

Diplomarbeit

**Einflussfaktoren auf die Leukozytenzahl von gesunden
und atopischen Blutspender*innen – eine
datenbankgestützte Langzeitanalyse**

eingereicht von

Philip Grau

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Eva Böhm

Priv.-Doz. Dr. med. univ. PhD. Thomas Bärnthaler

Graz, 25. Februar 2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 25. Februar 2026

Philip Grau, eh.

Zusammenfassung

Einleitung und Hintergrund:

Das Immunsystem unterliegt vielfältigen biologischen und externen Einflussfaktoren. Geschlecht, allergische Prädispositionen sowie saisonale Schwankungen können immunologische Zellzahlen beeinflussen. An der Medizinischen Universität Graz wurden über mehrere Jahre hinweg im Rahmen von Blutspenden regelmäßig immunologische Zellzahlen erhoben. Trotz dieser umfangreichen Datengrundlage existierte bislang keine systematische Datenbank zur strukturierten Erfassung und wissenschaftlichen Auswertung dieser Werte. Ziel dieser Diplomarbeit war es daher, erstmals eine retrospektive Datenbank zu erstellen und darauf basierend eine Langzeitanalyse der Gesamtleukozytenzahl, der peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC), der polymorphkernigen Leukozyten (PMNL) sowie der eosinophilen Granulozyten durchzuführen. Dabei wurden mögliche Einflüsse von Geschlecht, Allergiestatus, Jahreszeit und der COVID-19-Pandemie untersucht.

Material und Methoden:

Die Analyse basiert auf anonymisierten Blutspenderdaten der Medizinischen Universität Graz aus dem Zeitraum von Januar 2017 bis November 2023. Insgesamt wurden 1993 Blutspenden von 312 Spender*innen im Alter von 18 bis 65 Jahren erfasst. Untersucht wurden die Zellzahlen der PBMC, PMNL und eosinophilen Granulozyten. Zur Vermeidung von Verzerrungen durch Mehrfachspender*innen wurde für gruppenvergleichende Analysen der individuelle Mittelwert herangezogen. Saisonale und pandemiebezogene Auswertungen berücksichtigten wiederholte Messzeitpunkte. Die statistische Analyse erfolgte abhängig von der Datenverteilung mittels geeigneter parametrischer oder nichtparametrischer Tests; ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant definiert.

Ergebnisse:

Zwischen Frauen und Männern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtleukozytenzahl sowie in den PBMC- und PMNL-Werten. Hinsichtlich der eosinophilen Granulozyten wurden hingegen signifikant höhere Werte bei Männern im Vergleich zu Frauen festgestellt.

Im Vergleich zwischen atopischen und nicht-allergischen Spender*innen zeigte sich eine erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten bei Atopiker*innen. Dieser Unterschied war sowohl bei männlichen Probanden als auch bei weiblichen Probandinnen nachweisbar. Für die Gesamtleukozytenzahl sowie für PBMC und PMNL konnten hingegen keine relevanten Unterschiede zwischen atopischen und nicht-allergischen Personen festgestellt werden.

Die Analyse saisonaler Schwankungen ergab insbesondere für die eosinophilen Granulozyten deutliche Unterschiede zwischen Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen. Im jahresweisen Vergleich unter besonderer Berücksichtigung der COVID-19-Pandemie zeigten sich zudem ausgeprägte zelluläre Schwankungen, insbesondere in der Gruppe der PMNL sowie der eosinophilen Granulozyten.

Abstract

Introduction and background:

The immune system is subject to a variety of biological and external influences. Gender, allergic predispositions, and seasonal fluctuations can affect immunological cell counts. At the Medical University of Graz, immunological cell counts were regularly recorded over several years as part of blood donations. Despite this extensive database, there has been no systematic database for the structured recording and scientific evaluation of these values to date. The aim of this thesis was therefore to create a retrospective database for the first time and based on this, to perform a long-term analysis of the total leukocyte count, peripheral blood mononuclear cells (PBMC), polymorphonuclear leukocytes (PMNL), and eosinophilic granulocytes. The possible influences of gender, allergy status, season, and the COVID-19 pandemic were investigated.

Materials and methods:

The analysis is based on anonymized blood donor data from the Medical University of Graz from January 2017 to November 2023. A total of 1,993 blood donations from 312 donors aged 18 to 65 were recorded.

The cell counts of PBMC, PMNL, and eosinophil granulocytes were examined. To avoid bias from multiple donors, the individual mean value was used for group-comparative analyses. Seasonal and pandemic-related evaluations took repeated measurement times into account. Statistical analysis was performed depending on the data distribution using appropriate parametric or nonparametric tests; a p-value < 0.05 was defined as significant.

Results:

No significant differences were found between women and men in terms of total leukocyte count or PBMC and PMNL values. However, significantly higher eosinophil granulocyte values were found in men compared to women.

A comparison between atopic and non-allergic donors revealed an increased number of eosinophilic granulocytes in atopic individuals. This difference was evident in both male and female subjects. However, no relevant differences between atopic and non-allergic individuals were found for total leukocyte count, PBMC, and PMNL.

The analysis of seasonal fluctuations revealed significant differences between allergic and non-allergic individuals, particularly for eosinophilic granulocytes. A year-on-year

comparison, with special consideration given to the COVID-19 pandemic, also revealed pronounced cellular fluctuations, particularly in the PMNL and eosinophilic granulocyte groups.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
1. Einleitung.....	2
1.1 Das Immunsystem	2
1.1.1 Die Hämatopoese.....	2
1.1.2 Das angeborene und erworbene Immunsystem	3
Zellen des angeborenen Immunsystems	5
1.1.4 Das immunologische Gedächtnis	11
1.2 Veränderungen des Immunsystems im Alter.....	12
1.3 Die Reaktion des Immunsystems auf Virusinfektionen	13
1.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede des Immunsystems	13
1.5 Allergien	15
1.6. Ziel der Arbeit	17
2. Material und Methoden	19
2.1 Präparation von PBMC und PMNL.....	20
2.2 Erstellung der Excel-Tabelle	21
2.3 Statistische Analyse.....	21
2.4 Literaturrecherche.....	22
3. Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen.....	23
3.1 Unterschiede der Leukozytenzahl zwischen Männern und Frauen.....	23
3.1.1 Unterschiede der PBMC-Zahlen zwischen Frauen und Männern	24
3.1.2 Unterschiede der PMNL-Zahlen zwischen Frauen und Männern	25
3.1.3 Unterschiede der eosinophilen Granulozytenzahl zwischen Frauen und Männern	26
3.2 Unterschiede der Leukozytenzahl zwischen Atopiker*innen und gesunden Blutspender*innen	27
3.3 Saisonale Schwankungen der Leukozytenzahlen	43
3.3.1 Saisonale Schwankungen der Gesamtzellzahl.....	43
3.3.2 Saisonale Schwankungen der PBMC	45
3.3.3 Saisonale Schwankungen der PMNL	47
3.3.4 Saisonale Schwankungen der eosinophilen Granulozyten	49
3.4 Saisonale Schwankungen der Leukozytenzahlen bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen	51
3.4.1 Saisonale Schwankungen der Gesamtleukozytenzahl bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen.....	52
3.4.2 Saisonale Schwankungen der PBMC bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen	54
3.4.3 Saisonale Schwankungen der PMNL bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen	57
3.4.4 Saisonale Schwankungen der eosinophilen Granulozyten bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen.....	59
3.5 Vergleich von zellulären Veränderungen während der COVID-19-Pandemie	62
3.5.1 Unterschiede in der Leukozytenzahl während der Coronapandemie im Vergleich zu anderen Zeiträumen	62
3.5.2 Unterschiede der PBMC während der Coronapandemie im Vergleich zu anderen Zeiträumen	64
3.5.3 Unterschiede der PMNL während der Coronapandemie im Vergleich zu anderen Zeiträumen.....	65

3.5.4 Unterschiede der eosinophilen Granulozyten während der Coronapandemie im Vergleich zu anderen Zeiträumen.....	67
3.6 Geschlechtsdifferenzierte Analyse zellulärer Veränderungen während der COVID-19-Pandemie	68
3.6.1 Unterschiede der Gesamtleukozytenzahlen bei Frauen und Männern während der COVID-19-Pandemie	68
3.6.2 Unterschiede der PBMC bei Frauen und Männern während der COVID-19-Pandemie	70
3.6.3 Unterschiede der PMNL bei Frauen und Männern während der COVID-19-Pandemie	72
3.6.4 Unterschiede der eosinophilen Granulozyten bei Frauen und Männern während der COVID-19-Pandemie	75
4. Diskussion	79
4.1 Unterschiede der Leukozytenzahl zwischen Männern und Frauen	79
4.2 Unterschiede der Leukozytenzahl zwischen Atopiker*innen und gesunden Proband*innen	81
4.3 Saisonale Schwankung der Leukozytenzahl.....	83
4.4 Zelluläre Veränderungen während der COVID Pandemie.....	85
4.5 Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methode.....	87
Literaturverzeichnis	89

Abkürzungen und deren Erklärung

APC	antigenpräsentierende Zelle
CD4⁺	T-Helferzell-Marker
CD8⁺	zytotoxischer T-Zell-Marker
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019
Fas/FasL	Fas-Rezeptor / Fas-Ligand
g/cm³	Gramm pro Kubikzentimeter
HSC	Hämatopoetische Stammzelle
IFN	Interferon (IFN- α , IFN- β , IFN- γ)
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin (z. B. IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13)
K₂-EDTA	Kalium-Ethylendiamintetraacetat
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC-I, MHC-II)
NaCl	Natriumchlorid
NK(-Zellen)	natürliche Killerzellen
PBMC	periphere mononukleäre Blutzellen
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PMNL	polymorphkernige / polymorphnukleäre Leukozyten
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
TH-Zellen	T-Helferzellen
vs.	versus

1. Einleitung

1.1 Das Immunsystem

Das Immunsystem des menschlichen Körpers ist ein hochkomplexes Netzwerk aus Zellen, Geweben und löslichen Faktoren, das sowohl der Abwehr von Pathogenen als auch der Überwachung und Eliminierung körpereigener, potenziell veränderter Zellen dient (1). Es besteht aus einer Vielzahl spezialisierter Zellen und Moleküle, die eng zusammenarbeiten, um eine effektive Immunantwort zu gewährleisten. Die Komponenten des Immunsystems lassen sich in die angeborene (unspezifische) und die erworbene (spezifische) Immunität unterteilen (2).

1.1.1 Die Hämatopoese

Alle zellulären Bestandteile des Blutes gehen aus omnipotenten Stammzellen hervor, die sich beim erwachsenen Menschen überwiegend im Knochenmark befinden (1, 2). Die Hämatopoese wird durch hämatopoetische Stammzellen (hematopoietic stem cells, HSCs) getragen, aus denen in weiterer Folge multipotente Vorläuferzellen hervorgehen; durch proliferative Prozesse werden im Knochenmark täglich schätzungsweise mehr als 100 Milliarden neue hämatopoetische Zellen gebildet (3). Hämatopoetische Stammzellen sind durch ihr Potenzial zur Selbsterneuerung sowie durch ihre Multipotenz definiert, das heißt, sie sind in der Lage, alle Blutzelltypen hervorzubringen (4). Die Hämatopoese gilt als hierarchischer Prozess, der über eine Abfolge von Stamm- und Vorläuferzellen mit zunehmend eingeschränktem Differenzierungspotential abläuft. Daher wird angenommen, dass aus echten HSCs mit langfristiger Rekonstitutionsfähigkeit zunächst kurzfristige HSCs (short-term hematopoietic stem cells, ST-HSCs) sowie multipotente Vorläuferzellen (multipotent progenitors, MPPs) hervorgehen. Diese differenzieren weiter zu stärker liniengebundenen Vorläuferzellen, darunter gemeinsame myeloische Vorläuferzellen (common myeloid progenitors, CMPs) und lymphoide Vorläuferzellen (common lymphoid progenitors, CLPs) (5). Demnach ergeben sich zwei Hauptlinien: die myeloide und die lymphoide Zelllinie (1).

Die myeloide Entwicklung

Die Myelopoese führt zur Entstehung der Granulozyten (neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten), Monozyten, Makrophagen, Mastzellen, dendritischen Zellen sowie der Erythrozyten und Thrombozyten. Diese Zellen sind essenziell für die angeborene

Immunität und übernehmen Funktionen wie Phagozytose, Entzündungsregulation und Antigenpräsentation (1, 2).

Die lymphoide Entwicklung

Die Lymphopoese führt zur Differenzierung von B-Zellen, T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Während B-Zellen im Knochenmark reifen, wandern T-Zell-Vorläufer in den Thymus, wo sie zu T-Helferzellen (CD4⁺) oder zytotoxischen T-Zellen (CD8⁺) ausreifen. Diese Untergruppen sind essenziell für die spezifische Immunantwort. NK-Zellen sind ebenfalls lymphoiden Ursprungs, jedoch Teil der angeborenen Immunität (1).

1.1.2 Das angeborene und erworbene Immunsystem

Das Immunsystem wird traditionell in eine angeborene und eine adaptive Komponente unterteilt, die jeweils unterschiedliche Funktionen und Aufgaben erfüllen (6). Diese beiden Formen der Immunantwort sollten jedoch nicht als voneinander getrennte, unabhängige Systeme betrachtet werden, sondern als eng miteinander interagierende Bestandteile eines integrierten Abwehrsystems, die sich gegenseitig ergänzende Informationen liefern, um Entzündungs- und Immunantworten adäquat zu steuern (7). Das angeborene Immunsystem fungiert dabei als erste Verteidigungslinie, während die adaptive Immunität gezielt gegen definierte Antigene gerichtet ist. Durch das enge Zusammenspiel beider Systeme wird eine effektive und situationsangepasste Immunabwehr gewährleistet. Die Aktivierung der spezifischen Immunität wird häufig durch Mechanismen der unspezifischen Abwehr eingeleitet (8). So stellt die Interaktion zwischen dendritischen Zellen und naiven T-Zellen eine zentrale Schnittstelle des Immunsystems dar, da sie die einzige Möglichkeit für die Aktivierung naiver T-Zellen und damit für die Einleitung einer T-Zell-Antwort ist. Werden dendritische Zellen zuvor durch von Pathogenen oder geschädigten Zellen freigesetzte Moleküle stimuliert, exprimieren sie zusätzlich stimulierende Signalmoleküle, die eine funktionelle Antwort der T-Zellen ermöglichen (7). Ein weiteres Beispiel für das Zusammenspiel von angeborener und adaptiver Immunantwort stellen Makrophagen dar. Im Rahmen der angeborenen Immunabwehr phagozytieren sie Krankheitserreger, zerlegen diese in Oligopeptide und präsentieren diese als Antigene dem adaptiven Immunsystem. Dies führt zur Aktivierung spezifischer Immunzellen, die eine gezielte Immunantwort auslösen. Nach der Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen oder der Zerstörung

infizierter Zellen übernimmt die unspezifische Abwehr erneut eine zentrale Rolle, indem Phagozyten die Überreste beseitigen und somit die Immunreaktion abschließen. Die wechselseitige Abhängigkeit der beiden Systeme zeigt sich besonders deutlich bei Defekten in einem dieser Systeme, die zu einem unzureichenden Schutz gegenüber Infektionen führen können (8). Das angeborene Immunsystem ist darauf angewiesen, Pathogene rasch zu erkennen und zu eliminieren sowie die Immunantwort zu koordinieren und das adaptive Immunsystem zu aktivieren. Störungen der angeborenen Immunität können dazu führen, dass Pathogene nicht rechtzeitig identifiziert werden und Immunreaktionen unzureichend ausfallen, was eine erhöhte Anfälligkeit für schwere oder rezidivierende Infektionen zur Folge hat (9). So erhöht eine Störung der unspezifischen Immunität, wie sie beispielsweise bei Agranulozytose oder Leukämien auftritt, die Anfälligkeit für Infektionen erheblich. Ebenso führen Defekte der spezifischen Immunität, wie bei Agammaglobulinämie oder AIDS, zu einer massiven Beeinträchtigung der Immunabwehr, wodurch lebensbedrohliche Infektionen begünstigt werden (8).

Das angeborene Immunsystem

Das angeborene Immunsystem stellt die erste Abwehrbarriere gegen bakterielle und virale Infektionen sowie gegen sterile Entzündungsprozesse dar. Es erkennt sowohl pathogenassoziierte molekulare Muster (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) als auch schadenassoziierte molekulare Muster (danger-associated molecular patterns, DAMPs) über spezifische Pathogen-Erkennungsrezeptoren (pattern recognition receptors, PRRs) und beantwortet diese Erkennung mit der Freisetzung proinflammatorischer und antiviraler Zytokine sowie Chemokine (10). Die unspezifische Immunität entwickelt sich bereits während der Fetalzeit und ist bei der Geburt weitgehend ausgereift und funktionsfähig (8).

Als früh einsetzendes Abwehrsystem wird die angeborene Immunität innerhalb von null bis vier Stunden nach einer Infektion aktiviert. Durch rasche phagozytische Mechanismen werden eindringende Erreger frühzeitig kontrolliert und in ihrer Ausbreitung begrenzt. Auf diese Weise wird wertvolle Zeit gewonnen, bis die erworbene Immunität ihre spezifischen Abwehrreaktionen einleiten und vollständig entfalten kann (1).

Zellen des angeborenen Immunsystems

Granulozyten

Granulozyten, auch als polymorphnukleäre Leukozyten (PMNL) bezeichnet, machen 70–90 % der Leukozyten aus. Sie sind kurzlebige Zellen mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von etwa zwei bis drei Tagen und lassen sich in neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten unterteilen (2).

Neutrophile Granulozyten

Neutrophile Granulozyten stellen mit etwa 90 % den größten Anteil der Granulozyten. Sie spielen eine zentrale Rolle in der akuten Immunantwort, indem sie Mikroorganismen, vor allem Bakterien und Pilze, phagozytieren und abtöten (2). Nach der Phagozytose werden die Pathogene intrazellulär in Vakuolen abgebaut, die anschließend mit Granula verschmelzen und hohe Konzentrationen bakterizider Enzyme freisetzen.

Es gibt zwei Haupttypen von Granula: Primäre Granula entstehen zuerst und enthalten Enzyme wie Lysozym, Cathepsin G, Elastase, Proteinase 3 sowie bakterizid wirkende Proteine wie Myeloperoxidase (MPO) und Defensine. Sekundäre Granula sind an der Membranerneuerung beteiligt und enthalten Laktoferrin sowie Transcobalamin II, welche Eisen, Kupfer und Vitamin B12 binden (11).

Basophile Granulozyten

Basophile Granulozyten machen weniger als 1 % der Leukozyten aus und weisen nur eine geringe Phagozytoseaktivität auf. Charakteristisch sind ihre prall gefüllten Granula, die Heparin, Histamin und Leukotriene enthalten. Nach Stimulation setzen sie diese Substanzen frei und lösen damit Sofortallergien aus. Dieser Prozess, bekannt als Degranulation, wird durch IgE-Antikörper vermittelt, die über spezifische Rezeptoren an die Basophilen binden (2).

Eosinophile Granulozyten

Eosinophile Granulozyten spielen eine wesentliche Rolle bei allergischen und entzündlichen Prozessen, wie zum Beispiel beim Asthma bronchiale (12, 13). Sie besitzen nur eine begrenzte Phagozytosefähigkeit, setzen ihren Granulainhalt jedoch bevorzugt durch Degranulation in das umliegende Gewebe frei (2). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Eosinophile und ihre Granulaproteine an der Wirtsabwehr gegen Parasiten,

insbesondere Helminthen, beteiligt sind, zudem antimikrobielle Aktivität gegenüber bakteriellen, viralen und protozoischen Pathogenen entfalten und als Mediatoren von Hypersensivitätserkrankungen wirken (14).

Mastzellen

Mastzellen spielen eine wichtige Rolle in der Immunantwort und sind bevorzugt an Grenzflächen zwischen Geweben und der äußeren Umwelt lokalisiert, darunter die Schleimhäute des Gastrointestinaltrakts, die Lunge, die Haut sowie perivaskuläre Bereiche. Sie produzieren und reagieren auf physiologische Mediatoren und Chemokine, wodurch sie Entzündungsprozesse modulieren. Als langlebige, gewebsständige Zellen vermitteln Mastzellen akute Entzündungsreaktionen, etwa bei allergischen Reaktionen, und sind zudem an angeborenen und adaptiven Immunantworten gegen Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten beteiligt (15).

Monozyten und Makrophagen

Monozyten und Makrophagen gehören zum mononukleär-phagozytären System. Während Monozyten im Blut zirkulieren, können sie ins Gewebe einwandern und sich dort zu Gewebemakrophagen differenzieren. Morphologisch variieren Makrophagen je nach Gewebe, erfüllen jedoch die gleichen Funktionen (2). Je nach Lokalisation tragen sie unterschiedliche Bezeichnungen, wie Kupffer'sche Sternzellen in der Leber oder Alveolarmakrophagen in der Lunge (16).

Ihre Hauptaufgaben bestehen einerseits in der Aufnahme, Verarbeitung und Präsentation von Pathogenen über Peptid-MHC-Klasse-II-Komplexe an CD4⁺-T-Zellen, wodurch sie eine Verbindung zwischen der unspezifischen und spezifischen Immunabwehr schaffen. Andererseits sind sie für die Phagozytose, Abtötung und die Verdauung von Antigenen verantwortlich (2).

Dendritische Zellen

Dendritische Zellen sind spezialisierte antigenpräsentierende Zellen, die sich in nahezu allen Geweben befinden. Sie nehmen in der Peripherie Antigene auf und wandern in nahegelegene Lymphknoten, wo sie naive T-Zellen aktivieren und somit die primäre Immunantwort einleiten (1). Dendritische Zellen sind die effektivsten antigenpräsentierenden Zellen und nehmen daher eine zentrale Rolle in der T-Zell-Aktivierung ein (2).

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) gehören wie B- und T-Zellen zu den Lymphozyten und entstammen der lymphoiden Zellreihe. Allerdings fehlen ihnen die typischen Marker von B- und T-Zellen, weshalb sie nicht zum erworbenen, sondern zum angeborenen Immunsystem zählen (2).

NK-Zellen werden als angeborene Immuneffektorzellen beschrieben, die virusinfizierte Zellen und Tumorzellen ohne vorherige Antigensensibilisierung lysieren können (17-19).

Dies erfolgt entweder durch die direkte Erkennung der Zielzellen über spezifische Rezeptoren oder durch die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), bei der sie über Fc-Rezeptoren an IgG-markierte Zellen binden. Zusätzlich produzieren sie lösliche Botenstoffe, die die Immunantwort modulieren, und setzen Granula mit zytotoxischen Molekülen frei, die zur Lyse der Zielzellen führen (2).

Das erworbene Immunsystem

Die spezifische Immunität, auch adaptive Immunität genannt, reift im ersten Lebensjahr aus und wird erst nach Kontakt mit einem spezifischen Antigen aktiviert (8). Das erworbene Immunsystem verfügt über ein immunologisches Gedächtnis, das bei erneutem Kontakt mit einem Erreger eine schnellere und effektivere Reaktion ermöglicht. Dabei werden Lymphozyten mit passenden Rezeptoren selektiert, um das spezifische Antigen zu erkennen. Zudem besteht die Fähigkeit, diese Rezeptoren weiterzuentwickeln und zu optimieren, um die Immunantwort zu verbessern (20).

Die Effektormechanismen der erworbenen Immunität treten innerhalb von 4 bis 96 Stunden nach der Infektion in Kraft, sofern bereits aktivierte B- und T-Lymphozyten vorhanden sind. Fehlen diese, setzt die Immunantwort erst nach etwa 96 Stunden ein (1).

Bei einem Erstkontakt benötigt die Immunantwort etwa sieben bis zehn Tage zur vollständigen Entwicklung (8).

Zellen des erworbenen Immunsystems

Lymphozyten sind die zentralen Zellen der spezifischen Immunantwort, da sie Antigene gezielt erkennen und eliminieren können. Nach dem Verlassen des Blutkreislaufs können naive Lymphozyten in den sekundären lymphatischen Organen erstmals auf Antigene treffen. Durch Aktivierung und Vermehrung entwickeln sie sich zu Effektorzellen, die über

die Lymphbahnen zurück in den Blutkreislauf gelangen und in verschiedene Gewebe einwandern, um dort ihre Immunfunktion auszuüben. Jeder Lymphozyt besitzt einen einzigartigen Antigenrezeptor, der eine gezielte Immunantwort ermöglicht (21).

T-Lymphozyten

T-Lymphozyten, die wichtigsten Effektorzellen der zellulären Immunität, produzieren Zytokine im Rahmen von Immunreaktionen, um Entzündungen zu vermitteln und andere Arten von Immunzellen zu regulieren (22). Ihre T-Zell-Rezeptoren (TZR) erkennen Antigene ausschließlich, wenn diese von antigenpräsentierenden Zellen (antigen-presenting cells, APCs) über den Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex, MHC) präsentiert werden. MHC-I wird auf nahezu allen kernhaltigen Zellen exprimiert und aktiviert bei Erstkontakt $CD8^+$ -T-Zellen, die sich anschließend zu zytotoxischen T-Zellen (T-Killerzellen) differenzieren. MHC-II hingegen wird von antigenpräsentierenden Zellen exprimiert, wobei dendritische Zellen die wichtigsten MHC-II-präsentierenden Zellen sind. Die Präsentation von Antigenen über MHC-II führt zur Aktivierung von $CD4^+$ -T-Zellen, die sich daraufhin zu T-Helferzellen (TH-Zellen) differenzieren. Beim Zweitkontakt mit dem Antigen können die aktivierten T-Helfer- und T-Killerzellen, auch T-Effektorzellen genannt, gezielt ins Gewebe auswandern und dort ihre jeweiligen Funktionen in der Immunabwehr übernehmen (23).

T-Helferzellen

$CD4$ -T-Zellen spielen eine zentrale Rolle in der Immunabwehr. Sie unterstützen die Antikörperbildung durch B-Zellen, fördern die Aktivierung und mikrobizide Funktion von Makrophagen, rekrutieren Neutrophile, Eosinophile und Basophile an Orte von Infektion und Entzündung und koordinieren über die Produktion von Zytokinen und Chemokinen die gesamte Bandbreite der Immunantworten (24). Sie zirkulieren durch die lymphatischen Organe und werden aktiviert, wenn sie einen passenden Peptid-MHC-Klasse-II-Komplex auf antigenpräsentierenden Zellen erkennen. Nach der Aktivierung proliferieren sie in einer IL-2-abhängigen Expansion, differenzieren sich und ein Teil entwickelt sich zu Gedächtniszellen, während der Großteil nach Erfüllung seiner Funktion durch Apoptose eliminiert wird.

T-Helferzellen können sich in zwei funktionell unterschiedliche Subtypen entwickeln. Th1-Zellen fördern die Aktivierung zytotoxischer T-Zellen und unterstützen die Abwehr

intrazellulärer Pathogene. Th2-Zellen hingegen synthetisieren Zytokine wie IL-4, IL-5, IL-6 und IL-10, wodurch sie die Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen unterstützen. Beide Subtypen regulieren sich gegenseitig, indem sie die Differenzierung des jeweils anderen hemmen (25).

Zytotoxische T-Zellen

Zytotoxische T-Zellen sind der Teil des adaptiven Immunsystems, der auf die Abtötung viraler Infektionen oder maligner Zellen spezialisiert ist (26). Sie erkennen Peptid-MHC-Klasse-I-Komplexe, die auf nahezu allen Körperzellen präsentiert werden, und werden durch antigenpräsentierende Zellen aktiviert. Nach ihrer Aktivierung eliminieren sie Zielzellen über zwei Mechanismen: Zum einen setzen sie Granula mit Perforinen frei, wodurch Löcher in der Zellmembran entstehen und so das Eindringen von Granzyme ermöglichen, welche die Apoptose einleiten. Zum anderen können sie über die Fas-FasL-Interaktion eine intrazelluläre Signaltransduktion auslösen, die ebenfalls zum programmierten Zelltod führt (25).

T-Zell-abhängige B-Zell-Aktivierung

B-Zellen können dasselbe Antigen erkennen, das zuvor von einer antigenpräsentierenden Zelle erfasst und als MHC-II-Antigen-Komplex präsentiert wurde, wodurch CD4⁺-T-Zellen aktiviert und zu T-Helferzellen differenziert wurden. Nach der Aufnahme über den B-Zell-Rezeptor präsentieren B-Zellen das Antigen auf MHC-II-Molekülen an ihrer Oberfläche. Treffen sie auf die passenden T-Helferzellen, die sich durch klonale Expansion vermehrt haben, kommt es zur Interaktion. Dabei fördern T-Helferzellen durch die Produktion von IL-2 die Proliferation der B-Zellen und deren Differenzierung zu antikörperproduzierenden Plasmazellen (23).

B-Lymphozyten

B-Lymphozyten übernehmen vielfältige Aufgaben in der Immunregulation, wobei ihre zentrale Funktion in der Produktion von Antikörpern liegt, die eindringende Pathogene effizient eliminieren. Diese Funktion wird durch die Bildung von Gedächtnis-B-Zellen ermöglicht, die bei erneutem Antigenkontakt rasch reagieren, sowie durch Plasmazellen, die kontinuierlich Antikörper sezernieren. Diese B-Zell-Subpopulationen gewährleisten die Aufrechterhaltung der humoralen Immunität und den Schutz des Wirts vor wiederkehrenden

Infektionen über lange Zeiträume hinweg (27). Ihre Aktivierung kann entweder T-Zell-unabhängig oder T-Zell-abhängig erfolgen. Bei der T-Zell-unabhängigen Aktivierung bindet das Antigen direkt an den B-Zell-Rezeptor, wodurch die Differenzierung zu Plasmazellen und die Antikörperproduktion eingeleitet wird. Diese Immunantwort fällt jedoch schwach aus. Die T-Zell-abhängige Aktivierung führt zu einer deutlich stärkeren Immunreaktion. Dabei nehmen B-Zellen das Antigen auf, präsentieren es auf MHC-II-Molekülen und interagieren mit passenden T-Helferzellen. Durch die Freisetzung von Zytokinen wird die klonale Expansion angeregt, wodurch sich B-Zellen in Plasmazellen und B-Gedächtniszellen differenzieren. Dies ermöglicht eine langanhaltende und effektivere Immunantwort (23).

Die Aufgaben der Antikörper

Antikörper übernehmen drei zentrale Funktionen in der Immunabwehr. Sie opsonisieren Antigene, indem sie sich eng an deren Oberfläche binden und diese für das Immunsystem markierbar machen. Dadurch können phagozytierende Leukozyten die markierten Strukturen effizienter eliminieren (28). Zudem aktivieren Antikörper das Komplementsystem mit nachfolgender Lyse der Bakterien (23). Eine weitere Funktion ist die Neutralisation von Pathogenen oder Toxinen. So können Antikörper beispielsweise Viren daran hindern, in Zellen einzudringen, indem sie deren Rezeptoren blockieren. Ebenso binden sie an Toxine und verhindern deren schädliche Wirkung, wie es etwa bei der Verabreichung eines Antiserums nach einem Schlangenbiss der Fall ist (28).

Antikörperklassen

Nach der Antigenstimulation produzieren Plasmazellen zunächst pentamere IgM-Antikörper als Teil der frühen Immunantwort (29). Diese Antikörper sind besonders effektiv bei der Aktivierung der Komplementkaskade und tragen dadurch zur Eliminierung von Pathogenen bei (28).

