

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Christian P. Speer, FRCPE

**Systematischer Review nach PRISMA-Statement zu Auswirkungen der
Thymektomie auf Infektionshäufigkeit, Krebsentstehung und Auftreten von
Autoimmunerkrankungen beim Menschen und im Tiermodell
unter besonderer Berücksichtigung der Antikörperavidität in der
infektiologischen Diagnostik**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Julia Anne Suchanka
aus Mellrichstadt

Würzburg, April 2015

Referentin: Prof. Dr. med. Martina Prelog

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Manfred Lutz

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2015

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Evidenz-basierte Medizin	1
1.2	Der systematische Review	1
1.3	Die Rolle des Thymus im Immunsystem	2
1.3.1	Lage und struktureller Aufbau des Thymus.....	3
1.3.2	Die Reifung der T-Zellen im Thymus.....	3
1.3.3	Veränderungen der Funktion des Thymus im Laufe des Lebens	8
1.3.4	Die endokrine Funktion des Thymus	9
1.3.5	Rejuvenierung des Thymus.....	9
1.3.6	Definition und Indikationen der Thymektomie.....	10
1.3.7	Rationale	11
1.4	Antikörperavidität.....	12
1.4.1	Antikörperavidität und Thymektomie	12
1.4.2	Definition der Antikörperavidität.....	13
1.4.3	Die Reifung der Antikörperavidität.....	14
1.4.4	Problematik klassischer serologischer Diagnoseverfahren	14
1.4.5	Bedeutung der Aviditätsbestimmung in der klinischen Anwendung	15
1.4.6	Rationale	17
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Das PRISMA-Statement.....	18
2.2	Hintergrund.....	20
2.3	Review Thymektomie und Immunsystem	20
2.3.1	Fragestellung.....	20
2.3.2	Literaturrecherche und Suchstrategie.....	21
2.3.3	Studienselektion	23
2.3.4	Datenextraktion	24

2.3.5	Statistische Methoden	28
2.3.6	Bewertung der Studienqualität	28
2.3.6.1	Bewertung der Studienqualität von Tierstudien	29
2.3.6.2	Bewertung der Studienqualität von Humanstudien.....	30
2.4	Review Antikörperavidität.....	36
2.4.1	Fragestellung.....	36
2.4.2	Literaturrecherche und Suchtstrategie.....	36
2.4.3	Studienselektion	37
2.4.4	Datenextraktion	38
2.4.5	Statistische Methoden	41
2.4.6	Bewertung der Studienqualität	44
3	Ergebnisse	48
3.1	Ergebnisse des Reviews Thymektomie und Immunsystem.....	48
3.1.1	Auswahl der Studien.....	48
3.1.2	Studienmerkmale	50
3.1.2.1	Studienmerkmale der Humanstudien.....	50
3.1.2.2	Studienmerkmale zu Thymektomie und Autoimmunität.....	50
3.1.2.3	Studienmerkmale zu Thymektomie und Neoplasie.....	52
3.1.2.4	Studienmerkmale zu Thymektomie und Infektion	54
3.1.2.5	Studienmerkmale zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems	56
3.1.2.6	Studienmerkmale der Tierstudien.....	58
3.1.3	Ergebnisse der Humanstudien	59
3.1.3.1	Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Autoimmunität.....	59
3.1.3.2	Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Neoplasie.....	63

3.1.3.3	Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Infektion	64
3.1.3.4	Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems	64
3.1.4	Ergebnisse der Tierstudien.....	74
3.1.4.1	Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Autoimmunität.....	74
3.1.4.2	Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Infektion	74
3.1.4.3	Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Neoplasie.....	74
3.1.5	Ergebnissynthese der Humanstudien.....	85
3.1.5.1	Ergebnissynthese der Studien zu Thymektomie und Autoimmunität.....	85
3.1.5.2	Ergebnissynthese der Studien zu Thymektomie und Neoplasie.....	90
3.1.5.3	Ergebnissynthese der Studien zu Thymektomie und Infektion	92
3.1.5.4	Ergebnissynthese der Studien zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems.....	94
3.1.6	Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien.....	104
3.1.7	Risiko der Verzerrung über die Studien hinweg	107
3.2	Ergebnisse des Reviews Antikörperavidität.....	108
3.2.1	Auswahl der Studien.....	108
3.2.2	Studienmerkmale	110
3.2.2.1	Merkmale der Studien zur Aviditätsbestimmung bei Infektionen durch Bakterien, Parasiten oder Pilze.....	111
3.2.2.2	Merkmale der Studien zur Aviditätsbestimmung bei Infektionen durch Viren	113
3.2.2.3	Merkmale der Aviditätsbestimmung bei Impfstudien.....	116
3.2.3	Ergebnisse der einzelnen Studien.....	118

3.2.3.1	Ergebnisse der Studien zur Aviditätsbestimmung bei Infektionen durch Bakterien, Parasiten oder Pilze.....	118
3.2.3.2	Ergebnisse der Studien zur Aviditätsbestimmung bei Infektionen durch Viren	125
3.2.3.3	Ergebnisse der einzelnen Studien zu Aviditätsbestimmung und Impfung.....	142
3.2.4	Ergebnissynthese und Metaanalyse.....	146
3.2.5	Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien.....	153
3.2.6	Risiko der Verzerrung über Studien hinweg	157
4	Diskussion	159
4.1	Review Thymektomie und Immunsystem	159
4.1.1	Schlussfolgerungen und Ausblick zu Thymektomie und Autoimmunität	159
4.1.1.1	Einflüsse des Studiendesigns.....	159
4.1.1.2	Klinische und pathophysiologische Aspekte	160
4.1.1.3	Die Rolle der regulatorischen T-Zellen	161
4.1.1.4	Die Rolle des Mikromilieus des Thymus.....	162
4.1.2	Schlussfolgerungen und Ausblick zu Thymektomie und Neoplasie.....	164
4.1.2.1	Der Einfluss von Thymuspathologien auf die Krebsentstehung....	165
4.1.2.2	Immunosurveillance und Immunoseneszenz.....	165
4.1.2.3	Einflüsse der endokrinen Thymusfunktion	166
4.1.3	Schlussfolgerungen und Ausblick zu Thymektomie und Infektion	167
4.1.4	Schlussfolgerungen und Ausblick zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems.....	167
4.1.5	Fazit.....	168
4.2	Review Antikörperavidität	169
4.2.1	Schlussfolgerungen und Ausblick zur Aviditätsbestimmung in der Infektionsdiagnostik.....	169

4.2.2	Schlussfolgerungen und Ausblick zur Aviditätsbestimmung bei Impfstudien.....	171
4.2.3	Fazit.....	171
4.3	Methodische Limitationen.....	172
4.3.1	Methodische Limitationen des Reviews Thymektomie und Immunsystem	172
4.3.2	Methodische Limitationen des Reviews Antikörperavidität	172
5	Zusammenfassung.....	174
5.1	Zusammenfassung Review Thymektomie und Immunsystem.....	174
5.2	Conclusion Review thymectomy and immune system.....	175
5.3	Zusammenfassung Review Antikörperavidität.....	176
5.4	Conclusion Review antibody avidity	178
6	Anhang.....	180
6.1	Tabellen zum Review Thymektomie.....	180
6.2	Tabellen zum Review Antikörperavidität.....	199
7	Literaturverzeichnis	206
8	Abbildungsverzeichnis.....	220
9	Tabellenverzeichnis.....	223
10	Abkürzungsverzeichnis.....	228

1 Einleitung

1.1 Evidenz-basierte Medizin

Hippokrates formulierte bereits vor mehr als 2000 Jahren in seiner SCHRIFT ZUM ETHISCHEN ÄRZTLICHEN HANDELN, dass der Arzt nach bestem Wissen und Vermögen handeln solle [1]. Demnach soll der Arzt sich sowohl seines persönlichen Erfahrungsschatzes, als auch des gegenwärtig aktuellen Forschungsstandes bedienen, um dem Patienten eine optimale Behandlung zukommen zu lassen. Dieses Prinzip findet sich auch im Grundgedanken der Evidenz-basierten Medizin. Nach David Sackett definiert der Begriff *Evidenz-basierte Medizin* ein auf Methoden der klinischen Epidemiologie ausgerichtetes Konzept, welches medizinisches Handeln auf die Basis von transparenten und reproduzierbaren Daten stellt [2]. Evidenz-basierte Medizin ist heutzutage in verschiedenen Facetten des Gesundheitswesens zu finden. Klinische Leitlinien zu häufigen Krankheiten sind beispielweise aus dem ärztlichen Alltag kaum noch wegzudenken. Sie liefern dem Arzt einen Handlungs- und Therapieleitfaden, welcher auf den neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen beruht. Die Flut an Publikationen, die der Arzt lesen müsste, um sein Fachwissen jederzeit auf dem aktuellen Stand zu halten, nimmt stetig zu [3]. Im Zusammenspiel mit Zeitmangel im klinischen Alltag, den schnellen Veränderungen und Zuwächsen des medizinischen Wissens und dem Wandel der Informationsquellen hin zu elektronischen Medien finden sich einige Gründe, warum die Evidenz-basierte Medizin in der modernen Medizin gebraucht wird [2].

1.2 Der systematische Review

Die Stellung des systematischen Reviews innerhalb der Evidenz-basierten Medizin erschließt sich ebenfalls aus der raschen Zunahme des medizinischen Wissens und der großen Zahl von Publikationen. Übersichtsarbeiten können helfen, einen schnellen und umfassenden Einblick in den Stand der Forschung zu einem bestimmten Thema zu gewährleisten. Dazu gibt es die Möglichkeit des narrativen und des systematischen Reviews. Definitionsgemäß ist ein systematisches Review eine Übersicht zu einer klar formulierten Fragestellung, bei der systematisch und mit Hilfe von expliziten Kriterien die relevante Literatur identifiziert, ausgesucht und kritisch bewertet wird [2]. Die Synthese der Ergebnisse erfolgt entweder qualitativ, oder, wenn es die Datenlage erlaubt,

auch quantitativ mittels einer Metaanalyse, welche eine statistische Aufarbeitung der Ergebnisse darstellt. Übersichtsarbeiten, bei deren Erstellung nicht systematisch vorgegangen wird, laufen Gefahr, eine subjektive Meinung wiederzugeben und viele systematische Fehler – sogenannte Bias – zu enthalten. Eine Gegenüberstellung der Kernpunkte eines narrativen und eines systematischen Reviews nach Cook et al. [4] findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Eigenschaften eines narrativen Reviews und eines systematischen Reviews im Vergleich; modifiziert nach Cook et al.

Kriterien	Narratives Review	Systematisches Review
Fragestellung	oft breit angelegt	klar abgegrenzt und fokussiert
Quellen und Suche	nicht nachvollziehbar, keine Angaben	genau erläutert und nachvollziehbar
Studienauswahl	keine Angaben	anhand festgelegter Kriterien, uniform angewendet
kritische Studienbeurteilung	uneinheitlich	konsequent einheitlich
Synthese der Daten	oft qualitativ	oft quantitativ
Schlussfolgerungen	manchmal nicht Evidenz-basiert	meist Evidenz-basiert

Ein methodisch stringent erarbeiteter systematischer Review kann einen wertvollen Beitrag zur Forschung auf dem untersuchten Themengebiet leisten, indem es die Aussagekraft des Gesamtergebnisses im Vergleich zu den einzelnen Studien erhöht. Außerdem kann eine Heterogenität zwischen den Studien aufgedeckt werden, deren Gründe zu hinterfragen möglich ist. Dies kann zu neuen Hypothesen hinsichtlich der untersuchten Fragestellung führen und neuen Forschungsbedarf aufdecken [5].

1.3 Die Rolle des Thymus im Immunsystem

Da ein Teil dieser Arbeit die Auswirkungen einer Thymektomie auf den menschlichen Körper thematisiert, wird im Folgenden auf die Rolle des Thymus innerhalb des Immunsystems eingegangen.

1.3.1 Lage und struktureller Aufbau des Thymus

Der Thymus ist der Ort, an dem T-Vorläuferzellen aus dem Knochenmark zu funktionsfähigen T-Zellen heranreifen. Er ist ein primäres lymphatisches Organ, welches sich im Mediastinum superius hinter dem Sternum und über dem Herzen befindet. Embryonal entwickelt er sich aus der dritten und vierten Schlundtasche, besitzt sowohl mesodermale als auch ektodermale Anteile und wird daher auch als lymphoepitheliales Organ bezeichnet [6]. Schon beim Neugeborenen ist der Thymus vollständig differenziert und erreicht seine maximale Größe im Verhältnis zur Gesamtkörpergröße beim Kleinkind. Bereits im Alter von einem Jahr beginnt das Thymusgewebe zu schrumpfen. In der Pubertät resultiert dann eine maßgebliche Reduktion des Thymusgewebes [7]. Dieser Vorgang wird als Involution des Thymus bezeichnet, bei der das funktionelle Gewebe des Organs zunehmend mit Fettzellen durchsetzt wird [8]. Strukturell besteht der Thymus aus zwei Lappen, welche von einer bindegewebigen Kapsel umgeben sind, von der Trabekel ins Innere des Organs ziehen und es in kleinere Einheiten, die sogenannten Läppchen oder Lobuli, unterteilen. Jedes Läppchen wiederum lässt sich in Rindenzone (Cortex) und Markzone (Medulla) untergliedern [9]. Im Cortex finden sich vor allem unreife Thymozyten, kortikale Epithelzellen und einzelne Makrophagen. Das Mark hingegen besteht aus reifen Thymozyten, medullären Epithelzellen, Makrophagen, dendritischen Zellen sowie den sogenannten Hassall-Körperchen, deren Funktion noch nicht vollständig bekannt ist. Vermutlich enthalten sie apoptotisches Material und Zelldetritus [10].

1.3.2 Die Reifung der T-Zellen im Thymus

Der Thymus ist der Ort der T-Zell Reifung. T-Vorläuferzellen aus dem Knochenmark wandern mit Hilfe bestimmter Chemokine und Chemokinrezeptoren in den Thymus ein. Diese Zellen gelangen zunächst in den Thymuscortex und stehen dort über den Rezeptor Notch-1 in enger Beziehung zu den Thymusepithelzellen [11]. Die frisch eingewanderten Zellen tragen noch keine spezifischen Oberflächenmoleküle wie CD4 oder CD8, nach denen die peripheren T-Zellen unter anderem eingeteilt werden, daher werden sie doppelt negative (DN) Zellen genannt [12]. In der Interaktion mit den Thymusepithelzellen durchlaufen die DN-Zellen mehrere Stadien. Zunächst exprimieren sie die Oberflächenmoleküle Kit und CD44, aber kein CD25, dieses Stadium wird DN1 genannt [13]. Im nächsten Reifungsschritt entwickeln sich die Thymozyten so, dass

sie CD25 aufweisen. In diesem Stadium werden die Zellen als DN2-Zellen bezeichnet. Schließlich werden die Oberflächenmoleküle Kit und CD44 in geringerem Maße exprimiert. Man nennt die Vorläuferzellen zu diesem Zeitpunkt DN3-Zellen [14]. Nun entwickeln sich zwei unterschiedliche T-Zell-Reihen, welche sich in der Art des T-Zell-Rezeptors unterscheiden. Zum einen entstehen T-Zellen mit α : β -T-Zell-Rezeptor, zum anderen mit γ : δ -T-Zell-Rezeptor. Diese Diversität beginnt bereits im DN- und DN3-Stadium durch Umlagerungen der β -Kette des Genes für den T-Zell-Rezeptor [15]. Entwickelt sich ein γ : δ -Rezeptor, ohne dass der Genabschnitt für die β -Kette erfolgreich exprimiert wurde, wird eine weitere Umlagerung gestoppt und die Zelle als γ : δ -Zelle in die Peripherie entlassen. Dort findet man sie vor allem in der Epidermis und den Epithelien des Geschlechtsstraktes und des Darmes [16]. Sie unterscheiden sich funktionell von den α : β -T-Zellen darin, dass sie MHC-unabhängig nicht-prozessierte, nicht-peptidische Phosphoantigene erkennen können [17]. Die Zellen der α : β -Linie entwickeln sich noch weiter. Die im DN3-Stadium exprimierten β -Ketten fusionieren mit dem sogenannten Prä-T-Zell-Rezeptor und bilden mit dem Oberflächenmolekül CD3 einen Komplex. Die Zellen befinden sich nun im DN4-Stadium. Der Komplex trigert eine hohe Anzahl von Zellteilungen unter den DN4-Zellen, sowie das Ende der Umlagerungen der Genabschnitte für die β -Ketten. Eine beispielhafte Darstellung des Aufbaus des T-Zell-Rezeptors findet sich in Abbildung 1.

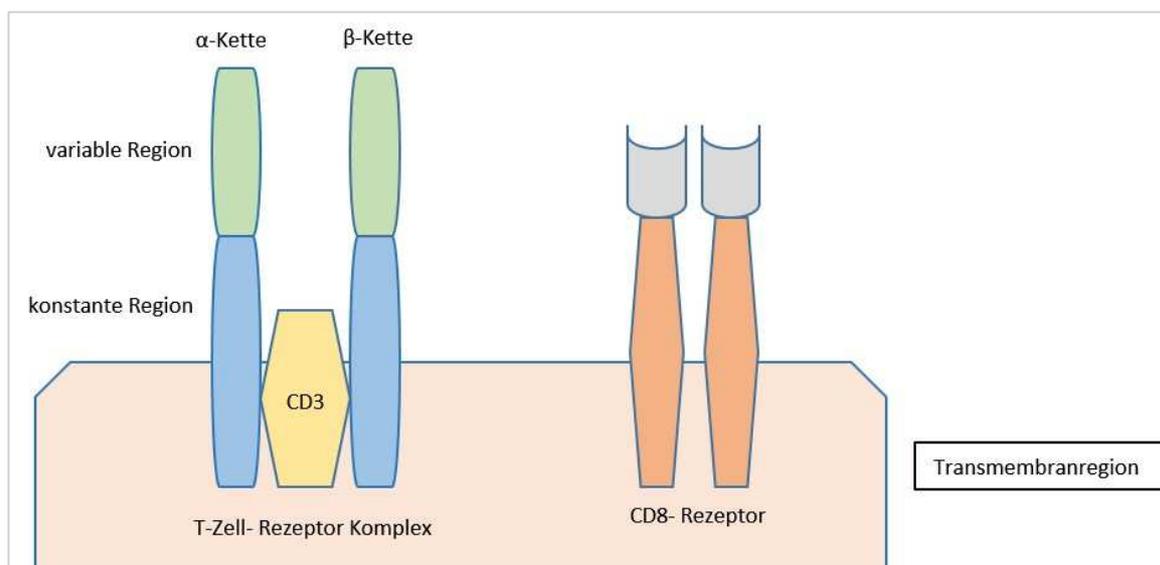


Abbildung 1: Schematische Darstellung des T-Zell-Rezeptors einer CD8 T-Zelle; Abbildung modifiziert nach [18]

Außerdem wird durch den CD3:Prä-T-Zell-Rezeptor-Komplex die Expressierung der Oberflächenmoleküle CD8 und CD4 veranlasst. Das so entstandene T-Zell-Stadium wird nun als doppelt positiv (DP) bezeichnet, da die Zellen sowohl CD8 als auch CD4 auf ihrer Zelloberfläche aufweisen [15]. Ist die Teilungsphase vorüber, beginnt anschließend die Umlagerung der Genabschnitte der α -Kette des T-Zell-Rezeptors. Die hohe genetische Variabilität der α - und β -Kette des T-Zell-Rezeptors ist der Schlüssel der Diversität, mit welcher die reifen T-Zellen in ihrer späteren Funktion eine große Anzahl fremder Antigene erkennen können. Insgesamt sind durch die variable Kombination der α - und β -Kette und die Diversität innerhalb der Ketten $5,2 \times 10^{15}$ verschiedene T-Zell-Rezeptoren möglich [19]. Bei dieser hohen Zahl an Zellen erfolgen im Thymus jedoch noch zwei wichtige Selektionsschritte, bei denen die T-Zellen nach Funktionalität und Autoreaktivität aussortiert werden. Nur ein geringer Prozentsatz wird schließlich in die Peripherie entlassen [20]. Die positive Selektion findet in der Region des Thymuscortex statt. Dort befinden sich die Thymusepithelzellen, welche mit speziellen Glykomolekülen, dem sogenannten Haupthistabilitätskomplex (MHC), besetzt sind. Die MHC-Moleküle werden in zwei Gruppen untergliedert: Die MHC-I-Moleküle befinden sich auf allen kernhaltigen Zellen, während MHC-II-Moleküle nur auf antigenpräsentierenden Zellen vorkommen [21]. Diese präsentieren den Zellen des Immunsystems zum Beispiel virale oder bakterielle Antigene und sind unverzichtbar für die Auslösung einer Immunantwort. Die doppelt positiven Thymozten, die weder MHC-I- noch MHC-II-Moleküle erkennen können, sind nicht funktionsfähig und sterben durch Apoptose [22]. Diejenigen Zellen, welche MHC-I-Moleküle erkennen, verlieren ihren CD4-Rezeptor und sind somit einfach positive CD8-T-Zellen. Ebenso exprimieren Zellen, welche MHC-II-Moleküle erkennen, nur noch CD4 auf ihrer Zelloberfläche [23]. Dies schließt den Vorgang der positiven Selektion ab. Nun folgt die sogenannte negative Selektion. Diese findet sowohl im Thymuscortex als auch im Mark statt. Medulläre Thymusepithelzellen und dendritische Zellen präsentieren den reifenden Thymozyten eine hohe Anzahl gewebsspezifischer körpereigener Antigene [24]. Eine wesentliche Rolle dabei spielt ein Transkriptionsfaktor namens AIRE (englisch: autoimmune regulator), welcher Gene, die normalerweise nur in anderen Körpergeweben exprimiert werden, dazu veranlasst, in den Thymusepithelzellen exprimiert zu werden [24]. Die Interaktion zwischen den einfach positiven Thymozyten und den Zellen des Thymusepithels führt zur Induktion von immunologischer Toleranz gegen körpereigenes

Gewebe durch klonale Selektion nicht-autoreaktiver T-Zellen und Beseitigung autoreaktiver T-Zellen [25]. Nun ist die Reifung der einfach positiven, nicht-autoreaktiven, naiven – also noch nicht durch Antigene aktivierten – CD8- und CD4-T-Zellen abgeschlossen. Sie können nun via Blutgefäße und efferente Lymphgefäße in die Körperperipherie ausgeschleust werden. Reife CD8-Zellen werden bei Präsentation eines Antigens durch MHC-I-tragende Zellen zu zytotoxischen T-Zellen aktiviert, während reife CD4-Zellen bei Kontakt mit einer Zelle, welche MHC-II trägt, zu T-Helferzellen proliferieren.

Eine geringere Anzahl an T-Zellen der α : β -T-Zell-Linie entwickelt sich zu Zellen des Typs der regulatorischen T-Zellen, welche die Oberflächenmarker CD4, CD25, CTLA-4 und den Transkriptionsfaktor FoxP3 exprimieren [26]. Auf die genauen Entwicklungsschritte dieser T-Zell-Linie innerhalb des Thymus wird hier nicht näher eingegangen, es spielen jedoch auch hier die Thymusepithelzellen und dendritische Zellen eine wichtige Rolle [27]. Des Weiteren entwickeln sich einige Zellen der α : β -T-Zell-Rezeptor-Linie zu sogenannten natürlichen-Killer-T-Zellen. Sie tragen anstatt der Oberflächenmarker CD4 und CD8 lediglich den Marker NK1.1 [28] und erfüllen Aufgaben bei der frühen und ungezielten Abwehr von Infektionserregern. Eine graphische Übersicht über die soeben beschriebenen Vorgänge der T-Zell-Reifung im Thymus bietet Abbildung 2.

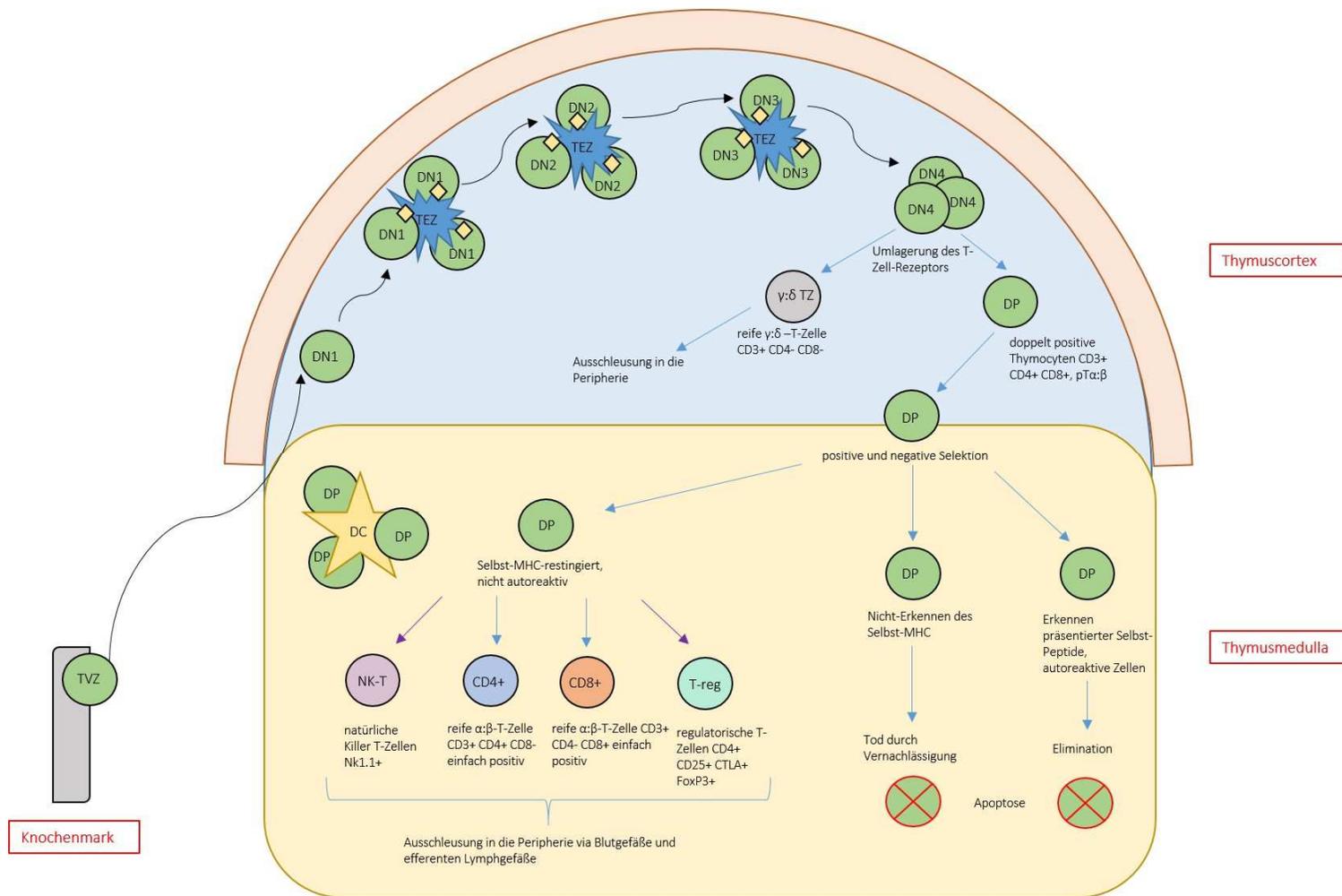


Abbildung 2: graphische Darstellung der Vorgänge der T-Zell-Reifung im Thymus

Aus dem Knochenmark emigrieren T-Zell-Vorläufer (TVZ) in den Thymuskortex. Dort durchlaufen sie mehrere Reifungsstadien in enger Interaktion mit den Thymusepithelzellen (TEZ), welche als doppelt negatives (DN) Stadium eins bis vier bezeichnet werden. Daraus gehen schließlich die doppelt positiven (DP) T-Zellen hervor. Diese werden nun in Interaktion mit den TEZ und dendritischen Zellen (DC) positiv und negativ selektioniert. Abbildung modifiziert nach Rink [6]

1.3.3 Veränderungen der Funktion des Thymus im Laufe des Lebens

Die im vorherigen Kapitel beschriebenen Vorgänge der T-Zell-Reifung im Thymus finden vor allem während der Embryogenese und in den ersten Lebenstagen des Menschen statt. Im Entwicklungsstadium der Embryogenese wäre die Entfernung des Thymus tödlich [29]. Während des Lebens verändert sich der Thymus und seine Funktion jedoch aufgrund der Wechselwirkung verschiedener intrinsischer und extrinsischer Faktoren [30]. Mit zunehmendem Alter wird das funktionelle Thymusgewebe durch funktionslose Fettzellen ersetzt; dies wird als Involution des Thymus bezeichnet [7]. Vermutlich wird dieser Vorgang durch Geschlechtshormone, eine verringerte Anzahl von T-Vorläuferzellen aus dem Knochenmark und Änderungen im mikrostrukturellen Bereich des Thymusstromas getriggert [31]. Es sinkt mit fortschreitender Thymusinvolution der Anteil der naiven T-Zellen, welche in die Peripherie ausgeschleust werden. Außerdem kommt es zum Diversitätsverlust der genetischen Umlagerungen des T-Zell-Rezeptors [32]. Währenddessen nimmt der Anteil von bereits aktivierten T-Zellen mit Gedächtnisfunktion zu [33].

Im alternden Individuum sinkt das Vermögen, sich gegen eindringende Keime zur Wehr zu setzen; die Rate an Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Tumoren nimmt zu. Dieses Phänomen wird unter dem Begriff Immunoseneszenz beschrieben [33]. Kontrovers diskutiert wird bei der Alterung der Immunsystems die Rolle des Thymus. Einige Autoren unterstützen die These, dass der Thymus lediglich während der embryonalen Entwicklung, sowie in den ersten Lebenstagen eine wesentliche Rolle für das Immunsystem spielt [29, 34]. Andere wiederum sind der Meinung, dass die Verringerung der Zahl der naiven T-Zellen durch die Thymusinvolution einen wichtigen Beitrag zur Alterung des Immunsystems und den damit verbundenen klinischen Effekten – wie Erhöhung der Rate an Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Neoplasien – leistet [31, 33, 35]. Zudem gibt es Forschungsarbeiten die zeigen, dass zwar die Anzahl der vom Thymus sezernierten naiven T-Zellen mit dem Alter drastisch fällt, eine Restfunktion jedoch zeitlebens erhalten bleibt [36-39]. Eine Studie zeigte gar einen direkten positiven Zusammenhang zwischen vorhandener Thymusrestfunktion und Überlebenszeit in älteren Individuen [40].

1.3.4 Die endokrine Funktion des Thymus

Der Thymus fungiert auch als endokrines Organ. Er sezerniert hormonähnlich wirkende Stoffe, welche in α -, β -, γ -Thymosine untergliedert werden [41]. Beispiele für diese Stoffe sind Thymopoetin, Serumthymusfaktor und Thymulin [42, 43]. Diese Peptidhormone spielen als parakrine und autokrine Aktivatoren eine wichtige Rolle in den komplexen Reifungsvorgängen der T-Zellen im Thymusgewebe [44, 45]. Eine weitere wichtige endokrine Funktion des Thymus ist die Koppelung von Zink an das Peptid Thymolin. So wird Zink als Zink-Thymolin-Komplex effektiver wirksam in die Körperperipherie entsendet [44] und fungiert dort als Co-Faktor in diversen biochemischen Prozessen. Analog zur Thymusinvolution nimmt auch die Produktion der Thymushormone mit dem Alter ab – ein Phänomen, das als „Menopause des Thymus“ beschrieben wird [7, 43]. Auch dies wird als zusätzlicher Faktor der Alterung des Immunsystems und der damit einhergehenden höheren Anfälligkeit gegenüber Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Tumoren im Alter diskutiert [43, 45]. Die Thymuspeptide gewinnen zusätzlich als Immuntherapeutikum und als diagnostischer Marker bei Krebserkrankungen an Gewicht [44]. Beispielweise wurde gezeigt, dass die Expression von Thymosin β 10 in malignem Mammagewebe höher ist als in nicht-malignem Gewebe [46]. Bei Untersuchungen zur Metastasierung des Prostatakarzinoms wurde eine positive Korrelation zwischen dem Gleasonscore und der Expression des Thymosin β 15 auf den Tumorzellen festgestellt [47]. Klinische Studien zeigten eine verringerte hämatologische Toxizität von Chemotherapeutika bei gleichzeitiger Gabe von Thymosin α -1 [48]. Ein Cochrane Review über die Rolle der Thymuspeptidtherapie in der Krebsbehandlung konnte die Evidenz belegen, dass die Gabe von Thymostimulin und Thymosin-Fraktion-V das Risiko schwerer Infektionen während Radio- oder Chemotherapie reduziert [49]. Zudem wird die Funktion der Thymuspeptidhormone als potentielle antiinflammatorische Reagenzien [50], sowie ihre Rolle bei Autoimmunerkrankheiten wie dem systemischem Lupus erythematodes [51, 52], Diabetes mellitus Typ 1 [53], rheumatoider Arthritis [54] und Alopecia areata [55] erforscht.

1.3.5 Rejuvenierung des Thymus

Es wird vermutet, dass die Involution des Thymus einen großen Beitrag zur Alterung des Immunsystems und der damit einhergehenden Verschlechterung der Immunant-

wort auf Infektionserreger, der höheren Inzidenz an Tumor- sowie Autoimmunerkrankungen leistet. Aufgrund dieser Hypothese werden Wege gesucht, die Alterung des Thymus rückgängig zu machen. Da die Involution des Thymus ab der Pubertät verstärkt voranschreitet, wird der Einfluss der Geschlechtshormone diskutiert. Eine Studie zeigte, dass die Ablation von männlichen Geschlechtshormonen aufgrund eines Prostatakarzinoms in einem Anstieg der zirkulierenden naiven T-Zellen resultierte [56]. Zudem spielen einige Zytokine und Wachstumsfaktoren wesentliche Rollen im Thymus. So sind Interleukin-7 [57, 58], KGF (keratinocyte growth factor) [59] und Interleukin-22 [60] Gegenstand von Studien, bei denen die Rejuvenierung des Thymus im Fokus steht. Ebenso werden in dieser Hinsicht die Wachstumshormone GH (growth hormone) und Ghrelin untersucht [61].

1.3.6 Definition und Indikationen der Thymektomie

Bei der Durchführung einer Thymektomie wird die Thymusdrüse chirurgisch exzidiert. Verschiedene Operationstechniken, wie zum Beispiel die Operation mit Hilfe der videoassistierten Thorakoskopie (VATS) [62] oder auch Roboter-assistierte Verfahren [63] kommen zum Einsatz. Die Indikationen sind vielfältig; zum einen können Pathologien des Thymus direkt zur Thymektomie führen; zum anderen ist die Thymektomie beispielweise in der kongenitalen Herzchirurgie nötig, um den Operationssitus zu optimieren. Dabei wird der Thymus – oder Teile davon – im gesunden Zustand entfernt. Eine häufige Indikation zur Thymektomie ist die Krankheit Myasthenia gravis, in deren Verlauf Antikörper gegen die muskulären Acetylcholinrezeptoren die neuromuskuläre Übertragung an der motorischen Endplatte unterbinden [64]. Der Thymus scheint in der Pathogenese dieser Krankheit eine entscheidende Rolle zu spielen [65]. In der Forschung dazu zeigte sich, dass der Thymus das auslösende Antigen, den nikotinischen Acetylcholinrezeptor, in den medullären Thymusepithelzellen exprimiert [65]. Die Entfernung des Thymus bringt bei der Erkrankung nachweislich eine Verbesserung für den Patienten [66]; allerdings wird die Thymektomie bei dieser Indikation auch kontrovers diskutiert [67]. Eine Zusammenfassung der Indikationen zur Thymektomie bietet Abbildung 3.

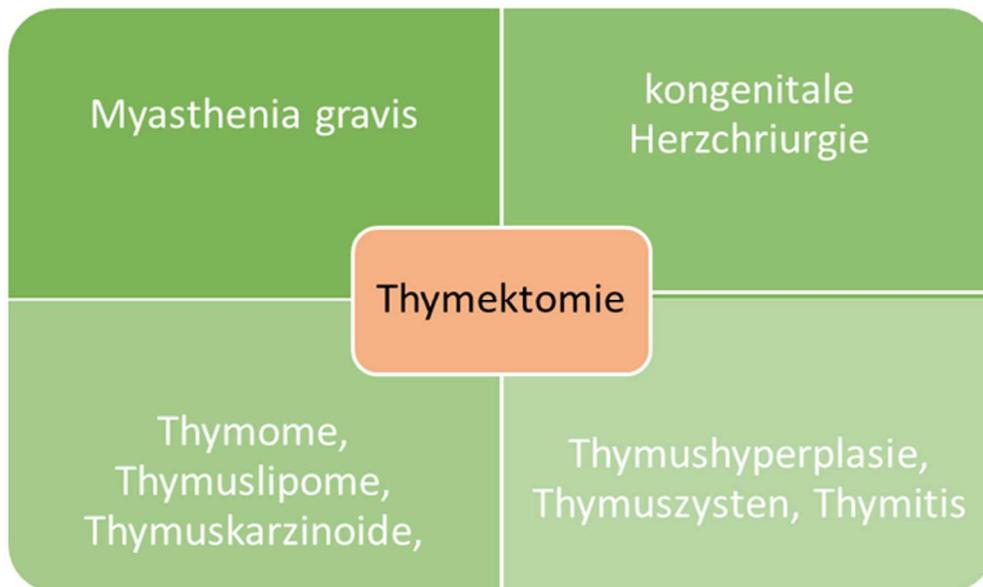


Abbildung 3: Indikationen zur Thymektomie

1.3.7 Rationale

Wie bereits erwähnt, besitzt der Thymus eine zentrale Rolle in der Ausbildung und eventuell auch – im Rahmen der Immunoseneszenz – in der Erhaltung eines funktionierenden Immunsystems. Bei der klinischen Auswirkung der Thymektomie auf den Patienten gibt es jedoch kontroverse Meinungen innerhalb der Forschung.

Hinsichtlich des vermehrten Auftretens von Infektionen als Auswirkung einer durch die Thymektomie induzierten Immunschwäche gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Während manche Veröffentlichungen die These unterstützen, dass es nicht zu einem Anstieg der Infektionsrate kommt [68, 69], zeigen andere Veröffentlichungen wiederum beispielweise das Auftreten von opportunistischen Infektionen, welche in der Regel nur beim immungeschwächten Individuum zu finden sind [70, 71]. Daher wird im Rahmen dieser Arbeit systematisch untersucht, ob eine Thymektomie einen Einfluss auf die Entwicklung von Infektionen hat.

Ein weiterer interessanter Aspekt beim Einfluss der Entfernung der Thymusdrüse auf das immunologische Gleichgewicht ist die Entstehung von Autoimmunkrankheiten. Einige Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Thymektomie zu Alterationen in der Homöostase der verschiedenen T-Zell Kompartimente führt [72], welches ein Grund für die Entwicklung von Autoimmunität sein kann – beispielweise wenn vermehrt auto-

reaktive T-Zellen produziert werden. Außerdem spielt der Thymus, wie bereits in Kapitel 1.3.2 beschrieben, eine große Rolle in der Selektion zur Selbsttoleranz der T-Zellen. Insofern liegt es nahe, auch den Aspekt der Autoimmunität in Folge einer Thymektomie systematisch zu untersuchen.

Ein funktionierendes Immunsystem ist zudem notwendig, um maligne veränderte Zellen zu erkennen und zu eliminieren [73] und spielt somit auch eine Rolle in der Tumorgenese. Als weiterer Punkt dieser Arbeit wird daher untersucht, ob eine Evidenz dahingehend besteht, dass nach der Entfernung des Thymus die Rate an Neoplasien steigt.

Hierbei werden Parallelen diskutiert, ob eine frühe Thymektomie ein Modell für eine vorzeitige Immunoseneszenz darstellen könnte und somit die Zunahme von Infektionskrankheiten, Autoimmunphänomenen und Malignomen im höheren Lebensalter erklären könnte.

Zusätzlich zu diesen klinischen Aspekten wird der Einfluss der Thymektomie auf das zelluläre Immunsystem zusammengefasst.

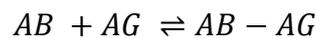
1.4 Antikörperavidität

1.4.1 Antikörperavidität und Thymektomie

Bei der Betrachtung des Thymus und der Thymektomie soll in dieser Arbeit der Fokus auf die T-Zell-Antwort des Immunsystems gelegt werden. Eine weitere wichtige Rolle im menschlichen Immunsystem spielt zudem die B-Zell-Antwort, welche mit der Produktion von Antikörpern einhergeht. Diese ist eng mit der T-Zell-Funktion verknüpft, da im Thymus gereifte CD4-Zellen nötig sind, um die Differenzierung und Aktivierung von B-Zellen zu initiieren [74]. Nur wenige wissenschaftliche Arbeiten beschäftigen sich mit dem Zusammenhang zwischen der Funktion des Thymus und der Reifung der humoralen Antikörper-Immunantwort in Form der klonalen Selektion zu einer höheren Antikörperavidität [74-76]. Eine Studie von AbuAttieh et al. zeigte jedoch im Mausmodell, dass die Integrität des Thymus auch im adulten Individuum für die Produktion von Antikörpern mit hoher Affinität nötig ist [74]. Zlamy et al. [77] legten zudem dar, dass thymektomierte Kinder eine geringere Aviditätsreifung nach einer Impfung mit FSME-Virus-Vakzin als Neoantigen aufwiesen. In dieser Arbeit wird auf die Bedeutung der Antikörperavidität in der infektiologischen Diagnostik im Allgemeinen eingegangen.

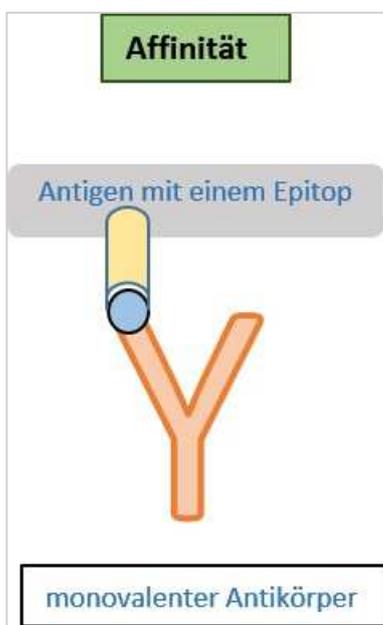
1.4.2 Definition der Antikörperavidität

Der Begriff der Avidität lässt sich als Stärke der Mehrfachbindungen zwischen einem Antikörper und einem Antigen definieren. Besteht nur eine einzige nicht-kovalente Bindung zwischen der Antigenbindungsstelle des Antikörpers und dem Antigen, so wird diese Bindungsstärke als Affinität bezeichnet [78]. Die Affinität stellt eine thermodynamische Größe dar, welche mit dem Massenwirkungsgesetz beschrieben werden kann [78, 79]:



$$K = \frac{[AB - AG]}{[AB] * [AG]}$$

Dabei beschreiben AB den Antikörper, AG das Antigen und AB-AG den Antikörper-Antigenkomplex. Die Gleichgewichtskonstante wird als K bezeichnet und ist in der obigen Gleichung identisch mit der Antikörperaffinität. Die Angabe in eckigen Klammern bezieht sich auf den Zustand des Steady State, also dem Vorliegen eines Gleichgewichtes zwischen den Komponenten. Die Affinität hat für die Immunantwort möglicherweise eine große Bedeutung, da bei hoher Affinität weniger Antikörpermoleküle



durch die hohe Bindung an das Antigen zur Beseitigung des Antigens von Nöten sind und die Immunantwort somit effektiver ist [80]. Die immunologisch wesentlich komplexeren Vorgänge bei der Interaktion eines mikrobiellen Antigens und eines polyvalenten Antikörpers können nicht mit der Affinität beschrieben werden. Hierzu wird dann der Begriff der Avidität benutzt, da er die Gesamtbindungsstärke zwischen einem multivalenten Antigen und einem polyklonalen Antikörperserum beschreibt [81, 82]. Der Unterschied zwischen Affinität und Avidität ist schematisch in Abbildung 4 und Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 4: Schematische Darstellung der Affinität

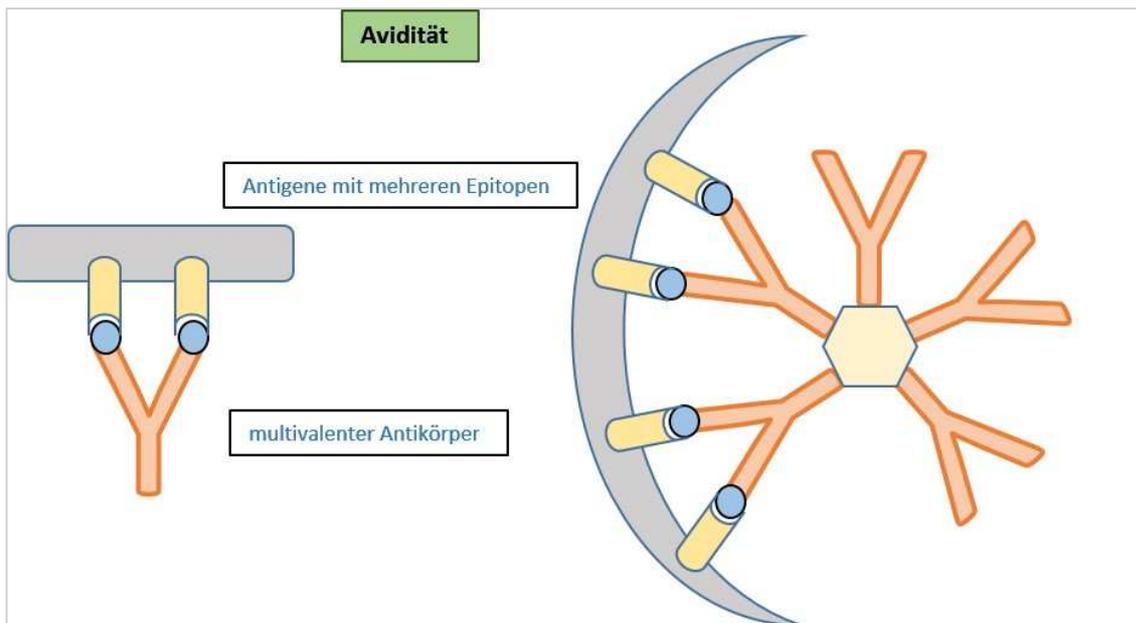


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Avidität

1.4.3 Die Reifung der Antikörperavidität

Experimente im Tiermodell zeigten, dass bei Immunisierung mit einem Antigen die Avidität der Antikörper mit der Zeit größer wird; diesen Vorgang hat man mit dem Begriff *Reifung der Immunantwort* beschrieben [83]. Zunächst ist die Avidität bei einem primären Kontakt mit dem Erreger niedrig. Im danach folgenden Zeitintervall, das Wochen oder Monate umfassen kann, steigt die Avidität schließlich kontinuierlich an [84]. Diese Reifung der Avidität findet als Selektionsprozess statt. Dabei werden zunächst viele verschieden-affine B-Zell-Rezeptoren exprimiert und schließlich diejenigen mit der höchsten Selektivität positiv ausgewählt. Die Diversität der B-Zell-Rezeptoren kommt hierbei durch somatische Hypermutation des variablen Teils des B-Zell-Rezeptors zustande. Darunter kann man sich die Umlagerung mehrerer segmentierter Genabschnitte vorstellen, wodurch eine hohe Anzahl an Varianten entsteht [85]. Die Details, nach welchen Mechanismen dieser Selektionsprozess genau abläuft, sind noch nicht abschließend geklärt [86].

1.4.4 Problematik klassischer serologischer Diagnoseverfahren

Hat das Immunsystem Kontakt mit einem ihm unbekanntem Antigen, so erfolgt als erste Sofortmaßnahme die Bildung von Immunglobulin der Subklasse IgM, welches fünf Y-

förmige Antigenbindungsstellen aufweist. Durch diese hohe Zahl an Antigenbindungsstellen kann der Antikörper relativ unselektiv das fremde Antigen erkennen, seine Affinität ist jedoch gering. Durch den sogenannten Klassenwechsel werden anschließend andere Immunglobulinsubklassen wie zum Beispiel IgG gebildet. [87]. IgG-Antikörper sind spezifischer für das jeweilige Antigen und können über einen längeren Zeitraum im Körper persistieren. Daher gilt in der klassischen Serologie, dass das Vorhandensein von IgM-Antikörpern bei Abwesenheit von IgG-Antikörpern für eine frische Infektion spricht, während der Nachweis von IgG-Antikörpern bei Abwesenheit von IgM-Antikörpern für eine bereits länger bestehende Infektion, oder dem Vorliegen einer Immunität durch Impfung spricht [88]. Allerdings kann es auch zu Abweichungen von diesen Konstellationen von Antikörpern kommen. Beispielsweise kann eine IgM-Antwort durch die Reaktivierung von Infektionen, durch chronifizierte Infektionen, polyklonale B-Zell-Stimulation oder Verbleiben der IgM-Antwort nach akuter Infektion ausgelöst werden [89]. Genauso ist auch ein falsch-negatives IgM-Ergebnis möglich, bei dem eine Primärinfektion fälschlicherweise ausgeschlossen wird. Dies kann geschehen, wenn die IgM-Konzentration zum Zeitpunkt der Bestimmung unter der festgelegten Nachweisgrenze lag, oder die IgM-Antwort zeitlich verzögert begann [89].

1.4.5 Bedeutung der Aviditätsbestimmung in der klinischen Anwendung

Gerade aus diesen eben aufgezeigten Schwächen in der konventionellen Serodiagnostik ergibt sich die Bedeutung der Bestimmung der Antikörperavidität. Sie kann im Zweifelsfall einen zusätzlichen diagnostischen Gewinn bringen, vor allem in der Kombination mit herkömmlichen serologischen Parametern, wie die Bestimmung von IgG und IgM. Die Aviditätsbestimmung wird bereits in der infektiologischen Diagnostik von bakteriellen [90-93], parasitären [94-96], mukösen [97] und viralen [98-101] Infektionen angewandt. Ebenso hat sie einen Stellenwert in der Impfforschung, da durch die Bestimmung der Avidität zusätzliche Informationen über die induzierte Immunantwort gewonnen werden können [102-104].

Es gibt klinische Szenarien, in denen es von großer Bedeutung ist zu wissen, ob eine Infektion erst kürzlich erworben wurde, oder ob beispielsweise die Reaktivierung einer älteren Infektion, oder eine chronische Infektion vorliegt. Ein solches Szenario besteht beispielsweise bei verschiedenen Infektionen während der Schwangerschaft. Bei einer

Rötelninfektion kann auch bei vergangener Infektion das IgM im positiven Bereich persistieren. Liegt eine Schwangerschaft vor, ist es wichtig zu differenzieren, ob die Mutter an einer Erstinfektion leidet, denn dann ist das Risiko für das ungeborene Kind wesentlich höher, ein kongenitales Röteln Syndrom mit schwerwiegenden Missbildungen zu entwickeln [105, 106]. Aus diesem Grund kann die Bestimmung der Avidität von Rubella-IgG-Antikörpern helfen, eine akute Infektion zu bestätigen, oder aber auch auszuschließen [83, 107-109]. Ein weiteres Pathogen, welches in der Infektionsdiagnostik bei Schwangeren eine Rolle spielt, ist das Protozoon *Toxoplasma gondii*. Während immunkompetente Menschen die Infektion meist asymptomatisch durchlaufen, sind Immunkomprimierte sowie Ungeborene gefährdet. Die kongenitale Infektion kann zu schwerwiegenden Komplikationen beim Kind wie Retinochorioditis, Hydrozephalus, Mikrozephalus, zerebralen Kalzifikationen, oder auch zum Abort führen [110]. Das Risiko für das Ungeborene eine kongenitale Infektion zu erleiden, ist bei Primärinfekt der Mutter wesentlich höher als bei reaktiver Infektion. Daher ist die serologische Differenzierung zwischen primärer und nicht-primärer Infektion klinisch bedeutsam. Allerdings kann diese Unterscheidung mit Schwierigkeiten behaftet sein, da IgM-Antikörper auch bei chronischer Infektion persistieren können [84, 111, 112]. Die Bestimmung der Avidität kann daher auch bei dieser Infektion wichtige zusätzliche Informationen liefern. Eine hohe Avidität würde für eine chronische Infektion sprechen, während eine niedrige Avidität eine akute Infektion bedeutet [113]. Ein weiteres Beispiel für die Anwendung der Aviditätsbestimmung in der infektiologischen Diagnostik während der Schwangerschaft ist die Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV). Infektion mit CMV ist die häufigste Art der kongenitalen Infektion [114]. Ebenso wie bei den vorher erwähnten Beispielen unterliegt das ungeborene Kind bei Primärinfektion der Mutter dem Risiko an einer schwerwiegenden kongenitalen Infektion zu erkranken. Diese kann zu neurologischen Folgeschäden führen [115]. Daher kann auch hier die Bestimmung der Avidität im Zweifelsfall Klarheit über den immunologischen Status der Mutter hinsichtlich einer CMV-Infektion schaffen [114, 116-118]. Reaktivierungen von CMV unter der Schwangerschaft gehen eher mit einem geringeren Fehlbildungsrisiko einher. Anhand dieser Beispiele lässt sich die Bedeutung der Aviditätsbestimmung als zusätzliche serodiagnostische Maßnahme additiv zu bereits bestehenden Methoden gut verdeutlichen. Möchte man zwischen akuter, chronischer und reaktiver Infektion sowie Reinfektion unterscheiden, ist die Aviditätsbestimmung Mittel der Wahl, um den immunologischen Status der Patienten optimal erfassen zu können [83, 119-121].

1.4.6 Rationale

Die Messung der Avidität wird, wie zuvor angemerkt, in unterschiedlichen Bereichen der Infektionsdiagnostik und bei Impfstudien angewandt. Jedoch gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keine systematische Übersichtsarbeit über die Antikörperavidität und deren Stellenwert in der Serodiagnostik im Allgemeinen. Es existieren bereits Reviews, welche die Rolle der Aviditätsbestimmung bei einzelnen Erregern [84, 94, 122] thematisieren. In dieser Arbeit sollen jedoch systematisch die unterschiedlichen Aspekte der Bestimmung der Avidität bei bakteriellen, viralen, mukösen und parasitären Infektionen und bei Impfungen kategorisiert werden. Zudem wird versucht, einen statistischen Zusammenhang zwischen einem Diagnoseparameter der klassischen Serodiagnostik, dem IgM-Wert und der Antikörperavidität mit Hilfe der Berechnung der Odds-Ratio herzustellen. Dieser Zusammenhang wurde in der bisherigen Literatur zwar beschrieben, jedoch noch nicht statistisch und über mehrere Studien hinweg erfasst [123-125]. Ein weiteres Ziel dieses Reviews liegt in der Ermittlung von Mittelwerten des Aviditätsindex bei akuten beziehungsweise chronischen oder vergangenen Infektionen mit verschiedenen Erregern. Gezeigt werden soll, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Mittelwerten vorliegt oder nicht.

2 Material und Methoden

2.1 Das PRISMA-Statement

Ein systematisches Review soll eine Übersicht zu einer klar formulierten Fragestellung bieten, bei der anhand explizierter Kriterien relevante Literatur identifiziert, selektiert und bewertet wird. Um dieser Vorgabe gerecht zu werden, wurden die beiden systematischen Reviews dieser Arbeit in Anlehnung an das PRISMA-Statement (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses), erstellt. Das PRISMA-Statement besteht aus einer Liste von 27 Elementen, sowie einem Flussdiagramm, an denen sich der Autor orientieren soll, um ein reproduzierbares sowie qualitativ hochwertiges Review zu erstellen. Das PRISMA-Statement entstand 2005 als eine Weiterentwicklung des QUORUM-Statements, welches sich ausschließlich auf Metaanalysen randomisierter Studien bezieht [126]. Das PRISMA-Statement bietet vor allem einen Leitfaden für die Erstellung von systematischen Reviews aus randomisierten Studien, kann aber auch für Reviews auf der Basis anderer Studiendesigns verwendet werden [126]. Einen Überblick über alle 27 Elemente des PRISMA-Statements bietet Abbildung 6.

Publikations- abschnitt	Zusammenfassung	
Titel		
Titel	1	Identifikation als Bericht einer systematischen Übersicht, Meta-Analyse oder beidem.
Zusammenfassung		
Strukturierte Zusammenfassung	2	Strukturierte Zusammenfassung mit den Stichworten (sofern geeignet): Hintergrund; Ziele; Datenquellen; Auswahlkriterien der Studien, Teilnehmer und Interventionen; Bewertung der Studie und Methoden der Synthese; Ergebnisse; Einschränkungen; Schlussfolgerungen und Implikation der wichtigsten Ergebnisse; Registrierungsnummer der systematischen Übersicht.
Einleitung		
Hintergrund und Rationale	3	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie.
Ziele	4	Präzise Angabe der Fragestellungen mit Bezug auf Teilnehmer, Interventionen, Vergleiche, Zielkriterien und Studiendesign (engl.: participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design; PICOS)).
Methoden		
Protokoll und Registrierung	5	Existiert ein Studienprotokoll für die Übersichtsarbeit? Wenn ja, wo kann es gefunden bzw. wie kann es bezogen werden (z.B. Webseite); wenn verfügbar: Informationen zur Registrierung einschließlich Angabe der Registrierungsnummer.
Auswahlkriterien	6	Merkmale der Studien (z.B., PICOS, Dauer der Nachbeobachtung) und der Berichte (z.B., Zeitraum der Studien, Sprache, Publikationsstatus), die als Auswahlkriterien verwendet wurden, mit Begründung.
Informationsquellen	7	Beschreibung aller Informationsquellen (z.B., Datenbanken mit Zeitpunkten der Berichterstattung, Kontakt mit Autoren von Studien, um zusätzliche Studien zu identifizieren), die bei der Suche verwendet wurden einschließlich des letzten Suchdatums.
Suche	8	Beschreibung der vollständigen elektronischen Suchstrategie für mindestens eine Datenbank, einschließlich gewählter Limitierungen, so dass die Suche repliziert werden könnte.
Auswahl der Studien	9	Beschreibung des Auswahlprozesses von Studien (das heißt Vorauswahl, Eignung, Einschluss in die systematische Übersicht und, falls zutreffend, in die Meta-Analyse).
Prozess der Datengewinnung	10	Beschreibung der Methode der Datenextraktion aus Berichten (z.B. Erhebungsbogen, unabhängig, doppelt) und alle Prozesse, um Daten von Untersuchern zu erhalten und zu bestätigen.
Datendetails	11	Aufzählung und Definition aller Variablen, nach denen gesucht wurde (z.B., PICOS, Finanzierungsquellen) sowie Annahmen und durchgeführte Vereinfachungen.
Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien	12	Methoden zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen der einzelnen Studien (einschließlich der Angabe, ob dieses auf der Studienebene oder für das Zielkriterium durchgeführt wurde) und wie diese Information bei der Datensynthese berücksichtigt wurde.
Effektschätzer	13	Wichtigste Effektschätzer (z.B. relatives Risiko, Mittelwertsdifferenz).
Synthese der Ergebnisse	14	Beschreibung der Methoden zum Umgang mit den Daten und der Kombination der Ergebnisse der Studien; falls diese berechnet wurden, einschließlich Maßzahlen zur Homogenität der Ergebnisse (z.B. I ²) für jede Meta-Analyse.
Risiko der Verzerrung über Studien hinweg	15	Beschreibung der Beurteilung des Risikos von Verzerrungen, die die kumulative Evidenz beeinflussen könnten (z.B. Publikationsverzerrung, selektives Berichten innerhalb von Studien).
Zusätzliche Analysen	16	Methoden für zusätzliche Analysen (z.B. Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen, Meta-Regression) mit Beschreibung, welche vorab spezifiziert waren.
Ergebnisse		
Auswahl der Studien	17	Anzahl der Studien, die in die Vorauswahl aufgenommen, auf Eignung geprüft und in die Übersicht eingeschlossen wurden, mit Begründung für Ausschluss in jeder Stufe, idealerweise unter Verwendung eines Flussdiagramms.
Studienmerkmale	18	Für jede Studie Darstellung der Merkmale, nach denen Daten extrahiert wurden (z.B. Fallzahl, PICOS, Nachbeobachtungszeitraum), Literaturstelle der Studie.
Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien	19	Daten zum Risiko von Verzerrungen innerhalb jeder Studie und, falls verfügbar, eine Beurteilung der Güte der Zielkriterien (siehe Item 12).
Ergebnisse der einzelnen Studien	20	Für jede Studie Darstellung aller Endpunkte (Wirksamkeit und Nebenwirkungen): (a) einfache zusammenfassende Daten für jede Interventionsgruppe, (b) Effektschätzer und Konfidenzintervalle, idealerweise mit Forest Plot.
Ergebnissynthese	21	Darstellung der Meta-Analyse, einschließlich Konfidenzintervalle und Heterogenitätsmaße.
Risiko von Verzerrungen über Studien hinweg	22	Darstellung der Ergebnisse zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen über alle Studien hinweg (siehe Item 15).
Zusätzliche Analysen	23	Präsentation der Ergebnisse der zusätzlichen Analysen, falls durchgeführt (z.B. Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen, Meta-Regression [siehe Item 16]).
Diskussion		
Zusammenfassung der Evidenz	24	Zusammenfassung der Hauptergebnisse einschließlich der Stärke der Evidenz für jedes Hauptzielkriterium; Relevanz für Zielgruppen (z.B. Gesundheitsdienstleister, Anwender, politische Entscheidungsträger).
Einschränkungen	25	Diskutiere Einschränkungen der Studie auf Studienebene und auf Ebene der Zielkriterien (z.B. Risiko von Verzerrungen) sowie auf Ebene der Übersicht (z.B. unvollständiges Auffinden der identifizierten Forschung, Verzerrung des Berichts).
Schlussfolgerungen	26	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des Stands der Forschung und Schlussfolgerungen für weitere Forschung.
Finanzielle Unterstützung		
Finanzielle Unterstützung	27	Quellen der finanziellen Unterstützung sowie andere Unterstützung (z.B. zur Verfügung stellen von Daten); Funktion der Geldgeber für die systematische Übersicht.

Abbildung 6: Überblick über die Elemente des PRISMA-Statements. Modifiziert nach [127].

2.2 Hintergrund

Um bestmögliche Qualität zu gewährleisten, sollten nach Empfehlung der Cochrane Collaboration [128], in systematischen Reviews vor allem randomisiert kontrollierte Studien als Primärliteratur verwendet werden. Jedoch ist es aus ethischen Gründen nicht vertretbar, Studien am Menschen mit der Intervention Thymektomie randomisiert durchzuführen. Daher war es zu erwarten, dass keine solche Literatur vorhanden ist. Aus diesem Grund wurden Studiendesigns jeder Evidenz eingeschlossen. Um einen möglichst umfassenden Überblick über die vorhandene Forschung zu liefern, wurden auch experimentelle Tierstudien in das Review aufgenommen. Bei dieser Art der Forschung ist es vertretbar, die Versuchsobjekte in Kontroll- und Interventionsgruppe zu unterteilen. Auch im systematischen Review zum Thema Antikörperavidität wurde die Suche breit angelegt und alle Evidenzlevel berücksichtigt. Tierstudien wurden zu diesem Thema jedoch nicht bearbeitet.

Bei beiden Reviews wurde, um die Qualität der Reviews zu erhöhen, im Zweifel ein zweiter Reviewer, in diesem Fall Frau Prof. Dr. med. Prelog, hinzugezogen. Die Entscheidung, ob eine Studie die Ein-oder Ausschlusskriterien erfüllt, wurde von beiden Reviewern für jede Studie einzeln diskutiert.

Diese Arbeit fasst zwei systematische Reviews unterschiedlicher Thematik zusammen. Daher werden im Folgenden jeweils die methodischen Schritte für das Review zu Thymektomie und Immunsystem, sowie für das Review zur Antikörperavidität gesondert behandelt.

2.3 Review Thymektomie und Immunsystem

2.3.1 Fragestellung

Bei der Erstellung eines systematischen Reviews sollte der Autor auf eine strukturierte Fragestellung achten, um so Fehlern vorzubeugen, die sich aus einer unklar formulierten Review Frage ergeben könnten [129]. Eine Orientierung geben hierbei die PICOS-Komponenten, welche aus den Begriffen *Population*, *Intervention*, *Vergleichsgruppe*, *Endpunkt* und *Studiendesign* [126] bestehen. So ergab sich folgende konkrete Fragestellung für das systematische Review zu Thymus und Immunsystem:

Steigt bei Menschen oder im Tiermodell die Rate an bakteriellen, viralen oder durch Pilze verursachten Infektionen, Autoimmunkrankheiten oder Tumoren nach Durchführung einer Thymektomie?

Die Aspekte *Vergleichsgruppe* und *Studiendesign* wurden in der Fragestellung nicht berücksichtigt, sie wurden jedoch bei der Erstellung der Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion eingeschlossen, welche in Tabelle 5 dargestellt sind.

2.3.2 Literaturrecherche und Suchstrategie

Bei der Literaturrecherche zum Review Thymektomie und Immunsystem wurden die Datenbanken Medline/PubMed und die Cochrane Library durchsucht. Die Beschränkung auf diese beiden Datenbanken erfolgte aus finanziellen Gründen, da andere Datenbanken, wie beispielsweise EMBASE, nicht kostenfrei zugänglich waren. Charakteristika der Datenbanken sind in Tabelle 2 dargestellt [130],[131]. Die Suche fand im Zeitraum vom 10. März 2014 bis zum 27. März 2014 statt.

Tabelle 2: Charakteristika der verwendeten Datenbanken

Datenbank	Medline/PubMed	Cochrane Library
Fachgebiete	Biologie, Medizin, Pharmazie, Psychologie	Medizin, Pharmazie
Erscheinungsform	Online-Datenbank	Online-Datenbank
Berichtszeitraum	ab 1948	ab 1995
Erscheinungsweise	wöchentlich	vierteljährlich
Umfang	Auswertung von 5.200 Fachzeitschriften	ca. 650.000 Einträge
Verlag	National Library of Medicine	Wiley InterScience, Ovid

Die Suchbegriffe wurden in Form von Medical Subject Headings (MeSH-Terms), den kontrollierten medizinischen Schlagwörtern der Plattform Medline [132], eingegeben. Es wurden die Suchbegriffe *thymectomy*, *models*, *animal*, *humans*, *infection*, *bacterial infection*, *virus diseases*, *mycoses*, *autoimmune diseases*, *autoimmunity*, *autoantibo-*

dies und *neoplasms* verwendet. Die Suchbegriffe wurden durch den Bool'schen Operator *AND* in unterschiedlichen Kombinationen miteinander verknüpft. Durch die Benutzung dieses Bool'schen Operators wurden Literaturstellen gesucht, in denen die kombinierten Begriffe zusammen vorhanden sind [133]. So wurden die Datenbanken mit insgesamt 24 Kombinationen durchsucht. Eine Übersicht über Suchbegriffe und deren Kombinationen bieten Tabelle 3 und Tabelle 4. Es beschränkte sich die Suche auf Veröffentlichungen in den Sprachen Deutsch und Englisch. Die oben genannten Datenbanken wurden nach Publikationen seit dem Jahr 1975 durchsucht.

Tabelle 3 Kombinationen der verwendeten MeSH-Terms

Tabelle 4 Auflistung der verwendeten MeSH-Terms

Liste der verwendeten MeSH-Terms
1. Thymectomy
2. Models, animal
3. Humans
4. Infection
5. Bacterial infections
6. Virus diseases
7. Mycoses
8. Autoimmune diseases
9. Autoimmunity
10. Autoantibodies
11. Neoplasms

1 AND 2 AND 4	1 AND 3 AND 4	1 AND 4
1 AND 2 AND 5	1 AND 3 AND 5	1 AND 5
1 AND 2 AND 6	1 AND 3 AND 6	1 AND 6
1 AND 2 AND 7	1 AND 3 AND 7	1 AND 7
1 AND 2 AND 8	1 AND 3 AND 8	1 AND 8
1 AND 2 AND 9	1 AND 3 AND 9	1 AND 9
1 AND 2 AND 10	1 AND 3 AND 10	1 AND 10
1 AND 2 AND 11	1 AND 3 AND 11	1 AND 11

Zum Verwalten der Literatur wurde das Programm EndNote X7.0.2 der Firma Thomson Reuters (New York City, USA) benutzt. Zum Auffinden der Volltexte wurde der Linkservice SFX (Context-Sensitive Reference Linking), oder die Volltextsuchfunktion des Programmes EndNote X7.0.2 verwendet. Bei über das Universitätsnetzwerk nicht kostenfrei zugänglichen Literaturstellen wurde anhand des Titels und, soweit vorhanden, anhand des Abstracts entschieden, ob der Text über die Bibliothek der Universitätskinderklinik Würzburg bezogen werden soll. Dies geschah in zwei Fällen [134], [135]. Zum Erstellen von Texten, Tabellen und Diagrammen wurden die Programme

Microsoft Excel und Microsoft Word aus Microsoft Office Professional 365 Version 2013 benutzt.

2.3.3 Studienselektion

Alle Literaturstellen, die nach der bereits beschriebenen Strategie identifiziert wurden, wurden nach Titel und Abstract evaluiert und anhand der zuvor von festgelegten Einschluss- und Ausschlusskriterien beurteilt. Diese Kriterien wurden in Anlehnung an die PICOS-Komponenten der Fragestellung [126] erstellt. Eine genaue Darstellung der Einschluss- und Ausschlusskriterien ist in Tabelle 5 dargestellt. Auf die Ausschlusskriterien wird im Folgenden genauer eingegangen. Ausgeschlossen wurden In-vitro-Modelle zur Thymektomie, also beispielsweise Zellkulturexperimente. Bei dem vorliegenden Review wurde also ausschließlich der Einfluss der Thymektomie im lebenden Organismus untersucht. Studien, bei denen die Intervention Thymektomie nicht durchgeführt wurde, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Zudem wurden Studien, welche keine Kontrollgruppe untersuchten – mit Ausnahme von Fallserien und Fallberichten – nicht in das Review aufgenommen. Der Grund dafür ist, dass die Studienqualität von der Verwendung von Kontrollgruppen profitiert und die Aussagefähigkeit über die Intervention steigt [136]. Zudem wurden Individuen ausgeschlossen, die an einer Krankheit litten, bei der das periphere Immunsystem durch bekannte strukturelle Veränderungen des Thymus stark beeinträchtigt wird. Zu diesen Krankheiten zählen das DiGeorge-Syndrom sowie das Good-Syndrom. Es wurden Studien in anderen Sprachen als Deutsch und Englisch ausgeschlossen. Auch unveröffentlichtes Material (z.B. persönliche Kommunikationen) wurde nicht berücksichtigt. Auf diesen Punkt wird im Kapitel 3.1.7 im Rahmen der Diskussion des Publikationsbias genauer eingegangen. Von allen nach dem Screening von Titel und Abstract in die Vorauswahl genommenen Studien wurden im Anschluss die Volltexte bearbeitet. Dabei wurden auch die Referenzen der Studien berücksichtigt (Sekundärliteratur) und passende Referenzliteratur mit in die Vorauswahl genommen.

Tabelle 5 Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion für das Review Thymektomie und Immunsystem

Fragenkomponente	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Menschen und Tiere (Nagetiere, Vögel)	In-vitro-Modelle
Intervention	partielle oder vollständige Thymektomie	keine Thymektomie
Vergleich/Comparisons	nicht-thymektomierte Patienten und Tiere	fehlende Vergleichsgruppe
	schein-thymektomierte Patienten und Tiere	
Endpunkt/Outcome	erhöhte Rate aktiver oder latenter Infektionen durch Bakterien, Viren oder Pilze	schwere angeborene Erkrankungen des Immunsystems (Good-Syndrom, DiGeorge-Syndrom)
	erhöhte Rate an Neoplasien	
	erhöhte Rate an autoimmunen Reaktionen	
Studiendesign	Beginn: 1975, Sprachen: Englisch, Deutsch	andere Sprachen
	Studien jeder Evidenz	unveröffentlichtes Material

2.3.4 Datenextraktion

Um alle für den systematischen Review relevanten Details strukturiert aus den einzelnen Quellen zusammenführen zu können, wurden Datenextraktionstabellen entworfen. Die gefundene Literatur wurde in die Bereiche *Tierstudien* und *Humanstudien* kategorisiert und in einer jeweils eigenen Tabelle zusammengefasst, da diese beiden Gruppen untereinander nicht vergleichbar sind und zudem unterschiedliche Schwerpunkte untersucht wurden. Eine weitere Untergliederung erfolgte in beiden Gruppen in die Teilbereiche *Neoplasie*, *Infektion* und *Autoimmunität*. Bei den Humanstudien wurde während der Datenextraktion noch der Teilbereich *Einfluss der Thymektomie auf Veränderungen des zellulären Immunsystems* hinzugefügt, so dass insgesamt sieben verschiedene Datenextraktionstabellen zustande kamen. An erster Stelle wurde der Erstautor aufgeführt, danach das Studiendesign, sowie das Evidenzlevel. Bei der Ein-

teilung der Evidenz wurden die Definitionen von Kunz et al. und Medina et al. berücksichtigt [137],[138]. Eine Übersicht über die Definition der Evidenzlevel bietet Tabelle 6.

Tabelle 6: Definition der Evidenzlevel

Evidenz-level	Art der Studie
I	randomisiert kontrollierte Studie
II	experimentelle Studie ohne Randomisierung, Beobachtungsstudie mit Kontrollgruppe: Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie
III	Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe: Querschnittsstudie, Vorher-Nachher-Studie, Fallserien
IV	Fallberichte, Laborforschung, Expertenmeinung oder Expertenkonsens

Die Gesamtzahl der Interventionsgruppe sowie der Kontrollgruppe wurde aufgelistet, um offenzulegen, auf welche Anzahl von Individuen das Ergebnis der jeweiligen Studie basiert. Auch die Art der Kontrollgruppe wurde gesondert aufgeführt, da es zu erwarten war, dass eine Heterogenität bei den Vergleichsgruppen in der eingeschlossenen Literatur gegeben ist. Nach neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Funktion des Immunsystems [139-142]. Um diese Unterschiede eventuell auch in Bezug auf die Intervention Thymektomie herausarbeiten zu können, wurde das Geschlecht der Individuen in der Interventionsgruppe in die Datenextraktionstabelle aufgenommen. Auch das Alter des Individuums hat einen Einfluss auf das Immunsystem [143-145]. Dieser Aspekt soll ebenfalls im Zusammenhang mit der Entfernung der Thymusdrüse analysiert werden. Wies eine Studie für das Review relevante Details auf, ohne dass diese anderen Elementen der Datenextraktionstabelle zugeordnet werden konnten, wurden sie unter *Kommentare* zusammengefasst. Alle weiteren Elemente der Datenextraktionstabellen unterscheiden sich in den Human- und Tierstudien, sowie auch in den Teilbereichen *Neoplasie*, *Infektion*, *Autoimmunität* und *Veränderungen des zellulären Immunsystems*. Um eine Übersicht zu gewährleisten findet sich eine Darstellung aller Unterpunkte der Datenextraktionstabellen das Tiermodell betreffend in Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 9.

Tabelle 7: Komponenten der Datenextraktionstabelle Tiermodell & Infektionen

Komponenten der Datenextraktionstabelle: Tiermodell, Infektionen
1. Erstautor
2. Studiendesign
3. Evidenzlevel
4. Tierart
5. Zuchtstamm
6. Gesamtzahl der Tiere
7. Gesamtzahl der Kontrolltiere
8. Art der Kontrolltiere
9. Anzahl der nachträglich ausgeschlossenen Tiere
10. Grund für den Ausschluss
11. Art der Intervention
12. Zeitpunkt der Intervention
13. Art der Infektion
14. Reaktion auf die Infektion in der Interventionsgruppe
15. Reaktion auf die Infektion in der Kontrollgruppe
16. Kommentare

Tabelle 8: Komponenten der Datenextraktionstabelle Tiermodell & Neoplasien

Komponenten der Datenextraktionstabelle: Tiermodell, Neoplasien
1. Erstautor
2. Studiendesign
3. Evidenzlevel
4. Tierart
5. Zuchtstamm
6. Gesamtzahl der Tiere
7. Gesamtzahl der Kontrolltiere
8. Art der Kontrolltiere
9. Anzahl der nachträglich ausgeschlossenen Tiere
10. Grund für den Ausschluss
11. Art der Intervention
12. Zeitpunkt der Intervention
13. Art der Neoplasie
14. Einfluss der Intervention auf die Neoplasie
15. Einfluss der Intervention auf die Neoplasie in der Kontrollgruppe
16. Kommentare

Tabelle 9: Komponenten der Datenextraktionstabelle Tiermodell & Autoimmunerkrankungen

Komponenten der Datenextraktionstabelle: Tiermodell, Autoimmunität
1. Erstautor
2. Studiendesign
3. Evidenzlevel
4. Tierart
5. Zuchtstamm
6. Gesamtzahl der Tiere
7. Gesamtzahl der Kontrolltiere
8. Art der Kontrolltiere
9. Anzahl der nachträglich ausgeschlossenen Tiere
10. Grund für den Ausschluss
11. Art der Intervention
12. Zeitpunkt der Intervention
13. Art der autoimmunen Reaktion
14. autoimmune Reaktion in der Interventionsgruppe
15. autoimmune Reaktion in der Kontrollgruppe
16. Kommentare

Eine Übersicht über die einzelnen Komponenten der Datenextraktionstabellen für die Humanstudien liefern Tabelle 10, Tabelle 11, Tabelle 12 und Tabelle 13.

Tabelle 10: Komponenten der Datenextraktionstabelle Humanstudien & Infektionen

Komponenten der Datenextraktionstabelle: Humanstudien, Infektionen
1. Erstautor
2. Studiendesign
3. Evidenzlevel
4. Gesamtzahl der Patienten
5. Geschlecht der Patienten
6. Gesamtzahl der Individuen der Kontrollgruppe
7. Art der Kontrollgruppe
8. Grund für die Thymektomie
9. Alter bei Durchführung der Thymektomie
10. Art der Infektion oder Impfung
11. Reaktion auf die Infektion in der Interventionsgruppe
12. Reaktion auf die Infektion in der Kontrollgruppe
13. Zeitintervall zwischen Infektion/Impfung und Thymektomie
14. Anzahl tödlicher Infektionen
15. Reaktionen auf Impfung in der Interventionsgruppe
16. In-vitro-Reaktion auf das Antigen
17. In-vivo Reaktion auf das Antigen
18. Kommentare

Tabelle 11: Komponenten der Datenextraktionstabelle Humanstudien & Neoplasie

Komponenten der Datenextraktionstabelle: Humanstudien, Neoplasie
1. Erstautor
2. Studiendesign
3. Evidenzlevel
4. Gesamtzahl der Patienten
5. Geschlecht der Patienten
6. Gesamtzahl der Individuen der Kontrollgruppe
7. Art der Kontrollgruppe
8. Grund für die Thymektomie
9. Alter bei Durchführung der Thymektomie
10. Art der Neoplasie
11. Anzahl der Neoplasien in der Interventionsgruppe
12. Anzahl der Neoplasien in der Kontrollgruppe
13. Zeitintervall zwischen Diagnose der Neoplasie und Thymektomie
14. Kommentare

Tabelle 12: Komponenten der Datenextraktionstabelle Humanstudien & Autoimmunerkrankungen

Komponenten der Datenextraktionstabelle: Humanstudien & Autoimmunerkrankungen
1. Erstautor
2. Studiendesign
3. Evidenzlevel
4. Gesamtzahl der Patienten
5. Geschlecht der Patienten
6. Gesamtzahl der Individuen der Kontrollgruppe
7. Art der Kontrollgruppe
8. Grund für die Thymektomie
9. Alter bei Durchführung der Thymektomie
10. Art der Autoimmunerkrankung
11. Anzahl der Autoimmunerkrankungen in der Interventionsgruppe
12. Anzahl der Autoimmunerkrankungen in der Kontrollgruppe
13. Zeitintervall zwischen Diagnose der Autoimmunerkrankung und Thymektomie
14. Auftreten von Autoantikörpern
15. Kommentare

Tabelle 13: Komponenten der Datenextraktionstabelle Humanstudien & Veränderungen des zellulären Immunsystems

Komponenten der Datenextraktionstabelle: Humanstudien, Veränderung des zellulären Immunsystems
1. Erstautor
2. Studiendesign
3. Evidenzlevel
4. Gesamtzahl der Patienten
5. Geschlecht der Patienten
6. Gesamtzahl der Individuen der Kontrollgruppe
7. Art der Kontrollgruppe
8. Grund für die Thymektomie
9. Alter bei Durchführung der Thymektomie
10. Veränderungen der Zellen nach Thymektomie in vivo
11. Veränderungen der Zellen nach Thymektomie in vitro
12. Klinische Manifestationen nach Thymektomie
13. Zeitintervall zwischen Thymektomie und Auftreten von Veränderungen des zellulären Immunsystems
14. Kommentare

2.3.5 Statistische Methoden

In dieser Arbeit werden verschiedene mathematisch-statistische Verfahren angewandt. Diese werden im Folgenden genauer erläutert.

Die Anwendung der mathematisch-statistischen Methoden erfolgte nach einer ausführlichen Beratung durch Herrn Dr. Uwe Malzahn am Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg.

In der Ergebnissynthese dieses Reviews wurde der gewichtete Mittelwert errechnet. Da die Daten, aus welchen der gewichtete Mittelwert berechnet wurde, in Form des arithmetischen Mittelwertes angegeben wurden, lag eine Normalverteilung dieser Werte vor. Die Berechnung des gewichteten Mittelwertes erfolgte anhand der im Folgenden dargestellten Formel:

$$m = \frac{\sum_i x_i g_i}{\sum_i g_i} = \frac{x_1 \cdot g_1 + x_2 \cdot g_2 + \dots + x_n \cdot g_n}{g_1 + g_2 + \dots + g_n}$$

Die Standardabweichung des gewichteten Mittelwertes wurde wie folgt berechnet:

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{\sum_i g_i \cdot \sigma_i^2}{\sum_i g_i - 1}}$$

mit $\sigma_i = m - x_i$; wobei x_i den zu untersuchenden Daten entspricht und g_i der jeweiligen Gruppengröße.

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz in Form des p-Wertes wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Dessen Berechnung wurde mit dem Programm GraphPad [146] durchgeführt.

2.3.6 Bewertung der Studienqualität

Die Bewertung der internen Qualität der Studien, die in einen systematischen Review eingeschlossen werden, ist ein wichtiger Arbeitsschritt, denn die im Ergebnisteil getroffenen Schlussfolgerungen hängen maßgeblich von eben dieser Studienqualität ab [147, 148]. Aufgrund der Unterteilung des Reviews in Tierstudien und Humanstudien wurde auch bei der Bewertung der Studienqualität jeweils gesondert vorgegangen.

2.3.6.1 Bewertung der Studienqualität von Tierstudien

Systematische Reviews basierend auf vorklinischen Studien, unter die auch Tierstudien fallen, sind relativ selten [149]. Die *Cochrane Collaboration* gibt bisher lediglich einen Leitfaden zur Qualitätsbewertung von klinischen Studien heraus [150]. Ein Protokoll eines Cochrane Reviews zu systematischen Fehlern in systematischen Reviews von Tierstudien war zum Zeitpunkt dieser Arbeit aufzufinden [149]. Die Kontaktaufnahme mit dem Erstautor dieses Protokolls ergab jedoch, dass das Review noch nicht veröffentlicht ist und daher auch nicht als Grundlage zur Erstellung einer Qualitätscheckliste benutzt werden kann. Es fanden sich jedoch zwei Reviews (Krauth et al., van Luijk et al.), welche Qualitätsmerkmale in Tierstudien behandeln [151, 152]. Diese Quellen bilden die Basis zur Erstellung der Qualitätscheckliste der Tierstudien des Reviews. Die Liste setzt sich aus insgesamt zwölf Elementen zusammen und wird in Form einer Tabelle dargestellt. Teilweise können die Elemente den Bias-Formen *Selektionsbias*, *Messungsbias*, *Verlustbias* oder *Durchführungsbias* [150] zugeordnet werden. Auf jedes der zwölf Elemente wurde entweder mit *Ja* oder mit *Nein* geantwortet. Eine Übersicht über die zwölf Punkte der Qualitätscheckliste und deren Zusammenhang mit den Bias-Formen findet sich in Tabelle 14.

