.** (2017). "Internetauftritt der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München auf dem Campus des Klinikums Schwabing der München Klinik", from <https://www.klinikum-muenchen.de/krankenhaus/schwabing/kinderkliniken/kinderheilkunde-jugendmedizin>.
- Nonoyama, M.**, et al. (1973). "DNA of Epstein-Barr virus detected in tissue of Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma." *Proc Natl Acad Sci U S A* 70(11): 3265-3268.10.1073/pnas.70.11.3265
- Odame, J.**, et al. (2014). "Correlates of illness severity in infectious mononucleosis." *Can J Infect Dis Med Microbiol* 25(5): 277-280.10.1155/2014/514164
- Okano, M.** and T. G. Gross (2012). "Acute or chronic life-threatening diseases associated with Epstein-Barr virus infection." *Am J Med Sci* 343(6): 483-489.10.1097/MAJ.0b013e318236e02d
- Old, L. J.**, et al. (1966). "Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured burkitt's lymphoma cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 56(6): 1699-1704.10.1073/pnas.56.6.1699
- Pakpoor, J.**, et al. (2013). "The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis." *Mult Scler* 19(2): 162-166.10.1177/1352458512449682
- Papesch, M.** and **R. Watkins** (2001). "Epstein-Barr virus infectious mononucleosis." *Clin Otolaryngol Allied Sci* 26(1): 3-8.10.1046/j.1365-2273.2001.00431.x
- Parvaneh, N.**, et al. (2013). "Primary immunodeficiencies predisposed to Epstein-Barr virus-driven haematological diseases." *Br J Haematol* 162(5): 573-586.10.1111/bjh.12422
- Pattle, S. B.** and P. J. Farrell (2006). "The role of Epstein-Barr virus in cancer." *Expert Opin Biol Ther* 6(11): 1193-1205.10.1517/14712598.6.11.1193
- Paul, J. R.** and W. W. Bunnell (1982). "Classics in infectious diseases. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis by John R. Paul and W. W. Bunnell. American Journal of the Medical Sciences, 1932." *Rev Infect Dis* 4(5): 1062-1068. 0162-0886 (Print). 0162-0886 (Linking). 6755615
- Paulson, E. J.** and S. H. Speck (1999). "Differential methylation of Epstein-Barr virus latency promoters facilitates viral persistence in healthy seropositive individuals." *J Virol* 73(12): 9959-9968.10.1128/JVI.73.12.9959-9968.1999
- Pedersen, M.**, et al. (2019). "Predictors of chronic fatigue in adolescents six months after acute Epstein-Barr virus infection: A prospective cohort study." *Brain Behav Immun* 75: 94-100.10.1016/j.bbi.2018.09.023
- Piriou, E.**, et al. (2012). "Early age at time of primary Epstein-Barr virus infection results in poorly controlled viral infection in infants from Western Kenya: clues to the etiology of endemic Burkitt lymphoma." *J Infect Dis* 205(6): 906-913.10.1093/infdis/jir872
- Pohl, D.**, et al. (2006). "High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis." *Neurology* 67(11): 2063-2065.10.1212/01.wnl.0000247665.94088.8d
- Raab-Traub, N.** and K. Flynn (1986). "The structure of the termini of the Epstein-Barr virus as a marker of clonal cellular proliferation." *Cell* 47(6): 883-889.10.1016/0092-8674(86)90803-2
- Rea, T. D.**, et al. (2001). "Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus." *J Am Board Fam Pract* 14(4): 234-242. 0893-8652 (Print). 0893-8652 (Linking). 11458965
- Reusch, J. A.**, et al. (2015). "Cellular differentiation regulator BLIMP1 induces Epstein-Barr virus lytic reactivation in epithelial and B cells by activating transcription from both the R and Z promoters." *J Virol* 89(3): 1731-1743.10.1128/JVI.02781-14
- Rickinson, A. B.** (1986). "Chronic, symptomatic Epstein-Barr virus infections." *Immunol Today* 7(1): 13-14.10.1016/0167-5699(86)90183-0

- Rickinson, A. B.** (2014). "Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research." Semin Cancer Biol 26: 99-115.10.1016/j.semcancer.2014.04.004
- Rickinson, A. B.**, et al. (2014). "Cellular immune controls over Epstein-Barr virus infection: new lessons from the clinic and the laboratory." Trends Immunol 35(4): 159-169.10.1016/j.it.2014.01.003
- Rowe, K. S.** (2019). "Long Term Follow up of Young People With Chronic Fatigue Syndrome Attending a Pediatric Outpatient Service." Front Pediatr 7: 21.10.3389/fped.2019.00021
- Rowe, P. C.**, et al. (2017). "Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer." Front Pediatr 5: 121.10.3389/fped.2017.00121
- Sato, T.**, et al. (2000). "Cellular expressions and serum concentrations of Fas ligand and Fas receptor in patients with infectious mononucleosis." Int J Hematol 72(3): 329-336. 0925-5710 (Print). 0925-5710 (Linking). 11185989
- Sawyer, R. N.**, et al. (1971). "Prospective studies of a group of Yale University freshmen. I. Occurrence of infectious mononucleosis." J Infect Dis 123(3): 263-270.10.1093/infdis/123.3.263
- Shadduck, R. K.**, et al. (1979). "Aplastic anemia following infectious mononucleosis: possible immune etiology." Exp Hematol 7(5): 264-271. 0301-472X (Print). 0301-472X (Linking). 314384
- Shannon-Lowe, C. D.**, et al. (2006). "Resting B cells as a transfer vehicle for Epstein-Barr virus infection of epithelial cells." Proc Natl Acad Sci U S A 103(18): 7065-7070.10.1073/pnas.0510512103
- Shibata, D.** and L. M. Weiss (1992). "Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma." Am J Pathol 140(4): 769-774. 0002-9440 (Print). 0002-9440 (Linking). 1314023
- Siedler, A.**, et al. (2013). "[Varicella vaccination in Germany. A provisional appraisal in the context of MMR vaccination]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56(9): 1313-1320.10.1007/s00103-013-1789-z
- Sixbey, J. W.**, et al. (1984). "Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells." N Engl J Med 310(19): 1225-1230.10.1056/NEJM198405103101905
- Smith, E. B.** and R. P. Custer (1946). "Rupture of the spleen in infectious mononucleosis; a clinicopathologic report of 7 cases." Blood 1: 317-333. 0006-4971 (Print). 0006-4971 (Linking). 20991123
- Sokal, E. M.**, et al. (2007). "Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults." J Infect Dis 196(12): 1749-1753.10.1086/523813
- Strunz, S.** (2019). Untersuchungen zur Durchseuchung mit Epstein-Barr-Virus (EBV), Häufigkeit einer erinnerten Infektiösen Mononukleose (IM) sowie klinischem Bild, Labordiagnostik und Therapie von mit IM hospitalisierten Patienten in München. Dissertation, Technische Universität München (TUM)
- Sudderick, R. M.** and A. A. Narula (1987). "Steroids for airway problems in glandular fever." J Laryngol Otol 101(7): 673-675.10.1017/s0022215100102506
- Sundstrom, P.**, et al. (2004). "An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study." Neurology 62(12): 2277-2282.10.1212/01.wnl.0000130496.51156.d7
- Sylvester, J. E.**, et al. (2019). "Association of Splenic Rupture and Infectious Mononucleosis: A Retrospective Analysis and Review of Return-to-Play Recommendations." Sports Health 11(6): 543-549.10.1177/1941738119873665
- Takada, K.** (2000). "Epstein-Barr virus and gastric carcinoma." Mol Pathol 53(5): 255-261.10.1136/mp.53.5.255
- Tazawa, Y.**, et al. (1993). "A case of fatal infectious mononucleosis presenting with fulminant hepatic failure associated with an extensive CD8-positive lymphocyte infiltration in the liver." Hum Pathol 24(10): 1135-1139.10.1016/0046-8177(93)90195-m
- Thomas, L.**, et al. (2007). Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, Th-Books GmbH. 3980521567
- Tokunaga, M.**, et al. (1993). "Epstein-Barr virus in gastric carcinoma." Am J Pathol 143(5): 1250-1254.0002-9440 (Print). 0002-9440 (Linking). 8238241
- Topp, S. K.**, et al. (2015). "Clinical characteristics and laboratory findings in Danish children hospitalized with primary Epstein-Barr virus infection." Infect Dis (Lond) 47(12): 908-914.10.3109/23744235.2015.1082036
- Toussirot, E.** and J. Roudier (2007). "Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update." Joint Bone Spine 74(5): 418-426.10.1016/j.jbspin.2007.05.001

- Turner, J.** and M. Garg (2008). "Splénomegaly and Sports." Curr Sports Med Rep 7(2): 113-116.10.1097/01.csmr.0000313399.02441.d8
- van Zyl, D. G.**, et al. (2019). "Progress in EBV Vaccines." Front Oncol 9: 104.10.3389/fonc.2019.00104
- Venkitaraman, A. R.**, et al. (1985). "The seroepidemiology of infection due to Epstein-Barr virus in southern India." J Med Virol 15(1): 11-16.10.1002/jmv.1890150103
- Vouloumanou, E. K.**, et al. (2012). "Current diagnosis and management of infectious mononucleosis." Curr Opin Hematol 19(1): 14-20.10.1097/MOH.0b013e32834daa08
- Wang, R. C.**, et al. (2014). "Spectrum of Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoproliferative disorder in adolescents and young adults in Taiwan." Int J Clin Exp Pathol 7(5): 2430-2437. 1936-2625 (Electronic). 1936-2625 (Linking). 24966953
- Wang, X.**, et al. (1998). "Epstein-Barr virus uses different complexes of glycoproteins gH and gL to infect B lymphocytes and epithelial cells." J Virol 72(7): 5552-5558.10.1128/JVI.72.7.5552-5558.1998
- Warner, H. B.** and R. I. Carp (1981). "Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus." Lancet 2(8258): 1290.10.1016/s0140-6736(81)91527-0
- Welte, K.** and D. Dale (1996). "Pathophysiology and treatment of severe chronic neutropenia." Ann Hematol 72(4): 158-165.10.1007/s002770050156
- Williams, H.**, et al. (2005). "The immune response to primary EBV infection: a role for natural killer cells." Br J Haematol 129(2): 266-274.10.1111/j.1365-2141.2005.05452.x
- Woellmer, A.** and W. Hammerschmidt (2013). "Epstein-Barr virus and host cell methylation: regulation of latency, replication and virus reactivation." Curr Opin Virol 3(3): 260-265.10.1016/j.coviro.2013.03.005
- Wolfe, J. A.** and L. D. Rowe (1980). "Upper airway obstruction in infectious mononucleosis." Ann Otol Rhinol Laryngol 89(5 Pt 1): 430-433.10.1177/000348948008900511
- Wright, D. H.** (1963). "Cytology and histochemistry of the Burkitt lymphoma." Br J Cancer 17: 50-55.10.1038/bjc.1963.7
- Wu, T. C.**, et al. (1990). "Detection of EBV gene expression in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease." Int J Cancer 46(5): 801-804.10.1002/ijc.2910460509
- Zhang, L.**, et al. (2018). "Infectious mononucleosis and hepatic function." Exp Ther Med 15(3): 2901-2909.10.3892/etm.2018.5736
- zur Hausen, H.**, et al. (1970). "EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx." Nature 228(5276): 1056-1058.10.1038/2281056a0

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der EBV-Infektion und der Viruspersistenz im immunkompetenten Wirt .....	11
Abbildung 1.2: Exsudative Tonsillopharyngitis bei Infektiöser Mononukleose .....	14
Abbildung 1.3: Atypischer Lymphozyt bei einem Patienten mit Infektiöser Mononukleose .....	15
Abbildung 1.4: Verlauf der antiviralen Ak-Titer nach Primärinfektion.....	18
Abbildung 1.5: Streifen-Immunoassay mit rekombinant produzierten Antigenen zum Nachweis von Antikörpern gegen das Epstein-Barr-Virus .....	19
Abbildung 3.1: Klinische Einschlusskriterien .....	29
Abbildung 3.2: Virologische Einschlusskriterien .....	29
Abbildung 4.1: Algorithmus zur Patientenrekrutierung .....	39
Abbildung 4.2: Untergruppen der IM-Fehldiagnosen.....	41
Abbildung 4.3: Rekrutierungsfrequenz (Gesamtzahl rekrutierter Patienten) .....	42
Abbildung 4.4: Rekrutierungslatenz .....	43
Abbildung 4.5: Zuweiser insgesamt.....	44
Abbildung 4.6: Altersverteilung .....	46
Abbildung 4.7: Altersverteilung nach definierten Altersgruppen.....	47
Abbildung 4.8: Geschlechterverteilung.....	48
Abbildung 4.9: Krankenversicherungsstatus .....	48
Abbildung 4.10: Virologische Diagnostik im Verlauf.....	60
Abbildung 4.11: Maximaler Komplexizitätsgrad (cmax).....	66
Abbildung 4.12: Komplexizitätsgrad (c) im Verlauf .....	68
Abbildung 4.13: Maximale Schweregrade (smax) gesamt .....	69
Abbildung 4.14: Maximaler Schweregrad (smax) an den einzelnen Zeitpunkten.....	71
Abbildung 4.15: Maximaler Schweregrad der einzelnen klinischen Symptome insgesamt.....	74
Abbildung 4.16: Maximaler Schweregrad der einzelnen Laborveränderungen .....	75
Abbildung 4.17: Klinische Symptomatik an den einzelnen Zeitpunkten.....	88
Abbildung 4.18: Routinelaborsymptomatik an den einzelnen Zeitpunkten.....	89
Abbildung 4.19: Verteilung der Protraktionsgrade gemäß IMMUC-Pilotstudie .....	96
Abbildung 4.20: Häufigkeit einzelner milder Symptome an T1 bei Patienten mit pI.....	97
Abbildung 4.21: Häufigkeit einzelner Symptome an T6 bei Patienten mit pII.....	98
Abbildung 4.22: Gesamthäufigkeit einzelner Symptome an T1 unabhängig vom maximalen Protraktionsgrad (pmax).....	99
Abbildung 4.23: Gesamthäufigkeit einzelner Symptome an T6 unabhängig vom maximalen Protraktionsgrad (pmax).....	99
Abbildung 4.24: Einteilung der IM-Stadien .....	105
Abbildung 4.25: Häufigkeit einzelner IM-Stadien .....	106
Abbildung 4.26: Gesamthäufigkeit einzelner s3- und s4-Symptome.....	107
Abbildung 4.27: Anzahl der Patienten mit den jeweiligen Punkten im angepassten McIsaac-Score .....	109