Mit einem Anteil von etwa 75 % der Gesamtmenge der Immunglobuline stellen IgG-Antikörper die biologisch wichtigste Antikörperklasse dar (30). Sie sind nicht nur im Serum, sondern auch in verschiedenen Körperflüssigkeiten, darunter Sekrete sowie Synovial-, Pleural-, Peritoneal- und Amnionflüssigkeit, nachweisbar. IgG ist charakteristisch für die Sekundärantwort des Immunsystems und spielt eine zentrale Rolle in der Immunabwehr. Bei der erstmaligen Konfrontation des Organismus mit einem Antigen (Primärantwort) setzt die

Antikörperproduktion nach einer Latenzzeit ein, wobei zunächst IgM-Antikörper dominieren. Die Antikörperkonzentration steigt exponentiell an, erreicht ein Plateau und nimmt anschließend wieder ab. Erfolgt nach diesem Abfall erneut ein Kontakt mit demselben Antigen, wird eine sekundäre Immunantwort ausgelöst, die durch eine deutlich schnellere, stärkere und langanhaltendere Antikörperproduktion gekennzeichnet ist. Diese Immunantwort wird maßgeblich durch IgG-Antikörper vermittelt (30). IgG spielt vor allem eine essenzielle Rolle bei der Abwehr bakterieller Infektionen. Es bindet an die Zelloberfläche pathogener Erreger und trägt durch die Aktivierung des Komplementsystems zur Lyse der Zielzellen bei. Zudem ist IgG das einzige plazentagängige Immunglobulin (31). Eine weitere bedeutende Antikörperklasse ist IgA, das von Plasmazellen im Bindegewebe produziert wird. Für den Transport durch die Epithelzellen der Schleimhäute muss es als Dimer vorliegen. IgA ist essenziell für die Immunabwehr an den Schleimhäuten des Respirations- und Gastrointestinaltrakts und verhindert dort das Eindringen potenzieller Erreger. Es ist zudem in Speichel und Muttermilch enthalten, wo es eine Schutzfunktion für Neugeborene übernimmt (29).

IgE-Antikörper kommen nur in geringer Konzentration im Serum vor, können jedoch bei Allergikern stark erhöht sein. Sie binden über ihren Fc-Teil hochaffin an Mastzellen und basophile Granulozyten, die insbesondere in den Schleimhäuten des Darms, Magens, der Bronchien, der Haut und des Uterus vorkommen (28). Nach Antigenkontakt bewirken sie die sofortige Freisetzung biogener Mediatoren wie Histamin und Kinine (29). IgE spielt eine zentrale Rolle bei der Abwehr von Wurminfektionen und ist maßgeblich an allergischen Reaktionen des Sofort-Typs beteiligt (28).

IgD hingegen befindet sich nur in geringen Konzentrationen im Plasma, fungiert jedoch als Antigenrezeptor auf der B-Zellmembran (23).

1.1.4 Das immunologische Gedächtnis

Das immunologische Gedächtnis besteht aus T-Zellen, B-Zellen und Plasmazellen sowie den von ihnen sezernierten Antikörpern (32). Ein Teil der T-Effektorzellen und der antikörperproduzierenden Plasmazellen werden zu T- beziehungsweise B-Gedächtniszellen differenziert, die über Jahre im Körper verbleiben. Auch ohne erneuten Antigenkontakt bleibt eine gewisse Antikörperkonzentration im Blut erhalten. Bei einer erneuten Infektion mit demselben Erreger erfolgt die Aktivierung der Gedächtniszellen deutlich schneller als bei naiven Lymphozyten, da die Reifung bereits abgeschlossen ist. Die vermehrte

Ausschüttung von IL-4 steigert die Antikörperproduktion der Plasmazellen, sodass hochaffine Antikörper rasch gebildet werden. Dadurch wird der Erreger effizient eliminiert, sodass entweder keine oder nur milde Krankheitssymptome auftreten. Dieser Schutzmechanismus wird als Immunität bezeichnet (23).

1.2 Veränderungen des Immunsystems im Alter

Mit zunehmendem Alter unterliegt das Immunsystem einem fortschreitenden Funktionsverlust, einem Prozess, der als Immunoseneszenz bezeichnet wird (33). Bei Menschen über 65 Jahren verlaufen Infektionserkrankungen häufig schwerer und können tödlich enden. Zudem steigt mit zunehmendem Alter das Risiko für chronische Infektionen, Entzündungen und Tumorerkrankungen. Die Haut und Schleimhäute dienen als erste Barriere gegen pathogene Mikroorganismen. Mit zunehmendem Alter wird die Haut dünner, trockener und weniger durchblutet, während auch die Schleimhäute an Schutzfunktion verlieren. Dies begünstigt die Anhaftung von Bakterien und erhöht das Infektionsrisiko (34). Das Knochenmark und der Thymus spielen eine zentrale Rolle in der fortlaufenden Erneuerung und Reifung der Immunzellen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Funktionalität des Knochenmarks und des Thymus ab, was folglich zu einer reduzierten Immunkompetenz führt (33). Die Zellzahl des angeborenen Immunsystems bleibt dabei weitgehend konstant. So konnten bei Granulozyten, Makrophagen und Monozyten keine altersbedingten Veränderungen festgestellt werden (34). Studien zeigen jedoch, dass die funktionelle Effizienz der neutrophilen Granulozyten im Alter abnimmt. Dies äußert sich in einer reduzierten Phagozytosefähigkeit, einer eingeschränkten Chemotaxis, einer verringerten Zytokinproduktion sowie einem abgeschwächten oxidativen Burst (33). Eine Ausnahme bilden die natürlichen Killerzellen, deren Zellzahl im Alter ansteigt. Ihre Zytotoxizität sowie die Produktion von Zytokinen, insbesondere Interferon- γ (IFN- γ), nehmen jedoch deutlich ab. Dies begünstigt eine erhöhte Anfälligkeit für virale Infektionen und trägt zur vermehrten Entstehung von Krebserkrankungen im höheren Lebensalter bei (33, 34).

Das erworbene Immunsystem ist besonders von altersbedingten Veränderungen betroffen (14). Mit zunehmendem Alter kommt es zur Thymusinvolution, wodurch die Anzahl naiver T-Zellen, die in die Peripherie gelangen, abnimmt. Dies führt zu einer Reduktion naiver CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen, während gleichzeitig die Population der T-Gedächtniszellen reflektorisch zunimmt. Zudem nimmt sowohl die Produktion als auch die Funktionalität der

B-Zellen ab, was die Immunabwehr schwächt. Die Zahl naiver B-Zellen verringert sich und die Diversität des B-Zell-Rezeptor-Repertoires geht zurück (33).

1.3 Die Reaktion des Immunsystems auf Virusinfektionen

Die primäre Abwehr gegen Viren erfolgt durch Mechanismen der angeborenen Immunität, die unspezifisch gegen verschiedene Viren wirken. Erst in einer späteren Phase wird die adaptive Immunantwort aktiviert, die gezielt gegen spezifische Virusarten gerichtet ist (35). Die Immunabwehr gegen Viren ist durch die enge Abhängigkeit der Viren von Wirtszellen geprägt. Da Viren sich nicht eigenständig extrazellulär vermehren, sondern auf die Replikation innerhalb einer Wirtszelle angewiesen sind, hat dies einen maßgeblichen Einfluss auf die Abwehrmechanismen des Immunsystems (36). Während ihrer extrazellulären Phase können Antikörper und das Komplementsystem die Viren neutralisieren oder lysieren, wodurch eine Infektion verhindert oder eingedämmt wird (36). Sekretorisches IgA auf den Schleimhäuten verhindert eine Adhäsion der Viren auf der Schleimhautoberfläche und somit das Eindringen in Epithelzellen (35). Dadurch spielt IgA eine zentrale Rolle bei der Abwehr viraler Infektionen des Respirationstraktes und des Gastrointestinaltraktes. Sobald sich das Virus intrazellulär befindet, verliert die humorale Immunantwort ihre Wirksamkeit, und zelluläre Abwehrmechanismen übernehmen die Bekämpfung. Dabei spielen Interferone, natürliche Killerzellen und zytotoxische CD8⁺-T-Zellen eine zentrale Rolle. Typ-I-Interferone (IFN- α , IFN- β), die von infizierten Zellen produziert werden, hemmen die Virusvermehrung und somit auch die Freisetzung infektiöser Viren. Gleichzeitig aktiviert IFN- γ Makrophagen und NK-Zellen. NK-Zellen erkennen und eliminieren infizierte Zellen durch Lyse und tragen so zur Virusabwehr bei. Zytotoxische CD8⁺-T-Zellen sind essenziell für die Bekämpfung intrazellulärer Viren, da sie infizierte Zellen noch vor der vollständigen Virusreplikation zerstören und so die Freisetzung neuer Viren verhindern (36). Zudem setzen sie IFN- γ frei, wodurch die Immunantwort weiter verstärkt wird. Allerdings kann die Lyse körpereigener Zellen autoaggressive Reaktionen auslösen, deren Auswirkungen von der Funktion der betroffenen Zellen abhängen (35, 36).

1.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede des Immunsystems

Es gibt erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede in den Immunreaktionen auf Krankheitserreger und Autoantigene, wobei Frauen eine erhöhte Anfälligkeit für

verschiedene Autoimmunerkrankungen aufweisen und Männer eine bevorzugte Anfälligkeit für bestimmte virale, bakterielle, parasitäre und pilzliche Infektionen zeigen (37). Sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort auf Infektionen und Impfung variiert zwischen Frauen und Männern (38). Insgesamt zeigen Frauen stärkere Immunreaktionen, was einerseits zu einer effizienteren Abwehr von Pathogenen beiträgt, andererseits jedoch mit einem erhöhten Risiko für überschießende Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen einhergeht. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede beruhen auf einem komplexen Zusammenspiel genetischer, epigenetischer und hormoneller Mechanismen (39). Obwohl der Großteil der immunrelevanten Gene autosomal vererbt wird, befindet sich eine hohe Dichte dieser Gene auf dem X-Chromosom. Dazu zählen beispielsweise Gene, die für Toll-like-Rezeptoren, Zytokine sowie die Aktivierung von B- und T-Zellen essenziell sind. Diese genetische Verteilung trägt dazu bei, dass Frauen in der Regel eine ausgeprägtere Immunantwort auf Infektionen zeigen als Männer (40). Frauen besitzen zwei X-Chromosomen, während Männer nur eines tragen. Um eine übermäßige Genexpression zu vermeiden, wird in weiblichen Zellen eines der beiden X-Chromosomen zufällig inaktiviert. Dies führt zu einem zellulären Mosaik, bei dem unterschiedliche Zellen entweder das mütterliche oder das väterliche X-Chromosom exprimieren. Dadurch sind Frauen besser in der Lage, genetische Variationen auszugleichen und zeigen oft eine robustere Immunantwort als Männer (39). Dieser Mechanismus verschafft Frauen einen immunologischen Vorteil, da genetische Defekte auf einem X-Chromosom teilweise kompensiert werden können. Männer hingegen, die nur über ein X-Chromosom verfügen, besitzen diese Möglichkeit nicht, wodurch sie anfälliger für X-gebundene Immundefekte sind. Studien zeigen, dass Frauen insgesamt eine effektivere Immunreaktion auf Infektionen und Impfungen aufweisen, jedoch auch ein erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen tragen. Dies könnte durch eine verstärkte und langanhaltende Immunaktivierung bedingt sein (39). Neben genetischen Faktoren tragen auch geschlechtsspezifische Unterschiede in der Genexpression innerhalb einzelner Immunzellsubpopulationen maßgeblich zur Immunantwort bei, wobei Sexualhormone eine zentrale Rolle spielen (41). Während Androgene und Progesteron überwiegend immunsuppressive oder immunmodulatorische Effekte entfalten, fördern Östrogene die humorale Immunität sowohl bei Männern als auch bei Frauen (42). So sind höhere Testosteronspiegel bei Männern häufig mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionskrankheiten und abgeschwächten Entzündungsreaktionen assoziiert, während Frauen typischerweise stärkere Immunantworten zeigen, unter anderem

aufgrund der immunmodulatorischen Effekte von Östrogenen, die auch für die Aufrechterhaltung der reproduktiven Gesundheit und eine erfolgreiche Schwangerschaft von Bedeutung sind (43, 44). Östrogen wirkt vornehmlich immunstimulierend, indem es sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort verstärkt. Es fördert die Aktivität natürlicher Killerzellen, erhöht die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-6 und verstärkt die Toll-like-Rezeptor-vermittelten Entzündungswege in Makrophagen und dendritischen Zellen. Im Gegensatz dazu wirken Testosteron und Progesteron immunsuppressiv (39). Androgene wie Testosteron spielen eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung von Immunantworten und tragen wesentlich zu den beobachteten Unterschieden in den Immunfunktionen zwischen Männern und Frauen bei (45). Sie reduzieren die Antikörperproduktion, hemmen die T-Zell-Proliferation und verringern die Zytotoxizität natürlicher Killerzellen. Darüber hinaus fördern sie die Produktion antiinflammatorischer Zytokine (46). Diese Effekte tragen zu einer geringeren Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Männern bei, gehen jedoch mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen und bestimmte Tumorerkrankungen einher (47). Zugleich sind Androgene für die Bildung und Funktionsfähigkeit von Neutrophilen erforderlich und beeinflussen die Rekrutierung von Makrophagen sowie die Produktion proinflammatorischer Zytokine im Rahmen der angeborenen Immunantwort (48). Auch Progesteron wirkt entzündungshemmend und lenkt die Immunantwort in Richtung einer Th2-Dominanz. Dies erklärt unter anderem die erhöhte Anfälligkeit schwangerer Frauen für Infektionen wie Listeriose, Röteln und Toxoplasmose. Hormonelle Schwankungen im Lebensverlauf, beispielsweise während des Menstruationszyklus, der Schwangerschaft oder der Menopause, beeinflussen die Immunantwort zusätzlich. Diese Dynamik führt nicht nur zu geschlechtsspezifischen Unterschieden, sondern auch zu intraindividuellen Variationen der weiblichen Immunreaktion in Abhängigkeit vom hormonellen Status (39).

1.5 Allergien

Allergien und Autoimmunerkrankungen unterscheiden sich in ihrem immunologischen Mechanismus. Während das Immunsystem bei Autoimmunerkrankungen die Unterscheidung zwischen eigenen und fremden Antigenen verliert und körpereigene Strukturen attackiert, führt eine allergische Reaktion zur übermäßigen Immunantwort auf an sich harmlose Fremdartigene (49). Es gibt ein breites Spektrum an allergischen Erkrankungen, darunter zum Beispiel allergisches Asthma, allergische Rhinitis, atopische

Dermatitis, eosinophile Ösophagitis sowie Nahrungsmittel- und Arzneimittelallergien (50-53). Eine Allergie ist eine fehlgeleitete beziehungsweise überschießende Immunreaktion auf exogene Reize. Sie umfasst unterschiedliche Formen von Überempfindlichkeitsreaktionen, an denen Antikörper-, zellvermittelte, gewebespezifische oder metabolische Mechanismen beteiligt sind, und kann Symptome der Atemwege, Haut, Augen und des Gastrointestinaltrakts bis hin zur Anaphylaxie verursachen (54). Diese Hypersensitivitätsreaktionen werden in vier Typen unterteilt (49).

Bei der Typ-I-Hypersensitivitätsreaktion kommt dem Immunglobulin E eine zentrale Effektorfunktion zu (55). Die klassische IgE-vermittelte Allergie beruht auf einer Sensibilisierung gegenüber exogenen Antigenen wie Pollen oder Nahrungsmittelproteinen, die von antigenpräsentierenden Zellen naiven T-Zellen präsentiert werden. Differenzierte Th2-Zellen aktivieren B-Zellen und induzieren eine nachfolgende IgE-Produktion. Das gebildete IgE bindet über einen hochaffinen Rezeptor an Mastzellen und Basophile. Bei erneuter Exposition vernetzt das Allergen oberflächengebundenes IgE auf Mastzellen und Basophilen, was eine Degranulation und die Freisetzung von Histamin, Leukotrienen und Zytokinen auslöst (56).

Typ-II-Reaktionen sind typischerweise arzneimittelinduzierte Immunreaktionen und gelten als Ursache allergischer Zytopenien (57-60). Ein klinisch relevantes Beispiel ist die arzneimittelinduzierte immunhämolytische Anämie (drug-induced immune hemolytic anemia, DIIHA). Dabei handelt es sich um eine seltene, jedoch potenziell schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelreaktion, die insbesondere im Zusammenhang mit den Antibiotika Cefotetan, Ceftriaxon und Piperacillin/Tazobactam beschrieben ist. Charakteristisch ist ein rascher Abfall des Hämoglobinwertes (61). Darüber hinaus spielen sie eine zentrale pathogenetische Rolle bei zahlreichen Autoimmunerkrankungen, darunter die Immunthrombozytopenie, die autoimmune hämolytische Anämie und das Goodpasture-Syndrom, sowie bei hämolytischen Reaktionen, wie sie beispielsweise im Rahmen von Transfusionsreaktionen bei inkompatiblen Blutgruppen auftreten (57-60). Bei Typ-II-allergischen Reaktionen vermitteln vor allem IgG- und IgM-Antikörper die Schädigung von Zielzellen über unterschiedliche immunologische Mechanismen (54).

Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen werden durch IgM- und IgG-Antikörper vermittelt, die an lösliche Antigene wie Arzneimittel, Gifte oder andere Allergene binden und Antigen-

Antikörper-Komplexe bilden. Diese Immunkomplexe können sich in verschiedenen Geweben ablagern und dort eine extravaskuläre Aktivierung des Komplementsystems auslösen, wodurch chemotaktische Faktoren freigesetzt werden, die Neutrophile anlocken und Entzündungsreaktionen sowie Gewebeschädigungen verursachen (62).

Typ-IV-Reaktionen werden durch Gedächtnis-T-Lymphozyten vermittelt, die mit verschiedenen angeborenen Immunzellen wie NK-Zellen, Eosinophilen, Neutrophilen und Makrophagen interagieren und historisch als verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben wurden, da Symptome erst Stunden bis Tage nach der Exposition auftreten. Sie werden über unterschiedliche Signalwege verschiedener T-Zell-Subpopulationen ausgelöst und zeichnen sich durch eine ausgeprägte funktionelle Heterogenität aus (54).

Die Atopie beschreibt eine genetisch bedingte Prädisposition für eine überschießende Immunreaktion gegenüber bestimmten Allergenen. Atopische Personen weisen häufig erhöhte Gesamt-IgE-Serumspiegel auf und reagieren bereits auf geringe Allergenmengen mit der Freisetzung von Mediatoren wie Histamin, Leukotrienen und Prostaglandinen. Charakteristisch ist zudem eine anhaltend erhöhte IgE-Produktion auch ohne kontinuierliche Allergenexposition sowie eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft der Atemwege, die zu Bronchokonstriktion und entzündlichen Veränderungen führen kann. Zu den atopischen Erkrankungen zählen unter anderem allergisches Asthma, allergische Rhinitis, Urtikaria, atopische Dermatitis und Nahrungsmittelallergien (49).

1.6. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, eine bestehende Forschungslücke im Bereich der immunologischen Zellzahlen von Blutspenderinnen und Blutspendern zu adressieren. Obwohl an der Medizinischen Universität Graz durch die regelmäßigen Blutspenden eine umfangreiche Datenlage über einen langen Zeitraum hinweg vorliegt, existierte bislang keine systematische Datenbank, die sich explizit mit den Zellzahlen peripherer mononukleärer Zellen (PBMC), polymorphkerniger Granulozyten (PMNL) sowie eosinophiler Granulozyten unter Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren befasst. Insbesondere fehlte eine retrospektive Analyse dieser Zellpopulationen in Abhängigkeit von Alter, biologischem und sozialem Geschlecht, Jahreszeiten sowie der Phase während der COVID-19-Pandemie bei gesunden und atopischen Blutspenderinnen und Blutspendern.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde daher erstmals eine systematische retrospektive Datenbank auf Basis der an der Medizinischen Universität Graz erhobenen Blutspenderdaten erstellt. Diese Datenbank dient als Grundlage für die Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede in den Zellzahlen der PBMC, PMNL sowie der eosinophilen Granulozyten. Darüber hinaus wird untersucht, ob der Allergiestatus der Spenderinnen und Spender, saisonale Schwankungen sowie mögliche Veränderungen im Zuge der COVID-19-Pandemie einen Einfluss auf die jeweiligen Zellzahlen haben.

Abschließend werden die Ergebnisse dieser Arbeit mit der aktuellen Studienlage verglichen, um Übereinstimmungen sowie Unterschiede herauszuarbeiten und die eigenen Ergebnisse in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext einzuordnen. Damit soll diese Diplomarbeit einen Beitrag zum besseren Verständnis geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Immunzellverteilung leisten und die vorhandene Datenlage der Medizinischen Universität Graz wissenschaftlich nutzbar machen.

2. Material und Methoden

Diese Diplomarbeit basiert auf der Auswertung bereits erhobener, anonymisierter Daten von Blutspender*innen, die in den vergangenen Jahren am Lehrstuhl für Pharmakologie erhoben wurden. Die Datenerhebung erfolgte nach positiver Begutachtung durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (Ethikvotum: 17-291 ex 05/06). Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden keine neuen Daten erhoben und keine zusätzlichen Untersuchungen oder Interventionen durchgeführt.

In die Untersuchung eingeschlossen werden weibliche und männliche Blutspender*innen im Alter von 18 bis 65 Jahren, sowohl Allergiker*innen als auch Nicht-Allergiker*innen. Ausschlusskriterien umfassen schwere Allgemeinerkrankungen, einschließlich chronischer Hepatitis und HIV-Infektion, akute Infekte, Schwangerschaft und Stillperiode, Gerinnungsstörungen sowie Anämie, unabhängig davon, ob diese aktuell oder in der Vergangenheit diagnostiziert wurde. Zudem werden Personen ausgeschlossen, die innerhalb der letzten drei Monate eine Blut- oder Plasmaspende beim Roten Kreuz oder anderen Zentren geleistet haben. Den Spenderinnen und Spendern wurden jeweils 70 ml Blut entnommen. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum vom 11. Januar 2017 bis zum 10. November 2023. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 1993 Blutspenden von 312 Spenderinnen und Spendern erfasst. Von ihnen waren 131 männlich und 181 weiblich. Unter den männlichen Teilnehmenden wiesen 55 eine Allergie auf, während 76 keine Allergie hatten. Bei den 181 weiblichen Teilnehmenden waren 48 allergisch und 133 nicht-allergisch. Das Durchschnittsalter aller Probandinnen und Probanden betrug 28,48 Jahre. Untersucht wurden die Zellzahlen der peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC), zu denen T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Monozyten und dendritische Zellen gehören, sowie die polymorphkernigen Leukozyten (PMNL), die sich aus neutrophilen, basophilen und eosinophilen Granulozyten zusammensetzen. Da ein besonderes Augenmerk auf Spenderinnen und Spender mit Atopie lag, wurde die Anzahl der eosinophilen Granulozyten zusätzlich gesondert erfasst und in der Tabelle als eigener Unterpunkt aufgeführt.

Offenlegung der Verwendung Künstlicher Intelligenz

Im Rahmen der Erstellung dieser Diplomarbeit wurde ein generatives KI-Tool in Form von ChatGPT 5.2 punktuell zur sprachlichen Überarbeitung und stilistischen Optimierung einzelner Textpassagen verwendet. Der Zweck des KI-Einsatzes beschränkte sich auf die

Verbesserung von Grammatik, Stil und Lesbarkeit; es erfolgte keine inhaltliche Generierung wissenschaftlicher Aussagen, Interpretationen oder Schlussfolgerungen durch das KI-Tool. Die Verantwortung für Inhalt, Struktur, Interpretation der Ergebnisse und wissenschaftliche Aussagen liegt vollständig beim Verfasser. Beispiel für verwendetes Prompt: „Bitte formuliere den folgenden Absatz sprachlich präziser und akademischer, ohne den Inhalt zu verändern: [Textpassage]“.

2.1 Präparation von PBMC und PMNL

Die Präparation wurde gemäß einem etablierten Protokoll von einer biomedizinischen Analytikerin am Lehrstuhl für Pharmakologie durchgeführt. Zunächst werden den Blutspenderinnen und Blutspendern zwei Röhrchen mit jeweils 35 ml Blut entnommen, welche jeweils 4,4 ml einer 3,8-prozentigen Natriumcitratlösung enthalten. Für die Bestimmung des Blutbildes werden zusätzlich 3 ml Blut in ein K₂-EDTA-Röhrchen überführt und vorsichtig geschwenkt.

Im nächsten Schritt wird das Blut für 20 Minuten zentrifugiert, woraufhin das Plasma mittels Pasteurpipette abpipettiert wird. Dabei werden die unteren 5 mm des Plasmas belassen, da sich die Leukozyten in der Buffy-Coat-Schicht an der Plasma-Erythrozyten-Grenze befinden. Im Anschluss erfolgt die Dextran-Sedimentation der Erythrozyten durch Aggregation, indem 6 ml einer 6%igen Dextran-Lösung hinzugefügt und das Volumen mit 0,9 % NaCl auf 50 ml aufgefüllt wird. Diese Mischung wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wird der Überstand vorsichtig abpipettiert, Histopaque damit überschichtet und erneut zentrifugiert.

Histopaque ist eine Polysucrose-Lösung mit einer definierten Dichte von 1,077 g/cm³ und dient der Trennung der Leukozyten in verschiedene Zelltypen. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichte sedimentieren die PBMC in der Interphase, während die PMNL und Erythrozyten eine höhere Dichte aufweisen und weiter nach unten absinken.

Für die Isolierung der PBMC wird der Überstand bis etwa drei Zentimeter über der Interphase verworfen. Die Interphase wird mittels Pasteurpipette abpipettiert, in ein neues 50-ml-Falcon-Röhrchen überführt und mit Waschpuffer auf ein Volumen von 30–40 ml aufgefüllt. Danach erfolgt eine Zentrifugation für sieben Minuten, woraufhin der Überstand verworfen wird. Dieser Waschschrift wird einmal wiederholt. Anschließend werden die PBMC mithilfe einer Neubauer-Zählkammer bestimmt, wobei die Monozyten etwa 10–15 % der gesamten PBMC-Population ausmachen. Um die verbleibenden Erythrozyten aus dem

PMNL-Pellet zu entfernen, wird eine hypotonische Schocklyse mit einer 0,2%igen NaCl-Lösung durchgeführt. Zur Wiederherstellung physiologischer Bedingungen wird anschließend die gleiche Menge einer 1,6%igen NaCl-Lösung hinzugegeben. Anschließend werden die Zellen zentrifugiert und mit einer Neubauer-Zählkammer gezählt. Die Zellkonzentration wird anhand der gezählten Zellzahl unter Berücksichtigung der Kammergeometrie und des Verdünnungsfaktors berechnet.

2.2 Erstellung der Excel-Tabelle

Im Rahmen dieser Diplomarbeit bestand meine Aufgabe darin, eine Excel-Tabelle mit den erhobenen Daten der Blutspender*innen zu erstellen. In dieser Tabelle wurden das Datum der Blutentnahme, das Geburtsdatum der jeweiligen Spender*innen, das Geschlecht, Auffälligkeiten im Blutbild sowie Informationen über mögliche Allergien erfasst. Falls eine Allergie vorlag, wurde zudem dokumentiert, gegen welche Allergene eine Sensibilisierung bestand. Darüber hinaus wurden die Zellzahlen der PBMC, PMNL und eosinophilen Granulozyten festgehalten. Zur Wahrung der Anonymität wurde jeder Spenderin und jedem Spender ein individueller Code zugeteilt, sodass in der Tabelle ausschließlich anonymisierte Daten enthalten sind.

2.3 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse und Darstellung der Daten kamen die Programme Microsoft Excel und GraphPad Prism zum Einsatz. Zunächst wurde die Normalverteilung der Daten mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests und des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Abhängig davon erfolgte die statistische Auswertung mittels parametrischer oder nichtparametrischer Tests. Für Vergleiche zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurde meist der Mann-Whitney-U-Test verwendet, für Vergleiche zwischen mehreren Gruppen der Kruskal-Wallis-Test, jeweils ergänzt durch geeignete Post-hoc-Tests. Für Vergleiche zwischen mehreren Gruppen, die durch zwei verschiedene Faktoren definiert sind, wurde eine 2-Way ANOVA oder gemischte Modelle mit entsprechenden Post-hoc Tests verwendet. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Da unter den Spenderinnen und Spendern sowohl Personen mit sehr hoher Spendefrequenz (bis zu 26 Spenden) als auch solche mit lediglich einer einmaligen Spende vertreten waren, wurde zur Vermeidung einer Verzerrung der Datengrundlage bei Mehrfachspenderinnen und Mehrfachspendern der Mittelwert der jeweils erhobenen Zellzahlen berechnet und für die statistischen Analysen

herangezogen. Ausgenommen hiervon sind jene Auswertungsteile, in denen die Saisonalität sowie Unterschiede während der COVID-19-Pandemie untersucht wurden. In diesen Abschnitten wurden mehrere Messwerte derselben Person berücksichtigt, da hier der zeitliche Verlauf im Mittelpunkt der Analyse stand.

2.4 Literaturrecherche

Zur Definition der grundlegenden Begriffe wurden Fachbücher, wissenschaftliche Artikel sowie klinische Studien herangezogen. Die erhobenen Daten wurden mit bereits vorhandenen Studien und Reviews verglichen und entsprechend diskutiert. Für die Literaturrecherche wurden die Datenbanken PubMed und Google Scholar genutzt. Dabei wurden insbesondere folgende englischsprachige Schlagwörter in unterschiedlichen Kombinationen verwendet: „leucocyte“, „eosinophils“, „eosinophilia“, „allergy“, „atopy“, „immune response“, „immunity“, „sex differences“, „gender“ sowie „Covid-19“.

3. Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen

In diesem Kapitel werden die erhobenen Daten zu den Leukozytenzahlen dargestellt und systematisch ausgewertet. Analysiert wurden die Gesamtleukozytenzahl, periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC), bestehend aus Lymphozyten, Monozyten und dendritischen Zellen, sowie polymorphkernige Leukozyten (PMNL), zu denen neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten zählen. Zusätzlich wurden die eosinophilen Granulozyten gesondert betrachtet. Die Datenerhebung umfasste den Zeitraum von Januar 2017 bis November 2023. Untersucht wurden geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Frauen und Männern, Differenzen zwischen Atopiker*innen und Nicht-Allergiker*innen sowohl gesamt als auch geschlechtsstratifiziert, saisonale Schwankungen über die zwölf Kalendermonate sowie pandemieassoziierte Veränderungen in definierten Zeiträumen. Für Letzteres wurden die Winterhalbjahre von November bis April der Saisons 2017/18 bis 2022/23 analysiert, zusätzlich mit geschlechtsspezifischer Auswertung. Zur Veranschaulichung werden entsprechende Grafiken verwendet, in denen der Mittelwert dargestellt ist, Einzelmesswerte als Punktwolke überlagert sind und das 95-Prozent-Konfidenzintervall ausgewiesen wird. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle Zellzahlen auf die Einheit $\times 10^6$ Zellen/ml; die jeweiligen Stichprobengrößen werden gesondert angegeben.