Tabelle 14: Übersicht über die Elemente der Qualitätscheckliste zur Beurteilung von Tierstudien des Reviews Thymektomie und Immundefizienz

Elemente der Qualitätscheckliste zur Beurteilung von Tierstudien	Art des Bias
Erstautor	
Randomisiertes Studiendesign	Selektionsbias
Versteckte Zuweisung	
Verblindung des Forschers/Betreuers	Durchführungsbias
Verblindung der Endpunktbewertung	Messungsbias
Erwähnung von Drop-outs	Verlustbias
Erwähnung der Gesamtzahl der verwendeten Tiere	
Erklärung der tierschutzgerechten Behandlung der Studientiere	
Erwähnung von Komorbiditäten der verwendeten Tiere	
Erklärung des verwendeten statistischen Modells	
Beschreibung der Charakteristika der verwendeten Tiere	
Erklärung des Vorhandenseins eines finanziellen Interessenkonfliktes	

2.3.6.2 Bewertung der Studienqualität von Humanstudien

Beinhaltet ein systematischer Review Studien von heterogenem Design, ist es anzuraten, für jedes Studiendesign eine eigene Qualitätscheckliste zu erstellen [147]. Bei den eingeschlossenen Humanstudien handelt es sich in diesem Review um Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien, Fallserien und Fallberichte. Zu jedem dieser Studiendesigns wurde eine eigene Qualitätscheckliste erstellt. Für Kohortenstudien basiert die Checkliste auf einem Hilfsmittel der *Cochrane Collaboration* [153]. Für Fall-Kontrollstudien, Querschnittsstudien und Fallserien wurden Empfehlungen der *Agency for Healthcare Research and Quality* [154] verwendet. In Anlehnung an die *CARE Guidelines* [155] wurde eine Checkliste für Fallberichte erstellt. Eine detaillierte Auflistung aller Qualitätsmerkmale der verschiedenen Studientypen findet sich in Tabelle 15. Dabei wurden diese Qualitätsmerkmale bei Kohortenstudien, Querschnittsstudien, Fall-Kontroll-Studien und Fallserien in Anlehnung an die bereits zitierten Quellen entweder mit der Kategorie definitiv *Ja (niedriges Biasrisiko)*, *vermutlich Ja*, *definitiv Nein (hohes Biasrisiko)*, *vermutlich Nein* oder *keine Beschreibung* bewertet. Um die Einordnung in diese fünf Kategorien nachvollziehen zu können, findet sich in Tabelle 17 die Aufschlüsselung der Kategorien für die Untersuchung der Kohortenstudien sowie in Tabelle 16 die Aufschlüsselung der Kategorien für die Untersuchung der Querschnittsstudien und Tabelle 18 für Fallserien. Da nur eine Fall-Kontroll-Studie betrachtet wurde, welche nicht in die Ergebnissynthese einfließt, wurde bei dieser ebenfalls die Qualität bewertet, jedoch keine eigene Tabelle zur Aufschlüsselung der Kategorien für die Qualitätsbewertung angelegt. Bei Fallberichten wurden das Zutreffen der Qualitätsmerkmale, wie bereits erwähnt, mit *Ja* oder *Nein* beantwortet.

Tabelle 15: Komponenten der Checklisten zur Beurteilung der Studienqualität für Humanstudien des Reviews Thymektomie und Immundefizienz

Fallserien
Berücksichtigt das Design oder die Analyse wichtige Störfaktoren oder modulierende Faktoren durch Anpassung, Stratifizierung oder multivariable Analyse?
Haben die Forscher jegliche Auswirkung einer nebenläufigen Intervention oder unbeabsichtigten Exposition, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, berücksichtigt?
Wenn der Verlust von Studienteilnehmern vorkam, wurde mit den fehlenden Daten angemessen umgegangen?
Wurde die Exposition mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich durchgeführt?
Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?
Wurden Störfaktoren mit zuverlässigen Methoden und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?
Wurden potentielle Endpunkte von den Forschern vorgegeben? Wurde über alle vorgegebenen Endpunkte berichtet?
Fallberichte
Beschreibung der demographischen Informationen über den Patienten
Beschreibung der Hauptsymptome des Patienten
Beschreibung der Familien-, Medikamenten- und psychosozialen Anamnese des Patienten
Beschreibung der relevanten Befunde der körperlichen Untersuchung
Beschreibung wichtiger Daten und Zeitpunkte des Falles
Beschreibung diagnostischer Methoden
Beschreibung der Art der Intervention
Beschreibung einer Zusammenfassung des klinischen Verlaufs und aller Nachuntersuchungen
Beschreibung der Stärken und Schwächen des Fallberichts
Beschreibung der Begründung für die Schlussfolgerungen aus dem Fallbericht

Kohortenstudien

Wurde die exponierte und nicht-exponierte Kohorte von der gleichen Population ausgesucht?

Kann man sich der Beurteilung der Exposition sicher sein?

Kann man sicher sein, dass der Endpunkt von Interesse nicht schon zu Beginn der Studie vorhanden war?

Erfolgte eine Zuordnung für alle mit dem Endpunkt verknüpften Variablen zwischen exponierter und nicht-exponierter Kohorte? Oder wurde die statistische Analyse dieser prognostischen Variablen angepasst?

Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?

Kann man der Erfassung der Anwesenheit oder Abwesenheit prognostischer Faktoren sicher sein?

War das Follow-up der Kohorten angemessen?

Fall-Kontroll-Studien

Wurden Fälle und Kontrollen angemessen ausgewählt?

Berücksichtigt das Design oder die Analyse wichtige Störfaktoren oder modulierende Faktoren durch Anpassung, Stratifizierung oder multivariable Analyse?

Haben die Forscher jegliche Auswirkung einer nebenläufigen Intervention oder unbeabsichtigten Exposition, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, berücksichtigt?

Hat sich die Studie genau am Interventionsprotokoll orientiert?

Wenn der Verlust von Studienteilnehmern vorkam, wurde mit den fehlenden Daten angemessen umgegangen?

War der Zeitraum zwischen Exposition und Erhebung des Endpunktes in exponierter und nicht-exponierter Kohorte gleich?

Wurde die Exposition mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich durchgeführt?

Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?

Wurden Störfaktoren mit zuverlässigen Methoden und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?

Wurden potentielle Endpunkte von den Forschern vorgegeben? Wurde über alle vorgegebenen Endpunkte berichtet?

Querschnittsstudien

Wurden in der Studie alle Ein- und Ausschlusskriterien einheitlich auf alle Vergleichsgruppen angewendet?

Berücksichtigt das Design oder die Analyse wichtige Störfaktoren oder modulierende Faktoren durch Anpassung, Stratifizierung oder multivariable Analyse?

Haben die Forscher jegliche Auswirkung einer nebenläufigen Intervention oder unbeabsichtigten Exposition, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, berücksichtigt?

Wenn der Verlust von Studienteilnehmern vorkam, wurde mit den fehlenden Daten angemessen umgegangen?

Wurde die Exposition mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich durchgeführt?

Wurden Störfaktoren mit zuverlässigen Methoden und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?

Wurden potentielle Endpunkte von den Forschern vorgegeben? Wurde über alle vorgegebenen Endpunkte berichtet?

Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?

Tabelle 16: Darstellung der Kriterien für die Einordnung in Kategorien für die Bewertung der Studienqualität von Querschnittsstudien Review Thymektomie

	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein	Definitiv Nein (hohes Biasrisiko)
Wurden in der Studie alle Ein- und Ausschlusskriterien einheitlich auf alle Vergleichsgruppen angewandt?	Genauere Angabe der Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung der Auswahl dieser Kriterien; genaue Dokumentation der Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf alle Vergleichsgruppen	Genauere Angabe der Ein- und Ausschlusskriterien ohne Begründung der Auswahl dieser Kriterien; genaue Dokumentation der Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf alle Vergleichsgruppen	Ungenauere/unvollständige Angabe der Ein- und Ausschlusskriterien ohne Begründung der Auswahl der Kriterien; ungenaue/unvollständige Dokumentation der Anwendung der Ein/Ausschlusskriterien auf alle Vergleichsgruppen	Eindeutig uneinheitliche Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Vergleichsgruppen
Berücksichtigt das Design oder die Analyse wichtige Störfaktoren oder modulierende Faktoren durch Anpassung, Stratifizierung oder multivariable Analyse?	Definitive Zuordnung von Alter, Geschlecht, Art der Thymektomie und Vorhandensein von Restgewebe, oder ähnlicher Faktoren zwischen den Vergleichsgruppen; quantitative Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Definitive Zuordnung von Alter, Geschlecht, Art der Thymektomie und Vorhandensein von Restgewebe, oder ähnlicher Faktoren zwischen den Vergleichsgruppen; qualitative Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Ungenauere/unvollständige Zuordnung von Alter, Geschlecht, Art der Thymektomie und Vorhandensein von Restgewebe, oder ähnlicher Faktoren zwischen den Vergleichsgruppen; keine Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Keine Zuordnung von Alter, Geschlecht, Art der Thymektomie und Vorhandensein von Restgewebe, oder ähnlicher Faktoren zwischen den Vergleichsgruppen; keine Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter
Haben die Forscher jegliche Auswirkung einer nebenläufigen Intervention oder unbeabsichtigten Exposition, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, berücksichtigt?	Genauere Dokumentation verfälschender Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente unter Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten welche das Immunsystem betreffen unter genauer Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Vollständige Dokumentation verfälschender Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente ohne Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten welche das Immunsystem betreffen ohne Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Unvollständige Dokumentation verfälschender Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente ohne Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten welche das Immunsystem betreffen ohne Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Keine Angaben zur Berücksichtigung von verfälschenden Faktoren hinsichtlich des Endpunktes trotz offensichtlichen Vorhandenseins verfälschender Faktoren
Wenn der Verlust von Studienteilnehmern vorkam, wurde mit den fehlenden Daten angemessen umgegangen?	Genauere Angabe zur Anzahl nachträglich ausgeschlossener Studienteilnehmer mit Angabe von Gründen, welche zum Ausschluss führten	Genauere Angabe zur Anzahl nachträglich ausgeschlossener Studienteilnehmer ohne Angabe von Gründen, welche zum Ausschluss führten	Ungenauere/unvollständige Angabe zur Anzahl nachträglich ausgeschlossener Studienteilnehmer ohne Angabe von Gründen, die zum Ausschluss führten	Verlust von Studienteilnehmern, eindeutig aus den Zahlen der Studienteilnehmer ersichtlich; keine Stellungnahme oder Begründung der Studienautoren zum Verlust der Studienteilnehmer
Wurde die Exposition mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich durchgeführt?	Genauere Angaben über Art der Durchführung der Thymektomie unter Berücksichtigung der Angabe des Vorhandenseins von Restgewebe bei allen Studienteilnehmern; genaue Angaben des Zeitpunktes der Intervention	Genauere Angaben über Art der Durchführung der Thymektomie unter Berücksichtigung der Angabe des Vorhandenseins von Restgewebe; genaue Angaben des Zeitpunktes der Intervention	Ungenauere oder unvollständige Angaben zur Art der Durchführung der Thymektomie und zum Zeitpunkt der Durchführung der Intervention	Keine Angaben zur Art der Durchführung der Thymektomie oder zum Zeitpunkt der Intervention
Wurden Störfaktoren mit zuverlässigen Methoden bestimmt und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Genauere Dokumentation der definitiv zuverlässiger Methoden zur Bestimmung von Störfaktoren sowie genaue Dokumentation der Ausführung über alle Studienteilnehmer hinweg	Genauere Dokumentation zuverlässiger Methoden zur Bestimmung von Störfaktoren sowie Dokumentation der Ausführung über alle Studienteilnehmer hinweg	Ungenauere Dokumentation der Methoden zur Bestimmung von Störfaktoren sowie ungenaue Dokumentation der Ausführung über alle Studienteilnehmer hinweg	Keine Dokumentation der Methoden zur Bestimmung von Störfaktoren; keine Dokumentation ob die Bestimmung von Störfaktoren über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich geschehen ist
Wurden potentielle Endpunkte von den Forschern vorgegeben? Wurde über alle vorgegebenen Endpunkte berichtet?	Genauere Angabe potentieller Endpunkte; genauere Dokumentation aller für die Studie wichtigen Endpunkte	Angabe potentieller Endpunkte; Dokumentation aller für die Studie wichtigen Endpunkte	Ungenauere oder unvollständige Dokumentation der für die Studie wichtigen Endpunkte	Keine Dokumentation über die potentiellen Endpunkte der Studie
Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Genauere und quantitative Angaben über Symptome, diagnostische Marker, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt der Diagnosestellung der auftretenden Autoimmunkrankheit, Infektion, Neoplasie; bei Studien über Alterationen des zellulären Immunsystems: genaue Beschreibung der verwendeten Methoden; einheitliche Bestimmung über alle Studienteilnehmer	Angaben über Symptome, diagnostische Marker, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt der Diagnosestellung der auftretenden Autoimmunkrankheit, Infektion, Neoplasie; bei Studien über Alterationen des zellulären Immunsystems: Beschreibung der verwendeten Methoden; einheitliche Bestimmung über alle Studienteilnehmer	Ungenauere/unvollständige Angaben über Symptome, diagnostische Marker, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt der Diagnosestellung der auftretenden Autoimmunkrankheit, Infektion, Neoplasie; bei Studien über Alterationen des zellulären Immunsystems: ungenaue/ unvollständige Beschreibung der verwendeten Methoden; uneinheitliche Bestimmung über alle Studienteilnehmer	Keine Angaben über Symptome, diagnostische Marker, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt der Diagnosestellung der auftretenden Autoimmunkrankheit, Infektion, Neoplasie; bei Studien über Alterationen des zellulären Immunsystems: keine Beschreibung der verwendeten Methoden; uneinheitliche Bestimmung über alle Studienteilnehmer

Tabelle 17: Darstellung der Kriterien für die Einordnung in Kategorien für die Bewertung der Studienqualität von Kohortenstudien Review Thymektomie

	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein	Definitiv Nein (hohes Biasrisiko)
Wurde die exponierte und nicht-exponierte Kohorte von der gleichen Population ausgerechnet?	Genaue Angaben über Eigenschaften der Kohorten: Alter, Geschlecht, Medikation, besondere Eigenschaften oder vorhandene Krankheiten; Übereinstimmung aller Merkmale in beiden Kohorten	Genaue Angaben über Eigenschaften der Kohorten: Alter, Geschlecht, Medikation, besondere Eigenschaften oder vorhandene Krankheiten; Übereinstimmung nicht aller Merkmale in beiden Kohorten	Unvollständige Angaben über Eigenschaften der Kohorten	Keine Angaben über Eigenschaften der Kohorten
Kann man sich der Beurteilung der Exposition sicher sein?	Genaue Angaben über Art der Durchführung der Thymektomie unter Berücksichtigung der Angabe des Vorhandenseins von Restgewebe bei allen Studienteilnehmern; genaue Angaben des Zeitpunktes der Intervention	Genaue Angaben über Art der Durchführung der Thymektomie unter Berücksichtigung der Angabe des Vorhandenseins von Restgewebe; genaue Angaben des Zeitpunktes der Intervention	Ungenau oder unvollständige Angaben zur Art der Durchführung der Thymektomie und zum Zeitpunkt der Durchführung der Intervention	Keine Angaben zur Art der Durchführung der Thymektomie oder zum Zeitpunkt der Intervention
Kann man sicher sein, dass der Endpunkt von Interesse nicht schon zu Beginn der Studie vorhanden war?	Keine Angaben über Einflüsse der Thymektomie vor Ermittlung des Endpunktes	Auswahlmöglichkeit für die Fragestellung des Reviews nicht zutreffend	Auswahlmöglichkeit für die Fragestellung des Reviews nicht zutreffend	Angaben über Auswirkungen der Thymektomie vor Ermittlung des Endpunktes
Erfolgte eine Zuordnung für alle mit dem Endpunkt verknüpften Variablen zwischen exponierter und nicht-exponierter Kohorte? Oder wurde die statistische Analyse dieser prognostischen Variablen angepasst?	Definitive Zuordnung von Alter, Geschlecht, immunmodulierender Medikation zwischen den Kohorten; quantitative Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Definitive Zuordnung von Alter, Geschlecht, immunmodulierender Medikation zwischen den Kohorten; qualitative Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Ungenau oder unvollständige Zuordnung von Alter, Geschlecht, immunmodulierender Medikation zwischen den Kohorten; keine Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Keine Zuordnung von Alter, Geschlecht, immunmodulierender Medikation zwischen den Kohorten; keine Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter
Kann man der Erfassung der Anwesenheit oder Abwesenheit prognostischer Faktoren sicher sein?	Genaue Dokumentation prognostischer Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente unter Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten, welche das Immunsystem betreffen unter genauer Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Vollständige Dokumentation prognostischer Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente ohne Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten, welche das Immunsystem betreffen ohne Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Unvollständige Dokumentation prognostischer Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente ohne Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten, welche das Immunsystem betreffen ohne Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Keine Angaben zur Berücksichtigung von prognostischen Faktoren hinsichtlich des Endpunktes trotz Vorhandenseins prognostischer Faktoren
War das Follow-up der Kohorten angemessen?	Genaue Angaben über die Länge und Durchführung des Follow-ups mit Begründung dieser Wahl	Genaue Angaben über Länge und Durchführung des Follow-ups ohne Begründung dieser Wahl	Ungenau oder unvollständige Angaben über Länge und Durchführung des Follow-ups	Keine Angaben zu Länge und Durchführung des Follow-ups
Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Genaue und quantitative Angaben über Symptome, diagnostische Marker, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt der Diagnosestellung der auftretenden Autoimmunkrankheit, Infektion, Neoplasie; bei Studien über Alterationen des zellulären Immunsystems: genaue Beschreibung der verwendeten Methoden; einheitliche Bestimmung über alle Studienteilnehmer	Angaben über Symptome, diagnostische Marker, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt der Diagnosestellung der auftretenden Autoimmunkrankheit, Infektion, Neoplasie; bei Studien über Alterationen des zellulären Immunsystems: Beschreibung der verwendeten Methoden; einheitliche Bestimmung über alle Studienteilnehmer	Ungenau oder unvollständige Angaben über Symptome, diagnostische Marker, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt der Diagnosestellung der auftretenden Autoimmunkrankheit, Infektion, Neoplasie; bei Studien über Alterationen des zellulären Immunsystems: ungenaue oder unvollständige Beschreibung der verwendeten Methoden; uneinheitliche Bestimmung über alle Studienteilnehmer	Keine Angaben über Symptome, diagnostische Marker, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt der Diagnosestellung der auftretenden Autoimmunkrankheit, Infektion, Neoplasie; bei Studien über Alterationen des zellulären Immunsystems: keine Beschreibung der verwendeten Methoden; uneinheitliche Bestimmung über alle Studienteilnehmer

Tabelle 18: Darstellung der Kriterien für die Einordnung in Kategorien für die Bewertung der Studienqualität von Fallserien Review Thymektomie

	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein	Definitiv Nein (hohes Biasrisiko)
Berücksichtigt das Design oder die Analyse wichtige Störfaktoren oder modulierende Faktoren durch Anpassung, Stratifizierung oder multivariable Analyse?	Definitive Zuordnung von Alter, Geschlecht, Art der Thymektomie und Vorhandensein von Restgewebe, oder ähnlichen Faktoren zwischen den Vergleichsgruppen; quantitative Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Definitive Zuordnung von Alter, Geschlecht, Art der Thymektomie und Vorhandensein von Restgewebe, oder ähnlicher Faktoren zwischen den Vergleichsgruppen; qualitative Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Ungenau oder unvollständige Zuordnung von Alter, Geschlecht, Art der Thymektomie und Vorhandensein von Restgewebe oder ähnlicher Faktoren zwischen den Vergleichsgruppen; keine Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Keine Zuordnung von Alter, Geschlecht, Art der Thymektomie und Vorhandensein von Restgewebe, oder ähnlicher Faktoren zwischen den Vergleichsgruppen; keine Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter
Haben die Forscher jegliche Auswirkung einer nebenläufigen Intervention oder unbeabsichtigten Exposition, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, berücksichtigt?	Genau Dokumentation verfälschender Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente unter Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten welche das Immunsystem betreffen unter genauer Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Vollständige Dokumentation verfälschender Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente ohne Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten welche das Immunsystem betreffen ohne Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Unvollständige Dokumentation verfälschender Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente ohne Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten welche das Immunsystem betreffen ohne Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Keine Angaben zur Berücksichtigung von verfälschenden Faktoren hinsichtlich des Endpunktes trotz offensichtlichen Vorhandenseins verfälschender Faktoren
Wenn der Verlust von Studienteilnehmern vorkam, wurde mit den fehlenden Daten angemessen umgegangen?	Genau Angabe zur Anzahl nachträglich ausgeschlossener Studienteilnehmer mit Angabe von Gründen, welche zum Ausschluss führten	Genau Angabe zur Anzahl nachträglich ausgeschlossener Studienteilnehmer ohne Angabe von Gründen, welche zum Ausschluss führten	Ungenau oder unvollständige Angabe zur Anzahl nachträglich ausgeschlossener Studienteilnehmer ohne Angabe von Gründen, welche zum Ausschluss führten	Verlust von Studienteilnehmern eindeutig aus den Zahlen der Studienteilnehmer ersichtlich; keine Stellungnahme oder Begründung der Studienautoren zum Verlust der Studienteilnehmer
Wurde die Exposition mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich durchgeführt?	Genau Angaben über Art der Durchführung der Thymektomie unter Berücksichtigung der Angabe des Vorhandenseins von Restgewebe bei allen Studienteilnehmern; genaue Angaben des Zeitpunktes der Intervention	Genau Angaben über Art der Durchführung der Thymektomie unter Berücksichtigung der Angabe des Vorhandenseins von Restgewebe; genaue Angaben des Zeitpunktes der Intervention	Ungenau oder unvollständige Angaben zur Art der Durchführung der Thymektomie und zum Zeitpunkt der Durchführung der Intervention	Keine Angaben zur Art der Durchführung der Thymektomie oder zum Zeitpunkt der Intervention
Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Genau und quantitative Angaben über Symptome, diagnostische Marker, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt der Diagnosestellung der auftretenden Autoimmunkrankheit, Infektion, Neoplasie; bei Studien über Alterationen des zellulären Immunsystems: genaue Beschreibung der verwendeten Methoden; einheitliche Bestimmung über alle Studienteilnehmer	Angaben über Symptome, diagnostische Marker, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt der Diagnosestellung der auftretenden Autoimmunkrankheit, Infektion, Neoplasie; bei Studien über Alterationen des zellulären Immunsystems: Beschreibung der verwendeten Methoden; einheitliche Bestimmung über alle Studienteilnehmer	Ungenau oder unvollständige Angaben über Symptome, diagnostische Marker, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt der Diagnosestellung der auftretenden Autoimmunkrankheit, Infektion, Neoplasie; bei Studien über Alterationen des zellulären Immunsystems: ungenaue oder unvollständige Beschreibung der verwendeten Methoden; uneinheitliche Bestimmung über alle Studienteilnehmer	Keine Angaben über Symptome, diagnostische Marker, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt der Diagnosestellung der auftretenden Autoimmunkrankheit, Infektion, Neoplasie; bei Studien über Alterationen des zellulären Immunsystems: keine Beschreibung der verwendeten Methoden; uneinheitliche Bestimmung über alle Studienteilnehmer
Wurden Störfaktoren mit zuverlässigen Methoden bestimmt und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Genau Dokumentation definitiv zuverlässiger Methoden zur Bestimmung von Störfaktoren sowie genaue Dokumentation der Ausführung über alle Studienteilnehmer hinweg	Genau Dokumentation zuverlässiger Methoden zur Bestimmung von Störfaktoren sowie Dokumentation der Ausführung über alle Studienteilnehmer hinweg	Ungenau Dokumentation der Methoden zur Bestimmung von Störfaktoren sowie ungenaue Dokumentation der Ausführung über alle Studienteilnehmer hinweg	Keine Dokumentation der Methoden zur Bestimmung von Störfaktoren; keine Dokumentation ob die Bestimmung von Störfaktoren über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich geschehen ist
Wurden potentielle Endpunkte von den Forschern vorgegeben? Wurde über alle vorgegebenen Endpunkte berichtet?	Genau Angabe potentieller Endpunkte; genaue Dokumentation aller für die Studie wichtigen Endpunkte	Angabe potentieller Endpunkte; Dokumentation aller für die Studie wichtigen Endpunkte	Ungenau oder unvollständige Dokumentation der für die Studie wichtigen Endpunkte	Keine Dokumentation über die potentiellen Endpunkte der Studie

2.4 Review Antikörperavidität

2.4.1 Fragestellung

Wie bereits unter 2.3.1 erläutert, sollte ein systematischer Review auf einer klar umrissenen Fragestellung basieren. Auch für den Review zum Thema *Antikörperavidität* wurde daher die Fragestellung mit Hilfe der PICOS-Kriterien erstellt. Die konkrete Fragestellung lautet:

Gibt es Vorteile in der serologischen Diagnostik von Infektionen durch Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilze, oder bei der Beurteilung von Impfungen, durch die Bestimmung der Antikörperavidität?

Vorteile beziehen sich besonders auf den Vorhersagewert eines Nachweises von niedrigaviden Antikörpern einer akuten Infektion, wobei *niedrigavide* und *akute Infektionen* für einzelne Infektionserreger separat definiert werden müssen. Auch hier wurden die Kriterien *Studiendesign* und *Vergleichsgruppe* in den Ein- und Ausschlusskriterien der Studienselektion berücksichtigt.

2.4.2 Literaturrecherche und Suchtstrategie

Auch bei dieser Recherche wurden die Literaturdatenbanken Medline/PubMed und die Cochrane Library verwendet. Details zu diesen Datenbanken finden sich in Tabelle 2. Die Suche fand vom 17. bis 29. Juni 2014 statt. Der Publikationszeitraum beschränkte sich auf den Zeitraum von 1975 bis zum Zeitpunkt der Suche. Es wurden auch hier ausschließlich Publikationen in den Sprachen Deutsch und Englisch berücksichtigt. Die Suchbegriffe wurden hauptsächlich in Form von Medical Subject Headings (MeSH-Terms) eingegeben. Folgende MeSH-Terms wurden verwendet: *antibody affinity*, *infection*, *virus diseases*, *bacterial infection*, *vaccination*, *mycoses*. Nicht als MeSH-Term vorhanden war der Begriff *avidity*, weswegen er ohne die MeSH-Funktion als Suchbegriff eingegeben wurde. Es erfolgte die Verknüpfung durch den Bool'schen Operator *AND* von *avidity* beziehungsweise *antibody affinity* mit jeweils allen anderen Begriffen, so dass insgesamt zehn Kombinationen zustande kamen. Eine Übersicht der Suchbegriffe und deren Kombinationen bieten Tabelle 19 und Tabelle 20.

Tabelle 19: Liste der verwendeten Suchbegriffe

Liste der verwendeten Suchbegriffe
1. Antibody affinity
2. Infection
3. Virus diseases
4. Bacterial infections
5. Vaccination
6. Mycoses
7. Avidity

Tabelle 20: Kombinationen der verwendeten Suchbegriffe

1 AND 2	7 AND 2
1 AND 3	7 AND 3
1 AND 4	7 AND 4
1 AND 5	7 AND 5
1 AND 6	7 AND 6

2.4.3 Studienselektion

Zuerst wurden auch bei diesem Review mit Hilfe der zuvor erläuterten Suchstrategie die aufgefundenen Literaturstellen anhand von Titel und Abstract evaluiert. Im Anschluss wurden die Volltexte gelesen. Dabei wurden wiederum die Referenzangaben bei der Suche nach weiterer Literatur berücksichtigt. Jeder Volltext wurde anhand der zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Volltexte wurden, wie im PRISMA-Statement empfohlen [126], nur mit Begründung ausgeschlossen. Diese Begründung basierte auf den Ein- und Ausschlusskriterien. Eine genaue Darstellung dieser Kriterien bietet Tabelle 21. Als Ausschlusskriterien wurden die Verwendung von Tiermodellen und In-vitro-Modellen festgelegt, da dieses Review ausschließlich einen Überblick über die Bestimmung der Antikörperavidität beim Menschen bieten soll. Wenn eine Studie die Antikörperavidität nicht bestimmt hatte, konnte sie nicht eingeschlossen werden. Wie bereits erwähnt, wurden aufgrund mangelnder fachsprachlicher Kenntnisse ausschließlich Studien in den Sprachen Deutsch und Englisch eingeschlossen. Da sich dieses Review auf Primärliteratur beschränkt, wurden Reviews nicht berücksichtigt. Auch unveröffentlichtes Material wurde aus dem in Kapitel 2.3.3 erläuterten Grund nicht eingeschlossen. Eine vollständige Aufstellung der begründet ausgeschlossen Literatur ist im Anhang dieser Arbeit in Tabelle 71 zu finden.

Tabelle 21: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion des Reviews Antikörperavidität

Fragenkomponente/PICOS	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Populationen	Patienten mit Infektionen durch Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilze; Patienten nach Impfungen, In-vivo-Modelle	Tiermodelle, In-vitro-Modelle
Intervention	Bestimmung der Antikörperavidität	Keine Bestimmung der Antikörperavidität
Vergleich/Comparisons	Vergleich mit gesunden Individuen	n.a.
Endpunkt/Outcome	Zugewinn für die Diagnostik	n.a.
	Steigerung der Protektion des Patienten durch Aviditätsbestimmung	
Studiendesign	Beginn: 1975, Sprachen: Englisch, Deutsch	unveröffentlichtes Material, Reviews
	Primärliteratur: Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittstudien, Fallberichte	andere Sprachen außer Deutsch und Englisch

2.4.4 Datenextraktion

Um die Aspekte von Interesse aus allen verwendeten Studien optimal herausarbeiten zu können, wurden auch bei diesem Review Datenextraktionstabellen erstellt. Es erfolgte aufgrund unterschiedlicher Punkte in den Teilbereichen *Impfung* und *Infektion mit Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilzen* die Untergliederung in mehrere Tabellen. Die Bereiche *Infektion mit Bakterien, Parasiten oder Pilzen*, *Infektion mit Viren* und *Impfung* erhielten jeweils eine eigene Datenextraktionstabellen. Aufgrund der großen Anzahl eingeschlossener Studien zum Thema *Infektion mit Viren* wurde für diesen Unterpunkt eine separate Tabelle angefertigt. Bei allen drei Tabellen erfolgte die Aufführung des Studiendesigns sowie des Evidenzlevels der bearbeiteten Studien [137],[138]. Eine Übersicht der Einteilung in die jeweiligen Evidenzlevel findet sich in Tabelle 22.

Tabelle 22: Definition der Evidenzlevel

Evidenzlevel	Art der Studie
I	randomisiert kontrollierte Studie
II	experimentelle Studie ohne Randomisierung, Beobachtungsstudie mit Kontrollgruppe: Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie
III	Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe: Querschnittsstudie, Vorher-Nachher-Studie, Fallserien
IV	Fallberichte, Laborforschung, Expertenmeinung oder Expertenkonsens

In allen Tabellen wurden ebenfalls die Gesamtzahl der Patienten oder Proben, welche in die Studie eingeschlossen wurden, sowie die Gesamtzahl von Kontrollpatienten und die Art der Kontrollen extrahiert. Auch der Name des Erstautors der jeweiligen Studie wurde gesondert aufgelistet. Dazu wurde eine Spalte für Untergruppen und deren Charakteristika innerhalb der Patientengruppe erstellt. Sofern die in der Studie untersuchten Patienten besondere Eigenschaften aufwiesen oder an bestimmten Krankheiten litten, konnte dies ebenfalls in die Datenextraktionstabelle übernommen werden. Auch Alter, Geschlecht und Medikation der Patienten wurden aufgeführt, um später Rückschlüsse über den Einfluss dieser Faktoren auf die Ergebnisse ziehen zu können. Ebenfalls in beiden Tabellen gelistet wurde die Art der für die Aviditätsbestimmung verwendeten Antikörper, die Konzentration der Antikörper, die Methode der Aviditätsbestimmung, die Methode der Bestimmung des Aviditätsindex, sowie die Definition niedriger, mittlerer und hoher Avidität. Außerdem aufgenommen wurden die Methode der Bestimmung des Cut-off-Wertes, sowie der Cut-off-Wert selbst, Aussagen zur Sensitivität und Spezifität und eine Zusammenfassung der Hauptaussage der Studie. Des Weiteren unterscheiden sich die Tabellen zur Avidität bei Infektionen und Impfungen in folgenden Punkten: In die Tabelle zu Avidität bei Infektionen mit Bakterien, Parasiten, Pilzen oder Viren wurde die Art der Infektion als eigener Punkt aufgeführt; zudem die Korrelation zwischen der Antikörperavidität und dem Zeitintervall nach der Infektion, sowie Aussagen zur Korrelation zwischen der Antikörperavidität und anderen serologischen Parametern, klinischen Symptomen oder Medikamenten. In der Datenextraktionstabelle mit dem Schwerpunkt *Antikörperavidität und Impfung* wurden die Art

der Impfung, das Impfschema und vom Impfschema abweichende Impfungen sowie der Zeitpunkt der Aviditätsbestimmung innerhalb des Impfschemas aufgelistet. Außerdem wurden Aussagen zur zellulären Immunität und der Vorteilhaftigkeit der Bestimmung der Avidität zum Auffinden von Impfversagern behandelt. Dazu kamen Aussagen zur Korrelation zwischen Avidität und Impfung sowie zur Korrelation zwischen Avidität und anderen serologischen Parametern. Gab es zu einer Studie Anmerkungen oder Details, welche nicht mit den anderen Punkten der Datenextraktionstabelle übereinstimmten, wurden diese unter *Kommentare* berücksichtigt. Eine Übersicht über alle Elemente der beiden Datenextraktionstabellen liefern Tabelle 23 und Tabelle 24.

Tabelle 23: Komponenten der Datenextraktionstabelle zu Avidität und Infektionen

Komponenten der Datenextraktionstabelle Avidität und Infektionen durch Bakterien, Parasiten, Viren, Pilze
1. Erstautor
2. Studiendesign
3. Evidenzlevel
4. Art der Infektion
5. Gesamtzahl der Patienten/Proben
6. Untergruppen innerhalb der Patienten
7. Besondere Charakteristika/Krankheiten der Patienten
8. Alter der Patienten
9. Geschlecht der Patienten
10. Medikation der Patienten
11. Gesamtzahl der Kontrollen
12. Art der Kontrollgruppe
13. Antikörperklasse für die Aviditätsbestimmung
14. Antikörperkonzentration
15. Methode der Aviditätsbestimmung
16. Methode der Bestimmung des Aviditätsindex
17. Definition von niedriger, mittlerer und hoher Avidität
18. Methode der Bestimmung des Cut-off-Wertes
19. Cut-off-Werte
20. Korrelation zwischen Avidität und Zeitintervall nach der Infektion
21. Korrelation zwischen Avidität und anderen serologischen Parametern, klinischen Symptomen, Medikation
22. Aussagen über Sensitivität und Spezifität
23. Zusammenfassung der Hauptaussage der Studie
24. Kommentare

Tabelle 24: Komponenten der Datenextraktionstabelle Avidität und Impfung

Komponenten der Datenextraktionstabelle Avidität und Impfung
1. Erstautor
2. Studiendesign
3. Evidenzlevel
4. Gesamtzahl der Patienten/Proben
5. Untergruppen innerhalb der Patienten/besondere Charakteristika der Patienten
6. Alter der Patienten
7. Geschlecht der Patienten
8. Medikation der Patienten
9. Art der Impfung
10. Impfplan, Impfungen abweichend des Impfplans
11. Gesamtzahl der Kontrollen
12. Art der Kontrollgruppe
13. Antikörperklasse für die Aviditätsbestimmung
14. Antikörperkonzentration
15. Aussagen zur zellulären Immunität
16. Zeitpunkt der Aviditätsbestimmung innerhalb des Impfplans
17. Methode der Aviditätsbestimmung
18. Methode der Bestimmung des Aviditätsindex
19. Definition niedriger, mittlerer und hoher Avidität
20. Methode der Bestimmung des Cut-off-Wertes
21. Cut-off-Wert
22. Korrelation zwischen Avidität und Impfung
23. Korrelation zwischen Avidität und anderen serologischen Parametern
24. Vorteil der Aviditätsbestimmung für das Auffinden von Impfversagern
25. Aussagen über Sensitivität und Spezifität
26. Zusammenfassung der Hauptaussage der Studie
27. Kommentare

Die Datenextraktionstabellen im Gesamten befinden sich in elektronischer Form im Anhang dieser Arbeit.

2.4.5 Statistische Methoden

Im Ergebnissteil dieser Arbeit werden verschiedene statistische Methoden angewandt, die hier beschrieben werden. Eine Beratung erfolgte auch in diesem Fall durch Herrn Dr. Uwe Malzahn am Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg.

Die Odds-Ratio ist ein statistisches Maß, das die Stärke der Assoziation zwischen zwei

Parametern beschreibt. Die Assoziation zwischen den untersuchten Parametern ist umso stärker, je weiter der Wert der Odds-Ratio von 1 entfernt ist [156]. Die Odds-Ratio wurde hier verwendet, um den Zusammenhang zwischen zwei diagnostischen Markern statistisch zu erfassen. Die Odds-Ratio wurde anhand der Formel $\frac{a \cdot d}{b \cdot c}$ errechnet, wobei sich die Werte für a, b, c und d aus der Vierfeldertafel, welche in Tabelle 25 dargestellt ist, ergeben.

Tabelle 25: Vierfeldertafel zur Berechnung der Odds-Ratio

	Anzahl der Personen mit Risikofaktor	Anzahl der Personen ohne Risikofaktor
Anzahl der Personen mit Erkrankung	a	b
Anzahl der Personen ohne Erkrankung	c	d

Das 95%-Konfidenzintervall der Odds-Ratio wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$(1 - \alpha)KI_{OR} = \left[\exp(\ln OR) - z_{1-\frac{\alpha}{2}} se(\ln OR) \right] \text{ bis } \left[\exp(\ln OR) + z_{1-\frac{\alpha}{2}} se(\ln OR) \right]$$

$$\text{mit } se(\ln OR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

$$\text{und mit } (1 - \alpha) = 0,95 : z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$$

Zur Kontrolle der obigen Berechnungen, sowie zur Berechnung einer Metaanalyse nach dem Random-Effects-Modell wurde das Programm OpenMetaAnalyst [157] verwendet. Prinzipiell dient eine Metaanalyse dazu, aus den Einzelergebnissen von Primärstudien einen gemeinsamen Effekt zu berechnen [158]. Es gibt zwei Modelle für die Berechnung einer Metaanalyse: das Random-Effects-Modell und das Fixed-Effects-Modell. Beim Random-Effects-Modell gilt, dass die Effekte der einzelnen Studien sich vom Mittelwert der Studienpopulation durch den jeweiligen Stichprobenfehler, sowie einen weiteren Wert (als zusätzliche Quelle von Varianz) unterscheiden [159]. Als Gesamteffekt wird nicht von einem einzigen wahren Effekt ausgegangen, sondern vom Mittelwert einer Streuung von Effekten [160]. Beim Fixed-Effects-Modell

wird jedoch davon ausgegangen, dass die Unterschiede in den Effektstärken ausschließlich auf den Stichprobenfehler der Primärstudien zurückzuführen sind [161]. Außerdem wird angenommen, dass der wahre Effekt hier in allen Studien gleich ist [160]. Bei der Erstellung einer Metaanalyse innerhalb eines systematischen Reviews wird zwar angenommen, dass die Studien genug Gemeinsamkeiten aufweisen, dass eine Metaanalyse sinnvoll ist, jedoch ist es unwahrscheinlich dass die Studien tatsächlich den gleichen Effekt aufweisen. Das Random-Effects-Modell bietet daher bei der Erstellung einer Metaanalyse im Vergleich zum Fixed-Effects-Modell eine größere Ausgewogenheit bei der Gewichtung der Effekte der einzelnen Studien [160]. Da bei der Metaanalyse dieser Arbeit angenommen werden musste, dass die Primärstudien eine gewisse Heterogenität aufweisen, wurde das Random-Effects-Modell verwendet. Bei jeder Metaanalyse sollte eine Berechnung der Heterogenität erfolgen, um auszuschließen, dass das Gesamtergebnis auf einzelnen Studien beruht, welche ihn ihren Ergebnissen aufgrund zu großer Unterschiede nicht zusammengefasst werden sollten [162]. Bei der Berechnung der Heterogenität durch das Programm OpenMetaAnalyst wurden verschiedene Maßzahlen verwendet. So wurde der sogenannte Cochran Q-Test durchgeführt. Dieser basiert auf der Nullhypothese, dass es keine Unterschiede zwischen den untersuchten Variablen gibt [163]. Wird die Nullhypothese mittels des p-Wertes kleiner als 0,05 widerlegt, ist von einer signifikanten Heterogenität auszugehen. Die Varianz innerhalb der Studien wird bei einer Metaanalyse mit dem Parameter τ^2 angegeben. Als weiteres Maß für die Heterogenität wurde die Maßzahl I^2 angegeben. Diese beschreibt das Verhältnis der tatsächlichen Heterogenität zur Gesamtvarianz über alle Effektschätzungen [164]. Als geringe Heterogenität werden dabei Werte von 25 Prozent interpretiert. Bei einem I^2 von 50 Prozent muss von einer moderaten und bei Werten von 75 Prozent von einer hohen Heterogenität ausgegangen werden [164]. Eine Sensitivitätsanalyse wurde in graphischer Form mittels eines Funnel-Plots in Kapitel 3.2.6 durchgeführt. Jedoch muss hierbei beachtet werden, dass aufgrund der geringen Studienanzahl eine Sensitivitätsanalyse prinzipiell nur bedingt durchführbar ist [165].

Ein weiteres statistisches Instrument, das in dieser Arbeit verwendet wurde ist der positive prädiktive Wert. Ihn benutzt man zur Untersuchung der Validität diagnostischer Tests. Dabei sagt er aus, welcher Anteil der als positiv Getesteten auch wirklich den untersuchten Parameter aufweist [166]. Der positive prädiktive Wert wurde anhand der

Formel $p = \frac{r_p}{r_p + f_p}$ mit $r_p = a$ und $f_p = b$ errechnet. Dabei entspricht r_p der Anzahl der richtig positiv Getesteten und f_p der Anzahl der falsch positiv Getesteten. Der gewichtete Mittelwert wurde wie folgt berechnet, wobei die Standardabweichung bei der Gewichtung aufgrund fehlender Daten der Primärliteratur nicht berücksichtigt werden konnte. Die einzelnen Mittelwerte aus den Studien, aus denen der gewichtete Mittelwert berechnet wurde, lagen in Normalverteilung vor.

$$m = \frac{\sum_i x_i g_i}{\sum_i g_i} = \frac{x_1 \cdot g_1 + x_2 \cdot g_2 + \dots + x_n \cdot g_n}{g_1 + g_2 + \dots + g_n}$$

mit der Standardabweichung:

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{\sum_i g_i \cdot \sigma_i^2}{\sum_i g_i - 1}}$$

mit $\sigma_i = m - x_i$; wobei x_i den zu untersuchenden Daten und g_i der jeweiligen Gruppengröße entspricht.

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz in Form des p-Wertes wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Dessen Berechnung wurde mit dem Programm GraphPad [146] durchgeführt.

2.4.6 Bewertung der Studienqualität

Bei diesem Review wurde ausschließlich Primärliteratur jeder Evidenz eingeschlossen; Reviews zur Antikörperavidität wurden ausgeschlossen. Auch hier findet sich unter den eingeschlossenen Studien eine gewisse Heterogenität im Studiendesign. Um dieser Heterogenität im Hinblick auf die Beurteilung der internen Qualität der eingeschlossenen Studien gerecht zu werden, wurde wiederum für jedes Studiendesign eine eigene Checkliste erstellt. Insgesamt entstanden so drei Tabellen für Kohortenstudien, Querschnittsstudien und Fallberichte. Für die Erstellung der Qualitätschecklisten wurden die gleichen Quellen wie in Kapitel 2.3.6.2 benutzt, also die Empfehlungen der *Cochrane Collaboration* [153], der amerikanischen *Agency for Healthcare Research and Quality* [154] und der *CARE Guidelines* [155]. Einen Überblick über die Komponenten der Checklisten findet sich in Tabelle 26. Die Studien wurden anhand der in Tabelle 26 aufgelisteten Fragen untersucht.

Dabei wurden diese Qualitätsmerkmale bei Kohortenstudien und Querschnittsstudien in Anlehnung an die bereits zitierten Quellen entweder mit der Kategorie *definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)*, *vermutlich Ja*, *definitiv Nein (hohes Biasrisiko)*, *vermutlich Nein* oder *keine Beschreibung* bewertet. Um die Einordnung in diese fünf Kategorien nachvollziehen zu können, findet sich in Tabelle 27 die Aufschlüsselung der Kategorien für die Untersuchung der Kohortenstudien und in Tabelle 28 die Aufschlüsselung der Kategorien für die Untersuchung der Querschnittsstudien.

Tabelle 26: Komponenten der Qualitätscheckliste des Reviews Antikörperavidität

Kohortenstudien
Wurde die exponierte und nicht-exponierte Kohorte von der gleichen Population ausgesucht?
Kann man sich der Beurteilung der Exposition sicher sein?
Kann man sicher sein, dass der Endpunkt von Interesse nicht schon zu Beginn der Studie vorhanden war?
Erfolgte eine Zuordnung für alle mit dem Endpunkt verknüpften Variablen zwischen exponierter und nicht-exponierter Kohorte? Oder wurde die statistische Analyse dieser prognostischen Variablen angepasst?
Kann man der Erfassung der Anwesenheit oder Abwesenheit prognostischer Faktoren sicher sein?
War das Follow-up der Kohorten angemessen?
Wurde die Methode der Aviditätsbestimmung ausreichend beschrieben?
Querschnittsstudien
Wurden in der Studie alle Ein- und Ausschlusskriterien einheitlich auf alle Vergleichsgruppen angewendet?
Berücksichtigt das Design oder die Analyse wichtige Störfaktoren oder modulierende Faktoren durch Anpassung, Stratifizierung oder multivariable Analyse?
Haben die Forscher jegliche Auswirkung einer nebenläufigen Intervention oder unbeabsichtigten Exposition, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, berücksichtigt?
Wenn der Verlust von Studienteilnehmern vorkam, wurde mit den fehlenden Daten angemessen umgegangen?
Waren die Erheber des Endpunktes gegenüber dem Interventions- oder Expositionsstatus der Teilnehmer verblindet?
Wurde die Exposition mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich durchgeführt?
Wurden Störfaktoren mit zuverlässigen Methoden und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?
Wurden potentielle Endpunkte von den Forschern vorgegeben? Wurde über alle vorgegebenen Endpunkte berichtet?
Wurde die Methode der Aviditätsbestimmung ausreichend beschrieben?
Fallberichte
Beschreibung der demographischen Informationen über den Patienten
Beschreibung der Hauptsymptome des Patienten
Beschreibung der Familien-, Medikamenten- und psychosozialen Anamnese des Patienten
Beschreibung der relevanten Befunde der körperlichen Untersuchung
Beschreibung wichtiger Daten und Zeitpunkte des Falles
Beschreibung diagnostischer Methoden
Beschreibung der Art der Intervention
Beschreibung einer Zusammenfassung des klinischen Verlaufs und aller Nachuntersuchungen
Beschreibung der Stärken und Schwächen des Fallberichts
Beschreibung der Begründung für die Schlussfolgerungen aus dem Fallbericht

Tabelle 27: Darstellung der Kriterien für die Einordnung in Kategorien für die Bewertung der Studienqualität von Querschnittsstudien Review Antikörperavidität

	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein	Definitiv Nein (hohes Biasrisiko)
Wurden in der Studie alle Ein- und Ausschlusskriterien einheitlich auf alle Vergleichsgruppen angewendet?	Genauere Angabe der Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung der Auswahl dieser Kriterien; genaue Dokumentation der Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf alle Vergleichsgruppen	Genauere Angabe der Ein- und Ausschlusskriterien ohne Begründung der Auswahl dieser Kriterien; genaue Dokumentation der Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf alle Vergleichsgruppen	Ungenauere oder unvollständige Angabe der Ein- und Ausschlusskriterien ohne Begründung der Auswahl dieser Kriterien; ungenaue oder unvollständige Dokumentation der Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf alle Vergleichsgruppen	Eindeutig uneinheitliche Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Vergleichsgruppen
Berücksichtigt das Design oder die Analyse wichtige Störfaktoren oder modulierende Faktoren durch Anpassung, Stratifizierung oder multivariable Analyse?	Definitive Zuordnung von Alter, Geschlecht, immunmodulierender Medikation, oder ähnlichen Faktoren zwischen den Vergleichsgruppen; quantitative Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Definitive Zuordnung von Alter, Geschlecht, immunmodulierender Medikation oder ähnlicher Faktoren zwischen den Vergleichsgruppen; qualitative Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Ungenauere oder unvollständige Zuordnung von Alter, Geschlecht, immunmodulierender Medikation oder ähnlicher Faktoren zwischen den Vergleichsgruppen; keine Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Keine Zuordnung von Alter, Geschlecht, immunmodulierender Medikation oder ähnlicher Faktoren zwischen den Vergleichsgruppen; keine Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter
Haben die Forscher jegliche Auswirkung einer nebenläufigen Intervention oder unbeabsichtigten Exposition, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, berücksichtigt?	Genauere Dokumentation verfälschender Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente unter Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten, welche das Immunsystem betreffen unter genauer Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Vollständige Dokumentation verfälschender Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente ohne Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten welche das Immunsystem betreffen ohne Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Unvollständige Dokumentation verfälschender Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente ohne Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten welche das Immunsystem betreffen ohne Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Keine Angaben zur Berücksichtigung von verfälschenden Faktoren hinsichtlich des Endpunktes, trotz offensichtlichen Vorhandenseins verfälschender Faktoren
Wenn der Verlust von Studienteilnehmern vorkam, wurde mit den fehlenden Daten angemessen umgegangen?	Genauere Angabe zur Anzahl nachträglich ausgeschlossener Studienteilnehmer mit Angabe von Gründen, welche zu dem Ausschluss führten	Genauere Angabe zur Anzahl nachträglich ausgeschlossener Studienteilnehmer ohne Angabe von Gründen, welche zu dem Ausschluss führten	Ungenauere oder unvollständige Angabe zur Anzahl nachträglich ausgeschlossener Studienteilnehmer ohne Angabe von Gründen, welche zu dem Ausschluss führten	Verlust von Studienteilnehmern eindeutig aus den Zahlen der Studienteilnehmer ersichtlich; keine Stellungnahme oder Begründung der Studienautoren zum Verlust der Studienteilnehmer
Waren die Erheber des Endpunktes gegenüber dem Interventions- oder Expositionsstatus der Teilnehmer verblindet?	Genauere Angabe zur Durchführung der Verblindung der Erheber des Endpunktes; Nachvollziehbarkeit der Durchführung der Verblindung gegeben	Genauere Angabe zur Durchführung der Verblindung der Erheber des Endpunktes; Nachvollziehbarkeit der Durchführung der Verblindung nicht gegeben	Auswahlmöglichkeit für die Fragestellung des Reviews nicht zutreffend	Keine Verblindung der Erheber des Endpunktes
Wurde die Exposition mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich durchgeführt?	Infektionsstudien: genaue Angaben über Art der Infektion, Diagnose der Infektion, Angabe diagnostischer Parameter auf denen die Diagnose beruht mit quantitativen Aussagen, Dauer der Infektion; Impfstudien: genaue Dokumentation des Impfstoffes mit Angaben zu Hersteller und Erregerstamm, genaue Angabe des Impfschemas	Infektionsstudien: Angaben über Art der Infektion, Diagnose der Infektion, Angabe diagnostischer Parameter auf denen die Diagnose beruht lediglich mit qualitativen Aussagen, Dauer der Infektion; Impfstudien: Dokumentation des Impfstoffes und des Impfschemas	Infektionsstudien: ungenaue oder unvollständige Angaben über Art der Infektion, Diagnose der Infektion, Angabe diagnostischer Parameter auf denen die Diagnose beruht, Dauer der Infektion; Impfstudien: ungenaue oder unvollständige Dokumentation des Impfstoffes und des Impfschemas	Infektionsstudien: keine Angaben über Art der Infektion, Diagnose der Infektion, keine Angabe diagnostischer Parameter auf denen die Diagnose beruht, Dauer der Infektion; Impfstudien: keine Dokumentation des Impfstoffes und des Impfschemas
Wurden Störfaktoren mit zuverlässigen Methoden bestimmt und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Genauere Dokumentation der definitiv zuverlässigen Methoden zur Bestimmung von Störfaktoren sowie genaue Dokumentation der Ausführung über alle Studienteilnehmer hinweg	Genauere Dokumentation zuverlässiger Methoden zur Bestimmung von Störfaktoren, sowie Dokumentation der Ausführung über alle Studienteilnehmer hinweg	Ungenauere Dokumentation der Methoden zur Bestimmung von Störfaktoren, sowie ungenaue Dokumentation der Ausführung über alle Studienteilnehmer hinweg	Keine Dokumentation der Methoden zur Bestimmung von Störfaktoren; keine Dokumentation ob die Bestimmung von Störfaktoren über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich geschehen ist
Wurden potentielle Endpunkte von den Forschern vorgegeben? Wurde über alle vorgegebenen Endpunkte berichtet?	Genauere Angabe potentieller Endpunkte; genaue Dokumentation aller für die Studie wichtigen Endpunkte	Angabe potentieller Endpunkte; Dokumentation aller für die Studie wichtigen Endpunkte	Ungenauere oder unvollständige Dokumentation der für die Studie wichtigen Endpunkte	Keine Dokumentation über die potentiellen Endpunkte der Studie
Wurde die Methode der Aviditätsbestimmung ausreichend beschrieben?	Genauere Angaben der Methode der Aviditätsbestimmung, des Dissoziationsreagenz mit verwendeter Konzentration, der Methode der Bestimmung des Aviditätsindex mit Darstellung der verwendeten Formel, Angabe der Definition von niedriger, mittlerer und hoher Avidität mit Begründung dieser Wahl, Angabe von Cut-off Werten mit Begründung der Wahl dieser Werte	Angabe der Methode der Aviditätsbestimmung, Angabe des Dissoziationsreagenz ohne verwendete Konzentration, der Methode der Bestimmung des Aviditätsindex ohne Angabe der verwendeten Formel, Angabe der Definition von niedriger, mittlerer und hoher Avidität ohne Begründung dieser Wahl, Angabe von Cut-off Werten ohne Begründung dieser Werte	Unvollständige oder ungenaue Angaben der Methode der Aviditätsbestimmung, des Dissoziationsreagenz mit verwendeter Konzentration, der Methode der Bestimmung des Aviditätsindex mit Darstellung der verwendeten Formel, unvollständige oder ungenaue Angabe der Definition von niedriger, mittlerer und hoher Avidität mit Begründung dieser Wahl, unvollständige oder ungenaue Angabe von Cut-off Werten	Keine Angabe der Methode der Aviditätsbestimmung, des Dissoziationsreagenz, der Methode der Bestimmung des Aviditätsindex, keine Angabe der Definition von niedriger, mittlerer und hoher Avidität, keine Angabe von Cut-off Werten

Tabelle 28: Darstellung der Kriterien für die Einordnung in Kategorien für die Bewertung der Studienqualität von Kohortenstudien Review Antikörperavidität

	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein	Definitiv Nein (hohes Biasrisiko)
Wurde die exponierte und nicht-exponierte Kohorte von der gleichen Population ausgesucht?	Genauere Angaben über Eigenschaften der Kohorten: Alter, Geschlecht, Medikation, besondere Eigenschaften oder vorhandene Krankheiten; Übereinstimmung aller Merkmale in beiden Kohorten	Genauere Angaben über Eigenschaften der Kohorten: Alter, Geschlecht, Medikation, besondere Eigenschaften oder vorhandene Krankheiten; Übereinstimmung nicht aller Merkmale in beiden Kohorten	Unvollständige Angaben über Eigenschaften der Kohorten	Keine Angaben über Eigenschaften der Kohorten
Kann man sich der Beurteilung der Exposition sicher sein?	Infektionsstudien: genaue Angaben über Art der Infektion, Diagnose der Infektion, Angabe diagnostischer Parameter auf denen die Diagnose beruht mit quantitativen Aussagen, Dauer der Infektion; Impfstudien: genaue Dokumentation des Impfstoffes mit Angaben zu Hersteller und Erregerstamm, genaue Angabe des Impfschemas	Infektionsstudien: Angaben über Art der Infektion, Diagnose der Infektion, Angabe diagnostischer Parameter auf denen die Diagnose beruht, lediglich mit qualitativen Aussagen, Dauer der Infektion; Impfstudien: Dokumentation des Impfstoffes und des Impfschemas	Infektionsstudien: ungenaue oder unvollständige Angaben über Art der Infektion, Diagnose der Infektion, Angabe diagnostischer Parameter auf denen die Diagnose beruht, Dauer der Infektion; Impfstudien: ungenaue oder unvollständige Dokumentation des Impfstoffes und des Impfschemas	Infektionsstudien: keine Angaben über Art der Infektion, Diagnose der Infektion, keine Angabe diagnostischer Parameter auf denen die Diagnose beruht, Dauer der Infektion; Impfstudien: keine Dokumentation des Impfstoffes und des Impfschemas
Kann man sicher sein, dass der Endpunkt von Interesse nicht schon zu Beginn der Studie vorhanden war?	Keine Angaben über Avidität der untersuchten Sera vor Ermittlung des Endpunktes	Auswahlmöglichkeit für die Fragestellung des Reviews nicht zutreffend	Auswahlmöglichkeit für die Fragestellung des Reviews nicht zutreffend	Angaben über Avidität der untersuchten Sera vor Ermittlung des Endpunktes
Erfolgte eine Zuordnung für alle mit dem Endpunkt verknüpften Variablen zwischen exponierter und nicht-exponierter Kohorte? Oder wurde die statistische Analyse dieser prognostischen Variablen angepasst?	Definitive Zuordnung von Alter, Geschlecht, immunmodulierender Medikation zwischen den Kohorten; quantitative Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Definitive Zuordnung von Alter, Geschlecht, immunmodulierender Medikation zwischen den Kohorten; qualitative Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Ungenaue oder unvollständige Zuordnung von Alter, Geschlecht, immunmodulierender Medikation zwischen den Kohorten; keine Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter	Keine Zuordnung von Alter, Geschlecht, immunmodulierender Medikation zwischen den Kohorten; keine Angabe der statistischen Berücksichtigung dieser Parameter
Kann man der Erfassung der Anwesenheit oder Abwesenheit prognostischer Faktoren sicher sein?	Genauere Dokumentation prognostischer Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente unter Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten welche das Immunsystem betreffen unter genauer Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Vollständige Dokumentation prognostischer Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente, ohne Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten, welche das Immunsystem betreffen ohne Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Unvollständige Dokumentation prognostischer Faktoren wie Einnahme immunmodulierender Medikamente, ohne Angabe von genauen Dosierungen, Vorhandensein von Krankheiten welche das Immunsystem betreffen ohne Angabe von Art und Dauer der Krankheit	Keine Angaben zur Berücksichtigung von prognostischen Faktoren hinsichtlich des Endpunktes trotz Vorhandenseins prognostischer Faktoren
War das Follow-up der Kohorten angemessen?	Genauere Angaben über die Länge und Durchführung des Follow-ups mit Begründung dieser Wahl	Genauere Angaben über Länge und Durchführung des Follow-ups ohne Begründung dieser Wahl	Ungenaue oder unvollständige Angaben über Länge und Durchführung des Follow-ups	Keine Angaben zu Länge und Durchführung des Follow-ups
Wurde die Methode der Aviditätsbestimmung ausreichend beschrieben?	Genauere Angaben der Methode der Aviditätsbestimmung, des Dissoziationsreagenz mit verwendeter Konzentration, der Methode der Bestimmung des Aviditätsindex mit Darstellung der verwendeten Formel, Angabe der Definition von niedriger, mittlerer und hoher Avidität mit Begründung dieser Wahl, Angabe von Cut-off Werten mit Begründung der Wahl dieser Werte	Angabe der Methode der Aviditätsbestimmung, Angabe des Dissoziationsreagenz ohne verwendete Konzentration, der Methode der Bestimmung des Aviditätsindex ohne Angabe der verwendeten Formel, Angabe der Definition von niedriger, mittlerer und hoher Avidität ohne Begründung dieser Wahl, Angabe von Cut-off Werten ohne Begründung dieser Werte	Unvollständige oder ungenaue Angaben der Methode der Aviditätsbestimmung, des Dissoziationsreagenz mit verwendeter Konzentration, der Methode der Bestimmung des Aviditätsindex mit Darstellung der verwendeten Formel, unvollständige oder ungenaue Angabe der Definition von niedriger, mittlerer und hoher Avidität mit Begründung dieser Wahl, unvollständige oder ungenaue Angabe von Cut-off Werten	Keine Angabe der Methode der Aviditätsbestimmung, des Dissoziationsreagenz, der Methode der Bestimmung des Aviditätsindex, keine Angabe der Definition von niedriger, mittlerer und hoher Avidität, keine Angabe von Cut-off Werten

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse des Reviews Thymektomie und Immunsystem

3.1.1 Auswahl der Studien

Die in Kapitel 2.3.2 näher erläuterte Suchstrategie ergab in den durchsuchten Datenbanken insgesamt 6304 Treffer. Mit Hilfe der in Tabelle 5 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien wurde bei diesen Treffern anhand des Titels und des Abstracts entschieden, ob die jeweilige Studie ausgeschlossen wird, oder nicht. 6074 Treffer wurden so ausgeschlossen. Es verblieben 230 Studien. In den Referenzangaben dieser Volltexte fanden sich weitere 22 Studien. Nach Entfernung von Duplikaten per Hand sowie mit Hilfe des Programms EndNote X7.0.2 blieben schließlich 168 Studien, deren Volltexte bearbeitet wurden. Dabei erfolgte der begründete Ausschluss anhand der Ein- und Ausschlusskriterien von weiteren 71 Texten. Eine tabellarische Darstellung der Begründung des Ausschlusses dieser Studien findet sich im Anhang in Tabelle 59. Von den 98 Studien welche in die Datenextraktionstabelle aufgenommen wurden, sind 36 Texte Tierstudien und 61 Texte Humanstudien. Eine graphische Darstellung des Prozesses der systematischen Studienselektion findet sich in Abbildung 7.

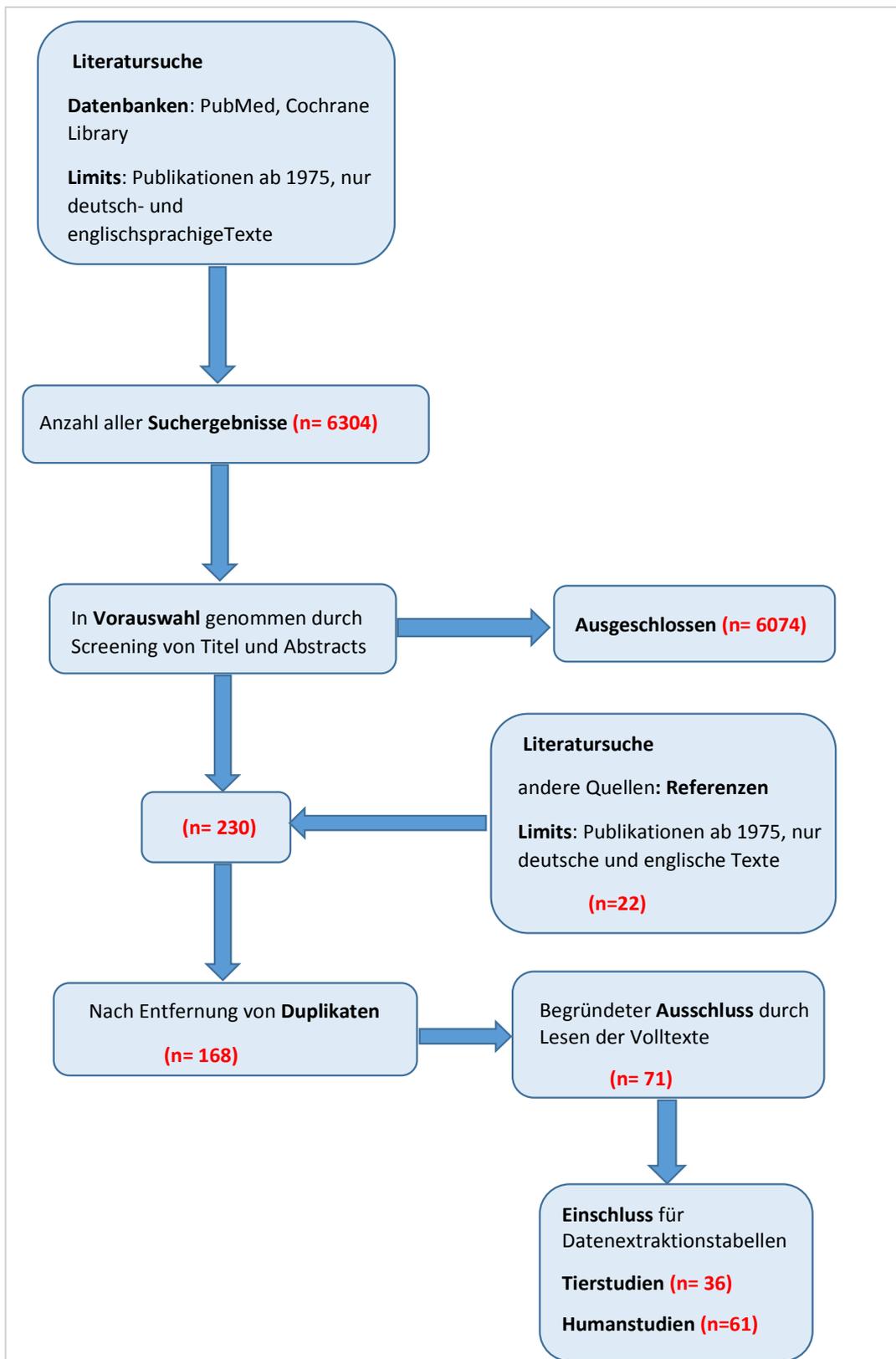


Abbildung 7: Flussdiagramm zur Studienauswahl Review Thymektomie

3.1.2 Studienmerkmale

3.1.2.1 Studienmerkmale der Humanstudien

Unter den 61 eingeschlossenen Studien fanden sich 28 zum Themenbereich *Autoimmunität* und 12 Studien zu *Einfluss der Thymektomie auf Veränderungen des zellulären Immunsystems*. Weitere sieben Studien lassen sich unter dem Unterpunkt *Neoplasie* zusammenfassen. Zudem wurden 13 Studien zum Thema *Infektion* im Zusammenhang mit Thymektomie eingeschlossen. Eine graphische Darstellung auch der prozentualen Anteile der jeweiligen Themengebiete findet sich in Abbildung 8.

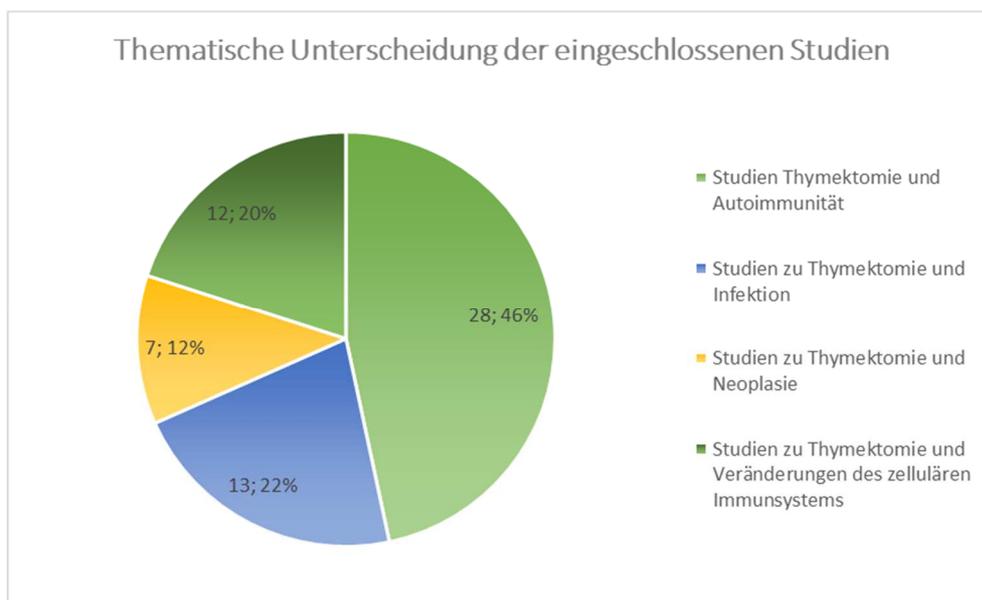


Abbildung 8: Verteilung der unterschiedlichen Themengebiete innerhalb der eingeschlossenen Studien des Reviews Thymektomie (Gesamtzahl der Studien: $n = 61$)

3.1.2.2 Studienmerkmale zu Thymektomie und Autoimmunität

Untersucht man die 28 eingeschlossenen Studien nach dem Merkmal *Studiendesign* so zeigt sich, dass 64 Prozent ($n = 18$) der Studien Fallberichte des Evidenzlevels IV sind. Weitere 18 Prozent ($n = 5$) der Studien sind Querschnittsstudien des Evidenzlevels III, 14 Prozent ($n = 4$) Fallserien des Evidenzlevels III und 4 Prozent ($n = 1$) Kohortenstudien des Evidenzlevels II. Es ergibt sich in allen Studien zusammen eine Gesamtanzahl von 473 thymektomierten Patienten. Betrachtet man die Geschlechterverteilung innerhalb dieser Patientenzahl, so sind davon 30,4 Prozent ($n = 144$) weiblich,

16,4 Prozent (n = 78) männlich und bei 53,2 Prozent (n = 251) wurde das Geschlecht nicht angegeben. Eine graphische Darstellung dieser Verteilung bietet Abbildung 9.

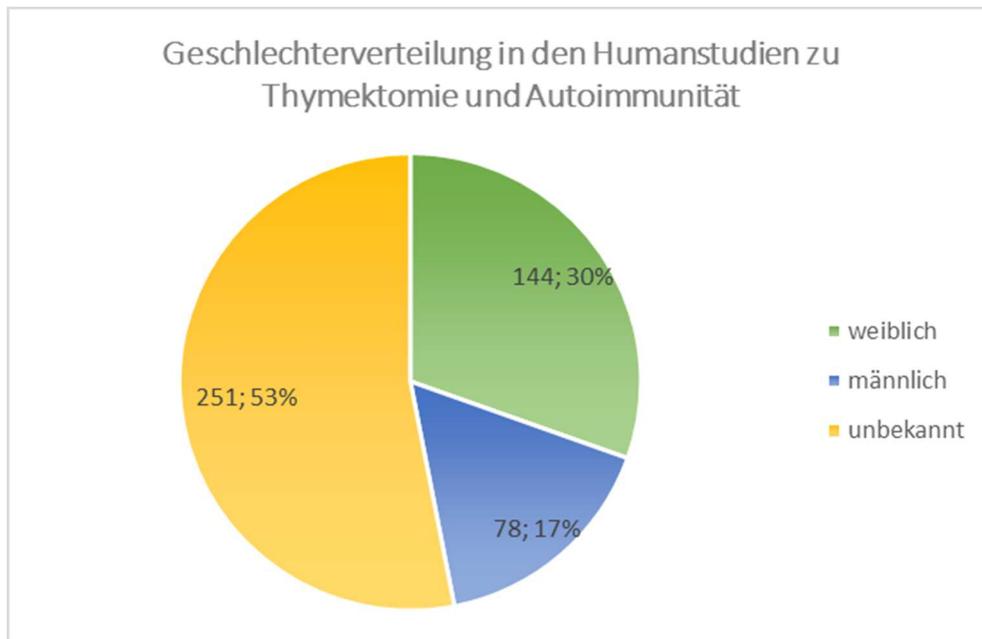


Abbildung 9: Verteilung der Geschlechter innerhalb der Humanstudien zu Thymektomie und Autoimmunität (Gesamtzahl der Individuen: n= 473)

Bei der Untersuchung der Gründe für die Durchführung der Thymektomie zeigt sich, dass bei 24 Prozent (n = 112) der Patienten als Grund für diese Intervention ein Thymom vorlag. Bei 44 Prozent (n = 210) der Patienten lieferte die Krankheit Myasthenia gravis die Indikation zur Entfernung der Thymusdrüse. Bei 32 Prozent (n= 151) lag eine Myasthenia gravis mit einem Thymom kombiniert vor.

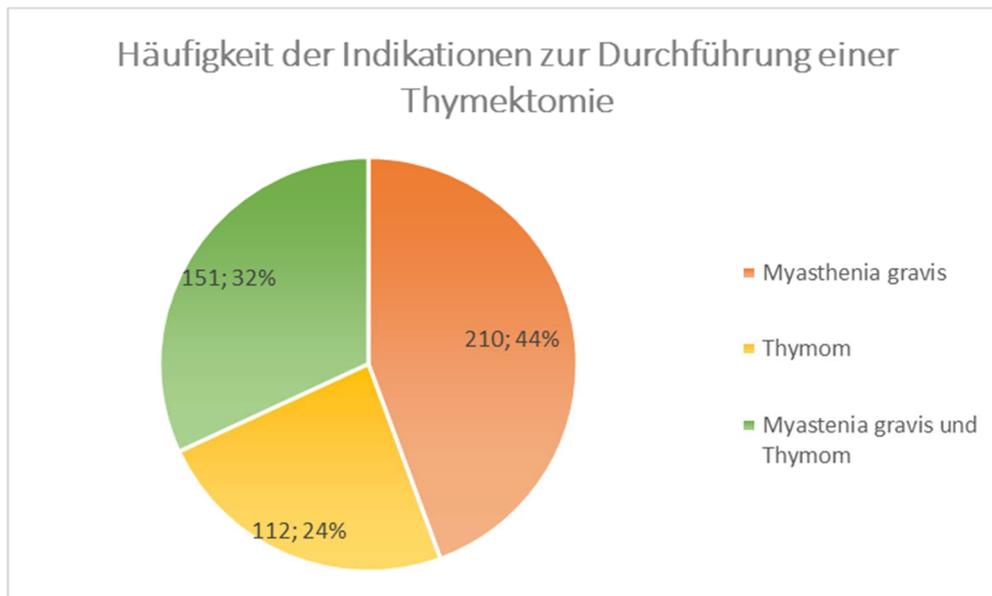


Abbildung 10: Häufigkeit der Indikationen zur Durchführung einer Thymektomie der Studien zu Thymektomie und Autoimmunität (Gesamtzahl der Individuen: n= 473)

Diese Verteilung der Indikationen wird in Abbildung 10 nochmals verdeutlicht. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Thymektomie wurde in fünf Studien nicht angegeben. Aus den verbleibenden 23 Studien ergibt sich ein Mittelwert von 39,5 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 17,8$ Jahren.

3.1.2.3 Studienmerkmale zu Thymektomie und Neoplasie

Bei den sieben eingeschlossenen Studien handelt es sich bei dreien um Kohortenstudien ohne Kontrollgruppe, was dem Evidenzlevel III entspricht. Zwei Studien erweisen sich als Kohortenstudien mit Kontrollgruppe des Evidenzlevels II. Die übrigen zwei Studien weisen das Design von Fallberichten des Evidenzlevels IV auf. Bildet man die Summe aus allen in die Studien eingeschlossenen Patienten, so ergibt sich eine Gesamtzahl von 1497 Patienten. Betrachtet man die Geschlechterverteilung innerhalb dieser Patienten, so sind 55 Prozent (n = 818) davon weiblich, 28 Prozent (n= 426) männlich. Bei den restlichen 17 Prozent (n = 253) wurde das Geschlecht nicht angegeben. Eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 11.

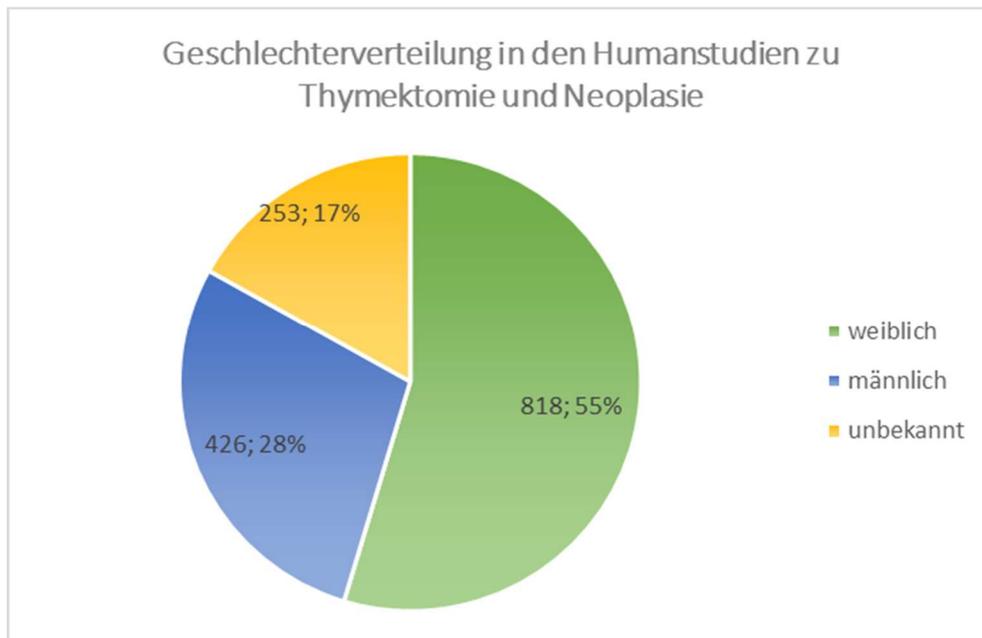


Abbildung 11: Verteilung der Geschlechter innerhalb der Humanstudien zu Thymektomie und Neoplasie (Gesamtzahl der Individuen: n= 1497)

Betrachtet man die Studien hingehend der Indikation, weshalb bei den Patienten eine Thymektomie durchgeführt wurde, so ergibt sich ein heterogenes Bild. Bei weitem am häufigsten tritt jedoch mit 77 Prozent (n = 1141) die Erkrankung Myasthenia gravis als Grund auf. Bei sieben Prozent (n = 103) der Patienten lag eine Myasthenia gravis in Kombination mit einem Thymom vor. Weitere fünf Prozent (n = 83) litten an einer follikulären Hyperplasie, während bei fünf Prozent (n = 75) der Patienten ein unauffälliger Thymus entfernt wurde. Aufgrund einer Thymushyperplasie wurden zwei Prozent (n = 27) der Patienten thymektomiert. In einem Prozent (n = 24) der Patienten war eine Thymusinvolution der Grund für die Thymektomie. Bei zwei Prozent (n = 24) war eine Thymuszyste zu finden. Bei einem Prozent (n = 10) der Patienten lag ein Thymuslipom vor. Eine graphische Darstellung dieser Verteilung liefert Abbildung 12. Vier der sieben Studien machten keine Angaben zum Alter der Patienten bei Durchführung der Thymektomie. Ein Fallbericht von Pavithran et al. beschreibt einen Patienten im Alter von 26 Jahren [167]. Ein weiterer Fallbericht von Tanakaya et al. handelt von einem 70-jährigen Patienten [168]. Eine Kohortenstudie von Vessey et al. gibt an, dass 50 Prozent der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Thymektomie zwischen 20 und 39 Jahre alt waren [169].

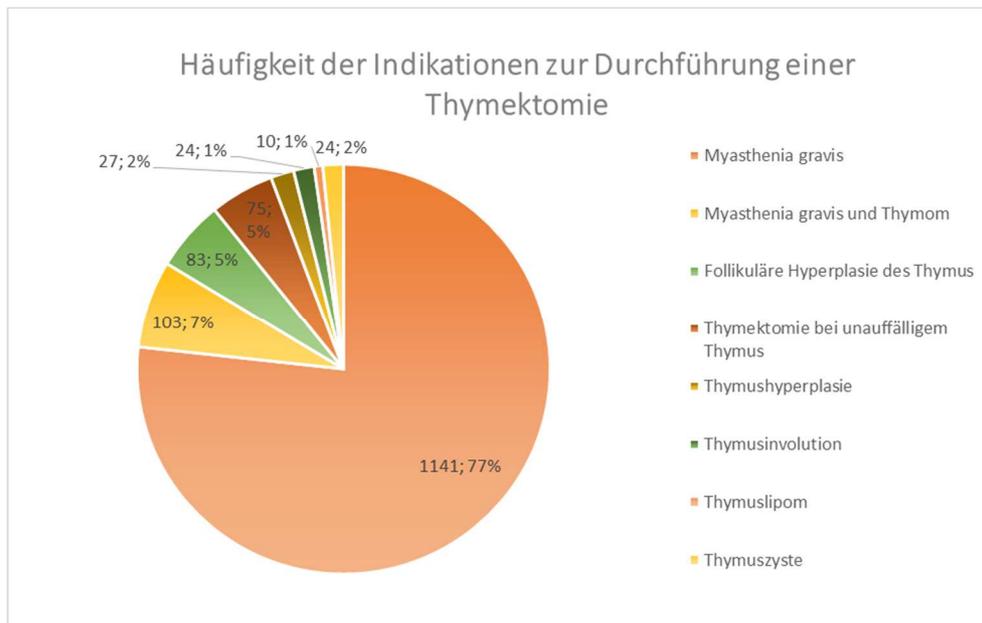


Abbildung 12: Häufigkeit der Indikationen zur Durchführung einer Thymektomie der Studien zu Thymektomie und Neoplasie (Gesamtzahl der Individuen: $n = 1497$)

3.1.2.4 Studienmerkmale zu Thymektomie und Infektion

Insgesamt 13 Studien wurden unter diesem Themengebiet in den Review eingeschlossen. Dabei handelt es sich bei fünf Studien um Kohortenstudien mit Kontrollgruppe des Evidenzlevels II. Zwei Studien können dem Studiendesign der Fallserie zugeordnet werden und entsprechen somit dem Evidenzlevel III. Bei den übrigen sechs Studien handelt es sich um Fallberichte des Evidenzlevels IV. Die Gesamtzahl der in die Studien eingeschlossenen Individuen beläuft sich auf 281, wovon 142 der Kontrollgruppe und 139 der Interventionsgruppe zugeordnet werden können. 25 Prozent ($n = 35$) der Patienten in der Interventionsgruppe waren weiblich und ebenfalls 25 Prozent ($n = 35$) männlich. Bei 50 Prozent ($n = 69$) der Patienten wurde das Geschlecht nicht angegeben. Diese Verteilung der Geschlechter ist in Abbildung 13 graphisch dargestellt.