## 9 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 2.1: Informationsmaterialien</b> .....	22
<b>Tabelle 2.2: Werbematerialien</b> .....	22
<b>Tabelle 2.3: Studiengeschenke</b> .....	23
<b>Tabelle 2.4: Case-Report-Forms (CRF)</b> .....	23
<b>Tabelle 2.5: Anforderungsscheine</b> .....	24
<b>Tabelle 2.6: Befundformulare</b> .....	24
<b>Tabelle 2.7: Verwendete Geräte</b> .....	25
<b>Tabelle 2.8: Software</b> .....	25
<b>Tabelle 2.9: Verbrauchsmaterialien</b> .....	25
<b>Tabelle 3.1: Werbeterminale mit Powerpointpräsentationen</b> .....	28
<b>Tabelle 3.2: Blutabnahme-Schema Blutbild</b> .....	30
<b>Tabelle 3.3: Blutabnahme-Schema Fibrinogen</b> .....	30
<b>Tabelle 3.4: Blutabnahme-Schema klinische Chemie</b> .....	31
<b>Tabelle 3.5: Blutabnahme-Schema virologische Diagnostik</b> .....	31
<b>Tabelle 3.6: Blutabnahme-Schema Forschung</b> .....	31
<b>Tabelle 3.7: Priorisierungsschema zur Blutabnahme</b> .....	32
<b>Tabelle 3.8: Klinische-Chemische Diagnostik</b> .....	34
<b>Tabelle 3.9: Virologische Diagnostik</b> .....	35
<b>Tabelle 3.10: Kriterien des McIsaac-Scores</b> .....	36
<b>Tabelle 3.11: McIsaac-Score – Empfehlungen</b> .....	36
<b>Tabelle 3.12: Angepasster McIsaac-Score</b> .....	37
<b>Tabelle 4.1: Virologische Befunde der IM-Fehldiagnosen</b> .....	40
<b>Tabelle 4.2: Rekrutierungseffizienz</b> .....	42
<b>Tabelle 4.3: Zuweisende Kliniken</b> .....	45
<b>Tabelle 4.4: Vollständigkeit der Forschungsdaten</b> .....	45
<b>Tabelle 4.5: Altersgruppen nach Geschlecht</b> .....	47
<b>Tabelle 4.6: Angeborener Immundefekt/Warnzeichen</b> .....	49
<b>Tabelle 4.7: Sonstige Vorerkrankungen</b> .....	50
<b>Tabelle 4.8: Medikamente in den letzten 6 Monaten</b> .....	51
<b>Tabelle 4.9: Impfungen</b> .....	51
<b>Tabelle 4.10: Kontakt zu Landwirtschaft/Nutztieren und/oder Haustieren</b> .....	52
<b>Tabelle 4.11: Reisen außerhalb Deutschlands in den letzten 6 Monaten</b> .....	52
<b>Tabelle 4.12: Familienanamnese</b> .....	53
<b>Tabelle 4.13: Virologischer Status an TR, T1 und T6</b> .....	65
<b>Tabelle 4.14: Häufigkeit und maximaler Schweregrad der klinischen Merkmale gesamt</b> .....	73
<b>Tabelle 4.15: Maximaler Schweregrad der einzelnen Laborveränderungen gesamt</b> .....	75
<b>Tabelle 4.16: Maximaler Schweregrad der klinischen Symptome von T<sub>onset</sub> bis TR</b> .....	77
<b>Tabelle 4.17: Maximaler Schweregrad der einzelnen Laborveränderungen von T<sub>onset</sub> bis TR</b> ....	77
<b>Tabelle 4.18: Maximale klinische Symptomatik an TR</b> .....	79
<b>Tabelle 4.19: Routinelaborsymptomatik an TR</b> .....	79
<b>Tabelle 4.20: Klinische Symptomatik von TR bis T1</b> .....	81
<b>Tabelle 4.21: Routinelaborsymptomatik von TR bis T1</b> .....	81
<b>Tabelle 4.22: Klinische Symptomatik an T1</b> .....	83
<b>Tabelle 4.23: Routinelaborsymptomatik an T1</b> .....	83
<b>Tabelle 4.24: Klinische Symptomatik von T1 bis T6</b> .....	85
<b>Tabelle 4.25: Routinelaborsymptomatik von T1 bis T6</b> .....	85
<b>Tabelle 4.26: Klinische Symptomatik an T6</b> .....	87
<b>Tabelle 4.27: Routinelaborsymptomatik an T6</b> .....	87
<b>Tabelle 4.28: Häufigkeit einzelner Symptome an T1 bzw. T6 bei Patienten mit p3-p6</b> .....	98

<b>Tabelle 4.29: Verlauf von Komplexitäts-, Schwere- und Protraktionsraden bei den einzelnen Patienten.....</b>	<b>104</b>
<b>Tabelle 4.30: Häufigkeit von s3- und s4-Symptomen bei den einzelnen Patienten .....</b>	<b>108</b>
<b>Tabelle 4.31: Häufigkeit einzelner diagnostischer Maßnahmen.....</b>	<b>109</b>
<b>Tabelle 4.32 Häufigkeit eingesetzter Medikamente .....</b>	<b>111</b>
<b>Tabelle 4.33: Antibiotika-Gruppen bei Antibiotikagabe mit Indikation Tonsillopharyngitis....</b>	<b>111</b>



## 10 Danksagung

In ganz besonderem Maße und von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Uta Behrends, bedanken. Sie war stets weitaus mehr als nur die Betreuerin der Promotion, sondern eine allzeit unterstützende Weggefährtin über alle Phasen der Promotion, von der Einarbeitungszeit, über das Vollzeitforschungsjahr bis zur Fertigstellung der Doktorarbeit. Sie war durch ihre positive Art motivierend und inspirierend und durch ihre herausragende Persönlichkeit und ihr außerordentliches Wissen stets ein Vorbild und eine Orientierung für den Werdegang als Pädiater und Wissenschaftler.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Sophia Strunz für ihre tolle Vorarbeit durch ihre Doktorarbeit und für die vielen Ideen. Herzlichen Dank auch an Franziska Fischer für die einzigartige Zusammenarbeit während unseres Vollzeitforschungsjahres und an Manuela Burggraf und Carola Meindl für die Unterstützung und Vertretung bei der IMMUC-Studie während meiner Abwesenheit.

Lina Schulte-Hillen und Maren Bodenhausen haben ebenfalls meinen besonderen Dank verdient, die durch ihr Engagement zum Gelingen der IMMUC-Gesamtstudie beigetragen haben.

Ganz herzlicher Dank gilt auch Katrin Gerrer. Sie hat als Study Nurse die IMMUC-Studie in besonderer Weise geprägt und war durch ihren Fleiß und ihre Ideen stets eine elementare Stütze für die gemeinsame Arbeit. Bedanken möchte ich mich außerdem bei Lydia Kramer, die über die gesamte Zeit stets unterstützend zur Seite stand.

Von ganzem Herzen möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freund\*innen bedanken, die eine treue Begleitung über die gesamte Zeit von Studium und Promotion waren. Insbesondere möchte ich mich bei meiner Mutter und bei Magdalena Seethaler für ihre große Unterstützung bedanken.

## **11 Lebenslauf**

Aus Gründen des Datenschutzes ist der Lebenslauf in der elektronischen Version der Arbeit nicht abgebildet.



## 12 Anhang

## IMMUC – Information für Ärzte

### Studentitel & Kontakt

#### „Biomarker und kausale Faktoren der protrahierten und komplizierten Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierten Infektiösen Mononukleose (IM)“

Prof. Dr. med. Uta Behrends (Studienleiterin): **0175 - 41 81 040**

Cand. med. Jonas Geisberger (Doktorand): **0175 - 78 38 927**

Studienbüro (Mo-Do 9-14 Uhr): **089 / 3068 - 2793**

Ein/e IMMUC-Mitarbeiter/in ist **innerhalb von 15 - 30 min. in Ihrer Praxis/Klinik**, unterstützt Sie in allen Studienbelangen UND liefert die Proben an die Studienlabors



### Einschlusskriterien\*

#### 1) Klinischer Verdacht auf „Pfeiffersches Drüsenfieber“

d.h. innerhalb der letzten 4 Wochen neu aufgetretene Erkrankung mit mind. drei der nachgenannten **Symptome a-e**:

a) *Exudative Tonsillopharyngitis*, b) *Lymphknotenschwellung*, c) *Splenomegalie*, d) *Fieber  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$* , e) *Abgeschlagenheit*

#### 2) Labordiagnose einer „frischen EBV-Infektion“

d.h. innerhalb der letzten 4 Wochen erstmalig mind. einer der beiden nachgenannten **Laborbefunde a/b**:

a) *EBV-IgM und/oder EBV-IgG pos. (EBNA-Ak neg. und/oder unbek.)*, b) *EBV-PCR in Blut und/oder Rachenabstrich pos.*

3) Alter < 30 Jahre

4) Keine Schwangerschaft innerhalb der letzten 12 Monate

5) Keine Transfusion innerhalb der letzten 12 Monate

6) Einverständnis zur Studienteilnahme

*\*1) und /oder 2) sowie 3-6) müssen erfüllt sein*

### Checkliste für Registrierung

#### 1) Einschlusskriterien prüfen

- je **früher** der Patient registriert wird (bei klin. Verdacht!), desto mehr Studienparameter können untersucht werden

#### 2) Einverständnis einholen

- für zusätzliche Fragen der Familien stehen wir gerne zur Verfügung

#### 3) Benachrichtigung des IMMUC-Studententeams & Bereitstellung der Krankenakte

- wir füllen anhand der Akte (und ggf. zusätzlichem Kontakt mit dem Patienten) alle Registrierungsdokumente aus

#### 4) Blutabnahme mit « IMMUC-Laborkit »

- der Laborkit wird bereitgestellt und abgeholt (erbeten werden ca. 0,8 ml/kgKG, **bei Jugendlichen ca. 25 ml**)

- wir faxen Ihnen unsere **Ergebnisse zu Routineparametern** auf Wunsch innerhalb von 3 Werktagen zu.

#### 5) Sonographie der Milzgröße, wenn möglich

#### 6) Empfehlung von Follow up-Terminen\*

- diese können in der **Kinderklinik Schwabing** stattfinden (**jeweils Blutabnahme, Sono und Beratung**):

**T0a** = 1-7 Tage nach Registrierung (Verlauf der IM? HLH-Parameter?)

**T1** = 1 Monat nach Symptombeginn (Milz wieder normal groß? Sport wieder möglich?)

**T6** = 6 Monate nach Symptombeginn (EBNA-Ak nachweisbar? IM überwunden?)

\* **Zusätzliche Termine** sind bei protrahiertem Verlauf (Symptome  $\geq 4$  Wochen) oder Komplikationen vorgesehen

\* Die Patienten erhalten zur Registrierung und bei jedem Folgetermin ein kleines **Geschenk**

### Ganz herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Die Studie wird vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) gefördert. Sie ist ein Kollaborationsprojekt der Technischen Universität München (TUM) mit dem Helmholtz Zentrum München (HMZ), der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Sie wird koordiniert von Prof. Dr. med. Uta Behrends, Kinderklinik der Technischen Universität München, Kölner Platz 1, 80804 München, Tel. Klinik: 089/3068 91 3381 (Sekretariat) oder 089/3068 3415 (Poliklinik), Fax: 089/3068 3800, Email: [uta.behrends@mri.tum.de](mailto:uta.behrends@mri.tum.de).



	Registrierung (TR)	1-8d nach TR (T0a)	1 Monat nach Symptombeginn (T1)	2 Monate nach Symptombeginn (T2)	3 Monate nach Symptombeginn (T3)	4 Monate nach Symptombeginn (T4)	5 Monate nach Symptombeginn (T5)	6 Monate nach Symptombeginn (T6)
Vorgeschichte	X							
IM Score	X	X	X	(x)	(x)	(x)	(x)	X
- Aktuelle Anamnese	X	X	X	(x)	(x)	(x)	(x)	X
- Körperliche Untersuchung	X	X	X	(x)	(x)	(x)	(x)	X
Blutabnahme	X	X	X	(x)	(x)	(x)	(x)	X
Milz-Sono	X		X	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)

X = Primärer Studienplan

(x) = Zusätzliche Untersuchungen bei Auffälligkeiten im Vorbefund

## Anhang 12.2: IMMUC-Studienplan

Patienten-Aufkleber

Stempel der behandelnden Praxis/Klinik

**PATIENTENINFORMATION**  
für Kinder im Alter von 10-14 Jahren



**IMMUC-Studie**  
"Biomarker und kausale Faktoren der komplizierten und/oder protrahierten  
Epstein-Barr-Virus-assoziierten Infektiösen Mononukleose"

Liebe Patientin, lieber Patient,

Dein Arzt bzw. Deine Ärztin hat bei Dir aufgrund Deiner aktuellen Beschwerden eine Erkrankung durch das **Epstein-Barr-Virus (EBV)** vermutet oder eventuell schon im Labor bestätigt. Sie heißt „**Infektiöse Mononukleose (IM)**“, ist in der Regel harmlos und heilt meistens innerhalb von 4 Wochen von selbst und vollständig aus.

Heute soll Dir Blut abgenommen werden, um die Krankheit zu bestätigen oder zu kontrollieren. Wir wären Dir sehr dankbar, wenn Dein Arzt bzw. Deine Ärztin Dir bei der medizinisch notwendigen Blutabnahme auch **Blut und Gurgelwasser für unsere Forschungsstudie** abnehmen darf, damit wir die Ursachen von EBV-Erkrankungen genauer untersuchen können.

Mehr über das EBV zu lernen ist wichtig, weil es Kinder und Erwachsene gibt, die das EBV schwer krank macht oder die sogar an EBV-Erkrankungen sterben. Mit Hilfe Deines Bluts wollen wir lernen, wie der Körper am besten mit dem EBV fertig wird. Aus diesen Erkenntnissen sollen dann für zukünftige Patienten **bessere Behandlungsmöglichkeiten** und eine **schützende Impfung** entwickelt werden.

Durch die Teilnahme an unserer Studie entstehen Dir **keine Nachteile**. **Im Gegenteil**, wir können Deinem Arzt bzw. Deiner Ärztin zusätzliche medizinische Informationen zur Verfügung stellen und Dich besonders gut beraten. Zum Beispiel können wir anhand der **Ultraschalluntersuchung Deiner Milz** sagen, ob Du wieder **Sport** machen darfst. Die entnommenen Blutzellen wachsen Dir rasch wieder nach, so dass Du keine Blutarmut befürchten musst.

Für Dich und zukünftige Patienten wäre es das Beste, wenn Du im Rahmen der Studie insgesamt **viermal untersucht** wirst, am Anfang zweimal im Abstand von wenigen Tagen, dann noch einmal einen Monat und sechs Monate nach Beginn Deiner Erkrankung.

Dein Name, Geburtstag und Wohnort sowie Dein Arzt bzw. Deine Ärztin sind nur der Studienleiterin **Frau Prof. Behrends** und wenigen Mitarbeitern ihres Studienteams bekannt. Alle weiteren Forscher, die Dein Blut untersuchen, bekommen nur einen **Code** zu Deiner Blutprobe mitgeliefert, so dass sie nicht sehen können, von wem die Blutprobe stammt.

Über die Ergebnisse unserer Studie werden wir in einer **Forschungszeitschrift** berichten. Man kann in dem Bericht nicht erkennen, dass Dein Blut verwendet wurde, aber Du wirst wissen, dass Du einen wichtigen Beitrag geleistet hast.

Wenn Du darüber hinaus noch **Fragen zu der Studie** hast, kann sie Dein Arzt bzw. Deine Ärztin oder unser Studienteam für Dich klären. Deine Eltern können auch einen **Untersuchungs- und Beratungstermin in der Sprechstunde** von Frau Prof. Behrends an der Schwabinger Kinderklinik der Technischen Universität München verabreden.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Du uns durch Deine Unterschrift bestätigen könntest, dass Du bei dieser wichtigen Studie mitmachen und auf diese Weise zukünftigen Patienten helfen möchtest.