3.1 Unterschiede der Leukozytenzahl zwischen Männern und Frauen

Im Zeitraum von Januar 2017 bis November 2023 wurden die Leukozytenzahlen, bestehend aus PBMC und PMNL, bei insgesamt 178 Frauen und 128 Männern analysiert. Der in Abbildung 1 dargestellte Mittelwert zeigte sehr ähnliche Ergebnisse für die Gesamtleukozytenzahl und lag bei den weiblichen Probandinnen bei $3,896 \times 10^6$ Zellen/ml und bei den männlichen Probanden bei $3,835 \times 10^6$ Zellen/ml. In der statistischen Analyse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Gesamtleukozytenzahlen zwischen den Geschlechtern festgestellt werden.

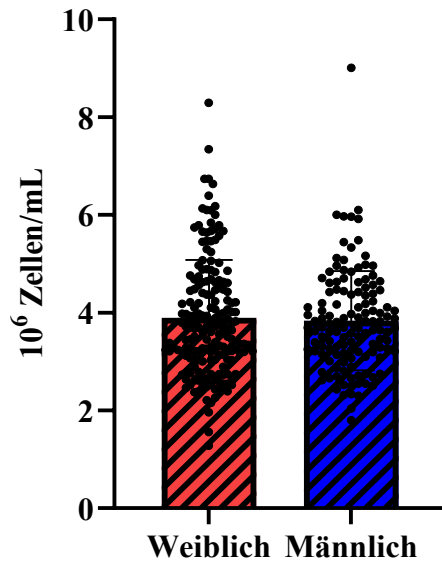


Abbildung 1: Leukozytenzahlen bei Frauen und Männern. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Leukozytenkonzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei weiblichen ($n = 178$) und männlichen ($n = 128$) Proband*innen. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.1.1 Unterschiede der PBMC-Zahlen zwischen Frauen und Männern

Die Analyse der peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) umfasste 178 weibliche und 130 männliche Proband*innen. Der in Abbildung 2 dargestellte Mittelwert der PBMC lag bei den Frauen bei $1,476 \times 10^6$ Zellen/ml und bei den Männern bei $1,510 \times 10^6$ Zellen/ml. Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied der peripheren mononukleären Blutzellen zwischen Frauen und Männern.

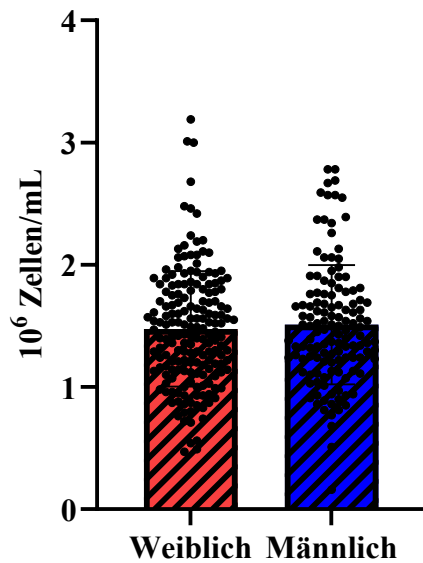


Abbildung 2: PBMC-Zahlen bei Frauen und Männern. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PBMC-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei weiblichen ($n = 178$) und männlichen ($n = 130$) Proband*innen. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.1.2 Unterschiede der PMNL-Zahlen zwischen Frauen und Männern

Die Anzahl der polymorphkernigen Leukozyten (PMNL) wurde bei 182 Frauen und 132 Männern bestimmt. Der in Abbildung 3 dargestellte Mittelwert betrug $2,406 \times 10^6$ Zellen/ml für Frauen und $2,302 \times 10^6$ Zellen/ml für Männer. Der p-Wert von 0,474 ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen.

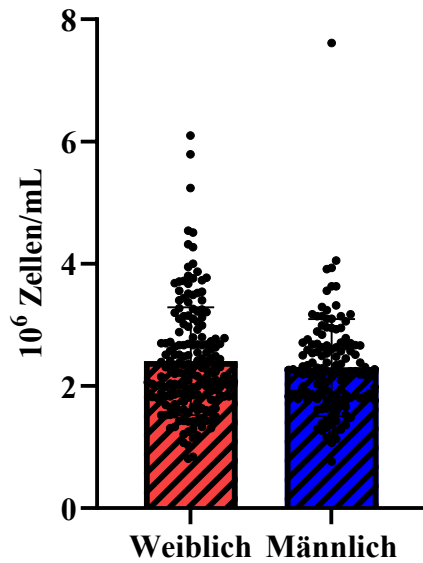


Abbildung 3: PMNL-Zahlen bei Frauen und Männern. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PMNL-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei weiblichen ($n = 182$) und männlichen ($n = 132$) Proband*innen. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.1.3 Unterschiede der eosinophilen Granulozytenzahl zwischen Frauen und Männern

Zusätzlich wurde die Anzahl der eosinophilen Granulozyten bei insgesamt 308 Proband*innen erfasst, darunter 179 Frauen und 129 Männer. Im Gegensatz zu den anderen Leukozytenpopulationen zeigten sich hier signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede. Die Mittelwerte, in Abbildung 4 dargestellt, betragen bei den Frauen $0,125 \times 10^6$ Zellen/ml und bei den Männern $0,1437 \times 10^6$ Zellen/ml. Die statistische Analyse ergab einen p -Wert von 0,0317, was auf einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinweist.

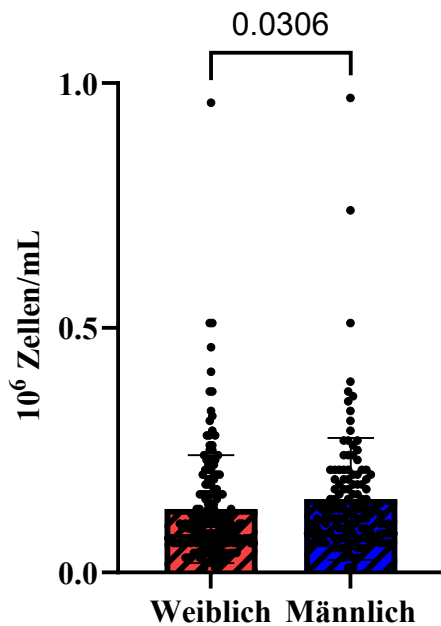


Abbildung 4: Eosinophile Granulozytenzahlen bei Frauen und Männern. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei weiblichen ($n = 179$) und männlichen ($n = 129$) Proband*innen. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen Balken oberhalb der entsprechenden Gruppe gekennzeichnet. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.2 Unterschiede der Leukozytenzahl zwischen Atopiker*innen und gesunden Blutspender*innen

In der Analyse wurden, wie in Abbildung 5 dargestellt, sowohl Unterschiede in den Leukozytenzahlen zwischen Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen als auch geschlechtsspezifische Unterschiede betrachtet. Im Zeitraum von Januar 2017 bis November 2023 wurden hierzu Blutproben von insgesamt 306 Proband*innen ausgewertet, darunter 99 Allergiker*innen und 207 nicht-allergische Personen. Der Mittelwert betrug $3,909 \times 10^6$ Zellen/ml bei den Allergiker*innen und $3,852 \times 10^6$ Zellen/ml bei den Nicht-Allergiker*innen. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

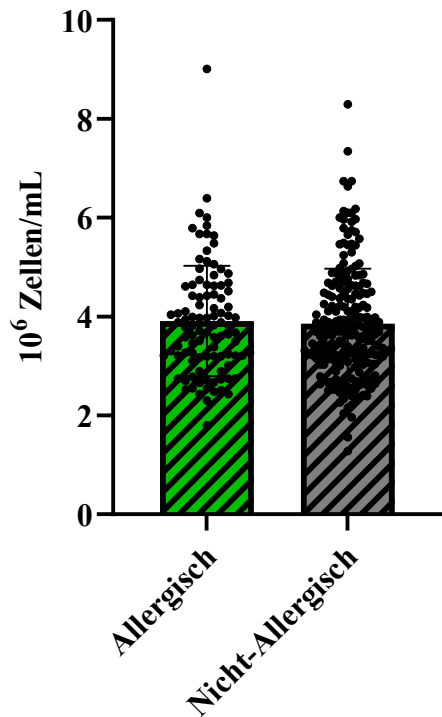


Abbildung 5: Leukozytenzahlen bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Leukozytenkonzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen ($n = 99$) und nicht-allergischen ($n = 207$) Proband*innen. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. In der Gruppe der Frauen wurden 45 Allergikerinnen und 133 Nicht-Allergikerinnen ausgewertet, wie in Abbildung 6 gezeigt. Hier lag der Mittelwert bei $4,065 \times 10^6$ Zellen/ml in der allergischen Gruppe und bei $3,839 \times 10^6$ Zellen/ml in der nicht-allergischen Gruppe. Bei den Männern lagen 54 Allergiker und 74 Nicht-Allergiker vor, wie in Abbildung 7 dargestellt. Die Mittelwerte der Gesamtleukozytenzahlen betragen $3,779 \times 10^6$ Zellen/ml bei den allergischen Männern und $3,876 \times 10^6$ Zellen/ml bei den nicht-allergischen Männern.

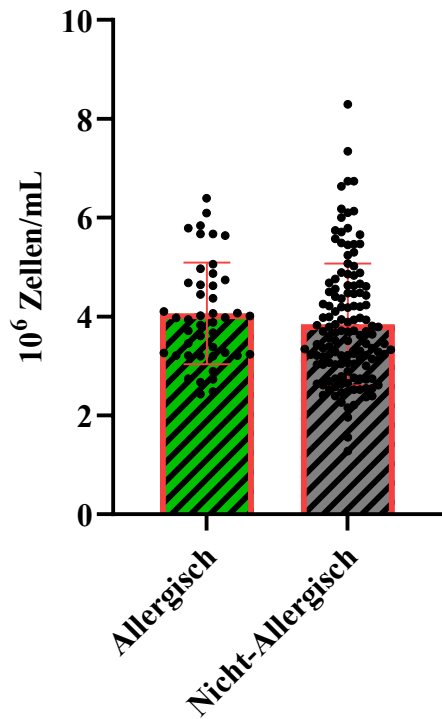


Abbildung 6: Leukozytenzahlen bei Allergikerinnen und Nicht-Allergikerinnen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Leukozytenkonzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen ($n = 45$) und nicht-allergischen ($n = 133$) Probandinnen. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

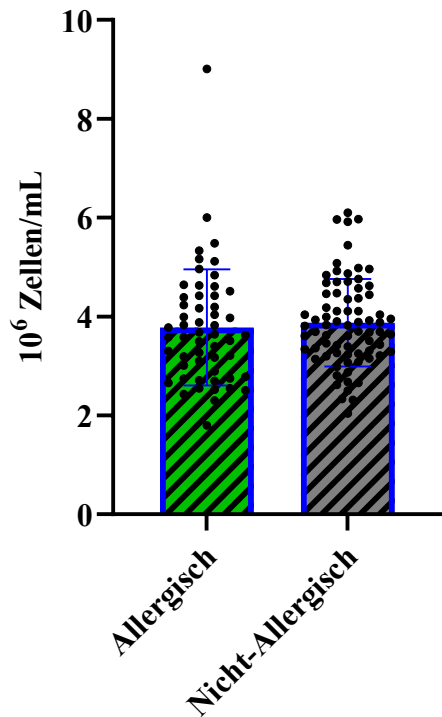


Abbildung 7: Leukozytenzahlen bei Allergikern und Nicht-Allergikern. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Leukozytenkonzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen ($n = 54$) und nicht-allergischen ($n = 74$) Probanden. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Zur geschlechtsspezifischen Analyse innerhalb der allergischen Subgruppe wurden, wie in Abbildung 8 dargestellt, Blutproben von 45 allergischen Frauen und 54 allergischen Männern untersucht. Der Mittelwert betrug $4,065 \times 10^6$ Zellen/ml bei den allergischen Frauen und $3,779 \times 10^6$ Zellen/ml bei den allergischen Männern. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen allergischen Frauen und allergischen Männern festgestellt werden.

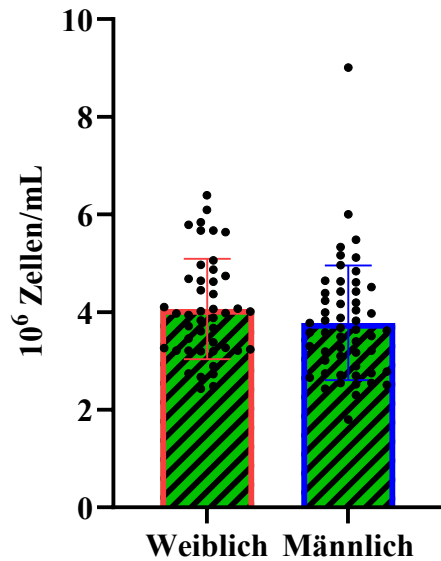


Abbildung 8: Leukozytenzahlen bei allergischen Frauen und Männern. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Leukozytenkonzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen Frauen ($n = 45$) allergischen Männern ($n = 54$). Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.2.1 Unterschiede der PBMC-Zahl zwischen Atopiker*innen und gesunden Blutspender*innen

Im Rahmen der Untersuchung wurden insgesamt 99 allergische Proband*innen und 209 nicht-allergische Proband*innen analysiert. Der in Abbildung 9 dargestellte Mittelwert der peripheren mononukleären Zellen betrug in der allergischen Gruppe $1,482 \times 10^6$ Zellen/ml und in der nicht-allergischen Gruppe $1,494 \times 10^6$ Zellen/ml. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

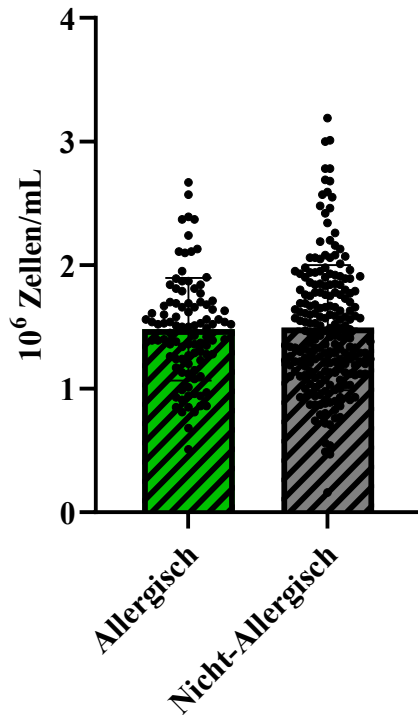


Abbildung 9: PBMC-Zahlen bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PBMC-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen ($n = 99$) und nicht-allergischen ($n = 209$) Proband*innen. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

In der weiblichen Subgruppe wurden Blutproben von 45 Allergikerinnen und 133 nicht-allergischen Frauen untersucht, wie in Abbildung 10 dargestellt. Der Mittelwert betrug $1,522 \times 10^6$ Zellen/ml in der allergischen Gruppe und $1,460 \times 10^6$ Zellen/ml in der nicht-allergischen Gruppe. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Bei den männlichen Probanden wurden Blutproben von 54 Allergikern und 76 nicht-allergischen Männern analysiert, wie in Abbildung 11 gezeigt. Der Mittelwert betrug $1,448 \times 10^6$ Zellen/ml in der allergischen Gruppe und $1,553 \times 10^6$ Zellen/ml in der nicht-allergischen Gruppe. Es konnte auch hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

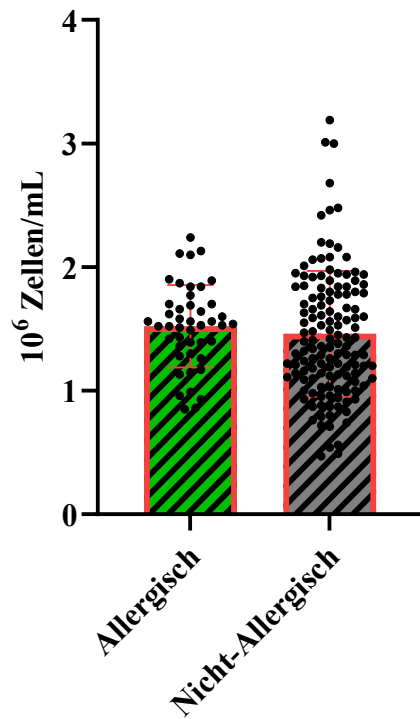


Abbildung 10: PBMC-Zahlen bei Allergikerinnen und Nicht-Allergikerinnen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PBMC-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen ($n = 45$) und nicht-allergischen ($n = 133$) Probandinnen. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

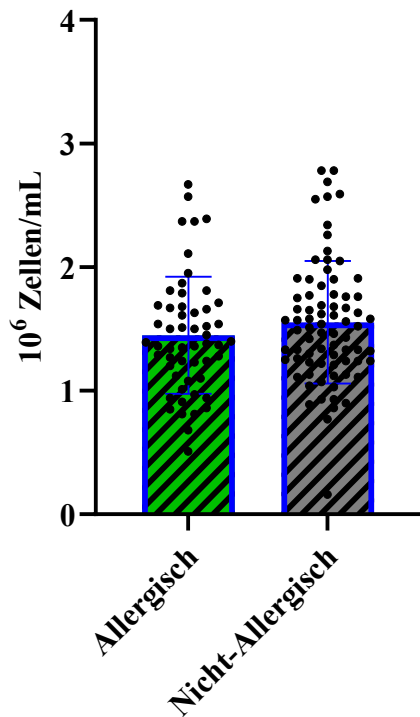


Abbildung 11: PBMC-Zahlen bei Allergikern und Nicht-Allergikern. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PBMC-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen ($n = 54$) und nicht-allergischen ($n = 76$) Probanden. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Für den Vergleich zwischen den Geschlechtern innerhalb der allergischen Subgruppe wurden die Blutproben von 45 allergischen Frauen und 54 allergischen Männern herangezogen. Der Mittelwert betrug $1,522 \times 10^6$ Zellen/ml bei den allergischen Frauen und $1,448 \times 10^6$ Zellen/ml bei den allergischen Männern, wie in Abbildung 12 dargestellt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

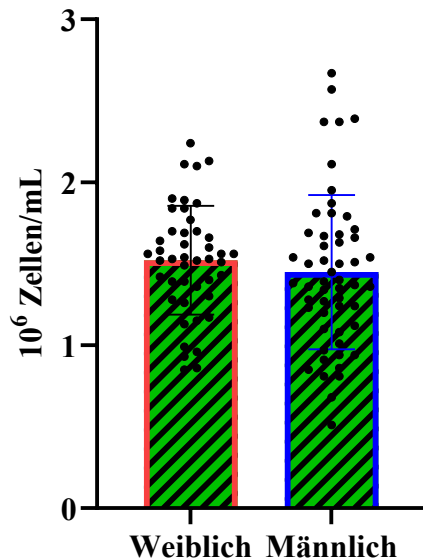


Abbildung 12: PBMC-Zahlen bei allergischen Frauen und Männern. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PBMC-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen Frauen ($n = 45$) allergischen Männern ($n = 54$). Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.2.2 Unterschiede der PMNL-Zahl zwischen Atopiker*innen und gesunden Blutspender*innen

Die in Abbildung 13 dargestellte Gesamtauswertung der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten umfasste 102 Allergiker*innen sowie 212 nicht-allergische Proband*innen. Der Mittelwert der PMNL-Zahl lag in der allergischen Gruppe bei $2,407 \times 10^6$ Zellen/ml, während er in der nicht-allergischen Gruppe $2,341 \times 10^6$ Zellen/ml betrug. Die statistische Auswertung ergab mit einem p -Wert von 0,6944 keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

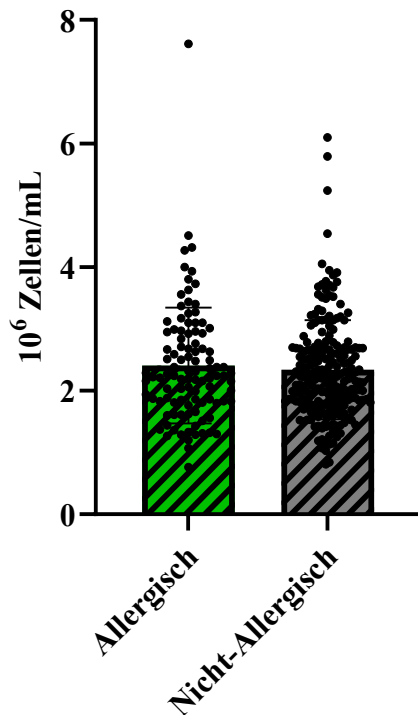


Abbildung 13: PMNL-Zahlen bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PMNL-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen ($n = 102$) und nicht-allergischen ($n = 212$) Proband*innen. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Ergänzend wurde die Anzahl der PMNL geschlechtsdifferenziert analysiert. In der weiblichen Gruppe umfasste die Untersuchung 46 Allergikerinnen und 136 nicht-allergische Frauen, wie in Abbildung 14 dargestellt. Der Mittelwert der PMNL-Zahl lag bei den Allergikerinnen bei $2,537 \times 10^6$ Zellen/ml und bei den nicht-allergischen Frauen bei $2,362 \times 10^6$ Zellen/ml. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bei den männlichen Probanden wurden 56 Allergiker und 76 nicht-allergische Männer untersucht, wie in Abbildung 15 gezeigt. Die Mittelwerte lagen bei $2,300 \times 10^6$ Zellen/ml in der allergischen Gruppe und bei $2,303 \times 10^6$ Zellen/ml in der nicht-allergischen Gruppe. Es konnte auch in dieser Analyse kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

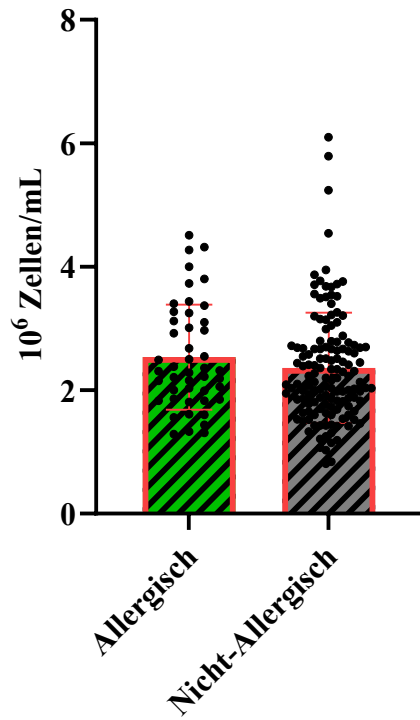


Abbildung 14: PMNL-Zahlen bei Allergikerinnen und Nicht-Allergikerinnen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PMNL-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen ($n = 46$) und nicht-allergischen ($n = 136$) Probandinnen. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

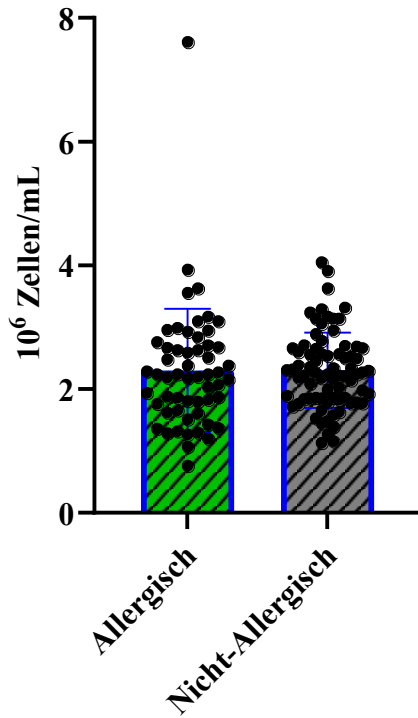


Abbildung 15: PMNL-Zahlen bei Allergikern und Nicht-Allergikern. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PMNL-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen ($n = 56$) und nicht-allergischen ($n = 76$) Probanden. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

In Abbildung 16 ist der direkte Vergleich der PMNL-Zahlen zwischen allergischen Frauen und allergischen Männern dargestellt. In diese Analyse gingen 46 allergische Frauen und 56 allergische Männer ein. Der Mittelwert der PMNL-Zahl betrug $2,537 \times 10^6$ Zellen/ml bei den allergischen Frauen und $2,300 \times 10^6$ Zellen/ml bei den allergischen Männern. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

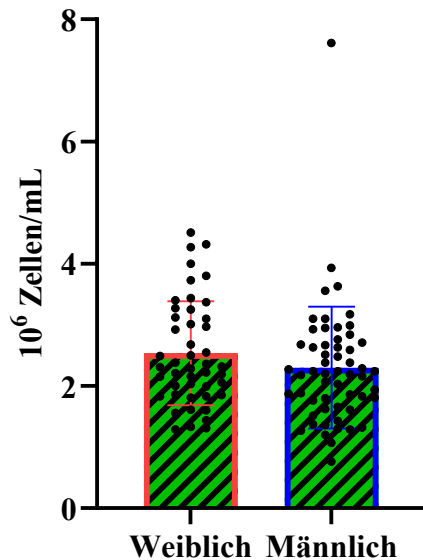


Abbildung 16: PMNL-Zahlen bei allergischen Frauen und Männern. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PMNL-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen Frauen ($n = 46$) und allergischen Männern ($n = 56$). Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.2.3 Unterschiede der eosinophilen Granulozytenzahl zwischen Atopiker*innen und gesunden Blutspender*innen

Die Gesamtauswertung der Zellzahlen eosinophiler Granulozyten ist in Abbildung 17 dargestellt. Untersucht wurden 99 Allergiker*innen und 208 nicht-allergische Proband*innen untersucht. Der Mittelwert betrug in der allergischen Gruppe $0,1832 \times 10^6$ Zellen/ml und in der nicht-allergischen Gruppe $0,1167 \times 10^6$ Zellen/ml. Die statistische Analyse ergab einen p -Wert von $< 0,0001$, womit ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden konnte.

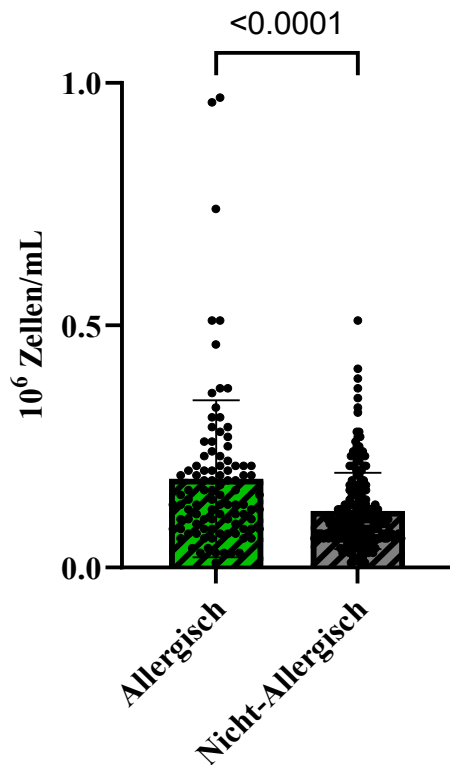


Abbildung 17: Eosinophile Granulozyten-Zahlen bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen ($n = 99$) und nicht-allergischen ($n = 208$) Proband*innen. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen Balken oberhalb der entsprechenden Gruppe gekennzeichnet. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Die geschlechtsdifferenzierte Betrachtung bestätigte dieses Ergebnis. Abbildung 18 zeigt die Auswertung der weiblichen Probandinnen mit 46 Allergikerinnen und 134 nicht-allergischen Frauen. Die Mittelwerte betragen $0,1824 \times 10^6$ Zellen/ml in der allergischen Gruppe und $0,1115 \times 10^6$ Zellen/ml in der nicht-allergischen Gruppe. Der berechnete p-Wert von 0,0010 wies auf einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hin.

In Abbildung 19 ist die entsprechende Analyse der männlichen Gruppe mit 53 Allergikern und 74 nicht-allergischen Männern dargestellt. Die Mittelwerte lagen bei $0,184 \times 10^6$ Zellen/ml in der allergischen Gruppe und $0,1261 \times 10^6$ Zellen/ml in der nicht-allergischen Gruppe. Mit einem p-Wert von 0,0124 konnte auch hier ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

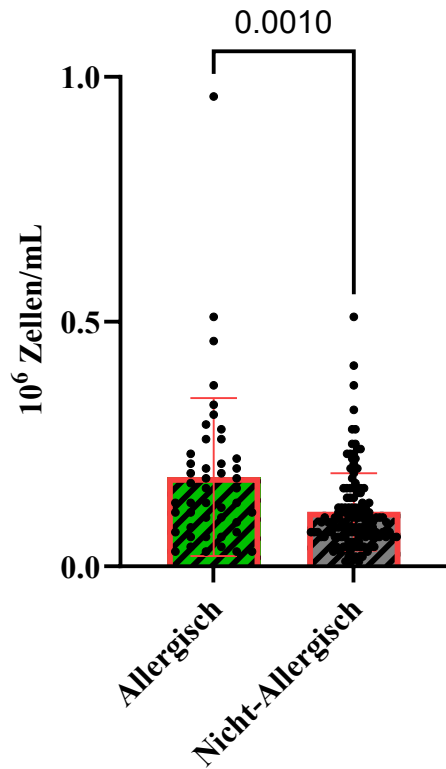


Abbildung 18: Eosinophile Granulozyten-Zahlen bei Allergikerinnen und Nicht-Allergikerinnen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen ($n = 46$) und nicht-allergischen ($n = 134$) Probandinnen. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen Balken oberhalb der entsprechenden Gruppe gekennzeichnet. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

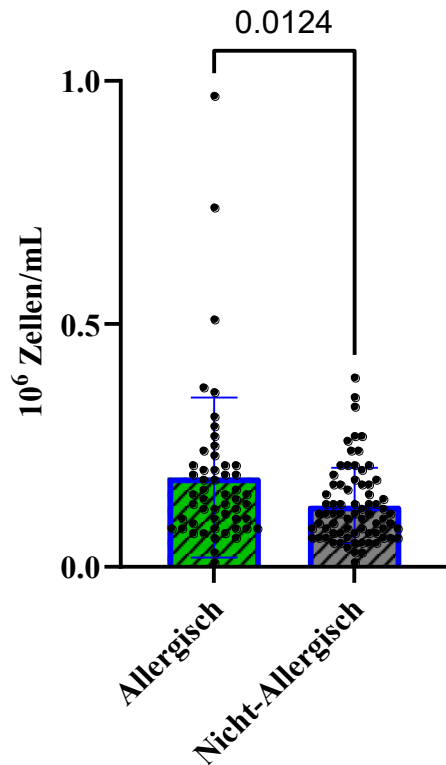


Abbildung 19: Eosinophile Granulozyten-Zahlen bei Allergikern und Nicht-Allergikern. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen ($n = 53$) und nicht-allergischen ($n = 74$) Probanden. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen Balken oberhalb der entsprechenden Gruppe gekennzeichnet. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Für den ergänzenden direkten Vergleich zwischen allergischen Frauen und allergischen Männern wurden, wie in Abbildung 20 dargestellt, 46 allergische Frauen und 53 allergische Männer herangezogen. Der Mittelwert betrug $0,1824 \times 10^6$ Zellen/ml bei den allergischen Frauen und $0,1840 \times 10^6$ Zellen/ml bei den allergischen Männern. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

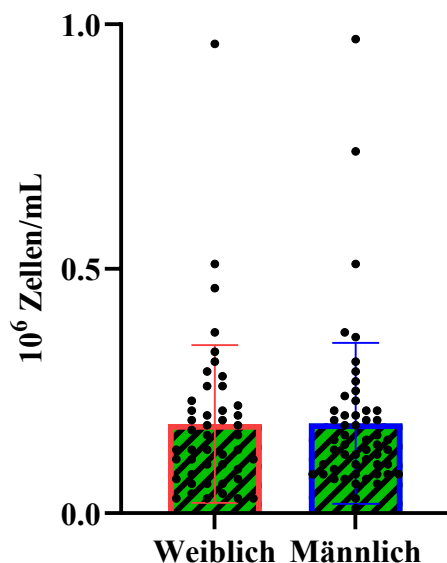


Abbildung 20: Eosinophile Granulozyten-Zahlen bei allergischen Frauen und Männern. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) bei allergischen Frauen ($n = 46$) und allergischen Männern ($n = 53$) Probanden. Die schwarzen Punkte repräsentieren die individuellen Messwerte der untersuchten Personen. Der statistisch Signifikante. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test bei einem Konfidenzniveau von 95 %. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.3 Saisonale Schwankungen der Leukozytenzahlen

Zur Untersuchung möglicher saisonaler Schwankungen in der Leukozytenzahl wurden die Zellzahlen über alle zwölf Monate des Jahres hinweg analysiert. Ziel dieser Auswertung war es, potenzielle Veränderungen zu identifizieren, die durch saisonale Faktoren wie Grippewellen in den Herbst- und Wintermonaten oder pollenbedingte Einflüsse während der Pollensaison verursacht werden könnten. Durch diese Analyse sollte geprüft werden, ob bestimmte Umwelteinflüsse zu temporären Erhöhungen oder Schwankungen der Leukozytenzahl beitragen.