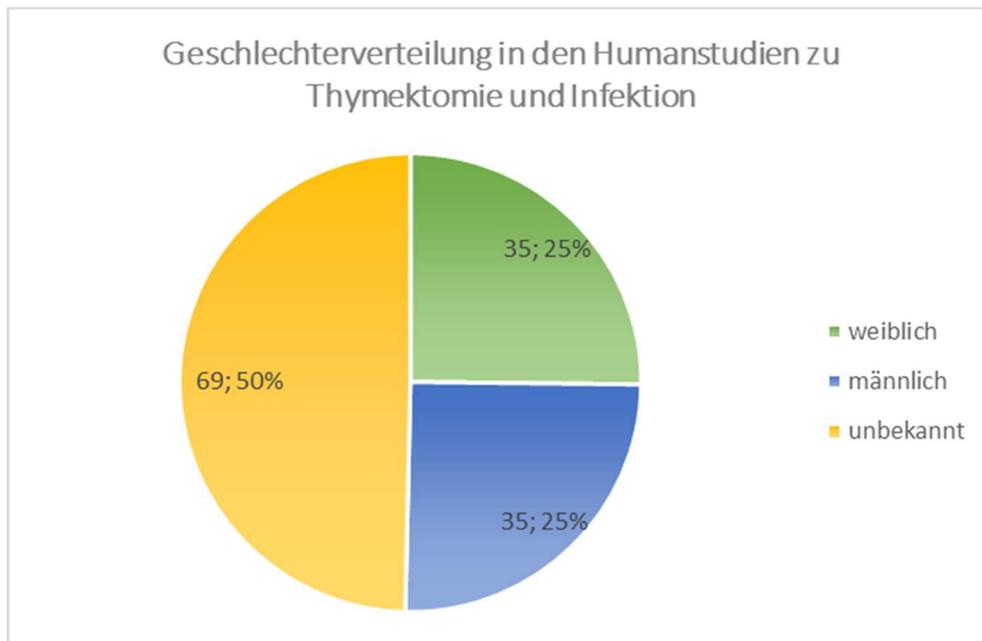


Abbildung 13: Verteilung der Geschlechter innerhalb der Humanstudien zu Thymektomie und Infektion (Gesamtzahl der Individuen: n = 139)

Die Durchführung der Thymektomie wurde bei 62 Prozent (n = 87) der Patienten im Rahmen der kongenitalen Herzchirurgie durchgeführt. Oft wird bei chirurgischen Eingriffen dieser Art der Thymus vollständig oder teilweise entfernt, um einen besseren Zugang zur Herzregion zu erlangen. In 25 Prozent (n = 35) erfolgte die Thymektomie aufgrund der Erkrankung Myasthenia gravis. Elf Prozent (n = 15) der Patienten litten an einem Thymom. Jeweils ein Prozent der Patienten wurden aufgrund eines Thymuslipoms (n = 1) beziehungsweise einer Myasthenia gravis (n = 1) in Kombination mit einem Thymom der Thymektomie unterzogen. Diese Verteilung der Häufigkeit der Indikationen zur Thymektomie ist in Abbildung 14 in Form eines Diagramms dargestellt. Aus den Altersangaben der eingeschlossenen Fallberichte und Fallserien ergibt sich ein mittleres Alter von 42,3 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 15,1$ Jahren bei Untersuchung. Eine Kohortenstudie von Prelog et al. [170] gab 14 Lebensmonate als Mittelwert des Alters der Studienteilnehmer bei Thymektomie an. Eine weitere Kohortenstudie von Wells et al. [171] schloss nur Individuen ein, welche bei Untersuchung weniger als 30 Lebensstage alt waren. Ein Altersdurchschnitt von 0,9 Monaten bei Thymektomie wurde bei einer weiteren Kohortenstudie von Prelog et al. angegeben [172]. Ryniewicz et al. [68] schlossen Individuen mit weniger als fünfzehn Lebensjahren bei Untersuchung ein. Krawczyk et al. [72] machten keine Angaben zum Alter der untersuchten Individuen.

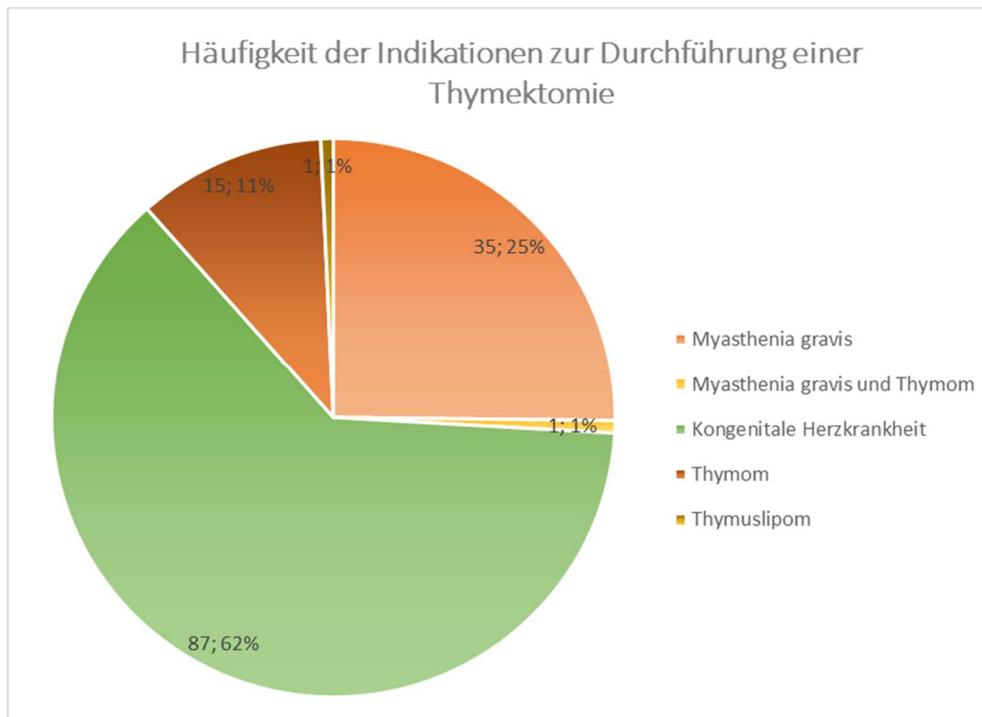


Abbildung 14: Häufigkeit der Indikationen zur Durchführung einer Thymektomie der Studien zu Thymektomie und Infektion (Gesamtzahl der Individuen: n = 139)

3.1.2.5 Studienmerkmale zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems

Bei den zwölf eingeschlossenen Studien handelt es sich in zehn Fällen um Kohortenstudien mit Kontrollgruppe, welches dem Evidenzlevel II entspricht. Eine Studie entspricht dem Studiendesign Kohortenstudie ohne Kontrollgruppe des Evidenzlevels III. Bei einer weiteren Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie des Evidenzlevels II. Die Gesamtzahl der in die Studien eingeschlossenen Individuen beläuft sich auf 990, wovon 402 der Patientengruppe und 588 der Kontrollgruppe angehören. Innerhalb der Patientengruppe sind zwölf Prozent (n = 49) der untersuchten Individuen weiblichen Geschlechts, neun Prozent (n = 35) sind männlich und bei 79 Prozent (n = 318) ist das Geschlecht nicht angegeben. Eine graphische Darstellung dieser Verteilung bietet Abbildung 15. Bei 57 Prozent (n = 222) wurde die Thymektomie aufgrund eines herzchirurgischen Eingriffes bei einer kongenitalen Herzkrankheit durchgeführt. Bei 38 Prozent (n = 148) der Patienten wurde die Indikation zur Entfernung des Thymus aufgrund einer Myasthenia gravis gestellt, bei fünf Prozent (n = 18) der Patienten aufgrund der Erkrankung an multipler Sklerose. Ein Patient litt unter einem granulozytären Sarkom des Mediastinums.

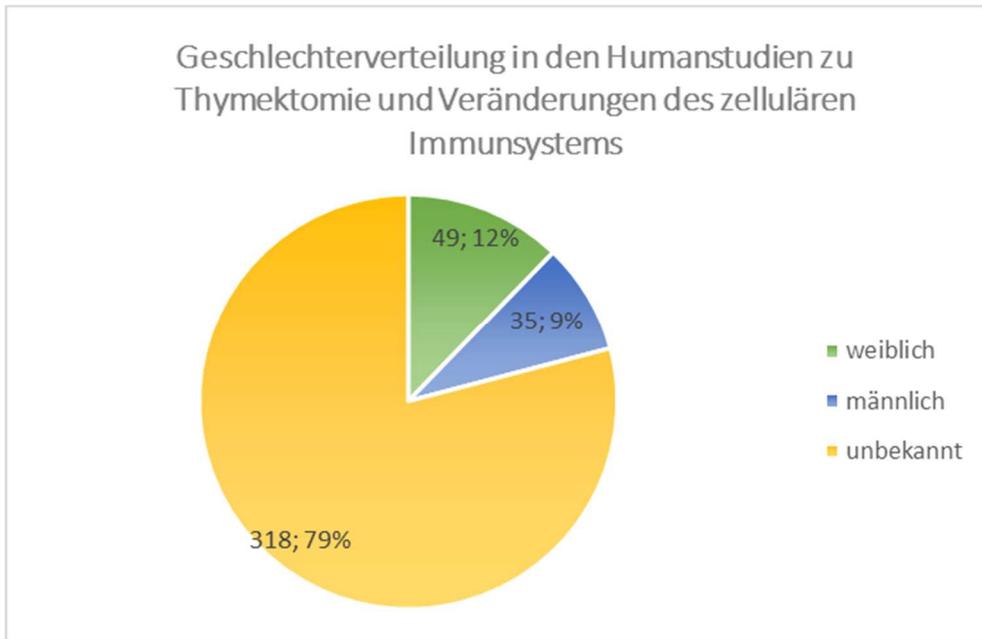


Abbildung 15: Verteilung der Geschlechter innerhalb der Humanstudien zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems (Gesamtzahl der Individuen: n = 402)

Eine graphische Verdeutlichung der Verteilung der Indikationen zur Durchführung einer Thymektomie findet sich in Abbildung 16.

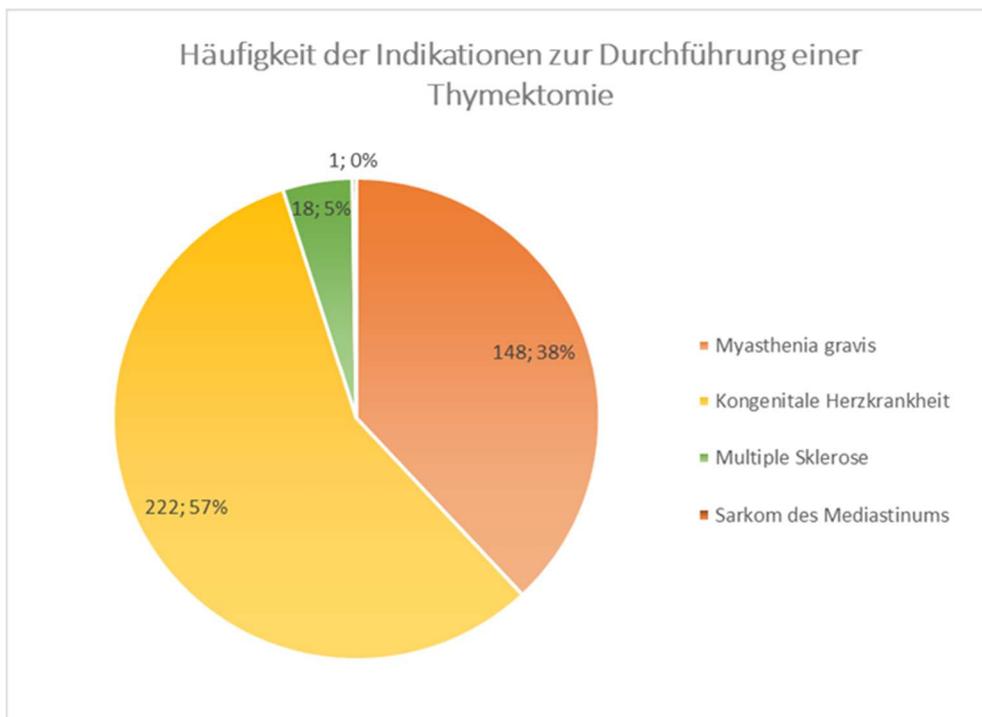


Abbildung 16: Häufigkeit der Indikationen zur Durchführung einer Thymektomie der Studien zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems (Gesamtzahl der Individuen: n = 402)

Das Alter der untersuchten Individuen wurde bei drei Studien als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Diese Werte belaufen sich auf $4,0 \pm 3,8$ Jahre [173], 33,0

$\pm 8,6$ Jahre [174] und $2,6 \pm 1,3$ Jahre [134]. Auch bei drei Studien wurde das Alter in Form des durchschnittlichen Alters bei Untersuchung angegeben. Der Altersdurchschnitt wurde in der Studie von Eysteinsdottir et al. [175] mit 2,6 Jahren angegeben, in der Studie von Halnon et al. mit 4,7 Jahren [176] und 8,4 Jahren. Eine Kohortenstudie von Sauce et al. [177] untersuchte Patienten bis zu 15 Tage nach deren Geburt. Mancebo et al. [178] schlossen Individuen ein, die zum Zeitpunkt der Untersuchung weniger als 30 Lebensstage alt waren. Das Alter bei Untersuchung von weniger als drei Lebensmonaten diente Brearley et al. [179] als Einschlusskriterium. In einer weiteren Kohortenstudie von Halnon et al. [180] wurden 25 Patienten im Alter von weniger als zwei Lebensjahren untersucht und 24 Patienten im Alter von mehr als zwei Lebensjahren. Ein Patient im Alter von 15 Jahren bei Thymektomie und Untersuchung wurde innerhalb einer Fall-Kontroll-Studie von Heitger et al. [181] beschrieben. Die Studie von Birnbaum et al. [182] machte keine Angaben zum Alter der eingeschlossenen Individuen.

3.1.2.6 Studienmerkmale der Tierstudien

Sechs Studien wurden zum Thema *Infektion* nach Thymektomie innerhalb der Tierstudien eingeschlossen. Zum Thema *Autoimmunität* im Zusammenhang mit Thymektomie wurden insgesamt 15 Studien in die Datenextraktionstabelle aufgenommen. Weitere 15 Studien wurden im Themenkomplex *Thymektomie und Neoplasie* zusammengefasst. Bei allen Studien handelt es sich um experimentelle Tierstudien des Evidenzlevels IV. Art und Stamm der Versuchstiere sind durch alle Studien hinweg sehr heterogen. Diese Heterogenität erlaubt keine inhaltliche Ergebnissynthese. Daher werden die Ergebnisse der behandelten Tierstudien in dieser Arbeit in Kapitel 3.1.4 in Form von Datenextraktionstabellen präsentiert, jedoch nicht als Ergebnissynthese. Im Anhang dieser Arbeit in Tabelle 69 findet sich eine Auflistung der begründet ausgeschlossenen Studien. Ebenfalls im Anhang in Tabelle 70 findet sich eine Darstellung der Bewertung der internen Qualität der Tierstudien.

3.1.3 Ergebnisse der Humanstudien

3.1.3.1 Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Autoimmunität

Um einen Überblick über die relevanten Ergebnisse der 28 eingeschlossenen Studien zum Auftreten von Autoimmunkrankheiten und mit Autoimmunität assoziierten Phänomenen, wie Erhöhung bestimmter Autoantikörper, bei thymektomierten Patienten zu gewährleisten, wurden diese Ergebnisse in Tabelle 29 und Tabelle 30 zusammengefasst. Die gesamte Datenextraktionstabelle zu diesem Themengebiet findet sich im Anhang in Tabelle 65.

Tabelle 29: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Autoimmunität für Studien ohne Kontrollgruppe

Autor/ Referenz	Gesamtzahl der Patienten	Anzahl von Au- toimmunerkran- kungen nach Thymektomie	Art der Autoimmunerkrankung	Auftreten von Autoantikörpern	Zeitintervall zwischen Thy- mektomie und Diagnose der Autoimmunerkrankung
Park [183]	1	1	Aplastische Anämie	n.d.	16 Monate
Suzuki [184]	89	9	Alopecia areata bei sechs Patienten; drei davon entwickelten zusätzlich eine Riesenzellmyokarditis, zwei Patienten mit PRCA (Erythroblastopenie)	n.d.	6,7 ± 5,5 Jahre
Valli [185]	3	3	Fokalmembranöse Glomerulonephritis, extrakapilläre Glomerulonephritis mit IgG-Ablagerungen, fortgeschrittene membranöse Glomerulonephritis	ANA-Titer: > 1:2560 in einem Fall	14, 9, 10 Jahre
Laukaitis [186]	1	2	Autoimmune Thyreoiditis, systemischer Lupus erythematoses	Thyreoperoxidaseantikörpertiter 1:1600 (normal <1:100), ANA-Titer 1:160, anti-ds-DNA-Antikörper: 64 Units, anti-Ro (SS-A) positiv	5 Jahre
Cottrell [187]	1	1	Morvan-Syndrom	VGKC-Antikörper positiv	6 Wochen
O` Sullivan [188]	1	3	Alopecia areata, kutaner Lupus erythematoses, erworbene generalisierte Neuromyotonie	ANA 1:320, anti-ds-DNA-Antikörper negativ, VGKC-Antikörper positiv	18 Jahre
Parambil [189]	1	1	Mikroskopische Polyangiitis, Verschlechterung einer zuvor bestehenden Polyarthritits	cANCA positiv	5 Monate
Leite [190]	16 mit MG und NMOSD, 11/16 thymektomiert	17	NMOSD: 10/16 nach Thymektomie, bei diesen: 5x autoimmune Schilddrüsenerkrankung, 1x systemischer Lupus erythematoses, 1x Neuromyotonie	Aquaporin-4-Antikörper positiv, Thyreoperoxidase-Antikörper positiv, VGKC-Antikörper positiv	Durchschnitt: 11 Jahre
Ogaki [191]	1	1	Neuromyelitis optica	ANA positiv, anti-AQP4-Antikörper positiv	3 Jahre
Shoenfeld [192]	1	1	Primäres Antiphospholipidsyndrom	Hohe Titer von Antikardiolipin-Antikörpern	2 Jahre
Uzawa [193]	2	2	Neuromyelitis optica	Anti-AQP4-Antikörper positiv	13, 9 Jahre

Boonen [194]	1	1	Exazerbation eines systemischen Lupus erythematodes	ANA 1:800, anti-ds-DNA-Antikörper 1:40	3 Wochen
Goldman [195]	1	1	Optikusneuritis, Transverse Myelitis	ANA 1:2560, anti-ds-DNA positiv, anti-Sm-Antikörper positiv	9 Jahre
Mevorach [196]	4	4	Systemischer Lupus erythematodes	Positive ANA-Titer bei allen Patienten	3 Monate, 6 Jahre, 5 Jahre, 2 Jahre
Wakata [197]	1	2	Evans-Syndrom (AIHA und AITP)	n.d.	3 Jahre
Omar [198]	1	1	Systemischer Lupus erythematodes	ANA-Titer 1:1280, anti-dsDNA 316 U/ml, verminderte C3 Level	3 Jahre
Jarius [199]	26 Patienten mit MG und NMOSD, 19/26 thy-mektomiert	36	19x neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), 3x systemischer Lupus erythematodes, Zöliakie, Hashimoto-Enzephalopathie, 2x Diabetes mellitus Typ 1, Hashimoto-Thyreoditis, Morbus Basedow, Sjögren-Syndrom	Positive ANA-Antikörper bei 12 Patienten, positive Anti-TPO Antikörper bei drei Patienten	Durchschnitt: 12 Jahre
Shakir [200]	1	1	Multiple Sklerose	n.d.	7 Jahre
Suzuki [201]	135	4	PRCA (Erythroblastopenie)	n.d.	Durchschnitt: 11,5 Jahre
Lee [202]	1	1	Systemischer Lupus erythematodes	Hohe ANA-Titer, anti-ds-DNA-Antikörper positiv	23 Jahre
Murakawa [203]	166	3	PRCA (Erythroblastopenie)	n.d.	4 Monate, 8 Jahre, n.d.
Grinlinton [204]	2	3	1x systemischer Lupus erythematodes, 2x Autoimmunthyreoditis	Patient mit SLE: ANA-Titer 1:512, Patient ohne SLE: ANA-Titer: 1:32	18 Jahre
Joudinaud [205]	1	1	Riesenzellmyokarditis	n.d.	1 Woche
Kister [206]	4	4	Neuromyelitis optica	2x NMO-IgG Antikörper positiv, ANA 1:80, ANA 1:1024	1 Jahr, 5 Jahre, 2 Jahre, 10 Jahre
Zonana [207]	1	2	Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes	Antithyroidperoxidase-Antikörper 1: 25600, Rheumafaktor 1: 160, anti-ds-DNA und ANA- Antikörper positiv	1 Jahr (RA), 9 Jahre (SLE)
Glennon [208]	16	1	Riesenzellmyokarditis	n.d.	10 Tage

Park [209]	1	2	Systemischer Lupus erythematoses	Patient 1: ANA-Titer 1:1280, anti-ds-DNA-Antikörper: 57,3 IU/ml; Patient 2: ANA-Titer 1: 640, anti-ds-DNA-Antikörper: 11,1 IU/mL	3 Monate, 13 Jahre
Zusammenfassung	Summe: 479	Summe:108			Arithmetisches Mittel: 6,7 ± 5,9 Jahre Gewichtetes Mittel: 6,6 ± 4,4 Jahre

Legende: Orange hinterlegte Felder innerhalb der Tabelle kennzeichnen Querschnittsstudien, hellgrau hinterlegte Felder kennzeichnen Fallberichte, hellblau hinterlegte Felder kennzeichnen Fallserien und grün hinterlegte Felder kennzeichnen Kohortenstudien

Tabelle 30: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Autoimmunität für Studien mit Kontrollgruppe

Autor/Referenz	Gesamtzahl der Patienten	Anzahl von Autoimmunerkrankungen welche bei Patienten nach Thymektomie auftraten	Anzahl von Autoimmunerkrankungen welche bei Kontrollen nach Thymektomie auftraten	Art der Autoimmunerkrankung	Auftreten von Autoantikörpern	Intervall zwischen Thymektomie und Diagnose der Autoimmunerkrankung
Gerli [210]	2	2	Kontrollgruppe: niedrige ANA-Titer und Antithyroidperoxidase-Antikörper, keine Krankheitsmanifestationen	Nicht-erosive Arthritis, systemischer Lupus erythematoses	Anstieg von totalem IgG, totalem IgM, Anticardiolipin- und anti-dsDNA-Antikörpern, ANA positiv in 7/16	mindestens 8 Jahre

Legende: grün hinterlegte Felder kennzeichnen Kohortenstudien

3.1.3.2 Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Neoplasie

Studien, welche den Zusammenhang zwischen Thymektomie und dem Entstehen benigner oder maligner Neoplasien thematisieren, werden in Tabelle 31 zusammengefasst. Diese Tabelle veranschaulicht die wichtigsten Teilaspekte der Datenextraktionstabelle, welche im Gesamten im Anhang in Tabelle 66 zu finden ist. Bei insgesamt 1322 thymektomierten Patienten wurden innerhalb der hier aufgeführten Studien 37 Neoplasien nach Thymektomie beschrieben.

Tabelle 31: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Neoplasie

Autor/ Referenz	Gesamtzahl der Patienten	Grund für die Thy- mektomie	Anzahl der Neoplasien nach Thy- mektomie	Art der Neoplasie	Zeitintervall zwischen Thymektomie und Di- agnose der Neoplasie
Monden [211]	296	Myasthenia gravis	3	Magenkrebs, Lungenkrebs, malignes Histiocytom	n.d., mittlere Beobachtungzeit nach Thymektomie: 8 Jahre
Masaoka [212]	390	Myasthenia gravis, assoziiertes Thymom bei 102 Patienten, nur Myasthenia gravis bei 288 Patienten	6	2x malignes Histiocytom, Leiomyosarkom des Magens, Magenkarzinom, Hepatom, Mammakarzinom	3 bis 24 Jahre
Pavithran [167]	1	Myasthenia gravis	1	Chronische myeloische Leukämie	5,6 Jahre
Tanakaya [168]	1	Myasthenia gravis, Thymom	1	Sigmakarzinom	4 Jahre
Vessey [169]	381	Myasthenia gravis	22	5x Mammakarzinom, 2x Zervixkarzinom, Vaginakarzinom, Morbus Hodgkin, Astrozytom, osteogenes Sarkom, Karzinom der Bauchwand, Magenkarzinom, Prostatakarzinom, Karzinomatose unklaren Ursprungs, Beckentumor, chronische lymphatische Leukämie, Bronchialadenom, Epitheliom der Haut, Karzinom des Rektosigmoids, Hypophysenadenom, Basalzellkarzinom	Durchschnitt: 15,8 Jahre

Pan [213]	253	Thymushyperplasie (27 Patienten), Thymusinvolution (24 Patienten), folliculäre Hyperplasie (83 Patienten), Thymuslipom (10 Patienten), Thymuszyste (24 Patienten), unauffälliger Thymus (75 Patienten)	4	2x Schilddrüsenkarzinom, Karzinom des Augenlides, Karzinom des weichen Gaumens; Frequenz von extrathymischen Malignomen: 2%	n.d.
Zusammenfassung	Summe: 1322		Summe:37		Arithmetischer Mittelwert: 9,3 ± 4,1 Jahre Gewichteter Mittelwert:10,6 ± 3,8

Legende: Orange hinterlegte Felder innerhalb der Tabelle kennzeichnen Querschnittsstudien, hellgrau hinterlegte Felder kennzeichnen Fallberichte, hellblau hinterlegte Felder kennzeichnen Fallserien und grün hinterlegte Felder kennzeichnen Kohortenstudien

3.1.3.3 Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Infektion

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum Themenschwerpunkt *Thymektomie und Infektion* findet sich in Tabelle 32. Im Anhang findet sich die vollständige Darstellung in Tabelle 67.

3.1.3.4 Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems

In Tabelle 33 sind die Ergebnisse der Studien zur Untersuchung der Reaktion des zellulären Immunsystems auf die Entfernung der Thymusdrüse dargestellt. Die gesamte Datenextraktionstabelle ist in Tabelle 68 im Anhang dargestellt.

Tabelle 32: Zusammenfassung der einzelnen Studien zu Thymektomie und Infektion

Autor/ Referenz	Gesamt- zahl der Patienten	Gesamt- zahl der Kontrollen	Art der Kontrolle	Grund für die Thymektomie	Alter bei Durchfüh- rung der Thymekto- mie	Art der Infektion oder Impfung	Reaktion auf die Infektion bei den Patienten	Zeitintervall zwischen Thymekto- mie und Di- agnose der Infek- tion/Durch- führung der Impfung	Letale Infektionen	Reaktion auf die Impfung bei den Patienten
Prelog [170]	44	56	Nicht-thy- mektomiert, gesund, gleichaltrig	Offene Herz- chirurgie	Mittelwert: Alter 28 ± 24 Monate	Impfung mit FSME-Virus-Va- kzin	n.d.	n.d.	n.d.	Signifikant verzö- gerter Anstieg von FSME-IgG- Antikörpern nach der zweiten Impf- dosis, im Ver- gleich zur Kon- trollgruppe
Wells [171]	25	10	Nicht-thy- mektomiert, gleichaltrig,	Herzchirurgie aufgrund kon- genitaler Herz- krankheiten	Weniger als 30 Tage alt	Impfung mit Te- tanustoxid; Un- tersuchung der Infektionsrate	Drei unbedeutende Infektionen im ers- ten Jahr nach der Thymektomie; da- mit kein Anstieg im Vergleich zur Kon- trollgruppe	3 Monate und 12 Mo- nate nach Thymekto- mie	n.d.	Der Antikörpertiter zeigte keine signifikante Diffe- renz im Vergleich zur Kontroll- gruppe; Antwort auf das Mitogen PHA und Antwort auf Tetanustoxid: kein signifikanter Unterschied zwi- schen Interven- tions- und Kon- trollgruppe
Al-Ebra- him [214]	1	n.d.	n.d.	Thymuslipom	51 Jahre	Mycobacterium tuberculosis	Aggressive kavern- öse Lungentuber- kulose	4 Jahre	n.d.	n.d.

Barwick [215]	4	n.d.	n.d.	Malignes Thymom, Myasthenia gravis, 2x Thymom	67, 70, 50, 44 Jahre	Gelbfieber-Impfung	n.d.	n.d.	1	Gelbfieber-Impfstoff-assoziierte viszerotrope Erkrankung
Takebe [71]	1	n.d.	n.d.	Thymom	49 Jahre	Herpes simplex Typ 2	Fulminante Hepatitis mit Leberversagen und disseminierter intravasaler Koagulopathie	Drei Monate	1	n.d.
Biancofiore [216]	1	n.d.	n.d.	Myasthenia gravis	25 Jahre	Herpes simplex Typ 2	Fulminante Hepatitis mit Leberversagen	Zwei Tage	1	n.d.
Gedizlioglu [217]	1	n.d.	n.d.	Myasthenia gravis	44 Jahre	JC-Virus	Progressive multifokale Leukenzephalopathie	zwei Monate	n.d.	n.d.
Moreland [218]	1	n.d.	n.d.	Myasthenia gravis, Thymom	46 Jahre	Herpes simplex Typ 2	Fulminantes Leberversagen bei Hepatitis, Nierenversagen	sechs Wochen	1	n.d.
Lorenzoni [70]	1	n.d.	n.d.	Myasthenia gravis	42 Jahre	Cryptococcus neoformans	Meningitis	4 Jahre	n.d.	n.d.
Krawczyk [72]	11	25	Gesunde Individuen	Thymom	n.d.	Citrobacter braaki, Neisseria species, Haemophilus parainfluenzae	Wiederkehrende Infektionen, oropharyngeale Candidiasis, chronische Diarrhoe	6 Monate bis 10 Jahre	n.d.	n.d.

Ryniewicz [68]	28	19	Myasthenia gravis, nicht-thymektomiert	Myasthenia gravis	Vor dem 15. Lebensjahr	n.d.	Kein Anstieg der Inzidenz oder der Schwere von Infektionen (Tonsillitis, Influenza, Infektionen der oberen Atemwege)	1 bis 9 Jahre	1 Todesfall aufgrund purulenter cerebro-spinaler Meningitis	1 Todesfall nach Tetanusimpfung
Haynes [39]	3	n.d.	n.d.	Myasthenia gravis	25, 22, 16 Jahre	HIV-1 Virus	Ein Patient zeigte eine schnelle Progression zu AIDS, ein Patient zeigte eine Progression zu AIDS über 7 Jahre, ein Patient blieb asymptomatisch über 7 Jahre	1 Jahr, 1 Jahr, 10 Jahre	1 Todesfall aufgrund von Pneumocystis carinii Pneumonie	n.d.
Prelog [172]	18	32	Gesund, gleichaltrig	Herzchirurgie aufgrund kongenitaler Herzkrankheiten	Median: 0,9 Jahre	JC- und BK-Polyomavirus	Niedrigere BK-Polyomavirus-spezifische IgG-Level in thymektomierten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe	Median: 5,3 Jahre	n.d.	n.d.

Legende: Orange hinterlegte Felder innerhalb der Tabelle kennzeichnen Querschnittsstudien, hellgrau hinterlegte Felder kennzeichnen Fallberichte, hellblau hinterlegte Felder kennzeichnen Fallserien und grün hinterlegte Felder kennzeichnen Kohortenstudien

Tabelle 33: Zusammenfassung der einzelnen Studien zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems

Autor/Referenz	Gesamtzahl der Patienten	Gesamtzahl der Kontrollen	Art der Kontrolle	Grund für die Thymektomie	Alter bei Durchführung der Thymektomie	Veränderungen des zellulären Immunsystems nach Thymektomie; in vivo	Veränderungen des zellulären Immunsystems nach Thymektomie; in vitro	Klinische Auffälligkeiten der Patientengruppe	Kommentare
Madhok [173]	24; drei Untergruppen: Gruppe a) erste Operation wegen kongenitaler Herzerkrankung (n = 11); Gruppe b) Reoperation wegen kongenitaler Herzerkrankung (n = 8); Gruppe c) Durchführung eines Herzkatheter-Eingriffs (n = 5)	n.d.	n.d.	Kongenitale Herzerkrankung	4 ± 3,8 Jahre	Vergleich von TREC-Level vor und nach partieller Thymektomie: Gruppe a) vor Thymektomie: 47,916 ± 30,748*, nach Thymektomie: 33,157 ± 28,122*; Gruppe b) nach Thymektomie: 30,384 ± 9,748*; Gruppe c) vor Thymektomie: 69,774 ± 33,601*	n.d.	n.d.	Partielle Thymektomie: 70-90% des Thymus wurden entfernt, *=pro Millionen PBMCs; in Gruppe a): signifikante Verminderung von TRECs nach der Thymektomie p = 0,014
Halnon [176]	49 thymektomierte Patienten, zwei Untergruppen: a) hohe TREC-Level vor der Operation: n = 32; b) niedrige TREC-Level vor der Operation: n = 17	15	Keine Operation durchgeführt: 10 Patienten mit kongenitaler Herzerkrankung, 5 gesunde Erwachsene	Kongenitale Herzerkrankung	25 jünger als 2 Jahre, 24 älter als 2 Jahre	Mittlerer Anteil naiver CD4+ (p= 0,07) und naiver innerhalb der T-reg-Population (p = 0,001) signifikant niedriger in Gruppe b) niedrigere TREC-Level vor der Operation als in der Kontrollgruppe	Fähigkeit der Suppression von PBMCs in allen Gruppen erhalten, keine Unterschiede in der totalen Anzahl an Treg-Zellen	63% der Patienten: mindestens ein chronisches Symptom; respiratorische Symptome: 17% ,allergische Symptome: 27%, chronische Hautsymptome:31%, Gelenkschmerzen: 27%, gastrointestinale Symptome: 25% , Diabetes oder Schilddrüsenfunktionsstörung: 8%;Odds-Ratio für Symptome bei thymektomierten Patienten: 4,47	Anti-ds-DANN-Level: Gruppe b) 133,6 IU/mL versus Kontrollgruppe: 96,5 IU/mL; Anstieg: p = 0,03

Trotter [174]	18	18	Nicht-thymektomierte in Alter, Geschlecht und Krankheitsverlauf angepasste Multiple-Sklerose-Patienten	Multiple Sklerose	33 ± 8,6 Jahre	1 Jahr nach Thymektomie: Prozentsatz von T γ -Zellen (9,1 ± 3,0 %) vor Thymektomie (17,9 ± 7,5%) signifikant niedrigerer (p < 0,01); Prozentsatz an OKT8+ Zellen nach Thymektomie niedriger als in der Kontrollgruppe (p < 0,02)	n.d.	Keine klinischen Unterschiede in Thymektomie und Kontrollgruppe ein Jahr nach der Thymektomie	
Brearley [179]	Gruppe a) 18 thymektomierte Patienten	36	Gruppe b) nicht-thymektomierte: 18 gleichaltrige Individuen mit Thorakotomie wegen kongenitaler Herzkrankheit, aber ohne Thymektomie, Gruppe c): 18 gleichaltrige Individuen mit kleineren chirurgischen Eingriffen	Kongenitale Herzerkrankung	Jünger als 3 Monate	Gesamtzahl der Leukozyten signifikant niedriger in Gruppe der Thymektomierten (p < 0,01) als in Kontrolle; Zahl der Helfer-, Supressor- und Gesamt-T-Zellen in Gruppe der Thymektomierten niedriger als in Kontrolle; Niedrigere IgA-Level in Gruppe der Thymektomierten als in Kontrolle (p < 0,01); Antikörperlevel gegen Tetanustoxid, Diphterietoxid, E. coli, Pneumokokkenpolysaccharid: kein Unterschied	Signifikant schwächere Antwort auf die Mitogene PHA 5 μ g/ml (p < 0,05) und ConA 0,5 μ g/ml (p < 0,01) in Gruppe der thymektomierten Patienten	Häufigeres Auftreten post-operativer Infektionen in Gruppe a) im Vergleich zu den Kontrollgruppen; eventuell assoziiert mit dem komplexeren chirurgischen Eingriff; verlängerte mechanische Beatmung nötig und längere Hospitalisation in Gruppe a)	Follow-up zwischen 9 Monaten und 3 Jahren nach Thymektomie

Mancebo [178]	23	105	Gesunde Individuen von 0 bis 42 Monaten	Kongenitale Herzerkrankung	Vor dem 30. Lebens- tag	<p>CD3+ T-Lymphozyten: signifi- kante Reduktion in Anzahl und Prozentsatz im Vergleich zur Kontrolle und Prä-Thymektomie (vor allem bei CD45RA+);</p> <p>naive T-Zellen (CD45RA+CCR7CD27+): in CD8+ und CD4+ T-Zellen stark vermindert: $21,2 \pm 9,7\%$ naive CD8+ bei Thymektomierten, $57,9 \pm 16,4\%$ naive CD8+ bei Kontrollen ($p = 1,5 \times 10^{-6}$);</p> <p>naive CD4+ Zellen: $17,4\% \pm 8,3\%$ bei Thymektomierten, $51,8\% \pm 11,4\%$ in Kontrollgruppe ($p = 3 \times 10^{-7}$);</p> <p>TREC-Level: nach Thymektomie signifikant niedriger als in Kontrollgruppe ($p < 0,01$);</p> <p>Il-7-Level: nach Thymektomie erhöht: ($p = 0,01$)</p>	Normale Proliferati- onsantwort (anti-CD3, PHA, PMA+Inomycin) in Prä- und Postthy- mektomie-Proben	1x Zöliakie, 1x Nah- rungsmittelallergie	Follow-up alle 6 Monate bis zum dritten Lebens- jahr; keine Diffe- renz in absoluter Anzahl von B-Zel- len und natürli- chen Killerzellen
Eysteins- dottir [175]	19	19	Gesunde Indivi- duen gleichen Geschlechts und Alters	Kongenitale Herzerkrankung	Median: 2,6 Monate	<p>Lymphozyten: niedrigere Anzahl ($p = 0,0001$);</p> <p>Neutrophile: höhere Anzahl ($p = 0,01$);</p> <p>Thrombozyten: niedrigere Anzahl ($p = 0,01$);</p> <p>signifikant niedrigere Anzahl an CD3, CD4 ($p < 0,001$), CD8 ($p < 0,001$), CD45RO ($p = 0,01$), CD45RA ($p = 0,001$), CD 103 ($p = 0,01$), TCR$\gamma\delta$ ($p = 0,004$) exprimieren- den T-Zellen;</p> <p>signifikant niedrigere IgA- und IgG1-Level ($p = 0,05$)</p>	Kein Unterschied in der T-Zell-Funktion bei Stimulation, alle zeigten signifikante proliferative Antwort auf Tetanustoxid und PHA	Keine Krankenhaus- einweisungen auf- grund von Infektio- nen, Candidiasis: 8 Fälle versus 6 Fälle in der Kontrollgruppe ($p = 0,50$); Pneumo- nie: 6 Fälle versus 2 Fälle in der Kontroll- gruppe ($p = 0,11$), alle hatten eine nor- male Impfanamnese	Alter der Patien- ten bei Beginn der Studie: 5-16 Jahre; totale Thy- mektomie bei 5 Patienten, 7 Pati- enten mit partiel- ler Thymektomie, bei sechs Patien- ten Thymektomie- status unklar, 1 Patient nicht thy- mektomiert

Cao [134]	a) Gruppe der partiell-thymektomierten Patienten: 20; b) Gruppe der sub-total thymektomierten Patienten: 15	c) 12, d) 25	c) Patienten mit kongenitaler Herzerkrankung ohne Thymektomie; d) gleichaltrige, gesunde Kinder	Kongenitale Herzerkrankung	Mittelwert: 2,6 ± 1,3 Jahre	Verhältnisse von CD3, CD4, CD8 nicht anders als in den Kontrollgruppen; kein Unterschied in IFN-γ und IL-4 Expression; Expressionslevel des sjTREC-Gens: Gruppe b): 1 Monat nach Thymektomie Minimum, geringfügiger Anstieg drei Monate nach der Thymektomie, ein Jahr nach der Thymektomie immer noch signifikant niedriger als vor der Thymektomie (p<0,01)	Kein Unterschied in der Proliferationsfähigkeit bei Stimulation mit PHA in den thymektomierten Gruppen	Kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Anzahl respiratorischer Infektionen; signifikanter Unterschied in der Dauer der antiinfektiven Therapie in Gruppe b) im Vergleich zur Kontrolle: 14,1 ± 3,5 Tage versus 9,9 ± 3,1 Tage (p < 0,01)	Untersuchungen der Zellreihen wurden einen Monat bis ein Jahr nach der Thymektomie durchgeführt
Birnbaum [182]	30 Myasthenia-gravis-Patienten, a) 17 thymektomiert	b) 16, c) 20, d) 52	b) Gesunde Individuen, c) Multiple-Sklerose-Patienten d) Patienten mit anderen neurologischen Krankheiten; alle altersangepasst	Myasthenia gravis	n.d.	Lymphozytenzahl im peripheren Blut per mm ³ : Gruppe a): 1722 ± 790; Gruppe b) 1944 ± 772; T-Zell Quantifizierung mit RFC: Gruppe a) 31,6 ± 8,6, Gruppe b) 35,0 ± 11,5 (p=0,1)	Kein Unterschied in der Proliferationsfähigkeit bei Stimulation mit PHA; proliferative Antwort auf Alloantigene mit MLC: Gruppe a) 41,2, Gruppe b) 28,7 (p < 0,01)	n.d.	n.d.
Wijermans [219]	131 Patienten mit Myasthenia gravis, 43 bereits zum Zeitpunkt der Untersuchung thymektomiert, 20 Patienten vor und nach der Thymektomie untersucht	145	b) Nicht thymektomierte Patienten mit Myasthenia gravis; c) gesunde Individuen	Myasthenia gravis	n.d.	Prozentsatz der T-Zellen und B-Zellen: kein Unterschied primäre Immunantwort auf DCNB: kein Unterschied	Verminderte proliferative Antwort auf PHA, ConA und PWM, verminderte zytotoxische Kapazität in CML, keine Differenz bei Immunglobulinen	n.d.	Beobachtungszeitraum nach Thymektomie bis zu 19 Jahren

Sauce [177]	a) 25 gesunde Erwachsene; als Neugeborene thymektomiert	b) 29 c) 35 d) 26	b) gleichaltrige Individuen, c) Individuen mittleren Alters (Median: 35,3 Jahre) d) ältere Individuen (Median: 82 Jahre)	Kongenitale Herzerkrankung	Innerhalb von 15 Tagen nach der Geburt	CD4- und CD8-Zell-Kompartiment innerhalb der PBMCs: in a) im Vergleich zu b) und c) signifikant vermindert ($p < 0,05$); NK-Zellen: kein Unterschied; naive CD4+ und CD8+ Zellen: signifikante Reduktion im Vergleich zu b) ($p < 0,0001$) proinflammatorische Zytokine: signifikant höhere Level im Vergleich zu b): IL-1 β ($p < 0,005$), IL-8 ($p < 0,005$), Eotaxin ($p < 0,005$); Subgruppe von a) mit unbalancierter T-Zell-Verteilung; charakteristisch für Menschen > 75 Jahre; Subgruppe von a) mit starken T-Zell-Veränderungen: 88% Seropositivität für CMV versus 36% in Untergruppe mit milden Veränderungen ($p = 0,038$)	Kein Einfluss auf Gedächtnis-CD4+ und -CD8+ Zellen für CMV und EBV Infektion; kein Unterschied bei der Stimulation von CD4+ und CD8+ mit rekombinatem humanen IL-2 oder IL-7; kein Effekt auf die funktionale Qualität der T-Zellen	n.d.	n.d.
Halnon [180]	29 davon a) 18 mit Restthymus, b) 11 ohne Restthymus	c) 26	Kongenitale Herzerkrankung ohne Operation	Kongenitale Herzerkrankung	a) Durchschnitt: 4,7 Jahre; b) Durchschnitt 8,4 Jahre	TREC-Level: in b) im Vergleich zu c) ($p = < 0,0001$) und a) ($p = 0,027$) signifikant vermindert; signifikante Unterschiede der Gruppen a) und b) im Vergleich zur Kontrollgruppe: totale Lymphozytenzahl ($p = 0,002$) absolute CD4+ und CD8+ Zahl ($p = 0,002$, $p = 0,004$) Zahl der naiven CD4+T-Zellen ($p = 0,001$)	n.d.	2x Asthma, 1x Diabetes Typ 1, 1x juvenile rheumatoide Arthritis	n.d.

Heitger [181]	1; ein Monat nach Thymektomie erhielt der Patient eine allogene Knochenmarkstransplantation	9	Nicht-thymektomiert, Empfänger einer allogenen Knochenmarkstransplantation	Granulozytäres Sarkom des Mediastinums	15 Jahre	Versagen der Rekonstruktion von CD45RA+ T-Helfer Zellen 24 Monate nach Thymektomie, (11% der CD4+ Zellen; normaler altersgemäßer Umfang: $\geq 50\%$); Rekonstruktion der CD45RA+ zytotoxischen und Suppressor-T-Zellen nicht anders im Vergleich zur Kontrolle	n.d.	n.d.	n.d.
---------------	---	---	--	--	----------	--	------	------	------

Legende: grün hinterlegte Felder kennzeichnen Kohortenstudien, violett hinterlegte Felder kennzeichnen Fall-Kontroll-Studien

3.1.4 Ergebnisse der Tierstudien

3.1.4.1 Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Autoimmunität

Um einen Überblick über die Ergebnisse der Tierstudien, welche Thymektomie und Autoimmunität thematisieren, zu bieten, findet sich eine Zusammenfassung dieser Studien in Form einer Datenextraktionstabelle in Tabelle 34.

3.1.4.2 Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Infektion

Eine Zusammenfassung der einzelnen Studien zum Thema *Thymektomie und Infektion* liefert Tabelle 35.

3.1.4.3 Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Neoplasie

Eine Übersicht über die Ergebnisse der eingeschlossenen Tierstudien zu *Thymektomie und Neoplasie* liefert Tabelle 36.

Tabelle 34: Ergebnisse der einzelnen Tierstudien zu Thymektomie und Autoimmunität

Autor /Referenz	Studiendesign	Evidenzlevel	Art des Tieres	Stamm des Tieres	Spezielle Eigenschaften des Stammes	Gesamtzahl der Tiere	Gesamtzahl der Kontrollen	Art der Kontrolle	Anzahl der nachträglich ausgeschlossenen Tiere	Grund für den Ausschluss	Art der Intervention	Zeitpunkt der Intervention	Anzahl von Autoimmunerkrankungen	Art der Autoimmunerkrankung	Anzahl von Autoimmunerkrankungen in der Kontrollgruppe
Tung [220]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	(C57BL/6 J x A/J) F1 (B6AF1), (SWR/J x A/J) F1 (SWRAF 1),BALB/cBy	n.d.	745	184	Scheinthymektomie	n.d.	Residuelles Thy-musge-webe	Thymektomie	Tag 3 und Tag 6 nach der Geburt	Anzahl der Tiere mit Autoimmunerkrankung: 271	Oophoritis, Epididymovasi-tis, Gastritis	Anzahl der Tiere mit Autoimmunerkrankung: 0
Kojima [221]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	23 verschiedene Stämme von Mäusen	n.d.	1085	213	Scheinthymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie	Tag 3 nach der Geburt	Anzahl der Tiere mit Autoimmunerkrankung: 299	Oophoritis, Orchitis, Thyroiditis, Gastritis, Koagulationsdrüsenadenitis	Anzahl der Tiere mit Autoimmunerkrankung: 0
Gagnerault [222]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	Non obese diabetic Mice	Neigung zu Diabetes Typ 1	n.d.	n.d.	Scheinthymektomie	n.d.	Residuelles Thy-musge-webe	Thymektomie	Tag 3 nach der Geburt	Diabetes bei 9 von 20 Mäusen (45%)	Typ-1-Diabetes, Gastritis	Diabetes bei 23 von 35 Mäusen (66%); Induktion von Gastritis (keine Zahlenangaben)

Bagavant [223]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	(SWR x NZB)F ₁ = (SNF1)	Neigung zu Systemischem Lupus erythematoses	115	51	Scheinthymektomie	n.d.	Residuelles Thy-musgewebe	Thymektomie	Lebentag 1-3 (d3tx)	Mortalität: 16% im Alter von 12 Monaten; niedrigere Inzidenz von akuter (p= 0,002) und chronischer (p= 0,008) proliferativer GN* im Vergleich zur Kontrolle; 50 von 97 mit anderen Erkrankungen	Systemischer Lupus erythematoses; andere: Prostatitis, Orchitis, Oophoritis, Antikörper gegen Sperma und gestreiftes Muskelgewebe	Mortalität: 67% im Alter von 12 Monaten; keine anderen Erkrankungen
Kobashi [224]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	A/J	n.d.	49	16	Keine Thymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie und intraperitoneale Injektion von billären Antigenen	Tag 3 nach der Geburt	Cholangitis: 17 von 49 Tieren; AMA positiv: 11 von 24 Tieren	Autoimmune Cholangitis/Modell für primäre biliäre Zirrhose	Cholangitis: 0 von 16 Tieren; AMA positiv: 4 von 15 Tieren
Theofilopoulos [225]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	NZB/W F ₁ , BXSB, MRL	Neigung zu Lupusähnlichem Syndrom	n.d.	n.d.	Keine Thymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie	1. Lebenstag	Überleben: 100% im 13. Lebensmonat; 10% schwere Glomerulonephritis	Lupusähnliches Syndrom	Überleben: 10% im 13. Lebensmonat, 90% schwere Glomerulonephritis
Song [226]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	Vα4/Vβ8. 2 TCR Tg	Neigung zu EAE bei Immunisation mit MBP*	22	20	Scheinthymektomierte und nicht-thymektomierte Mäuse	n.d.	n.d.	Thymektomie, Immunisation mit EAE, Fütterung mit MBP*	6-7 Wochen alt	Inzidenz der EAE: 22/22 (100%); Mortalität: 8/22 (36%)	Experimentelle autoimmune Enzephalitis (EAE)	Scheinthymektomie: Inzidenz der EAE: 10/11 (91%); Mortalität: 8/11 (73%); euthymische Tiere: Inzidenz der EAE: 10/16 (63%); Mortalität: 1/16 (6%)

Maity [227]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	C57B1/6 x A/J (B6A)	B6A: Neigung zu autoimmuner Oophoritis nach Thymektomie	n.d.	n.d.	Scheinthymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie	2-4 Tage nach der Geburt	Reduzierte Aktivität der natürlichen Killerzellen im Vergleich zur Kontrolle	Autoimmune Oophoritis	n.d.
Bonomo [228]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	BALB/c, BALB/c nu/nu, C.B12SC ID	n.d.	n.d.	n.d.	Scheinthymektomierte und nicht-thymektomierte Mäuse	n.d.	n.d.	Thymektomie	Tag 3 nach der Geburt	Zellzahl in den Lymphknoten: $7,2 \pm 1,7 \times 10^6$; davon: CD4+ Zellen: 20%, CD8+ Zellen: 10%	Generelle Zellreaktionen, autoimmune Gastritis	Zellzahl in den Lymphknoten: $28,2 \pm 5,7 \times 10^6$; davon: CD4+ Zellen: 50%, CD8+ 15%
Steinberg [229]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	NZB, NZW, DBA/2, MRL/Mp-lpr/lpr	Neigung zu EAE	n.d.	n.d.	Scheinthymektomie	n.d.	Residuelles Thymusgewebe	Thymektomie	Neonatal (nTx): innerhalb der ersten 18 Lebensstunden; adult: keine genaue Angabe zum Zeitpunkt	nTX im MRL-Mp/lpr/lpr Stamm: anti-DNA-Antikörper: $25 \pm 10^*$; Proteinurie $1,2 \pm 0,3^*$; Lymphadenopathie 3%; Überleben nach 7 Monaten: 95%	Experimentelle autoimmune Encephalitis (EAE)	Scheinthymektomie: anti-DNA-Antikörper: 78 ± 6 ; Proteinurie $3,3 \pm 0,3$; Lymphadenopathie: 93%; Überleben nach 7 Monaten: 8%
Like [230]	Experimentelle Tierstudie	IV	Ratten	BioBreeding (BB)	Neigung zu Diabetes Typ 1	265	90	Scheinthymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie: komplett oder inkomplett	Innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt	Inzidenz von Diabetes: komplette Thymektomie: 2/51 (4%); inkomplette Thymektomie: 20/214 (9%)	Autoimmuner Diabetes Typ 1	Inzidenz von Diabetes: 17/90 (19%)

Ben-Nun [231]	Experimentelle Tierstudie	IV	Ratten	Lewis rats	n.d.	n.d.	n.d.	Scheinthymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie und Injektion von BP (Induktion von EAE)	6 Wochen alt	Inzidenz von akuter EAE: 10/10; Mortalität: 2/10; Inzidenz von chronischer EAE: 3/8	Experimentelle autoimmune Enzephalitis (EAE)	Inzidenz von akuter EAE: 10/10; Mortalität: 1/10; Inzidenz von chronischer EAE: 0/9
Niemi [232]	Experimentelle Tierstudie	IV	Hasen	White New Zealand	n.d.	6	6	Keine Thymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie und Immunisation mit Acetylcholinrezeptorprotein	n.d.	Anti-AChR Antikörpertiter: 0,28-1,95 nmol/ml; 3/6 zeigten myasthenische Symptome	Myasthenia gravis	Anti-AChR Antikörpertiter: 0,75-4,5 nmol/ml; 5/6 zeigten myasthenische Symptome
Kido [233]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	BALB/c	Programmierter Zelltod 1 negativ, PD-/-	n.d.	n.d.	Scheinthymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie	Tag drei nach der Geburt	Reduktion von Foxp3-exprimierenden Treg-Zellen in der Peripherie und in der Milz im Vergleich zur Kontrolle	Autoimmune Hepatitis	
Uchida [234]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	BALB/c CrSlc	n.d.	n.d.	n.d.	Keine Thymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie und Immunisation mit Laktoferrin (LF) und Karboanhydrase II (CA-II)	Tag drei nach der Geburt	nTx+CA-II: Speicheldrüsengewicht (wt%*): 0,556 ± 0,081; Pankreasgewicht (wt%*): 0,716 ± 0,183; Amylase (IU/l): 8242,0 ± 657,7; nTx+LF: Speicheldrüsengewicht (wt%*): 0,466 ± 0,171; Pankreasgewicht (wt%*): 0,714 ± 0,132; Amylase: 8906,0 ± 1207	Autoimmune Pankreatitis; multiorgane Exokrinopathie	nTx+CA-II: Speicheldrüsengewicht (wt%*): 0,882 ± 0,154; Pankreasgewicht (wt%*): 0,972 ± 0,144; Amylase (IU/l): 6336,7; nTx+LF: Speicheldrüsengewicht (wt%*): 0,843 ± 0,194; Pankreasgewicht (wt%*): 0,995 ± 0,192; Amylase (IU/l): 5806,7

Tabelle 35: Ergebnisse der einzelnen Tierstudien zu Thymektomie und Infektion

Autor/Referenz	Studien-design	Evidenzlevel	Art des Tieres	Stamm des Tieres	Gesamtzahl der Tiere	Gesamtzahl der Kontrollen	Art der Kontrolle	Anzahl der nachträglich ausgeschlossenen Tiere	Grund für den Ausschluss	Art der Intervention	Zeitpunkt der Intervention	Art der Infektion	Reaktion auf die Infektion in der Interventionsgruppe	Reaktion auf die Infektion in der Kontrollgruppe
Mitsuyama [235]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	BALB/c	n.d.	n.d.	Scheinthymektomie	n.d.	Thymusrestgewebe	Thymektomie	24 Stunden nach der Geburt	Listeria monocytogenes	Zellpopulation in der Milz: 10 ± 3 % T-Zellen; 72 ± 6 % B-Zellen	Zellpopulation in der Milz: 38 ± 4 % T-Zellen; 41 ± 3 % B-Zellen
Johnson [236]	Experimentelle Tierstudie	IV	Hamster	Syrischer Goldhamster	20	6	Keine eigene Kontrollgruppe, Tiere mit residuellem Thymusgewebe	6	Tod unklarer Ursache	Thymektomie	In den ersten 48 Lebensstunden	HBS Stamm des Subakute-sklerosierende Panencephalitis-Virus	8 Tiere: offensichtliche klinischer Erkrankung, keine Entwicklung von Antikörpern	6 Tiere: keine klinische Erkrankung, Entwicklung von Antikörpern positiv, Thymusrestgewebe vorhanden
Furney [237]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	C57BL/6J	n.d.	n.d.	Immunkompetente Mäuse	n.d.	n.d.	Thymektomie und CD4+ T-Zell Depletion	4 Wochen alt	Mycobacterium avium	Chronische Mycobacterium avium Erkrankung in der Leber, Dissemination ins Knochenmark (p < 0,05), keine gesteigerte Inzidenz an spontanen Tumoren, kein Anstieg der Rate von gewöhnlichen Respirationsinfektionen	Keine signifikant größere Menge an Bakterien in der Leber, oder im Knochenmark

No-moto [238]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	(C57BL6 x C3H/He)F ₁ (CBF)	n.d.	n.d.	Scheinthymektomie	<5% der Tiere	Thymusrestgewebe	Thymektomie	Innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt	Listeria monocytogenes	Eliminierung von lebenden Bakterien in Leber und Milz, starke verzögerte Fußsohlenreaktion (strong delayed footpad reaction) (DFR), erworbene zelluläre Abwehrreaktion (ACR) positiv, keine Unterschiede zur Kontrollgruppe	Eliminierung von lebenden Bakterien in Milz und Leber; starke verzögerte Fußsohlenreaktion, erworbene zelluläre Abwehrreaktion positiv
Wanta be [239]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	BALB/c	n.d.	n.d.	Scheinthymektomie	n.d.	Thymusrestgewebe	Thymektomie	Innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt	Listeria monocytogenes	Zellpopulation in der Milz: 10,5 ± 2,7 % T-Zellen; 65,3 ± 1,8 % B-Zellen	Zellpopulation in der Milz: 37,1 ± 2,9 % T-Zellen; 43,2 ± 1,5 % B-Zellen
Bach [240]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	C57BL/6, DBA/2, BALB/c, CB A	76	37	Scheinthymektomie	16	Tod vor Versuchs-ende	Thymektomie	Erwachsene Tiere; 10-12 Wochen alt	Mycobacterium lepraemurium	Kein Effekt auf die Anzahl der Bakterien, Gesundheitsstatus, Granulomgröße, IgM-Level, in keinem Stamm im Vergleich zur Kontrollgruppen; protektiver Effekt auf die bakterielle Dissimination im DBA/2 Stamm	Kein Effekt auf die Anzahl der Bakterien, Gesundheitsstatus, Granulomgröße, IgM-Level, in keinem Stamm im Vergleich zur Kontrollgruppen; protektiver Effekt auf die bakterielle Dissimination im DBA/2 Stamm

Tabelle 36: Ergebnisse der einzelnen Tierstudien zu Thymektomie und Neoplasie

Autor/Referenz	Studiendesign	Evidenzlevel	Art des Tieres	Stamm des Tieres	Gesamtzahl der Tiere	Gesamtzahl der Kontrollen	Art der Kontrolle	Anzahl der nachträglich ausgeschlossenen Tiere	Grund für den Ausschluss	Art der Intervention	Zeitpunkt der Intervention	Einfluss der Intervention auf den Tumor/das am Tumor leidende Tier	Art des Tumors	Einfluss der Intervention auf den Tumor/das am Tumor leidende Tier in der Kontrollgruppe
Roubinian [241]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	(C57B LxI) F ₁ fC3H	n.d.	n.d.	Scheintymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie und MuMTV Infektion	2-3 Tage alt	Tumorinzidenz: 92%; mittlere Dauer der Tumorentwicklung: 354 ± 21 Tage	Mammatumore, Leukämie, Hauttumore, Tumore des Gastrointestinaltrakts, Tumore des Urogenitaltrakts, endokrine Tumore, Lungenkarzinome, unklassifizierbare Tumore	Tumorinzidenz: 89%; mittlere Dauer der Tumorentwicklung : 275 ± 23 Tage
Lang [242]	Experimentelle Tierstudie	IV	Ratten	Wistar rat	226	149	Keine Thymektomie	n.d.	Thymusreste	Thymektomie und SE-Polyomavirus Infektion	Innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt	Tumorinzidenz: 68,5%; Anstieg der Tumorentwicklung im Vergleich zur Kontrollgruppe	Renales Sarkom, induziert durch das Polyomavirus	Tumorinzidenz: 57,5%
Prehn [243]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	C ₃ H/H eJ x A/J F ₁ , C ₃ H/H eJ x 129/J F ₁	196	86	Scheintymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie und 3-Methylchloranthrene (MCA)	3 Tage alt	Mit 0,01% MCA: 400 Tage nach MCA-Applikation: Tumorinzidenz 25%	Nicht spezifiziert	Mit 0,01% MCA 400 Tage nach MCA Applikation: Tumorinzidenz 6%
Nolibe [244]	Experimentelle Tierstudie	IV	Ratten	Wistar rat	258	153	Scheintymektomie	17	Infektion, Thymusreste, Kannibalismus	Thymektomie	Innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt	Tumorinzidenz: Weibchen: 50%; Männchen: 59%; Gesamt: 18 Tiere mit 10 Tumoren	Epi- & endotheliale Tumore, reticuloendotheliale Tumore, Mamma- und Pankreasadenokarzinom, Fibrosarkom, Odontoblastom	Tumorinzidenz: 30%; Gesamt: 1 Tier mit 5 Tumoren

Reinisch [245]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	BALB/c	n.d.	n.d.	Scheintymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie und Verimpfung mit Maus-Sarkoma-Virus-B-75 (MSV)	3 bis 4 Wochen alt	20% Tumorinzidenz nach 9 Monaten	MSV induzierte Lymphome	100% Tumorinzidenz nach 9 Monaten
Peer [246]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	C ₃ H MTV+	n.d.	n.d.	Scheintymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie und Tumorexzision von spontanen Mammatumoren	5 bis 6 Monate alt	Gesamtüberleben: 128 ± 67 d (p <0,01); krankheitsfreies Überleben: 81 ± 71 d (p <0,02); Zeitintervall bis zum Wiederauftreten des Tumors: 59 ± 51 d (p < 0,05); Überlebenszeit nach Wiederauftreten des Tumors 66 ± 24 d (p <0,02); tumorfreie Mäuse: 29%	Spontane Mammatumoren	Gesamtüberleben: 86 ± 40 d; krankheitsfreies Überleben 43 ± 38 d; Zeitintervall bis zum Wiederauftreten des Tumors: 35 ± 31 d; Überlebenszeit bis zum Wiederauftreten des Tumors: 51 ± 21 d; tumorfreie Mäuse: 15%
Kojima [247]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	(C3H/HeMs x 129/J) F ₁	363	131	Keine Thymektomie	24	n.d.	Thymektomie	3 Tage alt	Weibchen: totale Tumorinzidenz: 61%; ovarielle Tumore: 33%; Hypophysentumore: 6%; lymphoretikuläre Tumore: 16%; Männchen: totale Tumorinzidenz: 63%; Gesamtzahl der Tumore: 173 in 207 Mäusen	n.d.	Weibchen: totale Tumorinzidenz: 45%; ovarielle Tumore: 1%; Hypophysentumore: 0%; lymphoretikuläre Tumore: 1%; 76 in 120 Mäusen
Lam [248]	Experimentelle Tierstudie	IV	Hühner	White Leghörnchen	73	22	Keine Thymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie und Verimpfung mit XC-Zellen (Rous-Sarkoma-Virus Tumorzellen)	Innerhalb von 24 Stunden nach dem Schlüpfen	Tumorinzidenz: 96% (p <0,02); Tumor-Mortalität an Tag 28: 22%	Nicht spezifiziert	Tumorinzidenz: 63%; Tumor-Mortalität an Tag 28: 4%

Reinisch [249]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	C57BL/6, BALB/c	n.d.	n.d.	Scheintymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie + komplettes Freund Adjuvant + Maus-Sarkoma-Virus (MSV)	3 Wochen alt	Tod aufgrund eines Tumors: 4,5%	Sarkom	Tod aufgrund eines Tumors: 76%
Cook [250]	Experimentelle Tierstudie	IV	Hamster	Syrischer Goldhamster	80	26	Keine Thymektomie	16,20%	Wasting disease, Kannibalismus	Thymektomie + Adenovirus induzierte Tumorzellen: Ad2HTL3 & Ad2HTL6	Innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt	Tumorinzidenz: 35,2%	Nicht spezifiziert	Tumorinzidenz: 0%
Wainberg [251]	Experimentelle Tierstudie	IV	Hühner	COFA L-negative C/E	n.d.	n.d.	Scheintymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie + aviäres Sarkom, Leukose- und Myeloblastose-Virus	Innerhalb von 24 Stunden nach dem Schlüpfen	Tod aufgrund eines Tumors: 11/12, mittlerer Tumordurchmesser (cm): $1,2 \pm 0,16$	Nicht spezifiziert	Tod aufgrund eines Tumors: 5/12, mittlerer Tumordurchmesser (cm): $0,4 \pm 0,05$
Takei [252]	Experimentelle Tierstudie	IV	Mäuse	BALB/c, C57BL/6, DBA/2	n.d.	n.d.	Scheintymektomie	n.d.	n.d.	Thymektomie + s.c. P815 Tumor-Zell-Implantation	8-10 Wochen alt	Tumorwachstum: geringfügig langsamer als in der Kontrollgruppe, Überlebensrate: geringfügig höher als in der Kontrollgruppe, beide nicht signifikant	Nicht spezifiziert	n.d.

Ander- son [253]	Experi- men- telle Tierstu- die	IV	Mäuse	Charle s Ri- vers (CR)	n.d.	n.d.	Schei- nthy- mekt omie	n.d.	n.d.	Thy- mektomie	Innerhalb von 24 Stunden nach der Ge- burt	Totale Tumorzin- denz: 59,5%	Leukämie, Lym- phome, andere maligne Tumore, benigne Tumore	Totale Tumorzin- denz: 36,4%
Dawson [254]	Experi- men- telle Tierstu- die	IV	Ratten	Buffalo , Wistar/ Lewis	1058	144	Keine Thy- mekt omie	n.d.	n.d.	Thy- mektomie	6-16 h nach der Geburt	Buffalo Ratten: Tu- morinzidenz: Weib- chen 36%; Männ- chen 4%; Wistar/Lewis Rat- ten: Tumorzidenz Weibchen: 14%; Männchen: 8%	Mammatumore, Leukämie, Haut- tumore, Tumore des Gastrointesti- naltrakts, Tumore des Urogenital- trakts, endokrine Tumore, Lungen- karzinome, un- klassifizierbare Tumore	Buffalo Ratten: Tumorzidenz: Weibchen 53%; Männchen 50%; Wistar/ Lewis Ratten: Tumorzidenz: Weibchen 14%; Männchen 8%
Wagner [255]	Experi- men- telle Tierstu- die	IV	Ratten	Wistar rat	91	29	Schei- nthy- mekt omie	n.d.	n.d.	Thy- mektomie und intra- pleuraler Verimp- fung mit Krokydo- lithasbest	Vor dem vierten Lebenstag	Mittleres Überle- ben: 534 Tage; An- zahl der Mesotheli- ome: 8/50	Mesotheliom	Mittleres Überleben: 615 Tage; Anzahl der Mesotheli- ome: 2/29

3.1.5 Ergebnissynthese der Humanstudien

3.1.5.1 Ergebnissynthese der Studien zu Thymektomie und Autoimmunität

Unter den eingeschlossenen Studien findet sich ein heterogenes Spektrum an Autoimmunerkrankungen, welche im Zusammenhang mit einer Thymektomie beschrieben wurden. Aufgrund der Heterogenität sowohl des Studiendesigns als auch der Studienteilnehmer und Studienergebnisse ist es nicht möglich, die Ergebnisse quantitativ zu bewerten. Es folgt daher eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse unter dem Aspekt der verschiedenen Erkrankungen. Sofern es die Datenlage erlaubte, wurde das mittlere Zeitintervall zwischen Durchführung der Thymektomie und Auftreten der Autoimmunkrankheit mit Hilfe des gewichteten Mittelwertes berechnet.

Es wurden acht Fallberichte und Fallserien eingeschlossen, welche über das Auftreten eines systemischen Lupus erythematodes (SLE) nach Durchführung einer Thymektomie berichten. Details zu diesen Studien finden sich auch in Tabelle 29. Insgesamt zwölf Patienten wurden beschrieben, wovon 83,3 Prozent ($n = 10$) weiblich sind. Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen Durchführung der Thymektomie und Diagnose des SLE liegt bei $8,5 \pm 7,9$ Jahren. Eine graphische Darstellung der Zeitspanne zwischen Durchführung der Thymektomie und Diagnosestellung findet sich in Abbildung 17.

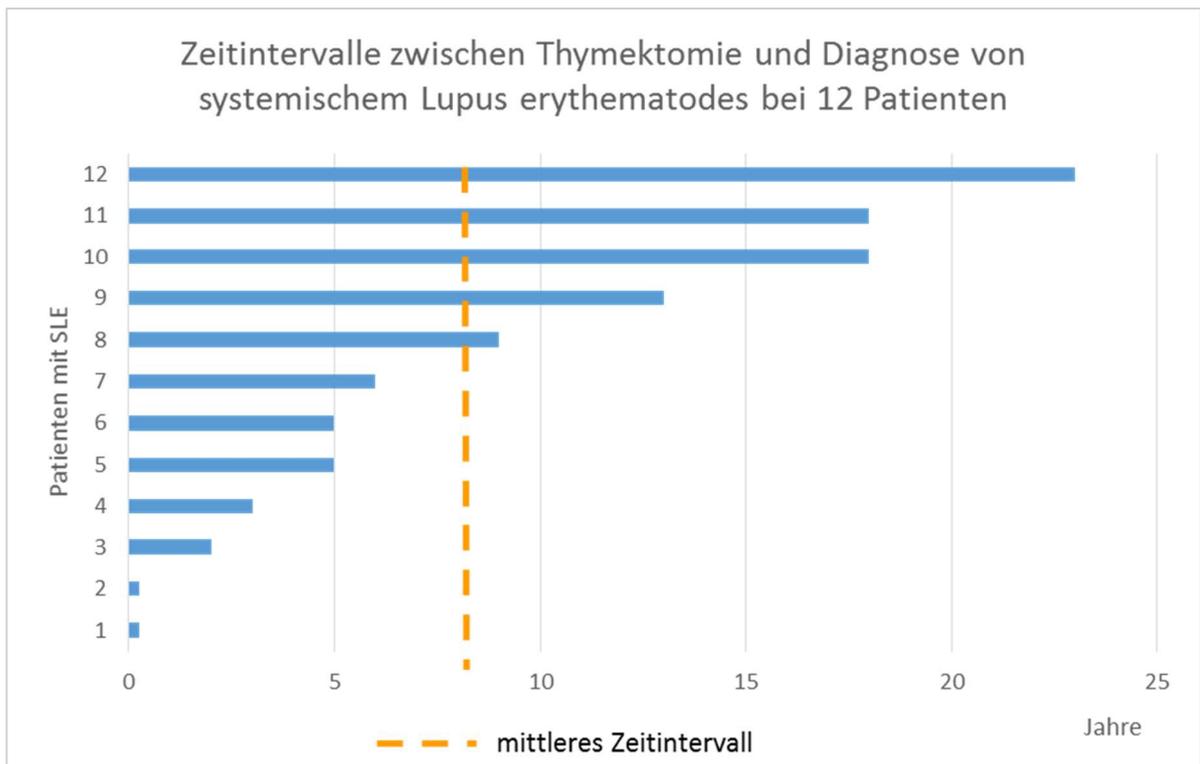


Abbildung 17: Zeitintervalle zwischen Durchführung einer Thymektomie und Diagnose eines systemischen Lupus erythematosus bei Patienten ($n = 12$) aus Fallberichten und Fallserien mit mittlerem Zeitintervall = $8,5 \pm 7,9$ Jahre

Details zu diesen Fällen lassen sich Tabelle 37 entnehmen. Bei neun Patienten wurde die Entfernung der Thymusdrüse als therapeutische Maßnahme bei einer Myasthenia gravis Erkrankung durchgeführt. Ein Patient litt sowohl an Myasthenia gravis, als auch an einem Thymom. Bei drei weiteren Patienten ergab das Vorliegen eines Thymoms die Indikation zur Thymektomie.

Tabelle 37: Zusammenfassung der Fallberichte und Fallserien zum Auftreten von systemischem Lupus erythematoses nach Thymektomie

Autor/Referenz	Patientenanzahl	Geschlecht	Antikörper	Intervall zwischen Thymektomie und Diagnose der Autoimmunerkrankung	Grund für die Thymektomie
Laukatis [186]	1	weiblich	ANA-Titer: 1:160, anti-ds-DNA-Antikörper: 64 Units	5 Jahre	Myasthenia gravis
O`Sullivan [188]	1	weiblich	ANA-Titer: 1:320, anti-ds-DNA-Antikörper negativ	18 Jahre	Myasthenia gravis und Thymom
Mevorach [196]	4	3 weiblich, 1 männlich	positive ANA-Antikörper	3 Monate, 6 Jahre, 5 Jahre, 2 Jahre	3x Thymom, 1x Myasthenia gravis
Omar [198]	1	weiblich	ANA-Titer: 1:1280, anti-ds-DNA-Antikörper: 316 U/ml	3 Jahre	Myasthenia gravis
Lee [202]	1	männlich	hohe ANA-Titer und anti-ds-DNA-Antikörper	23 Jahre	Myasthenia gravis
Grinlinton [204]	1	weiblich	ANA-Titer: 1:512	18 Jahre	Myasthenia gravis
Zonana [207]	1	weiblich	positive ANA-Antikörper und anti-ds-DNA-Antikörper	9 Jahre	Myasthenia gravis
Park [209]	2	weiblich	ANA-Titer: 1:1280, anti-ds-DNA-Antikörper: 57,3 IU/ml; ANA-Titer: 1:640, anti-ds-DNA-Antikörper: 11,1 IU/ml	drei Monate, 13 Jahre	Myasthenia gravis

Einige Studien sind hier besonders hervorzuheben: O`Sullivan et al. [188] beschreiben in ihrem Fallbericht eine Patientin, die 20 Jahre nach Thymektomie aufgrund von Myasthenia gravis innerhalb von zwei Jahren einen SLE, eine Alopecia areata und eine Neuromyotomie entwickelte. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine mögliche kausale Rolle der Thymektomie bei der Entstehung von weiteren Autoimmunerkrankungen bei Myasthenia-gravis-Patienten nicht auszuschließen ist. In ihrer Fallserie mit narrativem Review argumentieren Mevorach et al. [196], dass das Auftreten von SLE nach Thymektomie wahrscheinlich ursächlich auf die Thymektomie zurückzuführen ist. Dies wird dadurch begründet, dass in einigen Fällen vor der Entfernung des Thymus keine ANA-Antikörper feststellbar waren, nach der Thymektomie jedoch positive ANA-Antikörper und die klinische Manifestation des SLE nachgewiesen werden konnten. Grinlinton et al. [204] beschreiben in ihrem Fallbericht monozygotische Zwillinge, die beide aufgrund von Myasthenia gravis thymektomiert wurden. Nur ein Zwilling entwickelte jedoch im Verlauf einen SLE. Die Autoren argumentieren, dass dies entweder

auf das unterschiedliche Alter der Patienten bei Thymektomie zurückzuführen ist oder dass weitere Umweltfaktoren für die Entstehung der Autoimmunerkrankung maßgeblich waren.

Eine Patientin mit vier Autoimmunerkrankungen wird von Zonana et al. beschrieben [207]. Nach einer Thymektomie aufgrund von Myasthenia gravis entwickelte die Patientin eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung, rheumatoide Arthritis und SLE. Die Autoren folgern daher, dass die Entfernung des Thymus das Risiko für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen steigert.

In zwei Querschnittsstudien und einer Kohortenstudie sind fünf weitere Fälle von SLE im Zusammenhang mit einer Thymektomie dokumentiert [190, 199, 210]. Gerli et al. [210] beschreiben in ihrer Studie Ergebnisse eines Langzeit-Follow-ups thymektomierter Myasthenia-gravis-Patienten. Zwei von 16 Patienten – welche mindestens acht Jahre vor Studienbeginn thymektomiert wurden – entwickelten einen SLE. Sieben der 16 Patienten zeigten ANA-Titer von $\geq 1:160$, während kein Individuum aus der gesunden Kontrollgruppe einen Titer $\geq 1:160$ aufwies. Die Autoren kommen daher zu dem Ergebnis, dass eine Thymektomie bei Patienten mit Myasthenia gravis die Entstehung eines SLE begünstigen könnte.

Bei insgesamt 36 Patienten wird im Rahmen von zwei Querschnittsstudien [190, 199], einem Fallbericht [191] und zwei Fallserien [193, 206] über das Auftreten von Neuromyelitis optica (NMO) beziehungsweise Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) nach Thymektomie berichtet. Das mittlere Zeitintervall zwischen Durchführung der Thymektomie und Diagnosestellung einer NMO beziehungsweise NMOSD beträgt $12,2 \pm 3,8$ Jahre. Ursächliche Zusammenhänge werden von den Autoren vor allem im Zusammenhang mit der Erkrankung Myasthenia gravis vermutet. Eine direkte kausale Assoziation mit der Thymektomie wird nicht beschrieben.

Das Auftreten einer autoimmunen Thyreoditis findet sich bei insgesamt neun Patienten nach Durchführung einer Thymektomie. Diese Patienten werden in zwei Fallberichten [186, 204] und zwei Querschnittsstudien [190, 199] beschrieben. Eine Aussage über das Zeitintervall zwischen Thymektomie und Diagnosestellung der autoimmunen Schilddrüsenerkrankung lässt sich nicht treffen, da einige Autoren hierzu keine Angaben machen. In den beiden Fallberichten tritt die autoimmune Schilddrüsenerkrankung in Kombination mit weiteren Autoimmunerkrankungen auf. Die Autoren vermuten daher eine vermehrte Neigung zur Autoimmunität nach Thymektomie.

Eine PRCA (pure red cell aplasia; deutsch: erworbene isolierte aplastische Anämie)

wurde bei neun Patienten nach Thymektomie diagnostiziert. Diese Patienten wurden in drei Querschnittsstudien erfasst [184, 201, 203]. Das mittlere Zeitintervall zwischen Durchführung der Thymektomie und Diagnose der Erkrankung belief sich in diesem Fall auf $8,4 \pm 5,2$ Jahre.

Sieben Patienten entwickelten im Verlauf nach einer Thymektomie die Erkrankung Alopecia areata. Diese Patienten wurden innerhalb einer Querschnittsstudie und eines Fallberichts [188] beschrieben. Suzuki et al. untersuchen in ihrer Studie [184] retrospektiv wie viele Myasthenia-gravis-Patienten ($n = 159$) auch an Alopecia areata erkrankt waren. Bei sechs Patienten war dies der Fall. Alle außer einem Patienten wiesen zusätzlich ein Thymom auf. Alle Patienten wurden vor Manifestation der Alopecia areata thymektomiert. Daraus schlussfolgern die Autoren, dass bei Patienten mit Myasthenia gravis und Thymom nach Thymektomie eine erhöhte Neigung zur Autoimmunität bestehen könnte.

Insgesamt fünf Patienten erkrankten innerhalb aller eingeschlossenen Studien an einer Riesenzellmyokarditis. Zwei Fallberichte [205, 208] beschreiben jeweils einen Patienten: Ein Patient erkrankte eine Woche nach Thymektomie an einer fulminanten Riesenzellmyokarditis mit Todesfolge. Der Thymus wurde im Rahmen der Exzision eines Thymoms entfernt. Die Autoren folgern, dass aufgrund des akuten Verlaufs nach der Operation die Entfernung des Thymoms die Riesenzellmyokarditis getriggert haben könnte [205]. Der andere im Rahmen eines Fallberichtes von Glennon et al. beschriebene Patient erkrankte zehn Tage nach Thymektomie. Auch hier wurde der Thymus aufgrund eines Thymoms entfernt. Ein fulminanter Verlauf mit Todesfolge lag hier ebenfalls vor. Die Autoren [208] vermuten, dass die Entfernung des Thymoms die autoimmune Herzerkrankung ausgelöst haben könnte. Weitere drei Patienten wurden innerhalb einer Querschnittsstudie von Suzuki et al. [184] beschrieben, jedoch ohne Angaben zum Zeitintervall zwischen Durchführung der Thymektomie und Diagnose der Riesenzellmyokarditis.

Bei zwei Patienten entwickelte sich nach Thymektomie eine Neuromyotonie [188, 190]. Ebenfalls zwei Patienten wurden von Jarius et al. beschrieben, welche nach Thymektomie einen Diabetes mellitus Typ 1 entwickelten [199].

Jeweils einmal wurde das Auftreten der folgenden Autoimmunkrankheiten – oder der mit Autoimmunität assoziierten Erkrankungen – beschrieben: Aplastische Anämie [183], fokalmembranöse Glomerulonephritis, extrakapilläre Glomerulonephritis mit

IgG-Ablagerungen, fortgeschrittene membranöse Glomerulonephritis [185], mikroskopische Polyangiitis [189], Morvan-Syndrom (Neuromyotonie in Kombination mit einer limbischen Enzephalitis) [187], primäres Antiphospholipidsyndrom [192], Optikusneuritis [195], Evans-Syndrom (autoimmunhämolytische Anämie kombiniert mit autoimmuner Thrombozytopenie) [197], Zöliakie [199], Hashimoto-Enzephalopathie [199], Sjögren-Syndrom [199], multiple Sklerose [200], rheumatoide Arthritis [207].

Besonders erwähnenswert im Zusammenhang von Thymektomie und Autoimmunität ist die Studie von Halnon et al. [176]. Die Autoren berechneten die Odds-Ratio für das Auftreten von autoimmunen oder atopischen Symptomen in einer Kohorte von Thymektomierten (n = 59) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit intaktem Thymus (n = 15). Die Odds-Ratio für das Auftreten von Symptomen in der Thymektomiegruppe lag bei 6,67 (95% Konfidenzintervall: 1,27–34,9). Die Autoren vermuten daher, dass das Auftreten atopischer oder autoimmuner Symptome mit der Thymektomie assoziiert ist.

3.1.5.2 Ergebnissynthese der Studien zu Thymektomie und Neoplasie

Auch die eingeschlossenen Studien zur Entwicklung einer Neoplasie nach Thymektomie erlauben aufgrund ihrer Heterogenität keine quantitativen Rückschlüsse. Daher wird im Folgenden die Häufigkeit der unterschiedlichen Tumorarten, die innerhalb aller eingeschlossenen Studien beschrieben wurden, dargestellt.

In insgesamt sechs Fällen wurde das Auftreten von Brustkrebs beschrieben [169, 212]. Bei allen Patienten wurde die Thymektomie aufgrund einer Myasthenia gravis durchgeführt. Bei drei Patienten wurde nach Thymektomie ein Gastrumkarzinom festgestellt [169, 211, 212]. Ebenfalls in drei Fällen wurde im Rahmen von Kohortenstudien über ein malignes Histozytom berichtet [211, 212]. Eine Neoplasie der Lunge wurde bei zwei Patienten nach Thymektomie diagnostiziert [169, 211]. Zweimal wurde über das Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms berichtet [213]. Ebenfalls zweimal wurde ein Cervixkarzinom [169] beziehungsweise ein Sigmakarzinom [168, 169] dokumentiert. Die folgenden Neoplasien wurden jeweils einmalig beschrieben: Leiomyosarkom des Magens [212], chronische myeloische Leukämie [167], chronische lymphatische Leukämie [169], Morbus Hodgkin [169], gemischter Keimzelltumor [256], Leberzellkarzinom [256], Gliom [256], Astrozytom [169], Melanom [256], Vaginalkarzinom [169], Osteosarkom [169], Prostatakarzinom [169], Karzinom der Bauchwand [169], ein nicht

näher beschriebener Beckentumor [169], Epitheliom der Haut [169], Hypophysenadenom [169], Basaliom [169], Karzinom des Augenlides [213], Karzinom des weichen Gaumens [213].

Die soeben aufgeführten Neoplasien wurden in verschiedenen Studien beschrieben. Auf Besonderheiten dieser Studien wird im Folgenden näher eingegangen.