**Wir wünschen Dir eine rasche gute Besserung,  
Dein IMMUC-Studienteam**

**Anhang 12.3: IMMUC-Patienteninformation und Einverständniserklärung für Kinder im Alter von zehn bis 14 Jahren, Seite 1**

Patienten-Aufkleber

Stempel der behandelnden Praxis/Klinik



**EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG  
für Kinder im Alter von 10-14 Jahren**

**zur wissenschaftlichen Verwendung von Blutproben, Gurgelwasser sowie  
klinischer und personenbezogener Daten im Rahmen der IMMUC-Studie**

Ich möchte an der IMMUC-Studie

teilnehmen.

nicht teilnehmen.

**Der Name des/der Arztes/Ärztin, die mich aktuell behandelt,**

lautet: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Ort /Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/r Patienten/in

\_\_\_\_\_  
Ort /Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/r aktuell verantwortlichen Arztes/Ärztin

**Studienleitung:** Univ.-Prof. Dr. med. Uta Behrends, Kinderklinik Schwabing, Technische Universität München (TUM),  
Kölner Platz 1, 80804 München, Tel. Studienbüro (Mo-Do, 9-14 Uhr): **089/3068 2793**, Mobiltel. **0175 4181040**,  
Tel. Sekretariat: **089/3068 3412**, Tel. Poliklinik: **089/3068 3415**, Fax.: **089/3068 3800**, Email: **uta.behrends@mri.tum.de**  
**Kooperationspartner/Sponsoren:** Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Helmholtz Zentrum München (HMGU),  
Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Patienten-Aufkleber

Stempel der behandelnden Praxis/Klinik



**PATIENTENINFORMATION**  
für Jugendliche im Alter von 15-17 Jahren

**IMMUC-Studie**  
"Biomarker und kausale Faktoren der komplizierten und/oder prothrahierten  
Epstein-Barr-Virus-assoziierten Infektiösen Mononukleose"

Liebe Patientin, lieber Patient,

bei Dir wurde die (Verdachts)diagnose einer „**Infektiöse Mononukleose (IM)**“ durch das **Epstein-Barr-Virus (EBV)** gestellt. Diese Erkrankung geht meist mit Fieber, Halsschmerzen, geschwollenen Lymphknoten, vergrößerter Milz und Abgeschlagenheit sowie einem auffälligem Blutbild und auffälligen Leberwerten einher. Andere Bezeichnungen sind „**Pfeiffersches Drüsenfieber**“ und (wegen der Übertragung durch Speichel) „**Kußkrankheit**“. Die IM tritt vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf und heilt in der Regel innerhalb von vier Wochen folgenlos aus.

Wir möchten Dich hiermit bitten, an unserer **Studie zur IM in München (IMMUC)** teilzunehmen. In Kooperation mit einem großen **Wissenschaftlerteam** untersuchen wir, welche Faktoren für schwere und/oder langwierige Verläufe der IM verantwortlich sind und wie häufig diese in Deutschland vorkommen. Auf Basis der Studienergebnisse sollen **neue diagnostische Tests, neue Behandlungsmöglichkeiten** und eine **schützende Impfung gegen EBV** entwickelt werden, so dass zukünftig nicht nur die IM, sondern auch andere EBV-assoziierte Erkrankungen vermieden werden können.

Wir bitten Dich um ein ausführliches **Interview** zu Deiner Erkrankung und deren Vorgeschichte, um **Ultraschalluntersuchungen** Deiner Milz sowie um **Blutproben im Rahmen Deiner normalen ärztlichen Versorgung** und zweimalig um **Gurgelwasser**. Anhand der **Milzgröße** können wir Dir sagen, ob Du wieder am **Sport** teilnehmen kannst. Mit Hilfe der Blutproben können wir den Verlauf Deiner Erkrankung besser beobachten und zukünftige Patienten besser behandeln. Im Gurgelwasser untersuchen wir, mit welchem EBV-Stamm Du Dich infiziert hast und welche Eigenschaften dieser hat. Dein/e Arzt/Ärztin entscheidet, wie viel Blut Dir ohne Probleme entnommen werden kann (meistens ca. 35 ml). Die entnommenen Blutzellen werden rasch durch neue Blutzellen ersetzt. Durch die Studienteilnahme hast Du somit **keine Nachteile** zu befürchten. **Im Gegenteil**, wir können zusätzliche Informationen gewinnen und Dich besonders **gut beraten**.

Wir bitten Dich um Deinen Beitrag zu unserer Studie an **vier Zeitpunkten (T)**, damit wir möglichst viele Informationen zu Deiner Erkrankung sammeln können. Die geplanten Zeitpunkte sind zu Beginn Deiner Erkrankung zwei (T0 und T0a) im Abstand von wenigen Tagen sowie zusätzlich einen Monat (T1) und sechs Monate (T6) nach Beginn Deiner Erkrankung.

Deine **persönlichen Daten** werden getrennt von den medizinischen und wissenschaftlichen Daten gespeichert und sind ausschließlich der Studienleiterin, **Frau Prof. Behrends**, und bestimmten Mitarbeitern ihres Studienteams zugänglich. Die Weitergabe von Proben und Informationen an andere wissenschaftliche Partner erfolgt ausschließlich nach **Verschlüsselung** Deiner persönlichen Daten durch einen **mehrstelligen Identifizierungscode (Pseudonym)**.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Du Dich entschließen könntest, zu diesem wichtigen Forschungsprojekt beizutragen, und bitten Dich, dies durch Deine Unterschrift zu bestätigen.

*Wir wünschen Dir eine rasche gute Besserung,  
Dein IMMUC-Studienteam*



Patienten-Aufkleber

Stempel der behandelnden Praxis/Klinik



**EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG  
für Jugendliche im Alter von 15-17 Jahren**

**zur wissenschaftlichen Verwendung von Blutproben sowie  
klinischer und personenbezogener Daten im Rahmen der IMMUC-Studie**

Ich **willige hiermit** in die Teilnahme an der IMMUC-Studie

[ ] ein

[ ] nicht ein.

**Der Name des/der Arztes/Ärztin, die mich aktuell behandelt,**

lautet: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Ort /Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/r Patienten/in

\_\_\_\_\_  
Ort /Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/r aktuell verantwortlichen Arztes/Ärztin

**Studienleitung:** Univ.-Prof. Dr. med. Uta Behrends, Kinderklinik Schwabing, Technische Universität München (TUM),  
Kölner Platz 1, 80804 München, Tel. Studienbüro (Mo-Do, 9-14 Uhr): **089/3068 2793**, Mobiltel. **0175 4181040**,  
Tel. Sekretariat: **089/3068 3412**, Tel. Poliklinik: **089/3068 3415**, Fax.: **089/3068 3800**, Email: **uta.behrends@mri.tum.de**  
**Kooperationspartner/Sponsoren:** Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Helmholtz Zentrum München (HMGU),  
Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Patienten-Aufkleber

Stempel der behandelnden Praxis/Klinik



### PATIENTENINFORMATION für erwachsene Patienten/innen

#### IMMUC-Studie

#### „Biomarker und kausale Faktoren der komplizierten und/oder protrahierten Epstein-Barr-Virus-assoziierten Infektiösen Mononukleose“ (IMMUC-Studie)

Liebe Patientin, lieber Patient,

bei Ihnen wurde die (Verdachts)diagnose einer „**Infektiöse Mononukleose (IM)**“ durch das **Epstein-Barr-Virus (EBV)** gestellt. Diese Erkrankung geht meist mit Fieber, Halsschmerzen, geschwollenen Lymphknoten, vergrößerter Milz und Abgeschlagenheit sowie auffälligem Blutbild und auffälligen Leberwerten einher. Andere Bezeichnungen sind „**Pfeiffersches Drüsenfieber**“ und (wegen der Übertragung durch Speichel) „**Kußkrankheit**“. Die IM tritt vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf und heilt in der Regel innerhalb von vier Wochen folgenlos aus.

Wir möchten Sie hiermit einladen, an unserer **Studie zur IM in München (IMMUC)** teilzunehmen. In Kooperation mit einem Team von international ausgewiesenen **Wissenschaftlern/innen in München, Heidelberg und Hannover** untersuchen wir, welche Faktoren für schwere und/oder langwierige Verläufe der IM verantwortlich sind und wie häufig diese Komplikationen in Deutschland vorkommen. Auf Basis der Studienergebnisse sollen **neue diagnostische Tests, neue Behandlungsmöglichkeiten** und eine **schützende Impfung gegen EBV** entwickelt werden, so dass zukünftig nicht nur die IM, sondern auch andere EBV-assoziierte Erkrankungen vermieden werden können.

Wir bitten Sie um:

- 1.) eine Angabe des Datums (**T<sub>onset</sub>**), an dem die ersten Beschwerden aufgetreten sind
- 2.) Informationen zur medizinischen **Vorgeschichte** (Fragebogen)
- 3.) Informationen zu **Beschwerden und Verlauf der IM** (Fragebogen)
- 4.) **Ultraschalluntersuchungen der Milz\*** im Rahmen der Routineversorgung
- 5.) **Blutproben\*\*** im Rahmen der medizinisch indizierten Blutentnahmen
- 6.) **Mundspül- oder besser Gurgelwasser\*\*\***

*\* Anhand der **Milzgröße** kann entschieden werden, ob nach Besserung der Allgemeinsymptome wieder **sportliche Aktivitäten** ohne erhöhtes Risiko möglich sind. \*\* Wenn Sie einverstanden sind, wird Ihnen **im Rahmen medizinisch indizierter Blutabnahmen** zusätzlich Blut für die Studie entnommen (pro Zeitpunkt ca. 1 ml Blut pro Kilogramm Körpergewicht, bei Erwachsenen ca. 35 ml). Der/die behandelnde Arzt/Ärztin entscheidet - abhängig von Ihrem Körpergewicht und klinischem Befinden - wie viel Blut entnommen werden kann. Die entnommenen Blutzellen werden rasch durch neue Blutzellen ersetzt. Durch die Studienblutabnahme haben Sie **keine Nachteile** zu befürchten. \*\*\* Aus dem **Mundspül- bzw. Gurgelwasser** können wir in der Regel so viel EBV gewinnen, dass der **Virusstamm** genauer untersucht werden kann.*

Wir bieten **mindestens 4 Untersuchungszeitpunkte\*** an:

- 1.) **T0** (Zeitpunkt der Rekrutierung)
- 2.) **T0a** (2-8 Tage nach T0, d.h. in der Folgewoche)
- 3.) **T1** (1 Monat nach Auftreten der ersten Beschwerden)
- 4.) **T6** (6 Monate nach Auftreten der ersten Beschwerden)
- 5.) **T2-T5** (2-5 Monate nach Auftreten der ersten Beschwerden, falls IM-Symptome nach T1 fortbestehen)
- 6.) **Tx** (wir laden sie an T6 zu nachfolgenden Studien ein)

*\* An **T0** wird geprüft, ob tatsächlich eine IM vorliegt und wie das Immunsystem darauf reagiert. An **T0a** wird geprüft, ob die Krankheit noch zunimmt oder schon abheilt, und welches EBV-Virus für die IM verantwortlich war. An **T1** wird untersucht, ob die IM regulär abgeklungen ist oder noch anhält, wie groß die Milz ist und welche Abwehrzellen aktiv sind. An **T6** wird analysiert, ob das Immunsystem die Erstinfektion vollständig*

und ohne Auffälligkeiten überwunden hat; zu diesem Zeitpunkt sollten alle Untersuchungswerte wieder in einem Bereich wie bei gesunden Virusträgern liegen. Zusätzliche Untersuchungen an **T2-T5** bieten wir bei außergewöhnlich langem oder kompliziertem Verlauf der IM an und beurteilen jeweils anhand der Milzgröße im Ultraschall, ob Sie wieder sportliche Aktivitäten aufnehmen können. An **T6 oder Tx** informieren wir Sie über Nachfolgestudien, mit denen wir -zum Beispiel durch Telefonkontakt mit Ihnen- den langfristigen Verlauf nach IM untersuchen

Im Rahmen unserer Studie werden unter Anderem verschiedene **Routinelaborparameter** bestimmt, so z.B. Blutbild, Leber-, Nieren- und Entzündungswerte, Vitamin-D-Spiegel sowie Impfantworten gegen Tetanus und Diphtherie.

*\* Die Ergebnisse der Routineanalysen stellen wir Ihrem/r behandelnden Arzt/Ärztin gerne nach Erhalt zur Verfügung. Die Impfter werden an T6 mitgeteilt. Darüber hinaus werden während der Studienlaufzeit keine Erkenntnisse gewonnen, die unmittelbaren Einfluss auf Ihre Behandlung haben.*

Für bestimmte Untersuchungen des Immunsystems sind **genetische Analysen** notwendig. Einige davon haben nur experimentelle Bedeutung und sind für Sie nicht relevant. Wenn wir genetische Untersuchungen planen, deren Ergebnis klinische Bedeutung haben könnte, bitten wir Sie beim dritten Vorstellungstermin auf einem dafür standardisiertes Zusatzformular nach dem deutschen Gendiagnostikgesetz (GenDG) um Ihre Unterschrift\*.

*\*\* Wenn Sie mit genetischen Analysen nach dem GenDG nicht einverstanden sein sollten, können Sie trotzdem an der Studie teilnehmen, da aus den übrigen Untersuchungen trotzdem wichtige Erkenntnisse gewonnen werden.*

Ihre **personenbezogenen Daten** werden getrennt von den medizinischen und wissenschaftlichen Daten gespeichert und sind ausschließlich der Studienleiterin, Frau Prof. Behrends, sowie ausgewiesenen Mitarbeitern des Studententeams zugänglich. Die Weitergabe von Proben und Informationen an andere wissenschaftliche Partner des IMMUC-Teams erfolgt ausschließlich nach **Verschlüsselung** der personenbezogenen Daten durch einen **mehrstelligen Identifizierungscode (Pseudonym)**. Im Falle einer Publikation der Studienergebnisse werden alle personenbezogenen Daten anonymisiert.

Ihre Proben von **Blut und Gurgelwasser** werden zusammen mit ausgewählten klinischen Daten und Laborergebnissen unter dem mehrstelligen Pseudonym in einer **Biobank** archiviert. Alle Blutproben und Daten werden ausschließlich für die Erforschung EBV-assoziiierter Erkrankungen und in diesem Zusammenhang relevanter Immunschwächeerkrankungen verwendet\*.

*\* Die Proben sollen sowohl für die IMMUC-Studie als auch für Folgeprojekte bereitgestellt werden. Sie werden deshalb ggf. für unbestimmte Zeit aufbewahrt.*

Es kann sein, dass sich im Rahmen der zukünftigen Forschung eine **kommerzielle Nutzung** der Studienergebnisse, zum Beispiel in Form diagnostischer Tests oder Medikamente, ergibt. Wir möchten Sie deshalb darauf hinweisen, dass für diesen Fall kein persönlicher Anspruch und kein Patentanspruch Ihrerseits bestehen.

Am Studienende erwarten wir Ergebnisse, die erhebliche **Vorteile für zukünftige Patienten** mit komplizierten EBV-assoziierten Erkrankungen bieten. Die Resultate der IMMUC-Studie werden in wissenschaftlichen Fachmagazinen veröffentlicht und sind Ihrem/r behandelnden Arzt/Ärztin auf diese Weise zugänglich.

**Ansprechpartnerin** und Koordinatorin der IMMUC-Studie ist Frau Prof. Behrends\*. Sie ist in den Bereichen **Infektiologie, Immunologie, Hämatologie und Onkologie** sowie als **Leitende Oberärztin** an der Kinderklinik Schwabing der Technischen Universität München (TUM) tätig und arbeitet wissenschaftlich am Helmholtz Zentrum München (HMGU).