3.3.1 Saisonale Schwankungen der Gesamtzellzahl

Im Zeitraum von Januar 2017 bis November 2023 wurden zur Analyse möglicher saisonaler Schwankungen der Leukozytenzahlen die Zellzahlen der peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) sowie der polymorphkernigen Leukozyten (PMNL) über die jeweiligen 12 Monate hinweg erfasst. Die Anzahl der untersuchten Blutproben schwankte dabei zwischen mindestens 73 im Dezember und maximal 165 im März. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 1328 Blutproben ausgewertet.

Die Mittelwerte der Gesamtleukozytenzahlen lagen im Jahresverlauf zwischen $3,603 \times 10^6$ Zellen/ml im September und $4,217 \times 10^6$ Zellen/ml im Oktober. Die höchsten Werte wurden im Oktober ($4,217 \times 10^6$ Zellen/ml), Juni ($4,041 \times 10^6$ Zellen/ml) und Mai ($4,011 \times 10^6$ Zellen/ml) gemessen. Die niedrigsten Mittelwerte zeigten sich im September ($3,603 \times 10^6$ Zellen/ml), März ($3,709 \times 10^6$ Zellen/ml), Dezember ($3,721 \times 10^6$ Zellen/ml) und Januar ($3,731 \times 10^6$ Zellen/ml), wie in Abbildung 21 dargestellt.

Bei der statistischen Auswertung der Gesamtzellzahlen über die 12 Monate ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch im Rahmen der Testverfahren für Mehrfachvergleiche zeigten sich im paarweisen Vergleich zwischen den einzelnen Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

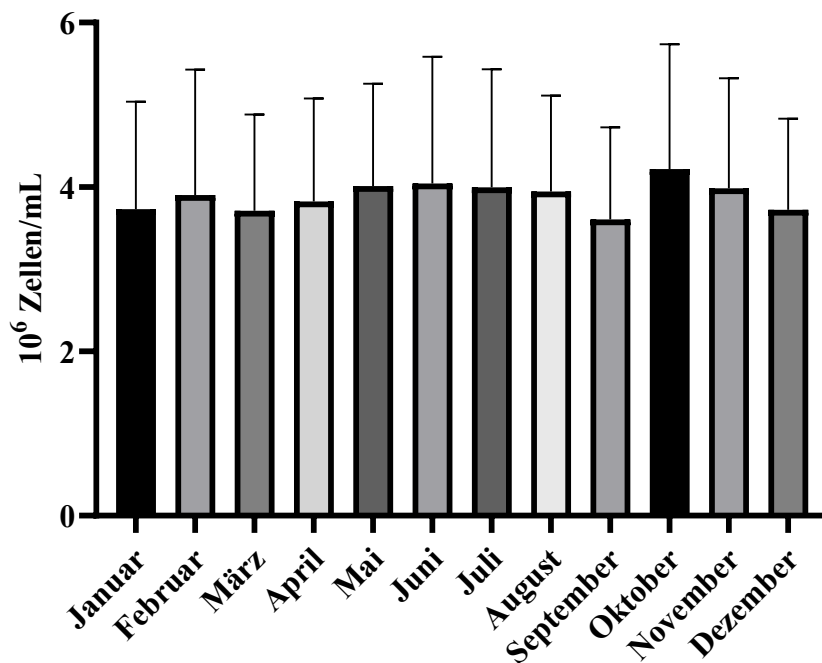


Abbildung 21: Saisonaler Verlauf der Leukozytenzahlen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Leukozytenkonzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen betrug im Januar ($n = 106$), Februar ($n = 140$), März ($n = 165$), April ($n = 106$), Mai ($n = 114$), Juni ($n = 116$), Juli ($n = 95$), August ($n = 104$), September ($n = 86$), Oktober ($n = 98$), November ($n = 125$) und Dezember ($n = 73$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

In Abbildung 22 wurden die Gesamtleukozytenzahlen zusätzlich nach Jahreszeiten zusammengefasst und deskriptiv ausgewertet. Die Einteilung erfolgte in Winter (Dezember bis Februar), Frühling (März bis Mai), Sommer (Juni bis August) und Herbst (September bis

November). Die Stichprobengrößen betragen im Winter $n = 319$, im Frühling $n = 385$, im Sommer $n = 315$ und im Herbst $n = 309$. Die Mittelwerte der Gesamtzellzahlen lagen im Winter bei $3,803 \times 10^6$ Zellen/ml, im Frühling bei $3,830 \times 10^6$ Zellen/ml, im Sommer bei $3,995 \times 10^6$ Zellen/ml und im Herbst bei $3,951 \times 10^6$ Zellen/ml. In der statistischen Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Gesamtleukozytenzahlen zwischen den Jahreszeiten.

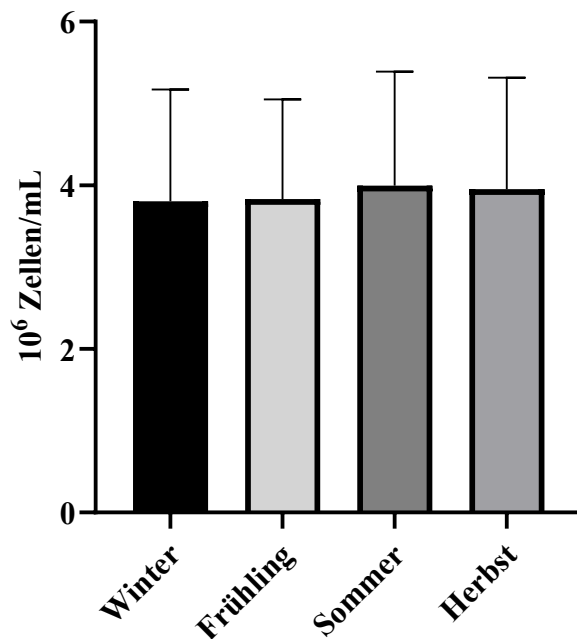


Abbildung 22: Saisonaler Verlauf der Leukozytenzahl. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Leukozytenkonzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Jahreszeiten. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen betrug im Winter ($n = 319$), im Frühling ($n = 385$), im Sommer ($n = 315$) und im Herbst ($n = 309$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.3.2 Saisonale Schwankungen der PBMC

Bei der Auswertung der peripheren mononukleären Blutzellen variierte die Zahl der monatlichen ausgewerteten Proben zwischen 73 im Dezember und 173 im März. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 1394 Blutproben hinsichtlich der Anzahl peripherer mononukleärer Blutzellen untersucht. Die mittlere PBMC-Zahl zeigte im Jahresverlauf leichte Schwankungen, wie in Abbildung 23 dargestellt. Der höchste Mittelwert im Januar mit $1,590 \times 10^6$ Zellen/ml und der niedrigste im September mit $1,374 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen wurde. In den Monaten Februar, Mai, Juni, Oktober und Dezember lagen die Mittelwerte zwischen $1,530 \times 10^6$ und $1,545 \times 10^6$ Zellen/ml, während im März und

November mit $1,466 \times 10^6$ bzw. $1,461 \times 10^6$ Zellen/ml niedrigere Werte beobachtet wurden. Trotz dieser monatlichen Schwankungen ergab die statistische Analyse keinen signifikanten Unterschied in der PBMC-Zahl über die verschiedenen Monate hinweg.

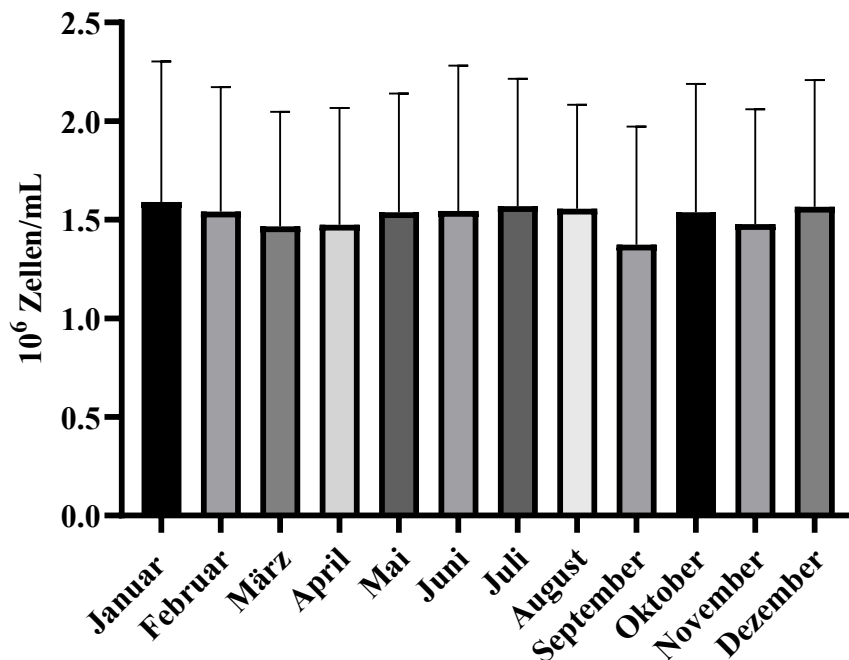


Abbildung 23: Saisonaler Verlauf der PBMC-Zahlen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PBMC-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen betrug im Januar ($n = 115$), Februar ($n = 146$), März ($n = 173$), April ($n = 110$), Mai ($n = 124$), Juni ($n = 118$), Juli ($n = 102$), August ($n = 116$), September ($n = 88$), Oktober ($n = 101$), November ($n = 127$) und Dezember ($n = 74$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Die PBMC-Zellzahlen wurden ebenfalls nach Jahreszeiten zusammengefasst, wie in Abbildung 24 dargestellt. Die Stichprobengrößen betragen im Winter $n = 335$, im Frühling $n = 407$, im Sommer $n = 336$ und im Herbst $n = 316$. Die Mittelwerte der PBMC-Zellzahlen lagen im Winter bei $1,563 \times 10^6$ Zellen/ml, im Frühling bei $1,490 \times 10^6$ Zellen/ml, im Sommer bei $1,556 \times 10^6$ Zellen/ml und im Herbst bei $1,469 \times 10^6$ Zellen/ml. In der statistischen Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied der PBMC-Zellzahlen zwischen den Jahreszeiten.

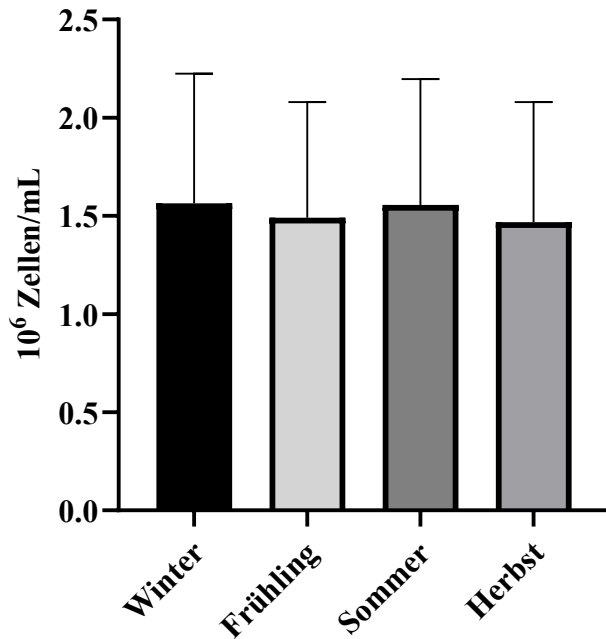


Abbildung 24: Saisonaler Verlauf der PBMC-Zahlen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PBMC-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Jahreszeiten. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen betrug im Winter ($n = 335$), im Frühling ($n = 407$), im Sommer ($n = 336$) und im Herbst ($n = 316$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.3.3 Saisonale Schwankungen der PMNL

Abbildung 25 zeigt den monatlichen Verlauf der PMNL-Zahlen im Beobachtungszeitraum von Januar 2017 bis November 2023 ausgewertet. Die Anzahl der eingeschlossenen Proband*innen variierte dabei zwischen 82 (Dezember) und 182 (März).

Der höchste Mittelwert wurde im Oktober mit $2,599 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen und der niedrigste Mittelwert zeigte sich im Januar mit $2,175 \times 10^6$ Zellen/ml. In den Monaten Mai ($2,503 \times 10^6$ Zellen/ml), Juni ($2,480 \times 10^6$ Zellen/ml) und November ($2,487 \times 10^6$ Zellen/ml) lagen die Werte im oberen Bereich. Vergleichsweise niedrigere Werte wurden im März ($2,234 \times 10^6$ Zellen/ml), September ($2,284 \times 10^6$ Zellen/ml) sowie Dezember ($2,134 \times 10^6$ Zellen/ml) beobachtet.

Die statistische Auswertung ergab mit einem p -Wert von 0,0366 einen signifikanten Unterschied der PMNL-Zahlen zwischen den einzelnen Monaten. Dies deutet auf einen möglichen saisonalen Einfluss hin, mit einem Anstieg der Zellzahlen in den Herbstmonaten Oktober und November sowie im späten Frühling und frühen Sommer, insbesondere im Mai und Juni. Demgegenüber zeigten sich die niedrigsten Werte in den Wintermonaten Dezember und Januar.

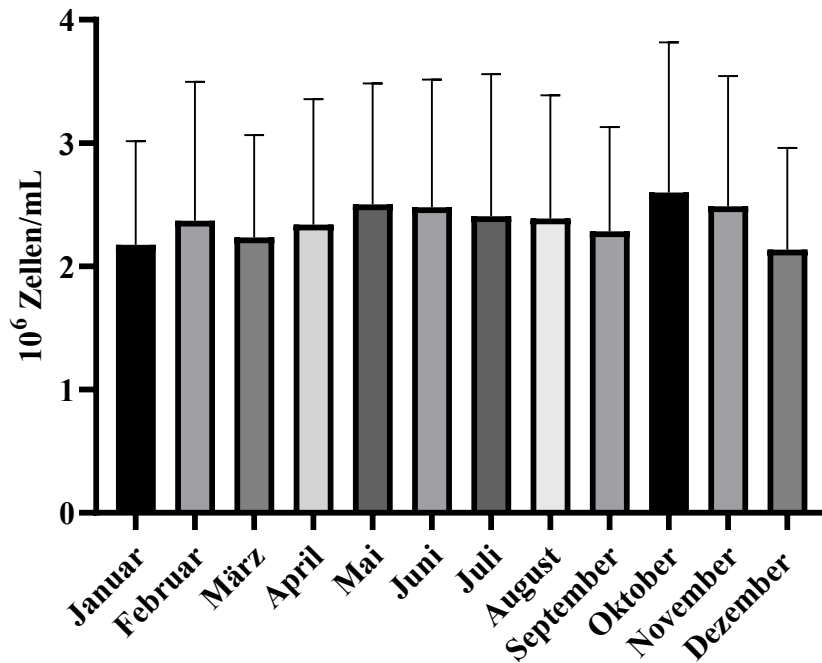


Abbildung 25: Saisonaler Verlauf der PMNL-Zahlen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PMNL-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen betrug im Januar ($n = 122$), Februar ($n = 148$), März ($n = 182$), April ($n = 134$), Mai ($n = 127$), Juni ($n = 130$), Juli ($n = 116$), August ($n = 128$), September ($n = 122$), Oktober ($n = 142$), November ($n = 150$) und Dezember ($n = 82$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Auch die PMNL-Zellzahlen wurden nach Jahreszeiten zusammengefasst, wie in Abbildung 25 dargestellt. Die Stichprobengrößen betragen im Winter $n = 352$, im Frühling $n = 443$, im Sommer $n = 374$ und im Herbst $n = 414$. Die Mittelwerte der PMNL-Zellzahlen lagen im Winter bei $2,248 \times 10^6$ Zellen/ml, im Frühling bei $2,343 \times 10^6$ Zellen/ml, im Sommer bei $2,426 \times 10^6$ Zellen/ml und im Herbst bei $2,466 \times 10^6$ Zellen/ml. In der statistischen Auswertung zeigten sich signifikant höhere PMNL-Zellzahlen im Herbst im Vergleich zum Winter ($p = 0,0139$).

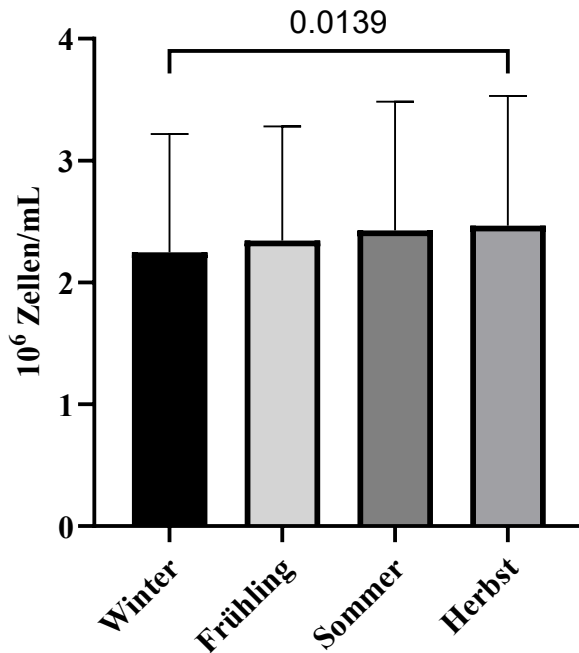


Abbildung 26: Saisonaler Verlauf der PMNL-Zahlen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PMNL-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Jahreszeiten. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen betrug im Winter ($n = 352$), im Frühling ($n = 443$), im Sommer ($n = 374$) und im Herbst ($n = 414$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.3.4 Saisonale Schwankungen der eosinophilen Granulozyten

Die Anzahl der untersuchten Proband*innen bei den eosinophilen Granulozyten variierte zwischen mindestens 72 im Dezember und maximal 165 im März. Der höchste Wert wurde im Oktober mit $0,1478 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen, gefolgt von Juni ($0,1536 \times 10^6$ Zellen/ml), Mai ($0,1457 \times 10^6$ Zellen/ml), August ($0,1450 \times 10^6$ Zellen/ml) und November ($0,1432 \times 10^6$ Zellen/ml). Die niedrigsten Mittelwerte traten im März ($0,1198 \times 10^6$ Zellen/ml) und Dezember ($0,1239 \times 10^6$ Zellen/ml) auf, wie in Abbildung 27 dargestellt.

Die statistische Auswertung ergab einen p -Wert von 0,0357, womit ein signifikanter Unterschied der Anzahl der eosinophilen Granulozyten zwischen den einzelnen Monaten nachgewiesen wurde. Diese Ergebnisse deuten auf einen potenziellen saisonalen Einfluss hin, mit leicht erhöhten Werten im Spätfrühling, Sommer und Herbst sowie einem Rückgang in den Wintermonaten.

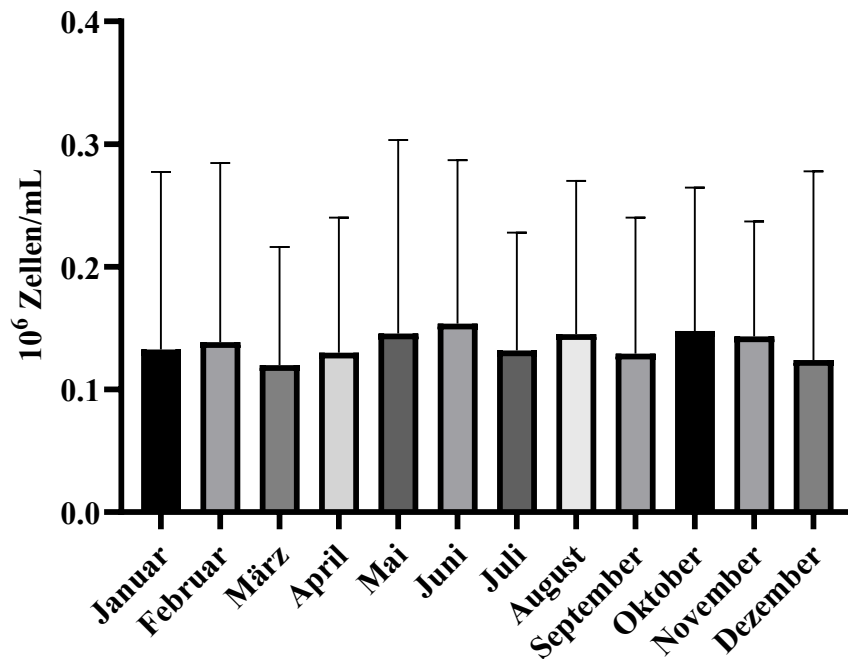


Abbildung 27: Saisonaler Verlauf der eosinophilen Granulozyten. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen betrug im Januar ($n = 110$), Februar ($n = 126$), März ($n = 165$), April ($n = 134$), Mai ($n = 125$), Juni ($n = 128$), Juli ($n = 110$), August ($n = 109$), September ($n = 111$), Oktober ($n = 136$), November ($n = 144$) und Dezember ($n = 72$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

In Abbildung 28 wurden die Zellzahlen der eosinophilen Granulozyten nach Jahreszeiten zusammengefasst. Die Stichprobengrößen betragen im Winter $n = 308$, im Frühling $n = 424$, im Sommer $n = 347$ und im Herbst $n = 391$. Die Mittelwerte der Eosinophilen-Zellzahlen lagen im Winter bei $0,1330 \times 10^6$ Zellen/ml, im Frühling bei $0,1307 \times 10^6$ Zellen/ml, im Sommer bei $0,1440 \times 10^6$ Zellen/ml und im Herbst bei $0,1408 \times 10^6$ Zellen/ml. In der statistischen Auswertung konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Eosinophilen-Zellzahlen waren im Sommer signifikant höher als im Winter ($p = 0,0269$). Im Herbst lagen die Werte ebenfalls höher als im Winter, erreichten mit einem p -Wert von $0,0884$ jedoch keine statistische Signifikanz.

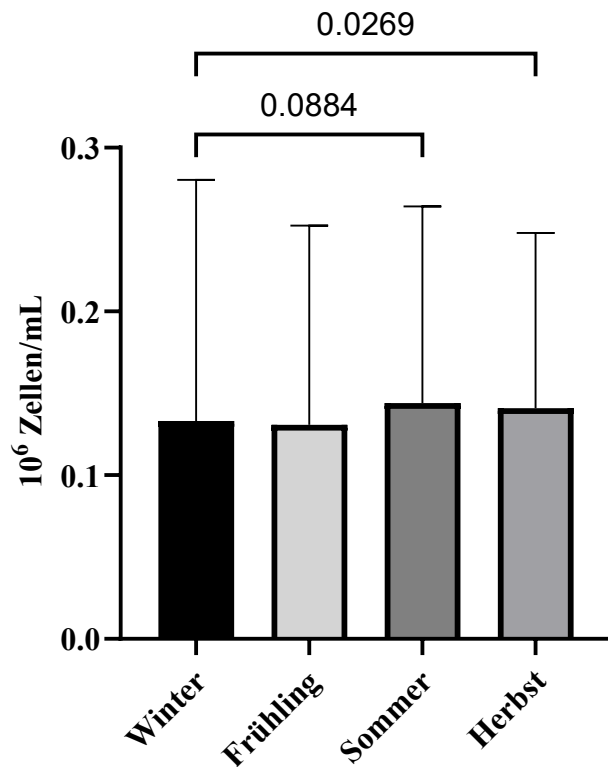


Abbildung 28: Saisonaler Verlauf der eosinophilen Granulozyten. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Jahreszeiten. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen betrug im Winter ($n = 308$), im Frühling ($n = 424$), im Sommer ($n = 347$) und im Herbst ($n = 391$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.4 Saisonale Schwankungen der Leukozytenzahlen bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen

Ähnlich wie in der vorausgegangenen Auswertung lag auch in dieser Analyse der Fokus darauf, potenzielle saisonale Schwankungen in den Leukozytenzahlen zu identifizieren. Zusätzlich wurde hier jedoch eine Differenzierung zwischen Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen vorgenommen, um zu untersuchen, ob der Atopiestatus einen Einfluss auf den jahreszeitlichen Verlauf der Leukozytenzahlen hat. Ziel war es, herauszufinden, ob sich saisonale Muster in Abhängigkeit von einer bestehenden allergischen Sensibilisierung unterscheiden und ob allergische Proband*innen im Jahresverlauf veränderte Zellzahlverläufe zeigen. Analysiert wurden dabei die Werte für periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC), polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMNL) und eosinophile Granulozyten aus dem Zeitraum von Januar 2017 bis November 2023.

3.4.1 Saisonale Schwankungen der Gesamtleukozytenzahl bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen

Die monatlich erfassten Mittelwerte der Gesamtzellzahlen basierten auf unterschiedlichen Stichprobengrößen, wie in Abbildung 29 dargestellt. In der Gruppe der Allergiker*innen lag die Teilnehmerzahl zwischen 23 (September) und 54 (Februar), bei den Nicht-Allergiker*innen zwischen 47 (Dezember) und 113 (März).

Die Mittelwerte der Gesamtzellzahlen bei Allergiker*innen schwankten im Jahresverlauf zwischen $3,653 \times 10^6$ Zellen/ml im September und $4,238 \times 10^6$ Zellen/ml im Oktober. Bei den Nicht-Allergiker*innen wurde der niedrigste Mittelwert ebenfalls im September mit $3,585 \times 10^6$ Zellen/ml beobachtet und der höchste Wert ebenfalls im Oktober mit $4,207 \times 10^6$ Zellen/ml.

Insgesamt lässt sich erkennen, dass beide Gruppen im September die niedrigsten Zellzahlen aufwiesen, während die höchsten Werte in beiden Gruppen im Folgemonat Oktober gemessen wurden. In der statistischen Auswertung wurden mehrere Einflussfaktoren berücksichtigt. Zum einen wurde der Zeitfaktor analysiert, der die Veränderungen der Zellzahlen im Verlauf der zwölf Monate beschreibt. Darüber hinaus wurde der Gruppenfaktor untersucht, der die Unterschiede in den Zellzahlen zwischen der Gruppe der Allergiker*innen und der Gruppe der Nicht-Allergiker*innen erfasst. Zusätzlich wurde die Interaktion geprüft, die Auskunft darüber gibt, ob sich die beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf unterschiedlich verhalten. Der p-Wert für den Zeitfaktor betrug 0,1632, für den Gruppenfaktor 0,8454 und für die Interaktion 0,8886. Das anschließende Testverfahren für Mehrfachvergleiche ergab, dass sich die Mittelwerte der Gesamtzellzahlen im August zwischen Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen signifikant unterschieden. Dabei wiesen die Nicht-Allergiker*innen signifikant höhere Werte auf ($p = 0,0357$).

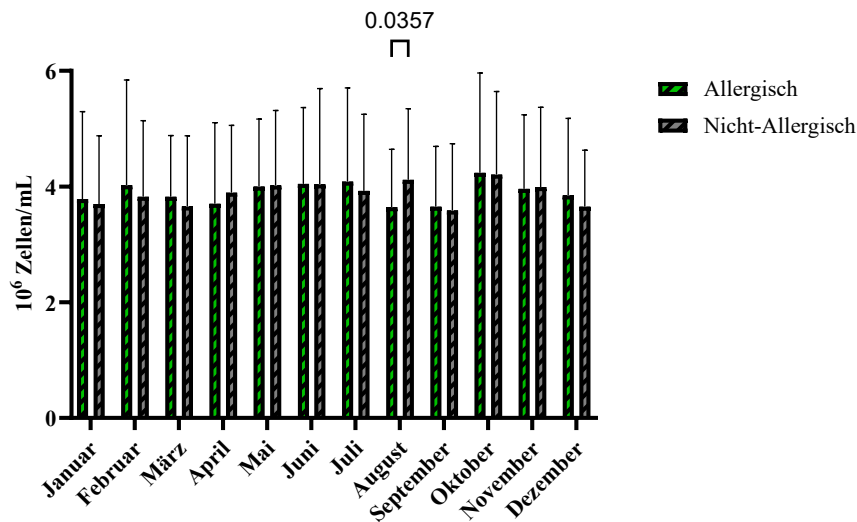


Abbildung 29: Saisonaler Verlauf der Leukozytenzahlen bei allergischen und nicht-allergischen Proband*innen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Leukozytenkonzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Messzeitpunkten für allergische und nicht-allergische Proband*innen. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen in der allergischen Gruppe betrug im Januar ($n = 40$), Februar ($n = 54$), März ($n = 52$), April ($n = 38$), Mai ($n = 41$), Juni ($n = 39$), Juli ($n = 31$), August ($n = 38$), September ($n = 23$), Oktober ($n = 30$), November ($n = 40$) und Dezember ($n = 26$). In der nicht-allergischen Gruppe betrug die Anzahl der untersuchten Proband*innen im Januar ($n = 66$), Februar ($n = 86$), März ($n = 113$), April ($n = 68$), Mai ($n = 73$), Juni ($n = 77$), Juli ($n = 62$), August ($n = 66$), September ($n = 63$), Oktober ($n = 68$), November ($n = 85$) und Dezember ($n = 47$). Die statistische Analyse erfolgte mittels Mixed-effects Model mit Geisser-Greenhouse-Korrektur. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Tukey-Test mit individueller Varianzberechnung für jeden Vergleich angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Wie in Abbildung 30 dargestellt, wurden die monatlichen Daten zusätzlich zu saisonalen Gruppen zusammengefasst. Dabei wurde Winter als Dezember bis Februar, Frühling als März bis Mai, Sommer als Juni bis August und Herbst als September bis November definiert. In der Gruppe der Allergiker*innen wurde die geringste Zahl an Spender*innen im Herbst mit $n = 93$ erfasst, während im Frühling mit $n = 131$ die höchste Zahl an Spender*innen vorlag. In der Gruppe der Nicht-Allergiker*innen lagen die Stichprobengrößen zwischen $n = 199$ und $n = 254$.