Das Auftreten eines Kolonkarzinoms nach Thymektomie wird von Tanakaya et al. [168] in einem Fallbericht dargestellt. Der Patient erkrankte nach einer Thymektomie aufgrund von Thymom-assoziiierter Myasthenia gravis an einem Kolonkarzinom. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Tumorentstehung und der Thymektomie wird vom Autor nicht gesehen. Es wird jedoch die Vermutung angestellt, dass das Vorliegen eines Thymoms die Entstehung von Malignität fördern könnte. Pavithran et al. [167] beschreiben in einem Fallbericht das Auftreten einer chronisch myeloischen Leukämie nach einer Thymektomie bei Myasthenia-gravis- und Thymomerkrankung. Auch hier wird kein ursächlicher Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und Thymektomie gesehen. Die immunsuppressive Therapie des Patienten durch Azathioprin und das Vorliegen eines Thymoms werden jedoch als ursächliche Faktoren diskutiert. Zwei Studien legen den Fokus auf den Zusammenhang zwischen Myasthenia gravis und der Entstehung von extrathymischen Tumoren [211, 256] ohne direkte kausale Rückschlüsse über die Rolle der Thymektomie zu ziehen. Pan et al. [213] kommen zu dem Ergebnis, dass das Vorliegen eines Thymoms mit einem erhöhten Risiko sekundärer Neoplasien gekoppelt ist. Diese Assoziation führen die Autoren jedoch nicht auf eine Thymektomie zurück. Dies wird damit begründet, dass Patienten, welche aufgrund anderer Ursachen thymektomiert wurden, nicht die gleiche Wahrscheinlichkeit aufwiesen, ein extrathymisches Malignom zu entwickeln, wie Patienten mit Thymom.

Besonders hervorzuheben ist im Zusammenhang von Thymektomie und der Entstehung von Neoplasien die Studie von Masaoka et al. [212]. 390 Patienten wurden nach Thymektomie aufgrund von Myasthenia gravis zwischen sechs und sieben Jahre nachbeobachtet. Bei Patienten die zusätzlich an einem Thymom litten wurde – im Vergleich zur erwarteten Tumorinzidenz in der Normalbevölkerung – eine signifikant erhöhte Inzidenz für Neoplasien festgestellt (beobachtete Anzahl an Neoplasien bei thymektomierten Thymom-Patienten: 9; erwartete Anzahl an Neoplasien aus Datenlage der Normalbevölkerung: 2,63 [257]). Bei thymektomierten Patienten ohne Thymom konnte ein solcher Zusammenhang jedoch nicht festgestellt werden (beobachtete Anzahl an

Neoplasien bei thymektomierten Patienten ohne Thymom: 0; erwartete Anzahl an Neoplasien aus Datenlage der Normalbevölkerung: 2,95 [257]). Die Autoren vermuten, dass Thymektomie bei Thymom-Patienten tumorprotektiv sein könnte, da bei thymektomierten Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung eine niedrigere Inzidenz für Malignome festgestellt wurde. Dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Auch Vessey et al. [169] schlussfolgern in ihrer Follow-up-Studie, dass thymektomierte Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung kein erhöhtes Risiko für eine neoplastische Erkrankungen haben. Die beobachteten Todesfälle nach Thymektomie waren im Vergleich zur Normalbevölkerung leicht erhöht (11 beobachtete Todesfälle; 8,8 erwartete Todesfälle; $p = 0,5$), dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant.

3.1.5.3 Ergebnissynthese der Studien zu Thymektomie und Infektion

Auch bei den Studien, die unter dem Aspekt des Auftretens von Infektionen nach Thymektomie eingeschlossen wurden, zeigte sich ein heterogenes Bild des Studiendesigns und der Erreger. So lässt sich auch hier nur eine qualitative Synthese der Ergebnisse der Studien formulieren.

Die Literaturrecherche ergab drei Fallberichte, die das Auftreten eines fulminanten Leberversagens mit Todesfolge im Rahmen einer Hepatitis, ausgelöst durch Herpes-simplex-Virus Typ 2, beschreiben. Die Indikation zur Thymektomie wurde in einem Fall aufgrund der Erkrankung Myasthenia gravis gestellt [216]; die Diagnosestellung der HSV-2-Hepatitis erfolgte hier zwei Tage nach Durchführung der Thymektomie. Die Autoren vermuten, dass die Thymektomie die Entstehung der Infektion begünstigt haben könnte. In einem weiteren Fall wurde die Thymektomie aufgrund einer Myasthenia gravis, welche mit einem Thymom assoziiert war, durchgeführt [218]. Das Zeitintervall zwischen Thymektomie und Diagnosestellung der Hepatitis belief sich bei diesem Patienten auf sechs Wochen. Die Autoren ziehen eine Assoziation zwischen Thymektomie und HSV-2-Hepatitis (unter immunsuppressiver Therapie mit 40 mg Prednison pro Tag) in Erwägung. Im dritten Fallbericht wurde der Patient aufgrund eines Thymoms thymektomiert und entwickelte drei Monate später ein fulminantes Leberversagen bei HSV-2-Hepatitis [71]. Der Patient erhielt täglich 30 mg Prednison und 100 mg Cyclophosphamid. Takebe et al. sehen in diesem Fallbericht die These unterstützt, dass Patienten mit Veränderungen des zellulären Immunsystems – beispielweise aufgrund

von Thymektomie – bei immunsuppressiver Therapie ein erhöhtes Risiko für eine disseminierte HSV-2-Infektion haben könnten.

Ein Fallbericht beschreibt das Auftreten einer aggressiven kavernösen Lungentuberkulose vier Jahre nach Durchführung einer Thymektomie aufgrund eines Lipothymoms [214]. Der Autor argumentiert, dass das Auftreten der Infektion im Zusammenhang mit der Thymektomie zufällig erfolgt, oder aber auf eine verminderte zelluläre Immunität aufgrund der Thymektomie zurückzuführen sein könnte.

Ebenfalls ein Fallbericht dokumentiert die Erkrankung eines Patienten an progressiver multifokaler Leukenzephalopathie ausgelöst durch das JC-Virus zwei Monate nach Thymektomie aufgrund von Myasthenia gravis bei täglicher immunsuppressiver Therapie mit 75 mg Prednison und 150 mg Azathioprin [217]. Die Kombination aus immunsuppressiver Therapie und Thymektomie sehen die Autoren als Prädisposition für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie. Ein weiterer Fallbericht beschreibt das Auftreten einer Meningitis – ausgelöst durch den Erreger *Cryptococcus neoformans* – vier Jahre nach Durchführung einer Thymektomie aufgrund von Myasthenia gravis bei langjähriger immunsuppressiver Therapie mit Azathioprin [70]. Die Autoren vermuten, dass eine Thymektomie ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer Infektion durch *Cryptococcus neoformans* sein könnte.

Besonders zu erwähnen ist bei der Untersuchung des Zusammenhangs von Thymektomie und Infektionen die Studie von Ryniewicz et al. [68]. 28 Kinder mit Myasthenia gravis wurden ein bis neun Jahre nach Thymektomie beobachtet. Es konnte kein Anstieg der Inzidenz oder der Schwere von Infektionen festgestellt werden. Ein Kind verstarb jedoch nach der Verabreichung von Tetanusimpfstoff; ein weiteres Kind verstarb an einer purulenten Meningitis. Zur genauen Todesursache nach Impfung, beziehungsweise dem auslösenden Meningitiserreger, wurden keine Angaben gemacht. Die Autoren geben an, dass ein Zusammenhang mit der Thymektomie bei diesen Todesfällen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Studie von Krawczyk et al. [72] untersuchte elf Patienten bis zu zehn Jahre nach Thymektomie aufgrund eines Thymoms. Bei neun Patienten zeigten sich wiederkehrende Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes, welche von den Autoren nicht näher spezifiziert wurden. Prelog et al. [172] verglichen in einer Querschnittsstudie die Antikörperpersistenz und Seroprävalenz gegen das JC- und BK-Polyomavirus in thymektomierten Individuen und gesunden Kontrollen. Die Seroprävalenz und Aufrechterhaltung der durch Impfung induzierten Antikörper gegen das JC- und BK-Polyomavirus waren in thymektomierten

Individuen und in der Kontrollgruppe gleich. Die Thymektomierten wiesen jedoch eine andere Antikörperdynamik auf, was bei einigen Patienten auf eine verzögerte humorale Immunantwort hinweisen kann. Die Ergebnisse der Studie unterstützen die These, dass thymektomierte Individuen eine verzögerte Immunantwort auf Neoantigene aufweisen. In diesem Zusammenhang hervorzuheben sind auch Studien, welche die Reaktion auf Impfungen bei thymektomierten Patienten untersuchen. Zalmy et al. [77] kamen zu dem Ergebnis, dass thymektomierte Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verlangsamte primäre Immunantwort aufweisen. Festgestellt wurde dies bei der prospektiven Untersuchung thymektomierter Patienten bei Impfung gegen das FSME-Virus und der retrospektiven Untersuchung bei Patienten nach MMR-Impfung. Zudem hatten die durch FSME-Impfung induzierten IgG-Antikörper der Thymektomierten eine niedrigere Avidität. Von Barwick et al. [215] wurden vier thymektomierte Patienten beschrieben, die nach einer Gelbfieber-Impfung an einer Gelbfieber-Impfstoff-assoziierten viszerotropen Erkrankung litten. Diese vier Patienten entsprechen 17 Prozent aller bis dahin beschriebenen ($n = 23$) Fälle dieser Impfkomplication. Bei zwei Patienten war der Verlauf der Erkrankung tödlich. Die Autoren folgern, dass eine Thymektomie das Risiko für eine Gelbfieber-Impfstoff-assoziierte viszerotrope Erkrankung fördern könnte.

3.1.5.4 Ergebnissynthese der Studien zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems

Auch unter diesem Themenschwerpunkt findet sich eine große Vielfalt bei den Hauptaugenmerkern der Studien.

Drei Studien beinhalten die Darstellung des prozentualen Anteils des CD3+, CD4+ und CD8+ Zellkompartimentes innerhalb der Gesamtlymphozyten bei thymektomierten Patienten und bei nicht-thymektomierten Kontrollen. Diese drei Studien beinhalten nur Patientenkohorten, die aufgrund eines kongenitalen Herzfehlers thymektomiert wurden. Somit kann der Einfluss einer Erkrankung des Immunsystems auf die nun folgenden Ergebnisse ausgeschlossen werden. Die Studien berechneten die statistische Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Werten der Lymphozytensubgruppen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe mittels unterschiedlicher statistischer Tests. Um eine Vergleichbarkeit herzustellen, wurde in dieser Arbeit anhand der Roh-

daten aus den Studien mittels des ungepaarten t-Tests nochmals die statistische Signifikanz berechnet. Aus Einzeldaten der drei Studien wurde zudem der gewichtete Mittelwert für den prozentualen Anteil der CD3+, CD4+ und der CD8+ Zellen in der Interventions- und in der Kontrollgruppe berechnet.

Hinsichtlich des Prozentsatzes der CD3+ Zellen an den Gesamtlymphozyten zeigt sich bei Brearley et al. [179] ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen der thymektomierten Patientengruppe und der Kontrollgruppe, wobei die Thymektomierten geringere Werte aufweisen. Ebenfalls signifikante Ergebnisse ($p < 0,0225$), welche zeigen, dass der Prozentsatz der CD3+ Zellen in der thymektomierten Gruppe niedriger ist, liefert die Studie von Eysteinsdottir et al. [175]. Auch in der Studie von Wells et al. [171] sind signifikante Unterschiede ($p = 0,0001$) im CD3+ Zellkompartiment dokumentiert: Die Gruppe der Thymektomierten weist auch hier geringere Werte als die Kontrollgruppe auf. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 18 graphisch gegenübergestellt. Eine Auflistung der genauen Zahlenwerte, sowie relevanter Charakteristika der einzelnen Studien findet sich in Tabelle 38.

Das Alter der Kinder bei Thymektomie belief sich bei den drei Studien auf durchschnittlich 2,6 Monate (Eysteinsdottir et al.), $\leq 3,0$ Monate (Brearley et al.) und ≤ 30 Tage (Wells et al.). Bei Durchführung der Studie belief sich das mittlere Alter der Teilnehmer bei Eysteinsdottir et al. auf 10,1 Jahre. Der Follow-up-Zeitraum betrug bei Brearley et al. drei Monate bis drei Jahre nach Thymektomie und bei Wells et al. bis zu ein Jahr nach Thymektomie.

Aus diesen soeben beschriebenen Studien wurde der gewichtete Mittelwert des Prozentsatzes der CD3+ Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl errechnet. Er beläuft sich bei den thymektomierten Individuen auf 52,7 Prozent mit einer Standardabweichung von $\pm 4,7$ Prozent und in der Kontrollgruppe auf 69,0 Prozent mit einer Standardabweichung von $\pm 2,97$ Prozent. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von $p = 0,0001$ statistisch hoch signifikant. Dieses Ergebnis ist in Abbildung 21 graphisch verdeutlicht. Bei der Betrachtung des Unterschiedes des Prozentsatzes der CD4+ Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl zeigt sich bei Brearley et al. wiederum ein hoch signifikant ($p = 0,0007$) geringerer Prozentsatz an CD4+ Zellen bei thymektomierten Individuen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Ergebnisse von Eysteinsdottir et al. sind hinsichtlich des CD4+ Prozentsatzes statistisch signifikant ($p = 0,005$) und zeigen ebenfalls geringere Werte in der thymektomierten Gruppe. Beim Vergleich des CD4+ Anteils bei Wells et al. liegt bei den thymektomierten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe

ein statistisch hoch signifikanter ($p = 0,0001$) Unterschied vor. Auch hier ist der Anteil der CD4+ Zellen bei den thymektomierten Individuen geringer. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 19 dargestellt. Die Details dieser Studien lassen sich wiederum Tabelle 38 entnehmen.

Bei der Errechnung des gewichteten Mittelwertes des prozentualen Anteils der CD4+ Zellen aus diesen drei Studien ergab sich für das thymektomierte Patientenkollektiv ein Wert von 31,8 Prozent mit einer Standardabweichung von $\pm 2,1$ Prozent. Die Kontrollgruppe wies im Gesamten jedoch einen Mittelwert von 42,6 Prozent mit einer Standardabweichung von $\pm 5,1$ Prozent auf. Die Differenz der gewichteten Mittelwerte ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,0001$) Diese Ergebnisse sind in Abbildung 21 graphisch dargestellt.

Auch der Prozentsatz der CD8+ Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl ist bei Brearley et al. in der thymektomierten Gruppe hoch signifikant ($p = 0,0001$) geringer als in der Kontrollgruppe. Bei Eysteinsdottir et al. zeigt sich hier jedoch kein signifikanter Unterschied. Wells et al. wiederum konnten eine hoch signifikante ($p = 0,0006$) Differenz nachweisen. Auch hier ist der Anteil der CD8+ Zellen in der thymektomierten Kohorte geringer als in der Kontrollgruppe. Die genauen Werte hierzu finden sich wiederum in Tabelle 38. Eine graphische Gegenüberstellung dieser Ergebnisse bietet Abbildung 20.

Die Berechnung des gewichteten Mittelwertes des Prozentsatzes der CD8+ Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl ergab bei den thymektomierten Individuen einen Wert von 19 Prozent mit einer Standardabweichung von $\pm 5,19$ Prozent. Bei der Kontrollgruppe errechnete sich ein gewichteter Mittelwert von 25,6 Prozent mit einer Standardabweichung von $\pm 4,68$ Prozent. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen zeigt, dass die Gruppe der Thymektomierten einen statistisch hoch signifikant ($p = 0,0001$) geringeren Prozentsatz von CD8+ Zellen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweist. Dieses Ergebnis findet sich auch in Abbildung 21.

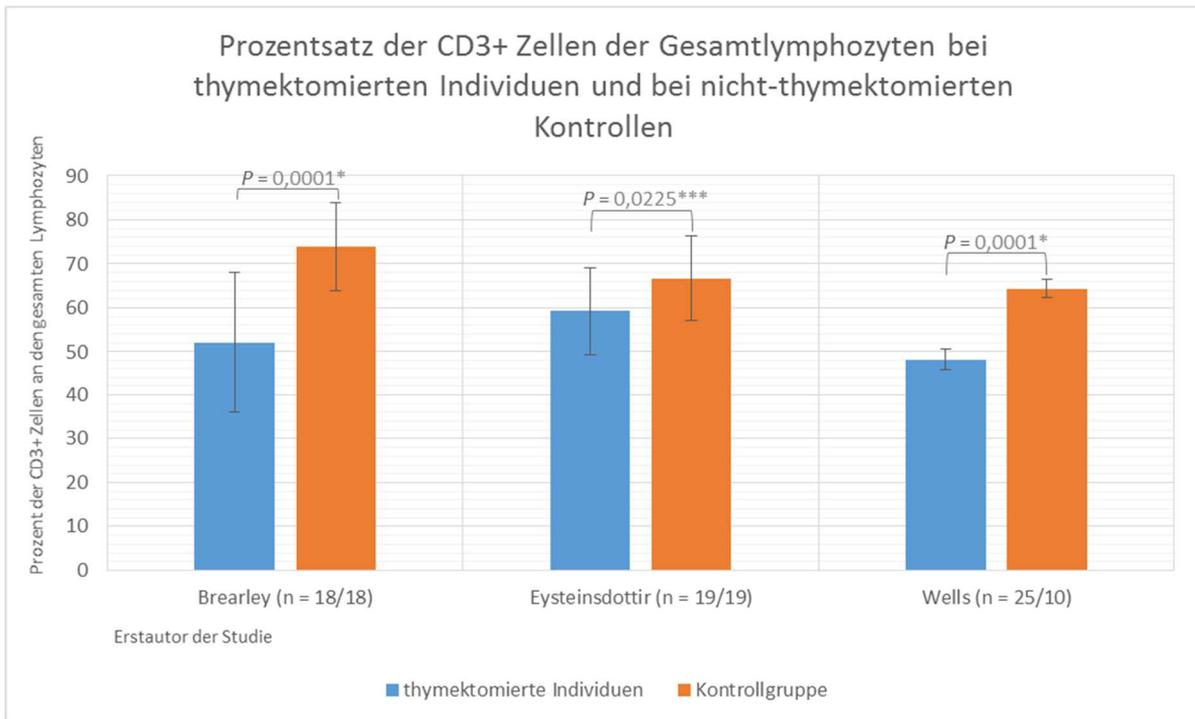


Abbildung 18: Prozentsatz der CD3+ Zellen an den Gesamtlymphozyten bei thymektomierten und bei nicht-thymektomierten Individuen

* statistisch hochsignifikant; *** statistisch signifikant; (n = Interventionsgruppe/Kontrollgruppe)

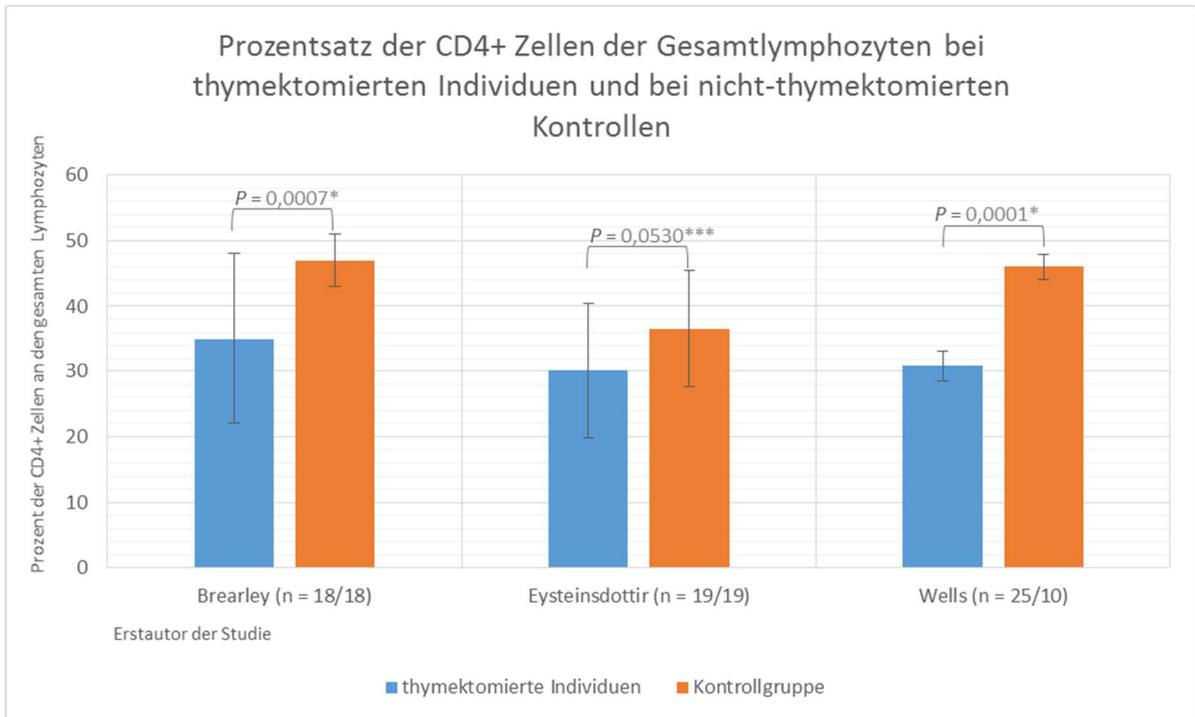


Abbildung 19: Prozentsatz der CD4+ Zellen an den Gesamtlymphozyten bei thymektomierten und bei nicht-thymektomierten Individuen

* statistisch hochsignifikant; *** statistisch signifikant; (n = Interventionsgruppe/Kontrollgruppe)

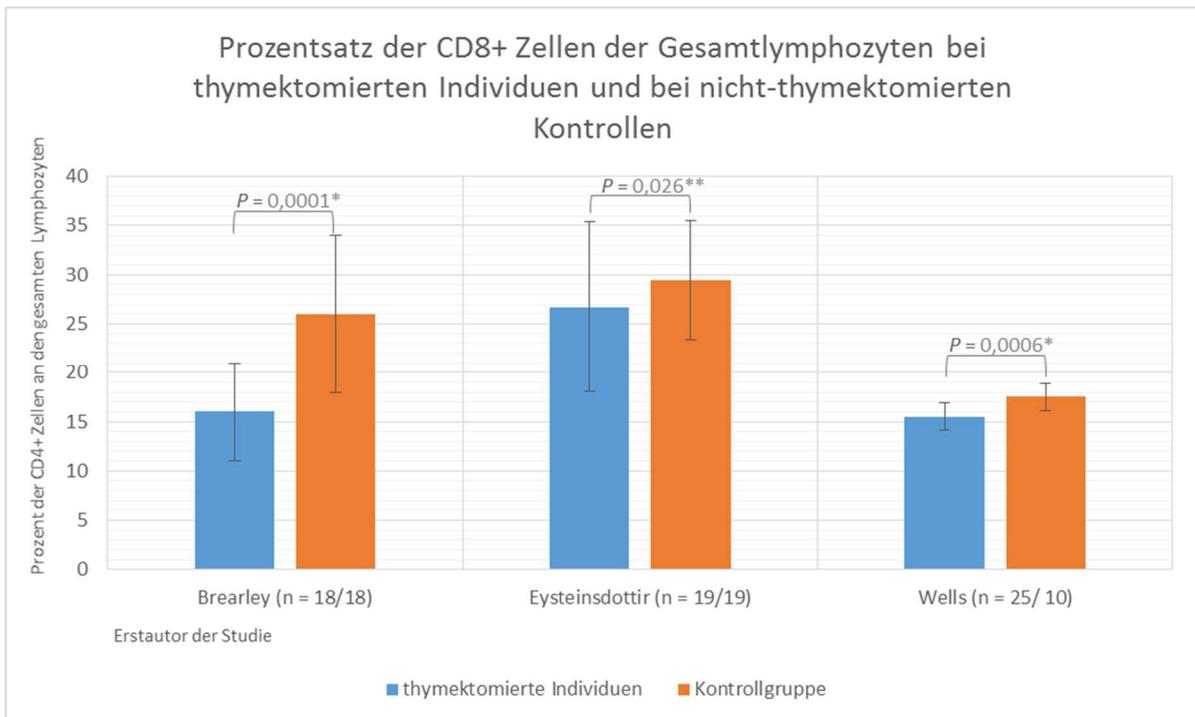


Abbildung 20: Prozentsatz der CD8+ Zellen an den Gesamtlymphozyten bei thymektomierten und bei nicht-thymektomierten Individuen

* statistisch hochsignifikant; ** statistisch nicht signifikant; (n = Interventionsgruppe/Kontrollgruppe)

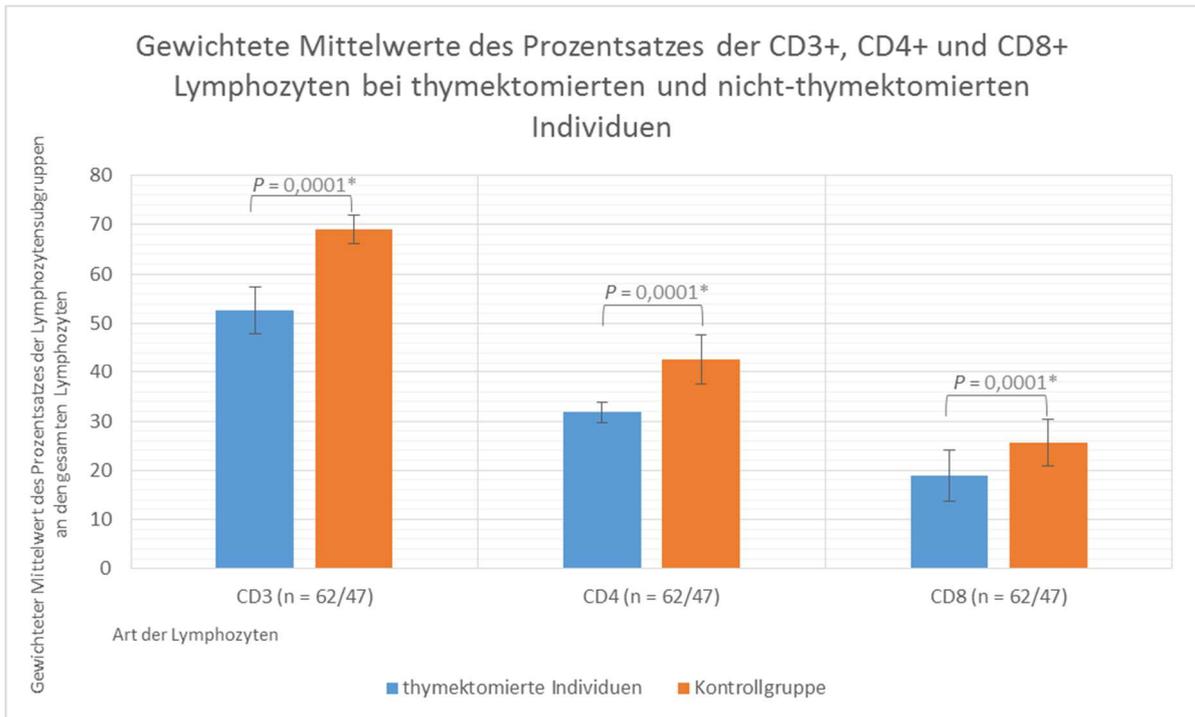


Abbildung 21: gewichtete Mittelwerte des Prozentsatzes der CD3+, CD4+ und CD8+ Lymphozyten

* statistisch hochsignifikant; (n = Interventionsgruppe/Kontrollgruppe)

Tabelle 38: Details der Studien für die Berechnung des gewichteten Mittelwertes der Lymphozytensubpopulationen

Autor/Referenz	Werte der Lymphozytengruppen in der Thymektomie-Gruppe	Werte der Lymphozytengruppen in der Kontrollgruppe	Gesamtzahl der Interventionsgruppe/Gesamtzahl der Kontrollgruppe	Alter der Patienten bei Thymektomie	Zeitpunkt der Bestimmung der Lymphozytensubgruppen	Grund für die Thymektomie	Kommentare
Brearley [179]	CD3+: 52 ± 16 %; CD4+: 35 ± 13 %; CD8+: 16 ± 5 %	CD3+: 74 ± 10 %; CD4+: 47 ± 4 %; CD8+: 26 ± 8 %	18/18	Mittelwert: 23,7 ± 21 Lebenstage	Untersuchung zwischen neun Monaten und drei Jahren nach Thymektomie	Kongenitale Herzchirurgie	Wert in x 10 hoch 9 pro Liter; Prozentsatz der Lymphozytensubgruppen an den Gesamtlymphozyten
Eysteinsdottir [175]	CD3+: 59,26 ± 9,85 %; CD4+: 30,14 ± 10,26 %; CD8+: 26,70 ± 8,66 %	CD3+: 66,74 ± 9,49 %; CD4+: 36,55 ± 8,87 %; CD8+: 29,47 ± 6,05 %	19/19	Durchschnittliches Alter: 2,6 Lebensmonate	Durchschnittliches Alter: 10,1 Jahre	Kongenitale Herzchirurgie	Wert in x 10 hoch 9 pro Liter; Prozentsatz der Lymphozytensubgruppen an den Gesamtlymphozyten
Wells [171]	CD3+: 48,2 ± 2,5 %; CD4+: 30,8 ± 2,4 %; CD8+: 15,5 ± 1,4 %	CD3+: 64,4 ± 2,1 %; CD4+: 46 ± 1,9 %; CD8+: 17,5 ± 1,4 %	25/10	Jünger als 30 Lebensstage	Untersuchungen innerhalb des ersten Jahres nach Thymektomie	Kongenitale Herzchirurgie	Prozentsatz der Lymphozytensubgruppen an den Gesamtlymphozyten

Einige Studien, welche unter dem Schwerpunkt *Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems* bearbeitet wurden, beinhalten Ergebnisse, welche zwar aufgrund der Heterogenität nicht in einer statistischen Synthese zusammengefasst werden können, aber dennoch gesondert hervorzuheben sind.

Madhok et al. [173] bestimmten die Zahl der TRECs (T-cell receptor excision circles) – als Marker für die T-Zell-Emigration aus dem Thymus [258] – bei Kindern mit einem herzchirurgischen Eingriff, vor und nach der partiellen Thymektomie. Nach der partiellen Entfernung des Thymus wurden im Vergleich zu vor der Operation signifikant ($p = 0,014$) erniedrigte TREC-Level festgestellt. Die genauen Werte, sowie weitere Details der Studie sind Tabelle 39 zu entnehmen.

Auch in der Studie von Mancebo et al. [178] zeigten sich bei thymektomierten Kindern nach kongenitaler Herzchirurgie signifikant ($p < 0,01$) verminderte TREC-Level im Vergleich zu gesunden Kontrollen und im Vergleich der Level vor und nach der Thymektomie. Weiterhin kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass in der thymektomierten Gruppe der Prozentsatz und die absolute Anzahl der naiven (CD45RA+CCR7+CD27+ Phänotyp) CD4+ und CD8+ Zellen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant ($p = 0,0004$ und $p = 0,0007$) vermindert war. Diese Daten sind ebenfalls in Tabelle 39 zu finden.

Krawczyk et al. [72] stellten bei erwachsenen Patienten, welche aufgrund eines Thymoms thymektomiert wurden, auch eine signifikante ($p < 0,05$) Verminderung der naiven (CD25RA Phänotyp) CD4+ Zellen im Vergleich zur gesunden Kontrolle fest. Der Prozentsatz der CD3+ Zellen war hier in der thymektomierten Gruppe signifikant ($p < 0,01$) erhöht. Der Prozentsatz der CD4+ und CD8+ Zellen war wiederum bei den thymektomierten Individuen signifikant ($p < 0,005$ und $p < 0,01$) erniedrigt. Auch diese Werte finden sich detailliert in Tabelle 39.

Tabelle 39: Details der Studien von Madhok et al., Mancebo et al. und Krawczyk et al.

Autor/Referenz	Werte der Lymphozytengruppen in der Thymektomiegruppe	Werte der Lymphozytengruppen in der Kontrollgruppe	Gesamtzahl Interventionsgruppe/Gesamtzahl Kontrollgruppe	Alter der Patienten	Grund für die Thymektomie	Kommentar
Madhok [173]	TREC-Anzahl vor partieller Thymektomie: 4716 ± 9271 pro Millionen PBMCs	TREC-Anzahl nach partieller Thymektomie: 33157 ± 8479 pro Millionen PBMCs	24/keine Kontrollgruppe	Bei Studieneintritt: Mittelwert: 4 ± 3,8 Jahre	Kongenitale Herzchirurgie	Signifikante Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (p= 0,014)
Mancebo [178]	Naive CD8+: 21,2 ± 9,7 %; 55,4 ± 26,8 /µl; naive CD4+: 17,4 ± 8,3 %; 79,7 ± 51,2 /µl	Naive CD8+: 57,9 ± 16,4 %; 391,5 ± 236,5 /µl; naive CD4+: 51,8 ± 11,4; 597,9 ± 345,4/µl	23/105	Bei Thymektomie: weniger als 30 Lebensstage	Kongenitale Herzchirurgie	Definition naive Zellen: (CD45RA+CCR7+CD27+); signifikante Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe: naive CD4+ (p = 0,0004); naive CD8+: (p= 0,0007)
Krawczyk [72]	CD3+:77,79 ± 12,22 %; CD4+: 37,44 ± 9,34 %; CD8+: 41,38 ± 8,57 %; CD4+CD25RA mit MG: 43,56 ± 10,91 %; CD4+CD25RA ohne MG: 32,55 ± 14,29 %; CD8+CD45RA mit MG: 86,32 ± 7,64 %; CD8+CD45RA ohne MG: 76,06 ± 9,15 %	CD3+: 67,52 ± 7,69 %; CD4+: 41,10 ± 7,60 %; CD8+: 32,08 ± 7,48 %; CD4+CD25RA: 53,02 ± 15,91 %; CD8+CD25RA: 81,30 ± 9,92 %	11/25	Mittelwert: 56,5 ± 15,5 Jahre bei Studieneintritt; 60,4 ± 35,2 Monate nach Thymektomie	Thymom mit oder ohne Myasthenia gravis (MG)	Definition naive Zellen: CD25RA; CD3+ Zellen: signifikant höher (p < 0,01) bei Thymektomierten als in Kontrolle; naive CD4+ Zellen signifikant niedriger in Interventionsgruppe (p < 0,05)

Abkürzungen: TREC: T cell receptor excision circles, PBMCs: mononukleäre Zellen des peripheren Blutes; MG: Myasthenia gravis

An dieser Stelle hervorzuheben sind auch die folgenden Studien:

Sauce et al. [177] untersuchten junge Erwachsene, die in frühesten Kindheit thymektomiert worden sind. Die Autoren sehen anhand verschiedener Ergebnisse eine Evidenz, dass die Thymektomie eine vorzeitige Immunalterung induziert. So zeigten die thymektomierten Individuen eine signifikante ($p < 0,05$) Verminderung der absoluten Zahl der CD4+ und CD8+ Zellen im Vergleich zu einer nicht-thymektomierten Kontrollgruppe. Eine signifikante ($p < 0,0005$) Reduktion war auch bei den naiven CD4+ und CD8+ Zellen (CD45RA+CCR7+CD27+ Phänotyp) in der thymektomierten Gruppe zu finden. Eine Untergruppe der thymektomierten Individuen zeigte eine Verteilung der T-Zell-Kompartimente, die für Menschen älter als 75 Jahre charakteristisch ist. Festzustellen war außerdem eine positive Korrelation zwischen thymektomierten Individuen mit starken Abweichungen in den T-Zell-Kompartimenten und einer hohen Prävalenz der Seropositivität für das humane Cytomegalievirus. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen einer verminderten Thymusfunktion und einer starken CMV-spezifischen T-Zell-Antwort.

Halnon et al. [176] zeigten, dass die Erhaltung der Homöostase der naiven Populationen der CD4+ Zellen und der regulatorischen T-Zellen zumindest teilweise auf eine erhaltene Thymusfunktion zurückzuführen ist. Naive regulatorische T-Zellen (CD4+CD25+Foxp3+ Phänotyp) und naive CD4+ Zellen (CD27+CD45RA+ Phänotyp) waren in Individuen mit niedrigen TREC-Konzentrationen vor Thymektomie als Marker der Thymusfunktion im Vergleich zu nicht-thymektomierten Individuen signifikant ($p < 0,03$) erniedrigt. Die Verminderung sowohl der naiven regulatorischen T-Zellen als auch der naiven CD4+ Zellen lässt die Autoren die Ursache dessen in der verminderten Thymusfunktion vermuten.

In einer anderen Studie kommen Halnon et al. [180] bei der Untersuchung von thymektomierten Kindern zu dem Ergebnis, dass die Thymektomie für eine signifikante ($p < 0,0001$) Verminderung von TREC-Konzentrationen – verglichen mit nicht-thymektomierten Individuen – verantwortlich ist. Des Weiteren stellten die Autoren in dieser Studie fest, dass die Anzahl und der Prozentsatz der CD4+, CD8+ und naiven CD4+ Zellen in thymektomierten Individuen im Vergleich zu nicht-operierten Individuen erniedrigt war.

Cao et al. [134] konnten in ihrer Studie an (aufgrund von kongenitaler Herzerkrankung) thymektomierten Kindern keine signifikanten Unterschiede in den CD3+, CD4+ und CD8+ Zellkompartimenten feststellen. Die Autoren stellen jedoch eine signifikante (p

< 0,01) Verminderung der TREC-Konzentration bei subtotal thymektomierten Individuen 12 Monate nach Operation im Vergleich zu einem Monat nach der Operation, fest.

Weitere Details zu allen in diesem Kapitel beschriebenen Studien finden sich innerhalb der Datenextraktionstabelle in Tabelle 68 im Anhang dieser Arbeit.

3.1.6 Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien

Alle in die Datenextraktionstabellen aufgenommenen Humanstudien wurden anhand der in Kapitel 2.3.6 dargestellten Qualitätskriterien auf ihre interne Qualität überprüft. Eine tabellarische Auflistung aller Studien findet sich in Anhang in Tabelle 60 bis Tabelle 64.

Eine eigene Darstellung der Qualität der Studien, welche innerhalb der Ergebnissynthese für die Erstellung von Diagrammen, Tabellen oder zur Errechnung von Mittelwerten verwendet wurden, folgt nun. Die Bewertung der Studien, welche für die Untersuchung des Zeitintervalls zwischen Thymektomie und Diagnosestellung eines SLE verwendet wurden, findet sich in Tabelle 40 und Tabelle 41. In 57 Prozent der Fallberichte können acht der zehn Qualitätskriterien mit *Ja* beantwortet werden. Bei 28 Prozent sind neun von zehn Kriterien positiv zu bewerten und bei 14 Prozent der Fallberichte sind sieben der zehn Qualitätskriterien positiv. Bei keinem Fallbericht konnten alle Kriterien mit *Ja* beantwortet werden.

Die interne Qualitätsbewertung der drei Kohortenstudien, welche in der Ergebnissynthese des Teilgebietes *Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems* durch die Berechnung des gewichteten Mittelwertes der Kompartimente der CD3+, CD4+ und CD8+ Lymphozyten näher untersucht wurden, findet sich in Tabelle 42. Auch die Bewertung der internen Studienqualität der Studien deren Ergebnisse in Tabelle 39 dargestellt sind finden sich dort.

Tabelle 40: Bewertung der Qualität der Fallserie zu Thyrektomie und systemischem Lupus erythematoses

Autor/Referenz	Berücksichtigt das Design oder die Analyse wichtige Störfaktoren oder modulierende Faktoren durch Anpassung, Stratifizierung oder multivariable Analyse?	Haben die Forscher jegliche Auswirkung einer nebenläufigen Intervention oder unbeabsichtigten Exposition, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, berücksichtigt?	Wenn der Verlust von Studienteilnehmern vorkam, wurde mit den fehlenden Daten angemessen umgegangen?	Wurde die Exposition mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich durchgeführt?	Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Wurden Störfaktoren mit zuverlässigen Methoden bestimmt und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Wurden potentielle Endpunkte von den Forschern vorgegeben? Wurde über alle vorgegebenen Endpunkte berichtet?
Mevorach [196]	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Nein	definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)

Tabelle 41: Bewertung der Qualität der Fallberichte zu Thyrektomie und systemischem Lupus erythematoses

Autor/Referenz	Beschreibung der demographischen Informationen über den Patienten	Beschreibung der Hauptsymptome des Patienten	Beschreibung der Familien-, Medikamenten- und psychosozialen Anamnese des Patienten	Beschreibung der relevanten Befunde der körperlichen Untersuchung	Beschreibung wichtiger Daten und Zeitpunkte des Falles	Beschreibung diagnostischer Methoden	Beschreibung der Art der Intervention	Beschreibung einer Zusammenfassung des klinischen Verlaufs und aller Nachuntersuchungen	Beschreibung der Stärken und Schwächen des Fallberichts	Beschreibung der Begründung für die Schlussfolgerungen aus dem Fallbericht
Laukaitis [186]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Park [209]	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
O'Sullivan [188]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Omar [198]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Lee [202]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Grinlinton [204]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Zonana [207]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Zusammenfassung	Ja: 7/7 (100%)	Ja: 7/7 (100%)	Ja: 5/7 (71%) Nein: 2/7 (29%)	Ja: 6/7 (86%) Nein: 1/7 (14%)	Ja: 7/7 (100%)	Ja: 7/7 (100%)	Ja: 6/7 (86%) Nein: 1/7 (14%)	Ja: 4/7 (57%) Nein: 3/7 (43%)	Ja: 1/7 (14%) Nein: 6/7 (86%)	Ja: 7/7 (100%)

Tabelle 42: Bewertung der Qualität der Kohortenstudien zu Thymektomie und Veränderungen des CD3+, CD4+ und CD8+ Zellkompartiments

Autor/Referenz	Wurde die exponierte und nicht-exponierte Kohorte von der gleichen Population ausgesucht?	Kann man sich der Beurteilung der Exposition sicher sein?	Kann man sicher sein, dass der Endpunkt von Interesse nicht schon zu Beginn der Studie vorhanden war?	Erfolgte eine Zuordnung für alle mit dem Endpunkt verknüpften Variablen zwischen exponierter und nicht-exponierter Kohorte? Oder wurde die statistische Analyse dieser prognostischen Variablen angepasst?	Kann man der Erfassung der Anwesenheit oder Abwesenheit prognostischer Faktoren sicher sein?	Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	War das Follow-up der Kohorten angemessen?
Eysteinsdottir [175]	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Brearley [179]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Wells [171]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja
Madhok [173]	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung
Mancebo [178]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Krawczyk [72]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja
Zusammenfassung	Definitiv Ja: 1/6 (17%) vermutlich Ja: 5/6 (83%)	Definitiv Ja: 2/6 (33%) vermutlich Ja: 4/6 (67%)	Definitiv Ja: 6/6 (100%)	Definitiv Ja: 3/6 (50%) vermutlich Ja: 2/6 (33%) vermutlich Nein: 1/6 (17%)	Vermutlich Ja: 2/6 (33%) keine Beschreibung: 4/6 (67%)	Definitiv Ja: 3/6 (50%) vermutlich Ja: 3/6 (50%)	Definitiv Ja: 3/6 (50%) vermutlich Ja: 2/6 (33%) keine Beschreibung: 1/6 (17%)

3.1.7 Risiko der Verzerrung über die Studien hinweg

Systematische Fehler, sogenannte Bias, sollten bei einem systematischen Review beachtet werden, da sie das Ergebnis des Reviews beeinflussen können. Die Literaturrecherche und die Auswahl der Publikationen, welche für den Review relevant sind, bergen mehrere Biasquellen. Zum einen ist der Sprachbias zu berücksichtigen, welcher beispielweise entstehen kann, wenn der Reviewer lediglich Studien in einer Sprache bearbeitet. Es ist bekannt, dass Publikationen mit positiven Ergebnissen in bekannten Journals in englischer Sprache veröffentlicht werden, während Studien mit negativen oder nicht signifikanten Ergebnissen in der Landessprache des jeweiligen Autors in unbekannteren Zeitschriften veröffentlicht werden [259, 260]. In der hier vorliegenden Arbeit wurde versucht, den Sprachbias zu vermeiden, indem neben englischsprachiger auch deutschsprachige Literatur eingeschlossen wurde. Ein Einfluss des Sprachbias auf die Ergebnisse dieses Reviews lässt sich daher nicht völlig ausschließen.

Eine weitere Biasform, welche bei der Erstellung eines systematischen Reviews berücksichtigt werden sollte, ist die Mehrfachpublikationsbias. Diese Biasform besagt, dass Studien mit signifikanten Ergebnissen mit hoher Wahrscheinlichkeit in mehreren Fachzeitschriften veröffentlicht werden [261]. Werden solche Mehrfachpublikationen innerhalb eines systematischen Reviews jedoch als einzelne Studien gewichtet, können die Ergebnisse verzerrt werden. Zur Vermeidung dieser Fehlerquelle wurde bei der Literaturrecherche dieses Reviews das Programm EndNote X7.0.2 der Firma Thomson Reuters verwendet, um doppelte Studien zu identifizieren. Ferner wurde die eingeschlossene Literatur per Hand nach mehrfach vorhandenen Publikationen durchsucht. Die so identifizierte Zahl der doppelt vorhandenen Studien lässt sich auch in Abbildung 7 nachvollziehen. So lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die Ergebnisse dieses Reviews vermutlich nicht durch Mehrfachpublikationsbias verzerrt sind.

Eine weitere zu berücksichtigende Biasform ist der Publikationsbias. Dieser besagt, dass Studien mit positiven Ergebnissen im Allgemeinen mit höherer Wahrscheinlichkeit publiziert werden, während Studien mit wenig signifikanten oder negativen Ergebnissen oft nicht veröffentlicht werden [259-261]. Beschränkt man sich bei der Literatursuche für ein systematisches Review also ausschließlich auf bereits publizierte Litera-

tur, kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Eine Möglichkeit den Publikationsbias auszuschließen oder zumindest aufzudecken, ist die Erstellung eines sogenannten Funnel-Plot-Diagramms, bei dem das Effektmaß gegen die Größe der Studie aufgetragen wird [262]. Da in diesem Review aufgrund der starken Heterogenität der Studien kein einheitliches Effektmaß angewendet werden konnte, ist es auch nicht möglich, einen Funnel-Plot zu erstellen. Da unveröffentlichte Studien nicht in das Review eingeschlossen wurden, ist ein Einfluss des Publikationsbias nicht auszuschließen.

3.2 Ergebnisse des Reviews Antikörperavidität

Nach der Darstellung der Ergebnisse des Reviews zu Thymektomie und deren Auswirkungen auf Autoimmunität, Tumorgenese und Infektionen, folgen nun die Ergebnisse zum Review Antikörperavidität.

3.2.1 Auswahl der Studien

Die in Kapitel 2.4.3 erläuterte Suchstrategie in den Datenbanken Medline/PubMed und Cochrane Library ergab 1998 Treffer. Von diesen Treffern wurden Titel und, soweit vorhanden, Abstract anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Daraufhin wurden 1636 Studien ausgeschlossen. Die zusätzliche Literatursuche in den Referenzangaben ergab 16 weitere Treffer. Insgesamt kamen so 362 Studien in die engere Auswahl. Nach Entfernung von Duplikaten durch das Programm EndNote X7.0.2 sowie per Hand, ergab sich eine Anzahl von 176 Studien, von welchen die Volltexte gelesen wurden. Dabei erfolgte der begründete Ausschluss, basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien, von 22 Studien. Somit wurden 154 Studien zur Erstellung der Datenextraktionstabellen verwendet. Ein Flussdiagramm, welches einen Überblick über den Vorgang der Studienselektion bildet, findet sich in Abbildung 22. Bei den 22 anhand des Volltextes ausgeschlossenen Studien lag die Begründung in 15 Fällen darin, dass sie nicht dem zuvor festgelegten Endpunkt entsprachen. Weitere sieben Fälle konnten aufgrund des Studiendesigns nicht eingeschlossen werden. Eine tabellarische Auflistung der ausgeschlossenen Literatur befindet sich im Anhang in Tabelle 59.

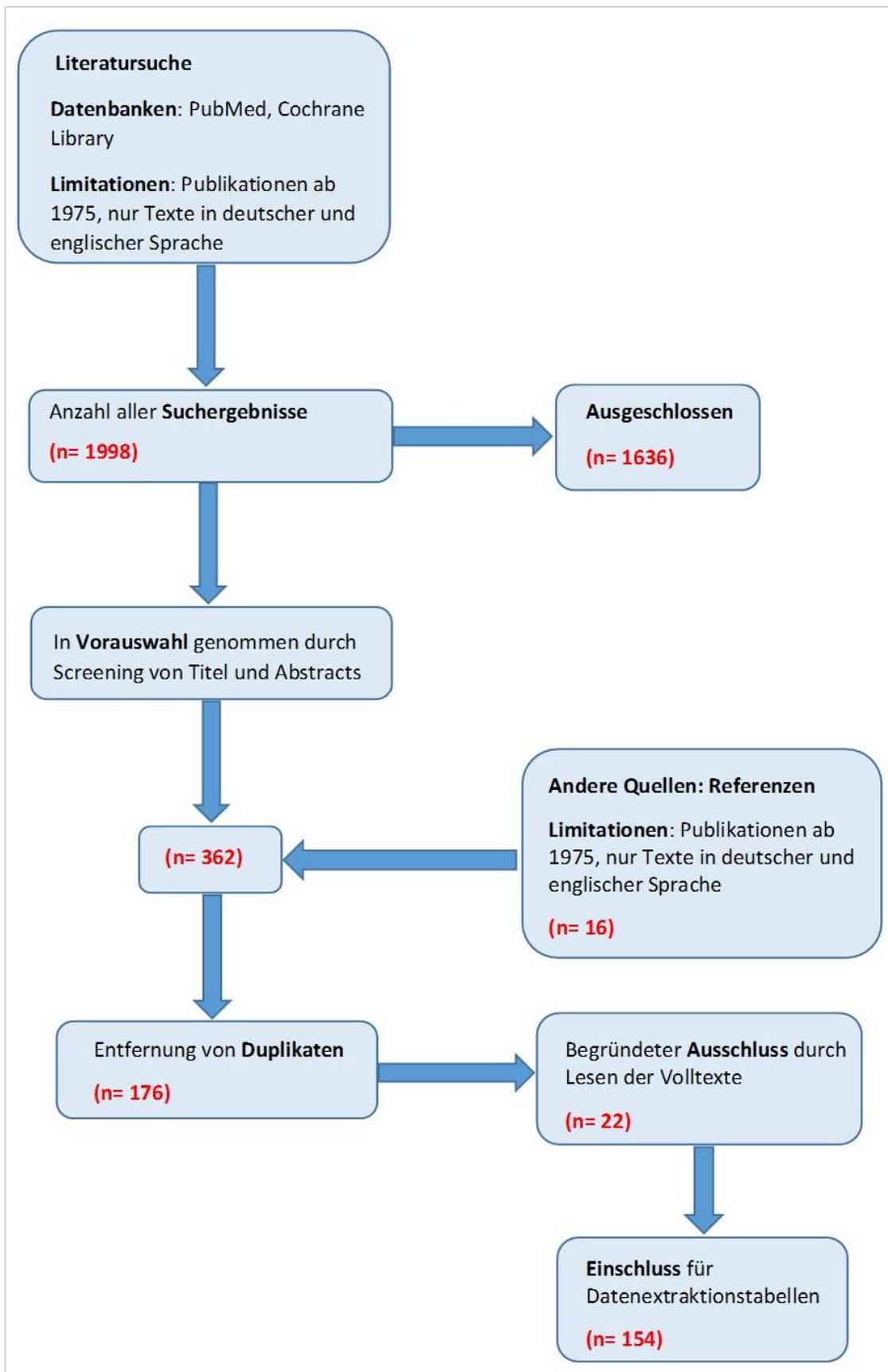


Abbildung 22: Flussdiagramm zur Studienselektion des Reviews zu Antikörperavidität

3.2.2 Studienmerkmale

Unter den 154 eingeschlossenen Studien fanden sich 23 Studien zum Themengebiet *Infektion mit Bakterien, Parasiten oder Pilzen*, 23 Studien zu *Impfung* und 108 Studien zu *Infektion mit Viren*. Eine Übersicht über die Verteilung der Themengebiete innerhalb der Gesamtzahl der eingeschlossenen Studien liefert Abbildung 23.

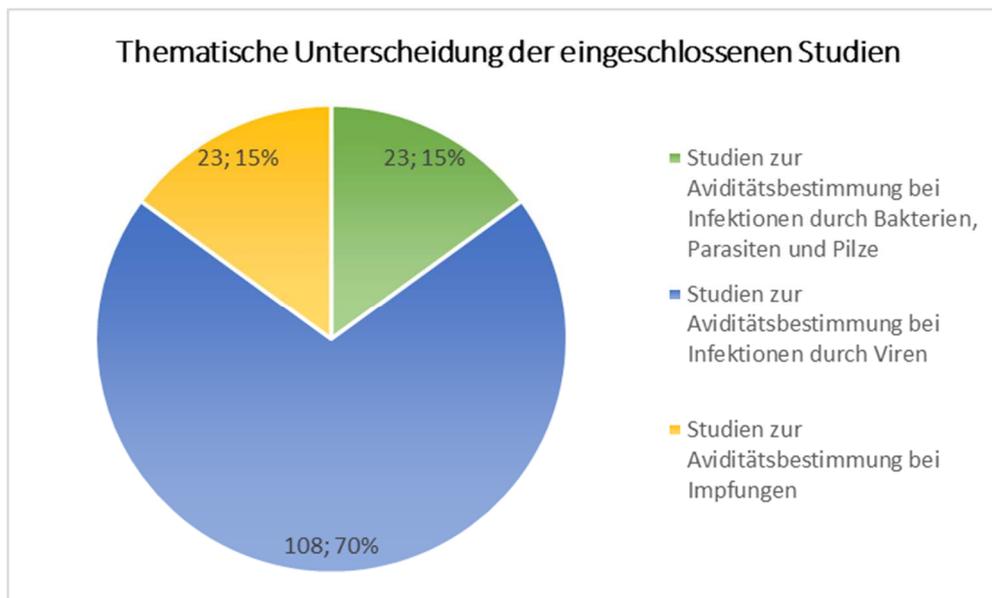


Abbildung 23: Verteilung der unterschiedlichen Themengebiete innerhalb der eingeschlossenen Studien des Reviews Antikörperavidität; (Gesamtzahl der Studien: $n = 154$)

Bei der Untersuchung der Methoden zur Bestimmung der Antikörperavidität ergab sich, dass einige Studien mehrere Methoden verwendeten, weshalb sich bei der Untersuchung der Methodik eine Gesamtzahl von 166 Methoden bei 154 untersuchten Studien ergab. Ein Vergleich der unterschiedlichen Arten der Bestimmung der Antikörperavidität führt zu dem Ergebnis, dass die Methode des ELISA mit dem Dissoziationsreagenz Urea mit 56 Prozent ($n = 93$) am häufigsten verwendet wurde. Als zweithäufigste Methode wurde mit neun Prozent ($n = 15$) das Dissoziationsreagenz Thio-cyanat verwendet. Eine genaue Darstellung aller Methoden sowie deren Häufigkeit findet sich in Abbildung 24.

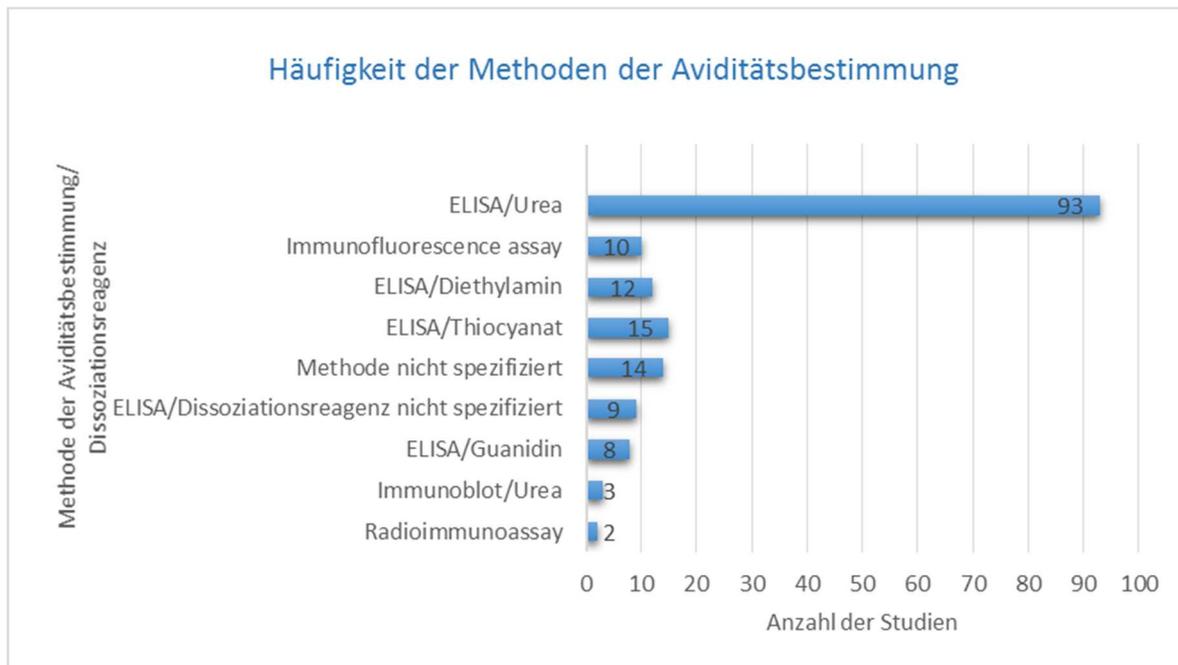


Abbildung 24: Verteilung der Häufigkeit der verschiedenen Methoden zur Aviditätsbestimmung

Untersucht man die eingeschlossenen Studien unter dem Aspekt der Antikörperklassen, welche zur Aviditätsbestimmung verwendet wurden, zeigt sich deutlich, dass die Subklasse IgG mit 94,6 Prozent (n = 141) am häufigsten untersucht wurde. Weit weniger häufig wurde die Avidität der Antikörperklassen IgM, IgA und IgE bestimmt. Eine Übersicht über die Häufigkeit der Aviditätsbestimmung der Antikörperklassen bietet Tabelle 43.

Tabelle 43: Häufigkeit der Antikörperklassen

Antikörperklasse	IgG	IgM	IgA	IgE
Anzahl der Aviditätsbestimmungen in den untersuchten Studien	141	4	3	1

3.2.2.1 Merkmale der Studien zur Aviditätsbestimmung bei Infektionen durch Bakterien, Parasiten oder Pilze

Bei 15 unter diesem Themengebiet zusammengefassten Studien handelt es sich um Kohortenstudien ohne Kontrollgruppe mit dem Evidenzlevel III (65 %), acht Studien sind Kohortenstudien mit Kontrollgruppe mit dem Evidenzlevel II (35 %). Diese Verteilung ist in Tabelle 44 verdeutlicht.

Tabelle 44: Verteilung der Evidenzlevel der Aviditätsstudien zu Infektionen durch Bakterien, Parasiten oder Pilze

Evidenzlevel	Anzahl der Studien
Evidenzlevel II (Kohortenstudie mit Kontrollgruppe)	15
Evidenzlevel III (Kohortenstudie ohne Kontrollgruppe)	8

Die Erreger, welche die Infektionen hervorgerufen haben, in deren Verlauf die Antikörperavidität bestimmt wurde, bilden ein heterogenes Bild. Das am häufigsten vorkommende Pathogen ist der Parasit *Toxoplasma gondii* mit 56,5 Prozent (n = 13) der Studien [95, 96, 111, 112, 263-271]. Des Weiteren wurden Studien mit Patienten mit Infektionen durch *Mycobacterium leprae* [272] und *Mycobacterium tuberculosis* [273], *Neisseria meningitidis* [274], *Pseudomonas aeruginosa* [91], *Helicobacter pylori* [90], *Borrelia burgdorferi* [275, 276], *Vibrio cholerae* [93], Streptokokken der Serogruppe A [92] und *Paracoccidioides brasiliensis* [97] bearbeitet. Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der zuvor genannten Erreger bietet Abbildung 25 .

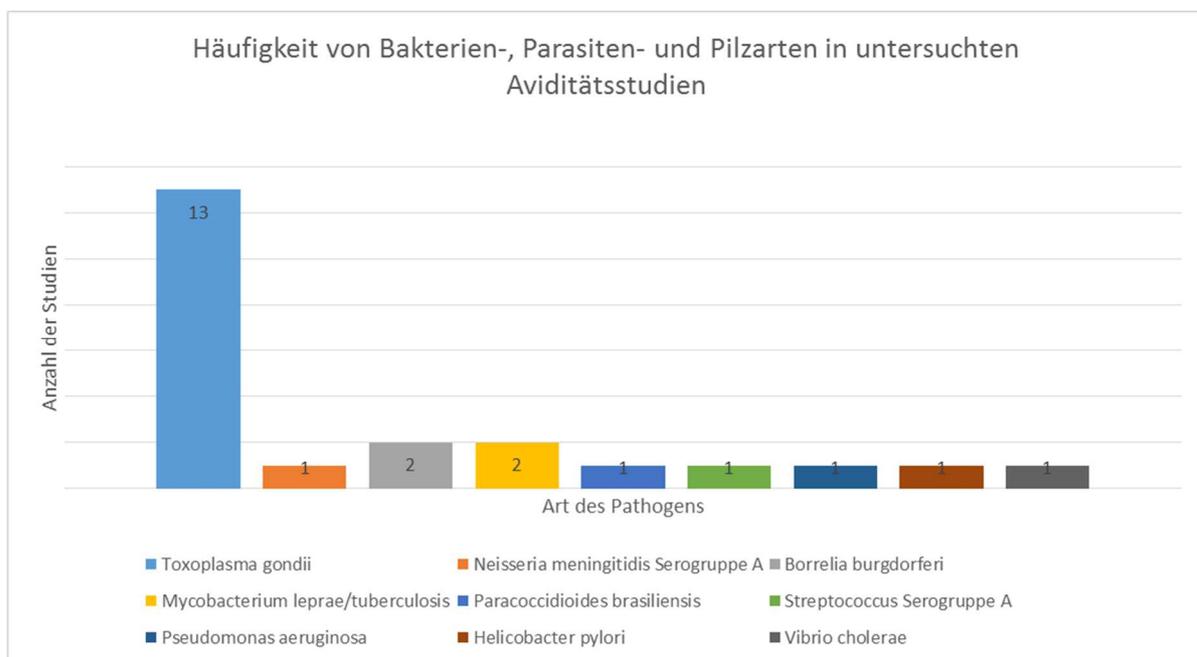


Abbildung 25: Verteilung der Häufigkeit der Erreger in den untersuchten Aviditätsstudien bei Infektionen durch Bakterien, Pilze oder Parasiten

In acht der 23 untersuchten Studien wurden Kontrollgruppen verwendet [92, 263, 264, 270, 272-274, 276]. Die gesamte Anzahl an untersuchten Patienten beläuft sich auf

2141. Davon sind 1251 Studienteilnehmer weiblich, 34 männlich und bei den restlichen 856 Individuen wurde das Geschlecht nicht angegeben. Sieben Studien untersuchten Kohorten von schwangeren Frauen (n= 1285). Eine Übersicht über die prozentuale Verteilung der Geschlechter innerhalb der Gesamtstudienpopulation bietet Abbildung 26.

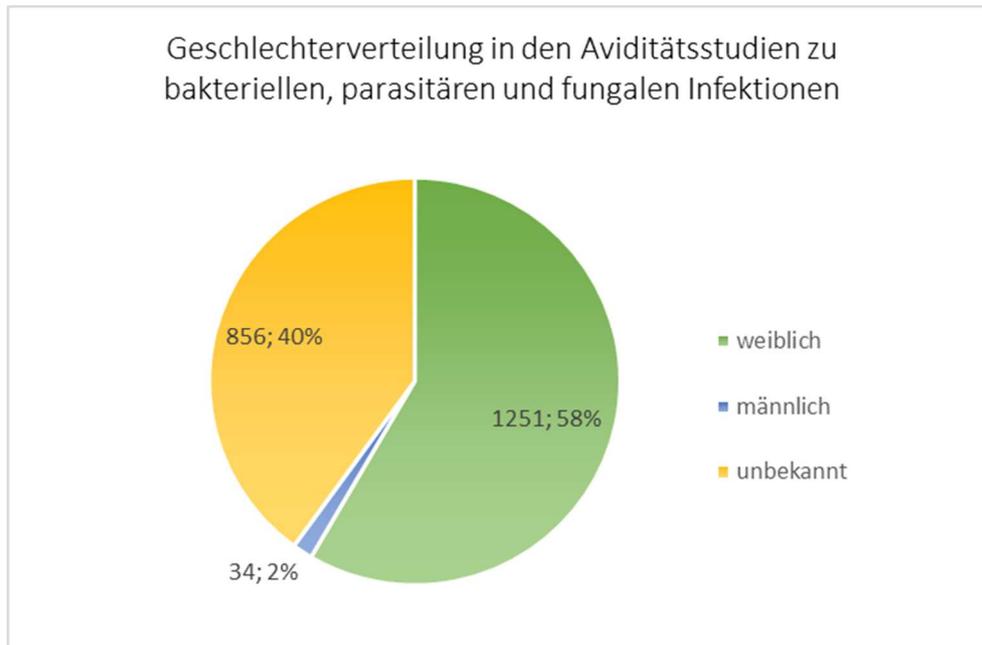


Abbildung 26: Prozentuale Verteilung der Geschlechter in den Aviditätsstudien zu bakteriellen, parasitären und fungalen Infektionen

3.2.2.2 Merkmale der Studien zur Aviditätsbestimmung bei Infektionen durch Viren

Insgesamt 108 Studien wurden zur Aviditätsbestimmung bei Infektionen durch Viren eingeschlossen. Davon sind 15 Studien (14 %) Kohortenstudien mit Kontrollgruppe mit dem Evidenzlevel II, 91 Studien (84 %) sind Kohortenstudien ohne Kontrollgruppe mit dem Evidenzlevel III, eine Studie (0,9 %) ist eine Querschnittsstudie mit dem Evidenzlevel III und zwei Studien (1,8 %) sind Fallberichte mit dem Evidenzlevel IV. Die Verteilung der Studien innerhalb der Evidenzlevel ist in Tabelle 45 dargestellt.

Tabelle 45: Verteilung der Evidenzlevel der Aviditätsstudien zu Infektion durch Viren

Evidenzlevel II (Kohortenstudie mit Kontrollgruppe)	15
Evidenzlevel III (Kohortenstudie ohne Kontrollgruppe; Querschnittsstudien)	92
Evidenzlevel IV (Fallbericht)	2

Auch hier ist die Art der untersuchten Pathogene sehr heterogen. Den größten Anteil machen 24 Studien aus – das entspricht einem Anteil von 22,2 Prozent – bei denen die Antikörperavidität bei Infektion mit dem humanen Cytomegalievirus (CMV) untersucht wurde [99, 114, 116-120, 123, 125, 277-291]. Das zweithäufigste Virus ist das Rubella-Virus mit 16 Studien [107-109, 113, 292-302]. Dies entspricht einem Anteil von 14,8 Prozent. An dritter Stelle steht das Humane Immunodefizienz-Virus (HIV) [100, 303-311] mit zehn Studien und damit einem Anteil von 10,8 Prozent. An vierter Stelle steht das Epstein-Barr-Virus mit neun Studien [312-319], gefolgt vom Hepatitis-C-Virus [124, 320-326] mit acht Studien. Das Dengue-Virus ist mit sieben Studien [101, 121, 327-331] vertreten, ebenso Infektionen durch die Hepatitis-Viren A, B, oder E [98, 332-337]. Mit jeweils sechs Studien sind die Humanen-Herpes-Viren 1 und 2 [291, 338-342] sowie 6 und 7 repräsentiert [291, 343-347]. Jeweils drei Studien wurden zur Aviditätsbestimmung bei Infektionen mit dem West-Nil-Virus [348-350], dem Masernvirus [351-353] und dem Parovirus B19 [344, 354, 355] bearbeitet. Einzelne Studien behandeln Infektionen mit dem das *Schwere Akute Respiratorische Syndrom* auslösenden Virus (SARS-Virus) [356, 357], dem respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) [358], dem Influenza-Virus [359], dem Humanen-Papilloma-Virus [360], dem Varizella-Zoster-Virus [361], dem humanen Bocavirus [362], dem Hantavirus [363] und dem Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus (FSME). [364] Eine Übersicht über die Häufigkeit der soeben genannten Virenarten findet sich in Abbildung 27.

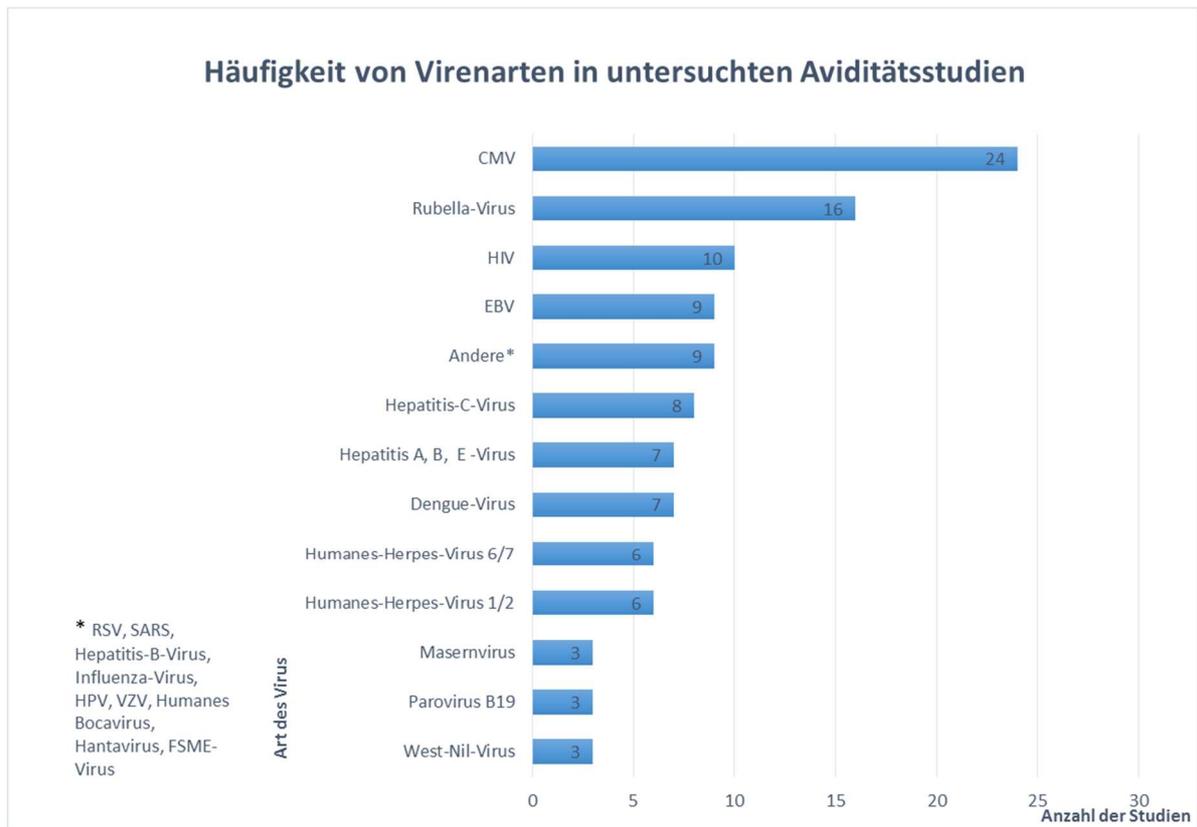


Abbildung 27: Häufigkeit der Virenarten in den untersuchten Aviditätsstudien (Gesamtzahl der Studien: n = 108)

In allen Studien wurden insgesamt 12885 Patienten untersucht. Einige Studien gaben zusätzlich oder anstatt der Anzahl der Patienten, auch die Anzahl der untersuchten Serum-Proben an, welche sich im Gesamten auf 13921 beläuft. Nicht in allen Studien wurde über das Geschlecht der untersuchten Population berichtet. So ergibt sich eine Anzahl von 8300 (64 %) weiblichen Studienteilnehmern sowie 1345 (11%) männlichen Studienteilnehmern. Bei 3240 Individuen (25%) wurde das Geschlecht nicht dargestellt. Die prozentuale Geschlechterverteilung ist in Abbildung 28 zu finden. In 14 von 108 Studien wurden Kontrollgruppen verwendet – dies entspricht einem Anteil von 12,9 Prozent.

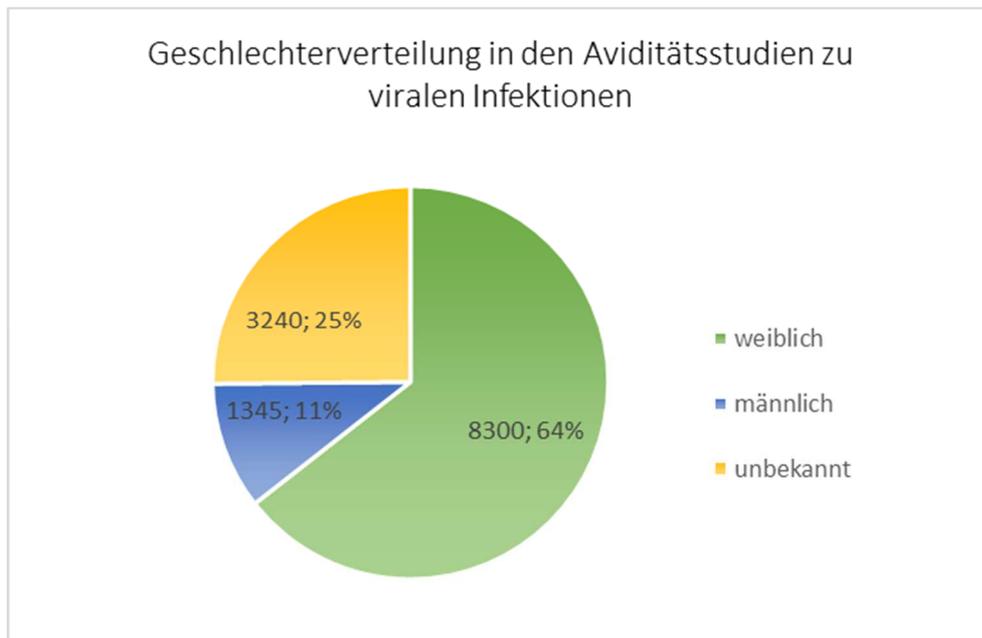


Abbildung 28: Prozentuale Verteilung der Geschlechter in den Aviditätsstudien zu Infektionen mit Viren; (Gesamtzahl der Studien: n = 108)

3.2.2.3 Merkmale der Aviditätsbestimmung bei Impfstudien

Zu diesem Unterpunkt des systematischen Reviews wurden 23 Studien eingeschlossen. Davon wurden fünf Studien (22 %) als Kohortenstudien mit Kontrollgruppe des Evidenzlevels II, 16 Studien (69 %) als Kohortenstudien ohne Kontrollgruppe des Evidenzlevels III, und zwei Studien (9 %) als Querschnittsstudien des Evidenzlevels III identifiziert. Diese Einordnung in die Evidenzlevel ist in Tabelle 46 dargestellt.

Tabelle 46: Verteilung der Evidenzlevel der Aviditätsstudien zu Impfungen

Evidenzlevel	Anzahl der Studien
Evidenzlevel II (Kohortenstudie mit Kontrollgruppe)	5
Evidenzlevel III (Kohortenstudie ohne Kontrollgruppe; Querschnittsstudien)	18

Die Art der untersuchten Impfungen erwies sich als sehr heterogen. Zwei Studien untersuchten die Antikörperavidität im Zusammenhang mit der Impfung gegen Haemophilus influenzae Typ B [365, 366]. Den Fokus auf die Masernimpfung hingegen legten vier Studien [104, 367-369]. Untersuchungen im Hinblick auf Avidität und Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A und C lieferten zwei Studien [370, 371]. Die

Masern-Mumps-Röteln Kombinationsimpfung untersuchen drei Studien [372-374]. Weitere untersuchte Impfpathogene sind Pneumokokken mit zwei Studien [375, 376], Mumps mit einer Studie [103], Röteln mit einer Studie [377], die Kombination aus Masern und Röteln mit einer Studie [378]. Zudem wurde in vier Studien die Avidität nach Pertussis-Impfung untersucht [102, 379-381]. Zwei weitere Studien thematisierten Antikörperavidität nach Varizella-Zoster-Impfung [382, 383], eine Studie nach FSME-Impfung [384]. Eine graphische Darstellung dieser Häufigkeitsverteilung findet sich in Abbildung 29.

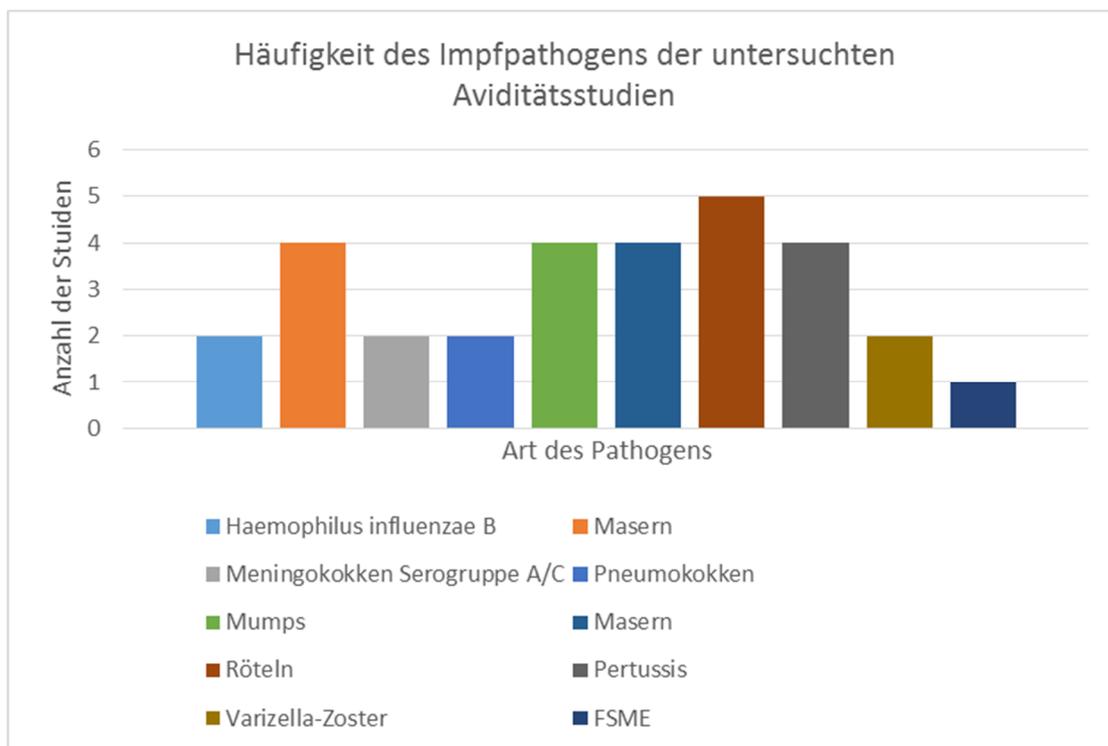


Abbildung 29: Verteilung der Häufigkeit der Impfpathogene in den untersuchten Aviditätsstudien (Gesamtzahl der Studien: $n = 23$)

Insgesamt wurden in diesen 23 Studien 3938 Patienten und 1752 Serumproben untersucht. Von den 3938 Patienten sind 567 weiblich, 436 männlich und bei 2935 wurden keine Angaben zum Geschlecht der Individuen gemacht. Daraus ergibt sich eine prozentuale Geschlechterverteilung, welche in Abbildung 30 zu sehen ist.

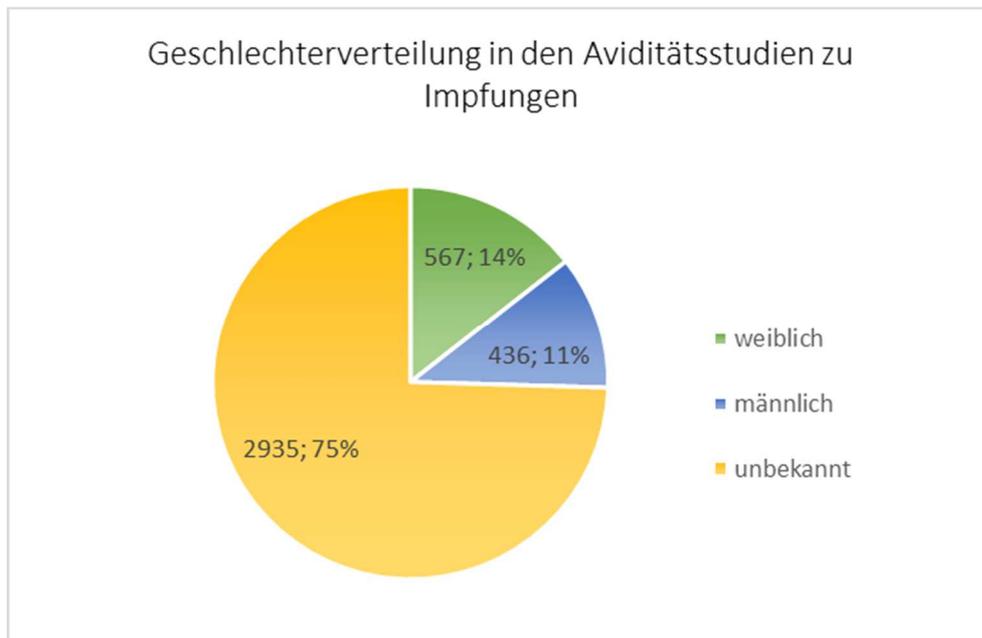


Abbildung 30: Prozentuale Verteilung der Geschlechter in den Aviditätsstudien zu Impfungen; (Gesamtzahl der Studien: $n = 23$)

3.2.3 Ergebnisse der einzelnen Studien

Aufgrund der großen Anzahl eingeschlossener Studien werden im Folgenden nur die für die qualitative und quantitative Ergebnissynthese relevanten Studien im Detail dargestellt. Studien, welche sowohl aufgrund des untersuchten Pathogenes, sowie der Methodik der Aviditätsbestimmung untereinander vergleichbar sind werden hier nun gesondert beschrieben. Die Ergebnisse in Form der Datenextraktionstabelle aller anderen ebenfalls eingeschlossenen Studien sind aufgrund des großen Umfangs auf einem elektronischen Datenträger dieser Arbeit beigelegt.

3.2.3.1 Ergebnisse der Studien zur Aviditätsbestimmung bei Infektionen durch Bakterien, Parasiten oder Pilze

Mit 13 Studien wurden in dieser Rubrik am häufigsten Studien zur Aviditätsbestimmung bei Infektionen mit *Toxoplasma gondii* eingeschlossen. Bei allen diesen Studien wurde die Avidität von IgG-Antikörpern mit der Methode eines ELISA mit dem Dissoziationsreagenz Urea bestimmt. Die Kernaussagen dieser Studien hinsichtlich der Antikörperavidität werden in Tabelle 47 zusammengefasst.