*\* Auf Wunsch können Sie einen **Beratungs-/Untersuchungstermin in der Poliklinik-Sprechstunde** von Frau Prof. Behrends vereinbaren (Tel. 089/3068-3415: „IMMUC-Studie“). Wenn eine Ultraschalluntersuchung nach T1 stattfinden soll, bitten wir um einen Überweisungsschein Nr. 6 Ihres/r Hausarztes/ärztin. Falls Sie stationär im Klinikum Schwabing behandelt werden, sind persönliche Visiten durch Frau Prof. Behrends möglich.*

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie sich entschließen könnten, zu unserem Forschungsprojekt beizutragen. Falls Sie der Studienteilnahme nicht zustimmen möchten, entstehen Ihnen jedoch keine Nachteile.

**Wir bedanken wir uns für Ihr Interesse an der Studie  
und wünschen Ihnen eine rasche gute Besserung,  
Ihr IMMUC-Studententeam**

**Studienleitung:** Univ.-Prof. Dr. med. Uta Behrends, Kinderklinik Schwabing, Technische Universität München (TUM),  
Kölner Platz 1, 80804 München, Tel. Studienbüro (Mo-Do, 9-14 Uhr): 089/3068 2793, Mobiltel. 0175 4181040,  
Tel. Sekretariat: 089/3068 3412, Tel. Poliklinik: 089/3068 3415, Fax.: 089/3068 3800, Email: uta.behrends@mri.tum.de  
**Kooperationspartner/Sponsoren:** Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Helmholtz Zentrum München (HMGU),  
Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Patienten-Aufkleber

Stempel der behandelnden Praxis/Klinik



### EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG für erwachsene Patienten/innen

#### zur wissenschaftlichen Verwendung von Blutproben sowie klinischer und personenbezogener Daten im Rahmen der IMMUC-Studie

Ich **willige hiermit ein** in

- die Entnahme von ca. 1 ml pro kg Körpergewicht **Blut** jeweils an TR-T6
  - die Entnahme von 10 ml **Gurgelwasser** an TR und T1
  - die Vorlage eines **Formblatts für zusätzliche genetische Analysen** nach dem GenDG an T1 oder T6
  - die **Übermittlung** der Routineergebnisse per Fax an \_\_\_\_\_ (Hausarzt)
  - die **Übermittlung** der Routineergebnisse per Fax an \_\_\_\_\_ (Klinik)
  - die erneute **Kontaktaufnahme** durch das Studienteam jederzeit im Studienverlauf bis T6
  - die erneute **Kontaktaufnahme** durch das Studienteam nach T6 mit Informationen über Folgestudien für Patienten, die eine IM durchgemacht haben
- Ich hatte ausreichend Zeit und Gelegenheit, meine **Entscheidung in Ruhe** zu fällen.
- Zusätzliche **Fragen** sind mir **ausreichend beantwortet** worden.
- Mir ist bekannt, dass mir eine **Kopie der signierten Einverständniserklärung** ausgehändigt wird.
- Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich die Zustimmung **jederzeit widerrufen** kann, ohne dass mir Nachteile bei der ärztlichen Betreuung entstehen. Archiviertes Probenmaterial sowie unveröffentlichte wissenschaftliche Daten zu meiner Erkrankung würden in diesem Fall vernichtet.

Der Name meines/r **aktuell verantwortlichen Arztes/Ärztin** lautet: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Ort /Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/r Patienten/in

\_\_\_\_\_  
Ort /Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/r aktuell verantwortlichen Arztes/Ärztin

**Studienleitung:** Univ.-Prof. Dr. med. Uta Behrends, Kinderklinik Schwabing, Technische Universität München (TUM),  
Kölner Platz 1, 80804 München, Tel. Studienbüro (Mo-Do, 9-14 Uhr): **089/3068 2793**, Mobiltel. **0175 4181040**,  
Tel. Sekretariat: **089/3068 3412**, Tel. Poliklinik: **089/3068 3415**, Fax.: **089/3068 3800**, Email: **uta.behrends@mri.tum.de**  
**Kooperationspartner/Sponsoren:** Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Helmholtz Zentrum München (HMGU),  
Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Patienten-Aufkleber

Stempel der behandelnden Praxis/Klinik



**PATIENTENINFORMATION  
für Sorgeberechtigte minderjähriger Patienten/innen**

**IMMUC-Studie**

**“Biomarker und kausale Faktoren der komplizierten und/oder protrahierten  
Epstein-Barr-Virus-assoziierten Infektiösen Mononukleose”**

Liebe Eltern, liebe Sorgeberechtigte,

bei Ihrem Kinde wurde die (Verdachts)diagnose einer „**Infektiöse Mononukleose (IM)**“ durch das **Epstein-Barr-Virus (EBV)** gestellt. Diese Erkrankung geht meist mit Fieber, Halsschmerzen, geschwollenen Lymphknoten, vergrößerter Milz und Abgeschlagenheit sowie auffälligem Blutbild und auffälligen Leberwerten einher. Andere Bezeichnungen sind „**Pfeiffersches Drüsenfieber**“ und (wegen der Übertragung durch Speichel) „**Kußkrankheit**“. Die IM tritt vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf und heilt in der Regel innerhalb von vier Wochen folgenlos aus.

Wir möchten Ihr Kind hiermit einladen, an unserer **Studie zur IM in München (IMMUC)** teilzunehmen. In Kooperation mit einem Team von international ausgewiesenen **Wissenschaftlern/innen in München, Heidelberg und Hannover** untersuchen wir, welche Faktoren für schwere und/oder langwierige Verläufe der IM verantwortlich sind und wie häufig diese Komplikationen in Deutschland vorkommen. Auf Basis der Studienergebnisse sollen **neue diagnostische Tests, neue Behandlungsmöglichkeiten** und eine **schützende Impfung gegen EBV** entwickelt werden, so dass zukünftig nicht nur die IM, sondern auch andere EBV-assoziierte Erkrankungen vermieden werden können.

Wir bitten Sie um:

- 1.) eine Angabe des Datums (**T<sub>onset</sub>**), an dem die ersten Beschwerden Ihres Kindes aufgetreten sind
- 2.) Informationen zur medizinischen **Vorgeschichte** ihres Kindes
- 3.) Informationen zu **Beschwerden** und **Verlauf der IM** ihres Kindes
- 4.) **Ultraschalluntersuchungen der Milz\*** ihres Kindes
- 5.) **Blutproben\*\*** ihres Kindes im Rahmen der medizinisch notwendigen Blutentnahmen
- 6.) **Mundspül- oder besser Gurgelwasser\*\*\*** ihres Kindes

*\* Anhand der **Milzgröße** kann entschieden werden, ob nach Besserung der Allgemeinsymptome wieder **sportliche Aktivitäten** ihres Kindes ohne erhöhtes Risiko möglich sind. \*\* Wenn Sie einverstanden sind, wird Ihrem Kind im Rahmen medizinisch indizierter Blutabnahmen zusätzlich **Blut** für die Studie entnommen (pro Zeitpunkt ca. 1 ml Blut pro Kilogramm Körpergewicht, bei Jugendlichen ca. 35ml). Der/die behandelnde Arzt/Ärztin entscheidet - abhängig von Körpergewicht und klinischem Befinden Ihres Kindes - wie viel Blut entnommen werden kann. Die entnommenen Blutzellen werden rasch durch neue Blutzellen ersetzt. Durch die Studienblutabnahme hat Ihr Kind **keine Nachteile** zu befürchten. \*\*\* Aus dem **Mundspül- bzw. Gurgelwasser** können wir in der Regel so viel EBV gewinnen, dass der Virusstamm genauer untersucht werden kann.*

Wir laden Ihr Kind zu **mindestens 4 Studienterminen\*** an:

- 1.) **T<sub>0</sub>** (Zeitpunkt der Rekrutierung)
- 2.) **T<sub>0a</sub>** (2-8 Tage nach T<sub>0</sub>, d.h. in der Folgewoche)
- 3.) **T<sub>1</sub>** (1 Monat nach Auftreten der ersten Beschwerden)
- 4.) **T<sub>6</sub>** (6 Monate nach Auftreten der ersten Beschwerden)
- 5.) **T<sub>2-T5</sub>** (2-5 Monate nach Auftreten der ersten Beschwerden, falls IM-Symptome nach T<sub>1</sub> fortbestehen)
- 6.) **T<sub>x</sub>** (wir laden sie an T<sub>6</sub> zu nachfolgenden Studien ein)

*\* An **T<sub>0</sub>** wird geprüft, ob tatsächlich eine IM vorliegt und wie das Immunsystem darauf reagiert. An **T<sub>0a</sub>** wird geprüft, ob die Krankheit noch zunimmt oder schon abheilt, und welches EBV-Virus für die IM verantwortlich war. An **T<sub>1</sub>** wird untersucht, ob die IM regulär abgeklungen ist oder noch anhält, wie groß die Milz ist und welche Abwehrzellen aktiv sind. An **T<sub>6</sub>** wird analysiert, ob das Immunsystem die Erstinfektion vollständig und ohne Auffälligkeiten überwunden hat; zu diesem Zeitpunkt sollten alle Untersuchungswerte wieder in einem Bereich wie bei gesunden*

*Virusträgern liegen. Zusätzliche Untersuchungen an T2-T5 bieten wir bei außergewöhnlich langem oder kompliziertem Verlauf der IM an und beurteilen jeweils anhand der Milzgröße im Ultraschall, ob Ihr Kind wieder sportliche Aktivitäten aufnehmen kann. An T6 oder Tx informieren wir Sie über Nachfolgestudien, mit denen wir -zum Beispiel durch Telefonkontakt mit Ihnen- den langfristigen Verlauf nach IM untersuchen.*

Im Rahmen unserer Studie werden unter Anderem verschiedene **Routinelaborparameter** bestimmt, so z.B. Blutbild, Leber-, Nieren- und Entzündungswerte, Vitamin-D-Spiegel sowie Impfantworten gegen Tetanus und Diphtherie.

*\* Die **Ergebnisse** der Routineanalysen stellen wir Ihrem/r behandelnden Arzt/Ärztin gerne nach Erhalt **zur Verfügung**. Die Impfter werden an T6 mitgeteilt. Darüber hinaus werden während der Studienlaufzeit keine Erkenntnisse gewonnen, die unmittelbaren Einfluss auf Ihre Behandlung haben.*

Für bestimmte Untersuchungen des Immunsystems sind **genetische Analysen** notwendig. Einige davon haben nur experimentelle Bedeutung und sind für Ihr Kind nicht relevant. Wenn wir genetische Untersuchungen planen, deren Ergebnis klinische Bedeutung haben könnte, bitten wir Sie beim dritten Vorstellungstermin auf einem dafür standardisiertes Zusatzformular nach dem deutschen Gendiagnostikgesetz (GenDG) um Ihre Unterschrift\*.

*\*\* Wenn Sie mit genetischen Analysen nach dem GenDG **nicht einverstanden** sein sollten, können Sie **trotzdem an der Studie teilnehmen**, da aus den übrigen Untersuchungen trotzdem wichtige Erkenntnisse gewonnen werden.*

Die **personenbezogenen Daten** Ihres Kindes werden getrennt von den medizinischen und wissenschaftlichen Daten gespeichert und sind ausschließlich der Studienleiterin, Frau Prof. Behrends, sowie ausgewiesenen Mitarbeitern des Studienteams zugänglich. Die Weitergabe von Proben und Informationen an andere wissenschaftliche Partner des IMMUC-Teams erfolgt ausschließlich nach **Verschlüsselung** der personenbezogenen Daten durch einen **mehrstelligen Identifizierungscode (Pseudonym)**. Im Falle einer Publikation der Studienergebnisse werden alle personenbezogenen Daten anonymisiert.

Die Proben von **Blut bzw. Mundspül- oder Gurgelwasser** Ihres Kindes werden zusammen mit ausgewählten klinischen Daten und Laborergebnissen unter dem Pseudonym in einer **Biobank** archiviert. Alle Blutproben und Daten werden ausschließlich für die Erforschung EBV-assoziiierter Erkrankungen und in diesem Zusammenhang relevanter Immunschwächeerkrankungen verwendet\*.

*\* Die Proben sollen sowohl für die **IMMUC-Studie** als auch für **Folgeprojekte** bereitgestellt werden. Sie werden deshalb ggf. für **unbestimmte Zeit** aufbewahrt.*

Es kann sein, dass sich im Rahmen der zukünftigen Forschung eine **kommerzielle Nutzung** der Studienergebnisse, zum Beispiel in Form diagnostischer Tests oder Medikamente, ergibt. Wir möchten Sie deshalb darauf hinweisen, dass für diesen Fall kein persönlicher Anspruch und kein Patentanspruch Ihrerseits oder von Seiten Ihres Kindes bestehen.

Am Studienende erwarten wir Ergebnisse, die erhebliche **Vorteile für zukünftige Patienten** mit komplizierten EBV-assoziierten Erkrankungen bieten. Die Resultate der IMMUC-Studie werden in wissenschaftlichen Fachmagazinen veröffentlicht und sind Ihrem/r Kinderarzt/ärztin auf diese Weise zugänglich.

**Ansprechpartnerin** und Koordinatorin der IMMUC-Studie ist Frau Prof. Behrends\*. Sie ist in den Bereichen **Infektiologie, Immunologie, Hämatologie und Onkologie** sowie als **Leitende Oberärztin** an der Kinderklinik Schwabing der Technischen Universität München (TUM) tätig und arbeitet wissenschaftlich am Helmholtz Zentrum München (HMGU).

*\* Auf Wunsch können Sie einen **Beratungs- und/oder Untersuchungstermin in der Poliklinik-Sprechstunde** von Frau Prof. Behrends vereinbaren (Tel. 089 / 3068-3415: „IMMUC-Studie“). Für Ultraschalluntersuchungen, die nach T1 stattfinden, bitten wir um einen Überweisungsschein Nr. 6 des/r Kinderarztes/ärztin. Falls Ihr Kind stationär in der Kinderklinik Schwabing behandelt wird, bietet Frau Prof. Behrends gerne persönliche Visiten an.*

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie sich entschließen könnten, zu diesem Forschungsprojekt beizutragen. Falls Sie der Studienteilnahme nicht zustimmen möchten, entstehen Ihrem Kind jedoch keine Nachteile.