Die saisonal zusammengefassten Mittelwerte der Gesamtzellzahlen in der Gruppe der Allergiker*innen lagen zwischen $3,844 \times 10^6$ Zellen/ml und $3,974 \times 10^6$ Zellen/ml. In der Gruppe der Nicht-Allergiker*innen zeigten sich Mittelwerte zwischen $3,741 \times 10^6$ Zellen/ml und $4,029 \times 10^6$ Zellen/ml.

Weder zwischen den Jahreszeiten noch zwischen Allergikerinnen und Nicht-Allergikerinnen innerhalb der einzelnen Jahreszeiten zeigten sich signifikante Unterschiede. Auch in den Mehrfachvergleichen konnten keine statistisch signifikanten Effekte festgestellt werden. Der

größte Unterschied wurde zwischen Winter und Sommer in der Gruppe der Nicht-Allergiker*innen beobachtet, erreichte mit einem p-Wert von 0,1357 jedoch keine statistische Signifikanz.

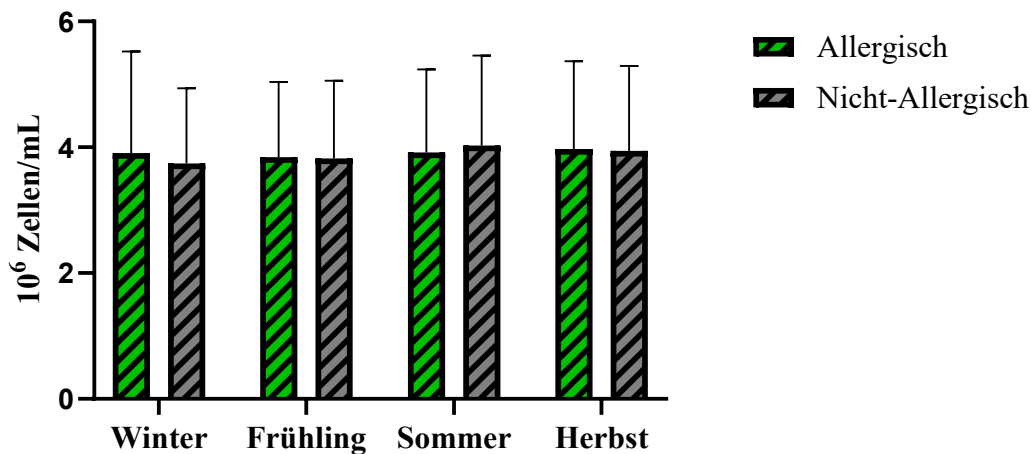


Abbildung 30: Saisonaler Verlauf der Leukozytenzahlen bei allergischen und nicht-allergischen Proband*innen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Leukozytenkonzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Jahreszeiten für allergische und nicht-allergische Proband*innen. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen in der allergischen Gruppe betrug im Winter ($n = 120$), im Frühling ($n = 131$), im Sommer ($n = 108$) und im Herbst ($n = 93$). In der nicht-allergischen Gruppe betrug die Anzahl der untersuchten Proband*innen im Winter ($n = 199$), im Frühling ($n = 254$), im Sommer ($n = 205$) und im Herbst ($n = 216$). Die statistische Analyse erfolgte mittels Mixed-effects Model mit Geisser-Greenhouse-Korrektur. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Tukey-Test mit individueller Varianzberechnung für jeden Vergleich angewendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.4.2 Saisonale Schwankungen der PBMC bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen

Abbildung 31 zeigt den monatlichen Verlauf der peripheren mononukleären Blutzellen in den beiden Gruppen. Die Stichprobengröße in der Gruppe der Allergiker*innen lag zwischen mindestens 26 im Dezember und maximal 56 im Februar. Bei den Nicht-Allergiker*innen lag die Zahl der Proband*innen zwischen 48 im Dezember und erreichte ihr Maximum mit 118 im März.

Die Mittelwerte der PBMC bei Atopiker*innen schwankten im Jahresverlauf zwischen $1,310 \times 10^6$ Zellen/ml im September und $1,664 \times 10^6$ Zellen/ml im Dezember. Höhere Werte traten zusätzlich im Juli ($1,622 \times 10^6$ Zellen/ml) und Juni ($1,517 \times 10^6$ Zellen/ml) auf. Auch bei den Nicht-Allergiker*innen wurde der niedrigste Mittelwert im September mit $1,398 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen, während der höchste Wert im Januar mit $1,615 \times 10^6$ Zellen/ml vorlag. Es ist zu beobachten, dass in beiden Gruppen die niedrigsten Werte im September

erreicht werden und das Maximum in den Wintermonaten Dezember (bei den Allergiker*innen) beziehungsweise Januar (bei den nicht-allergischen Proband*innen).

Die statistische Auswertung ergab einen p-Wert von 0,4596 für den Zeitfaktor, für den Gruppenfaktor einen p-Wert von 0,8228 und für die Interaktion zwischen den zwei Gruppen in zeitlichen Verlauf einen p-Wert von 0,8435. Im Testverfahren für Mehrfachvergleiche, ließ sich für keinen der untersuchten Monate ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Somit konnte auch bei den PBMC weder gruppenbezogene noch saisonal bedingte Unterschiede festgestellt werden.

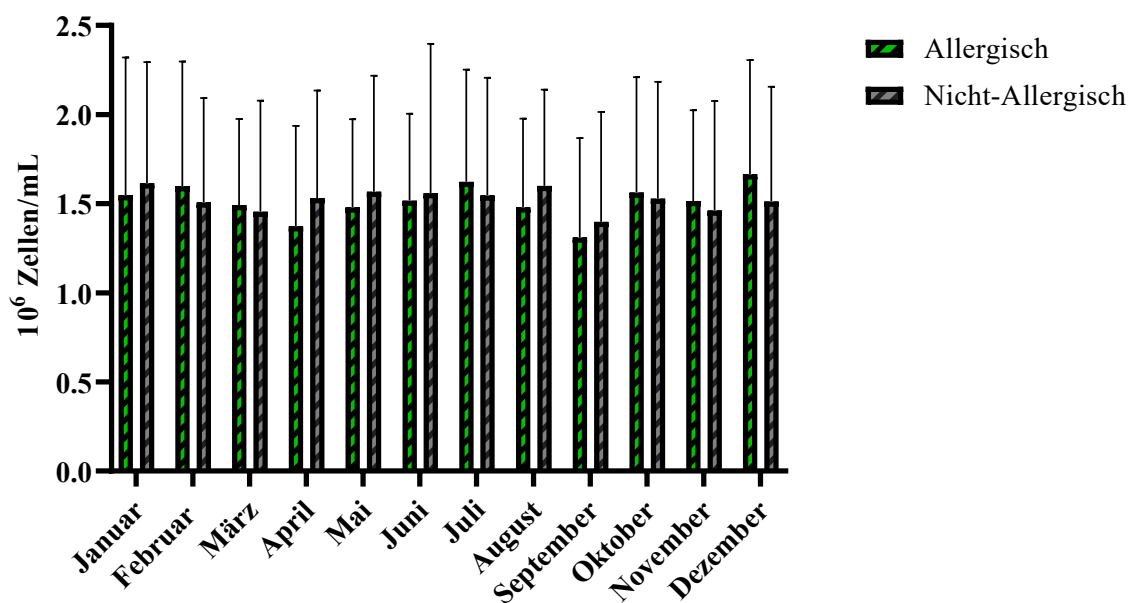


Abbildung 31: Saisonalen Verlauf der PBMC-Zahlen bei allergischen und nicht-allergischen Proband*innen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PBMC-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Messzeitpunkten für allergische und nicht-allergische Proband*innen. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen in der allergischen Gruppe betrug im Januar ($n = 42$), Februar ($n = 56$), März ($n = 55$), April ($n = 39$), Mai ($n = 42$), Juni ($n = 40$), Juli ($n = 33$), August ($n = 42$), September ($n = 24$), Oktober ($n = 31$), November ($n = 40$) und Dezember ($n = 26$). In der nicht-allergischen Gruppe betrug die Anzahl der untersuchten Proband*innen im Januar ($n = 73$), Februar ($n = 90$), März ($n = 118$), April ($n = 71$), Mai ($n = 82$), Juni ($n = 78$), Juli ($n = 67$), August ($n = 74$), September ($n = 64$), Oktober ($n = 70$), November ($n = 87$) und Dezember ($n = 48$). Die statistische Analyse erfolgte mittels Mixed-effects Model mit Geisser-Greenhouse-Korrektur. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Tukey-Test mit individueller Varianzberechnung für jeden Vergleich angewendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Die monatlich erhobenen Daten der peripheren mononukleären Blutzellen wurden zusätzlich zu saisonalen Gruppen zusammengefasst. In der Gruppe der Allergiker*innen wurde die größte Stichprobe im Frühling mit $n = 136$ (März bis Mai) und die kleinste im Herbst mit $n = 95$ (September bis November) erfasst. In der Gruppe der Nicht-Allergiker*innen lag die

größte Stichprobe ebenfalls im Frühling mit $n = 271$ vor, während die kleinste Stichprobe im Winter mit $n = 211$ beobachtet wurde. Die grafische Darstellung der saisonalen Verteilung ist in Abbildung 32 gezeigt.

Die saisonal zusammengefassten Mittelwerte der PBMC in der Gruppe der Allergiker*innen reichten von $1,454 \times 10^6$ Zellen/ml im Frühling bis $1,595 \times 10^6$ Zellen/ml im Winter (Dezember bis Februar). In der Gruppe der Nicht-Allergiker*innen lagen die Mittelwerte zwischen $1,464 \times 10^6$ Zellen/ml im Herbst und $1,569 \times 10^6$ Zellen/ml im Sommer. Insgesamt zeigten sich in beiden Gruppen nur geringe saisonale Schwankungen der mittleren Zellzahlen.

Zwischen den Jahreszeiten sowie zwischen Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen innerhalb der einzelnen Jahreszeiten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Auch in den Mehrfachvergleichen konnten keine statistisch signifikanten Effekte festgestellt werden. Somit ergaben sich für die PBMC weder gruppenbezogene noch saisonal bedingte Unterschiede.

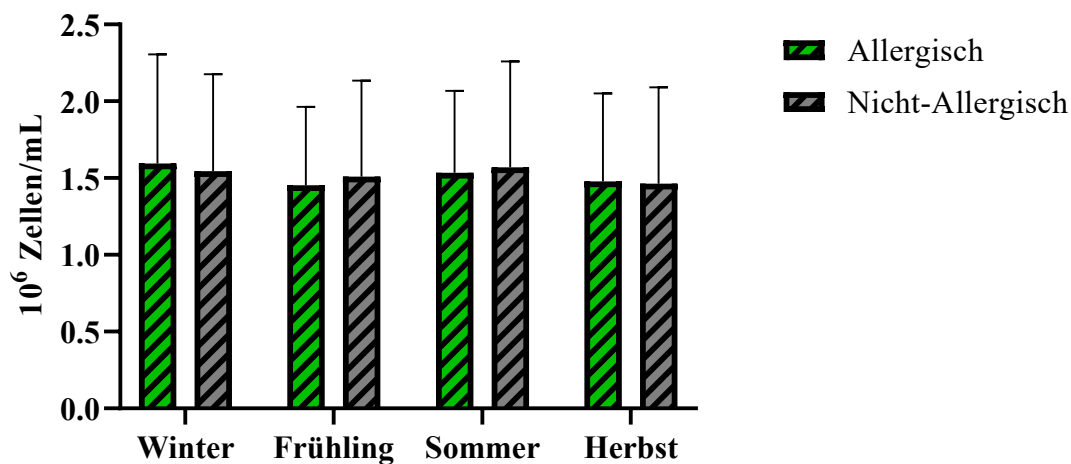


Abbildung 32: Saisonaler Verlauf der PBMC bei allergischen und nicht-allergischen Proband*innen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PBMC-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Jahreszeiten für allergische und nicht-allergische Proband*innen. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen in der allergischen Gruppe betrug im Winter ($n = 124$), im Frühling ($n = 136$), im Sommer ($n = 115$) und im Herbst ($n = 95$). In der nicht-allergischen Gruppe betrug die Anzahl der untersuchten Proband*innen im Winter ($n = 211$), im Frühling ($n = 271$), im Sommer ($n = 219$) und im Herbst ($n = 221$). Die statistische Analyse erfolgte mittels Mixed-effects Model mit Geisser-Greenhouse-Korrektur. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Tukey-Test mit individueller Varianzberechnung für jeden Vergleich angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.4.3 Saisonale Schwankungen der PMNL bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen

In der Gruppe der Allergiker*innen lag die Teilnehmerzahl zwischen 29 (Dezember) und 61 (März), in der Gruppe der Nicht-Allergiker*innen zwischen 53 (Dezember) und 121 (März). Die entsprechenden Monatsverläufe sind in Abbildung 33 dargestellt.

Bei den Allergiker*innen lagen die PMNL-Mittelwerte zwischen $2,117 \times 10^6$ Zellen/ml im Dezember und $2,572 \times 10^6$ Zellen/ml im Oktober. Vergleichsweise hohe Werte wurden auch im Mai ($2,511 \times 10^6$ Zellen/ml), September ($2,509 \times 10^6$ Zellen/ml) und Juli ($2,477 \times 10^6$ Zellen/ml) beobachtet. In der Gruppe der Nicht-Allergiker*innen schwankten die PMNL-Zahlen zwischen $2,088 \times 10^6$ Zellen/ml im Januar und $2,615 \times 10^6$ Zellen/ml im Oktober. Weitere hohe Mittelwerte traten im November ($2,505 \times 10^6$ Zellen/ml), Mai ($2,499 \times 10^6$ Zellen/ml) und Juni ($2,482 \times 10^6$ Zellen/ml) auf. Der niedrigste Wert bei den Nicht-Allergiker*innen wurde im September mit $2,174 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen.

Die statistische Auswertung ergab für den Zeitfaktor einen p-Wert von 0,0326 und somit einen signifikanten Unterschied im saisonalen Verlauf. Der Gruppenfaktor ergab einen p-Wert von 0,3404 und die der Faktor für die Interaktion einen p-Wert von 0,9162, womit beide Faktoren keine statistische Signifikanz zeigen. Auch das anschließende Testverfahren für Mehrfachvergleiche, bei dem untersucht wurde, ob es in den einzelnen Monaten signifikante Unterschiede zwischen Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen gibt, ergab für keinen der Monate eine statistisch signifikante Differenz. Die adjustierten p-Werte lagen durchgehend oberhalb der Signifikanzschwelle (alle $p > 0,9$). In beiden Gruppen konnte ein jahreszeitlicher Verlauf der PMNL-Zahlen festgestellt werden, mit einem Anstieg der Zellzahlen in den Herbstmonaten (Oktober, November) und einem Rückgang in den Wintermonaten (Januar, Dezember). Ein signifikanter Unterschied zwischen Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

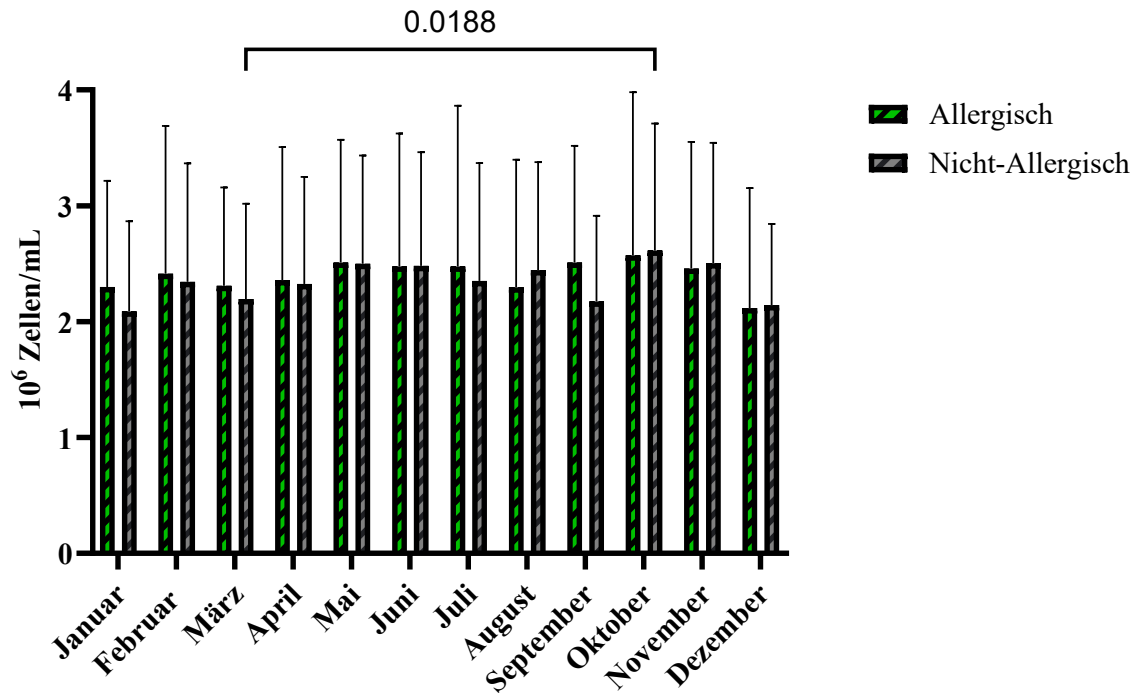


Abbildung 33: Saisonaler Verlauf der PMNL-Zahlen bei allergischen und nicht-allergischen Proband*innen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PMNL-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Messzeitpunkten für allergische und nicht-allergische Proband*innen. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen in der allergischen Gruppe betrug im Januar ($n = 50$), Februar ($n = 58$), März ($n = 61$), April ($n = 55$), Mai ($n = 48$), Juni ($n = 43$), Juli ($n = 36$), August ($n = 50$), September ($n = 40$), Oktober ($n = 53$), November ($n = 55$) und Dezember ($n = 29$). In der nicht-allergischen Gruppe betrug die Anzahl der untersuchten Proband*innen im Januar ($n = 72$), Februar ($n = 90$), März ($n = 121$), April ($n = 79$), Mai ($n = 79$), Juni ($n = 87$), Juli ($n = 78$), August ($n = 78$), September ($n = 82$), Oktober ($n = 89$), November ($n = 95$) und Dezember ($n = 53$). Die statistische Analyse erfolgte mittels Mixed-effects Model mit Geisser-Greenhouse-Korrektur. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Tukey-Test mit individueller Varianzberechnung für jeden Vergleich angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Auch die monatlich erhobenen Daten der polymorphkernigen Leukozyten wurden zusätzlich zu saisonalen Gruppen zusammengefasst. In der Gruppe der Allergiker*innen wurde die größte Stichprobe im Frühling mit $n = 164$ erfasst, während die kleinste Stichprobe im Sommer mit $n = 129$ vorlag. In der Gruppe der Nicht-Allergiker*innen lag die größte Stichprobe ebenfalls im Frühling mit $n = 279$ vor, während die kleinste Stichprobe im Winter mit $n = 215$ beobachtet wurde.

Die saisonal zusammengefassten Mittelwerte der PMNL lagen bei den Allergiker*innen zwischen $2,309 \times 10^6$ Zellen/ml im Winter und $2,512 \times 10^6$ Zellen/ml im Herbst, während sie bei den Nicht-Allergiker*innen von $2,209 \times 10^6$ Zellen/ml im Winter bis $2,440 \times 10^6$ Zellen/ml im Herbst reichten, wie in Abbildung 34 dargestellt.

Über die Jahreszeiten hinweg zeigte sich ein signifikanter Zeiteffekt mit einem p-Wert von 0,0289. Für den Gruppenfaktor sowie für die Interaktion zwischen Zeit und Gruppe ergaben sich keine signifikanten Effekte. In den Mehrfachvergleichen zeigte sich in der Gruppe der Nicht-Allergiker*innen ein signifikanter Unterschied zwischen Winter und Herbst ($p = 0,0214$). Der Vergleich zwischen Winter und Sommer ergab einen p-Wert von 0,0643 und erreichte damit keine statistische Signifikanz.

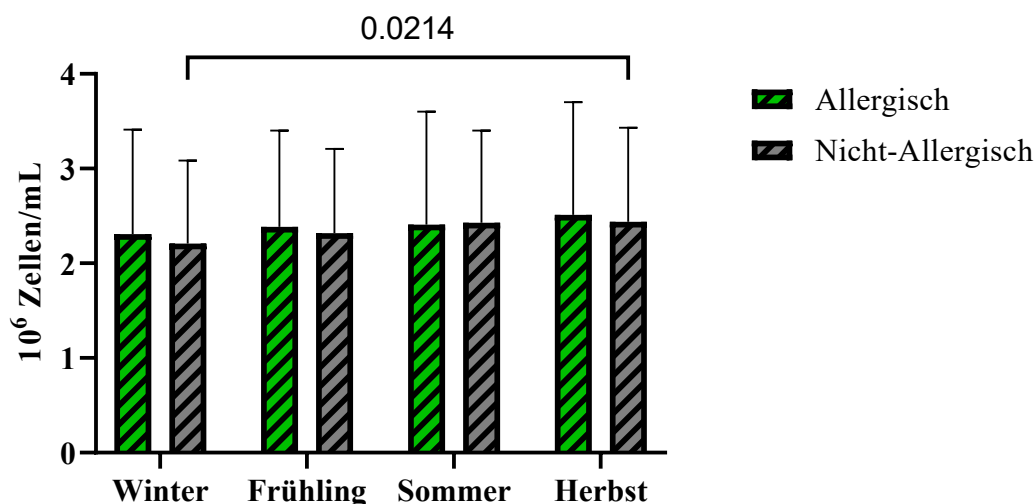


Abbildung 34: Saisonaler Verlauf der PMNL bei allergischen und nicht-allergischen Proband*innen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PMNL-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Jahreszeiten für allergische und nicht-allergische Proband*innen. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen in der allergischen Gruppe betrug im Winter ($n = 137$), im Frühling ($n = 164$), im Sommer ($n = 129$) und im Herbst ($n = 148$). In der nicht-allergischen Gruppe betrug die Anzahl der untersuchten Proband*innen im Winter ($n = 215$), im Frühling ($n = 279$), im Sommer ($n = 243$) und im Herbst ($n = 266$). Die statistische Analyse erfolgte mittels Mixed-effects Model mit Geisser-Greenhouse-Korrektur. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Tukey-Test mit individueller Varianzberechnung für jeden Vergleich angewendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.4.4 Saisonale Schwankungen der eosinophilen Granulozyten bei Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen

Die Analyse der eosinophilen Granulozyten basierte ebenfalls auf monatlich erhobenen Mittelwerten. In der Gruppe der Allergiker*innen lagen die Stichprobengrößen zwischen 24 Proband*innen im Dezember und 56 im März. Bei den Nicht-Allergiker*innen reichten die Teilnehmerzahlen von 48 im Dezember bis 109 im März. Eine grafische Übersicht der monatlichen Verteilung ist in Abbildung 35 dargestellt.

Die Mittelwerte der eosinophilen Granulozyten bei Allergiker*innen befanden sich im Jahresverlauf zwischen $0,142 \times 10^6$ Zellen/ml im Juli und $0,209 \times 10^6$ Zellen/ml im Oktober.

In der Gruppe der Nicht-Allergikerinnen lagen die Mittelwerte zwischen $0,096 \times 10^6$ Zellen/ml (März) und $0,127 \times 10^6$ Zellen/ml (Juli). Insgesamt war die Zellzahl der eosinophilen Granulozyten bei Allergiker*innen durchgehend höher als bei Nicht-Allergiker*innen.

Bei der statistischen Analyse wurden auch hier die drei Faktoren bestehend aus Zeit, Gruppe und Interaktion untersucht. Der Gruppenfaktor ergab einen p-Wert von $p < 0,0001$, was auf einen stark signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hindeutet. Dahingegen konnten für den Zeitfaktor ($p = 0,3348$) sowie den Faktor für die Interaktion zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf ($p = 0,3791$) keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Das durchgeführte Testverfahren für Mehrfachvergleiche ergab in den Monaten Januar (0,0380), Februar (0,0278), März ($p = 0,0002$), Mai (0,0448), Juni ($p = 0,0054$), August (0,0151), September (0,0034), Oktober ($p = < 0,0001$) und November ($p = 0,0010$) statistisch signifikant höhere Werte bei den Allergiker*innen im Vergleich zu den Nicht-Allergiker*innen.

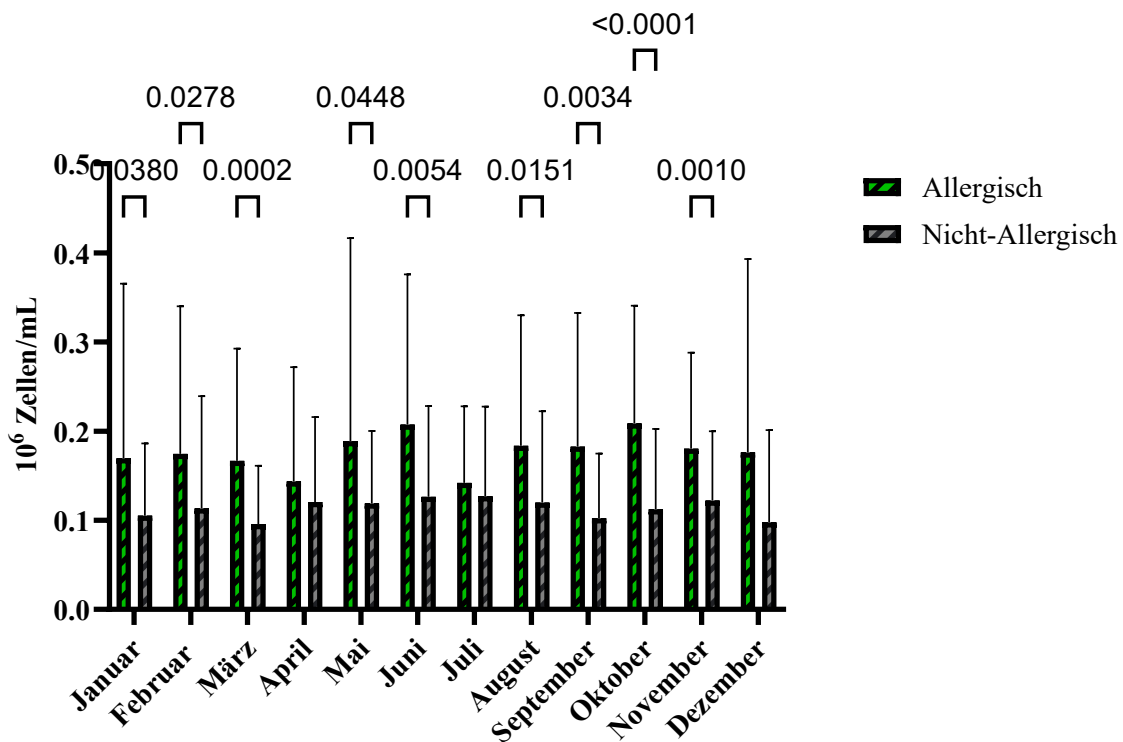


Abbildung 35: Saisonaler Verlauf der eosinophilen Granulozyten bei allergischen und nicht-allergischen Proband*innen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Messzeitpunkten für allergische und nicht-allergische Proband*innen. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen in der allergischen Gruppe betrug im Januar ($n = 47$), Februar ($n = 52$), März ($n = 56$), April ($n = 55$), Mai ($n = 48$), Juni ($n = 43$), Juli ($n = 35$), August ($n = 43$), September ($n = 37$), Oktober ($n = 50$), November ($n = 52$) und Dezember ($n = 24$). In der nicht-allergischen Gruppe betrug die Anzahl der untersuchten Proband*innen im Januar ($n = 63$), Februar ($n = 74$), März ($n = 109$), April ($n = 79$), Mai ($n = 77$), Juni ($n = 85$), Juli ($n = 73$), August ($n = 66$), September ($n = 74$), Oktober ($n = 86$), November ($n = 92$) und Dezember ($n = 48$). Die statistische Analyse erfolgte mittels Mixed-

effects Model mit Geisser-Greenhouse-Korrektur. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Tukey-Test mit individueller Varianzberechnung für jeden Vergleich angewendet. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen Balken oberhalb der entsprechenden Gruppe gekennzeichnet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Auch die Daten der Eosinophilen wurden zu saisonalen Gruppen zusammengefasst. Der Umfang der ausgewerteten Proband*innen variierte je nach Jahreszeit. In der Gruppe der Allergiker*innen lagen die Fallzahlen zwischen $n = 121$ im Sommer und $n = 159$ im Frühling. In der Gruppe der Nicht-Allergiker*innen reichte die Spannweite von $n = 185$ im Winter bis $n = 265$ im Frühling. Die saisonal zusammengefassten Mittelwerte der Eosinophilen betragen bei den Allergiker*innen zwischen $0,165 \times 10^6$ Zellen/ml im Frühling und $0,191 \times 10^6$ Zellen/ml im Herbst. Bei den Nicht-Allergiker*innen lagen die Mittelwerte zwischen $0,107 \times 10^6$ Zellen/ml im Winter und $0,125 \times 10^6$ Zellen/ml im Sommer. Eine entsprechende Übersicht ist in Abbildung 36 dargestellt.

In der statistischen Auswertung zeigte sich für den Gruppenfaktor ein hochsignifikanter Effekt ($p < 0,0001$). Das durchgeführte Testverfahren für Mehrfachvergleiche ergab in allen vier Jahreszeiten signifikant höhere Werte der eosinophilen Granulozyten bei den Allergiker*innen im Vergleich zu den Nicht-Allergiker*innen. Darüber hinaus konnten bei den Allergiker*innen signifikant niedrigere Werte im Frühling im Vergleich zum Sommer ($p = 0,0688$) sowie zum Herbst ($p = 0,0061$) festgestellt werden.