Tabelle 47: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zum Thema Avidität und Infektion mit *Toxoplasma gondii*

Autor/ Referenz	Anzahl der Pa- tienten	Charakteristika der Patienten	Bestimmung der Avidität	Definition niedriger, mode- rater und hoher Avidität; Cut-off-Werte	Ergebnisse der Studie
Mechain [95]	64	Immunkomprimierte Patienten: durch HIV- Infektion, nach alloge- ner Stammzelltrans- plantation, nach Organ- transplantation; mit klinischer Toxoplas- mose oder serologi- scher Reaktivierung	Platelia Toxo-IgG Kit (Bio-Rad, Frank- reich), Dissoziationsreagenz Urea (6 Mol), Messung der optischen Dichte (OD) Darstellung der Avidität als Aviditätsin- dex (AI) Berechnung: AI = (OD Wert unter dis- soziativen Konditionen)/ (OD Wert des unbehandelten Serums)	Cut-off-Wert: AI von 0,5	Korrelation zwischen IgG Aviditätsindex und Anti- körper-titer: keine serologische Reaktivierung: keine Veränderung des Aviditätsindex Bestimmung der Avidität bringt bei immunkompri- mierten Patienten keinen Nutzen
Lappalai- nen [263]	79	Schwangere Frauen mit Verdacht auf Erstin- fektion mit <i>Toxoplasma gondii</i> (n = 42) und de- ren Neugeborene (n = 37)	Aviditäts-Immunoassay, keine genaue Beschreibung	n.d.	4 Kinder mit kongenitaler Toxoplasmose: Mütter mit IgG-Serokonversion oder initialer Sero- positivität mit niedriger Avidität von spezifischem IgG während der Schwangerschaft Fruchtwasseruntersuchungen von Müttern mit po- sitivem IgM und hoher Avidität: Kultur und PCR negativ für Toxoplasmose Schlussfolgerung: hohe Avidität: starker Indikator gegen Primärinfektion
Ashburn [111]	13	Schwangere Frauen mit akuter Infektion durch <i>Toxoplasma gon- dii</i> ; schwangere Frauen mit vergangener Infektion durch <i>Toxoplasma gon- dii</i>	ELISA, Dissoziationsreagenz: Urea (6 Mol), Messung der optischen Dichte bei 405 nm Darstellung der Avidität als Aviditätsin- dex Berechnung: AI in Prozent = (OD mit Urea/ OD ohne Urea) x 100	Niedrige Avidität: < 15% grenzwertige Avidität: 15-30% hohe Avidität > 30%	Niedriger Aviditätsindex: Bestätigung der akuten Infektionen hoher Aviditätsindex: Bestätigung vergangener In- fektionen

Marco- lino [264]	40	Patienten mit akuter (n = 20) oder chronischer (n = 20) Toxoplasma gondii Infektion	ELISA: Dissoziationsreagenz: Urea (6 Mol), Messung der OD bei 492 nm; Darstellung der Avidität als Aviditätsindex Berechnung: AI % = (Absorption mit Urea/ Absorption ohne Urea) x 100	n.d.	Patienten mit akuter Infektion: Aviditätsindices von 12,3% bis 55,9% Patienten mit chronischer Infektion: Aviditätsindices von 50 bis 100%
Flori [265]	119	Schwangere Frauen mit Toxoplasma gondii Serokonversion (n = 59) und deren Neugeborene (n = 60)	Immunoenzymatisches kommerzielles Kit (Vidas Toxo IgG Avidität Kit, Bio-Mérieux), Dissoziationsreagenz: Urea (6 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex, maschinelle Auswertung AI = (Signal mit Urea)/ (Signal ohne Urea)	Hohe Avidität: > 0,300 grenzwertige Avidität: 0,200 bis 0,300 niedrige Avidität: < 0,200	Erste sechs Monate nach der Infektion: niedriger Aviditätsindex bei schwangeren Frauen signifikanter Zusammenhang zwischen Zeit nach der Infektion und Anstieg der Avidität (r = 0,85) infizierte Neugeborene (nur mit Spiramycin behandelt): schnellerer Anstieg des Aviditätsindex im Vergleich zu anderen Behandlungen Kein Einfluss der Spiramycin Therapie auf den Anstieg des Aviditätsindex bei schwangeren Frauen
Holliman [266]	34	Patienten mit AIDS und cerebraler Toxoplasmose (n = 12), Patienten mit AIDS und latenter Toxoplasmose (n = 12), Neugeborene mit kongenitaler Toxoplasmose (n = 5), Neugeborene ohne kongenitale Toxoplasmose (n = 5), Patienten mit Lymphadenopathie durch Toxoplasmose (n = n.d.)	ELISA mit Dissoziationsreagenz Urea (2 M, 4 M, 6 M, oder 8 M) oder Diethylamin (DEA) (0,035 M) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex AI (%) = (Absorption mit Dissoziationsreagenz/ Absorption ohne Dissoziationsreagenz) x 100 beste Differenzierung zwischen akuter und chronischer Toxoplasmose mit 6 Mol Urea	Bestimmung durch Testen von 11 Sera von Patienten mit akuter Toxoplasmose und 25 Sera mit Toxoplasma-spezifischem IgG für 12 Monate unter Verwendung jeder Konzentration von Urea oder DEA hohe Avidität: AI > 50%; niedrige Avidität: AI < 45%	Aviditätsindices von Patienten mit AIDS und cerebraler oder latenter Toxoplasmose: kein Unterschied; beide Gruppen: hoher Aviditätsindex Neugeborene mit kongenitaler Toxoplasmose: Abfall des Aviditätsindex im ersten Lebensjahr, keine Veränderung des Index bei gesunden Neugeborenen Patienten mit Lymphadenopathie länger als drei Monate bestehend: hoher Aviditätsindex, 8/14 Patienten mit Lymphadenopathie weniger als drei Monate bestehend: niedriger Aviditätsindex, 6/14 Patienten: hoher Aviditätsindex 11 Sera von akut erkrankten Patienten: AI < 45%; 24/25 Sera von chronisch infizierten Patienten: AI > 50%

Yamada [96]	146	Schwangere Frauen mit positiven IgG-Antitoxoplasma-Antikörpern	Kommerzielles ELISA-Kit (Enzygnost, Behring), Dissoziationsreagenz: Urea (8 Mol), Messung der OD bei 450 nm Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI (\%) = (\text{Urea-behandelte OD Werte} / \text{unbehandelte OD Werte}) \times 100$	Hohe Avidität: AI > 35% grenzwertige Avidität: AI 30 bis 35% niedrige Avidität: AI < 30 %	51 Patienten: niedrige Avidität, 15 Patienten: grenzwertige Avidität 80 Patienten: hohe Avidität Patienten mit positiven PCR Resultaten im Fruchtwasser: niedrige Avidität Patienten mit hoher Avidität: PCR negativ
Joynson [267]	20	Patienten mit Toxoplasma gondii bedingter Lymphadenopathie	ELISA, Dissoziationsreagenz: Urea (6 Mol); Messung der OD bei 450 nm Aviditätsdetermination: Verdünnungskurve welche Absorption gegen Verdünnung aufträgt Avidität in Prozent: (Titer mit Urea/ Titer ohne Urea) x 100	Niedrige Avidität: ≤ 30% hohe Avidität ≥ 40%	Beginn der Lymphadenopathie weniger als drei Monate vor Studienbeginn: hochpositive Antitoxoplasma IgM-Titer und niedrige Avidität der IgG-Antikörper Beginn der Lymphadenopathie länger als sechs Monate vor Studienbeginn: negative IgM-Antitoxoplasma-Titer und hohe Avidität der IgG-Antikörper.
Gutiérrez [268]	69	Patienten mit Lymphadenopathie und Serokonversion in IgG und IgM (n= 12) gesunde Patienten mit vergangener Toxoplasmaeinfektion mit IgG-Antikörper-Positivität (n = 57), 7 Patienten davon auch mit IgM-Positivität, 50 Patienten nur mit IgG-Positivität	Kommerzielles Kit: indirekter ELISA (ETI-TOXO-G, Sorin), Dissoziationsreagenz: Urea (8 Mol) Graphische Bestimmung der Avidität: Differenz der Werte mit und ohne Urea anteilig am Prozentsatz des gesamten spezifischen IgGs	n.d.	Patienten mit Lymphadenopathie: 91,7 % IgG-Antikörper mit niedriger Avidität Patienten mit vergangener Toxoplasmae Infektion: 24% IgG-Antikörper mit niedriger Avidität

Jenum [269]	310	Sera von schwangeren Frauen mit steigenden Antitoxoplasmatitern (IgG und teilweise IgM positiv), Serokonversion, hohen (IgG und IgM positiv) oder niedrigen (IgG und IgM positiv) Antitoxoplasma-Titern und latenter Infektion (IgG positiv, IgM negativ)	EIA mit Dissoziationsreagenz: Urea (6 Mol), Messung der OD bei 492 nm Avidität in Prozent = (Titer mit Urea/ Titer ohne Urea) x 100	n.d.	Sera von Patienten mit steigenden Titern: mittlere Avidität von 4,9% (weniger als 20 Wochen nach der Infektion) zwischen 20 und 52 Wochen nach der Infektion: mittlere Avidität: 13,1%, bei Patienten mit steigenden Antikörper-Titern 11,5%, bei Patienten mit Serokonversion 32,6%, bei Patienten mit hohen Antikörper-Titern 57,7% bei Patienten mit niedrigen Antikörper-Titern 51,3%. bei Patienten mit latenter Infektion Platelia Toxo-IgM EIA: Dye-Test; Patienten mit hohen Antikörper-Titern: schwach positive Korrelation zwischen IgG-Avidität und IgG-Level (r = 0,22); schwach negative Korrelation zu IgM-Level (r = 0,30) 97,8% der Serumproben (innerhalb von 13 Wochen nach Infektionsbeginn gesammelt): niedrige Avidität; 55,6%: Dye-Titer >300 IU/ml Folgerung: Ausschluss der Infektion während der Schwangerschaft durch hohe Avidität; nicht durch niedrigen Dye-Test-Titer
Cozon [112]	493	Patienten mit in den drei Monaten vor Studienbeginn erworbener Toxoplasmose (n = 65) Patienten mit chronischer Infektion (n = 428) alle Patienten mit positiven IgG- und IgM-Antikörpern	EIA mit Dissoziationsreagenz Urea (6 Mol); Messung der OD bei 450 nm, Konversion der OD in Antikörper-Titer mit log10; Titer = $\alpha \times \text{Od}\beta$ Darstellung der Avidität als Aviditätsindex AI = (Verhältnis der Antikörpertiter der unbehandelten Probe zur mit Urea behandelten Probe) x 100	Cut-off Wert für 100 prozentigen Ausschluss einer akuten Infektion = AI 35%	Aviditätsindex über 35%: Bestätigung des Statthabens der Infektion mehr als drei Monate zuvor Aviditätsindex unter 35%: Empfehlung der Durchführung zusätzlicher diagnostischer Tests zur Bestätigung einer akuten Infektion (60% der Proben mit niedrigem Aviditätsindex stammten von Patienten mit chronischer Infektion)

Paul [270]	56	<p>Patienten mit Serokonversion oder frischer Infektion (n = 23)</p> <p>Patienten mit Lymphadenopathie durch Toxoplasma gondii (n = 19)</p> <p>Patienten mit chronischer Infektion (n = 4)</p> <p>Patienten mit okkulärer Toxoplasmose (n = 10)</p>	<p>Methode a) Toxoplasma gondii IgG-Aviditäts-EIA Kit (Labsystems), Dissoziationsreagenz: Urea (6 Mol)</p> <p>Methode b) nicht-kommerzieller ELISA, Dissoziationsreagenz: Urea (6 Mol); Messung der OD bei 405 nm</p> <p>Avidität in % = (OD mit Urea/ und der OD ohne Urea)</p>	<p>Niedrige Avidität: < 15%</p> <p>grenzwertige Avidität: 15-30%,</p> <p>hohe Avidität: > 30%</p>	<p>Niedrige Avidität: alle Patienten mit akuter Infektion;</p> <p>hohe Avidität: alle Patienten mit chronischer Infektion</p> <p>signifikanter Anstieg der Avidität mit zunehmender Dauer nach Beginn der Infektion bei Lymphadenopathie durch Toxoplasma gondii</p> <p>hoher Aviditätswert: Ausschluss einer Infektion innerhalb der letzten fünf Monate</p> <p>niedriger Aviditätswert: kein sicherer Marker für eine frische Infektion</p>
Liesenfeld [271]	125	<p>Schwangere Frauen, davon 81 mit positivem IgM-Antitoxoplasma-Titer</p> <p>12 mit zweifelhaftem IgM-Titer und 25 mit negativem IgM-Titer</p>	<p>T. gondii IgG-Aviditäts-EIA (Labsystems), Dissoziationsreagenz: Urea (keine Konzentrationsangabe), Messung der OD bei 405 nm</p>	<p>Niedrige Avidität: < 15%</p> <p>grenzwertige Avidität: 15-30%</p> <p>hohe Avidität: > 30%</p>	<p>Hohe Avidität: 51,9% der IgM positiven Patienten (Infektion vor der Gestation) 56% der IgM negativen Patienten</p> <p>niedrige Avidität: 19,8% der IgM positiven Patienten; 16% der IgM negativen Patienten</p> <p>zweifelhafte Avidität: 28% der IgM negativen Patienten</p>

Legende: HIV: humanes Immundefizienzvirus; OD: optische Dichte; AI: Aviditätsindex; PCR: Polymerasekettenreaktion; M: Mol; DEA: Diethylamin; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent Assay;

Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, dass sowohl die untersuchten Patientengruppen von heterogener Art sind, als auch die Methode der Aviditätsbestimmung.

Die Stoffmengenkonzentration von sechs Mol Urea wird bei acht Studien verwendet. Zweimal werden acht Mol Urea zur Aviditätsbestimmung benutzt. Bei zwei weiteren Studien wird keine Angabe zur verwendeten Konzentration des Dissoziationsreagenz gemacht. Eine Studie verwendet mehrere Stoffmengenkonzentrationen: zwei Mol, vier Mol, sechs Mol und acht Mol. Dieser Verteilung sowie deren prozentualen Anteile sind in Abbildung 31 graphisch verdeutlicht.

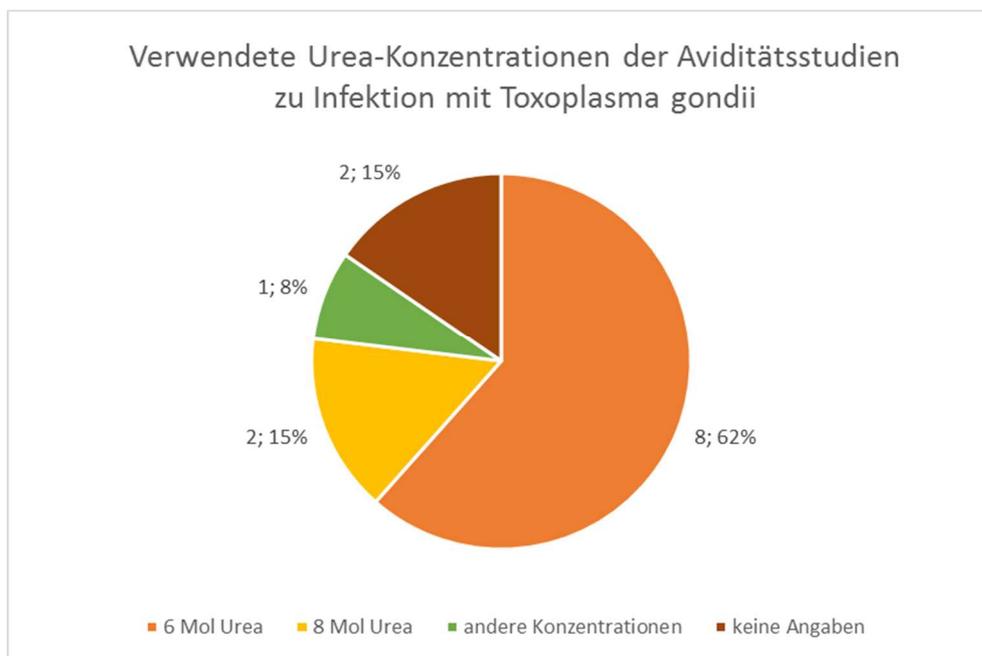


Abbildung 31: Urea-Konzentrationen der Aviditätsstudien zu Infektion mit *Toxoplasma gondii* (Gesamtzahl der Studien: $n = 13$)

Sieben von 13 Studien stellen die Avidität in Form des Aviditätsindex dar. Alle anderen machen keine genauen Angaben zur Form der Darstellung der Avidität. Auch die Definition der niedrigen, moderaten und hohen Avidität ist in den Studien meist unterschiedlich. Bei drei Studien wird niedrige Avidität mit einem Aviditätsindex < 15 Prozent, moderate Avidität mit einem Aviditätsindex von 15 bis 30 Prozent und hohe Avidität mit einem Aviditätsindex von > 30 Prozent definiert. Alle anderen Studien geben unterschiedliche Definitionen an. Diese Unterschiede in der Methodik erschweren eine inhaltliche Synthese der Studien zu Infektionen mit *Toxoplasma gondii*.

3.2.3.2 Ergebnisse der Studien zur Aviditätsbestimmung bei Infektionen durch Viren

Hier werden wegen der großen Anzahl eingeschlossener Studien ausschließlich die Studienergebnisse zu Infektionen mit CMV und dem Rubella-Virus dargestellt. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit innerhalb der Studien wird sich auf eben solche beschränkt, die zur Bestimmung der Antikörperavidität die Methode des ELISA mit dem Dissoziationsreagenz Urea verwendeten. Bei allen Studien wurde die Avidität von Antikörpern der Klasse IgG bestimmt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zur Aviditätsbestimmung bei Infektionen mit CMV (n = 24) findet sich in Tabelle 48.

Tabelle 48: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zum Thema Avidität und Infektion mit CMV

Autor/ Referenz	Anzahl der Pa- tienten/ Sera	Charakteristika der Patienten	Bestimmung der Avidität	Definition niedriger, mode- rater und hoher Avidität; Cut-off-Werte	Ergebnisse der Studie
Bodéus [277]	78 Pati- enten	Schwangere Frauen im ersten (n = 33), zweiten (n = 31) oder dritten Trimester (n = 14) mit po- sitiven oder zweifelhaften IgM- Anti-CMV-Antikörpern	Enzygnost-CMV-IgG- Test mit Dissoziationsre- agenz Urea (8 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI (\%) = (OD \text{ mit Urea}) /$ $(OD \text{ ohne Urea}) \times 100$	AI ≤ 50%: hoch verdächtig auf kürzliche Infektion (in- nerhalb der letzten 3 Mo- nate) AI ≥ 65% hoch verdächtig für vergangene Infektion (mehr als 3 Monate zuvor) AI 50-65%: Grauzone	Aviditätsindex von ≤ 50%: 27 Frauen; Hinweis auf In- fektion innerhalb der letzten drei Monate Aviditätsindex von ≥ 65%: 36 Frauen; Hinweis auf In- fektion vor mehr als drei Monaten acht kongenital infizierte Neugeborene: alle von Müt- tern mit Aviditätsindex ≤ 50% geboren
Bogner [278]	20 Pati- enten	Patienten mit Multiplem Myelom	Immunoblotting mit spezi- fischem Aviditätsreagenz (Urea); Vergleich der In- tensitäten korrespondie- render Banden auf zwei Teststreifen: IgG-Streifen und Aviditäts-Streifen (Antikörper gegen Anti- gene IE1, pp150, CM2)	Hohe Avidität: Intensität der Bande auf dem Avidi- tätsstreifen für mindestens zwei Antikörper nicht redu- ziert: Hinweis auf vergan- gene Infektion niedrige Avidität: Intensität der Bande von wenigstens zwei Antikörpern um ≥ 50% des Levels des IgG-Strei- fens reduziert: Hinweis auf Primärinfektion intermediäre Avidität: Ban- denintensität wenigstens eines Antikörpers auf dem Aviditätsstreifen um ≥ 50% des Levels des IgG-Strei- fens reduziert	Hohe Avidität: 10 von 20 Patienten; Hinweis auf ver- gangene Infektion niedrige Avidität: vier von 20 Patienten; Hinweis auf akute Infektion mittlere Avidität: zwei Patienten; Hinweis auf kürzliche Infektion

Leruez-Ville [279]	201 Patienten	Schwangere Frauen mit einem mittleren Gestationsalter von 11 Wochen, positiv für IgG-CMV-Antikörper und positiv oder zweifelhaften IgM-CMV-Antikörpern	LIAISON CMV Aviditäts-assay und VIDAS CMV IgG Aviditätsassay; 183 mit beiden Assays getestet, 7 nur mit LIAISON und 11 nur mit VIDAS	LIAISON-Assay: AI <0,200: primär Infektion innerhalb der letzten 3 Monate AI >0,300 Ausschluss einer Primärinfektion innerhalb der letzten 3 Monate; AI von 0,200 bis 0,300: intermediär VIDAS-Assay: AI <0,02: Primärinfektion in den letzten 3 Monaten; AI>0,80: Ausschluss einer Primärinfektion innerhalb der letzten 3 Monate, AI von 0,20 bis 0,80: intermediär	Hohe Avidität: 118/201 (58,7%) niedrige oder indermediäre: Avidität: 83/201 (38 intermediär; 45 niedrig) PCR-Test des Fruchtwassers: 72 dieser 83 Frauen 17/72 positive Ergebnisse; 36,5% dieser 17 Fälle: niedrige Avidität, 6,4% dieser 17 Fälle: intermediäre Avidität 17 kongenital infizierte Nachkommen: Abbruch der Schwangerschaft in 6 Fällen wegen schwerer cerebraler Schäden; neun Nachkommen: bei Geburt symptomfrei, ein Nachkomme: bei Geburt beidseitiger Gehörschäden, ein Nachkomme: bei Geburt einseitiger Gehörschäden
Lazarotto [117]	336 Sera	Schwangere Frauen mit primärer CMV-Infektion schwangere Frauen mit nicht-primärer CMV-Infektion Transplantatempfänger mit primärer Infektion Transplantatempfänger mit nicht-primärer Infektion	Cytomegalievirus IgG-Aviditäts-EIA-Kit (RADIM, Rom, Italien), Dissoziationsreagenz Urea (4,5 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI (\%) = \frac{\text{Absorption mit Urea}}{\text{Absorption ohne Urea}} \times 100$	Niedrige Avidität: AI < 35% moderate Avidität: AI 35-45% hohe Avidität: AI > 45%	24/28 schwangere Frauen mit primärer Infektion: niedriger Aviditätsindex 0/14 schwangere Frauen mit nicht-primärer Infektion: niedriger Aviditätsindex 7/7 Transplantatempfänger mit primärer Infektion: niedriger Aviditätsindex mittlerer Aviditätsindex aller Primärinfektionen: 16%, mittlerer Aviditätsindex aller Nicht-Primärinfektionen: 81,5%

Lazzarotto [116]	96 Patienten	Schwangere Frauen mit der Gefahr CMV auf ihre Neugeborenen zu übertragen: IgM-CMV-Antikörper positiv, oder CMV-Serokonversion im ersten Trimester	Kommerzielles Kit: Cytomegalovirus-IgG-Aviditäts-EIA WELL, (RADIM, Rome, Italy)	n.d.	Aviditätsbestimmung in der 6.-18. Schwangerschaftswoche: 38 Patienten: niedrige Avidität, 6 Patienten: mittlere Avidität, 26 Patienten: hohe Avidität; 17/38 mit niedriger Avidität: positive PCR des Fruchtwassers; 10/17 Geburt von CMV infizierten Kindern; 0/6 mit mittlerer Avidität: positive PCR des Fruchtwassers; 3/26 mit hoher Avidität: positive PCR des Fruchtwassers, kein infiziertes Kind Aviditätsbestimmung in der 21-23. Schwangerschaftswoche: 32/38 weiterhin niedriger Aviditätsindex
Lazzarotto [118]	124 Patienten	Schwangere Frauen mit der Gefahr CMV auf ihre Neugeborenen zu übertragen: IgM-CMV-Antikörper positiv, oder CMV-Serokonversion im ersten Trimester	Kommerzielles Kit: Cytomegalovirus-IgG-Aviditäts-EIA WELL, (RADIM, Rome, Italy), Dissoziationsreagenz Urea (4,5 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI (\%) = (\text{Absorption mit Urea} / \text{Absorption ohne Urea}) \times 100$	Niedrige Avidität: AI < 35% moderate Avidität: AI 35-45% hohe Avidität: AI > 45%	Aviditätsbestimmung in der 6.-18. Schwangerschaftswoche: niedriger Aviditätsindex: 47/87, 16/47: CMV infizierte Nachkommen moderater oder hoher Aviditätsindex: kein CMV infiziertes Neugeborenes Aviditätsbestimmung in der 20.-23. Schwangerschaftswoche: 3/47 weiterhin niedriger Aviditätsindex
Furione [280]	69 Patienten, 309 Sera	Schwangere Frauen mit primärer CMV-Infektion (im ersten oder zweiten Trimester erworben)	ELISA mit Dissoziationsreagenz Urea (6 Mol), Messung der OD bei 492 nm Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI = \text{Absorption mit Urea} / \text{Absorption ohne Urea}$	n.d.	Mittlere Zeit nach der Infektion von 31 Tagen und mittlere Zeit nach der Infektion von 136 Tagen: Anstieg der Avidität zwischen den beiden Zeitpunkten um 12,8% bis 180%; signifikant höhere Avidität nach 136 Tagen als nach 31 Tagen Fetale Transmission von 62,5% in der Patientengruppe in welcher die Avidität zwischen den Zeitpunkten um 180% gestiegen ist Fetale Transmission von 24,1% in der Patientengruppe in welcher die Avidität zwischen den Zeitpunkten um 12,8% gestiegen ist

Grangeot-Keros [114]	227 Patienten	Schwangere Frauen mit CMV-Serokonversion, mit serologischem Verdacht auf primäre CMV-Infektion, mit serologischem Verdacht auf CMV-Reaktivierung, mit Anti-CMV-IgM-Positivität	Enzygnost-CMV-IgG-Aviditäts-Kit mit Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI(\%) = (\text{Absorption mit Urea} / \text{Absorption ohne Urea}) \times 100$	n.d.	Mittlerer Aviditätsindex der Frauen mit CMV-Serokonversion: $30 \pm 12\%$ mittlerer Aviditätsindex der Frauen mit serologischem Verdacht auf primäre CMV-Infektion: $88 \pm 7\%$ mittlerer Aviditätsindex vor Reaktivierung: $83 \pm 7\%$, nach Reaktivierung: $92 \pm 6\%$ Neugeborenen von 25 Frauen: 12 infizierte Neugeborene, deren Mütter: mittlerer Aviditätsindex von $30,3 \pm 9,2\%$ mittlerer Aviditätsindex der Frauen die CMV nicht auf ihre Kinder übertrugen: $33,2 \pm 13,8\%$
Enders [120]	61 Patienten/188 Sera	Schwangere Frauen mit primärer CMV-Infektion	Methode a) VIDAS CMV-IgG-Aviditäts-EIA Methode b) Recomblot CMV-IgG mit Avidität für die Antigene IE1, p150, CM2, UL57/p52, p65, gB1, gB2 Methode a) Aviditätsindex: $AI(\%) = (\text{IgG-Level mit Urea} / \text{IgG-Level ohne Urea}) \times 100$	Methode a) niedrige Avidität: $AI < 40\%$, intermediäre Avidität: $AI 40-55\%$, hohe Avidität: $AI > 55\%$ Methode b) niedrige Avidität: mehr als 50% Reduktion der Bandenintensität von 2 von 3 Antigenen (IE1, p150, CM2) im Teststreifen mit Urea vergleichen mit dem Streifen ohne Urea; intermediäre Avidität: Reduktion von 50-25%, hohe Avidität: Reduktion $< 25\%$	Zwei Wochen nach Beginn der Infektion: 55 Sera mit sehr niedrigem Aviditätsindex $\leq 20\%$, 51 Sera mit einem niedrigen Aviditätsindex zwischen 20-39% 20-40 Wochen nach dem Beginn der Infektion: 57,1% der Sera mit hohem Aviditätsindex mehr als 40 Wochen nach Beginn der Infektion: 91% mit hohem Aviditätsindex
Chakravarti [123]	100 Patienten	Frauen mit CMV-Serokonversion und positiven oder negativen IgM-CMV-Antikörpern und ihre Nachkommen	Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG Kit, Dissoziationsreagenz Urea, Messung der OD bei 450nm relativer Aviditätsindex $RAI\%: (\text{OD mit Urea} / \text{OD ohne Urea}) \times 100$	Niedrige Avidität: $RAI < 40\%$ grenzwertige Avidität: $RAI 40-60\%$ hohe Avidität: $RAI > 60\%$	26 Frauen mit positiven IgM: 11 infizierte Nachkommen mit niedrigem Aviditätsindex 19 Frauen mit negativem IgM: ein infiziertes Neugeborenes alle 12 infizierten Nachkommen wurden von Frauen mit niedrigem Aviditätsindex geboren

Dollard [125]	126 Patienten	Frauen unterschiedlichen Alters (von 12 bis 49 Jahren) mit CMV-IgM-Positivität	<p>Vidas IgG-Aviditätstest (bioMérieux), Dissoziationsreagenz Urea (6 Mol)</p> <p>Darstellung der Avidität als Aviditätsindex</p> <p>AI = OD mit Urea/ OD ohne Urea</p>	<p>Drei unterschiedliche Cut-off Werte:</p> <p>1) hohe Avidität: AI \geq 0,8, auf vergangene Infektion hinweisend, niedrige Avidität: AI $<$ 0,8 auf kürzliche Infektion hinweisend;</p> <p>2) hohe Avidität: AI \geq 0,7, auf vergangene Infektion hinweisend, niedrige Avidität $<$ 0,7 auf kürzliche Infektion hinweisend;</p> <p>3) hohe Avidität: AI \geq 0,6, auf vergangene Infektion hinweisend, niedrige Avidität: AI $<$ 0,6 auf kürzliche Infektion hinweisend</p>	<p>Avidität der IgM positiven Sera n= 126: Cut-off 1) 31,1% mit niedriger Avidität mit signifikanter Korrelation zu jungem Alter ($p= 0,004$); Cut-off 2) 13,5% mit niedriger Avidität mit signifikanter Korrelation mit jungem Alter ($p= 0,048$); Cut-off 3) 7,6% mit niedriger Avidität</p> <p>Avidität der IgM negativen Sera: Cut-off 1) 8,5% mit niedriger Avidität; Cut-off 2) 2,3% mit niedriger Avidität, Cut-off 3) 0,8% mit niedriger Avidität;</p> <p>Korrelation zwischen IgM-Antikörper-Level und IgG-Avidität: 1,9% Prävalenz für niedrige IgG-Avidität unter IgM negativen/grenzwertigen Proben</p> <p>IgM Titer $>$ 2,0-4,0 UA/ml mit Prävalenz von 78,8% von niedriger Avidität ($p < 0,0001$)</p>
Bodéus [99]	225 Patienten	<p>IgG positiv und IgM negative Individuen: schwangere Frauen, Transplantatempfänger, Blutspender)</p> <p>IgM positiv und Infektion vor $>$ 1 Jahr: Schwangere, Transplantatempfänger</p> <p>Serokonversion und IgM-Positivität: Schwangere und Transplantatempfänger</p> <p>Schwangere Frauen mit IgM-Positivität im ersten Trimester</p> <p>Schwangere Frauen mehr als drei Monate nach dem letzten negativen Ergebnis</p>	<p>ELISA mit Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol)</p> <p>Darstellung der Avidität als Aviditätsindex</p> <p>AI (%) = (OD mit Urea/ OD ohne Urea) x 100</p>	<p>Bestimmung auf Grundlage der Aviditätsergebnisse von 142 Patienten, AI von 58% beste Spezifität (94,9%) und Sensitivität (94,8%)</p> <p>AI $<$ 50% kürzliche Primärinfektion</p> <p>AI 50-65% Grauzone</p> <p>AI $>$65% vergangene Infektion</p>	<p>Mittlerer Aviditätsindex bei positivem IgG und negativem IgM: schwangere Frauen: 78,4%, Transplantatempfänger: 83,7%, Blutspender: 73,9%</p> <p>mittlerer Aviditätsindex bei positivem IgM und Infektion vor $>$1 Jahr: schwangere Frauen: 80,8%, Transplantatempfänger: 86,4%</p> <p>mittlerer Aviditätsindex bei Serokonversion und IgM-Positivität: schwangere Frauen: 30,3%, Transplantatempfänger: 35,4%</p> <p>mittlerer Aviditätsindex für schwangere Frauen mit IgM-Positivität im ersten Trimester: 57,4%</p> <p>mittlerer Aviditätsindex für schwangere Frauen mehr als drei Monate nach dem letzten negativen Ergebnis: 74,6%</p>

Baccard-Longere [281]	416 Patienten	Patienten mit primärer CMV-Infektion, Patienten mit vergangener Infektion	VIDAS CMV-IgG-Test, Resultate in relativem Fluoreszenzwert ausgedrückt (RFV), Dissoziationsreagenz Urea (6 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex AI: RFV mit Urea/ RFV ohne Urea	Cut-off: AI = 0,8	48/115 Patienten mit primärer CMV-Infektion: niedriger Aviditätswert $\leq 0,2$ 67 Patienten: niedriger Aviditätswert $\leq 0,8$ drei Patienten: hoher Aviditätswert $\geq 0,8$ 209/257 Patienten mit vergangener Infektion: hoher Aviditätswert $\geq 0,8$ Bestätigung einer kürzlich stattgefundenen Primärinfektion bei Aviditätsindex $< 0,2$
Blackburn [119]	108 Sera	Patienten älter als 12 Monate; IgG positiv und IgM negativ Patienten älter als 12 Monate, IgG positiv und IgM positiv Patienten zwischen 3 und 12 Monaten; IgG positiv und IgM positiv ; Patienten mit Nierentransplantation und IgM-Serokonversion bei klinisch und serologisch bestätigter CMV-Infektion	ELISA mit Dissoziationsreagenz Urea (8M) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex AI (%) = (Absorption mit Urea/ Absorption ohne Urea) x 100	Niedrige Avidität: AI $< 30\%$, mittlere Avidität: AI 30-50%, hohe Avidität AI $> 50\%$	Patienten älter als 12 Monate; IgG positiv und IgM negativ und IgG positiv und IgM positiv: alle bis auf einen Patienten Aviditätsindex $\geq 30\%$ Patienten zwischen 3 und 12 Monaten; IgG positiv und IgM positiv: 55,2% mit niedrigem Aviditätsindex $\leq 30\%$ Patienten mit Nierentransplantation: 5/6 mit klinischer Infektion: niedriger Aviditätsindex Unterscheidung zwischen primärer Infektion und Reaktivierung mittels Aviditätsbestimmung möglich

Bodéus [282]	409 Patienten	Schwangere Frauen mit positiven CMV-IgM-Antikörpern mit einem Gestationsalter von ≤ 12 Wochen zum Zeitpunkt der Aviditätsbestimmung, mit einem Gestationsalter von ≥ 12 Wochen zum Zeitpunkt der Aviditätsbestimmung, oder unbekanntem Gestationsalter zum Zeitpunkt der Aviditätsbestimmung	Enzygnost IgG-Kit mit Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI(\%) = (OD \text{ mit Urea} / OD \text{ ohne Urea}) \times 100$	Niedrige Avidität: $AI \leq 50\%$ intermediäre Avidität: $AI 50-65\%$ hohe Avidität: $AI > 65\%$	Schwangere Frauen mit positivem CMV-IgM und einem Gestationsalter von ≤ 12 Wochen: 52/204 mit niedrigem Aviditätsindex, 31/204 mit intermediärem Aviditätsindex, 121/204 mit hohem Aviditätsindex schwangere Frauen mit positivem CMV-IgM und einem Gestationsalter von ≥ 12 Wochen: 23/102 mit niedrigem Aviditätsindex, 7/102 mit intermediärem Aviditätsindex, 72/102 mit hohem Aviditätsindex schwangere Frauen mit unbekanntem Gestationsalter und positivem IgM: 11/103 mit niedrigem Aviditätsindex, 15/103 mit intermediärem Aviditätsindex, 77/103 mit hohem Aviditätsindex innerhalb der Kohorte: 14 Fälle von kongenitaler Infektion bei den Nachkommen, davon wurden 7/14 von Müttern mit niedrigem Aviditätsindex, 2/14 von Müttern mit intermediärem Aviditätsindex, 5/14 von Müttern mit hohem Aviditätsindex geboren
Macé [283]	310 Sera	Schwangere Frauen mit positiven CMV-IgG-Antikörpern	Enzygnost CMV-IgG-Kit, Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI(\%) = (\text{Absorption mit Urea} / \text{Absorption ohne Urea}) \times 100$	Niedrige Avidität: $AI < 30\%$, hoch verdächtig auf kürzliche Primärinfektion, intermediäre Avidität: $AI 30-70\%$, hohe Avidität: $AI > 70\%$, nicht-kürzlich erfolgte Primärinfektion	Niedriger Aviditätsindex: 14/310 Sera intermediärer Aviditätsindex: 72/310 hoher Aviditätsindex: 224/310 3/14 mit niedrigem Aviditätsindex: positive IgM-Antikörper 3/72 mit intermediärem Aviditätsindex: positive IgM-Antikörper 3/224 mit hohem Aviditätsindex: positive IgM-Antikörper

Seo [284]	744 Patienten	Schwangere Frauen in der 10.-19. Gestationswoche	Automatischer kommerzieller IgG-Aviditätsassay (ARCHITECT CMV IgG Avidität, Abbott Laboratories, USA),	Niedrige Avidität: < 50%, auf Primärinfektion hinweisend; intermediäre Avidität/ Grauzone: 50-59,9%; hohe Avidität: > 59,9%, hinweisend auf nicht-primäre Infektion	730/744: positive anti-CMV-IgG-Antikörper, 10/744: positive anti-CMV-IgM-Antikörper, 3/744: intermediäre anti-CMV-IgM-Antikörper 13 Frauen mit positiven oder intermediären anti-CMV-IgM-Antikörpern: alle eine hohe Avidität; Werte von 65,2% bis 98,2%; Hinweis auf nicht-primäre CMV Infektion Untersuchung von 7 Neugeborenen dieser 13 Frauen: keines mit kongenitaler CMV-Infektion
Eggers [285]	227 Patienten/ 350 Sera	Schwangere Frauen mit akuter primärer Infektion, mit vorausgegangener Infektion oder schwangere Frauen bei denen keine Bestimmung des Infektionsstatus möglich war	Enzygnost-HCMV-IgG-Kit, Dissoziationsreagenz Urea (6 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI (\%) = (\text{Absorption mit Urea} / \text{Absorption ohne Urea}) \times 100$	AI <40%: hinweisend auf akute Primärinfektion AI 40-60%: grenzwertige Avidität AI >60%: hinweisend auf vergangene Infektion	27 Patienten mit akuter primärer Infektion: hohe anti-CMV-IgM-Titer; mittlerer AI: 25,4%, 14 Neugeborene: 7 (50%) mit kongenitaler Infektion 87 Patienten mit vorausgegangener Infektion: negative anti-CMV-IgM-Titer; mittlerer AI: 80,4%, 0,5% der Fälle: Übertragung der Infektion auf das Neugeborene Bei 113 Patienten ohne Bestimmung des Infektionsstatus: unterschiedliche IgM-Werte; mittlerer AI: 51,2%, 5/16 untersuchten Neugeborenen mit kongenitaler Infektion
Bagheri [286]	6 Patienten	Schwangere Frauen im dritten Trimester, mittleres Gestationsalter: 23-43 Wochen mit positivem anti-CMV-IgM	Kommerzielles CMV IgG Aviditäts-EIA (Radim, Italy)	n.d.	Vier von sechs Frauen: hohe Avidität; Hinweis für reaktivierte Infektion zwei von sechs Frauen: niedrige Avidität; Hinweis für akute Primärinfektion
Sonoyama [287]	100 Patienten	Schwangere Frauen mit positiven anti-CMV-IgG-Antikörpern und positiven oder zweifelhaften anti-CMV-IgM-Antikörpern und deren Neugeborene	n.d. Darstellung der Avidität als Aviditätsindex	niedrige Avidität: AI <35%	10 Frauen: niedriger Aviditätsindex $\leq 30\%$, davon gebaren 5/10 Kinder mit kongenitaler Infektion 23 Frauen Aviditätsbestimmung vor der 23 Schwangerschaftswoche; 7/23 mit Aviditätsindex $\leq 30\%$; 4/7 brachten infizierte Neugeborene zur Welt 16 Frauen: hoher Aviditätsindex $\geq 30\%$; davon brachte keine ein infiziertes Neugeborenes zur Welt 9 Kinder mit kongenitaler Infektion; mittlerer Aviditätsindex: 16% 41 Kinder ohne kongenitale Infektion: mittlerer Aviditätsindex: 66%

Prince [288]	222 Sera	Schwangere Frauen mit Serokonversion in den letzten acht Monaten, mit vergangener CMV Infektion, oder mit kürzlicher oder vergangener Infektion und langanhaltend positiven anti-CMV-IgM-Antikörpern	ELISA mit Dissoziationsreagenz: Urea (6 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI (\%) = (OD \text{ mit Urea} / OD \text{ ohne Urea}) \times 100$	Niedrige Avidität: AI < 50% intermediäre Avidität: AI 51-59% hohe Avidität: AI > 60%	Patientinnen mit Serokonversion in den letzten acht Monaten: 72/73 Frauen: AI \leq 50% (wenn Probe 16-120 Tage nach der letzten IgG negativen Probe gesammelt wurde) Patientinnen mit vergangener Infektion: 71/74: Aviditätsindex \geq 60% Patientinnen mit langanhaltendem positivem IgM-Wert: 41/64: niedriger Aviditätsindex Korrelation zwischen der Höhe des IgM-Titers und Avidität festgestellt: 27/ 29 Sera mit IgM-Titer \geq 3,0 IU/ml: niedriger Aviditätsindex
Lutz [289]	24 Patienten	Transplantationsempfänger: vor Transplantation seronegativ, Infektion durch Empfangsorgan oder Bluttransfusionen; Transplantationsempfänger: vor Transplantation seropositiv; mit aktiver reaktiver CMV-Infektion	ELISA-Kit (CMV Stat, United Kingdom), Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol), Messung der OD bei 550 nm Darstellung der Avidität als Aviditätsindex AI (%) = OD mit Urea/ OD ohne Urea x 100	n.d.	Transplantationsempfänger seronegativ vor Transplantation: mittlerer Aviditätsindex 18% Transplantationsempfänger mit reaktiver aktiver Infektion: mittlerer Aviditätsindex 85%
Kanengisser-Pines [290]	79 Patienten	Schwangere Frauen mit positiven anti-CMV-IgM und Aviditätsindex \geq 65%	n.d.	n.d.	Alle Frauen: Avidität \geq 65; bei 28 davon: Fruchtwasseruntersuchung, alle 28 negativ für CMV-DNA; kein Neugeborenes mit kongenitaler Infektion
Gutiérrez [291]	128 Patienten	Patienten mit primärer Infektion, Patienten mit reaktiver Infektion, Patienten mit vergangener Infektion	Indirektes ELISA-Kit (Behring, Germany), Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol)	50% oder 55% für niedrige Avidität	Patienten mit primärer Infektion: 85,33 % niedrige Avidität Patienten mit reaktiver Infektion oder vergangener Infektion: keine niedrige Avidität

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; OD: optische Dichte; AI: Aviditätsindex; RAI: relativer Aviditätsindex; PCR: Polymerasekettenreaktion; RFV: relativer Fluoreszenzwert

Hier zeigt sich ebenfalls ein heterogenes Bild bei den untersuchten Patientengruppen. Auch die Methode der Aviditätsbestimmung ist nicht einheitlich über alle Studien hinweg. 16 von 24 Studien stellen die Avidität in Form des Aviditätsindex dar, eine Studie verwendete den relativen Aviditätsindex und die restlichen Studien geben die Aviditätswerte direkt an. Sechs Studien benutzen als Konzentration des Dissoziationsreagenz Urea bei der Aviditätsbestimmung sechs Mol. Sieben Studien verwenden Lösungen mit acht Mol Urea und zwei Studien verwenden 4,5 Mol Urea. Bei neun Studien wird die verwendete Konzentration nicht angegeben. Eine Darstellung der unterschiedlichen Urea-Konzentrationen innerhalb der CMV-Studien findet sich in Abbildung 32.

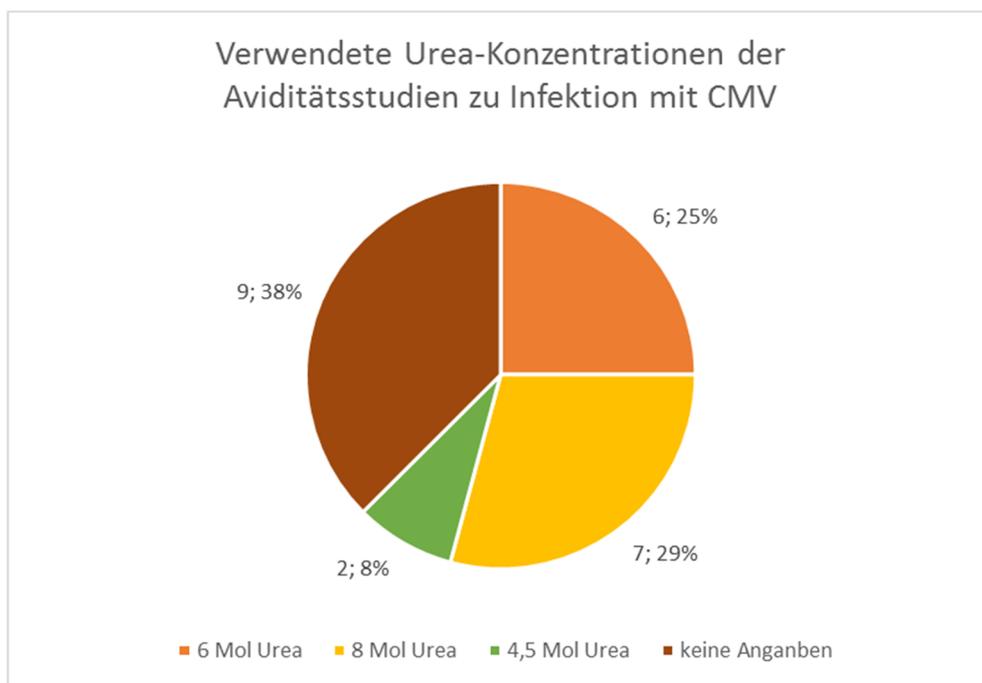


Abbildung 32: Darstellung der Urea-Konzentrationen der Aviditätsstudien zu Infektion mit CMV (Gesamtzahl der Studien: n = 24)

Auch die Definition niedriger, moderater und hoher Avidität ist in den meisten hier untersuchten Studien heterogen. 12 von 24 Studien geben eine solche Definition an. In drei Studien wird eine niedrige Avidität mit einem Aviditätsindex < 50 Prozent, eine moderate Avidität mit einem Aviditätsindex zwischen 50 und 65 Prozent und eine hohe Avidität mit einem Aviditätsindex > 65 Prozent angegeben. Zwei Studien definieren niedrige Avidität mit einem Aviditätsindex < 35 Prozent, moderate Avidität mit einem Aviditätsindex von 35 bis 45 Prozent und hohe Avidität mit einem Aviditätsindex von > 45 Prozent. In den anderen Studien werden die unterschiedlichen Aviditäten jeweils

anders definiert. Details dazu finden sich in Tabelle 48. Auch hier lässt die Heterogenität der Methodik und der untersuchten Patientengruppen keine Synthese aller Studien zur Aviditätsbestimmung bei Infektion mit CMV zu.

Auch unter dem Fokus der Rötelninfektion werden für die tabellarische Zusammenfassung in diesem Kapitel nur Studien berücksichtigt, welche die gleiche Methode zur Aviditätsbestimmung verwenden; nämlich ein ELISA-Verfahren mit dem Dissoziationsreagenz Urea. Bei allen Studien wurde die Avidität von IgG-Antikörpern bestimmt. Die Ergebnisse dieser zwölf Studien zu Avidität und Infektion mit dem Rubella-Virus finden sich zusammengefasst in Tabelle 49.

Tabelle 49: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zu Avidität und Infektion mit dem Rubella-Virus

Autor/Referenz	Anzahl der Patienten/Sera	Charakteristika der Patienten	Bestimmung der Avidität	Definition niedriger, moderater und hoher Avidität; Cut-off Werte	Ergebnisse der Studie
Akingbade [292]	66 Speichelproben	Patienten mit klinisch manifesten Röteln mit Fieber und charakteristischem Ausschlag, Rubella-IgM-Antikörper positiv oder negativ	ELISA mit Dissoziationsreaktion Urea (6 Mol), Messung der OD mit 450 nm und 620 nm Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI (\%) = (OD \text{ mit Urea}) / (OD \text{ ohne Urea}) \times 100$	Cut-off Wert: AI von 60%	Patienten mit klinischer Rötelninfektion und positiven IgM-Antikörpern: mittlerer Aviditätsindex: 33,7% Patienten mit klinischer Rötelninfektion und negativen IgM-Antikörpern: mittlerer Aviditätsindex von 75,3%
Thomas [293]	171 Patienten/206 Sera	Patienten mit Rötelninfektion, Sera im Zeitraum von einem Tag bis 2,5 Jahre nach der Infektion entnommen	ELISA mit Dissoziationsreaktion Urea (8 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI (\%) = (\text{mittlere OD mit Urea} / \text{mittlere OD ohne Urea}) \times 100$	positiv für niedrig avide Antikörper wenn $AI < 30\%$ grenzwertig wenn $AI \geq 30\%$ aber $\leq 50\%$ negativ wenn $AI > 50\%$	Sera, ≤ 3 Monate nach Beginn der Infektion entnommen: 0% niedrige Avidität Sera fünf bis sieben Monate nach dem Beginn der Krankheit entnommen: 21% eine niedrige Avidität
Wandinger [108]	161 Sera	Schwangere Frauen: mit akuter Primärinfektion, 3-16 Wochen nach Rötelnimpfung, mit persistierendem Rubella-IgM, oder mit vergangener Rötelninfektion oder -impfung; Patienten mit anderen akuten Infektionen, Patienten mit positivem Rheumafaktor	ELISA mit Dissoziationsreaktion Urea (5 Mol), Messung der OD bei 450 nm Darstellung der Avidität als relativer Aviditätsindex relativer Aviditätsindex RAI $(\%) = (OD \text{ mit Urea} / OD \text{ ohne Urea}) \times 100$	hohe Avidität: $RAI > 60\%$ grenzwertige Avidität: $RAI 40-60\%$ niedrige Avidität: $RAI < 40\%$	Schwangere Frauen mit akuter Primärinfektion und 3-16 Wochen nach Impfung: ausschließlich niedrige Avidität schwangere Frauen mit persistierendem IgM oder vergangener Infektion oder Impfung: 48/50 Fällen bzw. 39/40: hohe Avidität Patienten mit anderen Infektionen sowie Patienten mit positiven Rheumafaktoren: 28/30 Fällen hohe Avidität

Hofmann [295]	449 Patienten, 512 Sera	Schwangere Frauen mit positivem IgM-Titer, 80% davon mit positiver Röteln Impfanamnese	Enzymimmunoassay (Enzygnost Dade-Behring, Germany), Dissoziationsreagenz Urea Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI = (OD \text{ mit Urea}) / (OD \text{ ohne Urea})$	niedrige Avidität: $AI < 0,3$ grenzwertige Avidität: $AI 0,3-0,5$ hohe Avidität: $AI > 0,5$	426 Frauen: hohe Avidität; Hinweis auf Impfung oder vergangene Infektion 40 Frauen: niedrige oder zweifelhafte Avidität: in Kombination mit positivem IgM-Titer: akute Infektion
Enders [296]	156 Patienten/ 251 Sera	Patienten mit kürzlicher Primärinfektion, Patienten, die gegen Röteln geimpft wurden, Patienten, die trotz erfolgreicher Impfung mit Röteln infiziert wurden, Patienten mit Rötelnembryopathie, schwangere Frauen mit positivem Rubella-IgM unklarer Genese	Rubella ELISA-Kit (Enzygnost), Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol), photometrische Messung bei 405 nm Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI (\%) = (OD \text{ mit Urea} / OD \text{ ohne Urea}) \times 100$	AI-Werte unter 30%: akute Infektion	Patienten mit kürzlicher Primärinfektion: eine Woche nach Infektionsbeginn: $AI \leq 20\%$, 2-4 Wochen nach Infektionsbeginn: $AI 4\%-39\%$, in der 6. bis 38. Woche nach Infektionsbeginn: $AI 60-100\%$ geimpfte Patienten: 17 Tage bis 2,5 Monate nach Impfung: $AI < 30\%$, acht Monate bis 14 Jahre nach Impfung: 40-85% Patienten mit Rötelninfektion trotz Impfung: $AI 81-100\%$ Patienten mit Rötelnembryopathie: $AI 45-90\%$ schwangere Frauen mit positivem Rubella-IgM unklarer Genese: $AI 49-100\%$
Rousseau [297]	64 Sera	Patienten mit primärer Infektion, Patienten mit vergangener Infektion, Patienten mit Reinfektion trotz Impfung	ELISA mit Dissoziationsreagenz Urea Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI (\%) = (OD \text{ mit Urea} / OD \text{ ohne Urea}) \times 100$	niedrige Avidität: $AI < 30\%$ moderate Avidität: $AI 30-50\%$ hohe Avidität $> 50\%$	hohe Korrelation zwischen Sera mit niedrigem Aviditätsindex und primärer Infektion sowie zwischen Sera mit hohem Aviditätsindex und vergangener Infektion Rötelnreinfektion bei geimpften Patienten: hoher Aviditätsindex
Wilson [107]	31 Sera	Patienten mit Rötelninfektion, Entnahme der Sera zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Beginn der Infektion	ELISA mit Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol), Messung der OD bei 405 nm Darstellung der Avidität als Aviditätsindex $AI (\%) = (OD \text{ mit Urea} / OD \text{ ohne Urea}) \times 100$	$AI > 40\%$: hohe Avidität, auf vergangene Infektion hinweisend	ansteigender Aviditätsindex, je länger der Beginn der Infektion zurücklag

Thomas [299]	44 Patienten/ 58 Sera	Patienten mit symptomatischer Primärinfektion (IgM positiv), Patienten mit asymptomatischer Reinfektion (IgM positiv), Patienten ohne Symptome mit persistierendem IgM für zwei bis sieben Monate	ELISA mit Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol), Messung der OD bei 490 nm AI= (OD mit Urea/ OD ohne Urea) x 100	n.d.	Patienten mit symptomatischer Primärinfektion und IgM-Titer ≥ 30 a.u.: mittlerer AI: 33%, bei IgM-Titer ≤ 30 a.u.: mittlerer AI: 42% Patienten mit asymptomatischer Reinfektion und IgM-Titer ≥ 30 a.u.: mittlerer AI: 48% bei IgM-Titer ≤ 30 a.u. mittlerer AI: 65% Bei Patienten ohne Symptome mit persistierendem IgM: mittlerer AI: 55%
Herne [300]	3 Patienten/ 6 Sera	Kinder mit kongenitalem Rötelsyndrom, Entnahme der Sera zwischen dem dritten Lebenstag und dem dritten Lebensmonat, und zwischen dem 23. und 31. Lebensmonat	ELISA-Kit (Labsystems), Dissoziationsreagenz: Urea (6 Mol) Methode 1) Endpunktverhältnis: Bestimmung der Avidität durch Endpunktverhältniss von zwei Antikörpertitrationskurven, eine mit Urea, eine ohne Urea Methode 2) Aviditätsindexmethode: Absorption der Proben mit Urea (8M) oder ohne	Methode 1) niedrige Avidität: $\leq 15\%$, grenzwertige Avidität: 16-25%, hohe Avidität: $> 25\%$ Methode 2) niedrige Avidität: AI $\leq 25\%$, grenzwertige Avidität: AI 26-40%, hohe Avidität: AI $>40\%$	Sera zwischen dem dritten Lebenstag und dem dritten Lebensmonat entnommen: Aviditätsindex von 8%, 12%, und 46% Sera zwischen dem 23. und 31. Lebensmonat entnommen: Aviditätsindex von 21% und 34%
Hedman [301]	64 Patienten/ 92 Sera	Patienten mit sicherer Primärinfektion, Patienten mit Verdacht auf Primärinfektion, Patienten mit Reinfektion bei positivem Impfstatus, Patienten mit Parovirus-B19-Infektion, Patienten bei denen eine Primärinfektion mit Rubella-Virus auszuschließen ist, alle Patienten mit positivem oder zweifelhaften IgM-Antikörper-Titer	ELISA, Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol), Darstellung der Avidität als Aviditätsindex AI (%) = (OD mit Urea/ OD ohne Urea) x 100	niedrige Avidität: AI $< 30\%$ intermediäre Avidität: 30-50% hohe Avidität: AI $>50\%$	Patienten mit sicherer Primärinfektion: 18/20 mit niedrigem AI Patienten mit Verdacht auf Primärinfektion: 11/14 mit niedrigem AI Patienten mit hohem AI: Primärinfektion ausgeschlossen

Hedman [113]	189 Patienten/ 275 Sera	Sera von Patienten mit akuter Infektion oder genesenden Patienten, zwischen vier und 33 Tagen bzw. 70 und 310 Tagen nach Beginn der Infektion entnommen Sera von Patienten mit langfristiger Immunität ohne Symptome	EIA, Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol), Messung der OD bei 405 nm	n.d.	Sera von Patienten mit akuter oder konvaleszenter Infektion, (33 Tage nach Krankheitsbeginn entnommen): Aviditätsindex von $\leq 30\%$, Sera 70-310 Tage nach Krankheitsbeginn entnommen: Aviditätsindex $\geq 50\%$, mittlerer Aviditätsindex fünf Monate nach Beginn der Krankheit: 70% Patienten mit langfristiger Immunität ohne Symptome: mittlerer Aviditätsindex: 75%
Gutiérrez [302]	75 Patienten	Patienten mit kürzlicher Rötelninfektion, gesunde Patienten die nicht in den letzten sechs Monaten vor der Probenentnahme gegen Röteln geimpft wurden	indirektes ELISA-Kit (ETI-RUBEK-G®, Sorin Biomedica), Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex Prozentsatz von IgG-Antirubellaantikörpern mit Urea/ Prozentsatz von IgG-Antirubellaantikörpern ohne Urea	n.d.	Patienten mit kürzlicher Rötelninfektion: Anteil an Antikörpern mit niedriger Avidität: $67,3\% \pm 21,8\%$ gesunde Patienten, die nicht in den letzten sechs Monaten vor der Probenentnahme gegen Röteln geimpft wurden: Anteil an Antikörpern mit niedrigem Aviditätsindex: $19,8\% \pm 16,9\%$

Abkürzungen: ELISA: Enzyme-linked immunosorbent Assay; OD: optische Dichte; AI: Aviditätsindex; RAI: relativer Aviditätsindex

Bei diesen zwölf Studien ist ebenfalls eine Heterogenität der eingeschlossenen Patientengruppen festzustellen. Ebenfalls ist die Methodik der Aviditätsbestimmung uneinheitlich. Die Stoffmengenkonzentration des Dissoziationsreagenz Urea beläuft sich in sieben Studien auf acht Mol, in zwei Studien auf sechs Mol und in einer Studie auf fünf Mol. Zwei Studien geben keine Stoffmengenkonzentration an. Dies ist in Abbildung 33 graphisch verdeutlicht.

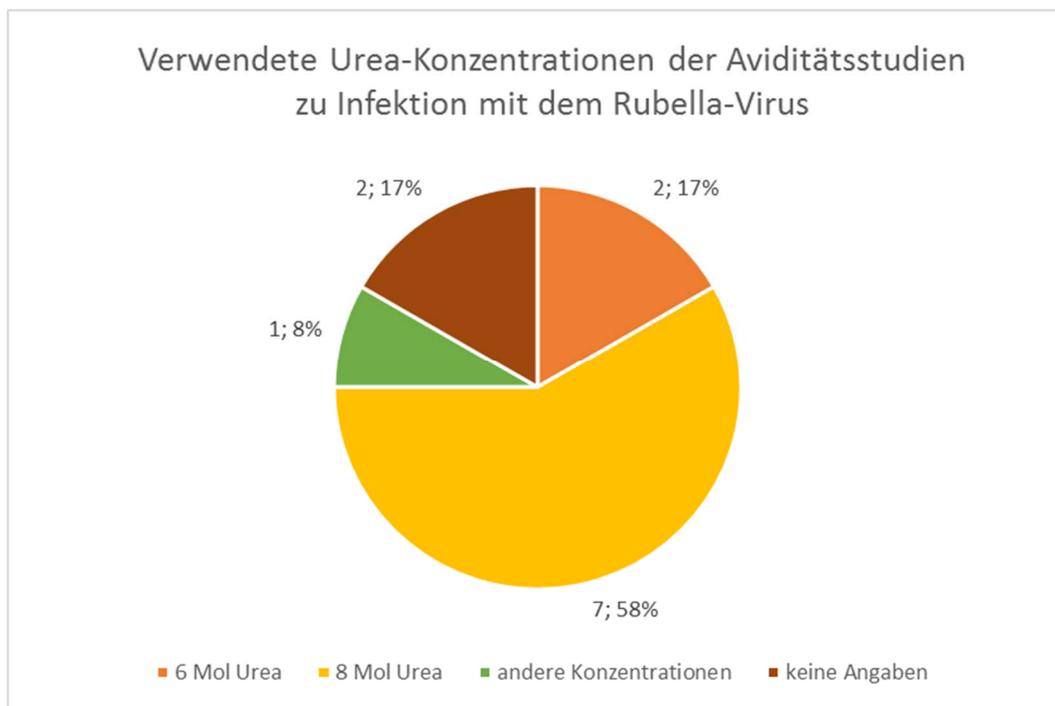


Abbildung 33: Darstellung der Urea-Konzentrationen der Aviditätsstudien zu Infektion mit dem Rubella-Virus; (Gesamtzahl der Studien: n = 12)

Elf der zwölf Studien geben die Avidität in Form des Aviditätsindex an. Eine Studie beschreibt die Avidität als relativen Aviditätsindex. Die Definition der niedrigen, moderaten und hohen Avidität ist in drei Studien folgendermaßen festgelegt: niedrige Avidität entspricht einem Aviditätsindex von < 30 Prozent, moderate Avidität entspricht einem Aviditätsindex von 30 bis 50 Prozent, hohe Avidität entspricht einem Aviditätsindex von > 50 Prozent. Alle anderen Studien haben jeweils unterschiedliche Werte, oder geben keine Definition an. Auch bei diesen Studien erlaubt die heterogene Studienlage keine Gesamtsynthese.

3.2.3.3 Ergebnisse der einzelnen Studien zu Aviditätsbestimmung und Impfung

Wie bereits in Abbildung 29 dargestellt, zeigt sich eine große Heterogenität bezüglich der Erreger, gegen welche in den eingeschlossenen Studien eine Immunisierung durchgeführt wurde. Auch wurde die Antikörperavidität unter verschiedenen Gesichtspunkten beleuchtet. Sechs Studien thematisieren den Zusammenhang zwischen primären und sekundären Impfversagern und der Bestimmung der Antikörperavidität. In jeder dieser Studien wurde die Avidität der Antikörpersubklasse IgG mit Hilfe eines ELISA-Verfahrens unter Verwendung des Dissoziationsreagenz Urea verwendet. Drei Studien thematisieren Impfungen gegen das Mumpsvirus; eine inhaltliche Zusammenfassung bietet Tabelle 50. Weitere drei Studien behandeln Impfungen mit dem Masernvirus. Eine Zusammenfassung der Kernaussagen der Studien dazu bietet Tabelle 51.

Tabelle 50: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zu Aviditätsbestimmung und Impfung gegen das Mumpsvirus

Autor/ Referenz	Anzahl der Pa- tienten	Charakteristika der Patienten	Bestimmung der Avidität	Definition niedri- ger, moderater und hoher Avidi- tät; Cut-off-Werte	Ergebnisse der Studie
Sanz-Mo- reno[103]	39	Alle Patienten: IgM positive Mumpsinfektion; 9 Patienten: nicht geimpft, 22 Patienten: eine Dosis MMR-Kombinationsimpfstoff, 8 Patienten: zweite Dosis mit Mumpsimpfstoff (Jeryl-Lynn Strain) während eines Mumpsausbruchs	ELISA (Enzygnost, Dade Behring), Dissoziationsreagenz: Urea (4,5 mol/l) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex AI= Prozentsatz der Absorption mit Urea/ Prozentsatz der Absorption ohne Urea	Hohe Avidität: AI \geq 32%	Mittlerer AI bei ungeimpften Patienten: 22% mittlerer AI bei einfach mit MMR-Impfstoff geimpften Patienten: 62,5% mittlerer AI bei zusätzlich mit einer zweiten Dosis Mumpsvakzin geimpften Patienten: 48,5% beiden geimpfte Patientengruppen: signifikant höherer AI auf als ungeimpfte Gruppe Sekundäres Impfversagen: Anwesenheit von IgG-Antikörpern, AI von \geq 32%, positive Impfanamnese und gesicherte Infektion 95,5% der einfach geimpften und 75% der zweifach geimpften erkrankten Patienten mit positiver Impfanamnese: AI \geq 32%
Narita [372]	76	29 Patienten mit primärer Mumps Infektion, ohne positive Impfanamnese 20 Patienten mit vergangener Mumpsinfektion mindestens ein Jahr zuvor 7 Patienten mit kürzlicher MMR Impfung 14 Patienten mit Impfversagen: klinische Symptome einer Infektion bei positiver Impfanamnese mit MMR oder monovalentem Impfstoff zwei oder mehr Jahre zuvor 6 Patienten mit wiederkehrender Parotitis mit positiver Impfanamnese	ELISA mit Dissoziationsreagenz Urea (6M) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex Avidität (%) = (Urea-behandelte OD/ unbehandelte OD) x 100	Niedrige Avidität: Avidität \leq 31% hohe Avidität: Avidität \geq 32%	Patienten mit primärer Infektion: mittlerer AI: 10,3 \pm 7,3% Patienten mit vergangener Mumpsinfektion: mittlerer AI: 46,6 \pm 5,4% Patienten mit kürzlicher MMR-Impfung mittlerer AI: 7,5% Patienten mit primärem Impfversagen (definiert durch positive IgM-Antikörper und niedrigen Aviditätsindex) mittlerer AI: 10,5% Patienten mit sekundärem Impfversagen (definiert durch positiven IgM-Antikörper und hohen Aviditätsindex) mittlerer AI: 61,5%

Park [374]	41	<p>15 Patienten mit klinischer Mumpsinfektion, 11 davon mit positiver Impfanamnese, einer davon mit Primärinfektion, drei mit einer anderen Infektionen als Mumps trotz des klinischen Bildes</p> <p>26 klinisch gesunde Patienten, 17 davon mit positiver Impfanamnese, 4 mit vergangener Infektion, 4 mit vergangener Parotitis, 5 mit subklinischer Infektion</p>	<p>Anti-Parotitis Virus-IgG-Kit (Dade-Behring Germany), Dissoziationsreagenz Urea (6 Mol)</p> <p>Darstellung der Avidität als Aviditätsindex</p> <p>AI (%) = (Urea-behandelte OD/ unbehandelte OD) x 100</p>	<p>Niedrige Avidität: AI < 32%</p> <p>hohe Avidität: AI ≥ 32%</p>	<p>11 Patienten welche als Impfversager gelten, mit klinischer Infektion und positiver Impfanamnese: mittlerer Aviditätsindex von 64,75%</p> <p>26 klinisch gesunde Patienten mit positiver Impfanamnese: mittlerer Aviditätsindex von 19,22%</p> <p>4 Patienten mit vergangener Infektion: mittlerer Aviditätsindex von 31,55%</p> <p>5 Patienten mit subklinischer Infektion: mittlerer Aviditätsindex von 44,78%</p>
------------	----	--	--	--	---

Abkürzungen: MMR: Masern-Mumps-Röteln; AI: Aviditätsindex; OD: optische Dichte; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent Assay;

Tabelle 51: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zur Bestimmung der Antikörperavidität und Impfung gegen das Masernvirus

Autor und Referenz	Anzahl der Patienten/Sera	Charakteristika der Patienten	Bestimmung der Avidität	Definition niedriger, moderater und hoher Avidität; Cut-off-Werte	Ergebnisse der Studie
Hickman [367]	27	27 Patienten mit bestätigter Maserninfektion, davon 8 mit dokumentierter positiver Impfanamnese, 19 ohne dokumentierte Impfung	<p>ImmunoWELL ru-beola Assay (Gen-Bio)</p> <p>Darstellung der Avidität als Aviditätsindex</p> <p>AI= (OD mit Aviditätsreagenz/ OD mit Waschpuffer)</p>	<p>Niedrige Avidität: AI <45%</p> <p>grenzwertige Avidität: AI 45-49%</p> <p>hohe Avidität: AI >50%</p>	<p>2/8 Patienten mit bestätigter Maserninfektion und positiver Impfanamnese: niedrige Avidität: primäres Impfversagen</p> <p>6/8 Patienten: hohe Avidität (mit einem mittleren Aviditätsindex von 62,5%): sekundäres Impfversagen</p> <p>13/19 Patienten ohne Impfanamnese: niedrige Avidität (mit einem mittleren Aviditätsindex von 18,9%): primäre Immunantwort</p> <p>6/19 Patienten: hohe oder zweifelhafte Avidität: Reinfektion oder nicht dokumentierte vorausgegangene Impfung</p>

Paunio [369]	129	129 Impfversager mit positiver Impfanamnese und gesicherter Infektion: einige Patienten erhielten im Alter von 15 Monaten eine Impfung mit dem MMR-Impfstoff, einige Patienten erhielten eine zweite Dosis im Alter von 10 Monaten bis 19 Jahren	EIA, Dissoziationsreagenz: Urea (6 Mol) Darstellung der Avidität als Aviditätsindex AI (%) = (Titer mit Urea/ Titer ohne Urea) x 100	Niedrige Avidität: 0-15% grenzwertige Avidität: 16-25% hohe Avidität: 26-100%	Bei Impfversagern mit nur einer Impfdosis: 7% mit hohem Aviditätsindex bei Patienten mit zwei Impfdosen: 89% mit hohem Aviditätsindex
Pannuti [104]	159	Alle Patienten mit positiven IgM-Antikörpern und Maserninfektion. 107 Patienten mit negativer Impfanamnese, 52 mit positiver Impfanamnese	ELISA mit Dissoziationsreagenz Urea, Messung der OD bei 492nm Darstellung der Avidität als Aviditätsindex AI (%) = (mittlere OD mit Urea/ mittlere OD ohne Urea) x 100	Niedrige Avidität: AI <30%	Von 107 Patienten mit negativer Impfanamnese: 104 positive IgM-Antikörper und negative IgG-Antikörper oder niedriger Aviditätsindex; Interpretation primäre Immunantwort von 52 Patienten mit positiver Impfanamnese: 25 Patienten positive IgM-Antikörper und negative IgG-Antikörper oder niedrige Avidität (primäre Immunantwort, primäres Impfversagen) 27 geimpfte Patienten: hohe IgG-Titer und hohe Avidität; Interpretation: sekundäre Immunantwort mit sekundärem Impfversagen

Abkürzungen: AI: Aviditätsindex; OD: optische Dichte; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent Assay

3.2.4 Ergebnissynthese und Metaanalyse

Die Bestimmung der Antikörperavidität wird häufig verwendet, um zwischen akuten oder chronischen Infektionen beziehungsweise primären oder sekundären Infektionen unterscheiden zu können [345]. Hierbei entspricht eine niedrige Avidität einer akuten oder auch primären Infektion und eine hohe Avidität einer chronischen oder auch sekundären Infektion [100, 291, 350] oder einer Antikörperreifung nach primärer Infektion. Dies lässt Rückschlüsse auf vorangegangene Immunitätsentwicklung ziehen. Wie in den vorherigen Kapiteln herausgearbeitet, gibt es keine einheitliche Definition von niedriger, moderater oder hoher Avidität.

Um eine Gesamtaussage über die Signifikanz der Unterscheidung zwischen akuten und chronischen, sowie primären und sekundären Infektionen anhand der Höhe des Aviditätsindex treffen zu können, wurde jeweils der mittlere Aviditätsindex für beide Fälle anhand des gewichteten Mittelwertes ermittelt. Für Infektionen mit *Toxoplasma gondii* wurden die Werte aus drei Studien gemittelt [267, 269, 270], für Infektionen mit dem Cytomegalievirus konnten sechs Studien zusammengefasst werden [99, 114, 117, 284, 285, 289]. Für Infektionen mit HIV fanden sich vier Studien aus denen ein Mittelwert berechnet werden konnte [100, 305, 306, 308]. Fünf Studien, welche Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus thematisierten, wurden bearbeitet [321-325], sowie vier Studien zu Infektionen mit dem Dengue-Virus [101, 121, 329, 330]. Alle Arten von Infektionen zeigten einen statistisch hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) im gewichteten Mittelwert des Aviditätsindex zwischen akuter oder chronischer Infektion beziehungsweise primärer oder sekundärer Infektion. Eine Gegenüberstellung der Werte findet sich in Tabelle 52. Bei der Berechnung der gewichteten Mittelwerte wurde darauf geachtet, dass die Studien, aus denen die Werte berechnet wurden, die gleiche Methodik in der Bestimmung des Aviditätsindex verwendeten und den Aviditätsindex in der gleichen Einheit angaben. Die Werte des Aviditätsindex der HIV-Studien wurden nicht in Prozent angegeben daher erfolgte keine Multiplikation mit dem Faktor 100 bei der Berechnung des Aviditätsindex.

Tabelle 52: gewichteter Mittelwert des Aviditätsindex von akuten/primären Infektionen und chronischen/sekundären Infektionen für Infektionen mit *Toxoplasma gondii*, Cytomegalievirus, HIV, Hepatitis-C-Virus und Dengue Virus

Art der Infektion	Gewichteter Mittelwert und Standardabweichung des Aviditätsindex für akute/primäre Infektion	Gewichteter Mittelwert und Standardabweichung des Aviditätsindex für chronische/sekundäre Infektion	Statistische Signifikanz anhand des t-Tests für unverbundene Stichproben	Anzahl der Studien (n) zur Errechnung der Mittelwerte
Toxoplasma gondii	28,9 % ± 7,9 %	51,2 % ± 4,1 %	p < 0,0001	n = 3
Cytomegalievirus	26,7 % ± 6,6 %	82,8 % ± 4,1 %	p < 0,0001	n = 6
Dengue-Virus	29,9 % ± 8,1 %	71,1 % ± 9,4 %	p < 0,0001	n = 4
Hepatitis-C-Virus	17,2 % ± 5,1 %	94,3 % ± 6,1 %	p < 0,0001	n = 5
HIV	0,52 ± 0,09	0,94 ± 0,09	p < 0,0001	n = 4

Graphisch verdeutlicht sind diese Unterschiede der mittleren Aviditätsindices in Abbildung 34 und Abbildung 35.

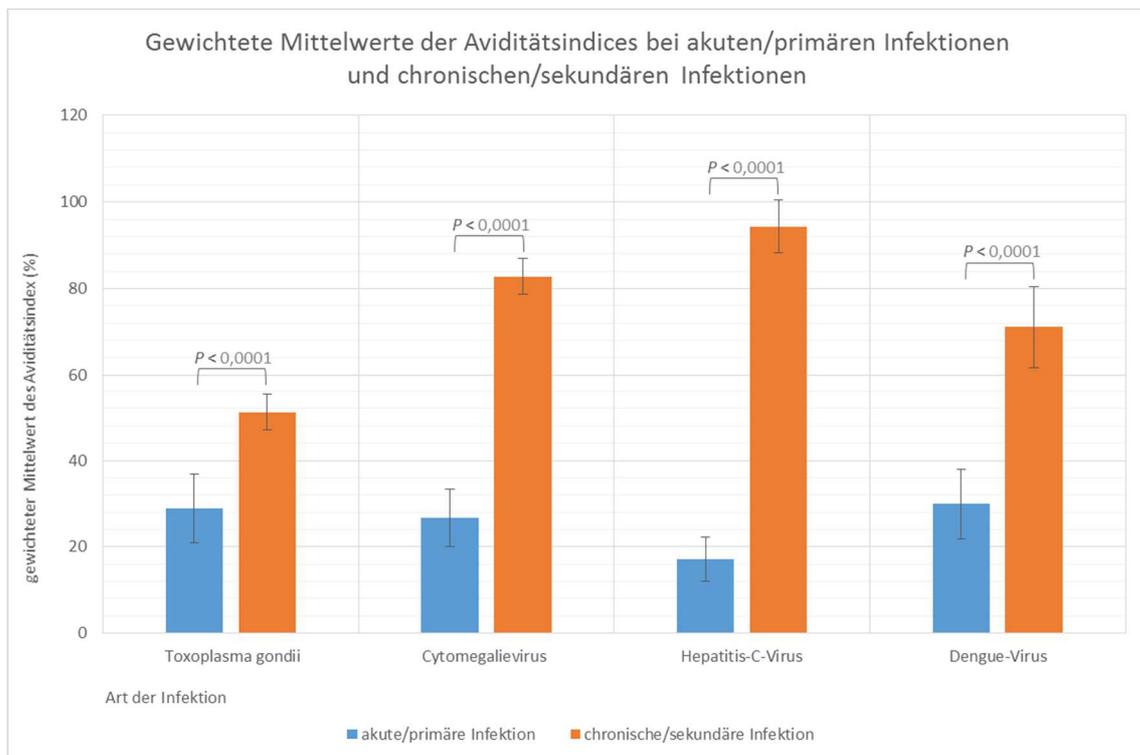


Abbildung 34: Gewichtete Mittelwerte der Aviditätsindices bei akuten/primären und chronischen/sekundären Infektionen mit *Toxoplasma gondii* (n = 3), Cytomegalievirus, (n = 6), Hepatitis-C-Virus (n = 5), Dengue-Virus (n = 4); mit n = Anzahl der Studien

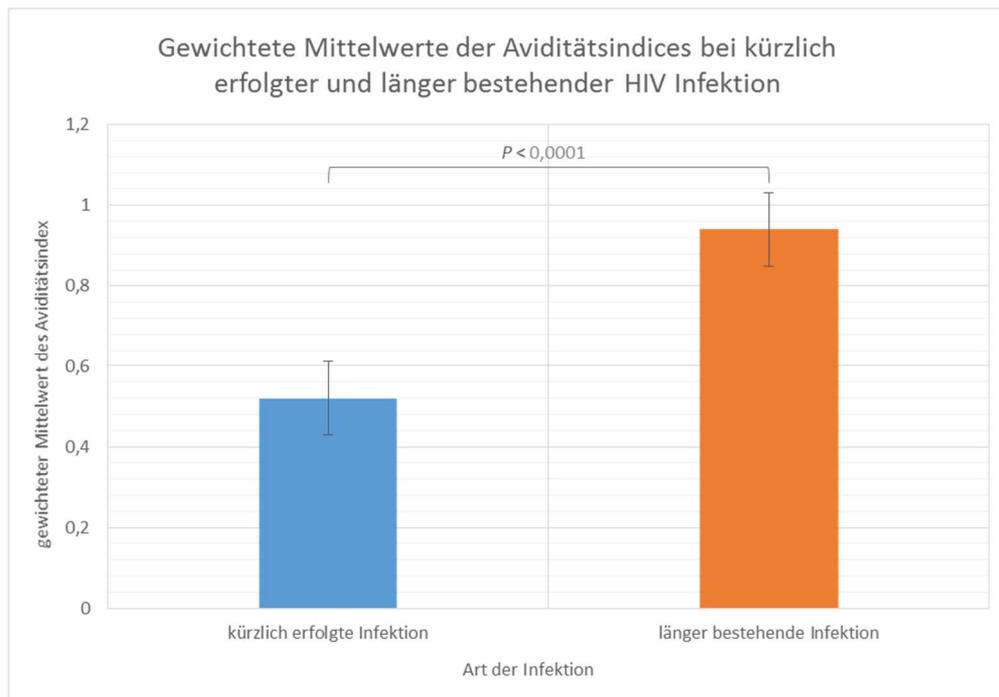


Abbildung 35: Gewichtete Mittelwerte bei kürzlich erfolgter und länger bestehender Infektion mit HIV ($n=4$); mit n = Anzahl der Studien

Allgemein ist ein bereits etabliertes Verfahren zur Sicherung einer akuten oder primären Infektion die Bestimmung der Immunglobulinklasse IgM [88]. Jedoch lässt sich in manchen Fällen trotz negativer IgM-Werte eine frische Infektion nicht sicher ausschließen, beziehungsweise kann auch eine IgM-Positivität bei einer sekundären oder chronischen Infektion auftreten [96]. Hinsichtlich der Avidität von IgG-Antikörpern, spricht ein niedriger Wert meist für eine akute oder primäre Infektion. Da sowohl IgM-Positivität als auch ein niedriger Aviditätswert von IgG-Antikörpern für eine akute Infektion stehen, wurde ein statistischer Zusammenhang zwischen dem gemeinsamen Auftreten dieser Parameter hergestellt. Für die Erreger *Toxoplasma gondii* und Cytomegalievirus wurde dieser Zusammenhang daher mit Hilfe der Odds-Ratio und des positiven prädiktiven Wertes untersucht. Die Odds-Ratio wurde dabei aus dem Quotenverhältnis zwischen niedrigem Aviditätsindex beziehungsweise nicht-niedrigem Aviditätsindex und IgM positiven beziehungsweise IgM negativen Proben errechnet. Wie genau niedrige Avidität beziehungsweise IgM-Positivität innerhalb der einzelnen Studien definiert wurde, ist in Tabelle 53 dargestellt. Auch die Definitionen von akuter beziehungsweise primärer Infektion und chronischer beziehungsweise sekundärer Infektion sind bei den bearbeiteten Studien nicht vollkommen einheitlich. Eine Übersicht über diese Definitionen bietet daher Tabelle 54.