**Wir bedanken wir uns für Ihr Interesse an der Studie  
und wünschen Ihrem Kind eine rasche gute Besserung,  
Ihr IMMUC-Studienteam**

---

**Studienleitung:** Univ.-Prof. Dr. med. Uta Behrends, Kinderklinik Schwabing, Technische Universität München (TUM),  
Kölner Platz 1, 80804 München, Tel. Studienbüro (Mo-Do, 9-14 Uhr): 089/3068 2793, Mobiltel. 0175 4181040,  
Tel. Sekretariat: 089/3068 3412, Tel. Poliklinik: 089/3068 3415, Fax.: 089/3068 3800, Email: uta.behrends@mri.tum.de  
**Kooperationspartner/Sponsoren:** Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Helmholtz Zentrum München (HMGU),  
Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Patienten-Aufkleber

Stempel der behandelnden Praxis/Klinik



**EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**  
**für Sorgeberechtigte minderjähriger Patienten**  
**zur wissenschaftlichen Verwendung von Blutproben sowie**  
**klinischer und personenbezogener Daten im Rahmen der IMMUC-Studie**

- Ich **willige hiermit** für mein Kind \_\_\_\_\_ (Name des/r Patienten/in) **ein** in
- die Entnahme von ca. 1 ml pro kg Körpergewicht **Blut** jeweils an TR-T6
  - die Entnahme von 10 ml **Mundspül- oder Gurgelwasser** an TR und T0a
  - die Vorlage eines **Formblatts für zusätzliche genetische Analysen** nach dem GenDG an T1 oder T6
  - die **Übermittlung** der Routineergebnisse per Fax an \_\_\_\_\_ (Kinder/Hausarzt)
  - die **Übermittlung** der Routineergebnisse per Fax an \_\_\_\_\_ (Klinik)
  - die erneute **Kontaktaufnahme** durch das Studienteam jederzeit im Studienverlauf bis T6
  - die erneute **Kontaktaufnahme** durch das Studienteam nach T6 mit Informationen über Folgestudien für Patienten, die eine IM durchgemacht haben
  - Ich hatte ausreichend Zeit und Gelegenheit, meine **Entscheidung in Ruhe** zu fällen.
  - Zusätzliche **Fragen** sind mir **ausreichend beantwortet** worden.
  - Mir ist bekannt, dass mir eine **Kopie der signierten Einverständniserklärung** ausgehändigt wird.
  - Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich die Zustimmung **jederzeit widerrufen** kann, ohne dass meinem Kind Nachteile bei der ärztlichen Betreuung entstehen. Archiviertes Probenmaterial sowie unveröffentlichte wissenschaftliche Daten zur Erkrankung meines Kindes würden in diesem Fall vernichtet.

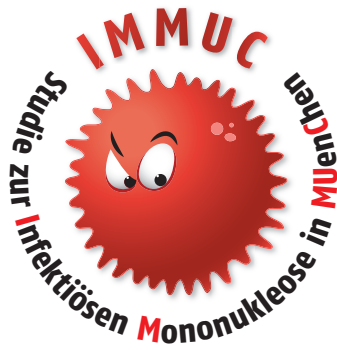
Der Name des/r **aktuell verantwortlichen Arztes/Ärztin** meines Kindes lautet: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Ort /Datum Unterschrift des/r Sorgeberechtigten (Name in Druckbuchstaben)

\_\_\_\_\_  
 Ort /Datum Unterschrift des/r Sorgeberechtigten (Name in Druckbuchstaben)

\_\_\_\_\_  
 Ort /Datum Unterschrift des/r aktuell verantwortlichen Arztes/Ärztin

**Studienleitung:** Univ.-Prof. Dr. med. Uta Behrends, Kinderklinik Schwabing, Technische Universität München (TUM),  
 Kölner Platz 1, 80804 München, Tel. Studienbüro (Mo-Do, 9-14 Uhr): **089/3068 2793**, Mobiltel. **0175 4181040**,  
 Tel. Sekretariat: **089/3068 3412**, Tel. Poliklinik: **089/3068 3415**, Fax.: **089/3068 3800**, Email: **uta.behrends@mri.tum.de**  
**Kooperationspartner/Sponsoren:** Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Helmholtz Zentrum München (HMGU),  
 Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Medizinische Hochschule Hannover (MHH)



Anhang 12.7: IMMUC-Logo

# IMMUC

Münchner Studie zum  
Pfeifferschen Drüsenfieber

**Fakten zu IM**  
Fast alle Menschen weltweit werden im Laufe des Lebens mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) infiziert, meistens unbemerkt. Besonders bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen kann die Infektion eine **Infektiöse Mononukleose (IM)** auslösen. **Die EBV-IM wird auch „Kusskrankheit“ oder „Pfeiffersches Drüsenfieber“ genannt.** Typische Symptome sind Halsweh, Müdigkeit, Lymphdrüsenanschwellung und Vergrößerung der Milz. In einigen Fällen treten auch andere Beschwerden auf. Meistens heilt die IM innerhalb von 4-6 Wochen aus.

Warum es sich lohnt, bei der Studie mitzumachen

<p><b>I</b>nformationen Wir stellen Ihrem/r Kinderarzt/ärztin zusätzliche Laborwerte zur Verfügung und beraten in schwierigen Fällen.</p> <p><b>M</b>ithilfe Sie/Du leisten/st einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung medizinischer Behandlungsmöglichkeiten.</p> <p><b>M</b>achbarkeit Sie/Du können/kannst reguläre Arztbesuche mit der Studienteilnahme verbinden.</p> <p><b>U</b>nterstützung Wir bieten eine persönliche Beratung sowie Verlaufsuntersuchungen in unserer Spezialambulanz in Schwabing an.</p> <p><b>C</b>hampions Ihre/Deine Studienteilnahme wird mit einem kleinen Geschenk belohnt!</p>	<p><b>Studienziel</b> Wir rekrutieren Patienten im Alter von 0-30 Jahren, die innerhalb der letzten 4 Wochen an einer IM erkrankt sind. Mit einer international ausgewiesenen Gruppe wollen wir herausfinden, warum die IM in einigen Fällen sehr langwierig oder kompliziert verläuft. Wir untersuchen verschiedene Eigenschaften des Virus und des menschlichen Immunsystems. Ziel ist es, zukünftige Patienten mit IM besser beraten und behandeln zu können sowie schließlich die IM durch einen wirksamen Impfstoff zu vermeiden.</p> <p><b>Kontakt</b> Prof. Dr. med. Uta Behrends Cand. med. Jonas Geisperger Kinderklinik Schwabing Technische Universität München Kölner Platz 1, 80804 München</p> <p>Tel. 089/3068 2793 (Studienbüro, Mo-Do 9-14 Uhr) Tel. 0175/41 81 040 (Behrends) Tel. 0175/78 38 927 (Geisperger)</p> <p>uta.behrends@mri.tum.de jonas.geisperger@googlemail.com</p>
--	---

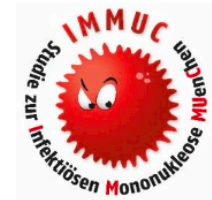
**Helfen Sie mit,  
mehr über Erkrankungen durch  
das Epstein-Barr-Virus (EBV) herauszufinden!**

Mit sehr herzlichem Dank für Ihre Unterstützung:

Gestaltung: fotograficus.de

Anhang 12.8: IMMUC-Flyer/-Plakat





**IMMUC Score**

Patient ID: EP- .... ..

**Maximal IM complexity (C<sub>max</sub>):** "number of affected sites" (not included in Score)

**Maximal IM severity (S<sub>max</sub>):** Mild (s1), moderate (s2), severe (s3), very severe (s4), lethal (s5)

**Maximal IM protraction (P<sub>max</sub>):** short (p0), mild at T1 (p1), mild at T6 (p2), moderate at T1 (p3), moderate at T6 (p4), (very) severe at T1 (p5), (very) severe at T6 (p6)

**Comment:** S<sub>max</sub>: Findings *must not be present at this extent* before IM onset

P<sub>max</sub>: Findings *have to be related to IM*

**Maximal Clinical Score (Clin<sub>max</sub>):** c .... s .... p ....  Ia  IIa  IIIa  IVa  Va

**Maximal Laboratory Score (Lab<sub>max</sub>):** c .... s .... p ....  Iib  IIIb  IVb

**Maximal IM Score (IM<sub>max</sub>):** c .... s .... p ....  IIc  IVc  IVd

**Missing visits:**  T0a  T1  T6  T5-7 (attach \* at Score and Stage)

**Missing values:**  TR \_\_\_\_\_  
 T0a \_\_\_\_\_  
 T1 \_\_\_\_\_  
 T6 \_\_\_\_\_  
 T5-7 \_\_\_\_\_

Stage	Grade <sub>max</sub>
<i>V lethal</i>	
a	s5
<i>IV very severe</i>	
a	s4
b	p5
c	p4
d	p6
<i>III severe</i>	
a	s3
b	p3
c	p2
<i>II moderate</i>	
a	s2
b	p1
<i>I mild</i>	
a	s1

**Comments:** \_\_\_\_\_

Clinical Score – Tab. 1																				
															Clin <sub>max</sub>		c	s	p	
															Datum					
Name of investigating IMMUC team member																				
Visit (ID-)																C <sub>max</sub>	S <sub>max</sub>	P <sub>max</sub>		
Visit Location																				
Time point (T)	To	t-0	0	t-0a	0a	0b	t-1	1	2	3	4	5	t-6	6	6*	7	≥8			
Date																				
Days after Tonset (To)																				
Initials of Investigator																				
<b>01. Fever</b>																	T1			
																	T6, final*			
No	s0																			
≥ 38.5 – 39.4°C	s1																			
≥ 39.5°C	s2																			
Antibiotics*																				
No information	sx																			
<b>Comments</b>																				
<b>02. Fatigue</b>																	T1			
																	T6, final*			
No	s0																			
Can walk alone	s1																			
Assisted walking, →T6: reduced education/work/club sports	s2																			
Can not walk	s3																			
No information	sx																			
<b>Comments</b>																				

Patient ID: EP- .... ..

															Clinical Score – Tab. 2					
Time point (T)	To	t-0	0	t-0a	0a	0b	t-1	1	2	3	4	5	t-6	6	6*	7	≥8	C <sub>max</sub>	S <sub>max</sub>	P <sub>max</sub>
<b>03. Lymphadenopathy</b>																	T1			
																	T6, final*			
No	s0																			
Enlarged nodes	s1																			
Painful nodes	s2																			
Movement locally impaired																				
Antibiotics*	s3																			
CT/MRT thorax																				
Biopsy	s4																			
No information	sx																			
<b>Comments</b>																				
<b>04. Tonsillopharyngitis</b>																	T1			
																	T6, final*			
No	s0																			
Sore throat, pain killers	s1																			
Snoring																				
„Tonsillitis“	s2																			
Antibiotics*																				
Steroids	s3																			
Oxygen supply	s4																			
Tonsillotomy																				
No information	sx																			
<b>Comments</b>																				
<b>05. Splenomegaly</b>																	T1			
																	T6, final*			
No	s0																			
Ultras. >100-119%, not palp.	s1																			
Ultras. >120%	s2																			
Palpable																				
Rupture	s4																			
Surgery	sx																			
No information																				
<b>Comments</b>																				
<b>06. Facial edema</b>																	T1			
																	T6, final*			
No	s0																			
No visual impairment	s1																			
Partial visual impairment	s2																			
Antihistamines																				
Antibiotics due to lid phlegmon	s3																			
Complete visual impairment																				
Steroids	sx																			
No information																				
<b>Comments</b>																				

12 Anhang

Patient ID: EP- .... ..

															Clinical Score – Tab. 3						
Time point (T)	To	t-0	0	t-0a	0a	0b	t-1	1	2	3	4	5	t-6	6	6*	7	≥8	C <sub>max</sub>	S <sub>max</sub>	P <sub>max</sub>	
<b>07. Exanthema</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
Maculopapulous w/o Aminopenicilline	s1																				
Maculopapulous post Aminop. Aphthae																					
Itching a/o pain	s2																				
Antihistamines																					
Local steroids																					
Erythema nodosum	s3																				
Bullae																					
Steroids																					
Biopsy	s4																				
Necrosis																					
No information	sx																				
<b>Comments</b>																					
<b>08. Bleeding, Treatment of bleeding or anemia</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
≤10min nose bleeding	s1																				
Hematoma																					
Petechiae	s2																				
Cyclocapr. acid as anticoagulans																					
>10min a/o >3x/d nose bleed.																					
Oral blood bullae	s3																				
Steroids																					
„Evans syndr.“	s4																				
Organ bleeding																					
Rituximab																					
Transfusion	s4																				
Plasmapheresis																					
No information	sx																				
<b>Comments</b>																					
<b>09. Thrombembolism</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
Prophylaxiac anticoagulation	s2																				
Extremities																					
Organs, CNS	s3																				
No information	s4																				
No information	sx																				
<b>Comments</b>																					
<b>10. Cardiovascular</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
“Karditis”	s3																				
ECG pathology																					
ECHO pathology	s4																				
Med. treat. for arrhythmia, art. Hypotension a/o heart failure etc.																					
No information																					
No information	sx																				
<b>Comments</b>																					

Anhang 12.9: IMMUC-IM-Score, Seite 3

12 Anhang

Patient ID: EP- .... ..

																	Clinical Score – Tab. 4				
Time point (T)	To	t-0	0	t-0a	0a	0b	t-1	1	2	3	4	5	t-6	6	6*	7	≥8	C <sub>max</sub>	S <sub>max</sub>	P <sub>max</sub>	
<b>11. Other airways</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
Otitis	s1																				
Rhinitis																					
Hoarseness																					
Cough																					
Stress-related mild dyspnoe																					
Parotitis	s2																				
Antibiotics*																					
Local steroids																					
Oxygen supply		s3																			
Steroids																					
X-ray thorax	s4																				
“Pneumonia”																					
CT thorax																					
Thoracic drainage	sx																				
Mech. ventilation																					
No information																					
Comments																					
<b>12. Hepatic failure</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
Drugs a/o diet for hepatic failure	s4																				
No information	sx																				
Comments																					
<b>13. Other gastrointestinal</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
Abdominal pain	s1																				
Nausea, vomiting																					
Watery diarrhea	s2																				
Melaena and/or Hematemesis																					
Antiemetics																					
Weight loss >10%, possibly not only EBV																					
Weight loss >10%		s3																			
“acute abdomen, pancreatitis, appendic., ileus”																					
Abdominal X-ray, CT/MRT																					
Antibiotics*																					
Endoscopy	s4																				
Surgery																					
No information	sx																				
Comments																					
<b>14. Urogenital</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
Dysuria	s1																				
Genital ulcer																					
Gross hematuria	s2																				
Antibiotics																					
“Nephrot. syndr.”		s3																			
“Nephritis”																					
Nephrol. drug treatment	s4																				
Dialysis																					
Renal biopsy																					
No information	sx																				
Comments																					

12 Anhang

Patient ID: EP- .... ..

															Clinical Score – Tab. 5					
Time point (T)	To	t-0	0	t-0a	0a	0b	t-1	1	2	3	4	5	t-6	6	6*	7	≥8	C <sub>max</sub>	S <sub>max</sub>	P <sub>max</sub>
<b>15. Neurological</b>																		T1		
																		T6, final*		
No	s0																			
Headache	s1																			
Meningism	s2																			
Lumbar puncture																				
Seizure	s3																			
Documented meningitis																				
Neurolog. drug 1x																				
CT/MRT																				
EEG, NLG, EP																				
Neurolog. drug > 1x	s4																			
“Encephalitis”																				
“Neuritis”																				
No information	sx																			
<b>Comments</b>																				
<b>16. Musculoskeletal</b>																		T1		
																		T6, final*		
No	s0																			
Body aches	s1																			
Painkillers for body aches	s2																			
Joint swelling																				
Joint ultrasound	s3																			
Pain-related immobilisation																				
No information	sx																			
<b>Comments</b>																				
<b>17. Imminent or treatment for HLH</b>																		T1		
																		T6, final*		
No	s0																			
4 of 8 criteria fulfilled	s3																			
Steroids																				
Other HLHdrug(s)	s4																			
Stem cell Tx																				
No information	sx																			
<b>Comments</b>																				
<b>18. Resuscitation</b>																		T1		
																		T6, final*		
No	s0																			
Yes, alive	s4																			
Yes, dead	s5																			
No information	sx																			
<b>Comments</b>																				
<b>19. Hospitalization</b>																		T1		
																		T6, final*		
No	s0																			
Normal ward < 8d	s2																			
Normal ward ≥8d a/o intermediate care unit	s3																			
ICU	s4																			
No information	sx																			
<b>Comments</b>																				

Anhang 12.9: IMMUC-IM-Score, Seite 5

12 Anhang

Patient ID: EP- .... ..