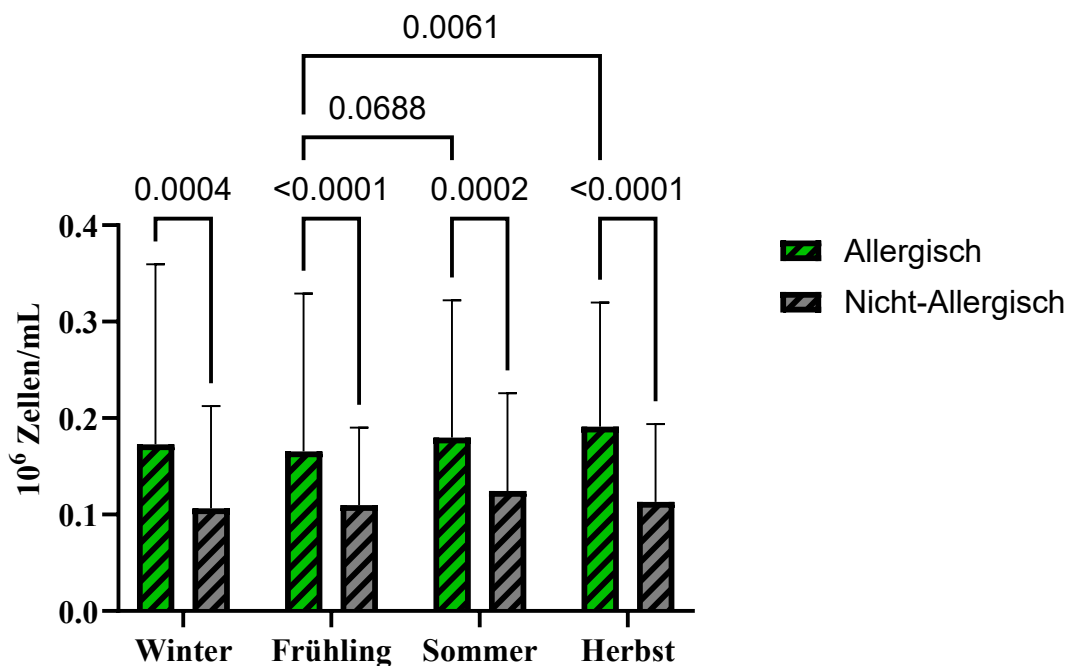


Abbildung 36: Saisonalen Verlauf der eosinophilen Granulozyten bei allergischen und nicht-allergischen Proband*innen. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) zu den jeweiligen Jahreszeiten für allergische und nicht-allergische Proband*innen. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen

*in der allergischen Gruppe betrug im Winter (n = 123), im Frühling (n = 159), im Sommer (n = 121) und im Herbst (n = 139). In der nicht-allergischen Gruppe betrug die Anzahl der untersuchten Proband*innen im Winter (n = 185), im Frühling (n = 265), im Sommer (n = 224) und im Herbst (n = 252). Die statistische Analyse erfolgte mittels Mixed-effects Model mit Geisser-Greenhouse-Korrektur. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Tukey-Test mit individueller Varianzberechnung für jeden Vergleich angewendet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert.*

3.5 Vergleich von zellulären Veränderungen während der COVID-19-Pandemie

Ein weiterer Abschnitt der Datenauswertung widmete sich dem Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Leukozytenzahl im Blut. Ziel dieser Untersuchung war es, potenzielle Veränderungen der Zellzahlen während der Coronapandemie zu analysieren und statistisch zu bewerten. Der gewählte Beobachtungszeitraum erstreckte sich von Anfang November bis Ende April, da in diesem Zeitfenster – insbesondere zwischen November 2021 und Mai 2022 – die höchsten Inzidenzzahlen in Österreich verzeichnet wurden. Der Höhepunkt der 7-Tages-Inzidenz wurde dabei im März 2022 erreicht, mit dem höchsten Tageswert am 15.03.2022 (63.468 gemeldete Fälle). Bereits im März 2020 kam es in Österreich erstmals zu einem Lockdown, und auch im Zeitraum Herbst 2020 bis Frühjahr 2021 wurde ein signifikanter Anstieg der Fallzahlen dokumentiert. Der gewählte Analysezeitraum sollte daher nicht nur den Einfluss der intensiven Infektionswelle im Frühjahr 2022, sondern auch mögliche längerfristige Effekte früherer Pandemiewellen abbilden. Zur Bewertung pandemiebedingter Effekte wurden die Zellzahlen des Zeitraums November 2021 bis Mai 2022 mit den jeweils entsprechenden Vergleichszeiträumen der Jahre 2017/18, 2018/19, 2019/20, 2020/21 sowie 2022/23 verglichen. Zusätzlich wurde in der statistischen Analyse untersucht, ob das Geschlecht der Proband*innen einen signifikanten Einfluss auf die Zellzahlen während der Corona-Krise hatte.

3.5.1 Unterschiede in der Leukozytenzahl während der Coronapandemie im Vergleich zu anderen Zeiträumen

Abbildung 37 stellt die Leukozytenzahlen in den untersuchten Zeiträumen dar. Im Zeitraum von Anfang November 2017 bis Ende April 2023 wurden insgesamt 611 Blutproben analysiert. Die Anzahl der erhobenen Proben variierte zwischen den Jahren deutlich, wobei die höchste Teilnehmerzahl im Zeitraum 2018/2019 mit 135 Proband*innen verzeichnet, während im Zeitraum 2019/2020 mit 49 Proband*innen die geringste Beteiligung vorlag. Die Mittelwerte der Leukozytenzahl zeigten im Jahresverlauf teils deutliche Schwankungen. Der niedrigste Mittelwert wurde im Zeitraum November 2020 bis April 2021 mit $3,180 \times$

10⁶ Zellen/ml gemessen, während im Zeitraum November 2021 bis April 2022 mit 4,127 × 10⁶ Zellen/ml der höchste Mittelwert ermittelt wurde. In den übrigen Zeiträumen lagen die Mittelwerte bei 3,818 × 10⁶ Zellen/ml (2017/2018), 3,749 × 10⁶ Zellen/ml (2018/2019), 3,778 × 10⁶ Zellen/ml (2019/2020) und 3,958 × 10⁶ Zellen/ml (2022/2023). Die statistische Auswertung ergab einen p-Wert von < 0,0001 und damit einen sehr starken statistisch signifikanten Unterschied zwischen den sechs Zeiträumen. Der Zeitraum 2020/2021 konnte dabei im Vergleich zu vier anderen Zeiträumen jeweils eine signifikante Verminderung der Leukozytenzahl aufweisen. Besonders zu den Vergleichszeiträumen 2021/2022 und 2022/2023 mit einem P-Wert < 0,0001 zeigten sich besonders starke Verminderungen der Zellzahl. Jedoch zeigte sich im Vergleich von 2020/2021 zu 2017/2018 mit einem p-Wert von 0,0043 und zu 2018/2019 mit einem p-Wert von 0,0162 auch statistisch signifikante Unterschiede. Allein der Vergleich zu dem Vorjahreszeitraum 2019/2020 konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen. Zwischen den anderen Untersuchungszeiträumen konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

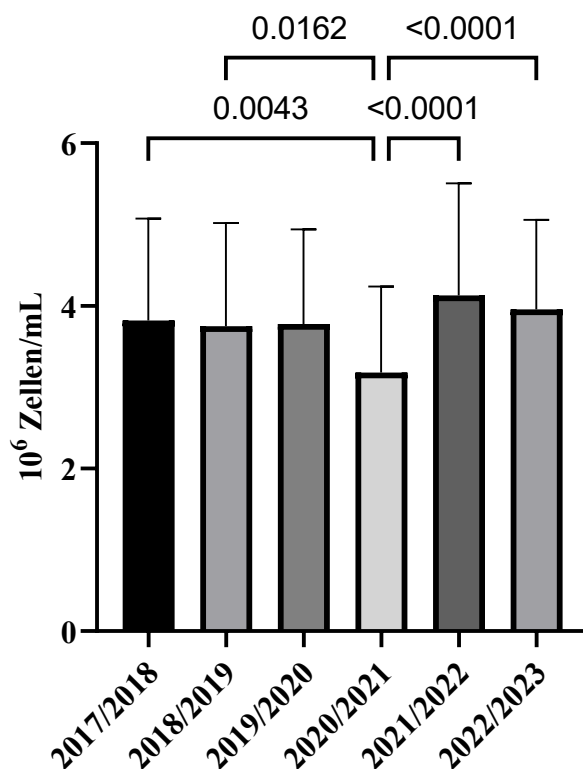


Abbildung 37: Verlauf der Leukozytenzahlen über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung der Leukozytenkonzentration (× 10⁶ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen betrug im Zeitraum 2017/2018 (n = 130), 2018/2019 (n = 135), 2019/2020 (n = 49), 2020/2021 (n = 91), 2021/2022 (n = 114) und 2022/2023 (n = 92). Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen Balken oberhalb der entsprechenden Gruppen gekennzeichnet. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben

mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert.

3.5.2 Unterschiede der PBMC während der Coronapandemie im Vergleich zu anderen Zeiträumen

Im Vergleich der verschiedenen Untersuchungszeiträume zeigt Abbildung 38 die Verteilung der PBMC-Zellzahlen. Auch bei den peripheren mononukleären Blutzellen wurden in den verschiedenen Zeiträumen unterschiedlich große Zahlen an Teilnehmer*innen registriert. Die Anzahl der jährlich erfassten Proben variierte dabei zwischen mindestens 62 im Zeitraum 2019/2020 und maximal 142 Blutproben 2018/2019. Der niedrigste Mittelwert wurde im Zeitraum von Anfang November 2020 bis Ende April 2021 mit $1,359 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen, während der höchste Mittelwert mit $1,603 \times 10^6$ Zellen/ml im Zeitraum 2019/2020 festgestellt wurde. In den übrigen Zeiträumen lagen die Mittelwerte bei $1,509 \times 10^6$ Zellen/ml (2017/2018), $1,484 \times 10^6$ Zellen/ml (2018/2019), $1,519 \times 10^6$ Zellen/ml (2021/2022) und $1,582 \times 10^6$ Zellen/ml (2022/2023). Bei der Analyse der PBMC-Zellzahlen über die sechs betrachteten Zeiträume hinweg ergab sich ein p-Wert von 0,0688, womit kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Auch in den paarweisen Vergleichen zwischen den einzelnen Zeiträumen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die vergleichsweisen größten Unterschiede traten zwischen den Zeiträumen 2017/2018 und 2020/2021 sowie zwischen 2019/2020 und 2020/2021 auf, blieben jedoch ebenfalls unterhalb des Schwellenwerts für statistische Signifikanz.

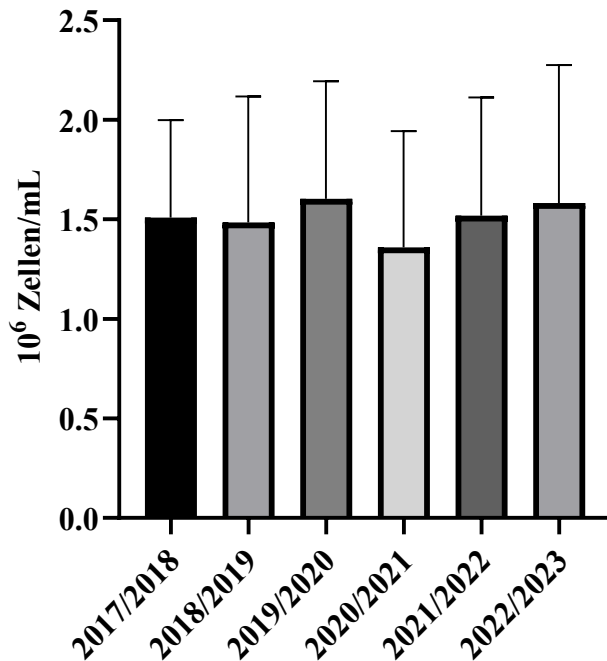


Abbildung 38: Verlauf der PBMC-Zahlen über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PBMC-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen betrug im Zeitraum 2017/2018 ($n = 133$), 2018/2019 ($n = 142$), 2019/2020 ($n = 62$), 2020/2021 ($n = 94$), 2021/2022 ($n = 115$) und 2022/2023 ($n = 95$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.5.3 Unterschiede der PMNL während der Coronapandemie im Vergleich zu anderen Zeiträumen

Bei den PMNL lag die Anzahl der untersuchten Blutproben zwischen 158 Proben im Zeitraum 2017/2018 und 61 Proben im Zeitraum 2018/2019. Die in Abbildung 39 dargestellten Verläufe zeigen, dass der niedrigste Mittelwert im Zeitraum 2020/2021 mit $1,820 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen wurde, während im Zeitraum 2021/2022 mit $2,599 \times 10^6$ Zellen/ml der höchste Wert erreicht wurde. In den übrigen Zeiträumen lagen die Mittelwerte bei $2,289 \times 10^6$ Zellen/ml (2017/2018), $2,291 \times 10^6$ Zellen/ml (2018/2019), $2,158 \times 10^6$ Zellen/ml (2019/2020) und $2,382 \times 10^6$ Zellen/ml (2022/2023). Die Analyse der PMNL-Zellzahlen über alle sechs Zeiträume hinweg ergab einen p -Wert von $< 0,0001$, was auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinweist. Wie schon zuvor bei der Auswertung der Gesamtleukozytenzahl wies der Zeitraum 2020/2021 signifikant niedrigere Zellzahlen zu den Vergleichszeiträumen 2017/2018 ($p = 0,0049$), sowie 2018/2019 ($p = 0,0016$) und vor allem zu den Zeiträumen 2021/2022 und 2022/2023 mit

einem p-Wert von jeweils $< 0,0001$ auf. Auch bei den PMNL blieb allein der Vergleich des Zeitraums 2020/2021 mit 2019/2020 unter dem Schwellenwert für statistische Signifikanz. Außerdem konnte eine statistisch signifikante Erhöhung der Zellzahl der polymorphkernigen Leukozyten im Zeitraum 2021/2022 im Vergleich zu den Jahren 2017/2018 (p-Wert = 0,0235) und 2019/2020 (p-Wert 0,0261) festgestellt werden. Zwischen den restlichen Untersuchungszeiträumen ergab sich keine weitere statistische Signifikanz.

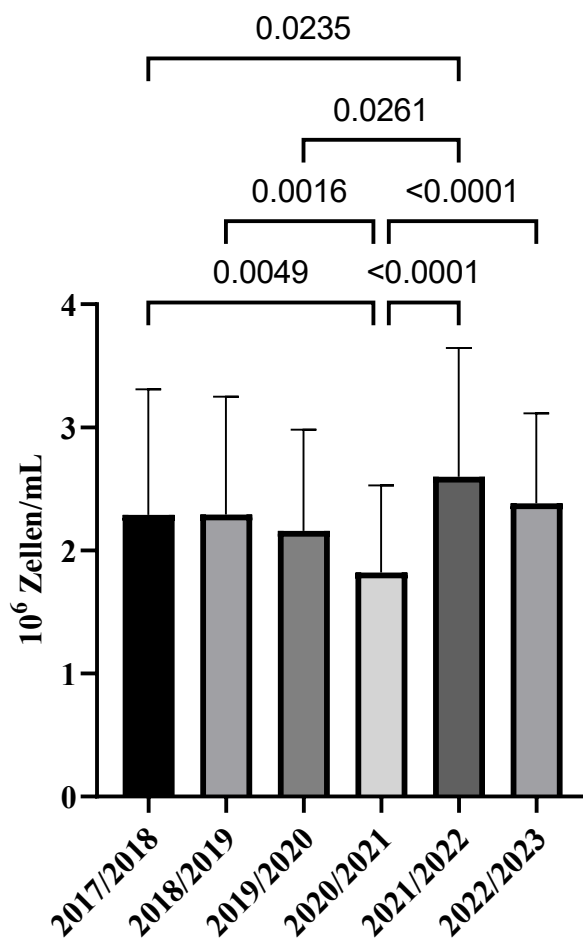


Abbildung 39: Verlauf der PMNL-Zahlen über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PMNL-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen betrug im Zeitraum 2017/2018 ($n = 158$), 2018/2019 ($n = 153$), 2019/2020 ($n = 61$), 2020/2021 ($n = 101$), 2021/2022 ($n = 119$) und 2022/2023 ($n = 101$). Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen Balken oberhalb der entsprechenden Gruppen gekennzeichnet. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.5.4 Unterschiede der eosinophilen Granulozyten während der Coronapandemie im Vergleich zu anderen Zeiträumen

Zur Darstellung der eosinophilen Granulozyten über die verschiedenen Zeiträume gibt Abbildung 40 einen Überblick. Für die Bestimmung möglicher Unterschiede der Zellzahl wurden 626 Blutproben analysiert. Die höchste Anzahl an erhobenen Proben wurde im Zeitraum 2017/2018 mit 157 Proben dokumentiert, während im Zeitraum 2019/2020 mit 40 Proben die geringste Beteiligung vorlag. Die Mittelwerte der eosinophilen Granulozyten zeigten im zeitlichen Verlauf moderate Schwankungen. Der niedrigste Wert wurde im Zeitraum 2019/2020 mit $0,09125 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen, während der höchste Mittelwert im Zeitraum 2018/2019 mit $0,1479 \times 10^6$ Zellen/ml erreicht wurde. In den übrigen Zeiträumen lagen die mittleren Zellzahlen bei $0,1239 \times 10^6$ Zellen/ml (2017/2018), $0,09771 \times 10^6$ Zellen/ml (2020/2021), $0,1412 \times 10^6$ Zellen/ml (2021/2022) und $0,1413 \times 10^6$ Zellen/ml (2022/2023). Bei der Auswertung der eosinophilen Zellzahlen über die sechs Erhebungszeiträume hinweg ergab sich ein p-Wert von 0,0595, womit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden konnte. Auch im Vergleichen zwischen den einzelnen Zeiträumen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die größte Abweichung trat zwischen den Zeiträumen 2018/2019 und 2019/2020 auf.

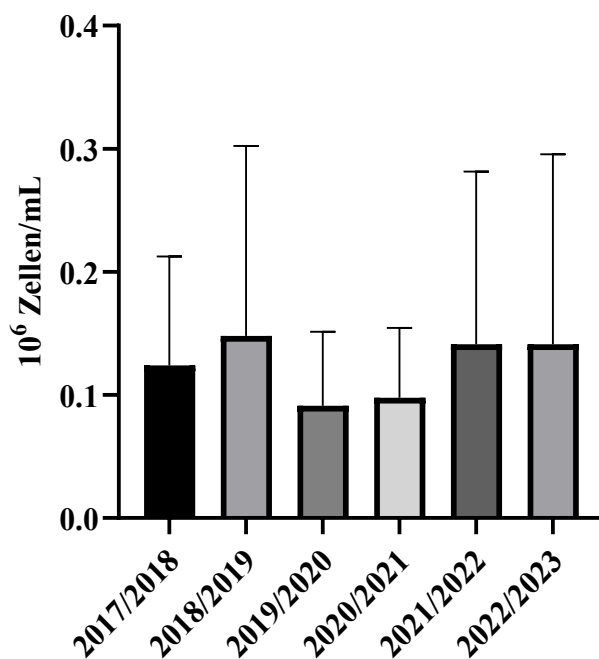


Abbildung 40: Verlauf der eosinophilen Granulozyten über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen betrug im Zeitraum 2017/2018 ($n = 157$), 2018/2019 ($n = 146$), 2019/2020 ($n = 40$), 2020/2021 ($n = 75$), 2021/2022 ($n = 111$) und 2022/2023 ($n = 97$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.6 Geschlechtsdifferenzierte Analyse zellulärer Veränderungen während der COVID-19-Pandemie

Anschließend wurden die gleichen Untersuchungszeiträume erneut gegenübergestellt, diesmal jedoch nach Geschlecht getrennt, um zu analysieren, ob sich die Signifikanz der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht verändert.

3.6.1 Unterschiede der Gesamtleukozytenzahlen bei Frauen und Männern während der COVID-19-Pandemie

Bei den weiblichen Probandinnen variierte die Anzahl der untersuchten Blutproben zwischen mindestens 30 im Zeitraum 2019/2020 und maximal 66 im Zeitraum 2021/2022. Abbildung 41 zeigt die Verteilung der Gesamtleukozytenzahlen in den einzelnen Zeiträumen. Der niedrigste Mittelwert wurde im Zeitraum 2020/2021 mit $3,014 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen, während der höchste Mittelwert im Zeitraum 2021/2022 mit $4,236 \times 10^6$ Zellen/ml beobachtet wurde. Die statistische Analyse ergab einen p -Wert von $< 0,0001$, was auf einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den betrachteten Zeiträumen hinweist. Die Testverfahren für Mehrfachvergleiche zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Zeiträumen 2020/2021 und 2017/2018 ($p = 0,0010$), 2020/2021 und 2018/2019 ($p = 0,0016$), 2020/2021 und 2021/2022 ($p < 0,0001$) sowie 2020/2021 und 2022/2023 ($p = 0,0173$). Auffällig war hierbei insbesondere die signifikante Erniedrigung der Leukozytenzahl im Zeitraum 2020/2021, die deutlich unter den Vergleichsjahren lag.

Bei den männlichen Probanden schwankte die Zahl der untersuchten Blutproben zwischen mindestens 19 im Zeitraum 2019/2020 und maximal 67 im Zeitraum 2017/2018. In Abbildung 42 sind die entsprechenden Werte der Männer dargestellt. Der niedrigste Mittelwert wurde im Zeitraum 2020/2021 mit $3,328 \times 10^6$ Zellen/ml festgestellt, während der höchste Mittelwert im Zeitraum 2022/2023 mit $4,198 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen wurde. Der berechnete p -Wert von $0,0004$ wies ebenfalls auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Zeiträumen hin. Signifikante Unterschiede ergaben sich insbesondere zwischen den Zeiträumen 2018/2019 und 2022/2023 ($p = 0,0027$) sowie zwischen

2020/2021 und 2022/2023 ($p = 0,0035$). Im Gegensatz zu den Frauen zeigte sich bei den Männern somit eine deutliche Erhöhung der Leukozytenzahl im Zeitraum 2022/2023, während die Werte im Jahr 2020/2021 nur moderat vermindert waren.

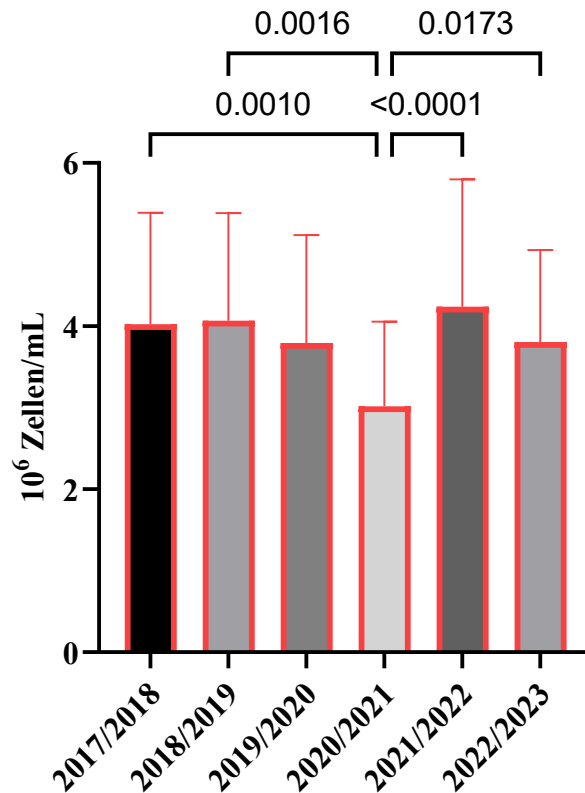


Abbildung 41: Verlauf der Leukozytenzahlen bei weiblichen Probandinnen über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Leukozytenkonzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume. Die Anzahl der untersuchten Probandinnen betrug im Zeitraum 2017/2018 ($n = 63$), 2018/2019 ($n = 39$), 2019/2020 ($n = 30$), 2020/2021 ($n = 43$), 2021/2022 ($n = 66$) und 2022/2023 ($n = 56$). Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen Balken oberhalb der entsprechenden Gruppen gekennzeichnet. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

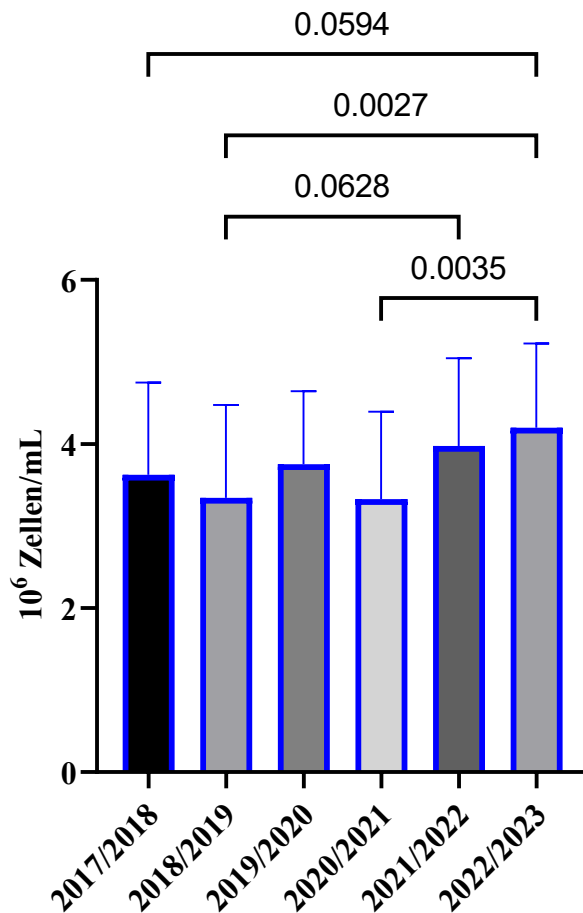


Abbildung 42: Verlauf der Leukozytenzahlen bei männlichen Probanden über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Leukozytenkonzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume. Die Anzahl der untersuchten Probanden betrug im Zeitraum 2017/2018 ($n = 67$), 2018/2019 ($n = 44$), 2019/2020 ($n = 19$), 2020/2021 ($n = 48$), 2021/2022 ($n = 48$) und 2022/2023 ($n = 36$). Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen Balken oberhalb der entsprechenden Gruppen gekennzeichnet. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.6.2 Unterschiede der PBMC bei Frauen und Männern während der COVID-19-Pandemie

Bei den weiblichen Probandinnen wurden zwischen mindestens 35 Blutproben im Zeitraum 2019/2020 und maximal 93 im Zeitraum 2018/2019 analysiert. Die in Abbildung 43 dargestellten Werte zeigen, dass der niedrigste Mittelwert im Zeitraum 2020/2021 mit $1,248 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen wurde, während der höchste Mittelwert im Zeitraum 2021/2022 mit $1,573 \times 10^6$ Zellen/ml festgestellt wurde. Die statistische Analyse ergab einen p -Wert von 0,0630, womit kein signifikanter Unterschied zwischen den Zeiträumen bestand.

Bei den männlichen Probanden lag die Zahl der analysierten Blutproben zwischen 27 (2019/2020) und 69 (2017/2018). Abbildung 44 zeigt die entsprechenden Verläufe der PBMC-Werte. Der niedrigste Mittelwert wurde im Zeitraum 2018/2019 mit $1,355 \times 10^6$ Zellen/ml beobachtet, während der höchste Mittelwert im Zeitraum 2022/2023 mit $1,784 \times 10^6$ Zellen/ml erreicht wurde. Der berechnete p-Wert von 0,0529 zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied, und auch in den paarweisen Vergleichen ergaben sich keine signifikanten Differenzen. Im Vergleich der Geschlechter zeigten sich insgesamt ähnliche zeitliche Verläufe, jedoch lagen die PBMC-Werte bei Männern tendenziell etwas höher.

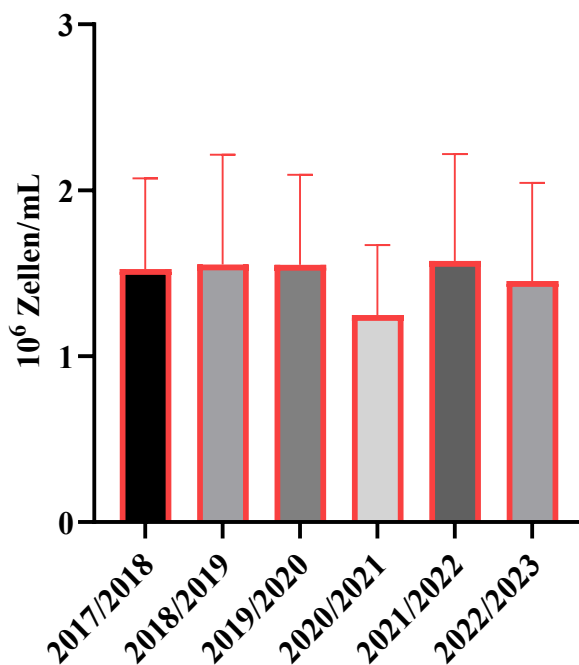


Abbildung 43: Verlauf der PBMC-Zahlen bei weiblichen Probandinnen über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PBMC-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume. Die Anzahl der untersuchten Probandinnen betrug im Zeitraum 2017/2018 ($n = 64$), 2018/2019 ($n = 93$), 2019/2020 ($n = 35$), 2020/2021 ($n = 44$), 2021/2022 ($n = 67$) und 2022/2023 ($n = 58$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

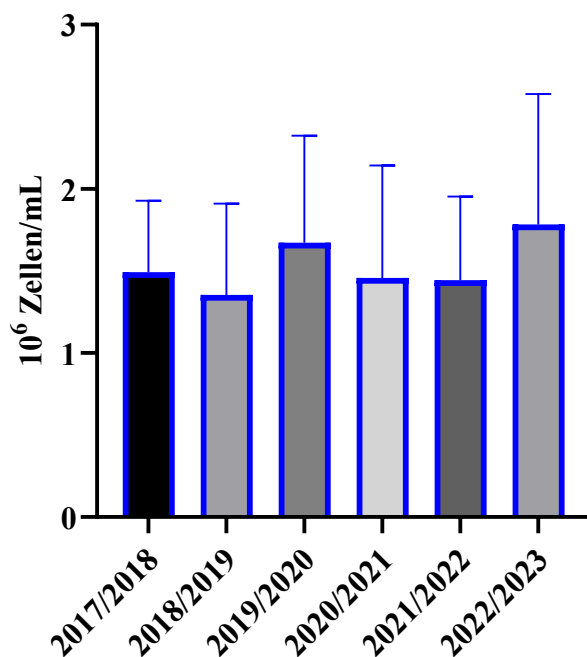


Abbildung 44: Verlauf der PBMC-Zahlen bei männlichen Probanden über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PBMC-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume. Die Anzahl der untersuchten Probanden betrug im Zeitraum 2017/2018 ($n = 69$), 2018/2019 ($n = 49$), 2019/2020 ($n = 27$), 2020/2021 ($n = 50$), 2021/2022 ($n = 48$) und 2022/2023 ($n = 37$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.6.3 Unterschiede der PMNL bei Frauen und Männern während der COVID-19-Pandemie

In Abbildung 45 ist die Auswertung der PMNL-Zahlen bei den weiblichen Probandinnen dargestellt. Die Auswertung umfasste zwischen 38 (2019/2020) und 102 (2018/2019) Blutproben. Der niedrigste Mittelwert der PMNL-Zahl wurde im Zeitraum 2020/2021 mit $1,792 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen, während der höchste Mittelwert im Zeitraum 2021/2022 mit $2,616 \times 10^6$ Zellen/ml festgestellt wurde. Die statistische Analyse ergab einen p -Wert von 0,0007, womit ein signifikanter Unterschied zwischen den betrachteten Zeiträumen vorlag. Die Testverfahren für Mehrfachvergleiche zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Zeiträumen 2020/2021 und 2017/2018 ($p = 0,0041$), 2020/2021 und 2018/2019 ($p = 0,0013$), 2020/2021 und 2021/2022 ($p = 0,0005$) sowie 2020/2021 und 2022/2023 ($p = 0,0131$). Besonders auffällig war die signifikante Abnahme der PMNL-Zahlen im Zeitraum 2020/2021, gefolgt von einer deutlichen Zunahme im Jahr 2021/2022.

Abbildung 46 zeigt die entsprechenden Ergebnisse der männlichen Probanden. Hier wurden zwischen 23 (2019/2020) und 77 (2017/2018) Blutproben untersucht. Der niedrigste Mittelwert lag im Zeitraum 2020/2021 mit $1,843 \times 10^6$ Zellen/ml vor, während der höchste Mittelwert im Zeitraum 2021/2022 mit $2,576 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen wurde. Der berechnete p-Wert von $< 0,0001$ zeigte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Zeiträumen. In den Mehrfachvergleichen konnten signifikante Unterschiede zwischen den Zeiträumen 2021/2022 und 2017/2018 ($p = 0,0008$), 2021/2022 und 2018/2019 ($p = 0,0002$), 2021/2022 und 2019/2020 ($p = 0,0317$) sowie 2021/2022 und 2020/2021 ($p < 0,0001$) festgestellt werden. Darüber hinaus ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen 2022/2023 und 2017/2018 ($p = 0,0185$), 2022/2023 und 2018/2019 ($p = 0,0044$) sowie 2022/2023 und 2020/2021 ($p = 0,0008$).