Tabelle 53: Darstellung der Methode der Aviditätsbestimmung und Definition der Avidität sowie der IgM Positivität in den zur Berechnung der Odds-Ratio verwendeten Studien

Autor/Referenz	Methode der Aviditätsbestimmung	Definition niedriger, moderater, hoher Avidität; Cut-off Wert	Definition IgM-Positivität
Cytomegalievirus			
Dollard [125]	Vidas IgG-Aviditätstest (bio-Mérieux), Dissoziationsreagenz Urea (6 Mol); AI (%) = OD mit Urea/OD ohne Urea	hohe Avidität: AI \geq 0.7, auf vergangene Infektion hinweisend, niedrige Avidität < 0.7 auf kürzliche Infektion hinweisend	> 0,9 UA/ml; Vidas CMV-IgM-Test
Prince [288]	ELISA mit Dissoziationsreagenz: Urea (6 Mol); AI (%) = (OD mit Urea/OD ohne Urea) x 100	niedrige Avidität: AI < 50%, intermediäre Avidität: AI 51-59%, hohe Avidität: AI >60%	Indexwert > 1,1 ; IgM ELISA, Trinity Biotech
Macé [283]	Enzygnost CMV IgG-Kit, Dissoziationsreagenz Urea (8 Mol); AI = (Absorption mit Urea / Absorption ohne Urea) x 100	niedrige Avidität: AI < 30%, hoch verdächtig auf kürzliche Primärinfektion, intermediäre Avidität: AI 30-70%, hohe Avidität: AI >70%, nicht-kürzlich erfolgte Primärinfektion	Enzygnost-CMV-IgM-Kit
Toxoplasma gondii			
Ashburn [111]	ELISA, Dissoziationsreagenz: Urea (6 Mol); AI = (OD mit Urea / OD ohne Urea)	niedrige Avidität: < 15%, grenzwertige Avidität: 15-30%, hohe Avidität > 30%	IgM ELISA; Organon Technika
Liesenfeld [271]	T. gondii IgG-Aviditäts-EIA (Labsystems), Dissoziationsreagenz: Urea	niedrige Avidität: < 15% grenzwertige Avidität: 15-30% hohe Avidität: > 30%	\geq 2,0; IgM ELISA
Jonyson [267]	IgG-Aviditäts-ELISA, Dissoziationsreagenz: Urea (6M); Avidität (%) = (OD mit Urea/ OD ohne Urea) x 100	niedrige Avidität: \leq 30%, hohe Avidität \geq 40%	IgM ELISA

Tabelle 54: Übersicht der Definitionen von akuter/primärer beziehungsweise chronischer/sekundärer Infektion der Studien zur Berechnung der gewichteten Mittelwerte

Autor/Referenz	Definition akute/primäre Infektion	Definition chronische/sekundäre Infektion
Toxoplasma gondii		
Joynson [267]	akute Infektion: klinische Definition: Beginn der Lymphadenopathie < 3 Monate	chronische Infektion: klinische Definition: Beginn der Lymphadenopathie > 3 Monate
Paul [270]	akute Infektion: Antitoxoplasma-IgG und IgM positiv bei negativem Ergebnis in vorheriger Probe, oder steigende IgG-Titer	chronische Infektion: Zeitverlauf durchschnittlich 13 Monate nach erster positiver Serologie, oder abfallende IgG-Titer \pm IgM Positivität
Jenum [269]	akute Infektion: Serokonversion, positiv für Antitoxoplasma-IgG und IgM bei vorheriger Negativität	chronische Infektion: IgG positiv, IgM negativ
CMV		
Eggers [285]	primäre Infektion: serologische Definition: CMV-IgG-Serokonversion bei vorheriger negativer Probe, oder Mikroneutralisationstest: Fehlen von neutralisierenden Antikörpern	sekundäre Infektion: gesicherte vorausgegangene Infektion mit negativen IgM-Antikörpern
Seo [284]	n.d.	Serologische Definition: IgG-Positivität \pm IgM-Positivität

Bodéus [99]	Serokonversion innerhalb der letzten 3 Monate: IgG- und IgM-Positivität bei zuvor negativen Patienten	Serologische Definition: IgG positiv, IgM negativ
Grangeot-Keros [114]	Serokonversion: IgG- und IgM-Positivität bei zuvor negativen Patienten	Serologische Definition: spezifisches IgG positiv, IgM negativ
Lutz [289]	Serokonversion bei zuvor negativen Patienten, IgM positiv, Virusisolation	Reaktivierte Infektion: bestehende IgG-Seropositivität mit ansteigenden Titern
Lazzarotto [117]	Serokonversion bei zuvor negativen Patienten, Virusisolation aus Urin, Blut oder Saliva	Serologische Definition: spezifisches IgG positiv, \pm IgM negativ
HIV		
Suligo [305]	kürzliche Infektion: innerhalb von 6 Monaten nach Serokonversion (Western Blot und PCR positiv, zuvor negativ)	länger bestehende Infektion: mehr als 1 Jahr nach Serokonversion
Suligo [306]	kürzliche Infektion: innerhalb von 6 Monaten nach Serokonversion (Western Blot und PCR positiv, zuvor negativ)	länger bestehende Infektion: mehr als 6 Monate nach Serokonversion
Re [308]	Serokonversion innerhalb der letzten 6 Monate (Western Blot und PCR positiv, zuvor negativ)	Serokonversion vor mehr als 48 Monaten (Western Blot und PCR positiv, zuvor negativ)
Chawla [100]	Serokonversion innerhalb der letzten 262 Tage (Western Blot und PCR positiv, zuvor negativ)	Serokonversion vor mehr bis zu 32 Monaten (Western Blot und PCR positiv, zuvor negativ)
Hepatitis-C-Virus		
Gaudy-Graffin [325]	akute Infektion: HCV-Antikörper positiv, zuvor negativ	chronische Infektion: anti-HCV-IgG positiv und HCV-RNA positiv für mehr als 6 Monate
Klimashevskaya [324]	akute Infektion: Serokonversion, anti-HCV-Antikörper positiv	chronische Infektion: anti-HCV positiv, HCV-RNA positiv
Kanno [323]	akute Infektion: IgG-anti-HCV Serokonversion	chronische Infektion: IgG-anti-HCV positiv, HCV-RNA positiv
Shepherd [322]	akute Infektion: HCV-PCR positiv, anti-HCV positiv 4 bis 6 Monate nach einer zuvor negativen Probe	chronische Infektion: anti-HCV und HCV-PCR positiv für > 1 Jahr
Ward [321]	akute Infektion: anti-HCV Serokonversion, erste 300 Tage nach Serokonversion	chronische Infektion: mehr als 300 Tage nach Serokonversion
Dengue-Virus		
Domingo [101]	primäre Infektion: IgM positiv, IgG negativ, positive Virus-DNA-PCR	sekundäre Infektion: IgG positiv, positive Virus-DNA-PCR, \pm IgM positiv
de Souza [121]	primäre Infektion: negatives IgG gefolgt in der ersten Probe gefolgt von Serokonversion wenigstens 4 Tage nach Krankheitsbeginn	sekundäre Infektion: positives IgG in der ersten Probe
Matheus [330]	Klassifikation durch Hemagglutination-Inhibitionstest, Ergebnisse nach WHO-Kriterien interpretiert	Klassifikation durch Hemagglutination-Inhibitionstest, Ergebnisse nach WHO-Kriterien interpretiert

Aus der so entstandenen Vierfeldertafel wurde auch der positive prädiktive Wert abgeleitet. Für eine Infektion mit dem Cytomegalievirus ergab sich eine Gesamt-Odds-Ratio von 16,4. Das heißt bei Patienten mit positiven IgM-Antikörpern ist die Odds-Ratio also 16-mal höher eine niedrige IgG-Avidität aufzuweisen, als bei Patienten mit nicht-positiven IgM-Antikörpern. Die Heterogenitätsvarianz der Metaanalyse lag bei 0,290 mit einem Heterogenitäts-p-Wert von 0,194. Wäre dieser p-Wert $\leq 0,05$, dann läge eine signifikante Heterogenität vor [164]. Ebenso liegt die Heterogenitätsmaßzahl I^2 mit 38,9 in einem Bereich von ≤ 50 . Dies bekräftigt weiterhin das Vorliegen keiner

signifikanten Heterogenität [164]. Die Definitionen dieser Heterogenitätsmaßzahlen sind in Kapitel 2.4.5 genauer beschrieben.

Tabelle 55: Heterogenitätsmaßzahlen der Metaanalyse zu Avidität bei Infektion mit CMV und Toxoplasmose

	Tau ²	Q(df=2)	p-Wert	I ²
CMV	0,29	3,276	0,194	38,943
Toxoplasmose	2,344	6,188	0,045	67,678

Bei dem Versuch, auch für die Studien zu Infektion mit *Toxoplasma gondii* eine Metaanalyse zu erstellen, konnte jedoch eine signifikante Heterogenität innerhalb der verwendeten Studien festgestellt werden. Die Heterogenitätsvarianz liegt bei 2,344, der Heterogenitäts p-Wert bei 0,045 und die Heterogenitätsmaßzahl I² liegt bei 67,6 und damit nicht im Bereich ≤ 50. Diese Werte besagen, dass zwischen den Studien eine signifikante statistische Heterogenität besteht. Deshalb ist es nicht sinnvoll, einen gepoolten Schätzer im Sinne einer Gesamt-Odds-Ratio zu berechnen. Die soeben genannten Heterogenitätsmaßzahlen finden sich zusammengefasst in Tabelle 55. In Tabelle 56 findet sich eine Übersicht

aller errechneten Odds-Ratios für das Risiko einer niedrigen Avidität von IgG-Antikörpern bei IgM-Antikörper-Positivität mit Angabe des 95-Prozent-Konfidenzintervalls. Anhand dieser Ergebnisse wurde ein Forest-Plot zur Odds-Ratio zwischen IgM-Positivität und niedrigem Aviditätsindex bei Infektion mit CMV erstellt. Dieser ist in Abbildung 36 dargestellt.

Tabelle 56: Odds-Ratios für den Zusammenhang zwischen niedrigem Aviditätswert und positivem IgM-Antikörper-Titer bei Infektion mit CMV und *Toxoplasma gondii*

Erreger/Referenzen	Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall
CMV	
Dollard [125]	9,379 (2,739 - 32,118)
Prince [288]	42,188 (11,930 – 149,187)
Macé [283]	10,571 (2,392 - 46,718)
	Gesamt-Odds-Ratio: 16,463 (6,206 – 43,673)
Toxoplasma gondii	
Ashburn [111]	0,583 (0,044 - 7,661)
Liesenfeld [271]	1,292 (0,389 - 4,295)
Joynson [267]	36,000 (2,721 - 476,276)

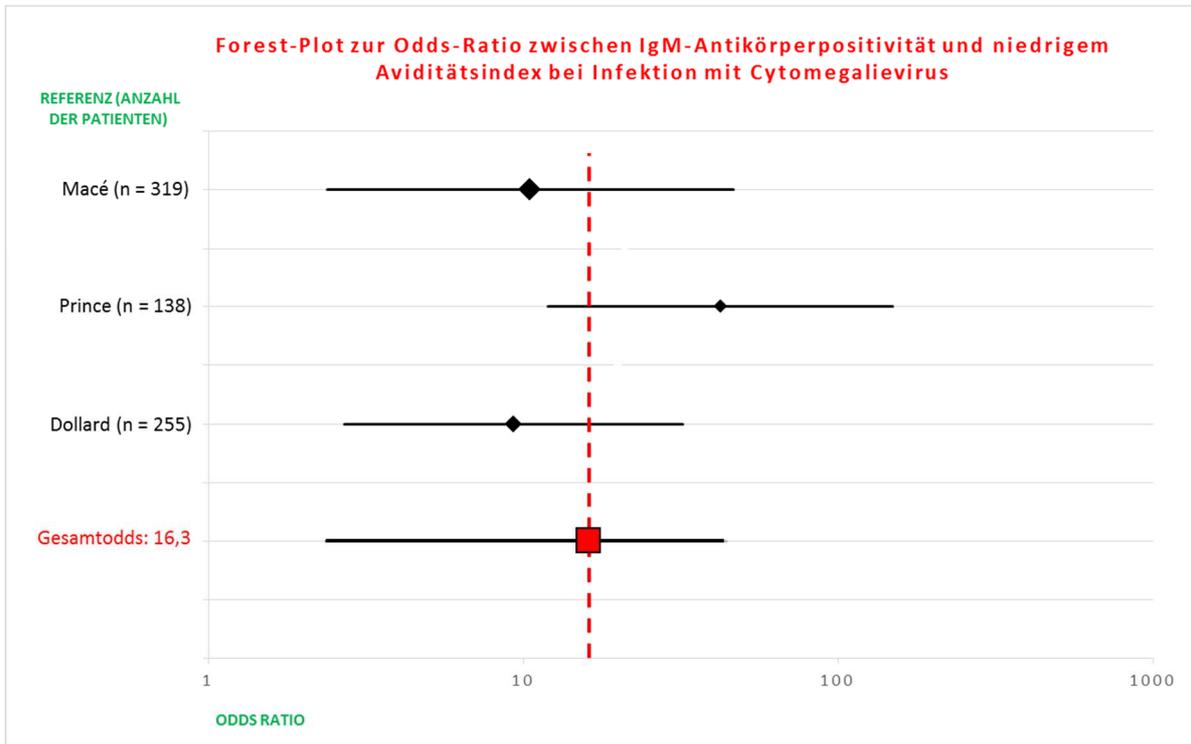


Abbildung 36: Forest-Plot zum Quotenverhältnis zwischen IgM-Antikörperpositivität und niedrigem Aviditätsindex bei Infektion mit CMV

Betrachtet man den positiven prädiktiven Wert, findet sich bei den Referenzen, welche Infektionen mit CMV untersuchen, die Arbeit von Prince et al. [288] mit einem positiv prädiktiven Wert von 0,64. Bei den bearbeiteten Studien zu Infektionen mit Toxo-

Tabelle 57; positiver prädiktiver Wert für den Zusammenhang zwischen niedrigem Aviditätswert und positivem IgM-Antikörperwert bei Infektion mit CMV und Toxoplasma gondii

Erreger/Referenzen	positiver prädiktiver Wert
CMV	
Dollard [125]	0,18
Prince [288]	0,64
Macé [283]	0,33
Toxoplasma gondii	
Ashburn [111]	0,6
Liesenfeld [271]	0,19
Joynson [267]	0,8

plasma gondii weist sowohl die Studie von Ashburn et al [111], als auch die Studie von Joynson et al. [267] mit 0,6 beziehungsweise 0,8 aussagekräftige Werte auf.

3.2.5 Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien

Jede der Studien, welche in die Datenextraktionstabelle eingeschlossen wurde, wurde anhand der in Kapitel 2.4.6 dargestellten Qualitätsmerkmale auf ihre interne Qualität überprüft. Eine Übersicht über die prozentuale Verteilung der Erfüllung der verschiedenen Qualitätsmerkmale innerhalb des am häufigsten vorhandenen Studiendesigns, der Kohortenstudie (n = 149), findet sich in Abbildung 37.

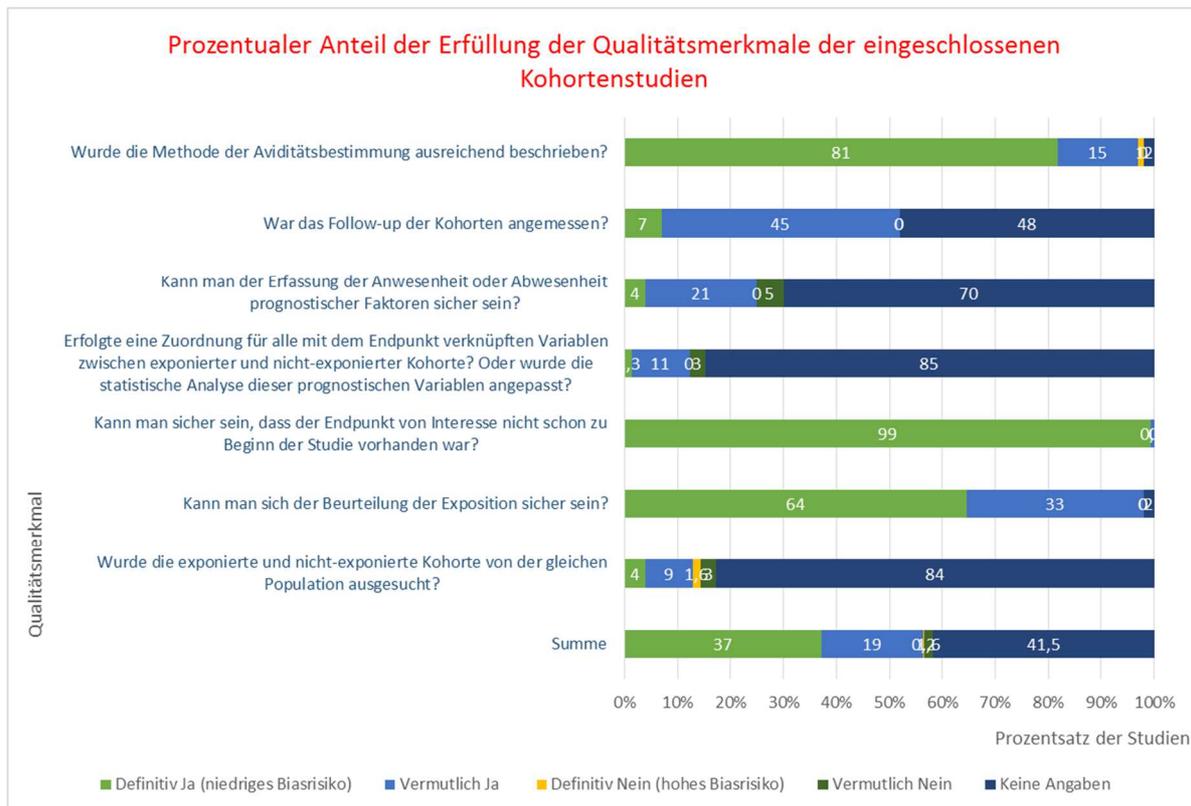


Abbildung 37: Prozentualer Anteil der Erfüllung der Qualitätskriterien innerhalb der Kohortenstudien (Gesamtzahl der Studien: n = 149)

Aus diesem Diagramm geht hervor, dass 81 Prozent der Studien die Methode der Aviditätsbestimmung ausreichend dokumentieren. Bei 99 Prozent der eingeschlossenen Arbeiten lässt sich ergänzend sagen, dass der Endpunkt (die Bestimmung der Antikörperavidität) nicht schon vor Beginn der Studie vorhanden war. Des Weiteren kann man bei 64 Prozent der Studien sicher sein, dass die Beurteilung der Exposition korrekt erfolgte. In 99 Prozent der Studien wurden jedoch keine Angaben über Kointerventionen dokumentiert. Weiterhin machen 48 Prozent der Studien keine Angaben zur Angemessenheit des Follow-ups. 70 Prozent der Kohortenstudien treffen keine Aussage über das Vorhandensein von prognostischen Faktoren. Über eine Zuordnung

aller mit dem Endpunkt verknüpften Variablen zwischen den Kohorten wird in 85 Prozent nicht berichtet. Bei 84 Prozent der eingeschlossenen Studien ist nicht ersichtlich, ob die Kohorten aus der gleichen Population stammen.

In Tabelle 58 sind die zur Ergebnissynthese verwendeten Studien im Einzelnen zur Darstellung ihrer internen Qualität zusammengefasst. Eine detaillierte Auflistung der Qualitätsbeurteilung aller eingeschlossenen Kohortenstudien, Querschnittsstudien und Fallberichte bieten Tabelle 72, Tabelle 73 und Tabelle 74, welche sich im Anhang dieser Arbeit befinden. In diesen vier Tabellen findet sich zu jeder Studie eine Bewertung der zuvor festgelegten Einzelkriterien, welche für jedes Studiendesign die interne Qualität darstellen. Auf die Ermittlung eines Qualitätsscores aus den vorhandenen Einzelkriterien wurde verzichtet, da dies zur subjektiven Verfälschung der qualitativen Beurteilung führen kann [147, 385].

Tabelle 58: Detaillierte Darstellung der internen Qualitätsbeurteilung aller in der Ergebnissynthese verwendeten Studien

Author/Referenz	Wurde die exponierte und nicht-exponierte Kohorte von der gleichen Population ausgesucht?	Kann man sich der Beurteilung der Exposition sicher sein?	Kann man sicher sein, dass der Endpunkt von Interesse nicht schon zu Beginn der Studie vorhanden war?	Erfolgte eine Zuordnung für alle mit dem Endpunkt verknüpften Variablen zwischen exponierter und nicht-exponierter Kohorte? Oder wurde die statistische Analyse dieser prognostischen Variablen angepasst?	Kann man der Erfassung der Anwesenheit oder Abwesenheit prognostischer Faktoren sicher sein?	War das Follow-up der Kohorten angemessen?	Wurde die Methode der Avitätsbestimmung ausreichend beschrieben?	Kommentare
Joynson [267]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Paul [270]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Jenum [269]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Eggers [285]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Seo [284]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Bodéus [99]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Grangeot-Keros [114]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Lutz [289]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Lazzarotto [117]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Suligo [311]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Suligo [306]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Kontrollgruppe
Re [308]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe

Chawla [100]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Gaudy-Graffin [325]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Klimashevskaya [324]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Kanno [323]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Shepherd [322]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Ward [321]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Kontrollgruppe
Domingo [101]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
de Souza [121]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Matheus [330]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Matheus [329]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Dollard [125]	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Prince [288]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Ashburn [111]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Liesenfeld [271]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Zusammenfassung Studienanzahl n= 26	Keine Beschreibung: 24/26 (92 %) Vermutlich Ja: 2/26 (8 %)	Definitiv Ja: 16/26 (61 %) Vermutlich Ja: 9/26 (35 %) Keine Beschreibung: 1/26 (4 %)	Definitiv Ja: 26/26 (100%)	Keine Beschreibung: 24/26 (92 %) Vermutlich Ja: 2/26 (8 %)	Definitiv Ja: 1/26 (4 %) Vermutlich Ja: 6/26 (23 %) Vermutlich Nein: 3/26 (11 %) Keine Beschreibung: 16/26 (62 %)	Vermutlich Ja: 14/26 (54 %) Keine Beschreibung: 12/26 (46 %)	Definitiv Ja: 24/26 (92 %) Vermutlich Ja: 1/26 (4 %) Keine Beschreibung: 1/26 (4 %)	Keine Kontrollgruppe: 24/26 (92%)

3.2.6 Risiko der Verzerrung über Studien hinweg

Bei der Erstellung eines systematischen Reviews gibt es verschiedene Arten, auf welche systematische Fehler, sogenannte Bias, Einfluss auf das Ergebnis nehmen können. Sprachbias und Mehrfachpublikationsbias wurden bereits in Kapitel 3.1.7 behandelt. Eine weitere wichtige Biasform ist der Publikationsbias. Dieser besagt, dass Studien mit positiven Ergebnissen generell häufiger publiziert werden, während Studien mit wenig signifikanten oder negativen Ergebnissen oft nicht publiziert werden [259-261]. Beschränkt man sich bei der Literatursuche für ein systematisches Review also ausschließlich auf publizierte Literatur, kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Eine Möglichkeit wie diese Biasform umgangen werden könnte, wäre die prospektive Registrierung aller Studien, so dass der Reviewautor noch nicht veröffentlichte Studien leicht identifizieren kann und die Autoren der Studie kontaktieren könnte [260]. Solange dies jedoch noch nicht in größerem Maßstab möglich ist, muss der Reviewautor seine eingeschlossene Literatur selbst kritisch hinsichtlich des Publikationsbias bewerten. Oft geschieht dies mit Hilfe einer Trichtergraphik, auch Funnel-Plot genannt. Jedoch ist die Erstellung eines solchen Diagramms nur bei Vorhandensein einer gewissen Anzahl an Studien sinnvoll [386]. In diesem Review wurde aus drei Studien die mittlere Odds-Ratio im Rahmen einer Metanalyse berechnet. Diese Studienanzahl ist eventuell nicht ausreichend, um einen aussagekräftigen Funnel-Plot zu erstellen. Dennoch wurde versucht, ein solches Diagramm aus den im Ergebnisteil berechneten Odds-Ratios zu erstellen. Das Diagramm findet sich in Abbildung 38.

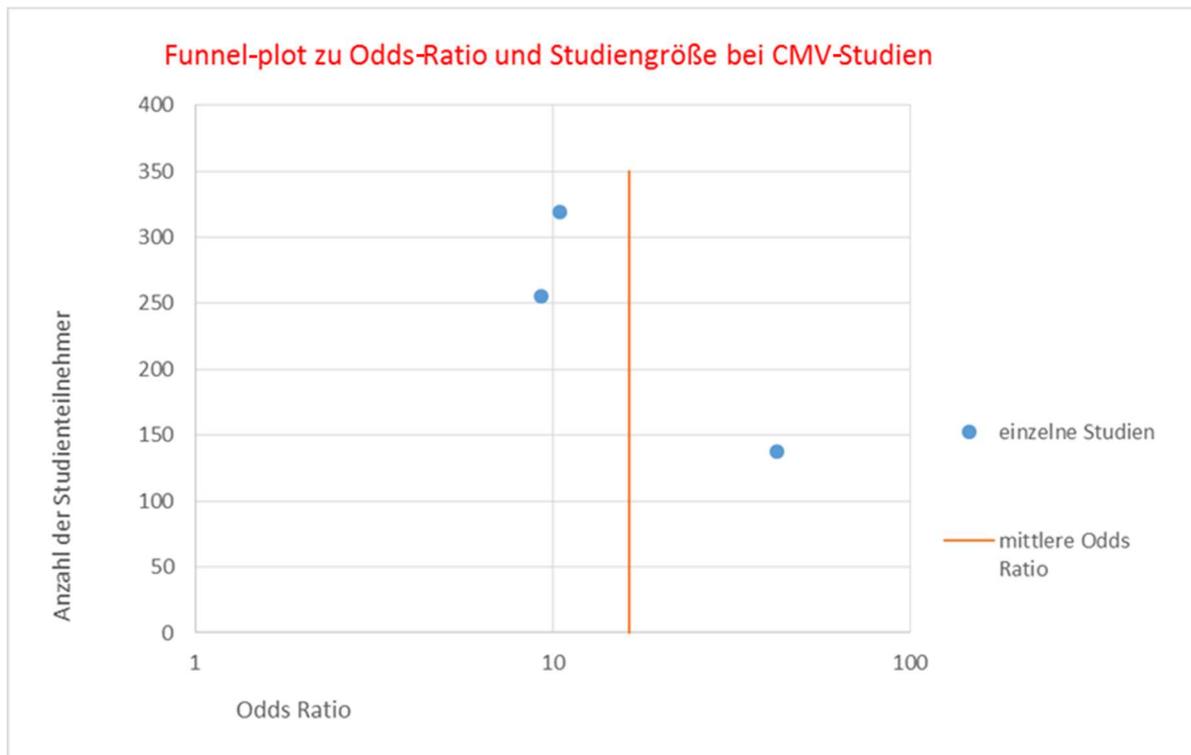


Abbildung 38: Funnel-Plot zu mittlerer Odds-Ratio (mittlere OR = 16,3) und Studiengröße bei CMV-Studien (Gesamtzahl der Studien: $n = 3$)

Trotz der geringen Anzahl an Studien lässt sich die Tendenz erkennen, dass Studien mit größerer Teilnehmerzahl näher am gemeinsamen Mittelwert liegen als Studien mit kleinerer Anzahl der Studienteilnehmer, wie es in einem ausgeglichenen Funnel-Plot zu erwarten ist [262]. Es zeigt sich in Abbildung 38, dass sich die Studien mit kleinerer Teilnehmerzahl rechts und links des gemeinsamen Mittelwertes verteilen und somit eine gewisse Symmetrie zustande kommt. So lässt sich trotz der kleinen Studienanzahl die Neigung zu einem ausgeglichen symmetrischen Funnel-Plot erkennen, jedoch sollte man – eben aufgrund der wenigen Studien – nur bedingte Schlüsse hinsichtlich der Publikationsbias aus diesem Diagramm ziehen.

4 Diskussion

4.1 Review Thymektomie und Immunsystem

Im Review zu Thymektomie und Immunsystem wurden an insgesamt 61 Humanstudien und 36 Tierstudien die Auswirkungen der Thymektomie auf die Entstehung von Autoimmunerkrankungen und Neoplasien beleuchtet. Ebenso im Fokus standen die Auswirkungen der Entfernung des Thymus auf das zelluläre Immunsystem und auf Infektionen. Welche Schlussfolgerungen sich aus den Ergebnissen ziehen lassen, werden im Folgenden diskutiert.

4.1.1 Schlussfolgerungen und Ausblick zu Thymektomie und Autoimmunität

4.1.1.1 Einflüsse des Studiendesigns

Wie in Kapitel 3.1.5.1 zusammengefasst, finden sich in der Literatur seit 1975 Veröffentlichungen, welche beschreiben, wie verschiedene Autoimmunerkrankungen im zeitlichen Verlauf nach einer Thymektomie auftreten. Letztendlich kann aus den qualitativ bearbeiteten Studien dieses systematischen Reviews kein direkter kausaler Zusammenhang zwischen der Intervention der Thymektomie und der Entstehung von Autoimmunerkrankungen gezogen werden. Die Autoren der einzelnen Studien stellen meist lediglich Vermutungen über den Einfluss der Thymektomie auf die Entstehung der Autoimmunkrankheiten an. Dies kann vor allem mit den vorliegenden Studiendesigns begründet werden. Fallberichte, Fallserien, Kohortenstudien ohne Kontrollgruppen und Querschnittsstudien eignen sich nicht für die Erforschung kausaler Wechselwirkungen zwischen einer Thymektomie und dem Auftreten von Autoimmunkrankheiten. Um die Auswirkungen der Thymektomie optimal untersuchen zu können, wären randomisiert kontrollierte Studien mit einer thymektomierten und einer nicht-thymektomierten Vergleichsgruppe nötig [128]. Diese verbieten sich jedoch aus ethischen Gründen. Prospektive Beobachtungsstudien mit Kontrollgruppen und Langzeit-Follow-up müssen daher in Zukunft durchgeführt werden, um die Auswirkungen der Thymektomie auf die Entstehung von Autoimmunerkrankungen weiter zu erforschen. Der Nachbeobachtungszeitraum nach Thymektomie sollte dabei mindestens 13 Jahre betragen, da in Kapitel 3.1.5.1 gezeigt wurde, dass ein SLE im Mittel 8,5 Jahre nach Thymektomie diagnostiziert wurde, eine Erkrankung an NMO oder NMOSD im Mittel erst nach

12,2 Jahren. Ebenfalls sollte bei zukünftigen Studien auf eine Dokumentation der Geschlechter der Studienteilnehmer geachtet werden. 53 Prozent der in dieser Arbeit untersuchten Studien gaben das Geschlecht der Probanden nicht an. Dennoch sind gerade bei autoimmunen Erkrankungen geschlechtsspezifische Unterschiede bekannt [139, 141, 387] und sollten daher auch im Hinblick auf die Thymektomie berücksichtigt werden.

4.1.1.2 Klinische und pathophysiologische Aspekte

Trotz des Mangels an prospektiven Studien lässt sich eine Tendenz erkennen, welche in die Richtung weist, dass die Thymektomie eine Autoimmunität begünstigen könnte. Es fanden sich Studien, die sowohl das Auftreten von systemischen Autoimmunerkrankungen – wie der systemische Lupus erythematoses, die rheumatoide Arthritis und das Sjögren-Syndrom – als auch organspezifische Autoimmunerkrankungen – wie beispielsweise Neuromyelitis optica, Alopecia areata und autoimmune Schilddrüsenerkrankungen – dokumentieren. Die Diversität an Autoimmunerkrankungen unterschiedlicher Pathogenese legt den Schluss nahe, dass, sofern die Entfernung des Thymus zur Entstehung dieser Erkrankungen beiträgt, komplexe immunologische Wechselwirkungen stattfinden.

Im Rahmen der Entstehung von Autoimmunerkrankungen bei thymektomierten Patienten muss auch der Grund für die Thymektomie mit in die ursächlichen Überlegungen einbezogen werden, da dieser an sich bereits Einfluss auf das Immunsystem haben kann. Das Vorliegen einer Myasthenia gravis, welche ebenfalls eine Autoimmunerkrankung ist, legt den Schluss nahe, dass diejenigen Patienten, welche nach der Thymektomie eine weitere Autoimmunerkrankung entwickelt haben, grundsätzlich zur Autoimmunität neigen [388-390]. Es wurde in diesem Zusammenhang das Phänomen des *Kaleidoskops des Immunsystems* beschrieben [207], das die Entwicklung mehrerer Autoimmunerkrankungen im Verlauf einer durch Myasthenia gravis bedingten Thymektomie beschreibt. Eine weitere häufige Pathologie des Thymus, die mit dem zusätzlichen Auftreten von Autoimmunerkrankungen assoziiert wird, ist das Thymom [391]. Dieses tritt oft in Kombination mit Myasthenia gravis auf; beide Krankheiten kommen aber auch unabhängig voneinander vor. Bei den in diesem Review beschriebenen Autoimmunerkrankungen in Folge einer Thymektomie liegen diese beiden Krankheiten

sowohl in Kombination als auch einzeln vor. Das sowohl gemeinsame als auch separate Auftreten dieser Erkrankungen unterstützt die These, dass die Gründe für das Auftreten anderer Autoimmunerkrankungen nicht ausschließlich im Vorhandensein der Thymuspathologie begründet sind. Daher sind auch die Auswirkungen der Entfernung der Thymusdrüse auf die Homöostase des Immunsystems in ursächliche Überlegungen mit einzubeziehen.

Neuere Forschungen zeigen auf, dass der Thymus zeitlebens seine Funktion beibehält und eine Rolle in der Erhaltung eines funktionierenden T-Zell-Pools spielt, und nicht, wie lange Zeit angenommen, im Erwachsenenalter lediglich ein rudimentäres, funktionsloses Organ darstellt [37, 38, 40, 392, 393]. Warum so die Entfernung des Thymus – auf pathophysiologischer Ebene – Einfluss auf die Entstehung von Autoimmunerkrankungen haben könnte, wird im Folgenden näher beleuchtet.

Zwei Ansätze, die Veränderungen von antiautoimmunen Funktionen des Immunsystems betreffen, könnten als hypothetische Erklärungen dienen, weshalb eine Thymektomie das immunologische Gleichgewicht in Richtung Autoimmunität verschieben könnte. Zum einen könnten Veränderungen der T-Zell-Homöostase im Zusammenhang mit Autoimmunität und Thymektomie eine Rolle spielen. Bei dieser Hypothese wird der Fokus vor allem auf die regulatorischen T-Zellen des Foxp3-positiven Typs gelegt [394, 395]. Durch eine Verminderung der Thymusfunktion oder einem gänzlichen Ausfall des Thymus, wird der naive T-Zell-Pool verringert mit neuen T-Zellen aus dem Thymus aufgefüllt, weshalb die periphere Replikation bereits zirkulierender naiver T-Zellen ansteigt beziehungsweise Gedächtnis- und Effektor-Zellen den peripheren T-Zell-Pool „auffüllen“. Dies ist für Immunoseneszenz-Vorgänge bekannt und könnte mit dem Entstehen von Autoimmunerkrankungen assoziiert sein [396, 397]. Zum anderen wird die Rolle des Mikromilieus des Thymus, mit besonderem Fokus auf dem, von den Thymusepithelzellen exprimierten, Transkriptionsfaktor AIRE und den Thymushormonen, diskutiert. AIRE ist in der zentralen Toleranzentwicklung und Selektion von autoreaktiven T-Zellen im Thymus involviert [398].

4.1.1.3 Die Rolle der regulatorischen T-Zellen

Regulatorische T-Zellen halten im funktionierenden Immunsystem Autoimmunität in Schach, indem sie die Proliferation und Funktion anderer T-Zellen hemmen [399]. Stu-

dien haben gezeigt, dass der Thymus auch im adulten Zustand weiterhin regulatorische T-Zellen produziert [400-402]. Das Mikromilieu des Thymus spielt bei der regelrechten Entwicklung der regulatorischen T-Zellen eine essenzielle Rolle [27, 399, 401, 403]. Die logische Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen ist, dass nach Entfernung des Thymus der Anteil der regulatorischen T-Zellen beeinflusst wird. Schadenberg et al. kamen zu dem Ergebnis, dass nach neonataler Thymektomie, ein signifikant niedrigerer Prozentsatz an CD31+Foxp3+ T-Zellen in thymektomierten Individuen vorhanden war als in nicht-thymektomierten Kontrollen [404]. Ebenso wurden in dieser Studie Veränderungen im Gleichgewicht von naiven Foxp3-Zellen und Foxp3-Zellen mit Gedächtnisfunktion bei thymektomierten und nicht-thymektomierten Individuen aufgezeigt. Auch Halnon et al. [176] dokumentierten eine Verminderung des Foxp3-Anteils an den naiven T-Zellen. Andere Autoren wiederum konnten dies nicht belegen [405, 406]. Es gibt Hinweise, dass die Homöostase der regulatorischen T-Zellen eine Rolle in der Pathogenese verschiedener Autoimmunerkrankungen spielt. So zeigten Pan et al. [407], dass bei Patienten mit im aktiven Schub eines systemischen Lupus erythematoses – verglichen mit gesunden Probanden – signifikante Änderungen im Pool der naiven Foxp3-T-Zellen vorliegen. Auch La Cava et al. diskutierten die Rolle der regulatorischen T-Zellen in der Pathogenese des SLE [408]. Laakso et al. [409] zeigten, dass beim autoimmunen-polyglandulären Syndrom Typ 1 (bei dem eine Mutation des AIRE-Gens vorliegt [410]) ebenfalls Änderungen des peripheren Gleichgewichts der regulatorischen T-Zellen vom Foxp3-Typ zu finden sind.

Es lässt sich so zusammenfassen, dass es Hinweise für Alterationen im Kompartiment der regulatorischen T-Zellen nach Thymektomie gibt, welche wiederum die Entstehung von Autoimmunerkrankungen begünstigen könnten. Auf die Rolle der autoreaktiven T-Zellen im Zusammenhang mit Thymektomie und Autoimmunität wird im nachfolgenden Kapitel eingegangen.

4.1.1.4 Die Rolle des Mikromilieus des Thymus

Ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung der zentralen organspezifischen Toleranz im Rahmen der negativen Selektion im Thymus ist der bereits erwähnte Transkriptionsfaktor AIRE [411]. Wie in Kapitel 1.3.2 beschrieben, leistet er durch Induktion der Expression von Genen der Körperperipherie einen essentiellen Beitrag zur Autotoleranz der T-Zellen. Die Frage ist nun, inwieweit dieser Prozess im adulten Thymus auch

noch eine Rolle spielt und ob folglich durch Entfernung der Thymusdrüse eine Störung der organspezifischen Toleranz mit vermehrter Induktion autoreaktiver T-Zellen resultieren könnte. AIRE wird vor allem in den medullären Thymusepithelzellen exprimiert [412]. Inwieweit diese Zellen beim Menschen auch noch im adulten Thymus funktionsfähig sind, ist noch nicht geklärt. Im Mausmodell jedoch gibt es Hinweise, dass auch im adulten Thymus eine mitotische Aktivität in den medullären Thymusepithelzellen vorhanden ist, was auf eine erhaltene Funktion hindeutet [413]. Obwohl der AIRE-Transkriptionsfaktor im Zusammenhang mit der negativen Selektion nicht-regulatorischer CD4-Zellen im Thymus gesehen wird, gibt es im Mausmodell Hinweise, dass er auch in der Entwicklung von regulatorischen T-Zellen eine Rolle spielt [414-417]. Neuere Studien liefern zudem Hinweise, dass Mutationen des AIRE-Gens an der Pathogenese verschiedener Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel der Alopecia areata [418] oder der rheumatoiden Arthritis [419] beteiligt sind.

McClory et al. beschreiben in ihrer Studie Ergebnisse, welche darauf hindeuten, dass die T-Zell-Reifung auch in extrathymischem Gewebe wie den Tonsillen stattfinden kann. Die Studie von Torfadottir et al. liefert zudem Hinweise, dass T-Zell-Reifung auch im intestinalen lymphatischen Gewebe stattfindet [420]. Dies eröffnet bei fehlender Thymusfunktion – beispielsweise durch Thymektomie – die Möglichkeit, dass so die Entstehung autoreaktiver T-Zellen begünstigt wird [421]. Interessant wäre in diesem Zusammenhang das Vorhandensein und die Funktion des Transkriptionsfaktors AIRE im humanen extrathymischem Gewebe, wie beispielsweise den Tonsillen, zu untersuchen. Wird dieser dort, trotz stattfindender T-Zell-Reifung, nicht exprimiert, könnte dies die These der extrathymisch gereiften autoreaktiven T-Zellen unterstützen. Im Mausmodell gibt es kontroverse Ergebnisse zur Expression von AIRE in extrathymischem Gewebe: Einige Autoren konnten AIRE in Geweben wie der Milz, Lymphknoten und dem Knochenmark nachweisen [422, 423]. Hubert et al. [424] wiederum kamen zu dem Ergebnis, dass in extrathymischem Gewebe zwar kleinere Mengen an AIRE-mRNA nachgewiesen werden konnten, das Protein an sich jedoch ausschließlich im Thymus exprimiert wird. Um diese Zusammenhänge näher zu beleuchten, bedarf es weiterer experimenteller Grundlagenforschung auf diesem Gebiet.

Nach Entfernung der Thymusdrüse ist auch die hormonelle Funktion des Thymus nicht mehr vorhanden. Dies ist im Hinblick auf die Entwicklung von Autoimmunität ebenfalls ein Faktor, welcher berücksichtigt werden muss. In Kapitel 3.1.5.1 wurden Studien zusammengefasst, in denen Patienten beschrieben wurden, welche nach Thymektomie

die Krankheit Alopecia areata entwickelt haben. Fenton et al. [55] zeigten in ihrer Studie einen positiven Zusammenhang zwischen einem niedrigen Plasma-Thymulinspiegel und der Krankheitsaktivität der Alopezie. Wie bereits in Kapitel 1.3.4 erwähnt, ist die endokrine Funktion des Thymus im Allgemeinen noch Gegenstand vielfältiger Forschungen und sollte daher auch im Hinblick auf die Entwicklung von Autoimmunkrankheiten nach Thymektomie als pathogenetischer Faktor weiterhin untersucht werden. Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Thymektomie und Autoimmunität sollte nicht unerwähnt bleiben, dass es auch Studien gibt, welche die Thymektomie als Therapie von Autoimmunkrankheiten untersuchen. Bei der Erkrankung Myasthenia gravis ist die Thymektomie bereits etablierte Therapie. Es wurde jedoch auch beispielweise bei transverser Myelitis, rheumatoider Arthritis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn erforscht, ob die Thymektomie positive Auswirkungen auf die jeweilige Krankheit haben kann. Im Fallbericht von Hammond et al. [425] zu einem Patienten mit transverser Myelitis erfolgte nach Thymektomie eine Remission der Krankheit. Szobor et al. [426] beschrieben Patienten, welche nach Thymektomie eine vollständige Remission einer rheumatoiden Arthritis aufwiesen. Die Studie von Tsuchiya et al. [427] zeigte, dass Colitis ulcerosa Patienten nach Thymektomie länger in Remission blieben als mit ausschließlich konservativer medikamentöser Therapie. Ein Fallbericht [428] beschreibt die Remissionsinduktion bei Morbus Crohn nach Thymektomie aufgrund von Myasthenia gravis.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die Zusammenhänge zwischen der Entfernung der Thymusdrüse und Autoimmunität noch nicht letztlich geklärt sind. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit und den hier diskutierten Hypothesen ergibt sich ein vielfältiger Forschungsbedarf. Der potentielle Zusammenhang zwischen Autoimmunität und Thymektomie sollte mittels prospektiver Langzeit-Follow-up-Studien an thymektomierten Individuen und experimenteller Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Thymusphysiologie und Thymuspathologie erforscht werden.

4.1.2 Schlussfolgerungen und Ausblick zu Thymektomie und Neoplasie

Auch bei diesem Teilgebiet des Reviews ließ es die mangelhafte Datenlage nicht zu, quantitative Rückschlüsse zwischen der Entfernung der Thymusdrüse und einem erhöhten oder verminderten Risiko des Auftretens einer Neoplasie zu schließen. Das

Studiendesign der eingeschlossenen Studien beschränkte sich auf retrospektive Studien und Fallberichte. Auch hier besteht ein Bedarf an prospektiven Beobachtungsstudien mit langjährigem Follow-up der thymektomierten Patienten, um eine Kausalität zwischen Thymektomie und Malignitätsentstehung oder -verhinderung zu erforschen.

4.1.2.1 Der Einfluss von Thymuspathologien auf die Krebsentstehung

Die meisten der innerhalb des Reviews untersuchten Patienten, wurden im Rahmen einer Myasthenia-gravis-Erkrankung oder aufgrund eines Thymoms thymektomiert. Daher müssen diese beiden Krankheiten in Überlegungen mit einbezogen werden, ob die Intervention Thymektomie einen Einfluss auf die Tumorgenese haben kann. Mehrere Studien kommen zu dem Schluss, dass das Vorhandensein eines Thymoms die Entstehung weiterer Tumore fördert und die Patienten deshalb ein erhöhtes Risiko tragen, eine extrathymische Malignität zu entwickeln [399, 429-432]. Sofern ein Thymom mit Myasthenia gravis assoziiert vorlag, wurde jedoch keine erhöhte Tumorzinzidenz festgestellt [432]. Zu an Myasthenia gravis erkrankten Patienten liegen ambivalente Studienergebnisse vor. Einige Studien sahen auch hier ein erhöhtes Risiko für extrathymische Malignome [433-435], andere wiederum zeigten gegenteilige Ergebnisse [388, 436]. Owe et al. [437] kamen gar zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Myasthenia gravis ein erniedrigtes Risiko für extrathymische Malignome aufweisen und dass die Krankheit folglich eventuell tumorprotektiv sein könnte. Eine aktuelle Studie von Khan et al. [438] unterstützt die These, dass Thymusfehlfunktionen tumorprotektiv wirken könnten: Im Mausmodell wurde die Funktion des Transkriptionsfaktors AIRE blockiert, wodurch die negative Selektion im Thymus gehemmt wurde und so die Zahl der tumorerkennenden Effektor-T-Zellen stieg. Dies führte zu einer erhöhten Überlebensrate der Versuchstiere.

4.1.2.2 Immunosurveillance und Immunoseneszenz

Die Rolle des Immunsystems in der Tumorgenese und bei der Bekämpfung des Tumors wird mit dem Begriff der Immunüberwachung (englisch: immunosurveillance) umschrieben [439]. Verschiedene Autoren befassen sich mit der Erforschung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Alterung des Immunsystems, der Immunoseneszenz, und der Immunüberwachung. Da mit zunehmendem Alter die Rate an Tumo-

rerkrankungen steigt, liegt der Schluss nahe, dass dies auch mit der Alterung des Immunsystems und den damit verbundenen Alterationen innerhalb der verschiedenen Zellkompartimente verbunden sein könnte [17, 439-443]. Da es Hinweise gibt, dass eine Entfernung des Thymus eine frühzeitige Immunalterung induziert [31, 177, 405, 444], liegt der Schluss nahe, dass eine Thymektomie Auswirkungen auf die Tumorentwicklung haben könnte. Der Zusammenhang zwischen Thymus und Malignität ist in der aktuellen Forschung ein zweiseitiges Schwert: CD8+ T-Zellen, CD4+ Th1-T-Zellen und natürliche Killerzellen fungieren als anti-Tumor-Effektorzellen, während CD4+Th2-Zellen und myeloide Suppressorzellen (MDSC) eher tumorfördernd wirken [445]. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass der Anteil der CD3+, CD4+ und CD8+ T-Zellen an den Gesamtlymphozyten bei thymektomierten Individuen signifikant vermindert ist. Dies könnte im Hinblick auf die Funktion der CD8+ und CD4+ Zellen im Rahmen der anti-Tumor Funktion des Immunsystems Auswirkungen haben.

Es fehlen jedoch auch hier Studien, welche mittels Langzeitbeobachtung von thymektomierten Patienten die Auswirkungen der Thymektomie auf die Tumorgenese hinreichend untersuchen. Es besteht weiterer Forschungsbedarf.

4.1.2.3 Einflüsse der endokrinen Thymusfunktion

Wiederum nicht zu vernachlässigen ist – auch im Zusammenhang mit einer Thymektomie und der Entwicklung von Neoplasien – die endokrine Funktion des Thymus. Obwohl der Thymus nicht das einzige Gewebe ist, das Thymuspeptide produziert, so ist er dennoch beispielweise im Fall von Prothymosin- α der Ort, an dem am meisten davon produziert wird [41]. Thymosin- α -1 wirkt auf verschiedene Arten auf die Funktion des Immunsystems. Beispielsweise stimuliert es die Produktion des Lymphokins Interferon- γ und beeinflusst die Funktion der natürlichen Killerzellen positiv [446, 447]. Sowohl Interferon- γ als auch die natürlichen Killerzellen scheinen eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle von Tumorzellen durch das Immunsystem zu spielen [448]. Verfolgt man diesen Gedankengang weiter, so kommt man zu der Hypothese, dass die Entfernung des Thymus über die Reduzierung bestimmter Thymuspeptide negativen Einfluss auf die Immunantwort gegen Tumorzellen haben könnte. Ob dieser Zusammenhang besteht, muss jedoch noch anhand weiterer Forschung geklärt werden.

4.1.3 Schlussfolgerungen und Ausblick zu Thymektomie und Infektion

Auch hier ließ die Datenlage der eingeschlossenen Studien weder kausale noch quantitative Rückschlüsse auf eine Verknüpfung zwischen dem vermehrten Auftreten von Infektionen und der Durchführung einer Thymektomie zu. Dass jedoch einige Fälle von opportunistischen Infektionen – teilweise fulminanter Art mit Todesfolge – beschrieben werden, zeigt, dass die Thymektomie dennoch im Einzelfall Auswirkungen auf die Effektivität des Immunsystems beim Abwehren von Krankheitserregern haben kann. Im Rahmen prospektiver Kohortenstudien wurde kein Anstieg der Häufigkeit oder Schwere von Infektionen festgestellt.

Die in diesem Review behandelten Studien, welche sich auf die Auswirkungen einer Thymektomie auf die Impfantwort befassen [170, 215], zeigen jedoch in die Richtung, dass das Entfernen der Thymusdrüse nachhaltige Auswirkungen auf die funktionierende Homöostase des Immunsystems zur Abwehr von Krankheitserregern hat. Todesfälle im Rahmen einer Gelbfieberimpfung [215] unterstützen diese These. Im Mausmodell wurde zudem gezeigt, dass die Verabreichung von anti-Thymozyten-Serum die Letalität der Gelbfieberinfektion erhöht [449]. Auch die Reduktion der Impfantwort in thymektomierten Kindern [77] unterstützt die These der vorzeitigen Immunalterung durch Thymektomie. Verantwortlich für die reduzierte Immunantwort könnten eine verminderte Funktion von T-Helfer-Zellen [29] und eine Störung der folliculären T-Zell-Hilfe für B-Zellen sein [75]. Außerdem könnte ein Einfluss der Thymektomie via verändertem T-Zell-Kompartiment auf die Produktion von Antikörpern beziehungsweise den Antikörperklassenwechsel zu einer atypischen Impfantwort beitragen [74, 76, 77]. Welche weiteren Gründe dafür verantwortlich sein könnten, sollte ebenfalls Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

4.1.4 Schlussfolgerungen und Ausblick zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems

Es zeigten sich bei der Untersuchung von Veränderungen des zellulären Immunsystems nach Thymektomie statistisch signifikante Unterschiede im Mittelwert des Prozentsatzes der CD3+ T-Zellen, der CD4+ T-Zellen und der CD8+ T-Zellen zwischen thymektomierten Individuen und nicht-thymektomierten Individuen. Patienten, die einer Thymektomie unterzogen wurden, zeigten dabei niedrigere Mittelwerte, als die nicht-thymektomierten Kontrollgruppen. Bei der Aussagekraft dieser Ergebnisse muss

jedoch berücksichtigt werden, dass die Mittelwerte aus den Einzelwerten von drei Studien berechnet worden sind. Es lässt sich unter diesem Vorbehalt konstatieren, dass die Entfernung des Thymus einen Einfluss auf die Homöostase gewisser Kompartimente des zellulären Immunsystems hat. Eine geringere Zahl der T-Zellen im Allgemeinen (CD3+ T-Zellen) und der T-Helfer Zellen (CD4+ T-Zellen) und der zytotoxischen T-Zellen (CD8+ Zellen) durch Thymektomie unterstützt die These der vorzeitigen Immunalterung nach der Entfernung des Thymus. Mehrere aktuelle Forschungsergebnisse zeigen ebenfalls in die Richtung, dass die Entfernung der Thymusdrüse eine vorzeitige Immunalterung induziert [31, 35, 177, 405].

Hinsichtlich anderer T-Zell-Reihen, welche ebenfalls im Thymus heranreifen und hier aufgrund mangelnder Datenlage nicht berücksichtigt werden konnten, besteht weiterer Forschungsbedarf. Nur indirekt untersucht – durch die Auswirkungen der Thymektomie auf die Impfantwort – wurde außerdem der Einfluss der Thymektomie auf die B-Zell-Reihe und die humorale Immunabwehr. Genauso wie die Auswirkungen der Thymektomie auf die Funktion von Zytokinen sollte dies ebenfalls noch weitergehend erforscht werden.

Von besonderem Interesse ist der Zusammenhang von Alterationen im T-Zell Kompartiment von thymektomierten Individuen mit klinischen Symptomen oder Erkrankungen. Daher sollten Langzeitbeobachtungsstudien an thymektomierten Individuen durchgeführt werden, bei denen über den Beobachtungszeitraum hinweg kontinuierlich die Komponenten des zellulären Immunsystems bestimmt werden. So könnte man – beispielweise beim Auftreten einer Autoimmunerkrankung, Tumorerkrankung oder Infektion – Rückschlüsse auf deren potentielle Ursache in einer veränderten Homöostase des zellulären Immunsystems durch die Thymektomie ziehen.

4.1.5 Fazit

Die Ergebnisse des Reviews zu Thymektomie und Immunsystem zeigen, dass nach Thymektomie signifikante Veränderungen des zellulären Immunsystems zu beobachten sind. Somit stellt die Thymektomie ein Modell für vorzeitige Immunalterung [31, 177, 396] dar. Inwieweit die Thymektomie jedoch ursächlichen Einfluss auf die Entwicklung von Autoimmunkrankheiten und Neoplasien und die Reaktion auf infektiöse Erreger hat, muss anhand zukünftiger klinischer Forschung noch weiter untersucht werden.

4.2 Review Antikörperavidität

In diesem Review wurde anhand des PRISMA-Schemas systematisch der Stellenwert der diagnostischen Bestimmung der Antikörperavidität bei Infektionen mit Bakterien, Parasiten, Pilzen, Viren und in Impfstudien untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die gewichteten Mittelwerte der Aviditätsindices, welche aus Daten mehrerer Studien ermittelt wurden, bei chronischen beziehungsweise sekundären Infektionen und akuten beziehungsweise primären Infektionen bei den Erregern *Toxoplasma gondii*, Cytomegalievirus, Hepatitis-C-Virus, Dengue-Virus und HIV, statistisch hochsignifikante Unterschiede aufweisen. Zudem wurde in einer Metaanalyse anhand der Odds-Ratio gezeigt, dass bei Infektion mit dem Cytomegalievirus bei positiven IgM-Antikörpern das Risiko 16-fach erhöht ist einen niedrigen IgG-Aviditätsindex aufzuweisen. Auch der positive prädiktive Wert zum Vorliegen von niedriger IgG-Avidität bei positiven IgM-Antikörpern wurde bestimmt. Hierbei zeigten jedoch nur einige Studien aussagekräftige Werte, welche besagen, dass die IgM-Positivität und niedrige IgG-Antikörperavidität diagnostisch positiv miteinander korrelieren.

4.2.1 Schlussfolgerungen und Ausblick zur Aviditätsbestimmung in der Infektionsdiagnostik

Die Bestimmung der Antikörperavidität kann einen wertvollen Beitrag zur Diagnose von Infektionen leisten. Einheitliche Werte zur Festlegung eines Aviditätswertes bei akuter oder primärer Infektion beziehungsweise bei chronischer oder sekundärer Infektion mit gewissen Erregern als Leitfaden für die klinische Diagnostik konnten in der hier bearbeiteten Literatur jedoch nicht gefunden werden. Dies würde die Anwendung der Aviditätsbestimmung und deren Interpretation im klinischen Alltag innerhalb serodiagnostischer Maßnahmen erleichtern. Deshalb kann die Ermittlung der Mittelwerte der Aviditätsindices bei verschiedenen Infektionen, welche in dieser Arbeit erfolgt ist, einen Beitrag dazu leisten, die Aviditätsbestimmung auf einer Evidenz-basierten Ebene zu betrachten.

Bei einigen der Infektionen, welche im Ergebnisteil dieser Arbeit im Fokus stehen, ist die Bestimmung der Avidität bereits Teil der Routinediagnostik. Zu diesen Infektionen zählen die Infektion mit dem Protozoon *Toxoplasma gondii* [450] und mit dem Cytomegalievirus [451]. Bei anderen Infektionen wie mit dem Humanen-Immundefizienz-Virus, dem Hepatitis-C-Virus und dem Dengue-Virus, sind zwar Studien zur Bestimmung der

Antikörperavidität zu finden, jedoch besitzt die Antikörperavidität momentan keinen herausragenden Stellenwert in der Diagnostik dieser Erkrankungen. Wie in diesem Review in Kapitel 3.2.4 gezeigt werden konnte, besitzen letztgenannte Erreger hinsichtlich der Mittelwerte der Antikörperavidität in unterschiedlichen Infektionsstadien signifikante Unterschiede. Dabei waren die Aviditätswerte bei primären beziehungsweise akuten Infektionen signifikant niedriger als bei sekundären beziehungsweise chronischen Infektionen. So lässt sich schlussfolgern, dass die Antikörperavidität bei diesen Infektionen Gegenstand weiterer Forschung sein sollte, um über den aktuellen Stand der Forschung hinaus zu untersuchen, inwiefern die Aviditätsbestimmung einen informativen Gewinn zur aktuellen Routinediagnostik darstellen kann.

Durch alle bearbeitenden Studien hinweg konnte gezeigt werden, dass eine große Heterogenität bei der Methodik der Aviditätsbestimmung besteht. So wurden die Grenzwerte eines niedrigen, mittleren und hohen Aviditätswertes meist nicht einheitlich definiert. Dies ist jedoch für zukünftige Forschung nötig, um die Ergebnisse der Aviditätsbestimmungen untereinander vergleichen zu können, so dass Evidenz-basierte Schlüsse daraus gezogen werden können. Auch die verwendeten Dissoziationsreaktionen, sowie deren Konzentrationen sind in den bearbeiteten Studien nicht einheitlich. Dies kann Auswirkungen auf die Ergebnisse einer quantitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse haben. Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass es keine Definition gibt, ab welchem Wert die Antikörperavidität tatsächlich protektiv – also infektionsverhindernd – wirken. Dies sollte ebenfalls Gegenstand weiterer Forschungen sein. Auch die Korrelation zwischen Antikörperkonzentration beziehungsweise zellulärer Immunität bei Infektion oder nach Impfung mit der Antikörperavidität sollte weitergehend untersucht werden, um die Zusammenhänge der Antikörperreifung auch auf zellulärer Ebene zu verstehen.

Das Ergebnis der Metaanalyse dieses Reviews untermauert statistisch den Zusammenhang zwischen niedrigen Aviditätswerten und positivem IgM bei einer Infektion mit dem Cytomegalievirus. Dieser weist im Rahmen einer Infektion während der Schwangerschaft auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer präkonzeptionelle Infektion hin [451] und kann dem behandelnden Arzt helfen, die Risiken für das Ungeborene einzuschätzen und entsprechend zu handeln. Daher kann man zusammenfassen, dass die Bestimmung der Antikörperavidität unter gewissen Umständen einen Zugewinn zur klassischen Serodiagnostik liefern und daher empfohlen werden kann.

4.2.2 Schlussfolgerungen und Ausblick zur Aviditätsbestimmung bei Impfstudien

Im Rahmen der in dieser Arbeit untersuchten Impfstudien, konnte keine quantitative Analyse der Ergebnisse erfolgen. Dies lässt sich vor allem auf die Heterogenität der Impfpathogene und der Studienschwerpunkte innerhalb dieser Studien zurückführen. Anhand der qualitativen Bearbeitung der Studien lässt sich dennoch folgern, dass die Bestimmung der Avidität einen sinnvollen Beitrag bei der Durchführung von Impfstudien leisten kann. Beispielsweise können Impfversager anhand der Avidität identifiziert werden [372, 374]. Dabei konnte ein sekundäres Impfversagen durch einen hohen Aviditätswert und eine sekundäre Immunantwort in Form von positiven IgG-Antikörpern gegen das Impfantigen bei klinischer Erkrankung aufgedeckt werden [104]. Die Impfreaktion bestimmter Kohorten, wie beispielsweise immunsupprimierter Patienten, kann mit Hilfe der Aviditätsbestimmung genauer untersucht werden [383]. So brachte sie bei der Untersuchung der Impfreaktion auf Varizella-Zoster-Impfung bei organtransplantierten Patienten einen Informationsgewinn, welcher Rückschlüsse auf die Funktionalität des Immunsystems unter Immunsuppression zulässt.

Eine Korrelation zwischen Antikörperkonzentration und Antikörperavidität konnte in einer Studie zur spezifischen humoralen Immunität gegen VZV bei transplantierten Jugendlichen und Kindern und gesunden Vergleichspersonen nicht gezeigt werden [383]. Auch in einer Studie zur Pertussistoxin-Antikörper-Avidität konnte eine Korrelation mit der Antikörperkonzentration nicht gezeigt werden [102].

Diese Arbeit bietet einen breiten Überblick über die Anwendung der Aviditätsbestimmung bei Impfstudien. Inwieweit sie einen etablierten Stellenwert innerhalb von Impfstudien erlangen kann, bleibt Gegenstand zukünftiger Forschung.

4.2.3 Fazit

Die Ergebnisse dieses Reviews zeigen, dass die Bestimmung der Antikörperavidität sowohl bei der Diagnostik von akuten oder primären beziehungsweise chronischen oder sekundären Infektionen als auch bei Impfstudien zusätzlichen Informationsgewinn bringen kann. Dennoch sollte es in Zukunft Bestrebungen geben, einheitliche methodische Standards für die Aviditätsbestimmung festzulegen um eine bessere Vergleichbarkeit der einzelnen Studienergebnisse zu gewährleisten.

4.3 Methodische Limitationen

4.3.1 Methodische Limitationen des Reviews Thymektomie und Immunsystem

Bei der Interpretation der Ergebnisse des Reviews Thymektomie sollten einige methodische Punkte beachtet werden. So wurden die Ergebnisse des Kapitels *Auswirkungen der Thymektomie auf das zelluläre Immunsystem* aus Studien zusammengefasst, welche durch die in Kapitel 2.3.2 beschriebene Suchstrategie aufgefunden wurden. Diese Suchstrategie beinhaltete nicht explizit Begriffe um das zelluläre Immunsystem. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass nicht alle zu diesem Thema relevanten Studien in das Review aufgenommen wurden. Auch die interne Qualität der verwendeten Studien ist ein limitierender Faktor. Wie bereits ausführlich in Kapitel 3.1.6 und Kapitel 3.1.7 beschrieben, konnten nicht alle Studien mit hoher Qualität beurteilt werden. Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

4.3.2 Methodische Limitationen des Reviews Antikörperavidität

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollten einige Aspekte berücksichtigt werden. Bei der Errechnung der gewichteten Mittelwerte konnten zwischen drei und sechs Studien zusammengefasst werden. Diese Anzahl ist bei der Beurteilung der Aussagekraft der gewichteten Mittelwerte zu berücksichtigen. Die relativ geringe Anzahl an Studien, welche letztendlich in die statistische Analyse eingeflossen sind, ist auch darauf zurückzuführen, dass darauf geachtet wurde, nur Studien zusammenzufassen, welche hinsichtlich der Bestimmung des Aviditätsindex und der Studienkohorte untereinander vergleichbar sind.

Auch bei der Erstellung der Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen einem positiven IgM-Antikörper-Wert und einem niedrigen Aviditätsindex wurde bereits bei der Auswahl der Studien auf eine möglichst geringe Heterogenität geachtet. Daher basiert die Metaanalyse auf drei Studien. Dies ist bei der statistischen Aussagekraft der Metaanalyse zu berücksichtigen. Ein weiterer limitierender Faktor ist die interne Qualität der verwendeten Studien. Wie in den Kapiteln 3.2.5 und 3.2.6 dargestellt, waren nicht alle eingeschlossenen Studien mit hoher interner Qualität zu bewerten. Auch dies muss bei der Interpretation und der Aussagekraft der Ergebnisse dieses Reviews berücksichtigt werden. Auch die Auswahl der Studien ist eine mögliche Fehlerquelle. Es

wurde versucht mit einer systematischen Suchstrategie möglichst alle relevanten Studien zu dem bearbeiteten Thema zu identifizieren, jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass beispielsweise aufgrund der Beschränkung auf die Sprachen Deutsch und Englisch, einige Studien nicht eingeschlossen wurden. Auch der Ausschluss unveröffentlichten Materials kann dazu führen, dass neuste Studienergebnisse fehlen und so die Aussagekraft des Reviews geschmälert wird.

5 Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung Review Thymektomie und Immunsystem

Der Thymus ist das zentrale Organ der T-Zell-Reifung. T-Vorläuferzellen aus dem Knochenmark wandern in den Thymus ein und entwickeln sich dort zu naiven, nicht-auto-reaktiven T-Zellen unterschiedlicher Spezifitäten, wie beispielsweise T-Helfer-Zellen oder T-Effektor-Zellen. Ab der Pubertät wird das Thymusgewebe zunehmend mit Fettgewebe durchsetzt, wodurch der funktionelle Anteil des Thymusgewebes abnimmt. Beim alternden Menschen wurde eine Zunahme an Infektionen, Autoimmunerkrankheiten und Neoplasien festgestellt. Dies wird mit dem Begriff der Immunalterung beschrieben. Die Rolle der verminderten Thymusfunktion bei der Immunalterung ist aktuell Gegenstand vielfältiger Forschungen. In dieser Arbeit wurde mittels eines systematischen Reviews die Frage beleuchtet, ob nach Thymektomie die Rate an Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Neoplasien steigt und folglich, ob die Thymektomie ein Modell für vorzeitige Immunalterung darstellt. Zudem wurde untersucht, ob die Thymektomie einen Einfluss auf die zellulären Kompartimente des Immunsystems hat. Es wurden sowohl Tierstudien als auch Humanstudien berücksichtigt.

Bei der Erstellung des Reviews wurde nach dem PRISMA-Statement vorgegangen. Die wissenschaftlichen Datenbanken PubMed und Cochrane Library wurden mittels einer zuvor festgelegten Suchstrategie nach Publikationen in deutscher und englischer Sprache ab dem Jahr 1975 systematisch durchsucht. Diese Suche lieferte insgesamt 6304 Ergebnisse. Nach weiter Selektion durch Beurteilung von Abstracts und Volltexten wurden schließlich 97 Studien in den Ergebnissteil dieser Arbeit aufgenommen. Diese Studien wurden in Form von Datenextraktionstabellen katalogisiert und ihre interne Studienqualität anhand zuvor festgelegter Kriterien bewertet.

Aufgrund der großen Heterogenität der Studiendesigns und der inhaltlichen Schwerpunkte der Studien erfolgte eine qualitative Synthese der Ergebnisse. Einzelne Studien berichteten vom Auftreten opportunistischer Infektionen nach Thymektomie. Andere wiederum konnten keinen Anstieg der Infektionsrate feststellen. Die Immunantwort auf Neoantigene bei Impfung scheint bei thymektomierten Individuen beeinflusst. Das Auftreten von diversen Autoimmunerkrankheiten wurde nach Durchführung einer Thymektomie beschrieben. Einzelne Studien kommen zu dem Schluss, dass die Rate an Neoplasien nach Thymektomie nicht erhöht ist. Um wissenschaftlich hinreichend fundierte

Aussagen über diese Themenschwerpunkte treffen zu können, bedarf es jedoch zukünftig Langzeitbeobachtungsstudien an thymektomierten Individuen mit nicht-thymektomierten Kontrollgruppen.

Eine mathematisch-statistische Analyse wurde für den Einfluss der Thymektomie auf das zelluläre Immunsystem durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Zahl der CD3+ CD4+ und CD8+ Zellen im Anteil der Gesamtlmphozyten bei thymektomierten Individuen im Vergleich zur nicht-thymektomierten Kontrollgruppe statistisch signifikant vermindert ist.

Die Ergebnisse dieses Reviews unterstützen daher die These, dass Thymektomie eine vorzeitige Immunalterung induziert. Jedoch ist weitere experimentelle Grundlagenforschung, sowie klinische Forschung an thymektomierten Individuen notwendig, um dies weiter zu untermauern.

5.2 Conclusion Review thymectomy and immune system

The thymus is known as the central place of T-cell development. Precursor T-cells are migrating out of the bone marrow into the thymus. There, they develop to naïve, non-autoreactive T-cells of different specificities like T-helper-cells or T-effector-cells. Since puberty the functional stroma of the thymus has been replaced by fat tissue and resulting in diminished functional outcome of the thymus. An increase of infectious diseases, autoimmune disorders as well as neoplasms is observed in elderly individuals. This phenomenon may be attributed to immunosenescence (aging of the immune system). The matter of current investigations is the role of a diminished thymic function in immunosenescence. In this work, the question arises whether the number of infectious diseases, the rate of autoimmune disorders or the incidence of neoplasms is elevated after thymectomy and if thymectomy could serve as a model of premature immune aging. Moreover, it was investigated if thymectomy has any influence on the homeostasis of cellular compartments of the immune system. Animal studies were considered as well as studies on humans.

The review was proceeded by using the criteria of the PRISMA statement. The scientific databases PubMed and Cochrane library were systematically searched with a defined search strategy. Publications in English and German which were published since 1975 were processed. The search led to 6304 results. Results were screened by title and abstract and the full texts were read if appropriate. As a final point, 97 studies were

included into the work. Studies were summarized in data extraction files. The internal quality of the studies was investigated by criteria which were defined previously.

Due to a great heterogeneity in study design and study outcome, the findings of this review were reported qualitatively. Some studies reported the appearance of opportunistic infections after thymectomy, while other authors could not find any increase of infectious diseases in thymectomized individuals. The immune response to neoantigens in vaccination studies seemed to be affected by thymectomy. The occurrence of several different autoimmune disorders was documented after thymectomy. Some authors conclude that the incidence of neoplasms is not affected by thymectomy. To draw scientifically highly established conclusions on the above mentioned emphases, there is a need of future long-term follow-up studies on thymectomized individuals compared to non-thymectomized control groups.

A statistical analysis was performed on the impact of thymectomy on the T-cellular composition of the immune system. It could be shown that the CD3+ CD4+ and CD8+ proportions of the T-lymphocytes were significantly diminished in thymectomized individuals compared to control groups with an intact thymus.

The findings of this review support the hypothesis that thymectomy may induce premature immune aging with increased risk of autoimmunity and infectious diseases but no increased risk of cancer. Nevertheless, more basic research and longitudinal clinical investigations are needed to prove this hypothesis.

5.3 Zusammenfassung Review Antikörperavidität

Die Antikörperavidität beschreibt die Summe der Bindungsstärke eines polyvalenten Antikörpers zu einem multivalenten Antigen. Beim ersten Kontakt des Immunsystems mit einem fremden Antigen ist die Avidität der Antikörper zunächst gering. Es folgt ein Vorgang, der als Reifung der Immunantwort beschrieben wird und in dessen Verlauf Antikörper mit höherer Bindungsstärke selektiert werden.

Der Stellenwert der Bestimmung der Antikörperavidität ergibt sich aus Schwachstellen der konventionellen Serodiagnostik. So kann die Bestimmung von IgM- und IgG-Antikörpern bei Vorliegen einer Infektion Rückschlüsse zulassen, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Infektion handelt oder ob die Infektion akut oder chronisch ist. Allerdings kann es beispielweise durch polyklonale B-Zell-Reaktivierung oder persistierende IgM-Antikörper auch zu unklaren Ergebnissen kommen.

Inwieweit die Bestimmung der Antikörperavidität einen Zugewinn für die Diagnostik bei bakteriellen, mukösen, viralen und parasitären Infektionen sowie für die Durchführung von Impfstudien hat, wurde anhand dieses systematischen Reviews untersucht. Die Datenbanken PubMed und Cochrane Library wurden hierfür nach dem PRISMA-Schema anhand zuvor festgelegter Suchkriterien nach Publikationen in deutscher und englischer Sprache ab dem Jahr 1975 systematisch durchsucht. Die Suche ergab 1998 Treffer, wobei schließlich nach Bearbeitung von Abstracts und Volltexten 154 Studien in die Arbeit aufgenommen wurden. Diese Studien wurden in Form von Datenextraktionstabellen zusammengefasst und ihre interne Studienqualität mittels zuvor festgelegter Kriterien beurteilt.

Aufgrund einer starken Heterogenität in der Methodik der Aviditätsbestimmung und den Endpunkten der Studien wurde der Großteil der bearbeiteten Publikationen qualitativ zusammengefasst. Für einige Studien welche die Antikörperavidität bei Infektionen mit dem Cytomegalievirus, dem Dengue-Virus, dem Hepatitis-C-Virus, dem Humanen Immunodefizienz-Virus und dem Protozoon *Toxoplasma gondii* untersuchten, wurde der gewichtete Mittelwert für akute beziehungsweise chronische Infektionen oder primäre beziehungsweise sekundäre Infektionen ermittelt. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der Aviditätsindices in den verschiedenen Infektionsstadien. Dabei waren die Aviditätsindices bei den akuten beziehungsweise primären Infektionen geringer als bei den chronischen beziehungsweise sekundären Infektionen. Diese Ergebnisse stützen die These, dass die Aviditätsbestimmung zusätzliche Erkenntnisse in der Diagnostik bestimmter Infektionen bringt. Des Weiteren wurde anhand einer Metaanalyse der Zusammenhang zwischen IgM-Antikörper-Positivität und dem gleichzeitigen Vorliegen einer niedrigen Antikörperavidität bei Infektion mit dem Cytomegalievirus untersucht. Die Analyse ergab, dass bei Patienten mit positiven IgM-Antikörpern die Odds-Ratio 16-mal höher ist, eine niedrige IgG-Avidität aufzuweisen, als bei Patienten mit nicht-positiven IgM-Antikörpern. Der positive prädiktive Wert einiger in die Metaanalyse aufgenommener Studien unterstützt dieses Ergebnis.

Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Bestimmung der Antikörperavidität bei bestimmten Infektionen und bei der Durchführung von Impfstudien einen Zugewinn bringt. Jedoch sollte bei zukünftiger Forschung auf diesem Gebiet auf die möglichst einheitliche Anwendung von Methoden zur Aviditätsbestimmung geachtet werden, um

eine bessere Vergleichbarkeit über die Studien hinweg zu gewährleisten und eine Evidenz-basierte Empfehlung für die Anwendung der Aviditätsbestimmung möglich zu machen.

5.4 Conclusion Review antibody avidity

Antibody avidity describes the total amount of the binding strength of a polyvalent antibody to a multivalent antigen. There are low-avidity antibodies when the immune system gets in touch with a new antigen for the first time. Then, a process takes place which is known as maturation of the humoral immune response: during this process antibodies which are strongly binding are selected by clonal hypermutation in memory B-cells.

The significance of the determination of antibody avidity comes clear by looking at the weak spots of conventional serodiagnosis of infectious diseases and vaccine responses. The determination of IgM and IgG antibodies can allow to draw conclusions if the patient suffers from an acute or chronic infection or if a primary or secondary infection takes place. However, it is possible that the results of these investigations are misleading due to polyclonal B-cell reactivation or long-term persistence of IgM antibodies.

To what extent the determination of antibody avidity causes an advantage for diagnosis of infections with bacteria, fungi, parasites or viruses and if there is a benefit of using avidity determination in vaccination studies should be investigated by this review. The scientific databases PubMed and Cochrane Library were searched with previously determined search criteria for publications in English and German language starting from 1975 using the PRISMA statement. The search yielded 1998 results. After reading abstracts and full texts, 154 studies were included into further analysis. Those studies were summarized in data extraction tables. Their internal quality was evaluated by previously set criteria. Due to a strong heterogeneity in the methods of avidity determination and in the outcomes of the studies, most of the conclusions were drawn qualitatively. For some studies that investigated antibody avidity in infections with cytomegalovirus, dengue virus, hepatitis C virus, and the protozoon *Toxoplasma gondii*, the weighted mean value of acute/chronic or primary/secondary infections was investigated. Statistically significant differences could be shown in the mean values of the avidities of the different stages of the infectious diseases. The avidities of acute or

primary infections were significantly lower than those of chronic or secondary infection. Those findings underline the hypothesis that the determination of antibody avidity may help to distinguish between primary and secondary immune response for certain infectious pathogens. Moreover, a metaanalysis on the correlation between IgM antibody positivity and low IgG antibody avidity was performed for infection with cytomegalovirus. The metaanalysis showed that the odds ratio of having low avidity IgG antibodies is raised while having positive IgM antibodies. The investigation of the positive predictive value derived from defined studies supported the findings.

In conclusion, the determination of antibody avidity may help in interpretation of serological results regarding certain infections and may be a useful tool in vaccination studies to investigate the humoral immune response after vaccination. However, for future studies on antibody avidity there should be an emphasis on using similar methods of avidity determination to ensure comparability across studies and to enable an evidence based recommendation on the use of avidity determination.