Laboratory Score – Tab. 1																	c	s	p		
Time point (T)	To	t-0	0	t-0a	0a	0b	t-1	1	2	3	4	5	t-6	6	6*	7	≥8	Lab <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	S <sub>max</sub>	P <sub>max</sub>
<b>20. Lymphocytosis</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
≥ 1,5x normal (%)	s1																				
No information	sx																				
<b>Comments</b>																					
<b>21. Neutropenia</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
1.0 - 1.49 G/l	s1																				
0.5 - 0.99 G/l	s2																				
< 0.5 G/l	s3																				
No information	sx																				
<b>Comments</b>																					
<b>22. Anemia</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
9.0- 10.0 g/dl	s1																				
7.0 – 8.9 g/dl	s2																				
5.0 – 6.9 g/dl	s3																				
< 5 g/dl	s4																				
RPI >3																					
RPI <2																					
No information	sx																				
<b>Comments</b>																					
<b>23. Thrombocytopenia</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
100 – 149 G/l	s1																				
20 – 99 G/l	s2																				
10 – 19 G/l	s3																				
< 10 G/l	s4																				
No information	sx																				
<b>Comments</b>																					
<b>24. Hyperferritinemia</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
≥ 100 ug/l > n.	s1																				
≥ 500 – 999 ug/l	s2																				
≥ 1000- 4999 ug/l	s3																				
≥ 5000 ug/l	s4																				
No information	sx																				
<b>Comments</b>																					
<b>25. Hepatitis, Cholangitis</b>																	T1				
																	T6, final*				
No	s0																				
GPT u/o GOT 2,0 - 9,9 x normal	s1																				
GPT u/o GOT 10,0 - 19,9 x n.	s2																				
GPT u/o GOT ≥20,0 x n.	s3																				
Amm. ↑, CHE ↓ u/o Quick < 50%	s4																				
No information	sx																				
<b>Comments</b>																					

## 12 Anhang

Patient ID: EP- .... ..

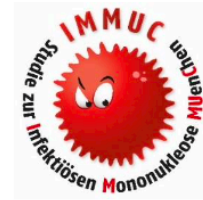
Laboratory Score – Tab. 1																	C <sub>max</sub>	S <sub>max</sub>	P <sub>max</sub>	
Time point (T)	To	t-0	0	t-0a	0a	0b	t-1	1	2	3	4	5	t-6	6	6*	7	≥8			
<b>26. Nephropathy*</b>																				
																	T1			
																	T6, final*			
No	s0																			
Crea ↑ ≤ 0,2 mg/dl over norm	s1																			
Crea ↑ > 0,2 mg/dl over n., but < 1,5 mg/dl (<10a)	s2																			
Crea ↑ ≥ 0,2 mg/dl over n., but < 2,0 mg/dl (≥10a)																				
Crea ↑ ≥ 1,5 mg/dl (<10a)	s3																			
Crea ≥ 2,0 mg/dl (≥10a)																				
No information	sx																			
<b>Comments</b>																				
<b>27. Crp elevation (with symptomatic EBV-IM)</b>																				
																	T6, final*			
No	s0																			
> 10 – 99 mg/l	s1																			
100 – 199 mg/l	s2																			
Antibiotics * 2°Crp elevation																				
≥ 200 mg/l	s3																			
No information	sx																			
<b>Comments</b>																				
<b>28. Additional HLH markers</b>																				
																	T1			
																	T6, final*			
Not done	s0																			
sCD25 ≥2.4 kU/ml only	s3																			
NK cell activity decreased																				
Hemophagocytosis is detected in bone marrow, spinal fluid a/o lymph node only	s4																			
NK cell activity absent																				
All three with NK cell activity absent or decreased																				
<b>Comments</b>																				

\* Cystatin C level has to be elevated over normal together with creatinine elevation to indicate nephropathy.

Anhang 12.9: IMMUC-IM-Score, Seite 7

IMMUC Supplement

Patient ID: EP- .... ..

**I. Clinical****1. Body height**At T..... : ..... cm ( ..... percentile) =  normal  < 3rd percentile  > 97th percentile**2. Body weight**< Tonset: ..... kg ( ..... percentile) =  normal  < 3rd percentile  > 97th percentileAt TR: ..... kg ( ..... percentile) =  normal  < 3rd percentile  > 97th percentileAt T0a: ..... kg ( ..... percentile) =  normal  < 3rd percentile  > 97th percentileAt T1: ..... kg ( ..... percentile) =  normal  < 3rd percentile  > 97th percentileAt T.....: ..... kg ( ..... percentile) =  normal  < 3rd percentile  > 97th percentileAt T6: ..... kg ( ..... percentile) =  normal  < 3rd percentile  > 97th percentileMax. IM-associated weight loss: ..... kg = .... % of body weight prior to IM =  > 10 % of body weight prior to IM**3. Body temperature**

At TR : ..... °C

At T0a : ..... °C

At T1 : ..... °C

At T.....: ..... °C

At T6 : ..... °C Rectally („Goldstandard“): +/- 0°C; auricular: + 0,3°C; orally or axillary: + 0,5°C

**4. Time from Tonset to first medical visit at any physician (TR)**

Tonset – TA: ..... days

**5. Time from Tonset to recruitment (TR)**

Tonset – TR: ..... days

**6. Times absent from kindergarden, school or work (T6)**

Tonset – T6: ..... days

**7. Time absent from sports (T6)**

Tonset – T6: ..... weeks

**8. Splenic size in ultrasound**<Tonset (if known): ..... cm = ..... cm > n. =  101 – 109 %  110 – < 119 %  120 – 129 %  ≥ 130 %Tonset - TR (if known): ..... cm = ..... cm > n. =  101 – 109 %  110 – < 119 %  120 – 129 %  ≥ 130 %TR: ..... cm = ..... cm > n. =  101 – 109 %  110 – < 119 %  120 – 129 %  ≥ 130 %T0a: ..... cm = ..... cm > n. =  101 – 109 %  110 – < 119 %  120 – 129 %  ≥ 130 %T1: ..... cm = ..... cm > n. =  101 – 109 %  110 – < 119 %  120 – 129 %  ≥ 130 %T2: ..... cm = ..... cm > n. =  101 – 109 %  110 – < 119 %  120 – 129 %  ≥ 130 %T.....: ..... cm = ..... cm > n. =  101 – 109 %  110 – < 119 %  120 – 129 %  ≥ 130 %T6: ..... cm = ..... cm > n. =  101 – 109 %  110 – < 119 %  120 – 129 %  ≥ 130 %**9. Antibiotics** Amoxicillin Indication(s):  tonsillopharyngitis  otitis  pneumonia  Crp elevation  LAP  other : ..... Cephalosporine Indication(s):  tonsillopharyngitis  otitis  pneumonia  Crp elevation  LAP  other : ..... Tetracycline Indication(s):  tonsillopharyngitis  otitis  pneumonia  Crp elevation  LAP  other : ..... Makrolid Indication(s):  tonsillopharyngitis  otitis  pneumonia  Crp elevation  LAP  other : ..... Metronidazole Indication(s):  tonsillopharyngitis  otitis  pneumonia  Crp elevation  LAP  other : ..... Penicillin Indication(s):  tonsillopharyngitis  otitis  pneumonia  Crp elevation  LAP  other : ..... Other: ..... Indication(s):  tonsillopharyngitis  otitis  pneumonia  Crp elevation  LAP  other : ..... Other: ..... Indication(s):  tonsillopharyngitis  otitis  pneumonia  Crp elevation  LAP  other : .....

duration from ..... to ..... Nr. of days with intake of antibiotics : .....



Sum of antibiotics since Tonset:  1  2  8  4  5  6  7  8

**10. Any other regular drugs**

- Paracetamol: ..... from ..... to .....
- Ibuprofen: ..... from ..... to .....
- Steroid (name): ..... from ..... to .....
- Other: ..... from ..... to .....
- Other: ..... from ..... to .....
- Other: ..... from ..... to .....
- Other: ..... from ..... to .....
- Other: ..... from ..... to .....
- Other: ..... from ..... to .....

Sum since Tonset:  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  >10

**11. Homeopathic drugs (since IM onset)**

- Drug 1 (name/dates): ..... from ..... to .....
- Drug 2 (name/dates): ..... from ..... to .....
- Drug 3 (name/dates): ..... from ..... to .....
- Drug 4 (name/dates): ..... from ..... to .....
- Drug 5 (name/dates): ..... from ..... to .....
- Drug 6 (name/dates): ..... from ..... to .....
- Drug 7 (name/dates): ..... from ..... to .....
- Drug 8 (name/dates): ..... from ..... to .....
- Drug 9 (name/dates): ..... from ..... to .....
- Drug 10 (name/dates): ..... from ..... to .....

Sum since Tonset:  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  >10

**12. Any other event(s) at TR/T0a – T1**

EBV-associated    yes    no    possible

- Increased sweating/night sweat .....
- .....
- .....
- .....
- .....
- .....

**13. Any other event(s) at TR1 – T6**

EBV-associated    yes    no    possible

- Increased sweating/night sweat .....
- .....
- .....
- .....
- .....
- .....

**14. Non EBV-related inflammation**     yes     no

T-0     TR     T-1     T1     T-6     T6

**15. Mclsaac Score (at TR)**

- Temperature > 38,0 °C
- No cough
- Anterior** cervical lymph nodes painful **and** larger than before IM onset
- Tonsils **significantly** enlarged (more medial than posterior palatal arch) **and/or** coated
- Age < 15 years

Sum since Tonset:  0/5  1/5  2/5  3/5  4/5  5/5  
(≥ 3/5 indicate bacterial tonsillopharyngitis)

**16. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)**

- Fever
- Splenomegaly
- Cytopenia ≥ 2 cell lineages: neutrophils < 1.0 G/l, thrombocytes <100 G/l, Hemoglobin < 9 g/dl (infants, toddlers, children ≥ 4 weeks old) / <12 g/dl (newborns < 4 weeks)
- Hypertriglyceridemia (starving ≥260mg/dl) a/o hypofibrinogenemia ( < 150mg/dl)
- Ferritin ≥ 500 µg/l
- Soluble CD25 (sCD25) ≥ 2.400 U/ml
- NK cell activity absent or decreased
- Hemophagocytosis in bone marrow, spinal fluid and/or lymph node

Sum since Tonset:  1/8  2/8  3/8  4/8  5/8  6/8  7/8  8/8  
(4/8 indicate **immanent** HLH, 5/8 indicate **manifest** HLH)

Anhang 12.10: IMMUC-Supplement, Seite 3

**II. Laboratory:****17. Atypical Lymphocytes**

<Tonset (if known): .....  no  >10%  No information  
 Tonset - TR (if known): .....  no  >10%  No information  
**TR:** .....  no  >10%  No information  
**T0a:** .....  no  >10%  No information  
**T1:** .....  no  >10%  No information  
**T....:** .....  no  >10%  No information  
**T6:** .....  no  >10%  No information  
**T....:** .....  no  >10%  No information

**18. Hypertriglyceridemia**

<Tonset (if known): .....  no   $\geq 260$  m/dl after starvation   $\geq 260$  m/dl w/o starvation  No information  
 Tonset - TR (if known): .....  no   $\geq 260$  m/dl after starvation   $\geq 260$  m/dl w/o starvation  No information  
**TR:** .....  no   $\geq 260$  m/dl after starvation   $\geq 260$  m/dl w/o starvation  No information  
**T0a:** .....  no   $\geq 260$  m/dl after starvation   $\geq 260$  m/dl w/o starvation  No information  
**T....:** .....  no   $\geq 260$  m/dl after starvation   $\geq 260$  m/dl w/o starvation  No information  
**T....:** .....  no   $\geq 260$  m/dl after starvation   $\geq 260$  m/dl w/o starvation  No information

**19. Hypofibrinogenia**

<Tonset (if known): .....  no  100 – 149 mg/dl  50 – 99 mg/dl  < 50 mg/dl  No information  
 Tonset - TR (if known): .....  no  100 – 149 mg/dl  50 – 99 mg/dl  < 50 mg/dl  No information  
**TR:** .....  no  100 – 149 mg/dl  50 – 99 mg/dl  < 50 mg/dl  No information  
**T0a:** .....  no  100 – 149 mg/dl  50 – 99 mg/dl  < 50 mg/dl  No information  
**T....:** .....  no  100 – 149 mg/dl  50 – 99 mg/dl  < 50 mg/dl  No information  
**T....:** .....  no  100 – 149 mg/dl  50 – 99 mg/dl  < 50 mg/dl  No information

**20. Hyperbilirubinemia**

<Tonset (if known): .....  no **Total bilirubin:**   $\uparrow \leq 4,9$  x normal  5,0 – 9,9 x n.   $\geq 10,0 - 19,9$  x n.  
 No information  Dir. > indir . bilirubin  Dir. < indir . bilirubin  
 Tonset - TR (if known): .....  no **Total bilirubin:**   $\uparrow \leq 4,9$  x normal  5,0 – 9,9 x n.   $\geq 10,0 - 19,9$  x n.  
 No information  Dir. > indir . bilirubin  Dir. < indir . bilirubin  
**TR:** .....  no **Total bilirubin:**   $\uparrow \leq 4,9$  x normal  5,0 – 9,9 x n.   $\geq 10,0 - 19,9$  x n.  
 No information  Dir. > indir . bilirubin  Dir. < indir . bilirubin  
**T0a:** .....  no **Total bilirubin:**   $\uparrow \leq 4,9$  x normal  5,0 – 9,9 x n.   $\geq 10,0 - 19,9$  x n.  
 No information  Dir. > indir . bilirubin  Dir. < indir . bilirubin  
**T....:** .....  no **Total bilirubin:**   $\uparrow \leq 4,9$  x normal  5,0 – 9,9 x n.   $\geq 10,0 - 19,9$  x n.  
 No information  Dir. > indir . bilirubin  Dir. < indir . bilirubin  
**T....:** .....  no **Total bilirubin:**   $\uparrow \leq 4,9$  x normal  5,0 – 9,9 x n.   $\geq 10,0 - 19,9$  x n.  
 No information  Dir. > indir . bilirubin  Dir. < indir . bilirubin

**21: Additional Laboratory values**

Magnesium (mmol/l): TR: ..... T\_: .....  <norm  =norm  >norm  
 Vitamin D3 (ng/ml): TR: ..... T\_: .....  <norm  =norm  >norm

**22: Immunology**

IgG (mg/dl): TR: ..... T\_: .....  <norm  =norm  >norm  
 IgA (mg/dl): TR: ..... T\_: .....  <norm  =norm  >norm  
 IgM (mg/dl): TR: ..... T\_: .....  <norm  =norm  >norm  
 IgE (kU/l): TR: ..... T\_: .....  <norm  =norm  >norm



IMMUC\_Vorgeschichte \_\_\_\_\_

**Patienten- ID:** EP- ... .. - ... .. / ... .. - ... .. - ... ..

Zutreffendes in Klammer ggf. ergänzen bzw. unterstreichen/ankreuzen

**Versicherungsstatus**     gesetzlich     privat     Selbstzahler

**Angeborener Immundefekt / Warnzeichen**

- nein     ja    Bekannter angeborener Immundefekt (.....)
- nein     ja    Bekannte Gedeihstörung
- nein     ja    ≥ 8 Minorinfektionen pro Jahr (grippaler Infekt, Tonsillitis, Pharyngitis, Otitis media, Lymphknotenabszess am Hals, Bronchitis, Gastroenteritis)
- nein     ja    Majorinfektion (Pneumonie, Sepsis, Meningitis, sept. Arthritis, Osteomyelitis, Empyem, tiefe Abszesse)
- nein     ja    Ungewöhnliche Erreger (Pilze, Pseudomonaden, andere : .....
- nein     ja    Chronisch-wiederkehrende Infektionen (.....)
- nein     ja    Residuen von Infektionen (Bronchiektasen, Narben, Nagelverlust, andere : .....
- nein     ja    Granulome („sarcoid-like lesions“) (Haut, Darm, andere Lokalisation : .....
- nein     ja    Autoimmunerkrankungen (Thyreoiditis, Diabetes, Neurodermitis, rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Systemischer Lupus erythematodes, Immundefizienz, andere : .....
- nein     ja    Rezidivierendes Fieber (unklarer Genese) (Frequenz : .....
- nein     ja    Unklarer Hautausschlag / Ekzem
- nein     ja    Lymphoproliferation (chron. Lymphozytose, chron./rez. Lymphknotenschwellung, chron. Splenomegalie)
- nein     ja    Chronische Darmentzündung (welche Diagnose: .....