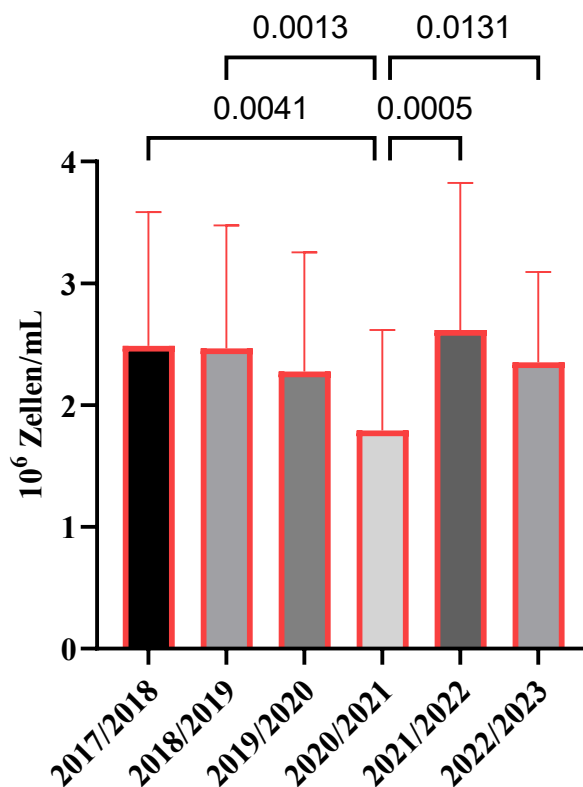


Abbildung 45: Verlauf der PMNL-Zahlen bei weiblichen Probandinnen über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PMNL-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume. Die Anzahl der untersuchten Probandinnen betrug im Zeitraum 2017/2018 ($n = 81$), 2018/2019 ($n = 102$), 2019/2020 ($n = 38$), 2020/2021 ($n = 46$), 2021/2022 ($n = 68$) und 2022/2023 ($n = 60$). Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen Balken oberhalb der entsprechenden Gruppen gekennzeichnet. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

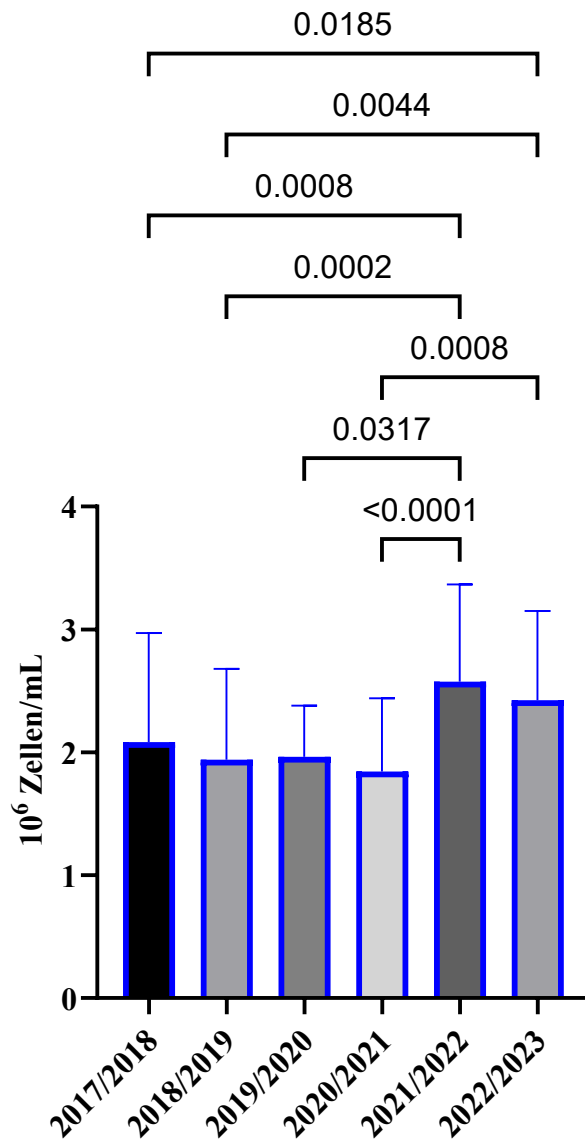


Abbildung 46: Verlauf der PMNL-Zahlen bei männlichen Probanden über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der PMNL-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume. Die Anzahl der untersuchten Probanden betrug im Zeitraum 2017/2018 ($n = 77$), 2018/2019 ($n = 51$), 2019/2020 ($n = 23$), 2020/2021 ($n = 55$), 2021/2022 ($n = 51$) und 2022/2023 ($n = 41$). Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen Balken oberhalb der entsprechenden Gruppen gekennzeichnet. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3.6.4 Unterschiede der eosinophilen Granulozyten bei Frauen und Männern während der COVID-19-Pandemie

Bei den weiblichen Probandinnen wurden zwischen 26 (2019/2020) und 98 (2018/2019) Blutproben analysiert. Abbildung 47 zeigt die zeitliche Verteilung der eosinophilen Granulozyten in dieser Gruppe. Der niedrigste Mittelwert wurde im Zeitraum 2020/2021 mit $0,0840 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen, während der höchste Wert im Zeitraum 2018/2019 mit $0,1430 \times 10^6$ Zellen/ml beobachtet wurde. Die statistische Analyse ergab einen p-Wert von 0,0343 und damit einen signifikanten Unterschied zwischen den Zeiträumen. In den anschließenden Mehrfachvergleichen zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen einzelnen Jahren.

Bei den männlichen Probanden schwankte die Zahl der untersuchten Blutproben zwischen 14 (2019/2020) und 77 (2017/2018). Die entsprechenden Ergebnisse sind in Abbildung 48 dargestellt. Der niedrigste Mittelwert wurde im Zeitraum 2019/2020 mit $0,0862 \times 10^6$ Zellen/ml gemessen, während der höchste Mittelwert im Zeitraum 2022/2023 mit $0,2105 \times 10^6$ Zellen/ml beobachtet wurde. Der berechnete p-Wert von 0,0089 wies auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Zeiträumen hin. In den Mehrfachvergleichen konnte insbesondere zwischen den Zeiträumen 2019/2020 und 2022/2023 ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,0188$). Im Vergleich zeigte sich bei den Männern eine tendenziell stärkere Zunahme der eosinophilen Zellzahlen im späteren Pandemieverlauf, während die Werte bei den Frauen über die Jahre weniger stark schwankten.

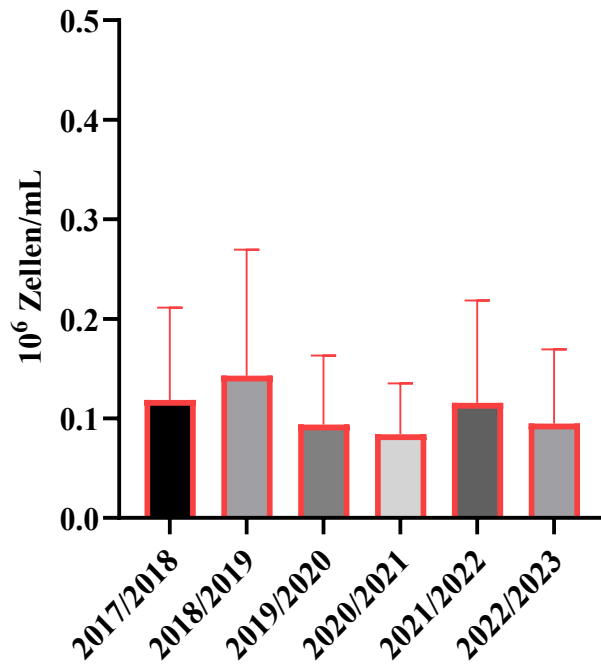


Abbildung 47: Verlauf der eosinophilen Granulozyten bei weiblichen Probandinnen über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume. Die Anzahl der untersuchten Probandinnen betrug im Zeitraum 2017/2018 ($n = 80$), 2018/2019 ($n = 98$), 2019/2020 ($n = 26$), 2020/2021 ($n = 34$), 2021/2022 ($n = 62$) und 2022/2023 ($n = 58$). Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

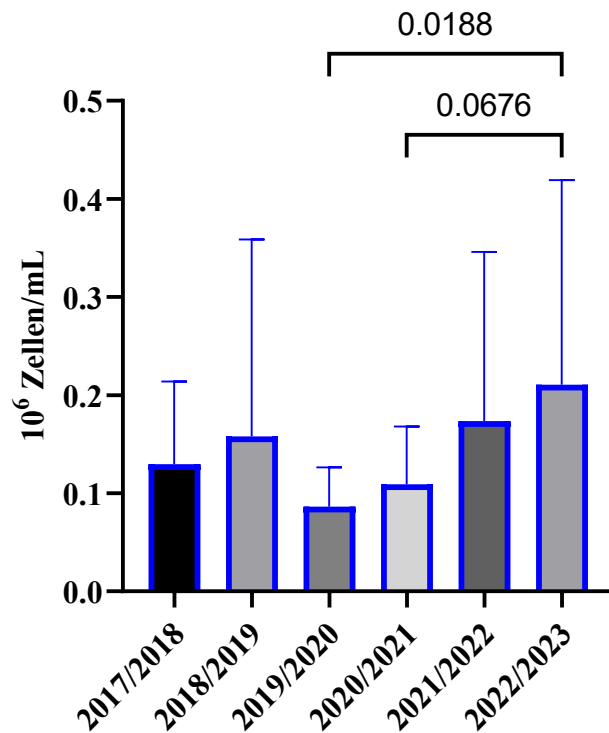


Abbildung 48: Verlauf der eosinophilen Granulozyten bei männlichen Probanden über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume. Die Anzahl der untersuchten Probanden betrug im Zeitraum 2017/2018 ($n = 77$), 2018/2019 ($n = 48$), 2019/2020 ($n = 14$), 2020/2021 ($n = 41$), 2021/2022 ($n = 49$) und 2022/2023 ($n = 39$). Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen Balken oberhalb der entsprechenden Gruppen gekennzeichnet. Aufgrund fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen unabhängigen Stichproben mittels nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Dunn's-Test angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Abbildung 49 zeigt die Entwicklung der eosinophilen Granulozyten während der COVID-19-Pandemie differenziert nach allergischem Status. Zusätzlich wurde diese Entwicklung nach allergischem Status analysiert. In der allergischen Subgruppe variierte die Anzahl der untersuchten Proband*innen zwischen 10 im Zeitraum 2019/2020 und 74 im Zeitraum 2017/2018. Die Mittelwerte der eosinophilen Granulozyten lagen in dieser Gruppe zwischen $0,099 \times 10^6$ Zellen/ml im Zeitraum 2020/2021 und $0,236 \times 10^6$ Zellen/ml im Zeitraum 2022/2023. In der nicht-allergischen Subgruppe umfasste die Analyse zwischen 30 Proband*innen im Zeitraum 2019/2020 und jeweils 83 Proband*innen in den Zeiträumen 2017/2018 und 2018/2019. Die Mittelwerte bewegten sich hier zwischen $0,076 \times 10^6$ Zellen/ml und $0,125 \times 10^6$ Zellen/ml.

Die statistische Auswertung mittels Mixed-effects Model ergab sowohl für den Faktor Zeit ($p = 0,0014$) als auch für den Faktor Allergiestatus ($p < 0,0001$) einen signifikanten Effekt. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Allergiestatus ($p = 0,0008$), was auf eine unterschiedliche zeitliche Entwicklung der eosinophilen Granulozyten in den beiden Gruppen hinweist. In den anschließenden Mehrfachvergleichen konnten signifikante Unterschiede zwischen den Zeiträumen 2018/2019 und 2019/2020 ($p = 0,0038$) sowie zwischen 2018/2019 und 2020/2021 ($p = 0,0044$) festgestellt werden. Weitere Vergleiche, darunter 2017/2018 versus 2019/2020 ($p = 0,0704$), 2019/2020 versus 2021/2022 ($p = 0,0738$) und 2019/2020 versus 2022/2023 ($p = 0,0865$), verfehlten das definierte Signifikanzniveau knapp.

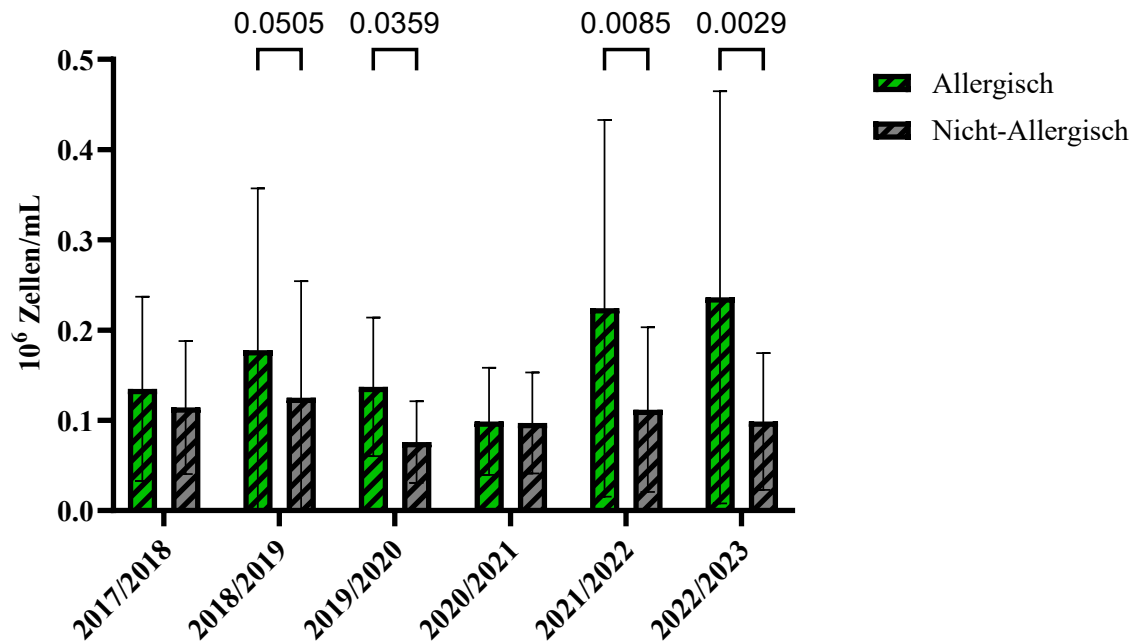


Abbildung 49: Verlauf der eosinophilen Granulozyten bei allergischen und nicht-allergischen Proband*innen über sechs Zeiträume von jeweils Anfang November bis Ende April der Jahre 2017/2018 bis 2022/2023. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der Eosinophilen-Konzentration ($\times 10^6$ Zellen/ml) für die jeweiligen Zeiträume bei allergischen und nicht-allergischen Proband*innen. Die Anzahl der untersuchten Proband*innen in der allergischen Gruppe betrug im Zeitraum 2017/2018 ($n = 74$), 2018/2019 ($n = 63$), 2019/2020 ($n = 10$), 2020/2021 ($n = 25$), 2021/2022 ($n = 29$) und 2022/2023 ($n = 30$). In der nicht-allergischen Gruppe betrug die Anzahl der untersuchten Proband*innen im Zeitraum 2017/2018 ($n = 83$), 2018/2019 ($n = 83$), 2019/2020 ($n = 30$), 2020/2021 ($n = 50$), 2021/2022 ($n = 82$) und 2022/2023 ($n = 67$). Die statistische Analyse erfolgte mittels Mixed-effects Model mit Geisser-Greenhouse-Korrektur. Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde der Tukey's multiple comparisons test mit individueller Varianzberechnung für jeden Vergleich angewendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

4. Diskussion

Im folgenden Diskussionsteil werden die Ergebnisse der Datenauswertung detailliert erläutert und in den Kontext bestehender wissenschaftlicher Literatur eingeordnet. Ziel ist es, die gewonnenen Befunde mit bereits publizierten Studien zu vergleichen, um Übereinstimmungen und Abweichungen zu identifizieren und deren mögliche Ursachen zu analysieren. Dabei wird insbesondere darauf eingegangen, welche biologischen, methodischen oder populationsspezifischen Faktoren die beobachteten Gemeinsamkeiten und Unterschiede erklären könnten.

4.1 Unterschiede der Leukozytenzahl zwischen Männern und Frauen

Unabhängig vom Geschlecht liegen die mittleren Leukozytenzahlen in unserem Kollektiv im unteren Normbereich und unterschreiten die gängige Referenzgrenze von $4,0 \times 10^6$ Zellen/ml (Leukopenie-Grenzwert). Damit zeigen die Daten insgesamt eine eher geringe periphere Leukozytenzahl sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Zur Orientierung wurden die Ergebnisse den Referenzbereichen einer 2019 publizierten Studie gegenübergestellt, die über altersstratifizierte Werte für 20–69-Jährige berichtet und damit unserer Stichprobe am ehesten entspricht. Für die PMNL lag der 2,5.–97,5. Perzentil-Bereich bei der Vergleichspopulation in der Referenz bei $1,907–7,093 \times 10^6$ Zellen/ml (63). In unseren Daten ergaben sich für den 2,5.–97,5. Perzentil-Bereich $2,184–6,688 \times 10^6$ Zellen/ml für Frauen und $2,302–5,993 \times 10^6$ Zellen/ml für Männer. Damit liegen die PMNL-Verteilungen unseres Kollektivs leicht nach unten verschoben, bleiben aber insgesamt gut mit der Literatur vergleichbar.

Für die PBMC lag der 2,5.–97,5. Perzentil-Bereich in der Referenz bei $1,478–4,585 \times 10^6$ Zellen/ml (63). Demgegenüber zeigen unsere Daten für den 2,5.–97,5. Perzentil-Bereich $0,6313–2,585 \times 10^6$ Zellen/ml bei den Frauen und $0,7048–2,685 \times 10^6$ Zellen/ml bei den Männern und somit ausgeprägt niedrigere Bereiche. Neben Populationsunterschieden gegenüber dem untersuchten Kollektiv in der Studie kommen hierfür außerdem methodische Faktoren in Betracht, wie zum Beispiel Präanalytik und Mess/Zählverfahren.

Für die eosinophile Granulozytenzahl berichtet die Referenz einen 2,5.–97,5. Perzentil-Bereich von $0,020–0,115 \times 10^6$ Zellen/ml (63). In unseren Daten finden sich für den 2,5.–97,5. Perzentil-Bereich bei den eosinophilen Granulozyten Werte zwischen $0,0200–0,4338$

$\times 10^6$ Zellen/ml bei den Frauen und $0,0300\text{--}0,4860 \times 10^6$ Zellen/ml bei den Männern. Das deutlich höhere obere Perzentil als in der Vergleichskohorte könnte sich durch einen höheren Anteil atopischer Proband*innen in unserem Datensatz erklären.

In unserem Kollektiv zeigten Frauen im Vergleich zu männlichen Probanden leicht höhere Gesamtleukozytenzahlen. Insbesondere waren die PMNL bei Frauen tendenziell erhöht, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Demgegenüber lagen die eosinophilen Granulozyten bei Männern signifikant höher als bei Frauen. In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Ergebnisse. Eine Studie aus dem Jahr 1996, die zusätzlich geografischen Unterschiede berücksichtigte, zeigte für kaukasische Populationen höhere Gesamtleukozytenzahlen bei Frauen (Männer: $5,7 \times 10^6$ Zellen/ml; Frauen: $6,2 \times 10^6$ Zellen/ml). Ebenso waren die neutrophilen Granulozyten bei Frauen leicht erhöht (Männer: $3,2 \times 10^6$ Zellen/ml; Frauen: $3,6 \times 10^6$ Zellen/ml), während die eosinophilen Granulozyten nahezu identische Werte aufwiesen (Männer: $0,12 \times 10^6$ Zellen/ml; Frauen: $0,13 \times 10^6$ Zellen/ml). Auch die PBMC-Zahlen zeigten nur geringe Geschlechterunterschiede (Männer: $2,04 \times 10^6$ Zellen/ml; Frauen: $2,1 \times 10^6$ Zellen/ml) (64).

Neuere Studien berichten hingegen häufiger von höheren Leukozytenzahlen bei Männern. So zeigt eine groß angelegte Studie aus China (2016) mit knapp 47.000 Teilnehmer*innen insgesamt höhere Leukozytenzahlen bei Männern als bei Frauen (65). Da der Altersdurchschnitt unserer Stichprobe 27,5 Jahre beträgt, wurde der Vergleich auf die Altersklasse 26–30 Jahre fokussiert. In dieser Gruppe berichtet die Vergleichsstudie Leukozytenwerte von $6,97 \times 10^6$ Zellen/ml bei Männern und $6,60 \times 10^6$ Zellen/ml bei Frauen (65). Zu erkennen sind insgesamt höhere Leukozytenwerte, sowie mehr Zellen bei den Männern als bei den Frauen, was sich nicht mit unseren Ergebnissen deckt. Für die neutrophilen Granulozyten liegen die Geschlechterwerte in dieser Altersklasse jedoch eng beieinander ($3,74 \times 10^6$ Zellen/ml Männer vs. $3,71 \times 10^6$ Zellen/ml Frauen), und bei unter 26-Jährigen werden sogar höhere neutrophile Werte bei Frauen beschrieben (65). Dieses Muster deckt sich mit unseren Befunden, in denen die PMNL bei Frauen leicht über denen der Männer lagen. Eine weitere Studie aus China bestätigte diese Tendenz. Dabei wurden insgesamt höhere Werte bei Männern für die Leukozytenzahl sowie für Lymphozyten, neutrophile und eosinophile Granulozyten beschrieben. In der Altersgruppe unter 25 Jahren zeigten Frauen jedoch höhere Leukozytenzahlen und neutrophile Granulozytenwerte als gleichaltrige Männer (66).

Als plausible Erklärung sind hormonelle Einflüsse von Östrogenen insbesondere Östradiol in prämenopausalen Altersgruppen zu berücksichtigen. In der Menopause kommt es um das 50. Lebensjahr herum, zu einem Absinken des Östradiolspiegels um etwa 70 % (67, 68). Dadurch kommt es zu einer beschleunigten Apoptose der neutrophilen Granulozyten sowie einer Reduktion der Lymphozytenproduktion im Knochenmark (69-71).

4.2 Unterschiede der Leukozytenzahl zwischen Atopiker*innen und gesunden Proband*innen

In den erhobenen Daten zeigte sich hinsichtlich der Gesamtleukozytenzahl ein tendenziell höherer Mittelwert bei den allergischen Proband*innen im Vergleich zu den nicht-allergischen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung wiesen die nicht-allergischen Männer eine geringfügig höhere Leukozytenzahl auf als die allergischen Männer, obwohl der Anteil der allergischen Probanden in der männlichen Gruppe mit 42 % deutlich über jenem der Frauen mit 25 % lag. Bei den Frauen zeigte sich hingegen ein umgekehrter Trend, wobei die allergische Gruppe höhere Leukozytenzahlen aufwies, ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Ein ähnliches Muster zeigte sich bei der Differenzierung der Leukozyten in polymorphnukleäre Leukozyten (PMNL) und periphere mononukleäre Zellen (PBMC). Bei den Männern waren die Mittelwerte der PMNL und PBMC in der nicht-allergischen Gruppe leicht erhöht, während bei den Frauen die allergische Gruppe höhere Zellzahlen aufwies. In beiden Fällen konnte jedoch keine statistische Signifikanz festgestellt werden. Deutlicher fiel der Unterschied bei den eosinophilen Granulozyten aus. Sowohl Männer als auch Frauen zeigten in der allergischen Gruppe signifikant höhere Eosinophilenzahlen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen einer groß angelegten dänischen Studie aus dem Jahr 2021, in der über 14.000 Blutspenderinnen und Blutspender untersucht wurden. Dabei wurden gesunde Personen mit Probandinnen und Probanden verglichen, die an Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis wie Asthma, allergischer Rhinitis oder allergischer Konjunktivitis litten. In der weiblichen Kontrollgruppe lag der Median der PMNL bei $3,86 \times 10^6$ Zellen/ml, während die Werte in den atopischen Vergleichsgruppen je nach Erkrankung zwischen $3,78$ und $4,14 \times 10^6$ Zellen/ml schwankten. Bei den Lymphozyten betragen die Medianwerte $2,09 \times 10^6$ Zellen/ml in der nicht-allergischen Gruppe und zwischen $2,01$ und $2,18 \times 10^6$ Zellen/ml in den allergischen Gruppen, ohne statistische Signifikanz. Bei den Männern lag der Median der PMNL in der nicht-allergischen Gruppe bei $3,35 \times 10^6$ Zellen/ml und in der allergischen

Gruppe zwischen $3,18$ und $3,28 \times 10^6$ Zellen/ml. Die Lymphozyten zeigten Medianwerte von $1,88 \times 10^6$ Zellen/ml in der nicht-allergischen und zwischen $1,78$ und $1,91 \times 10^6$ Zellen/ml in der allergischen Gruppe (72). Wie auch in den eigenen Daten zeigten sich in dieser Studie generell höhere PMNL-Werte bei den Frauen im Vergleich zu den Männern. Ebenso stimmte das Muster mit den vorliegenden Ergebnissen überein, wonach bei den Frauen in den meisten Gruppen höhere PMNL- und PBMC-Werte in der allergischen Gruppe beobachtet wurden, während bei den Männern tendenziell die nicht-allergische Gruppe höhere Zellzahlen aufwies. Deutliche Unterschiede ergaben sich bei den Eosinophilen. In der nicht-allergischen Gruppe der Frauen betrug der Median $0,13 \times 10^6$ Zellen/ml, während er in den allergischen Gruppen zwischen $0,14$ und $0,18 \times 10^6$ Zellen/ml lag. Diese Unterschiede waren mit einem p-Wert von kleiner $0,001$ statistisch signifikant. Auch bei den Männern zeigten sich signifikante Unterschiede mit $0,14 \times 10^6$ Zellen/ml in der nicht-allergischen und $0,15$ bis $0,19 \times 10^6$ Zellen/ml in der allergischen Gruppe ($p < 0,001$).

Bei Allergenexposition kommt es zu einer gesteigerten Aktivität neutrophiler und basophiler Granulozyten, wobei die Konzentration der Neutrophilen im Blut ansteigt, jedoch in der Spätphase wieder auf den Ausgangswert zurückkehrt (73-77). Auch die zirkulierenden Lymphozyten werden durch Allergenexposition beeinflusst, wenngleich Veränderungen in der Lymphozytenzahl im Blut nicht immer beobachtet werden (77). Die Eosinophilie gilt als charakteristisches Merkmal allergischer Erkrankungen (78). Atopische Erkrankungen sind mit einer erhöhten Eosinophilenzahl assoziiert, was auf eine persistierende Entzündungsreaktion hinweisen könnte, auch in Phasen ohne klinische Symptomatik (72). Die Immunmodulation wird wesentlich durch Sexualhormone beeinflusst, wobei das männliche Hormon Testosteron in der Regel immunsuppressiv wirkt, während das weibliche Sexualhormon Östrogen tendenziell eine immunstimulierende Wirkung besitzt (79). Eine wachsende Zahl an Studien zeigt, dass respiratorische Allergien, insbesondere Asthma, im Kindesalter häufiger bei Jungen auftreten, während die Prävalenz im Erwachsenenalter bei Frauen überwiegt (80). Die zugrunde liegenden Mechanismen beruhen auf den immunologischen Effekten weiblicher Sexualhormone, insbesondere auf der Modulation der Entzündungsreaktion durch Östrogene (81). Östrogen verstärkt die Typ-2-Entzündung, erhöht die eosinophile Infiltration und steigert die Expression von IL-4 und IL-13, was bei Frauen zu einer ausgeprägteren Atemwegsüberempfindlichkeit führt. Schwankungen des Progesteronspiegels stehen in

Zusammenhang mit perimenstruellen Asthmaexazerbationen, während Testosteron offenbar eine schützende Wirkung ausübt, indem es Th2-vermittelte Entzündungen und strukturelle Umbauvorgänge der Atemwege abschwächt (82).

4.3 Saisonale Schwankung der Leukozytenzahl

Die Auswertung der Leukozytenzahlen im saisonalen Verlauf zeigte im Mittel über alle Proband*innen keine signifikanten Unterschiede. Bei der differenzierten Betrachtung der einzelnen Zelltypen ergaben sich für die PBMC ebenfalls keine signifikanten saisonalen Veränderungen. Im Gegensatz dazu zeigten die PMNL im Jahresverlauf eine signifikante Variation. Zwar konnte im direkten Vergleich der einzelnen Monate untereinander kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, jedoch waren die Zellzahlen in den Frühlingsmonaten Mai und Juni sowie im Herbst, insbesondere im Oktober und November, am höchsten. Bei der Auswertung nach Jahreszeiten zeigten sich signifikant höhere PMNL-Zellzahlen im Herbst (September bis November) im Vergleich zum Winter (Dezember bis Februar). Auch bei den eosinophilen Granulozyten ergab sich ein signifikanter saisonaler Effekt. Zwischen den einzelnen Monaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei der Auswertung nach Jahreszeiten waren die Zellzahlen im Sommer (Juni bis August) signifikant höher als in den Wintermonaten (Dezember bis Februar). In einer groß angelegten Studie aus den Vereinigten Staaten, in der Daten von rund 37.000 erwachsenen Personen ausgewertet wurden, fanden sich erhöhte Leukozyten- und neutrophile Granulozytenzahlen im Winter und Frühjahr im Vergleich zu Sommer und Herbst. Unterschiede bei den eosinophilen Granulozyten konnten in dieser Untersuchung hingegen nicht festgestellt werden (83). Diese Beobachtungen stehen in teilweiser Diskrepanz zu den von mir herausgearbeiteten Ergebnissen. Die Autor*innen der US-Studie führen die erhöhten Zellzahlen von Leukozyten und neutrophilen Granulozyten unter anderem auf immunologische Abwehrreaktionen gegenüber Infektionskrankheiten, wie etwa Influenza, zurück (83). Darüber hinaus wird ein saisonaler Einfluss auf Erkrankungen wie Atherosklerose sowie auf Autoimmunerkrankungen, darunter rheumatoide Arthritis und Typ-1-Diabetes, diskutiert (84). In einer weiteren Studie, die den saisonalen Verlauf eosinophiler Granulozyten untersuchte, wurden die höchsten Zellzahlen in den Herbst- und Wintermonaten (Oktober bis Januar) beobachtet, während die Werte im Frühling und Sommer erniedrigt waren. Diese Ergebnisse stehen nur teilweise im Einklang mit meinen Daten, da auch hier ein Anstieg der Zellzahlen in den Herbstmonaten Oktober und

November festgestellt wurde. Im Gegensatz dazu zeigten die Eosinophilenwerte in den Wintermonaten in der vorliegenden Analyse einen tendenziellen Rückgang, bevor sie im Frühling, insbesondere im Mai und Juni, erneut anstiegen. Frühere Untersuchungen aus den Vereinigten Staaten deuten auf einen saisonalen Höhepunkt der Eosinophilen während der Pollensaison (März bis August) hin (85). Dies könnte im Einklang stehen zu den in meiner Arbeit beobachteten höheren Werten im Frühling. Die höchsten Eosinophilenwerte traten jedoch im Winter auf, was mit einem Anstieg viraler Infektionen und damit verbundenen Exazerbationen in dieser Jahreszeit in Zusammenhang stehen könnte (86, 87). Virusinfektionen treten bei Erwachsenen typischerweise im Winter am häufigsten und im Sommer am seltensten auf (88, 89) und können zu einer Erhöhung der Eosinophilenzahl führen (90).