6 Anhang

6.1 Tabellen zum Review Thymektomie

Tabelle 59: Auflistung der mit Begründung ausgeschlossenen Volltexte zum Review Thymektomie Anteil Humanstudien

Autor/Referenz	Titel	Publikationsjahr und Journal	Grund für den Ausschluss basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien
Ho [452]	A rare combination of recurrent pneumonia, diarrhoea, and visual loss in a patient after thymectomy: Good syndrome	2010, Hong Kong Med J	Population, Outcome
Gress [35]	Reduced thymus activity and infection prematurely age in the immune system	2009, The Journal of Clinical Investigation	Outcome
Yong [453]	Good's syndrome in a patient with cytomegalovirus retinitis	2008, Hong Kong Med J	Population, Outcome
Prelog [444]	Thymectomy in early childhood: Significant alterations of the CD4+CD45RA+CD62L+ T cell compartment in later life	2009, Clinical Immunology	Intervention, Outcome
Tsuchiya M. [454]	Thymic Abnormalities and Autoimmune Diseases	1989, Keio J Med	Outcome
D'Andrea [135]	Thymectomy as treatment of autoimmune diseases other than myasthenia gravis	1993, Thymus	Outcome
Kornfeld [455]	Thymectomy-induced remission of acquired autoimmune hemolytic anemia in an adult with myasthenia gravis	1979, The American Journal of the Medical Sciences	Outcome
Okubo [456]	Excision of an Invasive Thymoma: A Cure for Ulcerative Colitis?	2001, Ann Thorac Surg	Outcome
Hammond [425]	Thymic hyperplasia in a patient with recurrent transverse myelitis with clinical resolution after thymectomy	2008, J Neurol Neurosurg Psychiatry	Outcome
Yoshida [457]	Pemphigus with thymoma improved by thymectomy: report of a case	2013, Surg Today	Outcome
Shih [458]	Dramatic remission of anemia after thymectomy in a patient of idiopathic myelofibrosis with thymoma	2008, Int J Hematol	Outcome
Suto [459]	Myasthenia gravis with thymus hyperplasia and pure red cell aplasia	2004, Journal of the Neurological Sciences	Outcome
Qin [460]	Thymoma with idiopathic thrombocytopenic purpura: Report of a case	2005, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	Outcome
Tsuchiya [427]	Immunological Abnormalities Involving the Thymus in Ulcerative Colitis and Therapeutic Effects of Thymectomy	1984, Gastroenterologia Japonica	Outcome
Clerinx [461]	Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: Resolution after thymectomy	2011, Neurology	Outcome
Lane[462]	Thymectomy in Polymyositis	1984, The Lancet	Outcome
Matsuda [463]	Myasthenia Gravis with Membranous Nephropathy, Successfully Treated with Extended Total Thymectomy	2000, Internal Medicine	Outcome
Trotter [464]	Studies on the Thymus from Patients with Multiple Sclerosis and Myasthenia Gravis	1982, Journal of Neuroimmunology	Intervention, Outcome
Bach [465]	Thymectomy and autoimmunity	1997, Lupus	Design
Szobor [426]	Benefit of Thymectomy in Immune Diseases other than Myasthenia	1984, The Lancet	Outcome
Jansen [466]	Effect of thymectomy on myasthenia gravis and autoimmune thrombocytopenic purpura in a 13-year-old girl	1987, Eur J Pediatr	Outcome

Harati [467]	Thymectomy for autoimmune disease other than rheumatoid arthritis	1984, The Lancet	Outcome
Finnie [428]	Crohn's disease and myasthenia gravis: a possible role for thymectomy	1994, Gut	Outcome
D'Andrea [468]	The role of the thymus in multiple sclerosis	1989, Ital. J. Neurol. Sci.	Intervention, Outcome
Cakir [469]	Resolution of Autoimmune Oophoritis after Thymectomy in a Myasthenia Gravis Patient	2011, J Clin Res Pediatr Endocrinol	Outcome
Douek [470]	Evidence for thymic function in the elderly	2000, Vaccine	Outcome
Oosterhuis [471]	Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy	1981, Annals New York Academy of Sciences	Outcome
Travis [472]	Second Primary Cancers After Thymoma	2003, Int. J. Cancer	Population, Outcome
Zlomy [77]	Antibody dynamics after tick-borne encephalitis and measles-mumps-rubella vaccination in children post early thymectomy	2010, Vaccine	Outcome
Koizumi [473]	Severe aplastic anemia associated with thymic carcinoma and partial recovery of hematopoiesis after thymectomy	2003, Ann Hematol	Outcome
Bhinder [474]	Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus: truly associated or coincidental: two case reports and a review of the literature	2006, Clin Rheumatol	Outcome
Matsumoto [475]	Sjögren's syndrome associated with thymoma	1996, Journal of the American Academy of Dermatology	Outcome
Kobayashi [476]	The Effect of Thymectomy on Myasthenia Gravis, Thrombocytopenia and Granulocytopenia Associated with Thymoma	1995, Surgery Today	Outcome
Hrycek [477]	Systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis	2009, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej	Design
Stoeger [478]	High Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in 78 Myasthenia Gravis Patients: A Clinical and Serologic Study	2006, The American Journal of The Medical Sciences	Population, Outcome
Sauce [405]	Altered thymic activity in early life: how does it affect the immune system in young adults?	2011, Current Opinion in Immunology	Design
Levin [256]	Extrathymic malignancies in patients with Myasthenia gravis	2005, Journal of Neurological Sciences	Outcome

Tabelle 60: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Qualität der eingeschlossenen Kohortenstudien Review Thymektomie

Autor/Referenz	Wurde die exponierte und nicht-exponierte Kohorte von der gleichen Population ausgesucht?	Kann man sich der Beurteilung der Exposition sicher sein?	Kann man sicher sein, dass der Endpunkt von Interesse nicht schon zu Beginn der Studie vorhanden war?	Erfolgte eine Zuordnung für alle mit dem Endpunkt verknüpften Variablen zwischen exponierter und nicht-exponierter Kohorte? Oder wurde die statistische Analyse dieser prognostischen Variablen angepasst?	Kann man der Erfassung der Anwesenheit oder Abwesenheit prognostischer Faktoren sicher sein?	Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	War das Follow-up der Kohorten angemessen?
Gerli [210]	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Bramis [479]	Vermutlich Nein	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein	Vermutlich Nein	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja
Monden [211]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja
Levin [256]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung
Vessey [169]	Definitiv Nein (hohes Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Nein (hohes Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Pan [213]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Madhok [173]	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung
Halnon [176]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja
Trotter [174]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Nein	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja
Brearley [179]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Mancebo [178]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Eysteinsdottir [175]	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Prelog [172]	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja
Cao [134]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Nein	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja
Birnbaum [182]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Vermutlich Nein	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Nein
Wijermans [219]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Sauce [177]	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Halnon [180]	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung
Wells [171]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja
Krawczyk [72]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja
Ryniewicz [68]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Nein	Vermutlich Nein	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja
Prelog [170]	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja

Tabelle 61: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Qualität der eingeschlossenen Fallberichte Review Thyrektomie

Autor/Referenz	Beschreibung der demographischen Informationen über den Patienten	Beschreibung der Hauptsymptome des Patienten	Beschreibung der Familien-, Medikamenten- und psychosozialen Anamnese des Patienten	Beschreibung der relevanten Befunde der körperlichen Untersuchung	Beschreibung wichtiger Daten und Zeitpunkte des Falles	Beschreibung diagnostischer Methoden	Beschreibung der Art der Intervention	Beschreibung einer Zusammenfassung des klinischen Verlaufs und aller Nachuntersuchungen	Beschreibung der Stärken und Schwächen des Fallberichts	Beschreibung der Begründung für die Schlussfolgerungen aus dem Fallbericht
Al-Ebrahim [214]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja
Takebe [71]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Biancofiore [216]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Gedizlioglu [217]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Moreland [218]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Lorenzoni [70]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Pavithran [167]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
Tanakaya [168]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Park [183]	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Laukaitis [186]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Cottrell [187]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
O' Sullivan [188]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Parambil [189]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Ogaki [191]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Shoenfeld [192]	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Boonen [194]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Goldman [195]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Wakata [197]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Omar [198]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Shakir [200]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Lee [202]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Grinlinton [204]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Jourinaud [205]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Zonana [207]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Glennon [208]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Park [209]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja

Tabelle 62: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Qualität der eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien Review Thymektomie

Autor/ Referenz	Wurden Fälle und Kontrollen angemessen ausgewählt?	Berücksichtigt das Design oder die Analyse wichtige Störfaktoren oder modulierende Faktoren durch Anpassung, Stratifizierung oder multivariable Analyse?	Haben die Forscher jegliche Auswirkung einer nebenläufigen Intervention oder unbeabsichtigten Exposition, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, berücksichtigt?	Hat sich die Studie genau am Interventionsprotokoll orientiert?	Wenn der Verlust von Studienteilnehmern vorkam, wurde mit den fehlenden Daten angemessen umgegangen?	War der Zeitraum zwischen Exposition und Erhebung des Endpunktes in exponierter und nicht-exponierter Kohorte gleich?	Wurde die Exposition mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich durchgeführt?	Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Wurden Störfaktoren mit zuverlässigen Methoden bestimmt und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Wurden potentielle Endpunkte von den Forschern vorgegeben? Wurde über alle vorgegebenen Endpunkte berichtet?
Heitger [181]	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja

Tabelle 63: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Qualität der eingeschlossenen Querschnittsstudien Review Thymektomie

Autor/ Referenz	Wurden in der Studie alle Ein- und Ausschlusskriterien einheitlich auf alle Vergleichsgruppen angewendet?	Berücksichtigt das Design oder die Analyse wichtige Störfaktoren oder modulierende Faktoren durch Anpassung, Stratifizierung oder multivariable Analyse?	Haben die Forscher jegliche Auswirkung einer nebenläufigen Intervention oder unbeabsichtigten Exposition, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, berücksichtigt?	Wenn der Verlust von Studienteilnehmern vorkam, wurde mit den fehlenden Daten angemessen umgegangen?	Wurde die Exposition mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich durchgeführt?	Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Wurden Störfaktoren mit zuverlässigen Methoden bestimmt und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Wurden potentielle Endpunkte von den Forschern vorgegeben? Wurde über alle vorgegebenen Endpunkte berichtet?	Kommentare
Suzuki [201]	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Nein (hohes Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Retrospektive Studie
Leite [190]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Retrospektive Studie
Jarius [199]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Retrospektive Studie
Suzuki [184]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Retrospektive Studie
Murakawa [203]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Retrospektive Studie

Tabelle 64: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Qualität der eingeschlossenen Fallserien Review Thymektomie

Autor/ Referenz	Berücksichtigt das Design oder die Analyse wichtige Störfaktoren oder modulierende Faktoren durch Anpassung, Stratifizierung oder multivariable Analyse?	Haben die Forscher jegliche Auswirkung einer nebenläufigen Intervention oder unbeabsichtigten Exposition, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, berücksichtigt?	Wenn der Verlust von Studienteilnehmern vorkam, wurde mit den fehlenden Daten angemessen umgegangen?	Wurde die Exposition mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich durchgeführt?	Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Wurden Störfaktoren mit zuverlässigen Methoden bestimmt und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Wurden potentielle Endpunkte von den Forschern vorgegeben? Wurde über alle vorgegebenen Endpunkte berichtet?
Mevorach [196]	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Nein	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Valli [185]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Nein	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)
Kister [206]	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja
Barwick [215]	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein
Haynes [39]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein
Uzawa [193]	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein	Vermutlich Nein

Tabelle 65: vollständige Datenextraktionstabelle der Humanstudien zu Thymektomie und Autoimmunität

Autor/ Referenz	Studien-design	Evidenz-level	Gesamtzahl der Patienten	Geschlecht der Patienten	Grund für die Thymektomie	Anzahl der Kontrollen	Art der Kontrolle	Alter bei Thymektomie	Anzahl an Autoimmunerkrankungen außer Myasthenia gravis nach Thymektomie	Anzahl an Autoimmunerkrankungen außer Myasthenia gravis nach Thymektomie in der Kontrollgruppe	Art der Autoimmunerkrankung; der mit Autoimmunität assoziierten Erkrankung	Auftreten von Autoantikörpern	Zeitintervall zwischen Thymektomie und Diagnose der Autoimmunerkrankung	Kommentare
Park [183]	Fallbericht	IV	1	Weiblich	Lymphotisches Thymom	n.d.	n.d.	59 Jahre	1	n.d.	Aplastische Anämie	n.d.	16 Monate	
Suzuki [184]	Querschnittsstudie	III	89	n.d.	89 Myasthenia gravis, 44 davon mit Thymom	n.d.	n.d.	n.d.	9	n.d.	Alopecia areata bei sechs Patienten; drei davon entwickelten zusätzlich eine Riesenzellmyokarditis, zwei Patienten mit PRCA (Erythroblastopenie)	n.d.	6.7 ± 5.0 Jahre	
Valli [185]	Fallserie	III	3	2x männlich, 1x weiblich	Alle Patienten: Myasthenia gravis; zusätzliche Diagnosen: 2x Thymom, 1x lymphoide Hyperplasie	n.d.	n.d.	36, 71, 22 Jahre	3	n.d.	Fokalmembranöse Glomerulonephritis, extrakapilläre Glomerulonephritis mit IgG-Ablagerungen, fortgeschrittene membranöse Glomerulonephritis	ANA > 1:2560 in einem Fall	14, 9, 10 Jahre	

Laukaitis [186]	Fallbericht	IV	1	Weiblich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	32 Jahre	2	n.d.	Autoimmune Thyreoiditis, systemischer Lupus erythematoses	Thyreoperoxidaseantikörper titer 1:1.600 (normal <1:100), ANA 1:160, anti-ds-DNA 64 units, anti-Ro (SS-A) positiv	5 Jahre	
Cottrell [187]	Fallbericht	IV	1	Männlich	Thymom	n.d.	n.d.	72 Jahre	1	n.d.	Morvan-Syndrom	VGKC Antikörper positiv	6 Wochen	
O`Sullivan [188]	Fallbericht	IV	1	Weiblich	Myasthenia gravis, Thymom	n.d.	n.d.	61 Jahre	3	n.d.	Alopecia areata, kutaner Lupus erythematoses, erworbene generalisierte Neuromyotonie	ANA 1:320, anti-dsDNA negativ, VGKC-Antikörper positiv	18 Jahre	
Parambil [189]	Fallbericht	IV	1	Männlich	Thymom	n.d.	n.d.	50 Jahre	1	n.d.	Mikroskopische Polyangiitis, Verschlechterung einer zuvor bestehenden Polyarthrit	cANCA positiv	5 Monate	
Leite [190]	Querschnittsstudie	III	16 mit Myasthenia gravis und NMOSD, 11 thymektomiert	15 weiblich, 1 männlich	Myasthenia gravis, 8 mit Thy-mushyperplasie	n.d.	n.d.	n.d.	17	n.d.	NMOSD in 10 von 16 nach Thymektomie, von diesen wurden zusätzlich fünfmal autoimmune Schilddrüsenerkrankheit, einmal systemischer Lupus erythematoses, einmal Neuromyotonie entwickelt	Aquaporin-4-Antikörper positiv, Thyreoperoxidase-Antikörper positiv, VGKC-Antikörper positiv	Durchschnitt: 11 Jahre	Keine klare Evidenz für die Rolle der Thymektomie bei der Entwicklung von AQP4-NMOSD
Ogaki [191]	Fallbericht	IV	1	Weiblich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	40 Jahre	1	n.d.	Neuromyelitis optica	ANA positiv, anti-AQP4-Antikörper positiv	3 Jahre	
Shoenfeld [192]	Fallbericht	IV	1	Weiblich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	21 Jahre	1	n.d.	Primäres Antiphospholipidsyndrom	Hohe Titer von Antikardiolipin-Antikörpern	2 Jahre	
Uzawa [193]	Fallserie	III	2	Weiblich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	28 und 20 Jahre	2	n.d.	Neuromyelitis optica	Anti-AQP4 Antikörper	13, 9 Jahre	Zusätzliche Resultate: Review: 13 Fälle von NMO nach Thymektomie wegen Myasthenia gravis, 9/13 Fällen ANA positiv

Boonen [194]	Fallbericht	IV	1	Weiblich	Thymom	n.d.	n.d.	76 Jahre	1	n.d.		Exazerbation eines systemischen Lupus erythematosus	ANA 1:800, anti-ds-DNA-Antikörper 1:40	3 Wochen	SLE wurde vor der Thymektomie diagnostiziert, exazerbierte aber danach; weitere Resultate: Review: 2 Fälle von Exazerbation eines SLE nach Thymektomie, ein Fall von Verbesserung nach Thymektomie
Goldman [195]	Fallbericht	IV	1	Weiblich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	25 Jahre	1	n.d.		Optische Neuritis, transverse Myelitis	ANA 1:2.560, anti-ds-DNA positiv, anti-Sm-Antikörper positiv	9 Jahre	Keine klinischen Symptome eines SLE positiver Serologie
Mevorach [196]	Fallserie	III	4	3 weiblich, 1 männlich	3x Thymom, 1x Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	66, 46, 61 und 24 Jahre	4	n.d.		Systemischer Lupus erythematosus	Positive ANA-Titer bei allen Patienten	3 Monate, 6 Jahre, 5 Jahre, 2 Jahre	Narratives Review: 16 Patienten welche SLE nach Thymektomie entwickelten
Wakata [197]	Fallbericht	IV	1	Männlich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	58 Jahre	2	n.d.		Evans-Syndrom (AIHA und AITP)	n.d.	3 Jahre	10 Jahre nach Thymektomie: Diagnose von Magenkrebs (Siegelringzellkarzinom)
Omar [198]	Fallbericht	IV	1	Weiblich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	10 Jahre	1	n.d.		Systemischer Lupus erythematosus	ANA Titer 1:1280, anti-dsDNA 316 U/ml, verminderte C3-Level	3 Jahre	
Jarius [199]	Querschnittsstudie	III	26 Patienten mit Myasthenia gravis und NMOSD, 19 davon thymektomiert	24 weiblich, zwei männlich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	Durchschnitt: 28 Jahre	36	n.d.		19x neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), 3x systemischer Lupus erythematosus, Zöliakie, Hashimoto-Enzephalopathie, 2x Diabetes mellitus Typ 1, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Sjögren-Syndrom	Positive ANA Antikörper bei 12 Patienten, positive Anti-TPO Antikörper bei drei Patienten	Durchschnitt: 12 Jahre (Beginn der NMOSD)	
Shakir [200]	Fallbericht	IV	1	Weiblich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	31 Jahre	1	n.d.		Multiple Sklerose	n.d.	7 Jahre	
Suzuki [201]	Querschnittsstudie	III	135 Patienten mit Myasthenia gravis, 4 davon mit PRCA	63 männlich, 72 weiblich	Myasthenia gravis, Thymom	n.d.	n.d.	n.d.	4	n.d.		Pure red cell aplasia (PRCA)	n.d.	Durchschnitt: 11,5 Jahre	

Lee [202]	Fallbericht	IV	1	Männlich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	23 Jahre	1	n.d.	Systemischer Lupus erythematoses	Hohe ANA-Titer, anti-ds DNA Antikörper positiv	23 Jahre	Ebenfalls beschrieben: die Schwester des Patienten litt ebenfalls an Myasthenia gravis und entwickelte 5 Jahre nach Thyrektomie einen SLE
Murakawa [203]	Querschnittsstudie	III	166	1x männlich, 2x weiblich	Thymoma bei allen Patienten, 61 mit assoziierter Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	n.d.	3	n.d.	Pure red cell aplasia (PRCA)	n.d.	4 Monate, 8 Jahre, n.d.	Bei zwei anderen Patienten: Remission der PRCA nach Thyrektomie
Grinlinton [204]	Fallbericht	IV	2	Weiblich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	25, 39 Jahre	3	n.d.	1x systemischer Lupus erythematoses, 2x autoimmune Schilddrüsenerkrankung	Patient mit SLE: ANA-Titer 1:512, Patient ohne SLE ANA-Titer: 1:32	18 Jahre	Patienten sind monozygotische Zwillinge, einer entwickelte SLE nach der Thyrektomie, beide wiesen positive ANA-Antikörper auf
Joudinaud [205]	Fallbericht	IV	1	Männlich	Myasthenia gravis, Thymom	n.d.	n.d.	43 Jahre	1	n.d.	Riesenzellmyokarditis	n.d.	1 Woche	Patient verstarb aufgrund von Riesenzellmyokarditis
Kister [206]	Fallserie	III	4	Weiblich	4x Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	38, 37, 18, 28 Jahre	4	n.d.	Neuromyelitis optica	2x NMO-IgG Antikörper positiv, ANA 1:80, ANA 1:1024	1 Jahr, 5 Jahre, 2 Jahre, 10 Jahre	
Zonana [207]	Fallbericht	IV	1	Weiblich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	30 Jahre	2	n.d.	Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses	Antithyroidperoxidase-Antikörper 1: 25.600, Rheumafaktor 1: 160, anti ds-DNA und ANA-Antikörper positiv	1 Jahr (RA), 9 Jahre (SLE)	Vor Thyrektomie: autoimmune Schilddrüsenerkrankung

Gerli [210]	Kohortenstudie	II	16	14 weiblich, 2 männlich	Myasthenia gravis	a) 13, b) 6, c) 32	a) nicht thymektomiert mit Myasthenia gravis, b) kürzlich thymektomiert mit Myasthenia gravis, c) gesunde, gleichaltrige Kontrollen	n.d.	2		In Gruppe a): niedrigere ANA Titer, Anti-Thyroidperoxidase Antikörper, keine Krankheitsmanifestationen	Nonerosive Arthritis, systemischer Lupus erythematodes	Anstieg von totalem IgG, totalem IgM, Anticardiolipin- und anti-dsDNA -Antikörpern, ANA positiv in 7/16	Mindestens 8 Jahre	Follow-up für 3 Jahre; zusätzliche Resultate: Patientengruppe: reduzierte Zahl der T-Zellen im peripheren Blut, Expansion des Anteils an natürlichen Killerzellen; 2 Patienten verstarben während des Follow-ups an Krebs (kolorektales Adenokarzinom, hepatozelluläres Karzinom)
Glennon [208]	Fallbericht	IV	1	Männlich	Thymom	n.d.	n.d.	57 Jahre	1	n.d.		Riesenzellmyokarditis	n.d.	10 Tage	Patient verstarb aufgrund der Riesenzellmyokarditis
Park [209]	Fallbericht	IV	2	Weiblich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	36 Jahre, 34 Jahre	2	n.d.		Systemischer Lupus erythematodes	Patient 1: ANA-Titer 1:1,280, anti-ds-DNA 57.3 IU/ml; Patient 2: ANA Titer 1: 640, anti-ds-DNA 11.1 IU/mL	3 Monate, 13 Jahre	

Tabelle 66: vollständige Datenextraktionstabelle der Humanstudien zu Thymektomie und Neoplasie

Autor/Referenz	Studiensign	Evidenzlevel	Gesamtzahl der Patienten	Geschlecht der Patienten	Grund für die Thymektomie	Anzahl der Kontrollen	Art der Kontrolle	Alter bei Thymektomie	Anzahl der Neoplasie nach Thymektomie	Anzahl der Neoplasie in Kontrollgruppe	Art der Neoplasie	Zeitintervall zwischen Thymektomie und Diagnose der Neoplasie	Kommentare
Bramis [479]	Kohortenstudie	II	175	Weiblich	Myasthenia gravis	29	Gesunde Frauen	n.d.	21	n.d.	Brustkrebs	n.d.	Studie fokussiert sich auf die Serumimmunglobuline und deren Effekt auf die Onkogenese
Monden [211]	Kohortenstudie ohne Kontrolle	III	296	101 männlich, 195 weiblich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	n.d.	Extrathymische Malignome nach Thymektomie: 3	n.d.	Magenkrebs, Lungenkrebs, malignes Histiozytom	n.d., mittlere Nachbeobachtungszeit nach Thymektomie: 8 Jahre	
Masaoka [212]	Kohortenstudie ohne Kontrolle	III	390	132 männlich, 258 weiblich	Myasthenia gravis, bei 102 Patienten mit Thymom assoziiert, Myasthenia gravis ohne Thymom bei 288 Patienten	n.d., Vergleich mit der totalen Inzidenz maligner Neoplasien des Osaka-Krebsregisters	n.d.	n.d.	6	n.d.	2x malignes Histiozytom, Leiomyosarkom des Magens, Magenkrebs, Hepatom, Brustkrebs	3 bis 24 Jahre	Signifikant höhere Tumorinzidenz in der Thymomgruppe, nur ein Patient mit malignem Tumor ohne Thymom

Pavithran [167]	Fallbericht	IV	1	Männlich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	26	1	n.d.	Chronisch myeloische Leukämie	68 Monate	
Tanakaya [168]	Fallbericht	IV	1	Männlich	Myasthenia gravis, Thymom	n.d.	n.d.	70	1	n.d.	Karzinom des Colon sigmoideum	4 Jahre	
Vessey [169]	Kohortenstudie ohne Kontrolle	III	381	Ungefähr 50% weiblich, 50% männlich	Myasthenia gravis	n.d.	n.d.	Ungefähr 50% zwischen 20-39 Jahren	22	n.d.	5x Mammakarzinom, 2x Zervixkarzinom, Vaginalkarzinom, Morbus Hodgkin, Astrozytom, osteogenes Sarkom, Karzinom der Bauchwand, Magenkarzinom, Prostatakarzinom, Karzinomatose, Beckentumor, chronisch lymphatische Leukämie, Bronchialadenom, Hautepitheliom, Karzinom des Rektosigmoids, Hypophysenadenom, Basaliom	Durchschnitt: 15,8 Jahre	
Pan [213]	Kohortenstudie	II	253	n.d.	Thymushyperplasie (27 Patienten), Involution des Thymus (24 Patienten), follikuläre Hyperplasie (83 Patienten), Thymolipom (10 Patienten), Thymuszyste (24 Patienten), unauffälliger Thymus (75 Patienten)	1426	Patienten mit nasopharyngealem Karzinom	n.d.	4	27	2x Schilddrüsenkarzinom, Karzinom des Augenlids, Karzinom des weichen Gaumens; Frequenz der extrathymischen Malignitäten: 2%	n.d.	

Tabelle 67: vollständige Datenextraktionstabelle der Humanstudien zu Thymektomie und Infektion

Autor/Referenz	Studiensign	Evidenzlevel	Gesamtzahl der Patienten	Geschlecht der Patienten	Anzahl der Kontrollen	Art der Kontrolle	Grund für die Thymektomie	Alter bei Thymektomie	Art der Infektion/Impfung	Reaktion auf Infektion bei Patienten	Reaktion auf Infektion in Kontrolle	Zeitintervall zwischen Thymektomie und Diagnose der Infektion	Tödliche Infektionen	Reaktion auf die Impfung	In-vitro-Reaktion auf das Antigen	In-vivo Reaktion auf das Antigen
Prelog [170]	Prospektive Kohortenstudie	II	44	n.d.	56	Nicht-thymektomiert, gesund, gleichaltrig	Offene Herzchirurgie	Mittleres Alter: 14 Monate	Impfung mit dem FSME-Virus Vakzin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Signifikant verzögerter Anstieg der FSME IgG-Antikörper nach zweiter Impfung im Vergleich zur Kontrolle	n.d.	n.d.

Wells [171]	Prospektive Kohortenstudie	II	25	n.d.	10	Gleichaltrig, nicht-thymektomiert	Kongenitale Herzerkrankung	Weniger als 30 Tage alt	Impfung mit Tetanustoxid; Untersuchung der Infektionsrate	Drei unbedeutende Infektionen pro Patient im ersten Jahr nach der Thymektomie; kein Anstieg im Vergleich zur Kontrolle	n.d.	3 Monate und 12 Monate nach Thymektomie	n.d.	Antikörper zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrolle	Antwort auf das Mitogen PHA und auf Tetanustoxid: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrolle	n.d.
Al-Ebrahim [214]	Fallbericht	IV	1	Männlich	n.d.	n.d.	Lipothymom	51 Jahre	Mycobacterium tuberculosis	Aggressive kavernöse Lungentuberkulose	n.d.	4 Jahre	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Barwick [215]	Fallserie	III	4	Männlich	n.d.	n.d.	Malignes Thymom, Myasthenia gravis, 2x Thymom	67, 70, 50, 44 Jahre	Gelbfieberimpfung	n.d.	n.d.	n.d.	1	Gelbfieberimpfstoff-assoziierte viszerotrope Erkrankung	n.d.	n.d.
Takebe [71]	Fallbericht	IV	1	Männlich	n.d.	n.d.	Thymom	49 Jahre	Herpes-simplex-Virus Typ 2	Verbrauchskoagulopathie, fulminante Hepatitis, Tod	n.d.	Drei Monate	1	n.d.	n.d.	n.d.
Biancofiore [216]	Fallbericht	IV	1	Männlich	n.d.	n.d.	Myasthenia gravis	25 Jahre	Herpes-simplex-Virus Typ 2	Fulminantes Leberversagen, Tod	n.d.	Zwei Tage	1	n.d.	n.d.	n.d.
Gedizlioglu [217]	Fallbericht	IV	1	Weiblich	n.d.	n.d.	Myasthenia gravis	44 Jahre	JC-Virus	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	n.d.	Zwei Monate	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Moreland [218]	Fallbericht	IV	1	Männlich	n.d.	n.d.	Myasthenia gravis, Thymom	46 Jahre	Herpes-simplex-Virus Typ 2	Fulminantes Leberversagen, Nierenversagen, Tod	n.d.	Sechs Wochen	1	n.d.	n.d.	n.d.
Lorenzoni [70]	Fallbericht	IV	1	Weiblich	n.d.	n.d.	Myasthenia gravis	42 Jahre	Cryptococcus neoformans	Meningitis	n.d.	4 Jahre	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Krawczyk [72]	prospektive Kohortenstudie	II	11	4 männlich, 7 weiblich	25	Gesund	Thymom	n.d.	Citrobacter braaki, Neisseria sp., Haemophilus parainfluenzae	Wiederkehrende Infektionen, oropharyngeale Candidiasis, chronische Diarrhoe	n.d.	6 Monate bis 10 Jahre	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ryniewicz [68]	Kohortenstudie	II	28	18 weiblich, 10 männlich	19	Nicht-thymektomierte Patienten mit Myasthenia gravis	Myasthenia gravis	Vor dem 15. Lebensjahr	n.d.	Kein Anstieg der Inzidenz oder Schwere der Infektionen (Tonsillitis, Influenza, Infektionen der oberen Atemwege)	n.d.	1 bis 9 Jahre	1 Todesfall wegen eitriger cerebraler Meningitis	1 Tod nach Tetanusimpfung	n.d.	n.d.
Haynes [39]	Fallserie	III	3	2 männlich, 1 weiblich	n.d.	n.d.	Myasthenia gravis	25, 22, 16 Jahre	HIV-1 Virus	Ein Patient mit schnellem Progress zu AIDS, ein Patient mit Progress zu AIDS über 7 Jahre, ein Patient asymptomatisch über 7 Jahre	n.d.	1 Jahr, 1 Jahr, 10 Jahre	1 Tod wegen Pneumocystis carinii Pneumonie	n.d.	n.d.	n.d.

Prelog [172]	prospektive Kohortenstudie	II	18	11 männlich, 7 weiblich	32	Gesund, gleichaltrig	Kongenitale Herzerkrankung	Durchschnitt: 0,9 Jahre	JC- und BK-Polyomavirus	n.d.	n.d.	Durchschnitt: 5,3 Jahre	n.d.	n.d.	n.d.	Niedrige BK-Polyomavirus-spezifische IgG-Level in thymektomierten Patienten im Vergleich zur Kontrolle
--------------	----------------------------	----	----	-------------------------	----	----------------------	----------------------------	-------------------------	-------------------------	------	------	-------------------------	------	------	------	--

Tabelle 68: vollständige Datenextraktionstabelle zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems

Autor/Referenz	Studiensign	Evidenzlevel	Gesamtzahl der Patienten	Geschlecht der Patienten	Anzahl der Kontrollen	Art der Kontrollen	Grund für die Thymektomie	Alter bei Thymektomie	Veränderungen in Zellkompartimenten nach Thymektomie: in vivo	Veränderungen in Zellkompartimenten nach Thymektomie: in vitro	Klinische Untersuchungen	Auftreten von Autoantikörpern	Kommentare
Madhok [173]	Kohortenstudie ohne Kontrolle	III	24; 3 Untergruppen: a) erste Operation wegen kongenitaler Herzerkrankung (n= 11), b) Re-Operation wegen kongenitaler Herzerkrankung (n= 8), c) Herzkatheter (n= 5)	n.d.	n.d.	n.d.	Kongenitale Herzerkrankung	4 ± 3.8 Jahre	Vergleich der TREC-Level vor und nach Teilthymektomie: Gruppe a) Prä-Thymektomie: 47,916±30,748*, post-Thymektomie: 33,157±28,122*; Gruppe b) post-Thymektomie: 30,384±9,748*; Gruppe c) Prä-Thymektomie: 69,774±33,601*	n.d.	n.d.	n.d.	Partielle Thymektomie: 70-90% des Thymus wurden entfernt, * = pro Millionen PBMCs; in Gruppe a): signifikante Verminderung von TRECs nach der Thymektomie p= 0,014
Halnon [176]	Kohortenstudie	II	49 thymektomierte Patienten, unterteilt in zwei Untergruppen: a) hohe TREC-Level vor Operation: n= 32; b) niedrige TREC-Level vor Operation: n= 17	n.d.	15	Keine operative Intervention: 10 mit kongenitaler Herzerkrankung, 5 gesunde Erwachsene	Kongenitale Herzerkrankung	25 Patienten < 2 Jahre, 24 Patienten > 2 Jahre	Mittlerer Anteil der naiven CD4+ Zellen (p= 0,07) und der naiven innerhalb der Treg-Population (p= 0,001): signifikant niedriger in Gruppe b) als in der Kontrolle	Fähigkeit der Suppression von PBMCs in allen Untergruppen erhalten, keine Unterschiede in der totalen Anzahl an Treg-Zellen	63% der Patienten berichteten über mindestens ein chronisches Symptom; respiratorische Symptome: 17% , allergische Symptome: 27%, chronische Hautsymptome: 31%, Gelenkschmerzen: 27%, gastrointestinale Symptome: 25% , Diabetes oder Schilddrüsenfunktionsstörung: 8%; die Odds-Ratio Symptome zu haben war 4,47 bei thymektomierten Patienten	Anti-dsDNA Level: Gruppe b) niedrige TREC-Level: 133,6 IU/mL versus Kontrollgruppe: 96,5 IU/mL; Zunahme: p= 0,03	

Trotter [174]	Kohortenstudie	II	18	6 männlich, 12 weiblich	18	Nicht-thymektomiert, alters-, geschlechts-, krankheitsstadium-angepasste multiple Sklerose Patienten	Multiple Sklerose (MS)	33 ± 8,6 Jahre	1 Jahr nach Thymektomie: signifikant niedrigerer Prozentsatz von Ty-Zellen (9,1 ± 3,0 %) als vor Thymektomie (17,9 ± 7,5%); p < 0,01; Prozentsatz der OKT8+ Zellen niedriger nach Thymektomie als in Kontrolle p < 0,02	n.d.	Keine klinischen Unterschiede in Thymektomie und Kontrollgruppe ein Jahr nach der Thymektomie	n.d.	
Brearley [179]	Kohortenstudie	II	18 thymektomierte Patienten	n.d.	36	Gruppe NT: 18 gleichaltige mit Thorakotomie wegen kongenitaler Herzerkrankung aber keine Thymektomie; Gruppe N: 18 gleichaltige mit kleinen operativen Eingriffen	Kongenitale Herzerkrankung	≤ 3 Monate	Totale Zahl der Leukozyten signifikant niedriger in Gruppe T (p < 0,01) als in Gruppe NT; niedrigere Zahl an T-Helfer, T-Suppressor Zellen und totalen T-Zellen in Gruppe T; Gruppe T wies niedrigere Level an IgA als Gruppe N auf p < 0,01; keine Differenz bei Antikörpern gegen Tetanustoxid, Diphtherietoxin, E.coli. oder Pneumokokkuspolsacchariden	Signifikant schwächere Antwort auf die Mitogene PHA 5 µg/ml (p < 0,05) und ConA 0,5 µg/ml (p < 0,01) in Gruppe der thymektomierten Patienten	Häufigeres Auftreten post-operativer Infektionen in Gruppe a) im Vergleich zu den Kontrollgruppen; eventuell assoziiert mit dem komplexeren chirurgischen Eingriff; verlängerte mechanische Beatmung nötig und längere Hospitalisation in Gruppe a)	n.d.	Follow-up zwischen 9 Monaten und 3 Jahren nach Thymektomie
Mancebo [178]	Kohortenstudie	II	23	n.d.	105	Gesunde Individuen von 0-42 Monaten	Kongenitale Herzerkrankung	< 30 Lebensstage alt	Progressive Lymphopenie, signifikante Reduktion der totalen Anzahl und des Prozentsatzes von CD3+ T-Zellen im Vergleich zur Kontrolle und vor Thymektomie (vor allem CD45RA+ Subset); Anzahl und Prozentsatz der naiven Untergruppe (CD45RA+CCR7CD27+) bei CD8+ und CD4+ stark vermindert: 21,2±9,7 % naive CD8+ bei Patienten, 57,9±16,4 % naive CD8+ bei Kontrollen (p = 1.5 x 10 ⁻⁹); Prozentsatz der naiven CD4+ Zellen: 17,4±8,3 bei Patienten, 51,8±11,4 bei Kontrollen (p = 3x10 ⁻⁷); TREC-Level: nach Thymektomie wesentlich niedriger als in Kontrolle p < 0,01; Il-7 Level nach Thymektomie erhöht (p = 0,01)	Normale Proliferationsantwort (anti-CD3, PHA, PMA+Ionomycin) in prä- und postthymektomie Proben	1x Zöliakie, 1x Nahrungsmittelallergie	n.d.	Follow-up alle 6 Monate bis zum dritten Lebensjahr; keine Differenz in absoluter Anzahl von B-Zellen und natürlichen Killerzellen

Eysteins-dottir [175]	Kohortenstudie	II	19	n.d.	19	Alters- und geschlechtsangepasste gesunde Individuen	Kongenitale Herz-erkrankung	Durchschnitt: 2,6 Monate	Niedrigere Anzahl an Lymphozyten $p=0,0001$; höhere Anzahl an Neutrophilen $p=0,01$; niedrigere Anzahl an Thrombozyten $p=0,01$; signifikant niedrigere Anzahl an CD3, CD4 ($p<0,001$), CD8 ($p<0,001$), CD45RO ($p=0,001$), CD45RA ($p=0,001$), CD 103 ($p=0,01$), TCR $\gamma\delta$ ($p=0,004$) exprimierenden T-Zellen; signifikant niedrigere IgA und IgG1 Level ($p=0,05$)	Kein Unterschied in der T-Zell Funktion bei Stimulation, alle zeigten signifikante proliferative Antwort auf Tetanustoxid und PHA	Keine Krankenhauseinweisungen aufgrund von Infektionen, Candidiasis: 8 Fälle versus 6 Fälle in der Kontrollgruppe ($p=0,50$); Pneumonie: 6 Fälle versus 2 Fälle in der Kontrollgruppe ($p=0,11$), alle hatten eine normale Impfanamnese	Kein Individuum hatte nachweisbare ANAs oder Rheumafaktoren	Alter der Patienten bei Beginn der Studie: 5-16 Jahre; totale Thyrektomie in 5 Patienten, 7 Patienten mit partieller Thyrektomie, bei sechs Patienten Thyrektomiestatus unklar, 1 Patient nicht thyrektomiert
Cao [134]	Kohortenstudie	II	a) Gruppe mit Thymusteilresektion: 20, b) Gruppe mit subtotaler Thymusresektion: 15	a) 11 männlich, 9 weiblich, b) 9 männlich, 6 weiblich	c) 12, d) 25	c) Patienten mit kongenitaler Herz-erkrankung ohne Thyrektomie, d) gleichaltrige gesunde Kinder	Kongenitale Herz-erkrankung	Durchschnitt: $2,6 \pm 1,3$ Jahre	Verhältnisse von CD3, CD4, CD8 nicht anders als in den Kontrollgruppen; kein Unterschied in IFN- γ und IL-4 Expression; Expressionslevel des sTREC Gens: Gruppe b): 1 Monat nach Thyrektomie Minimum, geringfügiger Anstieg drei Monate nach der Thyrektomie, ein Jahr nach der Thyrektomie immer noch signifikant niedriger als vor der Thyrektomie ($p<0,01$)	Kein Unterschied in der Proliferationsfähigkeit bei Stimulation mit PHA in den thyrektomierten Gruppen	Kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Anzahl respiratorischer Infektionen; signifikanter Unterschied in der Dauer der antiinfektiven Therapie in Gruppe b) im Vergleich zur Kontrolle: $14,1 \pm 3,5$ Tage versus $9,9 \pm 3,1$ Tage ($p<0,01$)	n.d.	Untersuchungen der Zellreihen wurden einen Monat bis ein Jahr nach der Thyrektomie durchgeführt
Birnbaum [182]	Kohortenstudie	II	30 Myasthenia-gravis-Patienten, a) 17 thyrektomierte Patienten	8 männlich, 22 weiblich	b) 16, c) 20, d) 52	b) gesunde Individuen, c) multiple Sklerose Patienten d) Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen; alle altersangepasst	Myasthenia gravis	n.d.	Lymphozytenzahl im peripheren Blut per mm^3 : Gruppe a): 1722 ± 790 , Gruppe b) 1944 ± 772 ; T-Zell Quantifizierung mit RFC: Gruppe a) $31,6 \pm 8,6$, Gruppe b) $35,0 \pm 11,5$ ($p=0,1$)	Kein Unterschied in der Proliferationsfähigkeit bei Stimulation mit PHA; proliferative Antwort auf Alloantigene mit MLC: Gruppe a) 41,2, Gruppe b) 28,7 ($p<0,01$)	n.d.	n.d.	
Wijermans [219]	Kohortenstudie	II	131 Myasthenia-gravis-Patienten, 43 bereits thyrektomiert zum Zeitpunkt der Untersuchung, 20 Patienten vor und nach Thyrektomie untersucht	n.d.	145	b) nicht thyrektomierte Myasthenia-gravis-Patienten, c) gesunde Kontrollen	Myasthenia gravis	n.d.	Kein Unterschied im Prozentsatz der T-Zellen und B-Zellen, kein Unterschied in der primären Immunantwort auf DCNB	Verminderte proliferative Antwort auf PHA, ConA und PWM, verminderte zytotoxische Kapazität in CML, keine Differenz in der Produktion von Immunglobulinen	n.d.	n.d.	Beobachtungszeitraum nach Thyrektomie bis zu 19 Jahren

Sauce [35]	Kohortenstudie	II	a) 25 gesunde Erwachsene (mittleres Alter 22 Jahre), welche als Neugeborene thymektomiert wurden	n.d.	b) 29 c) 35 d) 26	b) gleichaltrige Individuen, c) Individuen mittleren Alters (Median: 35,3 Jahre) d) ältere Individuen (Median 82 Jahre)	Kongenitale Herzkrankung	Innerhalb 15 Tage nach der Geburt	Signifikant vermindertes CD4 und CD8 Zell Kompartiment innerhalb der PBMCs in a) im Vergleich zu b) und c) ($p < 0,05$); kein Unterschied bei NK-Zellen; signifikante Reduktion der naiven CD4+ und CD8+ Zellen im Vergleich zu b) ($p < 0,0001$); signifikant höhere Level an proinflammatorischen Zytokinen im Vergleich zu b) IL-1 β ($p < 0,005$), IL-8 ($p < 0,005$), Eotaxin ($p < 0,005$); Subgruppe von a) mit unbalancierter T-Zell Verteilung, welche charakteristisch für Menschen > 75 Jahre ist; in Untergruppe von a) mit starken T-Zell Veränderungen: 88% Seropositivität für CMV versus 36% in Untergruppe mit milden Veränderungen ($p = 0,038$)	Kein Einfluss auf Gedächtnis-CD4+ und -CD8+ Zellen für CMV und EBV Infektion; kein Unterschied bei der Stimulation von CD4+ und CD8+ mit rekombinanten humanen IL-2 oder IL-7; kein Effekt auf die funktionale Qualität der T-Zellen	n.d.	n.d.
Halnon [180]	Kohortenstudie	II	29, a) 18 mit residuellem Thymus, b) 11 ohne residuellen Thymus	n.d.	c) 26	Kongenitale Herzkrankung ohne Operation	Kongenitale Herzkrankung	a) Durchschnitt 4,7 Jahre; b) Durchschnitt 8,4 Jahre	Signifikant verminderte TREC-Level in b) im Vergleich zu c) ($p = < 0,0001$) und a) ($p = 0,027$); signifikante Unterschiede in der totalen Lymphozytenzahl, absoluten CD4+, CD8+ und naiven CD4+ Zahlen bei a) und b) im Vergleich zu c) ($p = 0,002$, $p = 0,002$, $p = 0,004$ und $p = 0,001$)	n.d.	2x Asthma, 1x Diabetes Typ 1, 1x juvenile rheumatoide Arthritis	n.d.
Heitger [181]	Fall-Kontroll-Studie	II	1, ein Monat nach Thymektomie erhielt der Patient eine allogene Knochenmarkstransplantation	Männlich	9	Nicht-thymektomiert, Empfänger einer allogenen Knochenmarkstransplantation	Granulozytäres Sarkom des Mediastinums	15 Jahre	Versagen der Rekonstruktion von CD45RA+ T-Helfer Zellen 24 Monate nach Thymektomie, (11% der CD4+ Zellen; normaler altersgemäßer Umfang: $\geq 50\%$); Rekonstruktion der CD45RA+ T-zytotoxischen/suppressor Zellen nicht anders im Vergleich zur Kontrolle	n.d.	n.d.	n.d.

Tabelle 69: Auflistung der begründet ausgeschlossenen Tierstudien

Autor/ Referenz	Titel	Jahr und Journal	Grund für den Ausschluss basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien
Smith [480]	Neonatal thymectomy results in a repertoire enriched in T cells deleted in adult thymus	1989, Science	Outcome
Sakaguchi [481]	Thymus and Autoimmunity: Capacity of the normal thymus to produce pathogenic self-reactive T cells and conditions required for their induction of autoimmune disease	1990, J.Exp. Med.	Intervention
Toh [482]	Autoimmune gastritis: Tolerance and autoimmunity to the gastric H+/K+ ATPase	1992, Autoimmunity	Outcome
Anderson [483]	Susceptibility of immunodeficient mice to challenge infection with Histoplasma capsulatum	1981, Mycopathologia	Intervention
Kawakubo [484]	Effects of thymectomy and bursectomy on the systemic lesions of experimental mycoplasma synoviae infection of the chicken	1981, J. Comp. Path.	Intervention

Morrison [485]	Immunogenicity of an aerogenic BCG vaccine in T-cell-depleted and normal mice.	1975, Infect. Immun.	Intervention
Tatner [486]	The effect of thymectomy on the vaccine-induced protection to yersinia ruckeri in rainbow trout, salmo gairdneri	1987, Developmental and Comparative Immunology	Outcome
Hirota [487]	Chemical carcinogen-induced transplantable fibrosarcomas in histocompatible chickens. II. Effect of age and thymectomy on tumor incidence	1980, JNCI	Intervention
Cornelius [488]	Treatment of spontaneous murine lymphomas with syngeneic lymphoid cells	1979, Experientia	Intervention
Makidono [489]	Enhanced development of metastatic foci in thymectomized, irradiated, and bone marrow-reconstituted mice	1976, Gann	Intervention
Hirao [490]	Effect of oil-attached BCG cell-wall skeleton and thymectomy on the incidence of lung cancer and amyloidosis induced by chemical carcinogens in rabbits	1978, Gann	Intervention
Robert [491]	Effects of thymectomy and tolerance induction on tumor immunity in adult xenopus laevis	1997, Int. J. Cancer	Outcome
Carlsson [492]	Manifestation and growth of a transplantable osteosarcoma in mice: The effects of thymectomy and thymosin treatment	1981, Clinical Orthopaedics and Related Research	Intervention, Comparisons
Chapman [493]	The estrogen-injected female mouse: new insight into the etiology of PCOS	2009, Reproductive Biology and Endocrinology	Outcome
Kubota [494]	Hypertrophic gastritis with hypergastrinemia and protein loss after neonatal thymectomy in mice	1986, Gastroenterologia Japonica	Outcome
Yoles [495]	Protective autoimmunity is a physiological response to CNS trauma	2001, The Journal of Neuroscience	Outcome, Intervention
Talal [496]	Disordered immunologic regulation and autoimmunity	1976, Transplant. Rev.	Intervention, Design
Khoury [497]	Acquired tolerance to experimental autoimmune encephalomyelitis by intrathymic injection of myelin basic protein or its major encephalitogenic peptide	1993, J. Exp. Med.	Intervention
Dumont [498]	Alterations of the t-cell population in BXSB mice: early imbalance of 9F3-defined lyt-2+ substes occurs in males with rapid onset lupic syndrome	1986, Cellular Immunology	Outcome
Saegusa [499]	Mechanisms of neonatal tolerance induced in an animal model for primary Sjögren's Syndrome by intravenous administration of autoantigen	2000, Scand. J. Immunol.	Intervention, Outcome
Orme [500]	The dynamics of infection following BCG and mycobacterium tuberculosis challenge in t-cell-deficient mice	1987, Tubercle	Intervention
Cheers [501]	Activated macrophages in congenitally athymic "nude" mice and in lethally irradiated mice	1975, J Immunol	Intervention
Busuttill [502]	The gross pathology and histological features of tumours produced my inoculation of human cell lines into immune-deprived mice	1986, Journal of Pathology	Intervention
Nguyen [503]	The impact of regulatory T cells of T-cell immunity following hwmatoipoietic cell transplantation	2008, blood	Outcome
Doymaz [504]	Herpetic Stromal Keratitis: An immunopathologic disease mediated my CD4+ T lymphocytes	1992, Investigative Ophthalmolgy&Visual Science	Intervention
Rautenschlein [505]	Role of intrabursal T cells in infectious bursal disease virus (IBDV) infection: T cells promote viral clearance but delay follicular recovery	2002, Arch Virol	Intervention
Oluwole [506]	Indirect allorecognition in aquired thymic tolerance	2001, Diabetes	Intervention
Ramanathan [507]	Thymectomy and Radiation-Induced Type 1 Daibetes in nonlymphopenic BB rats	2002, Diabetes	Intervention
Bonomo [228]	Post-thymectomy autoimmunity: abnormal T-cell homeostasis	1995, Immunology Today	Design, Outcome
Fowell [508]	Evidence That the T Cell Repertoire of Normal Rats Contains Cells with the Potential to Cause Diabetes. Characterization of the CD4+ T Cell Subset That Inhibits This Autoimmune Potential	1993, J. Exp. Med.	Intervention
Cantó [509]	HK-ATPase Expression in the Susceptible BALB/c and the Resistant DBA/2 Strains of Mice to Autoimmune Gastritis	2003, Autoimmunity	Outcome
Penhale [510]	Autoimmune Thyroiditis in Rats Induced by Thymectomy and Irradiation	1982, AJP	Intervention
Case [511]	The postnatal maternal environment affects autoimmune disease susceptibility in A/J mice	2010, Cellular Immunology	Intervention, Outcome
Shiamoto [512]	Differences in thymus-dependcy among various T-cell functions	1980, Immunology	Outcome

Tabelle 70: Tabelle der Bewertung der internen Studienqualität der Tierstudien

Autor/ Referenz	randomisiertes Studiendesign	versteckte Zuweisung	Verblindung des Forschers/ Betreuers	Verblindung der Endpunktbeurteilung	Erwähnung von drop-outs	Erwähnung der Gesamtzahl der verwendeten Tiere	Erklärung der tierschutzgerechten Behandlung der Studientiere	Erklärung des Vorhandenseins eines finanziellen Interessenkonfliktes	Erklärung des verwendeten statistischen Modells	Erwähnung von Komorbiditäten der verwendeten Tiere	Beschreibung der Charakteristika der verwendeten Tiere
Mitsuyama [235]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Johnson [236]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Furney [237]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Nomoto [238]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja
Watabe [239]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja
Bach [240]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja
Roubinian [241]	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
Lang [242]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prehn [243]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja
Nolibe [244]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Reinisch [249]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Peer [246]	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
Kojima [221]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Lam [248]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Reinisch [245]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Cook [250]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wainberg [251]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takei [252]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Anderson [483]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Dawson [254]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wagner [255]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Tung [220]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Kojima [247]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja
Gagnerault [222]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
Bagavant [223]	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
Kobashi [224]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja

Theofilopoulos [225]	Nein	Ja	Ja								
Song [226]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja
Maity [227]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
Bonomo [513]	Nein	Ja									
Steinberg [229]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
Like [230]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja
Ben-Nun [231]	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Niemi [232]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kido [489]	Nein	Ja	Nein	Ja							
Uchida [234]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja

6.2 Tabellen zum Review Antikörperavidität

Tabelle 71: Auflistung der mit Begründung ausgeschlossenen Volltexte zum Review Antikörperavidität

Autor/ Referenz	Titel	Erscheinungsjahr und Journal	Grund für den Ausschluss basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien
Pullen [514]	Antibody avidity determination by ELISA using thiocyanate elution	1986, Journal of Immunological Methods	Outcome
Paunio [515]	IgG avidity to distinguish secondary from primary measles vaccination failures: prospects for a more effective global measles elimination strategy	2003, Expert Opin Pharmacother	Design
Almanazar [516]	Assessment of IgG avidity against pertussis toxin and filamentous hemagglutinin via an adapted enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using ammonium thiocyanate	2013, Journal of Immunological Methods	Outcome
Ades [517]	Evaluating the sensitivity and predictive value of tests of recent infection: toxoplasmosis in pregnancy	1991, Epidemiol. Infect.	Outcome
Lappalainen [94]	Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity	2004, Ann Ist Super Sanità	Design
Luxton [518]	Affinity of antigen-specific IgG distinguishes multiple sclerosis from encephalitis	1995, Journal of the Neurological Sciences	Outcome
Prince [519]	Simplified Assay for Measuring Toxoplasma gondii Immunoglobulin G Avidity	2001, Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology	Outcome
Feng [520]	Antibody quantity versus quality after influenza vaccination	2009, Vaccine	Design
Khurana [521]	AID Activity in B Cells Strongly Correlates with Polyclonal Antibody Affinity Maturation in-vivo Following Pandemic 2009-H1N1 Vaccination in Humans	2012, PLOS Pathogens	Outcome
Andrews [522]	Diagnosis of fetal infections	2004, Curr Opin Obstet Gynecol	Design
Lazzarotto [523]	Evaluation of the Abbott AXSYM Cytomegalovirus Immunoglobulin M assay in Conjunction with Other CMV IgM Tests and a CMV IgG Avidity Assay	2001, Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology	Outcome
Evans [524]	Dilemmas regarding the use of CMV-specific immunoglobulin in pregnancy	2013, Journal of Clinical Virology	Design
Revello [525]	Comparative evaluation of eight commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays	2010, Journal of Clinical Virology	Outcome
Orenbuch-Harroch [526]	Acute hepatitis B or exacerbation of chronic hepatitis B- that is the question	2008, World Journal of Gastroenterology	Design
Mubareka [527]	Evaluation of Commercial Rubella Immunoglobulin G Avidity Assays	2007, Journal of Clinical Microbiology	Outcome
Gentile [528]	Measurement of the sensitivity of different commercial assays in the diagnosis of CMV infection in pregnancy	2009, Eur J Clin Microbiol Infect Dis	Outcome
Rajasekariah [529]	Improving Diagnosis of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women Using Immunoblots	2013, Journal of Medical Virology	Outcome
Pfeffer [530]	Human Parovirus B10 Serology and Avidity Using a Combination of Recombinant Antigens Enables a Differentiated Picture of the Current State of Infection	2005, J. Vet. Med.	Outcome
Reis [531]	Avidity of IgG f Rubella: An Evaluation of the Need for Implementation at the Materno-Infantil Presidente Vargas Hospital in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil	2004, The Brazilian Journal of Infectious Diseases	Outcome
Maine [122]	New developments in the diagnosis of maternal and congenital CMV infection	2001, Expert Rev. Mol. Diagn.	Design
Guisasola [532]	Comparison of IgG avidity assays in the confirmation of the diagnosis of cytomegalovirus primary infection	2010, APMIS	Outcome
Duong [533]	Detection of recent HIV-1 Infection Using a New Limiting-Antigen Avidity Assay: Potential for HIV-1 Incidence Estimates and Avidity Maturation Studies	2012, PLOS ONE	Outcome

Tabelle 72: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Qualität der eingeschlossenen Kohortenstudien Review Antikörperavidität

Autor/ Referenz	Wurde die exponierte und nicht-exponierte Kohorte von der gleichen Population ausgesucht?	Kann man sich der Beurteilung der Exposition sicher sein?	Kann man sicher sein, dass der Endpunkt von Interesse nicht schon zu Beginn der Studie vorhanden war?	Erfolgte eine Zuordnung für alle mit dem Endpunkt verknüpften Variablen zwischen exponierter und nicht-exponierter Kohorte? Oder wurde die statistische Analyse dieser prognostischen Variablen angepasst?	Kann man der Erfassung der Anwesenheit oder Abwesenheit prognostischer Faktoren sicher sein?	War das Follow-up der Kohorten angemessen?	Wurde die Methode der Aviditätsbestimmung ausreichend beschrieben?	Kommentare
Jenum [269]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Cozon [112]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Paul [270]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Liesenfeld [271]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Joynson [267]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Gutiérrez [268]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Medhane [274]	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Guerineau [275]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Nagao-Dias [272]	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Nein	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	
Rauer [276]	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	
Yamada [96]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Yoshida [97]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Kontrollgruppe
Flori [265]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Kontrollgruppe
Holliman [266]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Keine Kontrollgruppe
Arias-Bouda [273]	Vermutlich Nein	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Ashburn [111]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Marcolino [264]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Lappalainen [263]	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Mascini [92]	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Ciofu [91]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Basso [90]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Mechain [95]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Alam [93]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Pichichero [365]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
de Souza [121]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe

Joseph [370]	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	
Kontio [373]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Ekström [375]	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Randomisierte Kohortenstudie
Narita [372]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Park [374]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Pannuti [104]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Sanz-Moreno [103]	Keine Beschreibung	Sefinitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Hamkar [378]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Hedman K [377].	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Hickman [367]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Kontrollgruppe
Barkoff [380]	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Behrman [382]	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	
Wuorimaa [376]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Hendrixx [381]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Goldblatt [366]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Prelog [383]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Vermont [371]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Ward [343]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Kontrollgruppe
Böttinger [534]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Chan [357]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Kontrollgruppe
Chan [356]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Chargelegue [303]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Bigaillon [332]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Bodéus [277]	keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Bogner [278]	Vermutlich Nein	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Akpolat [319]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Akingbade [292]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Bendall [98]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Leruez-Ville [279]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Thomas [293]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Kontrollgruppe
Wandinger [108]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe

Hamkar [294]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Herrera-Ortiz [338]	Keine Beschreibung	Vermutlich Nein	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Hofmann [295]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Lazarotto [117]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Lazarotto [116]	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	
Lazarotto [118]	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Freitas [358]	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Furione [280]	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	
Grangeot-Keros [114]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Enders M [354]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Enders G. [296]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Enders G. [120]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Chakravarti [123]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Dollard [125]	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Bodéus [99]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Brown [339]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Keine Kontrollgruppe
Enders M. [355]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Baccard-Longere [281]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Andersson [318]	Vermutlich Nein	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Nein	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	
Thomas [109]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Keine Kontrollgruppe
Blackburn [119]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Rousseau [297]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Prince [327]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Navalpoto [344]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Keine Kontrollgruppe
Paunio [369]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Martró [304]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Keine Kontrollgruppe
Bodéus [282]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Coppola [320]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Macé [283]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Seo [284]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Eggers [285]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe

Tabelle 73: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Studienqualität der eingeschlossenen Querschnittsstudien Review Antikörperavidität

Autor/ Referenz	Wurden in der Studie alle Ein- und Ausschlusskriterien einheitlich auf alle Vergleichsgruppen angewendet?	Berücksichtigt das Design oder die Analyse wichtige Störfaktoren oder modulierende Faktoren durch Anpassung, Stratifizierung oder multivariable Analyse?	Haben die Forscher jegliche Auswirkung einer nebenläufigen Intervention oder unbeabsichtigten Exposition, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, berücksichtigt?	Wenn der Verlust von Studienteilnehmern vorkam, wurde mit den fehlenden Daten angemessen umgegangen?	Waren die Erheber des Endpunktes gegenüber dem Interventions- oder Expositionsstatus der Teilnehmer verblindet?	Wurde die Exposition mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich durchgeführt?	Wurde der Endpunkt mit zuverlässigen Methoden bemessen und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Wurden Störfaktoren mit zuverlässigen Methoden bestimmt und über alle Studienteilnehmer hinweg einheitlich bestimmt?	Wurden potentielle Endpunkte von den Forschern vorgegeben? Wurde über alle vorgegebenen Endpunkte berichtet?	Wurde die Methode der Aviditätsbestimmung ausreichend beschrieben?	Kommentare
Schure [379]	Keine Beschreibung	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Nein (hohes Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Vermutlich Ja	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Bagheri [286]	Keine Beschreibung	Vermutlich Ja	Vermutlich Nein	Keine Beschreibung	Definitiv Nein (hohes Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Keine Kontrollgruppe
Prelog [383]	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Nein (hohes Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	Definitiv Ja (niedriges Biasrisiko)	

Tabelle 74: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Studienqualität der eingeschlossenen Fallberichte Review Antikörperavidität

Autor/ Referenz	Beschreibung der demographischen Informationen über den Patienten	Beschreibung der Hauptsymptome des Patienten	Beschreibung der Familien-, Medikamenten- und psychosozialen Anamnese des Patienten	Beschreibung der relevanten Befunde der körperlichen Untersuchung	Beschreibung wichtiger Daten und Zeitpunkte des Falles	Beschreibung diagnostischer Methoden	Beschreibung der Art der Intervention	Beschreibung einer Zusammenfassung des klinischen Verlaufs und aller Nachuntersuchungen	Beschreibung der Stärken und Schwächen des Fallberichts	Beschreibung der Begründung für die Schlussfolgerungen aus dem Fallbericht
Wreghitt [326]	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Odièvre [342]	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Die vollständigen Datenextraktionstabellen des Reviews Avidität wurden aufgrund des Umfangs in elektronischer Form dieser Arbeit beigelegt.

7 Literaturverzeichnis

1. Emery, A.E., *Hippocrates and the oath*. J Med Biogr, 2013. **21**(4): p. 198-9.
2. Antes, G. and D. Bassler, *Evidenz-basierte Medizin*. 2003, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 13-17.
3. Davidoff, F., et al., *Evidence based medicine*. Bmj, 1995. **310**(6987): p. 1085-6.
4. Cook, D.J., C.D. Mulrow, and R.B. Haynes, *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*. Ann Intern Med, 1997. **126**(5): p. 376-80.
5. T., G., *Einführung in die Evidence-based Medicine*. 2003, Verlag Hans Huber: Bern. p. 154-155.
6. Rink L. and K. A., *Immunologie für Einsteiger*. 2012, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg: Heidelberg. p. 29-30.
7. Taub, D.D. and D.L. Longo, *Insights into thymic aging and regeneration*. Immunol Rev, 2005. **205**: p. 72-93.
8. Steinmann, G.G., B. Klaus, and H.K. Muller-Hermelink, *The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study*. Scand J Immunol, 1985. **22**(5): p. 563-75.
9. Schünke M., Schulte E., and S. U., *Prometheus Lernatlas der Anatomie. Hals und Innere Organe*. 2005, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 168.
10. Murphy, K., P. Travers, and W. M., *Janeway Immunologie*. 2009, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg. p. 345-349.
11. Sun, L. and H. Li, *Thymic epithelial cell development and its dysfunction in human diseases*. 2014. **2014**: p. 206929.
12. Hernandez, J.B., R.H. Newton, and C.M. Walsh, *Life and death in the thymus—cell death signaling during T cell development*. Current Opinion in Cell Biology, 2010. **22**(6): p. 865-871.
13. Rink L. and K. A., *Immunologie für Einsteiger*. 2012, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg. p. 29-33.
14. Hager-Theodorides, A.L., et al., β -Selection: Abundance of TCR β (-)/ $\gamma\delta$ (-) CD44(-)CD25(-) (DN4) cells in the foetal thymus. European Journal of Immunology, 2007. **37**(2): p. 487-500.
15. Murphy, K. and P. Travers, *Janeway Immunologie*. 2009, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg. p. 353.
16. Bank, I. and V. Marcu-Malina, *Quantitative Peripheral Blood Perturbations of gammadelta T Cells in Human Disease and Their Clinical Implications*. Clin Rev Allergy Immunol, 2013.
17. Provinciali, M. and A. Smorlesi, *Immunoprevention and immunotherapy of cancer in ageing*. Cancer Immunol Immunother, 2005. **54**(2): p. 93-106.
18. Murphy, G., Kenneth P., and P. Travers, *Janeway Immunologie*. Vol. 7. 2009, Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
19. Nikolich-Zugich, J., M.K. Slifka, and I. Messaoudi, *The many important facets of T-cell repertoire diversity*. Nat Rev Immunol, 2004. **4**(2): p. 123-32.
20. Guidos, C., *Thymus and T-lymphocyte development: what is new in the 21st century?* Immunol Rev, 2006. **209**: p. 5-9.
21. Heise, E.R., et al., *The major histocompatibility complex of primates*. Genetica, 1987. **73**(1-2): p. 53-68.
22. Klein, L., et al., *Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see)*. Nat Rev Immunol, 2014. **14**(6): p. 377-91.
23. Klein, L., et al., *Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction*. Nat Rev Immunol, 2009. **9**(12): p. 833-44.
24. Peterson, P., T. Org, and A. Rebane, *Transcriptional regulation by AIRE: molecular mechanisms of central tolerance*. Nat Rev Immunol, 2008. **8**(12): p. 948-57.
25. Hogquist, K.A., T.A. Baldwin, and S.C. Jameson, *Central tolerance: learning self-control in the thymus*. Nat Rev Immunol, 2005. **5**(10): p. 772-82.
26. Morikawa, H. and S. Sakaguchi, *Genetic and epigenetic basis of Treg cell development and function: from a FoxP3-centered view to an epigenome-defined view of natural Treg cells*. Immunol Rev, 2014. **259**(1): p. 192-205.
27. Coquet, J.M., et al., *Epithelial and dendritic cells in the thymic medulla promote CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cell development via the CD27-CD70 pathway*. J Exp Med, 2013. **210**(4): p. 715-28.
28. Kronenberg, M., *When less is more: T lymphocyte populations with restricted antigen receptor diversity*. J Immunol, 2014. **193**(3): p. 975-6.
29. Haynes, B.F., et al., *The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection*. Annu Rev Immunol, 2000. **18**: p. 529-60.
30. Dominguez-Gerpe, L. and M. Rey-Mendez, *Evolution of the thymus size in response to physiological and random events throughout life*. Microsc Res Tech, 2003. **62**(6): p. 464-76.
31. Appay, V., D. Sauce, and M. Prelog, *The role of the thymus in immunosenescence: lessons from the study of thymectomized individuals*. Aging (Albany NY), 2010. **2**(2): p. 78-81.
32. Sempowski, G.D., et al., *Leukemia inhibitory factor, oncostatin M, IL-6, and stem cell factor mRNA expression in human thymus increases with age and is associated with thymic atrophy*. J Immunol, 2000. **164**(4): p. 2180-7.
33. Palmer, D.B., *The effect of age on thymic function*. Front Immunol, 2013. **4**: p. 316.
34. den Braber, I., et al., *Maintenance of peripheral naive T cells is sustained by thymus output in mice but not humans*. Immunity, 2012. **36**(2): p. 288-97.
35. Gress, R.E. and S.G. Deeks, *Reduced thymus activity and infection prematurely age the immune system*. J Clin Invest, 2009. **119**(10): p. 2884-7.
36. Zhang, L., et al., *Measuring recent thymic emigrants in blood of normal and HIV-1-infected individuals before and after effective therapy*. J Exp Med, 1999. **190**(5): p. 725-32.
37. Jamieson, B.D., et al., *Generation of functional thymocytes in the human adult*. Immunity, 1999. **10**(5): p. 569-75.
38. Poulin, J.F., et al., *Direct evidence for thymic function in adult humans*. J Exp Med, 1999. **190**(4): p. 479-86.
39. Haynes, B.F., et al., *Analysis of the adult thymus in reconstitution of T lymphocytes in HIV-1 infection*. J Clin Invest, 1999. **103**(4): p. 453-60.
40. Ferrando-Martinez, S., et al., *Thymic function failure and C-reactive protein levels are independent predictors of all-cause mortality in healthy elderly humans*. Age (Dordr), 2013. **35**(1): p. 251-9.
41. Chen, C., et al., *Roles of thymosins in cancers and other organ systems*. World J Surg, 2005. **29**(3): p. 264-70.
42. Bach, J.F., *Thymic hormones*. J Immunopharmacol, 1979. **1**(3): p. 277-310.

43. Hadden, J.W., *Thymic endocrinology*. Int J Immunopharmacol, 1992. **14**(3): p. 345-52.
44. Bodey, B., et al., *Review of thymic hormones in cancer diagnosis and treatment*. Int J Immunopharmacol, 2000. **22**(4): p. 261-73.
45. Dardenne, M., *Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems*. Ann Med, 1999. **31 Suppl 2**: p. 34-9.
46. Gold, J.S., et al., *Localization and quantitation of expression of the cell motility-related protein thymosin beta15 in human breast tissue*. Mod Pathol, 1997. **10**(11): p. 1106-12.
47. Bao, L., M. Loda, and B.R. Zetter, *Thymosin beta15 expression in tumor cell lines with varying metastatic potential*. Clin Exp Metastasis, 1998. **16**(3): p. 227-33.
48. Salvati, F., et al., *Combined treatment with thymosin-alpha1 and low-dose interferon-alpha after ifosfamide in non-small cell lung cancer: a phase-II controlled trial*. Anticancer Res, 1996. **16**(2): p. 1001-4.
49. Wolf, E., et al., *Thymic peptides for treatment of cancer patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(2): p. Cd003993.
50. Lunin, S.M. and E.G. Novoselova, *Thymus hormones as prospective anti-inflammatory agents*. Expert Opin Ther Targets, 2010. **14**(8): p. 775-86.
51. Bach, J.F., M. Dardenne, and J.C. Salomon, *Studies on thymus products. IV. Absence of serum 'thymic activity' in adult NZB and (NZB x NZW) F1 mice*. Clin Exp Immunol, 1973. **14**(2): p. 247-56.
52. Calabrese, L.H., et al., *Development of systemic lupus erythematosus after thymectomy for myasthenia gravis. Studies of suppressor cell function*. Arch Intern Med, 1981. **141**(2): p. 253-5.
53. Mocchegiani, E., et al., *Zinc-dependent low thymic hormone level in type I diabetes*. Diabetes, 1989. **38**(7): p. 932-7.
54. Amor, B., et al., *Thymuline (FTS) in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1984. **27**(1): p. 117-8.
55. Fenton, D.A., D.J. Tobin, and M.D. Kendall, *Role of the thymus gland in alopecia areata*. J Invest Dermatol, 1995. **104**(5 Suppl): p. 25s-26s.
56. Sutherland, J.S., et al., *Activation of thymic regeneration in mice and humans following androgen blockade*. J Immunol, 2005. **175**(4): p. 2741-53.
57. Phillips, J.A., et al., *IL-7 gene therapy in aging restores early thymopoiesis without reversing involution*. J Immunol, 2004. **173**(8): p. 4867-74.
58. Schluns, K.S., et al., *Interleukin-7 mediates the homeostasis of naive and memory CD8 T cells in vivo*. Nat Immunol, 2000. **1**(5): p. 426-32.
59. Min, D., et al., *Sustained thymopoiesis and improvement in functional immunity induced by exogenous KGF administration in murine models of aging*. Blood, 2007. **109**(6): p. 2529-37.
60. Dudakov, J.A., et al., *Interleukin-22 drives endogenous thymic regeneration in mice*. Science, 2012. **336**(6077): p. 91-5.
61. Taub, D.D., W.J. Murphy, and D.L. Longo, *Rejuvenation of the aging thymus: growth hormone-mediated and ghrelin-mediated signaling pathways*. Curr Opin Pharmacol, 2010. **10**(4): p. 408-24.
62. Limmer, K.K. and K.H. Kernstine, *Minimally invasive and robotic-assisted thymus resection*. Thorac Surg Clin, 2011. **21**(1): p. 69-83, vii.
63. Schwartz, G.S. and S.C. Yang, *Robotic thymectomy for thymic neoplasms*. Thorac Surg Clin, 2014. **24**(2): p. 197-201, vii.
64. Ruffini, E., et al., *Extended transcervical thymectomy with partial upper sternotomy: results in non-thymomatous patients with myasthenia gravis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014.
65. Hohlfeld, R. and H. Wekerle, *Reflections on the "intrathymic pathogenesis" of myasthenia gravis*. J Neuroimmunol, 2008. **201-202**: p. 21-7.
66. Keijzers, M., et al., *Robotic thymectomy in patients with myasthenia gravis: neurological and surgical outcomes*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014.
67. Marulli, G. and F. Rea, *Myasthenia gravis and thymectomy: many doubts and few certainties*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014.
68. Ryniewicz, B. and B. Badurska, *Follow-up study of myasthenic children after thymectomy*. J Neurol, 1977. **217**(2): p. 133-8.
69. Hermes, H.M., et al., *Association of thymectomy with infection following congenital heart surgery*. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2011. **2**(3): p. 351-8.
70. Lorenzoni, P.J., et al., *Myasthenia gravis complicated with cryptococcal meningitis after thymectomy and long-term immunosuppressive therapy*. Arq Neuropsiquiatr, 2011. **69**(2b): p. 410-1.
71. Takebe, N., et al., *Fatal herpes simplex hepatitis type 2 in a post-thymectomized adult*. Gastroenterol Jpn, 1993. **28**(2): p. 304-11.
72. Krawczyk, P., et al., *Immunological system status and the appearance of respiratory system disturbances in thymectomized patients*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2007. **55**(1): p. 49-56.
73. Kaplan, H.S., *Role of immunologic disturbance in human oncogenesis: some facts and fancies*. Br J Cancer, 1971. **25**(4): p. 620-34.
74. AbuAttieh, M., et al., *Affinity maturation of antibodies requires integrity of the adult thymus*. Eur J Immunol, 2012. **42**(2): p. 500-10.
75. Taniguchi, M. and T. Tada, *Dual regulatory role of the thymus in the maturation of immune response in the rabbit*. J Exp Med, 1974. **139**(1): p. 108-27.
76. Gershon, R.K. and W.E. Paul, *Effect of thymus-derived lymphocytes on amount and affinity of anti-hapten antibody*. J Immunol, 1971. **106**(3): p. 872-4.
77. Zlomy, M., et al., *Antibody dynamics after tick-borne encephalitis and measles-mumps-rubella vaccination in children post early thymectomy*. Vaccine, 2010. **28**(51): p. 8053-60.
78. Gutierrez, J. and C. Maroto, *Are IgG antibody avidity assays useful in the diagnosis of infectious diseases? A review*. Microbios, 1996. **87**(351): p. 113-21.
79. Radkowski, M., et al., *Affinity of anti-GP41 antibody in patients infected with human immunodeficiency virus type 1*. Eur J Clin Invest, 1993. **23**(8): p. 455-8.
80. Murphy, G. and P. Travers, *Jaynway Immunologie*. 2009, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg. p. 929.
81. Binley, J.M., et al., *An investigation of the high-avidity antibody response to glycoprotein 120 of human immunodeficiency virus type 1*. AIDS Res Hum Retroviruses, 1997. **13**(12): p. 1007-15.
82. Thomas, H.I., et al., *Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1*. Clin Exp Immunol, 1996. **103**(2): p. 185-91.

83. Thomas, H.I.J. and P. Morgan-Capner, *The use of antibody avidity measurements for the diagnosis of Rubella*. Reviews in Medical Virology, 1991. **1**(1): p. 41-50.
84. Hedman, K., et al., *Avidity of IgG in serodiagnosis of infectious diseases*. Reviews in Medical Microbiology, 1993. **4**(3): p. 123-129.
85. Koppers, R., *Somatic hypermutation and B cell receptor selection in normal and transformed human B cells*. Ann N Y Acad Sci, 2003. **987**: p. 173-9.
86. Or-Guil, M. and J. Faro, *A major hindrance in antibody affinity maturation investigation: we never succeeded in falsifying the hypothesis of single-step selection*. Front Immunol, 2014. **5**: p. 237.
87. Muto, A., et al., *The transcriptional programme of antibody class switching involves the repressor Bach2*. Nature, 2004. **429**(6991): p. 566-71.
88. Rink L. and K. A., *Immunologie für Einsteiger*. 2012, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg. p. 90.
89. Wolter, T., et al., *Avidity determination : utilization of a basic immunological mechanism allows improvement of the serodiagnosis of infections*. Reviews in Clin. Lab., 1997. **43**: p. 125-35.
90. Basso, D., et al., *Helicobacter pylori infection and serum IgG avidity*. Clin Chim Acta, 1996. **245**(1): p. 129-32.
91. Ciofu, O., et al., *Avidity of anti-P aeruginosa antibodies during chronic infection in patients with cystic fibrosis*. Thorax, 1999. **54**(2): p. 141-4.
92. Mascini, E.M., et al., *Relative avidities of human immunoglobulin G antibodies for streptococcal pyrogenic exotoxins A and B*. Clin Diagn Lab Immunol, 1999. **6**(6): p. 977-80.
93. Alam, M.M., et al., *Study of avidity of antigen-specific antibody as a means of understanding development of long-term immunological memory after Vibrio cholerae O1 infection*. Clin Vaccine Immunol, 2013. **20**(1): p. 17-23.
94. Lappalainen, M. and K. Hedman, *Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity*. Ann Ist Super Sanita, 2004. **40**(1): p. 81-8.
95. Mechain, B., et al., *Lack of utility of specific immunoglobulin G antibody avidity for serodiagnosis of reactivated toxoplasmosis in immunocompromised patients*. Clin Diagn Lab Immunol, 2000. **7**(4): p. 703-5.
96. Yamada, H., et al., *Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG avidity and multiplex nested PCR methods*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(7): p. 2552-6.
97. Yoshida, M., M.C. Sanchez, and M.A. Shikanai-Yasuda, *Increased immunoglobulin G anti-Paracoccidioides brasiliensis serum antibody avidity as a predictor of favorable posttherapeutic evolution in paracoccidioidomycosis*. Clin Vaccine Immunol, 2009. **16**(11): p. 1583-6.
98. Bendall, R., et al., *Serological response to hepatitis E virus genotype 3 infection: IgG quantitation, avidity, and IgM response*. J Med Virol, 2008. **80**(1): p. 95-101.
99. Bodeus, M., S. Feyder, and P. Goubau, *Avidity of IgG antibodies distinguishes primary from non-primary cytomegalovirus infection in pregnant women*. Clin Diagn Virol, 1998. **9**(1): p. 9-16.
100. Chawla, A., et al., *Human immunodeficiency virus (HIV) antibody avidity testing to identify recent infection in newly diagnosed HIV type 1 (HIV-1)-seropositive persons infected with diverse HIV-1 subtypes*. J Clin Microbiol, 2007. **45**(2): p. 415-20.
101. Domingo, C., et al., *Molecular and serologic markers of acute dengue infection in naive and flavivirus-vaccinated travelers*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009. **65**(1): p. 42-8.
102. Prelog, M., et al., *Differences of IgG antibody avidity after an acellular pertussis (aP) booster in adolescents after a whole cell (wcP) or aP primary vaccination*. Vaccine, 2013. **31**(2): p. 387-93.
103. Sanz-Moreno, J.C., et al., *Detection of secondary mumps vaccine failure by means of avidity testing for specific immunoglobulin G*. Vaccine, 2005. **23**(41): p. 4921-5.
104. Pannuti, C.S., et al., *Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G avidity in measles cases during the 1997 Sao Paulo epidemic*. Clin Diagn Lab Immunol, 2004. **11**(1): p. 119-22.
105. Cradock-Watson, J.E., et al., *Outcome of asymptomatic infection with rubella virus during pregnancy*. J Hyg (Lond), 1981. **87**(2): p. 147-54.
106. Adam, O., et al., *Identification of congenital rubella syndrome in Sudan*. BMC Infectious Diseases, 2014. **14**: p. 305-305.
107. Wilson, K.M., et al., *Humoral immune response to primary rubella virus infection*. Clin Vaccine Immunol, 2006. **13**(3): p. 380-6.
108. Wandinger, K.P., et al., *Diagnosis of recent primary rubella virus infections: significance of glycoprotein-based IgM serology, IgG avidity and immunoblot analysis*. J Virol Methods, 2011. **174**(1-2): p. 85-93.
109. Thomas, H.I. and P. Morgan-Capner, *Rubella-specific IgG subclass avidity ELISA and its role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection*. Epidemiol Infect, 1988. **101**(3): p. 591-8.
110. Dubey, J.P. and J.L. Jones, *Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States*. Int J Parasitol, 2008. **38**(11): p. 1257-78.
111. Ashburn, D., et al., *Do IgA, IgE, and IgG avidity tests have any value in the diagnosis of toxoplasma infection in pregnancy?* J Clin Pathol, 1998. **51**(4): p. 312-5.
112. Cozon, G.J., et al., *Estimation of the avidity of immunoglobulin G for routine diagnosis of chronic Toxoplasma gondii infection in pregnant women*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998. **17**(1): p. 32-6.
113. Hedman, K. and I. Seppala, *Recent rubella virus infection indicated by a low avidity of specific IgG*. J Clin Immunol, 1988. **8**(3): p. 214-21.
114. Grangeot-Keros, L., et al., *Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women*. J Infect Dis, 1997. **175**(4): p. 944-6.
115. Goderis, J., et al., *Hearing Loss and Congenital CMV Infection: A Systematic Review*. Pediatrics, 2014. **134**(5): p. 972-982.
116. Lazzarotto, T., et al., *Anticytomegalovirus (anti-CMV) immunoglobulin G avidity in identification of pregnant women at risk of transmitting congenital CMV infection*. Clin Diagn Lab Immunol, 1999. **6**(1): p. 127-9.
117. Lazzarotto, T., et al., *Avidity of immunoglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections in immunocompetent and immunocompromised subjects*. Clin Diagn Lab Immunol, 1997. **4**(4): p. 469-73.
118. Lazzarotto, T., et al., *Maternal IgG avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting cytomegalovirus*. Viral Immunol, 2000. **13**(1): p. 137-41.
119. Blackburn, N.K., et al., *Differentiation of primary cytomegalovirus infection from reactivation using the urea denaturation test for measuring antibody avidity*. J Med Virol, 1991. **33**(1): p. 6-9.

120. Enders, G., et al., *The value of CMV IgG avidity and immunoblot for timing the onset of primary CMV infection in pregnancy*. J Clin Virol, 2013. **56**(2): p. 102-7.
121. de Souza, V.A., et al., *Use of an immunoglobulin G avidity test to discriminate between primary and secondary dengue virus infections*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(4): p. 1782-4.
122. Maine, G.T., T. Lazzarotto, and M.P. Landini, *New developments in the diagnosis of maternal and congenital CMV infection*. Expert Rev Mol Diagn, 2001. **1**(1): p. 19-29.
123. Chakravarti, A., B. Kashyap, and A. Wadhwa, *Relationship of IgG avidity index and IgM levels for the differential diagnosis of primary from recurrent cytomegalovirus infections*. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2007. **6**(4): p. 197-201.
124. Coppola, N., et al., *Improvement in the aetiological diagnosis of acute hepatitis C: a diagnostic protocol based on the anti-HCV-IgM titre and IgG Avidity Index*. J Clin Virol, 2009. **46**(3): p. 222-9.
125. Dollard, S.C., et al., *National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity*. Clin Vaccine Immunol, 2011. **18**(11): p. 1895-9.
126. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. Brmj, 2009. **339**: p. b2535.
127. Ziegler, A., G. Antes, and I.R. König, *Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA-Statement*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2011. **08**(136).
128. Higgins JPT, G.S., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. 2011, The Cochrane Collaboration.
129. Kunz, R., *Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen*. 2009, Huber: Bern. p. 10-16.
130. Regensburg, U. *Datenbankinfosystem*. Available from: http://rzblx10.uni-regensburg.de/dbinfo/detail.php?titel_id=3814&bib_id=ubko.
131. Würzburg, U. *Datenbankinfosystem*. Available from: http://dbis.uni-regensburg.de/dbinfo/detail.php?bib_id=ub_wue&colors=&ocolors=&lett=f&tid=0&titel_id=294.
132. Kunz, R., *Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen* 2009, Huber: Bern. p. 25.
133. Kunz, R., *Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen* 2009, Huber: Bern. p. 25-27.
134. Cao, Q., et al., *Effect of thymectomy on cellular immune function*. Front Biosci (Landmark Ed), 2011. **16**: p. 3036-42.
135. D'Andrea, V., et al., *Thymectomy as treatment of autoimmune diseases other than myasthenia gravis*. Thymus, 1993. **21**(1): p. 1-10.
136. D'Agostino, R.B., Jr., *Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group*. Stat Med, 1998. **17**(19): p. 2265-81.
137. Kunz, R., *Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen*. 2009, Huber: Bern. p. 18-19.
138. Medina, J., P. McKeon, and J. Hertel, *Rating the Levels of Evidence in Sports-Medicine Research*. Athletic Therapy Today, 2006: p. 38-41.
139. Riemekasten, G. and E. Siegert, *[Sex-specific differences of the immune system.]* Z Rheumatol, 2014.
140. Rink L. and K. A., *Immunologie für Einsteiger*. 2012, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg. p. 248-249.
141. Fish, E.N., *The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses*. Nat Rev Immunol, 2008. **8**(9): p. 737-44.
142. Shames, R.S., *Gender differences in the development and function of the immune system*. J Adolesc Health, 2002. **30**(4 Suppl): p. 59-70.
143. Rink L., Kruse A., and H. H., *Immunologie für Einsteiger*. 2012, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg. p. 235-245.
144. Ouyang, Q., et al., *Dysfunctional CMV-specific CD8(+) T cells accumulate in the elderly*. Exp Gerontol, 2004. **39**(4): p. 607-13.
145. Kilpatrick, R.D., et al., *Homeostasis of the naive CD4+ T cell compartment during aging*. J Immunol, 2008. **180**(3): p. 1499-507.
146. *graphpad*. Available from: <http://graphpad.com/quickcalcs/>.
147. Kunz, R., *Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen*. 2009, Huber Verlag: Bern. p. 37-47.
148. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration*. PLoS Med, 2009. **6**(7): p. e1000100.
149. Briel, M., et al., *Publication bias in animal research: a systematic review protocol*. Syst Rev, 2013. **2**: p. 23.
150. Higgins JPT, G.S., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. 2011, The Cochrane Collaboration.
151. Krauth, D., T.J. Woodruff, and L. Bero, *Instruments for assessing risk of bias and other methodological criteria of published animal studies: a systematic review*. Environ Health Perspect, 2013. **121**(9): p. 985-92.
152. van Luijk, J., et al., *Systematic reviews of animal studies; missing link in translational research?* PLoS One, 2014. **9**(3): p. e89981.
153. Moher, D. 2014; Available from: <http://bmj.cochrane.org/sites/bmj.cochrane.org/files/uploads/>.
154. *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews [Internet]*, A.f.H.R.a.Q. (US), Editor. 2008: Rockville
155. Gagnier, J.J., et al., *The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development*. J Med Case Rep, 2013. **7**: p. 223.
156. Razum O., Breckenkamp J., and B. P., *Epidemiologie für Dummies*. 2009, WILEY-VCH Verlag GmbH: Weinheim. p. 110-113.
157. *OpenMetaAnalyst*. Available from: http://www.cebm.brown.edu/open_meta.
158. Bortz J. and D. N., *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. Vol. 6. 2006, Berlin: Springer Verlag.
159. Lipsey, M. and D.B. Wilson, *Practical meta-analysis*. 2001, Thousand Oaks, CA: Sage.
160. Borenstein, M., L. Hedges, and H. Rothstein. *Meta analysis fixed effect vs. random effects*. 2007; Available from: <http://www.meta-analysis.com/downloads/Meta-analysis%20fixed%20effect%20vs%20random%20effects.pdf>.
161. Viechtbauer, W., *Hypothesis tests for population heterogeneity in meta-analysis*. Br J Math Stat Psychol, 2007. **60**(Pt 1): p. 29-60.
162. Hardy, R.J. and S.G. Thompson, *Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis*. Stat Med, 1998. **17**(8): p. 841-56.
163. COCHRAN, W.G., *THE COMPARISON OF PERCENTAGES IN MATCHED SAMPLES*. Biometrika, 1950. **37**(3-4): p. 256-266.

164. Higgins, J.P., et al., *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *Bmj*, 2003. **327**(7414): p. 557-60.
165. Egger, M., et al., *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. *Bmj*, 1997. **315**(7109): p. 629-34.
166. O., R., B. J., and B. P., *Epidemiologie für Dummies*. 2009, WILEY-VCH Verlag GmbH: Weinheim. p. 341-343.
167. Pavithran, K., et al., *Chronic myeloid leukaemia in a man with myasthenia gravis treated by thymectomy*. *Eur J Haematol*, 2002. **69**(2): p. 105-7.
168. Tanakaya, K., et al., *Colon carcinoma after thymectomy for myasthenia gravis: report of a case*. *Surg Today*, 2002. **32**(10): p. 896-8.
169. Vessey, M.P., et al., *Thymectomy and cancer: a further report*. *Br J Cancer*, 1979. **39**(2): p. 193-5.
170. Prelog, M., et al., *Diminished response to tick-borne encephalitis vaccination in thymectomized children*. *Vaccine*, 2008. **26**(5): p. 595-600.
171. Wells, W.J., et al., *Neonatal thymectomy: does it affect immune function?* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998. **115**(5): p. 1041-6.
172. Prelog, M., et al., *JC and BK polyomavirus-specific immunoglobulin G responses in patients thymectomized in early childhood*. *J Clin Virol*, 2013. **58**(3): p. 553-8.
173. Madhok, A.B., et al., *Levels of recent thymic emigrant cells decrease in children undergoing partial thymectomy during cardiac surgery*. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005. **12**(5): p. 563-5.
174. Trotter, J.L., et al., *Thymectomy-induced decrease in T gamma cells and OKT8+ cells in multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 1983. **14**(6): p. 656-61.
175. Eysteinsdottir, J.H., et al., *The influence of partial or total thymectomy during open heart surgery in infants on the immune function later in life*. *Clin Exp Immunol*, 2004. **136**(2): p. 349-55.
176. Halnon, N.J., et al., *Immune dysregulation after cardiothoracic surgery and incidental thymectomy: maintenance of regulatory T cells despite impaired thymopoiesis*. *Clin Dev Immunol*, 2011. **2011**: p. 915864.
177. Sauce, D., et al., *Evidence of premature immune aging in patients thymectomized during early childhood*. *J Clin Invest*, 2009. **119**(10): p. 3070-8.
178. Mancebo, E., et al., *Longitudinal analysis of immune function in the first 3 years of life in thymectomized neonates during cardiac surgery*. *Clin Exp Immunol*, 2008. **154**(3): p. 375-83.
179. Brearley, S., et al., *Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man*. *Clin Exp Immunol*, 1987. **70**(2): p. 322-7.
180. Halnon, N.J., et al., *Thymic function and impaired maintenance of peripheral T cell populations in children with congenital heart disease and surgical thymectomy*. *Pediatr Res*, 2005. **57**(1): p. 42-8.
181. Heitger, A., et al., *Essential role of the thymus to reconstitute naive (CD45RA+) T-helper cells after human allogeneic bone marrow transplantation*. *Blood*, 1997. **90**(2): p. 850-7.
182. Birnbaum, G. and P. Tsairis, *Suppressor lymphocytes in myasthenia gravis and effect of adult thymectomy*. *Ann N Y Acad Sci*, 1976. **274**: p. 527-35.
183. Park, C.Y., et al., *Very severe aplastic anemia appearing after thymectomy*. *Korean J Intern Med*, 2003. **18**(1): p. 61-3.
184. Suzuki, S., et al., *Myasthenia gravis accompanied by alopecia areata: clinical and immunogenetic aspects*. *Eur J Neurol*, 2005. **12**(7): p. 566-70.
185. Valli, G., et al., *Glomerulonephritis associated with myasthenia gravis*. *Am J Kidney Dis*, 1998. **31**(2): p. 350-5.
186. Laukaitis, J.P. and D.G. Borenstein, *Multiple autoimmune diseases in a predisposed patient*. *Arthritis Rheum*, 1989. **32**(1): p. 119-20.
187. Cottrell, D.A., et al., *Sub-acute presentation of Morvan's syndrome after thymectomy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. **75**(10): p. 1504-5.
188. O'Sullivan, S.S., et al., *Acquired generalised neuromyotonia, cutaneous lupus erythematosus and alopecia areata in a patient with myasthenia gravis*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2007. **109**(4): p. 374-5.
189. Parambil, J.G., et al., *Microscopic polyangiitis associated with thymoma, exacerbating after thymectomy*. *Am J Kidney Dis*, 2006. **48**(5): p. 827-31.
190. Leite, M.I., et al., *Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients*. *Neurology*, 2012. **78**(20): p. 1601-7.
191. Ogaki, K., et al., *Anti-aquaporin-4 antibody-positive definite neuromyelitis optica in a patient with thymectomy for myasthenia gravis*. *Neurologist*, 2012. **18**(2): p. 76-9.
192. Shoenfeld, Y., et al., *Primary antiphospholipid syndrome emerging following thymectomy for myasthenia gravis: additional evidence for the kaleidoscope of autoimmunity*. *Lupus*, 1997. **6**(5): p. 474-6.
193. Uzawa, A., et al., *Association of anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica with myasthenia gravis*. *J Neurol Sci*, 2009. **287**(1-2): p. 105-7.
194. Boonen, A., R. Rennenberg, and S. van der Linden, *Thymoma-associated systemic lupus erythematosus, exacerbating after thymectomy. A case report and review of the literature*. *Rheumatology (Oxford)*, 2000. **39**(9): p. 1044-6.
195. Goldman, M., et al., *Optic neuritis, transverse myelitis, and anti-DNA antibodies nine years after thymectomy for myasthenia gravis*. *Arthritis Rheum*, 1984. **27**(6): p. 701-3.
196. Mevorach, D., et al., *Appearance of systemic lupus erythematosus after thymectomy: four case reports and review of the literature*. *Lupus*, 1995. **4**(1): p. 33-7.
197. Wakata, N., et al., *Autoimmune Thrombocytopenic Purpura, Autoimmune Hemolytic Anemia and Gastric Cancer Appeared in a Patient with Myasthenia Gravis*. *Internal Medicine*, 2006. **45**(7): p. 479-481.
198. Omar, H.A., et al., *Systemic lupus erythematosus after thymectomy for myasthenia gravis: a case report and review of the literature*. *Clin Exp Nephrol*, 2010. **14**(3): p. 272-6.
199. Jarius, S., et al., *Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of the literature*. *Mult Scler*, 2012. **18**(8): p. 1135-43.
200. Shakir, R.A., J.M. Hussien, and J.V. Trontelj, *Myasthenia gravis and multiple sclerosis*. *J Neuroimmunol*, 1983. **4**(3): p. 161-5.
201. Suzuki, S., et al., *Initial predictors of development of pure red cell aplasia in myasthenia gravis after thymectomy*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2003. **106**(1): p. 16-8.
202. Lee, H., et al., *Myasthenia gravis associated with lupus nephritis*. *Lupus*, 2008. **17**(9): p. 860-1.
203. Murakawa, T., et al., *Thymoma associated with pure red-cell aplasia: clinical features and prognosis*. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2002. **10**(2): p. 150-4.