**Sonstige Vorerkrankungen**

- nein     ja    Virusinfektionen mit bekanntem Erreger (Grippe /Influenza, Herpes labialis/HSV, Windpocken/Zoster/VZV, Masern, Drei-Tage-Fieber/Pityriasis Rosea/HHV6/HHV7), andere : .....
- nein     ja    Bakterielle Infektionen mit bekanntem Erreger (Scharlach/GAS), andere : .....
- nein     ja    Fieberhafte Erkrankung/en in den letzten 6 Monaten, wieviele : .....
- nein     ja    Entzündliche, nicht fieberhafte Erkrankungen in den letzten 6 Monaten, wieviele : .....
- nein     ja    Allergien (Pollen/Gräser, Nahrungsmittel, Tierhaare, Insektengift, Medikamente, andere : .....
- nein     ja    Krebserkrankung (Leukämie/Lymphom, andere : .....
- nein     ja    Transplantation (.....)
- nein     ja    Entwicklungsverzögerung (motorisch, geistig)
- nein     ja    Operationen (welche : .....
- nein     ja    Krankenhausaufenthalt/e (warum: .....
- nein     ja    Transfusionen/Blutprodukte (welche/warum: .....
- nein     ja    Andere Vorerkrankung/en (welche : .....

**Medikamente in letzten 6 Monaten (vor Beginn der aktuellen IM-Symptomatik)**

nein     ja    .....

**Impfungen**

- nein     ja     Standard (gemäß STIKO-Empfehlung)     Standard (unvollständig)     Innerhalb der letzten 6 Mon.  
 Zusätzliche Impfungen (Influenza, FSME, HPV, Gelbfieber, andere: .....

**Kontakt zu Landwirtschaft/Nutztieren und/oder Haustieren**

- nein     ja    Landwirtschaft / Nutztieren
- nein     ja    Haustiere (welche : .....

**Reisen außerhalb Deutschlands in den letzten 6 Monaten**

- nein     ja     Europa :.....     Afrika :.....     Asien :.....  
 Australien :.....     Nordamerika :.....     Südamerika :.....

**Familie**

- nein     ja    Ethnie deutsch (falls *nein*, welche : .....
- kaukasisch     nicht-kaukasisch     gemischt
- nein     ja    Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern (falls ja, welcher Grad : .....
- nein     ja    (Halb)Geschwister insgesamt (wieviele : .....
- nein     ja    (Halb) Geschwister im selben Haushalt (wieviele : .....
- nein     ja    Infektöse Mononukleose (wer:.....)
- nein     ja    Angeborener Immundefekt (welcher /wer:.....)
- nein     ja    Transplantation (welche/wer : .....
- nein     ja    Krebserkrankung/en (wer, welche, Alter (ü./u.50 J.) .....
- nein     ja    Sonstige Bluterkrankungen (welche/wer : .....
- nein     ja    Autoimmunerkrankungen (Thyreoiditis, Diabetes, Neurodermitis, rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Syst. Lupus eryth., Immundefizienz, andere : .....
- nein     ja    Allergien (wer : .....
- nein     ja    Sonstige Erkrankungen (welche: .....

IMMUC- Stammdaten \_\_\_\_\_



**Datum:** ... / ... / .....

**Patienten- ID:EP-** ..... - ..... / ..... - ..... - .....

**Patient**

Nachname : .....  
 Vorname: .....  
 Geburtsdatum (Tag/Mo./Jahr): ..... / ..... / .....  
 Straße / Haus-Nr. ....  
 Postleitzahl / Ort: .....  
 Sprache: .....  
 Festnetz-Tel.: .....  
**Handy** (Mutter): .....  
**Handy** (Vater): .....  
**Handy** (Patient): .....  
**Email:** .....  
 Kindergarten     Schule     Berufstätig

*Patienten-Aufkleber*

**Aktuell behandelnde/r Arzt/Ärztin**

Nachname:.....  
 Vorname: .....  
 Straße / Haus-Nr.: .....  
 Postleitzahl / Ort: .....  
 Festnetz-Tel.: .....  
 Handy: .....  
**Fax:** .....  
**Email:** .....

*Praxis / Klinik - Stempel*

**Reguläre/r Kinder/Hausarzt/ärztin**

Nachname:.....  
 Vorname: .....  
 Straße / Haus-Nr.: .....  
 Postleitzahl / Ort: .....  
 Festnetz-Tel.: .....  
 Handy: .....  
**Fax:** .....  
**Email:** .....

*Praxis - Stempel*

- ja  nein    **Einschlusskriterien** erfüllt (TR)
- ja  nein    **Externer EBV-Befund** vorliegend (TR)
- ja  nein    **TR-Blutabnahme** erfolgt (TR)     nüchtern
- ja  nein    **TA-Blutabnahme** erfolgt (T0a)     nüchtern
- ja  nein    **TB-Blutabnahme** erfolgt (T1)     nüchtern
- ja  nein    **TB-Blutabnahme** erfolgt (T1-T6)  nüchtern

**Tonset:**..... (Anamnese)  
**TR:**..... (Rekrutierung)  
**T0a:**..... (Plan) ..... (Termin)  
**T1:**..... (Plan) ..... (Termin)  
**T6:**..... (Plan) ..... (Termin)

**Anhang 12.12: IMMUC-Stammdaten**

# IMMUC-Studie

(DZIF, Behrends)

Anforderungsschein – Immunmonitoring

ID: **EP-A** \_ \_ \_ - \_ \_ \_ / \_ \_ \_ / \_ \_ - TR

Patient      Probe      Zentrum      Zeitpunkt

**Blutprobe für 1-5 ca. 25 ml** (davon genau 8,9 ml für 1-4, gewichtsadaptiert für 5):

- 1) 1 x genau 2,7 ml EDTA/rot (EBV-Serologie, EBV-PCR Zellen/Plasma, CMV-, HHV6/7/8-PCR)
- 2) 1 x genau 0,5 ml EDTA/rot (Blutbild mit Diff)
- 3) 1 x genau 4,5 ml Serum/weiß (CrP, Ferritin, GOT, GPT, Bili, Triglyceride, Vitamin D, IgGAME)
- 4) 1 x genau 1,2 ml Citrat/grün (Fibrinogen)
- 5) 2 x **9,0 ml EDTA** (Forschungslabor, nur TR: Impftiter, Serologie für CMV, HHV6-8)

**Die Probenabnahme erfolgte um ..... Uhr**

Der Patient ist  nüchtern (*erwünscht*)  *nicht* nüchtern

Die Ergebnisse von 1-4 und sollen gefaxt werden an: ..... / .....  
Fax-Nr. behandelnde/r Arzt/Ärztin

Anhang 12.13: IMMUC-Anforderungsschein – Immunmonitoring – TR

# IMMUC-Studie

(DZIF, Behrends)

Anforderungsschein – Immunmonitoring

ID: **EP-A** \_ \_ \_ - \_ \_ \_ / \_ \_ \_ / \_ \_ - TA/TB

Patient      Probe      Zentrum      Zeitpunkt

**Blutprobe für 1-5 ca. 25 ml** (davon genau 7,1 ml für 1-4, gewichtsadaptiert für 5):

- 1) 1 x genau 2,7 ml EDTA/rot (EBV-PCR Zellen/Plasma, nur T6: EBV-Serologie)
- 2) 1 x genau 0,5 ml EDTA/rot (Blutbild mit Diff)
- 3) 1 x genau 2,7 ml Serum/weiß (CrP, Ferritin, GOT, GPT, Bili, Triglyceride)
- 4) 1 x genau 1,2 ml Citrat/grün (Fibrinogen)
- 5) 2 x **9,0 ml EDTA** (Forschungslabor)

**Die Probenabnahme erfolgte um ..... Uhr**

Der Patient ist  nüchtern (*erwünscht*)  *nicht* nüchtern

Die Ergebnisse von 1-4 sollen gefaxt werden an: ..... / .....  
Fax-Nr. behandelnde/r Arzt/Ärztin

Anhang 12.14: IMMUC-Anforderungsschein – Immunmonitoring – TA/T

# IMMUC-Studie

(DZIF-Flex Fund, Behrends)

Anforderungsschein - Virologische Diagnostik

**IM – Kohorte**

**Zeitpunkt: TR**

**ID: .....**

- |   |  |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> CMV-DNA in Zellen (PCR) | <input checked="" type="checkbox"/> HHV6-, HHV7-, HHV8-DNA in Zellen (PCR) |
| <input checked="" type="checkbox"/> EBV-DNA in Zellen (PCR) | <input checked="" type="checkbox"/> EBV-DNA im Plasma (PCR)                |
| <input checked="" type="checkbox"/> Anti-EBNA1-IgG (ELISA)  | <input checked="" type="checkbox"/> Anti-VCA-IgG (ELISA)                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Anti-VCA-IgM (ELISA)    | <input checked="" type="checkbox"/> EBV-Immunoblot                         |

**Befund bitte per Fax an: Prof. Dr. med. Uta Behrends  
Fax: 089/30683800 Mobil: 0175/4181040**

Anhang 12.15: IMMUC-Anforderungsschein – Virologie – TR

# IMMUC-Studie

(DZIF-Flex Fund, Behrends)

Anforderungsschein - Virologische Diagnostik

**IM – Kohorte**

**Zeitpunkt: TA**

**ID: .....**

- |   |   |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> EBV-DNA in Zellen (PCR) | <input checked="" type="checkbox"/> EBV-DNA im Plasma (PCR) |
|---|---|

**Befund bitte per Fax an: Prof. Dr. med. Uta Behrends  
Fax: 089/30683800 Mobil: 0175/4181040**

Anhang 12.16: IMMUC-Anforderungsschein – Virologie – TA

## IMMUC-Studie

(DZIF-Flex Fund, Behrends)

Anforderungsschein - Virologische Diagnostik

**IM – Kohorte**

**Zeitpunkt: T1**

**ID: .....**

- |                                     |                         |                                     |                         |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | EBV-DNA in Zellen (PCR) | <input checked="" type="checkbox"/> | EBV-DNA im Plasma (PCR) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Anti-EBNA1-IgG (ELISA)  | <input checked="" type="checkbox"/> | Anti-VCA-IgG (ELISA)    |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Anti-VCA-IgM (ELISA)    | <input checked="" type="checkbox"/> | EBV-Immunoblot          |

**Befund bitte per Fax an: Prof. Dr. med. Uta Behrends  
Fax: 089/30683800 Mobil: 0175/4181040**

IMMUC, Anforderungsschein „Patienten“, Virologische Diagnostik, TUM, 24.11.2016

### Anhang 12.17: IMMUC-Anforderungsschein – Virologie – T1

## IMMUC-Studie

(DZIF-Flex Fund, Behrends)

Anforderungsschein - Virologische Diagnostik

**IM – Kohorte**

**Zeitpunkt: T6**

**ID: .....**

- |                                     |                         |                                     |                         |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | EBV-DNA in Zellen (PCR) | <input checked="" type="checkbox"/> | EBV-DNA im Plasma (PCR) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Anti-EBNA1-IgG (ELISA)  | <input checked="" type="checkbox"/> | Anti-VCA-IgG (ELISA)    |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Anti-VCA-IgM (ELISA)    | <input checked="" type="checkbox"/> | EBV-Immunoblot          |

**Befund bitte per Fax an: Prof. Dr. med. Uta Behrends  
Fax: 089/30683800 Mobil: 0175/4181040**

IMMUC, Anforderungsschein „Patienten“, Virologische Diagnostik, TUM, 15.02.2016

### Anhang 12.18: IMMUC-Anforderungsschein – Virologie – T6



# **IMMUC-Studie**

(DZIF-Flex Fund, Behrends)

Anforderungsschein - Virologische Diagnostik

**IM – Kohorte**

**Zeitpunkt: T\_**

**ID: .....**

**EBV-DNA in Rachenspülwasser (PCR)**

**Befund bitte per Fax an: Prof. Dr. med. Uta Behrends**

**Fax: 089/30683800 Mobil: 0175/4181040**

IMMUC, Anforderungsschein „Patienten“, Virologische Diagnostik, TUM, 27.04.17

**Anhang 12.19: IMMUC-Anforderungsschein – Virologie – Rachenspülwasser**

## IMMUC-Studie Laborergebnisse (T)



**Prof. Dr. med. Uta Behrends**  
**Studienleiterin**  
 Tel. 089 3068 3412 (Sekretariat)  
 Tel. 089 3068 3415 oder 2632 (Poliklinik)  
**Mobiltel. 0175 4181040**  
 Email: uta.behrends@mri.tum.de

**Cand. med. Jonas Geisperger**  
**Doktorand**  
**Mobiltel. 0175 7838927**  
 Email: Jonas.Geisperger@googlemail.com

**Lydia Kramer**  
**Studienzentrale**  
 Tel. 089 3068 2793  
 Fax 089 3068 3800

Kinderklinik Schwabing  
 Technische Universität München  
 Kölner Platz 1  
 80804 München

*Ausgang Fax am:*

Patienteninformation

Nachname:  
 Vorname:  
 Geburtsdatum:  
 Datum des Symptombeginns (Tonset):  
 Datum der Probenentnahme:  
 Sonographische Milzgröße am Tag der Vorstellung:

*Folgende Werte wurden im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München erhoben.*

Parameter	Ergebnis	Referenzbereich
<b>Kleines Blutbild</b>		
Leukozyten (G/l)		6,5- 15,0 (1- 14 Tage) 6,5- 15,0 (5- 180 Tage) 6,5- 15,0 (0,5- < 2 Jahre) 5,0- 12,0 (2- <6 Jahre) 4,5-11,0 (6- <12 Jahre) 4,5- 10,5 (12- < 18 Jahre) 3,5- 9,8 (Erwachsene)
Erythrozyten (T/l)		4,3- 6,3 (1. Tag) 3,9- 5,9 (0,5 Monate) 3,3- 5,3 (1 Monat) 3,1- 4,3 (2 Monate) 3,5- 5,1 (4 Monate)



**IMMUC-Studie**  
**Laboregebnisse (TR)**

Name:



		3,9- 5,5 (6 Monate) 4,0- 5,3 (9- 12 Monate) 3,7- 5,3 (1,5- 3,0 Jahre) 3,9- 5,1 (4- 9 Jahre) 4,1- 5,2 (10- 12 Jahre) 4,0 – 5,0 (13- 16 weibl.) 4,3- 5,6 (13- 16 männl.) 4,1- 5,1 (weibl. Erwachsene) 4,5- 5,9 (männl. Erwachsene)
Hämoglobin (g/dl)		15,2- 23,5 (1.Tag) 15,0- 24,0 (2-6 Tage) 12,7- 18,7 (14- 23 Tage) 10,3- 17,9 (24- 37 Tage) 9,0- 16,6 (40- 50 Tage) 9,2- 15,0 (2,0- 2,5 Monate) 9,6- 12,8 (3,0- 3,5 Monate) 10,1- 12,9 (5- 7 Monate) 10,5- 12,9 (8- 10 Monate) 10,7- 13,1 (11- 13,5 Monate) 10,8- 12,8 (1,5- 3 Jahre) 11,1- 14, 3 (5 Jahre) 11,9- 14,7 (10 Jahre) 11,8- 15,0 (12 Jahre) 12,8- 16,8 (15 Jahre)
Retikulozyten (%) (wenn Hämoglobin unter 9 g/dl)		RPI: <2 hyporegenerativ > 3 hyperregenerativ
Hämatokrit (%)		40- 70 (2- 6 Tage) 38- 70 (1- 2 Wochen) 38- 60 (2- 3 Wochen) 36- 46 (3- 7 Wochen) 30- 38 (7- 12 Wochen) 35- 43 (10- 12 Monate) 32- 40 (4- 5 Jahre) 32- 41 (6-8 Jahre) 34-44 (10- 13 Jahre) 38- 49 (14- 16 Jahre. männlich) 35- 43 (14- 16 Jahre, weiblich) 40- 53 (männl. Erwachsene) 36- 48 (weibl. Erwachsene)
MCV (fl)		98- 122 (1. Tag) 94- 135 (2.- 6. Tag) 84- 128 (14.- 23. Tag) 82- 126 (24.- 37. Tag) 81- 125 (40.- 50. Tag) 81- 121 (2,0- 2,5 Monate) 77- 113 (3,0- 3,5 Monate) 73- 109 (5- 7 Monate) 74- 106 (8- 10 Monate) 74- 102 (11- 13,5 Monate) 73- 101 (1,5- 3,0 Jahre) 77- 89 (4- 12 Jahre) 79- 92 (13- 16 Jahre)

2

**IMMUC-Studie**  
**Laborergebnisse (TR)**  
*Name:*



Thrombozyten (G/l)		150 <sup>1</sup> -360
<b>Differentialblutbild</b>		
Neutrophile (%)		20-60 (1- 14 Tage) 15-60 (15- 180 Tage) 20-70 (0,5-< 2 Jahre) 30-75 (2-< 6 Jahre) 40-75 (6-< 12 Jahre) 40-75 (12-< 18 Jahre) 40-75 (Erwachsene)
Neutrophile abs. (G/l)		2,0-10,0 (1- 14 Tage) 1,5-6,5 (15- 180 Tage) 2,0-9,0 (0,5-< 2 Jahre) 2,0-8,0 (2-< 6 Jahre) 2,0-7,5 (6-< 12 Jahre) 2,0-7,5 (12-< 18 Jahre) 1,6-7,1 (Erwachsene)
Lymphozyten (%)		18-55 (1-14 Tage) 18-65 (15-180 Tage) 18-60 (0,5-< 2 Jahre) 13-55 (2-< 6 Jahre) 13-50 (6-< 12 Jahre) 13-45 (12-< 18 Jahre) 18-48 (Erwachsene)
Lymphozyten abs. (G/l)		3,0-7,5 (1-14 Tage) 2,0-8,0 (15-180 Tage) 1,6-7,0 (0,5-< 2 Jahre) 1,5-4,5 (2-< 6 Jahre) 1,2-3,6 (6-< 12 Jahre) 1,0-3,2 (12-< 18 Jahre) 1,0- 2,9 (Erwachsene)
Atypische Lymphozyten (%)		
Monozyten (%)		2-20 (1-14 Tage) 5-20 (15-180 Tage) 5-15 (0,5-< 2 Jahre) 4-10 (2-< 6 Jahre) 4-10 (6-< 12 Jahre) 4-8 (12-< 18 Jahre) 4-11 (Erwachsene)
Eosinophile (%)		0-8 (1-14 Tage) 0-5 (15-180 Tage) 0-4 (0,5-< 2 Jahre) 0-4 (2-< 6 Jahre) 0-5 (6-< 12 Jahre) 0-5 (12-< 18 Jahre) 0,9- 8,4 (Erwachsene)
Basophile (%)		0-2,5 (1-14 Tage) 0-1,2 (15-180 Tage)

<sup>1</sup> Hämatologische Definition der Thrombozytopenie gemäß DGHO- Leitlinie (Stand: Januar 2008)

### IMMUC-Studie Laborergebnisse (TR)

Name:



		0-1,1 (0,5-< 2 Jahre) 0-1,0 (2-< 6 Jahre) 0-1,0 (6-< 12 Jahre) 0-1,0 (12-< 18 Jahre) 0,0- 1,5 (Erwachsene)
Sonstiges		
<b>Klinische Chemie</b>		
Fibrinogen (mg/dl)		150-180 (Graubereich) <sup>2</sup> 180- 350 (Normbereich)
Kreatinin (mg/dl)		0,6-1,1 (0-7 Tage) 0,3-0,7 (1 Woche- 1 Monat) 0,2-0,4 (1-6 Monate) 0,2-0,4 (7-12 Monate) 0,2-0,7 (1-18 Jahre) 0,55-1,10 (männl. Erwachsene) 0,47-0,90 (weibl. Erwachsene)
Cystatin C (mg/l)		< 2,23 (mature newborns) <sup>3</sup> < 1,87 (8 days to < 1 year) <sup>3</sup> < 1,60 (1 year to < 3 years) <sup>3</sup> < 1,30 (3 years to ≤ 11 years) <sup>3</sup> < 1,40 (12 years to ≤ 18 years) < 1,20 (> 20 years)
Bilirubin, gesamt (mg/dl)		< 1,2
Bilirubin, direkt (wenn gesamt über 5 mg/dl)		<0,1
GPT (ALAT) (U/l)		<55 (1-7 Tage) <60 (8-30 Tage) <65 (1-3 Monate) <65 (4-6 Monate) <55 (7-12 Monate) <40 (1-3 Jahre) <40 (4-6 Jahre) <40 (7-12 Jahre) <30 (13-15 Jahre) <30 (16-19 Jahre weibl.) <40 (16- 19 Jahre männl.) <34 (weibl. Erwachsene) <45 (männl. Erwachsene)
GOT (ASAT) (U/l)		<100 (1-7 Tage) <90 (8-30 Tage) <80 (1-3 Monate) <80 (4-6 Monate) <80 (7-12 Monate) <50 (1-3 Jahre) <45 (4-6 Jahre) <50 (7-12 Jahre)

<sup>2</sup> <150 für HLH definitionsgemäß relevante Hypofibrinogenämie gemäß DGHO- Leitlinie (Stand: März 2014)

<sup>3</sup> Gemäß Lechner F., Liebau M.C., Monatsschrift Kinderheilkunde 07/2017, Springer Medizin Verlag

**IMMUC-Studie**  
**Laborergebnisse (TR)**  
*Name:*



		<30 (13-15 Jahre) <30 (16-19 Jahre weibl.) <35 (16-19 Jahre männl.) <31 (weibl. Erwachsene) <35 (männl. Erwachsene)
CRP (mg/dl)		< 0,5
Triglyzeride (mg/dl)		< 150
Ferritin (ng/ml)		90-628 (0,5 Monate) 144-399 (1 Monat) 87-430 (2 Monate) 37-223 (4 Monate) 19-142 (6 Monate) 14-103 (9 Monate) 1-99 (12 Monate) 9-59 (2-15 Jahre) 10- 63 (16-18 Jahre weibl.) 12-78 (16-18 Jahre männl.) 9-140 (Erwachsene weibl.) 18-360 (Erwachsene männl.)
<b>Immunologie</b>		
Immunglobulin G (mg/dl)		660-1750 (Neugeborene) 390-1050 (1 Monat) 250-680 (2 Monate) 200-550 (3 Monate) 200-540 (4 Monate) 220-600 (5 Monate) 260-690 (6 Monate) 290-770 (7 Monate) 320-840 (8 Monate) 330-880 (9 Monate) 350-910 (10 Monate) 350-930 (11 Monate) 360-950 (12 Monate) 470- 1230 (2 Jahre) 540- 1340 (4 Jahre) 590- 1430 (6 Jahre) 630- 1500 (8 Jahre) 670- 1530 (10 Jahre) 700- 1550 (12 Jahre) 710- 1560 (14 Jahre) 720- 1560 (16 Jahre) 730- 1550 (18 Jahre) 700- 1600 (Erwachsene)
Immunglobulin A (mg/dl)		1-6 (Neugeborene) 1-34 (3 Monate) 8-60 (6 Monate) 11-80 (9 Monate) 14-90 (12 Monate) 21- 150 (2 Jahre) 30- 190 (4 Jahre) 38- 220 (6 Jahre) 46- 250 (8 Jahre)

5

## IMMUC-Studie Laboregebnisse (TR)

Name:



		52- 270 (10 Jahre) 58- 290 (12 Jahre) 63- 300 (14 Jahre) 67- 310 (16 Jahre) 70- 320 (18 Jahre) 70- 500 (Erwachsene)
Immunglobulin M (mg/dl)		6-21 (Neugeborene, männlich) 6-21 (Neugeborene, weiblich) 17-66 (3 Monate, männlich) 17-66 (3 Monate, weiblich) 26-100 (6 Monate, männlich) 26-100 (6 Monate, weiblich) 33-130 (9 Monate, männlich) 33-130 (9 Monate, weiblich) 37-140 (12 Monate, männlich) 40-150 (12 Monate, weiblich) 41- 160 (2 Jahre, männlich) 47- 180 (2 Jahre, weiblich) 43- 160 (4 Jahre, männlich) 52- 190 (4 Jahre, weiblich) 45- 170 (6 Jahre, männlich) 56- 210 (6 Jahre, weiblich) 47- 180 (8 Jahre, männlich) 60- 220 (8 Jahre, weiblich) 48- 180 (10 Jahre, männlich) 62- 230 (10 Jahre, weiblich) 49- 180 (12 Jahre, männlich) 65- 240 (12 Jahre, weiblich) 50- 180 (14 Jahre, männlich) 66- 250 (14 Jahre, weiblich) 50- 190 (16 Jahre, männlich) 68- 260 (16 Jahre, weiblich) 51- 190 (18 Jahre, männlich) 68- 260 (18 Jahre, weiblich) 40- 230 (männl. Erwachsene) 40- 280 (weibl. Erwachsene)
Immunglobulin E (kU/l) <i>(die 95. Perzentilen sind aufgeführt)</i>		<2 (Neugeborene) 40 (1. Lebensjahr) 100 (2. Lebensjahr) 150 (3. Lebensjahr) 190 (5. Lebensjahr) 150 (6. Lebensjahr) 120 (16. Lebensjahr) 100 (Erwachsene)

*Alle Angaben beziehen sich auf Thomas, L. (2008). Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Auflage, TH- Books-Verlag-Ges. Ausnahmen, siehe jeweilige Fußnoten.*

6

**IMMUC-Studie**  
**Laboregebnisse (TR)**  
*Name:*



**Befundung folgt nach Erhalt der EBV-Diagnostik.**

*Folgende Werte wurden im Institut für Virologie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München erhoben.*

<b>EBV-ELISA</b>	
EBV EBNA-1 IgG	
EBV VCA IgG	
EBV VCA IgM	
<b>EBV-PCR</b>	
Epstein- Barr- Virus DNA quant./Rachenspflw. (IU/ml)	
Epstein- Barr- Virus DNA quant./ZF (IU/10 <sup>5</sup> Zellen)	
Epstein- Barr- Virus DNA quant./Plasma (IU/ml)	
<b>EBV-Immunoblot</b>	
EBNA- 1	
VCAp18	
VCAp23	
BZLF1	
EAp138	
EAp54	

**IMMUC-Gesamtbefund:**

\_\_\_\_\_  
 gez. Prof. Behrends

\_\_\_\_\_  
 Datum

7



## IMMUC-Studie

### Abschließende Laborergebnisse



**Prof. Dr. med. Uta Behrends**  
**Studienleiterin**  
 Tel. 089 3068 3412 (Sekretariat)  
**Mobiltel. 0175 4181040**  
 Email: uta.behrends@mri.tum.de

**Cand. med. Jonas Geisperger**  
**Doktorand**  
 Tel. 089 3068 2793 (Studienzentrale)  
 Fax. 089 3068 3800 (Studienzentrale)  
**Mobiltel. 0175 7838927**  
 Email: Jonas.Geisperger@googlemail.com

Kinderklinik Schwabing  
 Technische Universität München  
 Kölner Platz 1  
 80804 München

#### Patienteninformation

Nachname/ Vorname:  
 Geburtsdatum:  
 Datum der TR-Blutentnahme:

*Folgende Werte wurde am Registrierungszeitpunkt (TR) im immundiagnostischen Labor des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität München erhoben.*

Parameter	Ergebnis	Referenzwert
<b>Impfantikörper</b>		
Diphtherie (IU/ml)		≥ 0,10 IU/ml (Immunitätvorhanden)
Tetanus (IU/ml)		≥ 0,10 IU/ml (Immunitätvorhanden)

*Folgender Wert wurde am Registrierungszeitpunkt (TR) im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erhoben.*

Endokrinologie		
Vitamin D (µg/l)		20 – 70 µg/l



**IMMUC-Studie**  
Abschließende Laborergebnisse  
Name



*Folgende Werte wurden am Registrierungszeitpunkt (TR) im Institut für Virologie der Technischen Universität München erhoben.*

<b>CMV-/HHV-PCR</b>	
Cytomegalie- Virus DNA quant./ ZF (IU/10 <sup>6</sup> Zellen)	
HHV-6 DNA quant./ ZF (IU/10 <sup>5</sup> Zellen)	
HHV-7 DNA quant./ ZF (IU/10 <sup>5</sup> Zellen)	
HHV-8 DNA quant./ ZF (IU/ 10 <sup>5</sup> Zellen)	

Wir bedanken uns sehr herzlich für die Teilnahme an unserer IMMUC-Studie und würden uns sehr freuen, wenn Sie bei weiteren Patienten mit frischer, gesicherter EBV-Infektion wieder an uns denken!

Mit herzlichen Grüßen,  
Ihre

Prof. Dr. med. Uta Behrends  
mit IMMUC-Studienteam

2





## IMMUC-Studie

Milzlänge – größenabhängige Normwerte

Körperlänge (cm)	Milzlänge (mm)		
	Mittelwert	m - 2 SD	m + 2 SD
35-49	36	27	46
50- 59	48	38	59
60-79	59	50	68
80- 99	69	53	77
100- 109	77	63	90
110- 119	80	62	97
120- 129	88	69	106
130- 139	93	82	104
140- 149	95	72	118
150- 159	98	79	118
≥ 160	108	89	127

Aus: Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie, Lehrbuch und Atlas, Deeg K.H. /Hofmann V./ Foyer P.F., Thieme-Verlag; 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2005  
1280 S., 3040 Abb., gebunden (FH)

### Anhang 12.22: Milzlänge – größenabhängige Normwerte

## **13 Eidesstattliche Erklärung**

Aus Gründen des Datenschutzes ist die eidesstattliche Erklärung in der elektronischen Version der Arbeit nicht abgebildet.