Bei der zusätzlichen Unterteilung in allergische und nicht-allergische Proband*innen zeigten sich insgesamt weitgehend vergleichbare Werte. Weder die Gesamtleukozytenzahl noch die PBMC unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. Ebenso zeigten die PMNL keine signifikanten Unterschiede zwischen Allergiker*innen und Nicht-Allergiker*innen. Lediglich bei den eosinophilen Granulozyten zeigten die allergischen Proband*innen in den Monaten März, Juni, Oktober und November signifikant höhere Zellzahlen als die nicht-allergischen Personen. Da die Prävalenz der Atopie in der Allgemeinbevölkerung bei etwa 34 % liegt und Sensibilisierungen gegenüber Hausstaubmilben (21 %), Gräserpollen (19 %) und Katzen (8 %) am häufigsten auftreten (91), könnte ein Teil der beobachteten saisonalen Unterschiede durch allergische Reaktionen erklärbar sein. Eine Studie aus dem Jahr 2022 zeigte signifikant höhere Werte für Eosinophile, Monozyten und Neutrophile während der Pollensaison (Frühling) im Vergleich zur pollenarmen Herbstperiode (92). Diese Beobachtung könnte die in der vorliegenden Arbeit festgestellten erhöhten Werte eosinophiler Granulozyten bei den allergischen Proband*innen im Frühling erklären, da insbesondere Pollenallergien, die klassischerweise im März mit der Birkenpollensaison beginnen (93) hierfür verantwortlich sein könnten. Im Juni, während der Gräserpollensaison in Österreich (93), könnten ebenfalls höhere Eosinophilenzahlen bei Allergiker*innen beobachtet werden, was die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Frühsommer plausibel macht. Eine Studie zeigte zudem signifikante Zunahmen sowohl der Gesamtzahl der Eosinophilen als auch der aktivierten Eosinophilen in der Nasenschleimhaut von Patient*innen mit Gräserpollenallergie nach zweiwöchiger täglicher Allergenexposition (94). Für

Lymphozyten konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen Pollensaison und der pollenfreien Zeit festgestellt werden (92). Die signifikant höheren Werte der eosinophilen Granulozyten in den Herbstmonaten Oktober und November könnten darauf zurückzuführen sein, dass allergen-sensibilisierte Patient*innen in der kälteren Jahreszeit verstärkt Innenraumschadstoffen und Hausstaubmilbenallergenen ausgesetzt sind, da sie mehr Zeit in geschlossenen Räumen verbringen (95-97).

4.4 Zelluläre Veränderungen während der COVID Pandemie

Bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19 zeigen sich charakteristische Veränderungen der Leukozytenpopulationen im peripheren Blut. Dabei gilt, dass schwere Krankheitsverläufe häufiger und deutlicher mit einer ausgeprägten Leukozytose einhergehen (98). Eine Leukozytose stellt grundsätzlich eine Abwehrreaktion des Immunsystems gegen Infektionen, einschließlich SARS-CoV-2, dar (99, 100). Im Gegensatz dazu steht die ebenfalls häufig nachgewiesene Lymphopenie. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Zahl der Lymphozyten bei COVID-19 signifikant vermindert ist und das Ausmaß der Lymphopenie mit der Schwere des Krankheitsverlaufs korreliert (101). Als mögliche Ursachen werden direkte zytopathische Effekte des Virus, chemotaktische Umverteilungsmechanismen sowie vermehrte Apoptoseprozesse diskutiert (102-104). Neutrophile Granulozyten stellen einen entscheidenden Bestandteil der angeborenen Immunabwehr dar. Sie gehören zu den frühesten Effektorzellen am Ort der Infektion und vermitteln neben der initialen antimikrobiellen Antwort auch die Kommunikation zwischen angeborener und erworbener Immunität (105-107). Während ihre zentrale Bedeutung in der Abwehr bakterieller Infektionen gut belegt ist, wird zunehmend deutlich, dass neutrophile Granulozyten auch bei viralen Infektionen eine wichtige Rolle einnehmen (108). Bei COVID-19 ist die Zahl der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut häufig erhöht, insbesondere bei schweren Verläufen. Diese ausgeprägte Neutrophilie spiegelt die systemische Entzündungsreaktion wider und korreliert mit einem ungünstigen klinischen Verlauf (98). Eosinophile Granulozyten sind Leukozyten, die sowohl an allergischen Immunreaktionen als auch an antiparasitären Abwehrmechanismen beteiligt sind. Sie entfalten ihre Wirkung über die Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen, Mediatoren und antimikrobiellen Peptiden (98, 109, 110). Neben diesen proinflammatorischen Eigenschaften konnte in Tiermodellen gezeigt werden, dass Eosinophile auch regulatorische Funktionen übernehmen und protektive sowie antivirale Immunmechanismen unterstützen.

Im Kontext von COVID-19 ist jedoch eine ausgeprägte Eosinopenie beschrieben, die vor allem bei schweren Krankheitsverläufen nachweisbar ist (111-115). Aufgrund dieser deutlichen Abnahme wird die Eosinophilenzahl als potenzieller Marker zur Einschätzung des Schweregrades diskutiert (116). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass SARS-CoV-2-Infektionen charakteristische Veränderungen im Blutbild verursachen. Dazu zählen eine verminderte Zahl der Lymphozyten, eine erhöhte Zahl neutrophiler Granulozyten, sowie eine Reduktion der Eosinophilenzahl.

In den Ergebnissen dieser Arbeit zeigte sich im Winter 2020/2021 ein signifikanter Rückgang der Leukozytenzahlen im Vergleich zu den Wintern 2021/2022 und 2022/2023. Am deutlichsten war dieser Effekt bei den PMNL ausgeprägt. Auch bei den eosinophilen Granulozyten zeigte sich zunächst im Winter 2019/2020 ein deutlicher Abfall, gefolgt von einer sukzessiven Erholung in den beiden darauffolgenden Saisonen. Besonders bei den männlichen Probanden war ein kontinuierlicher Anstieg zu beobachten, wobei im Winter 2022/2023 ein signifikant höherer Eosinophilenwert im Vergleich zum Ausgangsjahr 2019/2020 vorlag. Obwohl die deutlich höheren COVID-19-Fallzahlen in den Wintern 2021/2022 und 2022/2023 den damaligen Anstieg der Leukozyten- und neutrophilen Granulozytenwerte möglicherweise erklären könnten, lässt sich das Absinken der Zellzahlen im Winter 2020/2021 dadurch nicht begründen. Zumal eine Studie aus Ghana aus dem Jahr 2022, in der die Leukozytenzahlen von Personen mit akuter SARS-CoV-2-Infektion, frisch Genesenen nach zweiwöchiger Isolation mit anschließend negativem PCR-Test sowie von Personen ohne SARS-CoV-2-Exposition verglichen wurden, keine Unterschiede zwischen den frisch Genesenen und den nicht infizierten Studienteilnehmer*innen bezüglich der Zellzahl zeigte (117). Da es sich bei den Proband*innen unserer Untersuchung ausschließlich um gesunde Personen ohne akute Infektion handelte, ist es daher unwahrscheinlich, dass die beobachteten Unterschiede der Leukozytenzahlen allein auf SARS-CoV-2 zurückzuführen sind. Eine mögliche Erklärung dafür könnte in den zu Beginn der COVID-19-Pandemie eingeführten Kontaktbeschränkungen liegen. Durch Maßnahmen wie Lockdowns, Schulschließungen, Homeoffice, Maskenpflicht und strikte Hygieneregeln kam es zu einem Rückgang anderer Infektionskrankheiten. Studien aus verschiedenen Regionen der Welt berichteten übereinstimmend über eine deutliche Reduktion der meisten respiratorischen Virusinfektionen in dieser Zeit (118). Die reduzierte Exposition gegenüber Pathogenen führte wahrscheinlich zu einer geringeren immunologischen Stimulation im Schleimhaut- und Systembereich, was niedrigere Leukozytenzahlen im Winter 2020/2021

begünstigt haben dürfte. In den Folgewintern zeigte sich ein erneuter signifikanter Anstieg der Leukozytenwerte. Dieser Anstieg könnte unter anderem mit der zunehmenden Durchseuchung der Bevölkerung mit SARS-CoV-2 zusammenhängen, auch wenn – wie bereits oben beschrieben – außerhalb einer akuten Infektion kein nachhaltiger Effekt auf die Leukozytenzahlen nachgewiesen werden konnte. Zudem kam es ab der Wintersaison 2021/2022 zu einer erneuten Zirkulation anderer respiratorischer Virusinfektionen, wie Influenza-A- und -B-Viren sowie RSV (63), was im Zusammenhang mit den gelockerten Maßnahmen und der Zunahme sozialer Kontakte ebenfalls zu einer verstärkten immunologischen Stimulation beigetragen haben könnte. Eine weitere Überlegung ist, ob die beobachteten Veränderungen der Leukozytenwerte im zeitlichen Zusammenhang mit der ab 2021 gestarteten COVID-19-Impfkampagne stehen könnten. In einer Studie zeigte sich vier Tage nach der ersten Impfdosis ein vorübergehender Rückgang der Leukozytenzahlen, insbesondere der neutrophilen Granulozyten. Dieser kurzfristige Abfall angeborener Immunzellen wird als mögliche Folge der Rekrutierung früher Effektorzellen an die Injektionsstelle interpretiert, wo eine lokale inflammatorische Reaktion initiiert wird (119). Nach der zweiten Impfung wurde hingegen ein signifikanter Anstieg der neutrophilen Granulozyten gegenüber der ersten Dosis sowie ein Anstieg der gesamten Leukozytenzahl beobachtet. Für die Lymphozyten zeigte sich zwischen den Messzeitpunkten vor der Impfung und sieben beziehungsweise zehn Tage nach der zweiten Dosis jedoch kein relevanter Unterschied (120). Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Daten dafür, dass der initiale Rückgang der Leukozyten und Eosinophilen vor allem durch eine reduzierte immunologische Stimulation infolge umfassender pandemiebedingter Kontaktbeschränkungen bedingt war. Der anschließende Anstieg lässt sich am ehesten durch die Wiederzunahme respiratorischer Infektionen, vermehrte Allergenexposition und die Normalisierung sozialer Interaktion erklären. Da die Fallzahlen in den untersuchten Zeiträumen insgesamt gering waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass stichprobenbedingte Schwankungen den beobachteten Effekt mit beeinflusst haben.

4.5 Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methode

Trotz der beobachteten Zusammenhänge ist die Interpretation der Ergebnisse aufgrund mehrerer Limitationen nur eingeschränkt möglich. Das untersuchte Kollektiv war vergleichsweise klein, wodurch statistische Schwankungen wahrscheinlicher sind und einzelne Ausreißer einen überproportionalen Einfluss auf Mittelwerte und Verteilungen

haben können. Hinzu kommt, dass der Altersdurchschnitt der Proband*innen im mittleren dritten Lebensjahrzehnt lag und somit keinesfalls repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung ist. Aussagen über andere Altersgruppen – insbesondere Kinder, ältere Personen oder Risikopatient*innen – lassen sich aus den vorliegenden Daten daher nicht ableiten. Darüber hinaus wurden potenziell relevante Einflussfaktoren wie Begleiterkrankungen, chronische Entzündungszustände, regelmäßige Medikamenteneinnahmen oder Lebensstilfaktoren (insbesondere Rauchen) nicht erhoben. Gerade das Rauchverhalten ist jedoch ein bedeutsamer Parameter, da Tabakkonsum nachweislich mit einer Erhöhung der Leukozytenzahlen assoziiert ist und damit als Confounder in Erscheinung treten könnte. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Ergebnisse zwar klare Trends erkennen lassen, jedoch aufgrund der genannten Einschränkungen mit Vorsicht zu interpretieren sind. Für zukünftige Untersuchungen wäre ein größeres und demografisch breiteres Studienkollektiv wünschenswert, ergänzt um die systematische Erfassung relevanter Einflussvariablen. Dadurch ließen sich immunologische Veränderungen nicht nur präziser, sondern auch populationsrepräsentativer abbilden.

Literaturverzeichnis

1. Neumann J. Immunbiologie: Eine Einführung Berlin, Heidelberg Springer; 2008. 1-26 p.
2. Sebastian Suerbaum G-DB, Stefan H. E. Kaufmann, Thomas F. Schulz Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9., vollständige überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Berlin: Springer 2020. 53-7 p.
3. Comazzetto S, Shen B, Morrison SJ. Niches that regulate stem cells and hematopoiesis in adult bone marrow. *Dev Cell*. 2021;56(13):1848-60.
4. Kawamoto H, Minato N. Myeloid cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(8):1374-9.
5. Upadhaya S, Sawai CM, Papalexi E, Rashidfarrokhi A, Jang G, Chattopadhyay P, et al. Kinetics of adult hematopoietic stem cell differentiation in vivo. *J Exp Med*. 2018;215(11):2815-32.
6. Medzhitov R, Janeway C, Jr. Innate immunity. *N Engl J Med*. 2000;343(5):338-44.
7. Andrew J. T. George AAA, Basel K. Al-Ramadi & Uday Kishore Interactions Between the Innate and Adaptive Immune Responses: Springer Verlag; 2025.
8. Egger G. Die akute Entzündung: Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der unspezifischen Immunität. Wien, New York: Springer 2005 4-5 p.
9. Akar-Ghibril N. Defects of the Innate Immune System and Related Immune Deficiencies. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2022;63(1):36-54.
10. Brubaker SW, Bonham KS, Zanoni I, Kagan JC. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:257-90.
11. Schmetzer O. Basics Immunologie 1. Auflage ed. München, Jena: Urban & Fischer Verlag 2009 11-2 p.
12. Lee JJ, Dimina D, Macias MP, Ochkur SI, McGarry MP, O'Neill KR, et al. Defining a link with asthma in mice congenitally deficient in eosinophils. *Science*. 2004;305(5691):1773-6.
13. Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, Friend DS, Xanthou G, McKenna EE, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science*. 2004;305(5691):1776-9.
14. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. *J Biol Chem*. 2014;289(25):17406-15.
15. Sobiepanek A, Kuryk L, Garofalo M, Kumar S, Baran J, Musolf P, et al. The Multifaceted Roles of Mast Cells in Immune Homeostasis, Infections and Cancers. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4).

16. Neumann J. Immunologie: Eine Einführung Berlin, Heidelberg Springer; 2008. 168 p.
17. Herberman RB, Nunn ME, Holden HT, Lavrin DH. Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. II. Characterization of effector cells. *Int J Cancer*. 1975;16(2):230-9.
18. Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol*. 1975;5(2):117-21.
19. Lanier LL, Phillips JH, Hackett J, Jr., Tutt M, Kumar V. Natural killer cells: definition of a cell type rather than a function. *J Immunol*. 1986;137(9):2735-9.
20. Schmetzer O. Basics Immunologie 1. Auflage ed. München, Jena: Urban & Fischer Verlag; 2009. 4 p.
21. Herbert Hof RD. Duale Reihe: Medizinische Mikrobiologie 3., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. 63-4 p.
22. Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells. *Annu Rev Immunol*. 2021;39:51-76.
23. Jan C, Behrends JB, Rainer Deutzmann, Heimo Ehmke, Stephan Frings, Stephan Grissmer, Markus Hoth, Armin Kurtz, Jens Leipziger, Frank Müller, Claudia Pedain, Jens Rettig, Charlotte Wagner, Erhard Wischmeyer. Duale Reihe - Physiologie Stuttgart: Thieme; 2010. 204-19 p.
24. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 2008;112(5):1557-69.
25. Schmetzer O. Basics Immunologie 1. Auflage ed. München, Jena: Urban & Fischer Verlag 2009. 17 p.
26. Cassioli C, Baldari CT. The Expanding Arsenal of Cytotoxic T Cells. *Front Immunol*. 2022;13:883010.
27. Tangye SG, Nguyen T, Deenick EK, Bryant VL, Ma CS. Inborn errors of human B cell development, differentiation, and function. *J Exp Med*. 2023;220(7).
28. Neumann J. Immunbiologie: Eine Einführung Berlin, Heidelberg Springer; 2008. 36-45 p.
29. Groß U. Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2009. 14 p.
30. Sebastian Suerbaum G-DB, Stefan H. E. Kaufmann, Thomas F. Schulz Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer 2020. 74 p.
31. Schmetzer O. Basics Immunologie 1. Auflage ed. München, Jena: Urban & Fischer Verlag 2009. 7-8 p.

32. Lam N, Lee Y, Farber DL. A guide to adaptive immune memory. *Nat Rev Immunol.* 2024;24(11):810-29.
33. Yu W, Yu Y, Sun S, Lu C, Zhai J, Lei Y, et al. Immune Alterations with Aging: Mechanisms and Intervention Strategies. *Nutrients.* 2024;16(22):1-6.
34. Miroslav Ferenčík JR, Herold VMhuM, . *Kompendium der Immunologie: Grundlagen und Klinik* Wien, New York: Springer; 2006. 255 p.
35. Miroslav Ferenčík JR, Vladimír Mat'ha und Manfred Herold *Kompendium der Immunologie: Grundlagen und Klinik* Wien, New York: Springer; 2006. 88-9 p.
36. Sebastian Suerbaum G-DB, Stefan H. E. Kaufmann, Thomas F. Schulz *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* 9., vollständige überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Berlin: Springer; 2020. 150-2 p.
37. Forsyth KS, Jiwrajka N, Lovell CD, Toothacre NE, Anguera MC. The *conneXion* between sex and immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2024;24(7):487-502.
38. Horn C, Sprute R, Kretschmer AC, Do C, Cornely OA, Jung N, et al. [Sex in infectious diseases-How sex differences influence the immune response to infections]. *Inn Med (Heidelb).* 2023;64(8):752-7.
39. Fischer J, Jung N, Robinson N, Lehmann C. Sex differences in immune responses to infectious diseases. *Infection.* 2015;43(4):399-403.
40. Calabro A, Accardi G, Aiello A, Caruso C, Candore G. Sex and gender affect immune aging. *Front Aging.* 2023;4:1272118.
41. Schmiedel BJ, Singh D, Madrigal A, Valdovino-Gonzalez AG, White BM, Zapardiel-Gonzalo J, et al. Impact of Genetic Polymorphisms on Human Immune Cell Gene Expression. *Cell.* 2018;175(6):1701-15 e16.
42. Ortona E, Pierdominici M, Rider V. Editorial: Sex Hormones and Gender Differences in Immune Responses. *Front Immunol.* 2019;10:1076.
43. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(3):308-21.
44. Shepherd R, Cheung AS, Pang K, Saffery R, Novakovic B. Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics. *Front Immunol.* 2020;11:604000.
45. Muehlenbein MP, Bribiescas RG. Testosterone-mediated immune functions and male life histories. *Am J Hum Biol.* 2005;17(5):527-58.
46. Ben-Batalla I, Vargas-Delgado ME, von Amsberg G, Janning M, Loges S. Influence of Androgens on Immunity to Self and Foreign: Effects on Immunity and Cancer. *Front Immunol.* 2020;11:1184.
47. Arredouani MS. New insights into androgenic immune regulation. *Oncoimmunology.* 2014;3(9):e954968.

48. Lai JJ, Lai KP, Zeng W, Chuang KH, Altuwajri S, Chang C. Androgen receptor influences on body defense system via modulation of innate and adaptive immune systems: lessons from conditional AR knockout mice. *Am J Pathol.* 2012;181(5):1504-12.
49. Miroslav Ferenčík JR, Herold VMhuM. *Kompendium der Immunologie: Grundlagen und Klinik* Wien, New York: Springer; 2006.
50. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021;21(11):739-51.
51. Kolkhir P, Akdis CA, Akdis M, Bachert C, Bieber T, Canonica GW, et al. Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22(9):743-67.
52. Akdis CA, Arkwright PD, Bruggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020;75(7):1582-605.
53. Ogulur I, Mitamura Y, Yazici D, Pat Y, Ardicli S, Li M, et al. Type 2 immunity in allergic diseases. *Cell Mol Immunol.* 2025;22(3):211-42.
54. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy.* 2023;78(11):2851-74.
55. Johansson SGO. The discovery of IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1671-3.
56. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med.* 2012;18(5):693-704.
57. Lee E, Kim M, Jeon K, Lee J, Lee JS, Kim HS, et al. Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, and Platelet Count, in Connection with Immune Thrombocytopenic Purpura and Essential Thrombocytopenia. *Lab Med.* 2019;50(3):279-85.
58. Li TX, Sun FT, Ji BJ. [Correlation of IgG Subclass with Blood Cell Parameters in Patients with Autoimmune Hemolytic anemia]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2019;27(1):197-201.
59. Leonard A, Hittson Boal L, Pary P, Mo YD, Jacquot C, Luban NL, et al. Identification of red blood cell antibodies in maternal breast milk implicated in prolonged hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion.* 2019;59(4):1183-9.
60. Vries TB, Boerma S, Doornebal J, Dikkeschei B, Stegeman C, Veneman TF. Goodpasture's Syndrome with Negative Anti-glomerular Basement Membrane Antibodies. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2017;4(8):000687.
61. Wang L, Jiang Y, Li G, Zhang L, Qin B, Li A. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia: a case report. *Front Immunol.* 2025;16:1476563.
62. Saavedra Torres JS, Annamaraju P. Type III Hypersensitivity Reaction. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2025.

63. Magierowicz M, Lechevalier N, Freynet N, Pastoret C, Badaoui B, Ly-Sunnaram B, et al. Reference Values for WBC Differential by Hematoflow Analysis. *Am J Clin Pathol*. 2019;151(3):324-7.
64. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol*. 1996;49(8):664-6.
65. Chen Y, Zhang Y, Zhao G, Chen C, Yang P, Ye S, et al. Difference in Leukocyte Composition between Women before and after Menopausal Age, and Distinct Sexual Dimorphism. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162953.
66. Hu W, Zhang P, Su Q, Li D, Hang Y, Ye X, et al. Peripheral leukocyte counts vary with lipid levels, age and sex in subjects from the healthy population. *Atherosclerosis*. 2020;308:15-21.
67. Ober C, Loisel DA, Gilad Y. Sex-specific genetic architecture of human disease. *Nat Rev Genet*. 2008;9(12):911-22.
68. Gubbels Bupp MR. Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunol*. 2015;294(2):102-10.
69. Molloy EJ, O'Neill AJ, Grantham JJ, Sheridan-Pereira M, Fitzpatrick JM, Webb DW, et al. Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. *Blood*. 2003;102(7):2653-9.
70. Medina KL, Smithson G, Kincade PW. Suppression of B lymphopoiesis during normal pregnancy. *J Exp Med*. 1993;178(5):1507-15.
71. Medina KL, Strasser A, Kincade PW. Estrogen influences the differentiation, proliferation, and survival of early B-lineage precursors. *Blood*. 2000;95(6):2059-67.
72. Mikkelsen S, Boldsen JK, Moller BK, Dinh KM, Rostgaard K, Petersen MS, et al. Atopic respiratory diseases and IgE sensitization are associated with leukocyte subset concentrations in 14,440 blood donors. *Clin Chim Acta*. 2021;520:139-46.
73. Lavinskiene S, Jeroch J, Malakauskas K, Bajoriuniene I, Jackute J, Sakalauskas R. Peripheral blood neutrophil activity during *Dermatophagoides pteronyssinus*-induced late-phase airway inflammation in patients with allergic rhinitis and asthma. *Inflammation*. 2012;35(4):1600-9.
74. Hoffmann HJ, Skjold T, Raithel M, Adolf K, Hilberg O, Dahl R. Response of respiratory flour allergics in an ingested flour challenge may involve plasmacytoid dendritic cells, CD25+ and CD152+ T cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;140(3):252-60.
75. Mikkelsen S, Bibby BM, Dolberg MK, Dahl R, Hoffmann HJ. Basophil sensitivity through CD63 or CD203c is a functional measure for specific immunotherapy. *Clin Mol Allergy*. 2010;8(1):2.

76. Togias A. Systemic effects of local allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1 Suppl):S8-14.
77. Jordakieva G, Jensen-Jarolim E. The impact of allergen exposure and specific immunotherapy on circulating blood cells in allergic rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):19.
78. Venge P. The eosinophil and airway remodelling in asthma. *Clin Respir J.* 2010;4 Suppl 1:15-9.
79. Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Horm Behav.* 2017;88:95-105.
80. Ridolo E, Incorvaia C, Martignago I, Caminati M, Canonica GW, Senna G. Sex in Respiratory and Skin Allergies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(3):322-32.
81. Al-Ghobain MO, Al-Moamary MS, Al-Hajjaj MS, Al-Fayez AI, Basha SI. Prevalence of rhinitis symptoms among 16 to 18 years old adolescents in Saudi Arabia. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2013;55(1):11-4.
82. Borrelli R, Brussino L, Lo Sardo L, Quinteretto A, Vitali I, Bagnasco D, et al. Sex-Based Differences in Asthma: Pathophysiology, Hormonal Influence, and Genetic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2025;26(11).
83. Liu B, Taioli E. Seasonal Variations of Complete Blood Count and Inflammatory Biomarkers in the US Population - Analysis of NHANES Data. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142382.
84. Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, Howson JM, Rainbow DB, Smyth DJ, et al. Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. *PLoS Genet.* 2013;9(4):e1003444.
85. Chipps BE, Jarjour N, Calhoun WJ, Iqbal A, Haselkorn T, Yang M, et al. A Comprehensive Analysis of the Stability of Blood Eosinophil Levels. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(12):1978-87.
86. Price DB, Bosnic-Anticevich S, Pavord ID, Roche N, Halpin DMG, Bjermer L, et al. Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:41.
87. Deschildre A, Pichavant M, Engelmann I, Langlois C, Drumez E, Pouessel G, et al. Virus-triggered exacerbation in allergic asthmatic children: neutrophilic airway inflammation and alteration of virus sensors characterize a subgroup of patients. *Respir Res.* 2017;18(1):191.
88. Szeffler SJ, Raphiou I, Zeiger RS, Stempel D, Kral K, Pascoe S. Seasonal variation in asthma exacerbations in the AUSTRI and VESTRI studies. *ERJ Open Res.* 2019;5(2).

89. Staton TL, Arron JR, Olsson J, Holweg CTJ, Matthews JG, Choy DF. Seasonal variability of severe asthma exacerbations and clinical benefit from lebrikizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1682-4 e3.
90. Ehlenfield DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics.* 2000;105(1 Pt 1):79-83.
91. Manise M, Bakayoko B, Schleich F, Corhay JL, Louis R. IgE mediated sensitisation to aeroallergens in an asthmatic cohort: relationship with inflammatory phenotypes and disease severity. *Int J Clin Pract.* 2016;70(7):596-605.
92. Siddhuraj P, Nordstrom FU, Jogdand P, Elangovan G, Mori M, Bjermer L, et al. Histology-based blood leukocyte profiling reveals parallel Th2 and Th17 signatures in seasonal allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2022;142(9-12):696-704.
93. Pfaar O, Karatzas K, Bastl K, Berger U, Buters J, Darsow U, et al. Pollen season is reflected on symptom load for grass and birch pollen-induced allergic rhinitis in different geographic areas-An EAACI Task Force Report. *Allergy.* 2020;75(5):1099-106.
94. Godthelp T, Holm AF, Fokkens WJ, Doornenbal P, Mulder PG, Hoefsmit EC, et al. Dynamics of nasal eosinophils in response to a nonnatural allergen challenge in patients with allergic rhinitis and control subjects: a biopsy and brush study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(3):800-11.
95. Matz CJ, Stieb DM, Davis K, Egyed M, Rose A, Chou B, et al. Effects of age, season, gender and urban-rural status on time-activity: Canadian Human Activity Pattern Survey 2 (CHAPS 2). *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(2):2108-24.
96. Jie Y, Ismail NH, Jie X, Isa ZM. Do indoor environments influence asthma and asthma-related symptoms among adults in homes?: a review of the literature. *J Formos Med Assoc.* 2011;110(9):555-63.
97. Stemeseder T, Schweidler B, Doppler P, Klinglmayr E, Moser S, Lueftenegger L, et al. Exposure to Indoor Allergens in Different Residential Settings and Its Influence on IgE Sensitization in a Geographically Confined Austrian Cohort. *PLoS One.* 2017;12(1):e0168686.
98. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8.
99. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, Chopra N, Mikami T, Miyashita H, et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;509:235-43.
100. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician.* 2000;62(9):2053-60.

101. Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S, Asadian F, et al. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sci.* 2020;258:118167.
102. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
103. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
104. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
105. Reusch N, De Domenico E, Bonaguro L, Schulte-Schrepping J, Bassler K, Schultze JL, et al. Neutrophils in COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:652470.
106. Galani IE, Andreakos E. Neutrophils in viral infections: Current concepts and caveats. *J Leukoc Biol.* 2015;98(4):557-64.
107. Naumenko V, Turk M, Jenne CN, Kim SJ. Neutrophils in viral infection. *Cell Tissue Res.* 2018;371(3):505-16.
108. Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1223-48.
109. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106504.
110. Zini G. Blood and bone marrow pathology. Churchill Livingstone. 2011.
111. Isobe Y, Kato T, Arita M. Emerging roles of eosinophils and eosinophil-derived lipid mediators in the resolution of inflammation. *Front Immunol.* 2012;3:270.
112. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):1-7.
113. Bass DA. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation. II. Eosinophil dynamics during acute inflammation. *J Clin Invest.* 1975;56(4):870-9.
114. Jacobsen EA, Zellner KR, Colbert D, Lee NA, Lee JJ. Eosinophils regulate dendritic cells and Th2 pulmonary immune responses following allergen provocation. *J Immunol.* 2011;187(11):6059-68.
115. Jacobsen EA, Lesuer WE, Willetts L, Zellner KR, Mazzolini K, Antonios N, et al. Eosinophil activities modulate the immune/inflammatory character of allergic respiratory responses in mice. *Allergy.* 2014;69(3):315-27.
116. Huang R, Xie L, He J, Dong H, Liu T. Association between the peripheral blood eosinophil counts and COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(23):e26047.

117. Konlaan Y, Asamoah Sakyi S, Kumi Asare K, Amoah Barnie P, Opoku S, Nakotey GK, et al. Evaluating immunohaematological profile among COVID-19 active infection and recovered patients in Ghana. *PLoS One*. 2022;17(9):e0273969.
118. Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):195-210.
119. Oliva-Ariza G, Criado I, Fuentes-Herrero B, Carbonell C, Sanchez-Gallego JI, Lopez-Bernus A, et al. Early Immune Cell and Antibody Kinetics Following SARS-CoV-2 Vaccination in Healthy Adults and Low-Count Monoclonal B-Cell Lymphocytosis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(2).
120. Rafeeq M, Jabir MS, Al-Kuraishy HM, Jeddoa ZMA, Jawad SF, Najm MAA, et al. Evaluation of the hematological and immunological markers after the first and second doses of BNT162b2 mRNA vaccine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28(6):2605-14.