204. Grinlinton, F.M., N.M. Lynch, and H.H. Hart, *A pair of monozygotic twins who are concordant for myasthenia gravis but became discordant for systemic lupus erythematosus post-thymectomy*. *Arthritis Rheum*, 1991. **34**(7): p. 916-9.
205. Joudinaud, T.M., et al., *Fatal giant cell myocarditis after thymoma resection in myasthenia gravis*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006. **131**(2): p. 494-5.
206. Kister, I., et al., *Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy*. *Arch Neurol*, 2006. **63**(6): p. 851-6.
207. Zonana, M.F., E. Reyes, and A.K. Weisman, *Coexistence of four autoimmune diseases in one patient: the kaleidoscope of autoimmunity*. *J Clin Rheumatol*, 2002. **8**(6): p. 322-5.
208. Glennon, P.E., M.E. Petersen, and M.N. Sheppard, *Fatal giant cell myocarditis after resection of thymoma*. *Heart*, 1996. **75**(5): p. 531-2.
209. Park, M.J., et al., *Appearance of systemic lupus erythematosus in patients with myasthenia gravis following thymectomy: two case reports*. *J Korean Med Sci*, 2004. **19**(1): p. 134-6.
210. Gerli, R., et al., *Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis*. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. **103**(5 Pt 1): p. 865-72.
211. Monden, Y., et al., *Extrathymic malignancy in patients with myasthenia gravis*. *Eur J Cancer*, 1991. **27**(6): p. 745-7.
212. A. Masaoka, et al., *Thymectomy and malignancy*. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 1994. **8**: p. 251-253.
213. Pan, C.C., et al., *Thymoma Is Associated with an Increased Risk of Second Malignancy*. *Cancer*, 2001. **92**(9): p. 2406-2411.
214. Al-Ebrahim, K.E., *Cavitating pulmonary tuberculosis four years postexcision of a very large thymoma*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010. **11**(5): p. 711-2.
215. Barwick Eidex, R., *History of thymoma and yellow fever vaccination*. *Lancet*, 2004. **364**(9438): p. 936.
216. Biancofiore, G., et al., *Liver transplantation due to Herpes Simplex virus-related sepsis causing massive hepatic necrosis after thoracoscopic thymectomy*. *Minerva Anestesiol*, 2007. **73**(5): p. 319-22.
217. Gedizlioglu, M., et al., *An unusual complication of immunosuppression in myasthenia gravis: progressive multifocal leukoencephalopathy*. *Neuromuscul Disord*, 2009. **19**(2): p. 155-7.
218. Moreland, A. and J.F. Trotter, *Acute liver failure due to disseminated herpes simplex virus following thymectomy*. *Transpl Infect Dis*, 2012. **14**(5): p. E124-5.
219. Wijermans, P., et al., *Influence of adult thymectomy on immunocompetence in patients with myasthenia gravis*. *The Journal of Immunology*, 1980. **124**(4): p. 1977-1982.
220. Tung, K.S., et al., *Murine autoimmune oophoritis, epididymoorchitis, and gastritis induced by day 3 thymectomy*. *Immunopathology*. *Am J Pathol*, 1987. **126**(2): p. 293-302.
221. Kojima, A. and R.T. Prehn, *Genetic susceptibility to post-thymectomy autoimmune diseases in mice*. *Immunogenetics*, 1981. **14**(1-2): p. 15-27.
222. Gagnerault, M.C., et al., *Autoimmunity during thymectomy-induced lymphopenia: role of thymus ablation and initial effector T cell activation timing in nonobese diabetic mice*. *J Immunol*, 2009. **183**(8): p. 4913-20.
223. Bagavant, H., et al., *Differential effect of neonatal thymectomy on systemic and organ-specific autoimmune disease*. *Int Immunol*, 2002. **14**(12): p. 1397-406.
224. Kobashki H., Yamamoto A., and S. T., *Nonsuppurative Cholangitis Is Induced in Neonatally Thymectomized Mice: A Possible Animal Model for Primary Biliary Cirrhosis*. *Hepatology*, 1994. **19**(6): p. 1424-1433.
225. Theofilopoulos, A., *Role of the thymus in murine lupus and cellular transfer of the disease*. *Arthritis and Rheumatism*, 1982. **25**(7): p. 726-733.
226. Song F., Guan Z., and G. I., *The Thymus Plays a Role in Oral Tolerance in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*. *The Journal of Immunology*, 2006. **177**: p. 1500-1509.
227. Maitys, R. and N. L., *Post-thymectomy Murine Experimental Autoimmune Oophoritis Is Associated With Reduced Natural Killer Cell Activity*. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1997. **38**: p. 360-365.
228. Bonomo, A., P.J. Kehn, and E.M. Shevach, *Post-thymectomy autoimmunity: abnormal T-cell homeostasis*. *Immunol Today*, 1995. **16**(2): p. 61-7.
229. Steinberg A., Raveche E., and L. C., *Genetic, environmental, and cellular factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. *Arthritis and Rheumatism*, 1982. **25**(7): p. 734-743.
230. Like A., Butler L., and W. M., *Spontaneous Autoimmune Diabetes Mellitus in the BB Rat*. *Diabetes*, 1982. **31**: p. 7-13.
231. Avraham Ben-Nun, Y.R., Irun R. Cohen, *Spontaneous remission of autoimmune encephalomyelitis is inhibited by splenectomy, thymectomy or aging*. *Nature*, 1980. **288**: p. 389-390.
232. Niemi W.D., N.W.L., Chang H.W., Penn A.S., Rosenberry T.L., *Electrophysiological Studies of Thymectomized and Nonthymectomized Acetylcholine Receptor-Immunized Animal Models of Myasthenia Gravis*. *Experimental Neurology*, 1979. **63**: p. 1-27.
233. Kido, M., et al., *Fatal autoimmune hepatitis induced by concurrent loss of naturally arising regulatory T cells and PD-1-mediated signaling*. *Gastroenterology*, 2008. **135**(4): p. 1333-43.
234. Uchida K., Okazaki K., and N. T., *Experimental Immune-Mediated Pancreatitis in Neonatally Thymectomized Mice Immunized with Carbonic Anhydrase II and Lactoferrin*. *Laboratory Investigation*, 2002. **82**(14): p. 411-424.
235. Mitsuyama, M., et al., *Generation of Listeria monocytogenes-specific T cells mediating delayed footpad reaction and protection in neonatally thymectomized mice but not in nude mice*. *Med Microbiol Immunol*, 1988. **177**(4): p. 207-17.
236. K P Johnson, E.G.F., D. P. Byington, *Effect of neonatal thymectomy on experimental subacute sclerosing panencephalitis in adult hamsters*. *Infection and Immunity*, 1975. **12**(6): p. 1464-1469.
237. Furney S., Roberts A., and O. I., *Effect of Rifabutin on Disseminated Mycobacterium Infections in Thymectomized, CD4 T-Cell-Deficient Mice*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1990. **34**(9): p. 1629-1632.
238. Nomoto, K., et al., *Development of immunity against Listeria monocytogenes in athymic nude versus neonatally thymectomized mice*. *Cell Immunol*, 1983. **75**(1): p. 134-43.
239. Watanabe, Y., et al., *Protective immunity to Listeria monocytogenes in neonatally thymectomized (NTx) mice: involvement of T cells distinct from those in sham-thymectomized mice*. *Immunology*, 1988. **63**(4): p. 649-55.
240. Bach, M.A. and A. Hoffenbach, *Strain-dependent protective effect of adult thymectomy on murine infection by Mycobacterium lepraemurium*. *Clin Exp Immunol*, 1987. **68**(3): p. 521-7.
241. Jirayr R. Roubinian, P.B.B., *Inhibition of Mammary Tumors by Incomplete T-Cell Depletion*. *Journal of National Cancer Institute*, 1977. **58**(3): p. 727-734.
242. Lang W., Z.H., Georgii A., *The Effect of Neonatal Thymectomy on the Growth Kinetics of a Virus-induced Renal Sarcoma of the Rat*. *European Journal of Cancer*, 1978. **14**: p. 431-437.

243. Prehn L. and K. A., *Paradoxical Effect of Three-Day Thymectomy on Sarcogenesis in the Mouse with Different Dosages of Methylcholanthrene*. Cancer Research, 1986. **46**: p. 4971-4972.
244. Nolibe, D., R. Masse, and J. Lafuma, *The effect of neonatal thymectomy on lung cancers induced in rats by plutonium dioxide*. Radiat Res, 1981. **87**(1): p. 90-9.
245. Reinisch C. and K. S., *The immunological Role of the Thymus in the Pathogenesis of Virus-Induced Lymphomas. Suppression of Cytolytic T-Cell Function*. Cellular Immunology, 1981. **58**: p. 165-174.
246. Peer G., Papastestas A., and T. P., *Effects of Thymectomy on Mammary Tumor Growth*. Journal of surgical Research, 1980. **28**: p. 348-355.
247. Kojima A., Taguchi O., and S. T., *Prevalent types of tumors developing in neonatally thymectomized mice*. Gann, 1979. **70**: p. 839-843.
248. Kenneth M. Lam, T.J.L., *Impaired Host Defense against XC Ce11 induced Tumors in Thymectomized and in Burssectomized Chickens*. Cancer Research, 1976. **36**: p. 1710-1713.
249. Reinisch C., Andrew S., and S. S., *Suppressor cell regulation of immune response to tumors: Abrogation by adult thymectomy*. Immunology, 1977. **74**(7): p. 2989-2992.
250. Cook J., Lewis A., and K. C., *Age-related and Thymus-dependent Rejection of Adenovirus 2 transformed Cell Tumors in the Syrian Hamster*. Cancer Research, 1979. **39**: p. 3335-3340.
251. Wainberg M., Ben B., and W. R., *Thymic Dependence of Cell-Mediated Immunity to Avian Sarcomas in Chickens Immunological Characterization of a Nonvirion Antigen in Virus-Infected Cells*. Cell Immunol, 1979. **45**: p. 344-355.
252. Takei F., Levy J., and K. D., *Effect of adult thymectomy on tumour immunity in mice*. British Journal of Cancer, 1978. **37**: p. 723-731.
253. Anderson, R.E., J.L. Howarth, and G.M. Troup, *Effects of whole-body irradiation on neonatally thymectomized mice. Incidence of benign and malignant tumors*. Am J Pathol, 1978. **91**(2): p. 217-27.
254. Dawson, P.J., A.H. Fieldsteel, and J. McCusker, *Incidence of spontaneous tumours in neonatally thymectomized rats*. Br J Cancer, 1978. **38**(3): p. 476-8.
255. Wagner, M.M., *Thymectomy and asbestos-induced mesotheliomas in rats*. Br J Cancer, 1979. **39**(3): p. 337-41.
256. Levin, N., et al., *Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis*. J Neurol Sci, 2005. **237**(1-2): p. 39-43.
257. Osaka Prefectural Department of Health, O.M.A.-. and a.t.C.f.A.D. ciation, *Cancer in Osaka*. Annual Report, 1988(45).
258. Douek, D.C., et al., *Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 690-5.
259. Kunz, R., et al., *Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen*. 2009, Verlag Hans Huber: Bern. p. 35-36.
260. *Users' Guides to the medical literature*, in *Users' Guides to the medical literature*, G. G. and R. D., Editors. 2002, JAMA American Medical Association. p. 529-538.
261. Antes, G., D. Bassler, and F. J., *Evidenz-basierte Medizin*. 2003, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 88-91.
262. Harms, V., in *Medizinische Statistik*. 2012, Harms Verlag: Kempten. p. 454-456.
263. Lappalainen, M., et al., *Outcome of children after maternal primary Toxoplasma infection during pregnancy with emphasis on avidity of specific IgG. The Study Group*. Pediatr Infect Dis J, 1995. **14**(5): p. 354-61.
264. Marcolino, P.T., et al., *Molecular markers in acute and chronic phases of human toxoplasmosis: determination of immunoglobulin G avidity by Western blotting*. Clin Diagn Lab Immunol, 2000. **7**(3): p. 384-9.
265. Flori, P., et al., *Reliability of immunoglobulin G antitoxoplasma avidity test and effects of treatment on avidity indexes of infants and pregnant women*. Clin Diagn Lab Immunol, 2004. **11**(4): p. 669-74.
266. Holliman, R.E., et al., *The diagnosis of toxoplasmosis using IgG avidity*. Epidemiol Infect, 1994. **112**(2): p. 399-408.
267. Joynson, D.H., R.A. Payne, and B.K. Rawal, *Potential role of IgG avidity for diagnosing toxoplasmosis*. J Clin Pathol, 1990. **43**(12): p. 1032-3.
268. Gutierrez, J., et al., *Detection of IgA and low-avidity IgG antibodies for the diagnosis of recent active toxoplasmosis*. Clin Microbiol Infect, 1997. **3**(6): p. 658-662.
269. Jenum, P.A., B. Stray-Pedersen, and A.G. Gundersen, *Improved diagnosis of primary Toxoplasma gondii infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity*. J Clin Microbiol, 1997. **35**(8): p. 1972-7.
270. Paul, M., *Immunoglobulin G avidity in diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy and ocular toxoplasmosis*. Clin Diagn Lab Immunol, 1999. **6**(4): p. 514-8.
271. Liesenfeld, O., et al., *Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of Toxoplasma gondii infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory*. J Infect Dis, 2001. **183**(8): p. 1248-53.
272. Nagao-Dias, A.T., et al., *Salivary anti-PGL IgM and IgA titers and serum antibody IgG titers and avidities in leprosy patients and their correlation with time of infection and antigen exposure*. Braz J Infect Dis, 2007. **11**(2): p. 215-9.
273. Arias-Bouda, L.M., et al., *Changes in avidity and level of immunoglobulin G antibodies to Mycobacterium tuberculosis in sera of patients undergoing treatment for pulmonary tuberculosis*. Clin Diagn Lab Immunol, 2003. **10**(4): p. 702-9.
274. Medhane, M., et al., *Avidity of IgG antibodies against meningococcal serogroup a polysaccharide and correlations with bactericidal activity in sera from meningitis patients and controls from Ethiopia*. Scand J Immunol, 2014. **79**(4): p. 267-75.
275. Guerineau, A.L., et al., *Differentiation between early and late complicated Lyme borreliosis by specific IgG avidity*. Lancet, 1999. **354**(9184): p. 1096-7.
276. Rauer, S., et al., *Avidity determination of Borrelia burgdorferi-specific IgG antibodies in Lyme disease*. Scand J Infect Dis, 2001. **33**(11): p. 809-11.
277. Bodeus, M. and P. Goubau, *Predictive value of maternal-IgG avidity for congenital human cytomegalovirus infection*. J Clin Virol, 1999. **12**(1): p. 3-8.
278. Bogner, E. and G. Pecher, *Pattern of the epitope-specific IgG/IgM response against human cytomegalovirus in patients with multiple myeloma*. Clin Vaccine Immunol, 2013. **20**(8): p. 1298-304.
279. Leruez-Ville, M., et al., *Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(10): p. 1428-35.
280. Furione, M., et al., *Slow increase in IgG avidity correlates with prevention of human cytomegalovirus transmission to the fetus*. J Med Virol, 2013. **85**(11): p. 1960-7.
281. Baccard-Longere, M., et al., *Multicenter evaluation of a rapid and convenient method for determination of cytomegalovirus immunoglobulin G avidity*. Clin Diagn Lab Immunol, 2001. **8**(2): p. 429-31.
282. Bodeus, M., et al., *Anticytomegalovirus IgG avidity in pregnancy: a 2-year prospective study*. Fetal Diagn Ther, 2002. **17**(6): p. 362-6.

283. Mace, M., et al., *A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women*. Prenat Diagn, 2004. **24**(11): p. 861-3.
284. Seo, S., Y. Cho, and J. Park, *Serologic screening of pregnant Korean women for primary human cytomegalovirus infection using IgG avidity test*. Korean J Lab Med, 2009. **29**(6): p. 557-62.
285. Eggers, M., U. Bader, and G. Enders, *Combination of microneutralization and avidity assays: improved diagnosis of recent primary human cytomegalovirus infection in single serum sample of second trimester pregnancy*. J Med Virol, 2000. **60**(3): p. 324-30.
286. Bagheri, L., et al., *Seroepidemiology of cytomegalovirus infection during pregnancy in Gonabad, east of Iran: a cross-sectional study*. J Res Health Sci, 2012. **12**(1): p. 38-44.
287. Sonoyama, A., et al., *Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection*. J Med Virol, 2012. **84**(12): p. 1928-33.
288. Prince, H.E. and A.L. Leber, *Validation of an in-house assay for cytomegalovirus immunoglobulin G (CMV IgG) avidity and relationship of avidity to CMV IgM levels*. Clin Diagn Lab Immunol, 2002. **9**(4): p. 824-7.
289. Lutz, E., K.N. Ward, and J.J. Gray, *Maturation of antibody avidity after primary human cytomegalovirus infection is delayed in immunosuppressed solid organ transplant patients*. J Med Virol, 1994. **44**(4): p. 317-22.
290. Kanengisser-Pines, B., et al., *High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy*. J Perinat Med, 2009. **37**(1): p. 15-8.
291. Gutierrez, J., et al., *Behaviour of IgG antibody avidity for the antigen and of IgA antibody in active cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus and human herpes virus 6 infections. Adaptation of a commercial test*. J Infect, 1997. **35**(1): p. 25-30.
292. Akingbade, D., B.J. Cohen, and D.W. Brown, *Detection of low-avidity immunoglobulin G in oral fluid samples: new approach for rubella diagnosis and surveillance*. Clin Diagn Lab Immunol, 2003. **10**(1): p. 189-90.
293. Thomas, H.I., et al., *Persistence of specific IgM and low avidity specific IgG1 following primary rubella*. J Virol Methods, 1992. **39**(1-2): p. 149-55.
294. Hamkar, R., et al., *Distinguishing between primary infection and reinfection with rubella vaccine virus by IgG avidity assay in pregnant women*. East Mediterr Health J, 2009. **15**(1): p. 94-103.
295. Hofmann, J. and U.G. Liebert, *Significance of avidity and immunoblot analysis for rubella IgM-positive serum samples in pregnant women*. J Virol Methods, 2005. **130**(1-2): p. 66-71.
296. Enders, G. and F. Knotek, *Rubella IgG total antibody avidity and IgG subclass-specific antibody avidity assay and their role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection*. Infection, 1989. **17**(4): p. 218-26.
297. Rousseau, S. and K. Hedman, *Rubella infection and reinfection distinguished by avidity of IgG*. Lancet, 1988. **1**(8594): p. 1108-9.
298. Thomas, H.I., et al., *Slow maturation of IgG1 avidity and persistence of specific IgM in congenital rubella: implications for diagnosis and immunopathology*. J Med Virol, 1993. **41**(3): p. 196-200.
299. Thomas, H.I. and P. Morgan-Capner, *The avidity of specific IgM detected in primary rubella and reinfection*. Epidemiol Infect, 1990. **104**(3): p. 489-97.
300. Herne, V., K. Hedman, and P. Reedik, *Immunoglobulin G avidity in the serodiagnosis of congenital rubella syndrome*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1997. **16**(10): p. 763-6.
301. Hedman, K. and S.A. Rousseau, *Measurement of avidity of specific IgG for verification of recent primary rubella*. J Med Virol, 1989. **27**(4): p. 288-92.
302. Gutierrez, J., et al., *Reliability of low-avidity IgG and of IgA in the diagnosis of primary infection by rubella virus with adaptation of a commercial test*. J Clin Lab Anal, 1999. **13**(1): p. 1-4.
303. Chargelegue, D., C.M. O'Toole, and B.T. Colvin, *A longitudinal study of the IgG antibody response to HIV-1 p17 gag protein in HIV-1+ patients with haemophilia: titre and avidity*. Clin Exp Immunol, 1993. **93**(3): p. 331-6.
304. Martro, E., et al., *Comparison of the avidity index method and the serologic testing algorithm for recent human immunodeficiency virus (HIV) seroconversion, two methods using a single serum sample for identification of recent HIV infections*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(12): p. 6197-9.
305. Suligoi, B., et al., *Precision and accuracy of a procedure for detecting recent human immunodeficiency virus infections by calculating the antibody avidity index by an automated immunoassay-based method*. J Clin Microbiol, 2002. **40**(11): p. 4015-20.
306. Suligoi, B., et al., *Detection of recent HIV infections in African individuals infected by HIV-1 non-B subtypes using HIV antibody avidity*. J Clin Virol, 2008. **41**(4): p. 288-92.
307. Simon, F., et al., *Antibody avidity measurement and immune complex dissociation for serological diagnosis of vertically acquired HIV-1 infection*. J Acquir Immune Defic Syndr, 1993. **6**(2): p. 201-7.
308. Re, M.C., et al., *Low avidity antibody: a reliable method to diagnose a recent HIV-1 infection*. New Microbiol, 2008. **31**(1): p. 19-26.
309. Re, M.C., et al., *Recent and long-lasting infections: the need for avidity testing in HIV-1 infected subjects*. New Microbiol, 2012. **35**(4): p. 407-14.
310. Chargelegue, D., et al., *The affinity of IgG antibodies to gag p24 and p17 in HIV-1-infected patients correlates with disease progression*. Clin Exp Immunol, 1995. **99**(2): p. 175-81.
311. Suligoi, B., et al., *Identifying recent HIV infections using the avidity index and an automated enzyme immunoassay*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. **32**(4): p. 424-8.
312. de Ory, F., et al., *Application of low-avidity immunoglobulin G studies to diagnosis of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis*. J Clin Microbiol, 1993. **31**(6): p. 1669-71.
313. Gray, J.J., *Avidity of EBV VCA-specific IgG antibodies: distinction between recent primary infection, past infection and reactivation*. J Virol Methods, 1995. **52**(1-2): p. 95-104.
314. Robertson, P., et al., *Measurement of EBV-IgG anti-VCA avidity aids the early and reliable diagnosis of primary EBV infection*. J Med Virol, 2003. **70**(4): p. 617-23.
315. Schubert, J., W. Zens, and B. Weissbrich, *Comparative evaluation of the use of immunoblots and of IgG avidity assays as confirmatory tests for the diagnosis of acute EBV infections*. J Clin Virol, 1998. **11**(3): p. 161-72.
316. Sener, A.G., I. Afsar, and E. Pinar, *Evaluation of Epstein-Barr virus antibodies, anti-VCA avidity by immunofluorescence and immunoblot assays for assessment of Epstein-Barr virus immunologic state*. J Virol Methods, 2009. **159**(2): p. 300-2.
317. Weissbrich, B., *The use of semi-automated EBV IgG avidity determination for the diagnosis of infectious mononucleosis*. J Med Virol, 1998. **54**(2): p. 145-53.

318. Andersson, A., et al. *Avidities of IgG directed against viral capsid antigen or early antigen: useful markers for significant Epstein-Barr virus serology*. Journal of medical virology, 1994. **43**, 238-44.
319. Akpolat, N., et al., *Determination of serological profiles and avidity of specific antibodies in the sera of patients with potential Epstein-Barr virus (EBV) infection*. Bratisl Lek Listy, 2013. **114**(8): p. 460-3.
320. Coppola, N., et al., *Anti-HCV IgG avidity index in acute hepatitis C*. J Clin Virol, 2007. **40**(2): p. 110-5.
321. Ward, K.N., et al., *Measurement of antibody avidity for hepatitis C virus distinguishes primary antibody responses from passively acquired antibody*. J Med Virol, 1994. **43**(4): p. 367-72.
322. Shepherd, S.J., et al., *A hepatitis C avidity test for determining recent and past infections in both plasma and dried blood spots*. J Clin Virol, 2013. **57**(1): p. 29-35.
323. Kanno, A. and Y. Kazuyama, *Immunoglobulin G antibody avidity assay for serodiagnosis of hepatitis C virus infection*. J Med Virol, 2002. **68**(2): p. 229-33.
324. Klimashevskaya, S., et al., *Distinguishing acute from chronic and resolved hepatitis C virus (HCV) infections by measurement of anti-HCV immunoglobulin G avidity index*. J Clin Microbiol, 2007. **45**(10): p. 3400-3.
325. Gaudy-Graffin, C., et al., *Use of an anti-hepatitis C virus (HCV) IgG avidity assay to identify recent HCV infection*. J Clin Microbiol, 2010. **48**(9): p. 3281-7.
326. Wreghitt, T.G., et al., *Antibody avidity test for recent infection with hepatitis C virus*. Lancet, 1990. **335**(8692): p. 789.
327. Prince, H.E., C. Yeh, and M. Lape-Nixon, *Utility of IgM/IgG ratio and IgG avidity for distinguishing primary and secondary dengue virus infections using sera collected more than 30 days after disease onset*. Clin Vaccine Immunol, 2011. **18**(11): p. 1951-6.
328. Puschnik, A., et al., *Correlation between dengue-specific neutralizing antibodies and serum avidity in primary and secondary dengue virus 3 natural infections in humans*. PLoS Negl Trop Dis, 2013. **7**(6): p. e2274.
329. Matheus, S., et al., *Use of four dengue virus antigens for determination of dengue immune status by enzyme-linked immunosorbent assay of immunoglobulin G avidity*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(11): p. 5784-6.
330. Matheus, S., et al., *Discrimination between primary and secondary dengue virus infection by an immunoglobulin G avidity test using a single acute-phase serum sample*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(6): p. 2793-7.
331. de Souza, V.A., et al., *Sensitivity and specificity of three ELISA-based assays for discriminating primary from secondary acute dengue virus infection*. J Clin Virol, 2007. **39**(3): p. 230-3.
332. Bigaillon, C., et al., *Use of hepatitis E IgG avidity for diagnosis of hepatitis E infection*. J Virol Methods, 2010. **164**(1-2): p. 127-30.
333. Thomas, H.I., *Relative functional affinity of specific anti-core IgG in different categories of hepatitis B virus infection*. J Med Virol, 1997. **51**(3): p. 189-97.
334. Roque-Afonso, A.M., et al., *Diagnostic relevance of immunoglobulin G avidity for hepatitis A virus*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(11): p. 5121-4.
335. Roque-Afonso, A.M., V. Mackiewicz, and E. Dussaix, *Detection of immunoglobulin M antibody to hepatitis A virus in patients without acute hepatitis A: the usefulness of specific immunoglobulin G avidity*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(6): p. 887-8.
336. Rodella, A., et al., *Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B*. J Clin Virol, 2006. **37**(3): p. 206-12.
337. Desbois, D., et al., *Usefulness of specific IgG avidity for diagnosis of hepatitis A infection*. Gastroenterol Clin Biol, 2005. **29**(5): p. 573-6.
338. Herrera-Ortiz, A., et al., *Avidity of antibodies against HSV-2 and risk to neonatal transmission among Mexican pregnant women*. Infect Dis Obstet Gynecol, 2013. **2013**: p. 140142.
339. Brown, E.L., et al., *Maternal herpes simplex virus antibody avidity and risk of neonatal herpes*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(1): p. 115-20.
340. Morrow, R.A., et al., *Development and use of a type-specific antibody avidity test based on herpes simplex virus type 2 glycoprotein G*. Sex Transm Dis, 2004. **31**(8): p. 508-15.
341. Hashido, M., S. Inouye, and T. Kawana, *Differentiation of primary from nonprimary genital herpes infections by a herpes simplex virus-specific immunoglobulin G avidity assay*. J Clin Microbiol, 1997. **35**(7): p. 1766-8.
342. Odievre, M.H., et al., *The assessment of IgG avidity in the evaluation of perinatal herpes simplex virus infection*. J Perinatol, 2002. **22**(8): p. 669-71.
343. Ward, K.N., et al., *Avidity of IgG antibodies to human herpesvirus-6 distinguishes primary from recurrent infection in organ transplant recipients and excludes cross-reactivity with other herpesviruses*. J Med Virol, 1993. **39**(1): p. 44-9.
344. Navalpotro, D., C. Gimeno, and D. Navarro, *Concurrent detection of human herpesvirus type 6 and measles-specific IgMs during acute exanthematic human parvovirus B19 infection*. J Med Virol, 2006. **78**(11): p. 1449-51.
345. Ward, K.N., et al., *Use of immunoglobulin G antibody avidity for differentiation of primary human herpesvirus 6 and 7 infections*. J Clin Microbiol, 2001. **39**(3): p. 959-63.
346. Virtanen, J.O., et al., *Confirmed primary HHV-6 infection in children with suspected encephalitis*. Neuropediatrics, 2007. **38**(6): p. 292-7.
347. Salonen, M.J., A. Vaheri, and M. Koskiniemi, *IgM and avidity of IgG antibodies in primary HHV-6 infections*. Scand J Infect Dis, 2008. **40**(5): p. 420-3.
348. Prince, H.E., et al., *Utilization of follow-up specimens from viremic blood donors to assess the value of west nile virus immunoglobulin G avidity as an indicator of recent infection*. Clin Diagn Lab Immunol, 2005. **12**(9): p. 1123-6.
349. Levett, P.N., et al., *Use of immunoglobulin G avidity assays for differentiation of primary from previous infections with West Nile virus*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(12): p. 5873-5.
350. Fox, J.L., et al., *Immunoglobulin G avidity in differentiation between early and late antibody responses to West Nile virus*. Clin Vaccine Immunol, 2006. **13**(1): p. 33-6.
351. Mercader, S., P. Garcia, and W.J. Bellini, *Measles virus IgG avidity assay for use in classification of measles vaccine failure in measles elimination settings*. Clin Vaccine Immunol, 2012. **19**(11): p. 1810-7.
352. Tuokko, H., *Detection of acute measles infections by indirect and mu-capture enzyme immunoassays for immunoglobulin M antibodies and measles immunoglobulin G antibody avidity enzyme immunoassay*. J Med Virol, 1995. **45**(3): p. 306-11.
353. Narita, M., et al., *Immunoglobulin G avidity testing in serum and cerebrospinal fluid for analysis of measles virus infection*. Clin Diagn Lab Immunol, 1996. **3**(2): p. 211-5.
354. Enders, M., et al., *Human parvovirus B19 infection during pregnancy--value of modern molecular and serological diagnostics*. J Clin Virol, 2006. **35**(4): p. 400-6.

355. Enders, M., et al., *Improved diagnosis of gestational parvovirus B19 infection at the time of nonimmune fetal hydrops*. J Infect Dis, 2008. **197**(1): p. 58-62.
356. Chan, K.H., et al., *Use of antibody avidity assays for diagnosis of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection*. Clin Vaccine Immunol, 2007. **14**(11): p. 1433-6.
357. Chan, P.K., et al., *Antibody avidity maturation during severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection*. J Infect Dis, 2005. **192**(1): p. 166-9.
358. Freitas, G.R., et al., *Antibody response and avidity of respiratory syncytial virus-specific total IgG, IgG1, and IgG3 in young children*. J Med Virol, 2011. **83**(10): p. 1826-33.
359. To, K.K., et al., *High titer and avidity of nonneutralizing antibodies against influenza vaccine antigen are associated with severe influenza*. Clin Vaccine Immunol, 2012. **19**(7): p. 1012-8.
360. Scherpenisse, M., et al., *Characteristics of HPV-specific antibody responses induced by infection and vaccination: cross-reactivity, neutralizing activity, avidity and IgG subclasses*. PLoS One, 2013. **8**(9): p. e74797.
361. Kangro, H.O., S. Manzoor, and D.R. Harper, *Antibody avidity following varicella-zoster virus infections*. J Med Virol, 1991. **33**(2): p. 100-5.
362. Hedman, L., et al., *Dating of human bocavirus infection with protein-denaturing IgG-avidity assays-Secondary immune activations are ubiquitous in immunocompetent adults*. J Clin Virol, 2010. **48**(1): p. 44-8.
363. Hedman, K., A. Vaheri, and M. Brummer-Korvenkontio, *Rapid diagnosis of hantavirus disease with an IgG-avidity assay*. Lancet, 1991. **338**(8779): p. 1353-6.
364. Gassmann, C. and G. Bauer, *Avidity determination of IgG directed against tick-borne encephalitis virus improves detection of current infections*. J Med Virol, 1997. **51**(3): p. 242-51.
365. Pichichero, M.E., et al., *Avidity maturation of antibody to Haemophilus influenzae type b (Hib) after immunization with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hib-hepatitis B combined vaccine in infants*. J Infect Dis, 1999. **180**(4): p. 1390-3.
366. Goldblatt, D., A.R. Vaz, and E. Miller, *Antibody avidity as a surrogate marker of successful priming by Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines following infant immunization*. J Infect Dis, 1998. **177**(4): p. 1112-5.
367. Hickman, C.J., et al., *Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals*. J Infect Dis, 2011. **204** Suppl 1: p. S549-58.
368. de Souza, V.A., et al., *Enzyme-linked immunosorbent assay-IgG antibody avidity test for single sample serologic evaluation of measles vaccines*. J Med Virol, 1997. **52**(3): p. 275-9.
369. Paunio, M., et al., *Secondary measles vaccine failures identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age*. Epidemiol Infect, 2000. **124**(2): p. 263-71.
370. Joseph, H., et al., *Meningococcal serogroup a avidity indices as a surrogate marker of priming for the induction of immunologic memory after vaccination with a meningococcal A/C conjugate vaccine in infants in the United Kingdom*. J Infect Dis, 2001. **184**(5): p. 661-2.
371. Vermont, C.L., et al., *Antibody avidity and immunoglobulin G isotype distribution following immunization with a monovalent meningococcal B outer membrane vesicle vaccine*. Infect Immun, 2002. **70**(2): p. 584-90.
372. Narita, M., et al., *Analysis of mumps vaccine failure by means of avidity testing for mumps virus-specific immunoglobulin G*. Clin Diagn Lab Immunol, 1998. **5**(6): p. 799-803.
373. Kontio, M., et al., *Waning antibody levels and avidity: implications for MMR vaccine-induced protection*. J Infect Dis, 2012. **206**(10): p. 1542-8.
374. Park, D.W., et al., *Mumps outbreak in a highly vaccinated school population: assessment of secondary vaccine failure using IgG avidity measurements*. Vaccine, 2007. **25**(24): p. 4665-70.
375. Ekström, N., et al., *Concentration and high avidity of pneumococcal antibodies persist at least 4 years after immunization with pneumococcal conjugate vaccine in infancy*. Clinical and vaccine immunology, 2013. **20**, 1034-40 DOI: 10.1128/CVI.00039-13.
376. Wuorimaa, T., et al., *Avidity and subclasses of IgG after immunization of infants with an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine with or without aluminum adjuvant*. J Infect Dis, 2001. **184**(9): p. 1211-5.
377. Hedman, K., et al., *Maturation of immunoglobulin G avidity after rubella vaccination studied by an enzyme linked immunosorbent assay (avidity-ELISA) and by haemolysis typing*. J Med Virol, 1989. **27**(4): p. 293-8.
378. Hamkar, R., et al., *Assessment of IgM enzyme immunoassay and IgG avidity assay for distinguishing between primary and secondary immune response to rubella vaccine*. J Virol Methods, 2005. **130**(1-2): p. 59-65.
379. Schure, R.M., et al., *Differential T- and B-cell responses to pertussis in acellular vaccine-primed versus whole-cell vaccine-primed children 2 years after preschool acellular booster vaccination*. Clin Vaccine Immunol, 2013. **20**(9): p. 1388-95.
380. Barkoff, A.M., et al., *Differences in avidity of IgG antibodies to pertussis toxin after acellular pertussis booster vaccination and natural infection*. Vaccine, 2012. **30**(48): p. 6897-902.
381. Hendriks, L.H., et al., *IgG responses after booster vaccination with different pertussis vaccines in Dutch children 4 years of age: effect of vaccine antigen content*. Vaccine, 2009. **27**(47): p. 6530-6.
382. Behrman, A., et al., *Varicella immunity in vaccinated healthcare workers*. J Clin Virol, 2013. **57**(2): p. 109-14.
383. Prelog, M., et al., *Reduced varicella-zoster-virus (VZV)-specific lymphocytes and IgG antibody avidity in solid organ transplant recipients*. Vaccine, 2013. **31**(20): p. 2420-6.
384. Leonova, G.N. and E.V. Pavlenko, *Characterization of neutralizing antibodies to Far Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human*. Vaccine, 2009. **27**(21): p. 2899-904.
385. Juni, P., et al., *The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis*. Jama, 1999. **282**(11): p. 1054-60.
386. Kunz, R., *Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen*. 2009, Huber Verlag: Bern. p. 65.
387. Ortona, E., M. Pierdominici, and L. Berstein, *Autoantibodies to estrogen receptors and their involvement in autoimmune diseases and cancer*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014. **144 Pt B**: p. 260-7.
388. Gilhus, N.E., et al., *Myasthenia gravis and risks for comorbidity*. Eur J Neurol, 2014.
389. Jallouli, M., et al., *The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a series of 17 cases, with a special focus on hydroxychloroquine use and a review of the literature*. J Neurol, 2012. **259**(7): p. 1290-7.
390. Berrih-Aknin, S., *Myasthenia Gravis: paradox versus paradigm in autoimmunity*. J Autoimmun, 2014. **52**: p. 1-28.
391. Shelly, S., et al., *Thymoma and autoimmunity*. Cell Mol Immunol, 2011. **8**(3): p. 199-202.
392. Pinti, M., et al., *T cell homeostasis in centenarians: from the thymus to the periphery*. Curr Pharm Des, 2010. **16**(6): p. 597-603.

393. Sekai, M., Y. Hamazaki, and N. Minato, *Medullary Thymic Epithelial Stem Cells Maintain a Functional Thymus to Ensure Lifelong Central T Cell Tolerance*. *Immunity*, 2014. **41**(5): p. 753-761.
394. Bossowski, A., et al., *Analysis of chosen polymorphisms in FoxP3 gene in children and adolescents with autoimmune thyroid diseases*. *Autoimmunity*, 2014. **47**(6): p. 395-400.
395. Murphy, G. and P. Travers, *Janeway Immunologie*. 2009, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg. p. 789.
396. Prelog, M., *Aging of the immune system: a risk factor for autoimmunity?* *Autoimmun Rev*, 2006. **5**(2): p. 136-9.
397. Mayerl, C. and M. Prelog, *Immunosenescence and juvenile idiopathic arthritis*. *Autoimmun Rev*, 2012. **11**(5): p. 297-300.
398. Anderson, M.S., et al., *The cellular mechanism of Aire control of T cell tolerance*. *Immunity*, 2005. **23**(2): p. 227-39.
399. Weksler, B. and B. Lu, *Alterations of the immune system in thymic malignancies*. *J Thorac Oncol*, 2014. **9**(9 Suppl 2): p. S137-42.
400. Bandera, A., et al., *CD4+ T cell depletion, immune activation and increased production of regulatory T cells in the thymus of HIV-infected individuals*. *PLoS One*, 2010. **5**(5): p. e10788.
401. Bruinsma, M., et al., *Keratinocyte growth factor induces expansion of murine peripheral CD4+Foxp3+ regulatory T cells and increases their thymic output*. *J Immunol*, 2007. **179**(11): p. 7424-30.
402. Mabarrack, N.H., N.L. Turner, and G. Mayrhofer, *Recent thymic origin, differentiation, and turnover of regulatory T cells*. *J Leukoc Biol*, 2008. **84**(5): p. 1287-97.
403. Kajiura, F., et al., *NF-kappa B-inducing kinase establishes self-tolerance in a thymic stroma-dependent manner*. *J Immunol*, 2004. **172**(4): p. 2067-75.
404. Schadenberg, A.W., et al., *Differential homeostatic dynamics of human regulatory T-cell subsets following neonatal thymectomy*. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. **133**(1): p. 277-80.e1-6.
405. Sauce, D. and V. Appay, *Altered thymic activity in early life: how does it affect the immune system in young adults?* *Curr Opin Immunol*, 2011. **23**(4): p. 543-8.
406. Eysteinsdottir, J.H., et al., *Vbeta usage and T regulatory cells in children following partial or total thymectomy after open heart surgery in infancy*. *Scand J Immunol*, 2009. **69**(2): p. 162-8.
407. Pan, X., et al., *Increased CD45RA+ FoxP3(low) regulatory T cells with impaired suppressive function in patients with systemic lupus erythematosus*. *PLoS One*, 2012. **7**(4): p. e34662.
408. La Cava, A., *T-regulatory cells in systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2008. **17**(5): p. 421-5.
409. Laakso, S.M., et al., *Regulatory T cell defect in APECED patients is associated with loss of naive FOXP3(+) precursors and impaired activated population*. *J Autoimmun*, 2010. **35**(4): p. 351-7.
410. Huibregtse, K.E., et al., *Polyglandular autoimmune syndrome type I - a novel AIRE mutation in a North American patient*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014. **27**(11-12): p. 1257-60.
411. Laan, M. and P. Peterson, *The many faces of aire in central tolerance*. *Front Immunol*, 2013. **4**: p. 326.
412. Keane, P., R. Ceredig, and C. Seoighe, *Promiscuous mRNA splicing under the control of AIRE in medullary thymic epithelial cells*. *Bioinformatics*, 2014.
413. Gillard, G.O. and A.G. Farr, *Features of medullary thymic epithelium implicate postnatal development in maintaining epithelial heterogeneity and tissue-restricted antigen expression*. *J Immunol*, 2006. **176**(10): p. 5815-24.
414. Aricha, R., et al., *Experimental myasthenia gravis in Aire-deficient mice: a link between Aire and regulatory T cells*. *Ann N Y Acad Sci*, 2012. **1275**: p. 107-13.
415. Aschenbrenner, K., et al., *Selection of Foxp3+ regulatory T cells specific for self antigen expressed and presented by Aire+ medullary thymic epithelial cells*. *Nat Immunol*, 2007. **8**(4): p. 351-8.
416. Hinterberger, M., et al., *Autonomous role of medullary thymic epithelial cells in central CD4(+) T cell tolerance*. *Nat Immunol*, 2010. **11**(6): p. 512-9.
417. Malchow, S., et al., *Aire-dependent thymic development of tumor-associated regulatory T cells*. *Science*, 2013. **339**(6124): p. 1219-24.
418. Tazi-Ahni, R., et al., *Role of the autoimmune regulator (AIRE) gene in alopecia areata: strong association of a potentially functional AIRE polymorphism with alopecia universalis*. *Tissue Antigens*, 2002. **60**(6): p. 489-95.
419. Shao, S., et al., *Association of AIRE polymorphisms with genetic susceptibility to rheumatoid arthritis in a Chinese population*. *Inflammation*, 2014. **37**(2): p. 495-9.
420. Torfadottir, H., et al., *Evidence for extrathymic T cell maturation after thymectomy in infancy*. *Clin Exp Immunol*, 2006. **145**(3): p. 407-12.
421. McClory, S., et al., *Evidence for a stepwise program of extrathymic T cell development within the human tonsil*. *J Clin Invest*, 2012. **122**(4): p. 1403-15.
422. Gardner, J.M., et al., *Deletional tolerance mediated by extrathymic Aire-expressing cells*. *Science*, 2008. **321**(5890): p. 843-7.
423. Halonen, M., et al., *Subcellular location and expression pattern of autoimmune regulator (Aire), the mouse orthologue for human gene defective in autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED)*. *J Histochem Cytochem*, 2001. **49**(2): p. 197-208.
424. Hubert, F.X., et al., *A specific anti-Aire antibody reveals aire expression is restricted to medullary thymic epithelial cells and not expressed in periphery*. *J Immunol*, 2008. **180**(6): p. 3824-32.
425. Hammond, E.R., C.A. Pardo, and D.A. Kerr, *Thymic hyperplasia in a patient with recurrent transverse myelitis with clinical resolution after thymectomy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. **79**(3): p. 334-5.
426. Szobor, A., *Benefit of thymectomy in immune diseases other than myasthenia*. *The Lancet*, 1984: p. 277-278.
427. Tsuchiya, M., *Immunological abnormalities involving the thymus in ulcerative colitis and therapeutic effects of thymectomy*. *Gastroenterol Jpn*, 1984. **19**(3): p. 232-46.
428. Finnie, I.A., et al., *Crohn's disease and myasthenia gravis: a possible role for thymectomy*. *Gut*, 1994. **35**(2): p. 278-9.
429. Filosso, P.L., et al., *Thymoma and the increased risk of developing extrathymic malignancies: a multicentre study*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013. **44**(2): p. 219-24; discussion 224.
430. Weksler, B., et al., *Thymomas and extrathymic cancers*. *Ann Thorac Surg*, 2012. **93**(3): p. 884-8.
431. Evoli, A., et al., *Extrathymic malignancies in patients with thymoma*. *Ann Oncol*, 2004. **15**(4): p. 692-3.
432. Owe, J.F., et al., *Extrathymic malignancies in thymoma patients with and without myasthenia gravis*. *J Neurol Sci*, 2010. **290**(1-2): p. 66-9.
433. Basta, I., et al., *Extrathymic malignancies in a defined cohort of patients with myasthenia gravis*. *J Neurol Sci*, 2014. **346**(1-2): p. 80-4.
434. Liu, C.J., et al., *Risk of extrathymic cancer in patients with myasthenia gravis in Taiwan: a nationwide population-based study*. *Eur J Neurol*, 2012. **19**(5): p. 746-51.

435. Yeh, J.H., et al., *Excessive risk of cancer and in particular lymphoid malignancy in myasthenia gravis patients: a population-based cohort study*. Neuromuscul Disord, 2014. **24**(3): p. 245-9.
436. Pedersen, E.G., et al., *Myasthenia and risk of cancer: a population-based case-control study*. Eur J Neurol, 2014. **21**(5): p. 773-8.
437. Owe, J.F., A.K. Daltveit, and N.E. Gilhus, *Does myasthenia gravis provide protection against cancer?* Acta Neurol Scand Suppl, 2006. **183**: p. 33-6.
438. Khan, I.S., et al., *Enhancement of an anti-tumor immune response by transient blockade of central T cell tolerance*. J Exp Med, 2014. **211**(5): p. 761-8.
439. Pawelec, G., E. Derhovanessian, and A. Larbi, *Immunosenescence and cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2010. **75**(2): p. 165-72.
440. Fulop, T., et al., *Immunology of aging and cancer development*. Interdiscip Top Gerontol, 2013. **38**: p. 38-48.
441. Bonafe, M., et al., *The unexpected contribution of immunosenescence to the leveling off of cancer incidence and mortality in the oldest old*. Crit Rev Oncol Hematol, 2001. **39**(3): p. 227-33.
442. Hakim, F.T., et al., *Aging, immunity and cancer*. Curr Opin Immunol, 2004. **16**(2): p. 151-6.
443. Motta, M., et al., *Alterations of the lymphocytic set-up in elderly patients with cancer*. Arch Gerontol Geriatr, 2003. **36**(1): p. 7-14.
444. Prelog, M., et al., *Thymectomy in early childhood: significant alterations of the CD4(+)/CD45RA(+)/CD62L(+) T cell compartment in later life*. Clin Immunol, 2009. **130**(2): p. 123-32.
445. Lakshmi Narendra, B., et al., *Immune system: a double-edged sword in cancer*. Inflamm Res, 2013. **62**(9): p. 823-34.
446. Sugahara, S., et al., *Thymosin-alpha1 increases intrahepatic NKT cells and CTLs in patients with chronic hepatitis B*. Hepatol Res, 2002. **24**(4): p. 346-354.
447. Serrate, S.A., et al., *Modulation of human natural killer cell cytotoxic activity, lymphokine production, and interleukin 2 receptor expression by thymic hormones*. J Immunol, 1987. **139**(7): p. 2338-43.
448. Kim, R., M. Emi, and K. Tanabe, *Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape*. Immunology, 2007. **121**(1): p. 1-14.
449. Hirsch, M.S. and F.A. Murphy, *Effects of anti-thymocyte serum on 17-D yellow fever infection in adult mice*. Nature, 1967. **216**(5111): p. 179-80.
450. *Toxoplasrose Ratgeber für Ärzte*. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Toxoplasrose.html#doc2390224bodyText8.
451. *Zytomegalievirus Infektion Ratgeber für Ärzte*. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Zytomegalievirus.html;jsessionid=606B3A26F41EDE4089166CC39EC3CE7E.2_cid381#doc4738494bodyText8.
452. Ho, J.K.Y., et al., *A rare combination of recurrent pneumonia, diarrhoea, and visual loss in a patient after thymectomy: Good syndrome*. Hong Kong Medical Journal, 2010. **16**(6): p. 493-496.
453. Yong, D.S., et al., *Good's syndrome in a patient with cytomegalovirus retinitis*. Hong Kong Med J, 2008. **14**(2): p. 142-4.
454. Masaharu Tsuchiya, H.A., Hiroshi Yoshimatsu, *Thymic Abnormalities and Autoimmune Diseases*. Keio J Med, 1989. **38**(4): p. 383-402.
455. Kornfeld, P., et al., *Case report: Thymectomy-induced remission of acquired autoimmune hemolytic anemia in an adult with myasthenia gravis*. Am J Med Sci, 1979. **277**(1): p. 111-6.
456. Okubo, K., et al., *Excision of an invasive thymoma: a cure for ulcerative colitis?* Ann Thorac Surg, 2001. **71**(6): p. 2013-5.
457. Yoshida, M., et al., *Pemphigus with thymoma improved by thymectomy: report of a case*. Surg Today, 2013. **43**(7): p. 806-8.
458. Shih, Y.Y., et al., *Dramatic remission of anemia after thymectomy in a patient of idiopathic myelofibrosis with thymoma*. Int J Hematol, 2008. **87**(1): p. 56-9.
459. Suto, Y., et al., *Myasthenia gravis with thymus hyperplasia and pure red cell aplasia*. J Neurol Sci, 2004. **224**(1-2): p. 93-5.
460. Qin, J. and L. Liu, *Thymoma with idiopathic thrombocytopenic purpura: report of a case*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **129**(2): p. 453.
461. Clerinx, K., et al., *Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: resolution after thymectomy*. Neurology, 2011. **76**(3): p. 303-4.
462. Lane, *Thymectomy in polymyositis*. Lancet, 1984. **1**(8377): p. 626-7.
463. Matsuda, M., et al., *Myasthenia gravis with membranous nephropathy, successfully treated with extended total thymectomy*. Intern Med, 2000. **39**(6): p. 490-4.
464. Trotter, J.L., T.F. Ferguson, and W.F. Garvey, *Studies on the thymus from patients with multiple sclerosis and myasthenia gravis*. J Neuroimmunol, 1982. **3**(2): p. 99-111.
465. Bach, J.F., *Thymectomy and autoimmunity*. Lupus, 1997. **6**: p. 419.
466. Jansen, P.H., et al., *Effect of thymectomy on myasthenia gravis and autoimmune thrombocytopenic purpura in a 13-year-old girl*. Eur J Pediatr, 1987. **146**(6): p. 587-9.
467. Harati, Y. and E. Niakan, *Thymectomy for autoimmune disease other than rheumatoid arthritis*. Lancet, 1984. **1**(8380): p. 792.
468. D'Andrea, V., et al., *The role of the thymus in multiple sclerosis*. Ital J Neurol Sci, 1989. **10**(1): p. 43-8.
469. Cakir, E.D., et al., *Resolution of autoimmune oophoritis after thymectomy in a myasthenia gravis patient*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2011. **3**(4): p. 212-5.
470. Douek, D.C. and R.A. Koup, *Evidence for thymic function in the elderly*. Vaccine, 2000. **18**(16): p. 1638-41.
471. Oosterhuis, H.J., *Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy*. Ann N Y Acad Sci, 1981. **377**: p. 678-90.
472. Travis, L.B., J.D. Boice, Jr., and W.D. Travis, *Second primary cancers after thymoma*. Int J Cancer, 2003. **107**(5): p. 868-70.
473. Koizumi, K., et al., *Severe aplastic anemia associated with thymic carcinoma and partial recovery of hematopoiesis after thymectomy*. Ann Hematol, 2003. **82**(6): p. 367-70.
474. Bhinder, S., V. Majithia, and V. Harisdangkul, *Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus: truly associated or coincidental-two case reports and review of the literature*. Clin Rheumatol, 2006. **25**(4): p. 555-6.
475. Matsumoto, Y., et al., *Sjögren's syndrome associated with thymoma*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1996. **35**(4): p. 639-640.

476. Kobayashi, M., et al., *The effect of thymectomy on myasthenia gravis, thrombocytopenia, and granulocytopenia associated with thymoma: report of a case.* Surg Today, 1995. **25**(12): p. 1061-5.
477. Hrycek, A., *Systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis.* Pol Arch Med Wewn, 2009. **119**(9): p. 582-5.
478. Sthoeger, Z., et al., *High prevalence of systemic lupus erythematosus in 78 myasthenia gravis patients: a clinical and serologic study.* Am J Med Sci, 2006. **331**(1): p. 4-9.
479. Bramis, J., et al., *Effect of thymectomy in human oncogenesis.* J Surg Res, 1977. **22**(3): p. 305-12.
480. Rollins-Smith, L.A. and N. Cohen, *Effect of thymectomy on development of Lucke renal adenocarcinomas in virus-infected leopard frog tadpoles.* J Natl Cancer Inst, 1982. **68**(1): p. 133-8.
481. Sakaguchi, S. and N. Sakaguchi, *Thymus and autoimmunity: capacity of the normal thymus to produce pathogenic self-reactive T cells and conditions required for their induction of autoimmune disease.* J Exp Med, 1990. **172**(2): p. 537-45.
482. Ban-Hock T., van Driel I., and G. P., *Autoimmune gastritis: Tolerance and autoimmunity to the gastric H⁺/K⁺ atpase (proton pump).* Autoimmunity, 1992. **13**: p. 165-172.
483. Anderson, K.L. and W.D. Ross, *Susceptibility of immunodeficient mice to challenge infection with Histoplasma capsulatum.* Mycopathologia, 1981. **73**(2): p. 73-8.
484. Kawakubo, Y., et al., *Effects of thymectomy and bursectomy on the systemic lesions of experimental Mycoplasma synoviae infection of the chicken.* J Comp Pathol, 1981. **91**(1): p. 143-51.
485. Morrison, N.E. and F.M. Collins, *Immunogenicity of an aerogenic BCG vaccine in T-cell-depleted and normal mice.* Infect Immun, 1975. **11**(5): p. 1110-21.
486. Tatner, M.F., *The effect of thymectomy on the vaccine-induced protection to Yersinia ruckeri in rainbow trout, Salmo gairdneri.* Dev Comp Immunol, 1987. **11**(2): p. 427-30.
487. Hirota Y., J.G., P. Lerman, M. A. Palladino, G. J. Thorbecke, *Chemical Carcinogen-Induced Histocompatible Chickens. II. on Tumor Incidence Transplantable Effect of Age Fibrosarcomas in and Thymectomy.* JNCI, 1980. **65**: p. 595-601.
488. Cornelius, E.A., *Treatment of spontaneous murine lymphomas with syngeneic lymphoid cells.* Experientia, 1979. **35**: p. 1668-1669.
489. Makidono R., Nonoto K., and T. K., *Enhanced development of metastatic foci in thymectomized, irradiated, and bone marrow-reconstituted mice.* Gann, 1976. **67**: p. 645-649.
490. Hirao F., Nishikawa H., and Y. S., *Effect of oil-attached bcg cell-wall skeleton and thymectomy on the incidence of lung cancer and amyloidosis induced by chemical carcinogens in rabbits.* Gann, 1978. **69**: p. 453-459.
491. Robert J., Guiet C., and C. N., *Effects of thymectomy and tolerance induction on tumor immunity in adult xenopus laevis.* International Journal of Cancer, 1997. **70**: p. 330-334.
492. Carlsson S., Stigbrand T., and B. L., *Manifestation and Growth of a Transplantable Osteosarcoma in Mice: The Effects of Thymectomy and Thymosin Treatment.* Clinical Orthopaedics and Related Research, 1981. **159**: p. 279-285.
493. Chapman, J.C., et al., *The estrogen-injected female mouse: new insight into the etiology of PCOS.* Reprod Biol Endocrinol, 2009. **7**: p. 47.
494. Kubota H., Taguchi O., and S. Y., *Hypertrophic gastritis with hypergastrinemia and protein loss after neonatal thymectomy in mice.* Gastroenterologica Japonica, 1986. **21**(2): p. 122-128.
495. Yoles E., Hauben E., and P. O., *Protective Autoimmunity Is a Physiological Response to CNS Trauma.* The Journal of Neuroscience, 2001. **21**: p. 3740-3748.
496. Talal, N., *Disordered Immunologic Regulation and Autoimmunity.* Transplantation Reviews, 1976. **31**: p. 240-263.
497. Khoury S., Sayegh M., and H. W., *Acquired Tolerance to Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Intrathymic Injection of Myelin Basic Protein or Its Major Encephalitogenic Peptide.* Journal of Experimental Medicine, 1993. **178**: p. 559-566.
498. Dumont F. and H. R., *Alterations of the T-Cell Population in BXSB Mice: Early Imbalance of 9F3-Defined Lyt-2+ Subsets Occurs in the Males with Rapid Onset Lupic Syndrome.* Cellular Immunology, 1986. **101**: p. 39-50.
499. Saegusa K., Ishimaru N., and H. N., *Mechanisms of Neonatal Tolerance Induced in an Animal Model for Primary Sjögren's Syndrome by Intravenous Administration of Autoantigen.* Scandinavian Journal of Immunology, 2000. **52**: p. 264-270.
500. Orme, I.M., *The dynamics of infection following bcg and mycobacterium tuberculosis challenge in t-cell-deficient mice.* Tubercle, 1987. **68**: p. 277-283.
501. Cheers, C. and R. Waller, *Activated macrophages in congenitally athymic "nude" mice and in lethally irradiated mice.* The Journal of Immunology, 1975. **115**(3): p. 844-847.
502. Busuttill A., O'Connor G., and F. M., *The gross pathology and histological features of tumours produced by inoculation of human cell lines into immune-deprived mice.* Journal of Pathology, 1986. **148**: p. 293-300.
503. Nguyen, V.H., et al., *The impact of regulatory T cells on T-cell immunity following hematopoietic cell transplantation.* Blood, 2008. **111**(2): p. 945-53.
504. Doymaz, M. and T. Rouse, *Herpetic Stromal Keratitis: An Immunopathologic Disease Mediated by CD4+ T Lymphocytes.* Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1992. **33**(7): p. 2165-2173.
505. Rautenschlein S., et al., *Role of intrabursal T cells in infectious bursal disease virus (IBDV) infection: T cells promote viral clearance but delay follicular recovery.* Archives of Virology, 2002. **147**: p. 285-304.
506. Oluwole O., et al., *Induction of Donor-Specific Permanent Acceptance of Rat Islets by Adoptive Transfer of Allopeptide-Pulsed Host Myeloid and Thymic Dendritic Cells.* Diabetes, 2001. **60**: p. 1546-1553.
507. Ramanathan S., et al., *Thymectomy and Radiation-Induced Type 1 Diabetes in Nonlymphopenic BB Rats.* Diabetes, 2002. **51**: p. 2975-2981.
508. Fowell D. and M. D., *Evidence That the T Cell Repertoire of Normal Rats Contains Cells with the Potential to Cause Diabetes. Characterization of the CD4 + T Cell Subset That Inhibits This Autoimmune Potential.* The Journal of Experimental Medicine, 1993. **177**: p. 627-636.
509. Cantó, E., S. Vidal, and J.L. Rodríguez-Sánchez, *HK-ATPase Expression in the Susceptible BALB/c and the Resistant DBA/2 Strains of Mice to Autoimmune Gastritis.* Autoimmunity, 2003. **36**(5): p. 275-283.
510. Penhale W.J. and A. A.S., *Lymphocytic Thyroiditis Autoimmune Thyroiditis in Rats Induced by Thymectomy and Irradiation.* The American Journal of Pathology, 1982. **106**: p. 300-302.
511. Case, L.K., et al., *The postnatal maternal environment affects autoimmune disease susceptibility in A/J mice.* Cell Immunol, 2010. **260**(2): p. 119-27.

512. Shimamoto, Y., et al., *Differences in thymus-dependency among various T-cell functions*. Immunology, 1980. **41**: p. 167-178.
513. Bonomo A., Kehn P., and P. E., *Pathogenesis of Post-Thymectomy Autoimmunity Role of Syngeneic MLR-Reactive T Cells*. The Journal of Immunology, 1995. **154**: p. 6603-6611.
514. Pullen, G.R., M.G. Fitzgerald, and C.S. Hosking, *Antibody avidity determination by ELISA using thiocyanate elution*. J Immunol Methods, 1986. **86**(1): p. 83-7.
515. Paunio, M., et al., *IgG avidity to distinguish secondary from primary measles vaccination failures: prospects for a more effective global measles elimination strategy*. Expert Opin Pharmacother, 2003. **4**(8): p. 1215-25.
516. Almanzar, G., et al., *Assessment of IgG avidity against pertussis toxin and filamentous hemagglutinin via an adapted enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using ammonium thiocyanate*. J Immunol Methods, 2013. **387**(1-2): p. 36-42.
517. Ades, A.E., *Evaluating the sensitivity and predictive value of tests of recent infection: toxoplasmosis in pregnancy*. Epidemiol Infect, 1991. **107**(3): p. 527-35.
518. Luxton, R.W., et al., *Affinity of antigen-specific IgG distinguishes multiple sclerosis from encephalitis*. J Neurol Sci, 1995. **132**(1): p. 11-9.
519. Prince, H.E. and M. Wilson, *Simplified assay for measuring Toxoplasma gondii immunoglobulin G avidity*. Clin Diagn Lab Immunol, 2001. **8**(5): p. 904-8.
520. Feng, J., et al., *Antibody quantity versus quality after influenza vaccination*. Vaccine, 2009. **27**(45): p. 6358-62.
521. Khurana, S., et al., *AID activity in B cells strongly correlates with polyclonal antibody affinity maturation in-vivo following pandemic 2009-H1N1 vaccination in humans*. PLoS Pathog, 2012. **8**(9): p. e1002920.
522. Andrews, J.I., *Diagnosis of fetal infections*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2004. **16**(2): p. 163-6.
523. Lazzarotto, T., et al., *Evaluation of the Abbott AxSYM cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin M (IgM) assay in conjunction with other CMV IgM tests and a CMV IgG avidity assay*. Clin Diagn Lab Immunol, 2001. **8**(1): p. 196-8.
524. Evans, C., et al., *Dilemmas regarding the use of CMV-specific immunoglobulin in pregnancy*. J Clin Virol, 2013. **57**(2): p. 95-7.
525. Revello, M.G., et al., *Comparative evaluation of eight commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays*. J Clin Virol, 2010. **48**(4): p. 255-9.
526. Orenbuch-Harroch, E., L. Levy, and E. Ben-Chetrit, *Acute hepatitis B or exacerbation of chronic hepatitis B-that is the question*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(46): p. 7133-7.
527. Mubareka, S., et al., *Evaluation of commercial rubella immunoglobulin G avidity assays*. J Clin Microbiol, 2007. **45**(1): p. 231-3.
528. Gentile, M., et al., *Measurement of the sensitivity of different commercial assays in the diagnosis of CMV infection in pregnancy*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. **28**(8): p. 977-81.
529. Rajasekariah, H., et al., *Improving diagnosis of primary cytomegalovirus infection in pregnant women using immunoblots*. J Med Virol, 2013. **85**(2): p. 315-9.
530. Pfrepper, K.I., M. Enders, and M. Motz, *Human parvovirus B19 serology and avidity using a combination of recombinant antigens enables a differentiated picture of the current state of infection*. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health, 2005. **52**(7-8): p. 362-5.
531. Reis, M.M., et al., *Avidity of IgG for rubella: an evaluation of the need for implementation at the Materno-Infantil Presidente Vargas Hospital in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*. Braz J Infect Dis, 2004. **8**(3): p. 249-54.
532. Guisasola, M.E., et al., *Comparison of IgG avidity assays in the confirmation of the diagnosis of cytomegalovirus primary infection*. Apmis, 2010. **118**(12): p. 991-3.
533. Duong, Y.T., et al., *Detection of recent HIV-1 infection using a new limiting-antigen avidity assay: potential for HIV-1 incidence estimates and avidity maturation studies*. PLoS One, 2012. **7**(3): p. e33328.
534. Bottiger, B. and I.P. Jensen, *Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection*. Clin Diagn Virol, 1997. **8**(2): p. 105-11.
535. Dangel, V., U. Bader, and G. Enders, *Improvement of cytomegalovirus avidity testing by adjusting the concentration of CMV-specific IgG in test samples*. J Clin Virol, 2006. **35**(3): p. 303-9.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des T-Zell-Rezeptors einer CD8 T-Zelle; Abbildung modifiziert nach [18].....	4
Abbildung 2: graphische Darstellung der Vorgänge der T-Zell-Reifung im Thymus ...	7
Abbildung 3: Indikationen zur Thymektomie	11
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Affinität	13
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Avidität	14
Abbildung 6: Überblick über die Elemente des PRISMA-Statements. Modifiziert nach [127].	19
Abbildung 7: Flussdiagramm zur Studienauswahl Review Thymektomie.....	49
Abbildung 8: Verteilung der unterschiedlichen Themengebiete innerhalb der eingeschlossenen Studien des Reviews Thymektomie (Gesamtzahl der Studien: n = 61).....	50
Abbildung 9: Verteilung der Geschlechter innerhalb der Humanstudien zu Thymektomie und Autoimmunität (Gesamtzahl der Individuen: n= 473)	51
Abbildung 10: Häufigkeit der Indikationen zur Durchführung einer Thymektomie der Studien zu Thymektomie und Autoimmunität (Gesamtzahl der Individuen: n= 473).....	52
Abbildung 11: Verteilung der Geschlechter innerhalb der Humanstudien zu Thymektomie und Neoplasie (Gesamtzahl der Individuen: n= 1497)	53
Abbildung 12: Häufigkeit der Indikationen zur Durchführung einer Thymektomie der Studien zu Thymektomie und Neoplasie (Gesamtzahl der Individuen: n = 1497).....	54
Abbildung 13: Verteilung der Geschlechter innerhalb der Humanstudien zu Thymektomie und Infektion (Gesamtzahl der Individuen: n = 139).....	55
Abbildung 14: Häufigkeit der Indikationen zur Durchführung einer Thymektomie der Studien zu Thymektomie und Infektion (Gesamtzahl der Individuen: n = 139)...	56
Abbildung 15: Verteilung der Geschlechter innerhalb der Humanstudien zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems (Gesamtzahl der Individuen: n = 402).....	57

Abbildung 16: Häufigkeit der Indikationen zur Durchführung einer Thymektomie der Studien zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems (Gesamtzahl der Individuen: n = 402).....	57
Abbildung 17: Zeitintervalle zwischen Durchführung einer Thymektomie und Diagnose eines systemischen Lupus erythematodes bei Patienten (n = 12) aus Fallberichten und Fallserien mit mittlerem Zeitintervall = $8,5 \pm 7,9$ Jahre	86
Abbildung 18: Prozentsatz der CD3+ Zellen an den Gesamtlymphozyten bei thymektomierten und bei nicht-thymektomierten Individuen	97
Abbildung 19: Prozentsatz der CD4+ Zellen an den Gesamtlymphozyten bei thymektomierten und bei nicht-thymektomierten Individuen	98
Abbildung 20: Prozentsatz der CD8+ Zellen an den Gesamtlymphozyten bei thymektomierten und bei nicht-thymektomierten Individuen	98
Abbildung 21: gewichtete Mittelwerte des Prozentsatzes der CD3+, CD4+ und CD8+ Lymphozyten	99
Abbildung 22: Flussdiagramm zur Studienselektion des Reviews zu Antikörperavidität.....	109
Abbildung 23: Verteilung der unterschiedlichen Themengebiete innerhalb der eingeschlossenen Studien des Reviews Antikörperavidität; (Gesamtzahl der Studien: n = 154).....	110
Abbildung 24: Verteilung der Häufigkeit der verschiedenen Methoden zur Aviditätsbestimmung	111
Abbildung 25: Verteilung der Häufigkeit der Erreger in den untersuchten Aviditätsstudien bei Infektionen durch Bakterien, Pilze oder Parasiten	112
Abbildung 26: Prozentuale Verteilung der Geschlechter in den Aviditätsstudien zu bakteriellen, parasitären und fungalen Infektionen	113
Abbildung 27: Häufigkeit der Virenarten in den untersuchten Aviditätsstudien (Gesamtzahl der Studien: n = 108).....	115
Abbildung 28: Prozentuale Verteilung der Geschlechter in den Aviditätsstudien zu Infektionen mit Viren; (Gesamtzahl der Studien: n = 108)	116
Abbildung 29: Verteilung der Häufigkeit der Impfpathogene in den untersuchten Aviditätsstudien (Gesamtzahl der Studien: n = 23).....	117
Abbildung 30: Prozentuale Verteilung der Geschlechter in den Aviditätsstudien zu Impfungen; (Gesamtzahl der Studien: n = 23)	118

Abbildung 31: Urea-Konzentrationen der Aviditätsstudien zu Infektion mit Toxoplasma gondii (Gesamtzahl der Studien: n = 13).....	124
Abbildung 32: Darstellung der Urea-Konzentrationen der Aviditätsstudien zu Infektion mit CMV (Gesamtzahl der Studien: n = 24).....	135
Abbildung 33: Darstellung der Urea-Konzentrationen der Aviditätsstudien zu Infektion mit dem Rubella-Virus; (Gesamtzahl der Studien: n = 12)	141
Abbildung 34: Gewichtete Mittelwerte der Aviditätsindices bei akuten/primären und chronischen/sekundären Infektionen mit Toxoplasma gondii (n = 3), Cytomegalievirus,(n = 6), Hepatitis-C-Virus (n = 5), Dengue-Virus (n = 4); mit n = Anzahl der Studien	147
Abbildung 35: Gewichtete Mittelwerte bei kürzlich erfolgter und länger bestehender Infektion mit HIV (n= 4); mit n = Anzahl der Studien	148
Abbildung 36: Forest-Plot zum Quotenverhältnis zwischen IgM-Antikörperpositivität und niedrigem Aviditätsindex bei Infektion mit CMV.....	152
Abbildung 37: Prozentualer Anteil der Erfüllung der Qualitätskriterien innerhalb der Kohortenstudien (Gesamtzahl der Studien: n = 149).....	153
Abbildung 38: Funnel-Plot zu mittlerer Odds-Ratio (mittlere OR = 16,3) und Studiengröße bei CMV-Studien (Gesamtzahl der Studien: n = 3)	158

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften eines narrativen Reviews und eines systematischen Reviews im Vergleich; modifiziert nach Cook et al.	2
Tabelle 2: Charakteristika der verwendeten Datenbanken	21
Tabelle 3 Kombinationen der verwendeten MeSH-Terms.....	22
Tabelle 4 Auflistung der verwendeten MeSH-Terms	22
Tabelle 5 Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion für das Review Thymektomie und Immunsystem	24
Tabelle 6: Definition der Evidenzlevel.....	25
Tabelle 7: Komponenten der Datenextraktionstabelle Tiermodell & Infektionen.....	26
Tabelle 8: Komponenten der Datenextraktionstabelle Tiermodell & Neoplasien	26
Tabelle 9: Komponenten der Datenextraktionstabelle Tiermodell & Autoimmunerkrankungen.....	26
Tabelle 10: Komponenten der Datenextraktionstabelle Humanstudien & Infektionen.....	27
Tabelle 11: Komponenten der Datenextraktionstabelle Humanstudien & Neoplasie	27
Tabelle 12: Komponenten der Datenextraktionstabelle Humanstudien & Autoimmunerkrankungen.....	27
Tabelle 13: Komponenten der Datenextraktionstabelle Humanstudien & Veränderungen des zellulären Immunsystems.....	27
Tabelle 14: Übersicht über die Elemente der Qualitätscheckliste zur Beurteilung von Tierstudien des Reviews Thymektomie und Immunfunktion	29
Tabelle 15: Komponenten der Checklisten zur Beurteilung der Studienqualität für Humanstudien des Reviews Thymektomie und Immunfunktion	31
Tabelle 16: Darstellung der Kriterien für die Einordnung in Kategorien für die Bewertung der Studienqualität von Querschnittsstudien Review Thymektomie	33
Tabelle 17: Darstellung der Kriterien für die Einordnung in Kategorien für die Bewertung der Studienqualität von Kohortenstudien Review Thymektomie.....	34
Tabelle 18: Darstellung der Kriterien für die Einordnung in Kategorien für die Bewertung der Studienqualität von Fallserien Review Thymektomie	35
Tabelle 19: Liste der verwendeten Suchbegriffe.....	37

Tabelle 20: Kombinationen der verwendeten Suchbegriffe	37
Tabelle 21: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion des Reviews Antikörperavidität.....	38
Tabelle 22: Definition der Evidenzlevel.....	39
Tabelle 23: Komponenten der Datenextraktionstabelle zu Avidität und Infektionen ...	41
Tabelle 24: Komponenten der Datenextraktionstabelle Avidität und Impfung	41
Tabelle 25: Vierfeldertafel zur Berechnung der Odds-Ratio	42
Tabelle 26: Komponenten der Qualitätscheckliste des Reviews Antikörperavidität..	45
Tabelle 27: Darstellung der Kriterien für die Einordnung in Kategorien für die Bewertung der Studienqualität von Querschnittsstudien Review Antikörperavidität.	46
Tabelle 28: Darstellung der Kriterien für die Einordnung in Kategorien für die Bewertung der Studienqualität von Kohortenstudien Review Antikörperavidität.....	47
Tabelle 29: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Autoimmunität für Studien ohne Kontrollgruppe.....	60
Tabelle 30: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Autoimmunität für Studien mit Kontrollgruppe	62
Tabelle 31: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zu Thymektomie und Neoplasie	63
Tabelle 32: Zusammenfassung der einzelnen Studien zu Thymektomie und Infektion	65
Tabelle 33: Zusammenfassung der einzelnen Studien zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems.....	68
Tabelle 34: Ergebnisse der einzelnen Tierstudien zu Thymektomie und Autoimmunität.....	75
Tabelle 35: Ergebnisse der einzelnen Tierstudien zu Thymektomie und Infektion ...	79
Tabelle 36: Ergebnisse der einzelnen Tierstudien zu Thymektomie und Neoplasie.	81
Tabelle 37: Zusammenfassung der Fallberichte und Fallserien zum Auftreten von systemischem Lupus erythematodes nach Thymektomie	87
Tabelle 38: Details der Studien für die Berechnung des gewichteten Mittelwertes der Lymphozytensubpopulationen.....	100
Tabelle 39: Details der Studien von Madhok et al., Mancebo et al. und Krawczyk et al.	102
Tabelle 40: Bewertung der Qualität der Fallserie zu Thymektomie und systemischem Lupus erythematodes	105

Tabelle 41: Bewertung der Qualität der Fallberichte zu Thymektomie und systemischem Lupus erythematodes	105
Tabelle 42: Bewertung der Qualität der Kohortenstudien zu Thymektomie und Veränderungen des CD3+, CD4+ und CD8+ Zellkompartiments	106
Tabelle 43: Häufigkeit der Antikörperklassen	111
Tabelle 44: Verteilung der Evidenzlevel der Aviditätsstudien zu Infektionen durch Bakterien, Parasiten oder Pilze	112
Tabelle 45: Verteilung der Evidenzlevel der Aviditätsstudien zu Infektion durch Viren	114
Tabelle 46: Verteilung der Evidenzlevel der Aviditätsstudien zu Impfungen.....	116
Tabelle 47: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zum Thema Avidität und Infektion mit Toxoplasma gondii	119
Tabelle 48: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zum Thema Avidität und Infektion mit CMV	126
Tabelle 49: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zu Avidität und Infektion mit dem Rubella-Virus	137
Tabelle 50: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zu Aviditätsbestimmung und Impfung gegen das Mumpsvirus.....	143
Tabelle 51: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien zur Bestimmung der Antikörperavidität und Impfung gegen das Masernvirus.....	144
Tabelle 52: gewichteter Mittelwert des Aviditätsindex von akuten/primären Infektionen und chronischen/sekundären Infektionen für Infektionen mit Toxoplasma gondii, Cytomegalievirus, HIV, Hepatitis-C-Virus und Dengue Virus..	147
Tabelle 53: Darstellung der Methode der Aviditätsbestimmung und Definition der Avidität sowie der IgM Positivität in den zur Berechnung der Odds-Ratio verwendeten Studien.....	149
Tabelle 54: Übersicht der Definitionen von akuter/primärer beziehungsweise chronischer/sekundärer Infektion der Studien zur Berechnung der gewichteten Mittelwerte	149
Tabelle 55: Heterogenitätsmaßzahlen der Metaanalyse zu Avidität bei Infektion mit CMV und Toxoplasmose.....	151
Tabelle 56: Odds-Ratios für den Zusammenhang zwischen niedrigem Aviditätswert und positivem IgM-Antikörper-Titer bei Infektion mit CMV und Toxoplasma gondii	151

Tabelle 57; positiver prädiktiver Wert für den Zusammenhang zwischen niedrigem Aviditätswert und positivem IgM-Antikörpertiter bei Infektion mit CMV und Toxoplasma gondii	152
Tabelle 58: Detaillierte Darstellung der internen Qualitätsbeurteilung aller in der Ergebnissynthese verwendeten Studien	155
Tabelle 59: Auflistung der mit Begründung ausgeschlossenen Volltexte zum Review Thymektomie Anteil Humanstudien	180
Tabelle 60: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Qualität der eingeschlossenen Kohortenstudien Review Thymektomie.....	182
Tabelle 61: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Qualität der eingeschlossenen Fallberichte Review Thymektomie	183
Tabelle 62: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Qualität der eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien Review Thymektomie	184
Tabelle 63: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Qualität der eingeschlossenen Querschnittsstudien Review Thymektomie	184
Tabelle 64: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Qualität der eingeschlossenen Fallserien Review Thymektomie	185
Tabelle 65: vollständige Datenextraktionstabelle der Humanstudien zu Thymektomie und Autoimmunität	185
Tabelle 66: vollständige Datenextraktionstabelle der Humanstudien zu Thymektomie und Neoplasie	189
Tabelle 67: vollständige Datenextraktionstabelle der Humanstudien zu Thymektomie und Infektion.....	190
Tabelle 68: vollständige Datenextraktionstabelle zu Thymektomie und Veränderungen des zellulären Immunsystems.....	192
Tabelle 69: Auflistung der begründet ausgeschlossenen Tierstudien.....	195
Tabelle 70: Tabelle der Bewertung der internen Studienqualität der Tierstudien ...	197
Tabelle 71: Auflistung der mit Begründung ausgeschlossenen Volltexte zum Review Antikörperavidität	199
Tabelle 72: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Qualität der eingeschlossenen Kohortenstudien Review Antikörperavidität.....	200
Tabelle 73: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Studienqualität der eingeschlossenen Querschnittsstudien Review Antikörperavidität.....	205

Tabelle 74: Detaillierte Darstellung der Bewertung der internen Studienqualität
der eingeschlossenen Fallberichte Review Antikörperavidität..... 205

10 Abkürzungsverzeichnis

SLE - systemischer Lupus erythematodes

FSME-Virus – Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus

n.a. – nicht angegeben

n.d. - nicht dokumentiert

ANA – antinukleäre Antikörper

Anti-ds-DNA-Antikörper – Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper

VGKC-Antikörper – Antikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle

cANCA-Antikörper – Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper

NMOSD – Neuromyelitis optica spectrum disorders

NMO – Neuromyelitis optica

MG – Myasthenia Gravis

Anti-AQP4-Antikörper – Anti-Aquaporin4-Antikörper

AMA – Antimitochondriale Antikörper

AIHA – Autoimmunhämolytische Anämie

AITP – Autoimmunthrombozytopenie

Anti-TPO-Antikörper – Antithyreoperoxidase-Antikörper

RA – rheumatoide Arthritis

PHA – Phythämagglutinin

PWM – pokeweed Mitogen

ConA – Concanavalin A

DCNB - Dinitrochlorbenzol

TREC – T-cell receptor excision circles

PBMC – mononukleäre Zellen des periphären Blutes

T-reg Zellen – regulatorische T-Zellen

NK-Zellen – natürliche Killerzellen

IL – Interleukin

CMV – Cytomegalievirus

EBV – Epstein-Barr-Virus

EAE – experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis

DFR – delayed footpadreaction

MuMTV – murine mammary tumor virus

HSV – Herpes-simplex-Virus

HIV – humanes Immunodefizienz-Virus

PCR – Polymerasekettenreaktion

MMR-Impfstoff – Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff

AIRE – autoimmuner Regulator

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Frau Prof. Dr. med. Martina Prelog für die hervorragende Betreuung während meiner Arbeit an der Promotion danken. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle ihre jederzeit verlässliche und zeitnahe Beantwortung von Fragen. Auch die positive Motivation durch Frau Prof. Dr. med. Prelog wusste ich während der Erstellung dieser Arbeit sehr zu schätzen.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Uwe Malzahn für die freundliche Beratung bei mathematisch-statistischen Fragen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester, meiner Oma und meiner ganzen Familie, die durch ihre Unterstützung diese Arbeit ermöglicht haben und mir jederzeit liebevoll zur Seite stehen.

Lieben Dank auch an meine Freunde für die wunderschöne Zeit die wir miteinander verbringen. Danke, dass ihr immer für mich da seid!

Thanks to all my friends for the wonderful time we are spending together. Thank you for always being there for me!

Curriculum vitae