

Heinrich - Heine Universität
Zentrum für Kinder - und Jugendmedizin
Klinik für Kinderkardiologie und Pneumologie
Direktor : Universitätsprofessor Dr. K. G. Schmidt

**Pulmonale Untersuchungsbefunde bei Patienten
mit Antikörpermangelsyndrom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich - Heine - Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Natalie Vaubel

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Antje Schuster

Korreferent: Priv.- Doz. Dr. med. Christian Perings

Danksagungen:

Frau Prof. Dr. med. Antje Schuster danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die verbindliche Unterstützung, die sie mir bei der Bearbeitung gewährte.

Herrn Prof. Dr. Dr. Peter Bartmann (seinerzeit Universitätsklinik Ulm) und Herrn PD Dr. med. J.A. Rump (Universitätsklinik Freiburg) gilt mein Dank für die Überlassung ihrer Patientenunterlagen.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Helmut Kemperdick (Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf) für die Beurteilung und Befundung der Röntgenbilder danken.

**Meinen Eltern,
meinem Ehemann Henner
und
meiner Tochter Fabienne**

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
1.1	Vorbemerkungen	3
1.2	Fragestellung	5
2.	Patienten und Methoden	5
2.1	Charakteristika der Patienten	5
2.2	Untersuchungsmethodik	8
2.2.1	Klinisch - anamnestische Atemwegsprobleme	8
2.2.2	Lungenfunktionsdiagnostik	8
2.2.3	Standardisierte Fragen nach Atemnot	10
2.2.4	Röntgendiagnostik	10
2.2.5	Patientenblatt	11
3.	Ergebnisse	11
3.1	Klinische Atemwegsprobleme	11
3.1.1	Vergleich der klinischen Atemwegsprobleme vor Diagnosestellung mit denen seit Substitutionsbeginn	11
3.1.2	Klinische Atemwegsprobleme in Beziehung zum Immunglobulinspiegel	14
3.2	Lungenfunktion	16
3.2.1	Vergleich der Lungenfunktionsparameter in Ruhe	16
3.2.2	Bronchialer Provokationstest	20
3.2.3	Bronchospasmodolysetest	21
3.3	Standardisierte Fragen nach Atemnot	23
3.4	Röntgenthoraxbefunde	23
3.5	Anamnestische Fragen nach Rauchgewohnheiten	26
3.6	Sonstige Krankheitsmanifestationen	26
4.	Diskussion	28
5.	Zusammenfassung	37

6.	Anhang	39
7.	Literatur	48
8.	Lebenslauf	52

1. Einleitung

1.1 Vorbemerkungen

Antikörpermangelsyndrome gehören zu den angeborenen Immundefekten, denen eine ausbleibende oder verminderte Antikörperproduktion zugrundeliegt.

Atemwegsinfektionen und ihre Folgeerscheinungen gelten als häufige und gefürchtete Komplikationen (1). Typische Manifestationen sind rezidivierende Pneumonien und Bronchitiden. Chronische und rezidivierende pulmonale Infektionen können zu Bronchiektasen sowie zunehmendem Gerüstbau der Lungen und damit zur pulmonalen Langzeitmorbidity führen. Subjektiv treten Atemwegsbeschwerden auf, in der Lungenfunktion werden obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen beschrieben, und es sind radiologische Veränderungen nachweisbar. Aus diesem Grund sind Untersuchungen des pulmonalen Status ein wichtiger Bestandteil in der Verlaufskontrolle bei Antikörpermangelsyndromen; sie dienen zur Beurteilung des Vorliegens bzw. der Schwere der lokalen Beeinträchtigung.

Therapie der Wahl bei Patienten mit Antikörpermangelsyndrom ist heutzutage die intravenöse Immunglobulinsubstitution (i.v. IG). Die Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen führt bei ausreichend hohem Immunglobulinspiegel in den meisten Fällen zu einer Reduktion der Anfälligkeit für schwere Atemwegsinfektionen, so daß man hofft, bei einem Großteil der Patienten schwerwiegende chronische pulmonale Komplikationen zu vermeiden. Schon die zuvor seit 1952 intramuskulär verabreichten Immunglobuline führten zu einer Verbesserung des klinischen Status (2). Zu einer signifikanten Reduktion bakterieller und nicht bakterieller Infektionen kam es unter der seit 1980 eingeführten intravenösen Immunglobulinsubstitutionstherapie, sofern ausreichend hohe Serum - Immunglobulin - Konzentrationen vorlagen (3, 4, 5). Die intravenöse Immunglobulinbehandlung wird seitdem als Standardtherapie empfohlen. Einer frühen Diagnose und damit einem frühzeitigem Substitutionsbeginn wird eine entscheidende Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung zugesprochen. In mehreren Studien wurden die besten Resultate beobachtet, wenn die intravenöse Immunglobulinbehandlung schon früh in der Kindheit erfolgte (4, 5, 6). Selbstverständlich ist außerdem eine gute Patientencompliance im Verlauf der Therapie eine wichtige

Voraussetzung. Vom klinischen Eindruck her sind, auch im Zeitalter der intravenösen Immunglobulinsubstitution, rezidivierende Atemwegsinfektionen nichtsdestotrotz keine Seltenheit (7).

In der vorliegenden Studie sollen deshalb das Ausmaß und der Verlauf von Atemwegserkrankungen in einer Gruppe von Patienten mit Antikörpermangel - syndrom untersucht werden, darunter Agammaglobulinämie (XLA = X - linked agammaglobulinemia), Common variable immunodeficiency (CVID) und Hyper - IgM - Syndrom. Die kongenitale X - chromosomal vererbte Agammaglobulinämie (Typ Bruton) geht durch eine Ausreifungsstörung der B - Zellen, welche sich nicht zu peripheren B - Lymphozyten und Plasmazellen differenzieren können, mit einem Antikörpermangel für IgA, IgM und IgG einher. Das lymphatische Gewebe ist hypoplastisch (8). Bei CVID, einem heterogenen Krankheitsbild, handelt es sich um einen Immundefekt mit Hypogamma - globulinämie bei variabler Verminderung von IgA, IgG und IgM - Antikörpern. Diagnostiziert wird ein erniedrigter Immunglobulinspiegel bei normaler B - Zellgesamtzahl. Als mögliche Ursache werden ein B - Zelldefekt, eine immunregulatorische T - Zell - Imbalanz und eine Autoantikörperbildung gegen T - oder B - Zellen beschrieben (8). Das Hyper - IgM Syndrom ist durch eine Verminderung von IgA - und IgG - Antikörpern bei gleichzeitiger Erhöhung des IgM - Serumspiegels charakterisiert. Das erhöhte Serum - IgM ist jedoch meistens nicht funktionsfähig. Dieser Immundefekt wird klassischerweise geschlechts - gebunden vererbt. Durch andere Erbgänge kann die Krankheit aber auch bei Mädchen auftreten. Als Ursache wird die Unfähigkeit des Immunsystems, die Produktion von IgM - auf andere Immunglobulinantikörper umzustellen, angegeben (8).

Neben den Infektionen im Bereich des Respirationstraktes sind die rezidivierende Sinusitis und Rhinitis sowie, vor allem bei Kindern, eine rezidivierende Otitis media weitere typische Erkrankungsmanifestationen (9). Das Auftreten anderer Infektionen wie Hepatitis, Meningitis oder Herpesinfektionen, außerdem von Autoimmunerkrankungen - darunter häufig die idiopathische thrombo - zytopenische Purpura gefolgt von autoimmunhämolytischer Anämie und rheumatoider Arthritis - sowie die Bildung von Tumoren wie z.B. Lymphome oder Adenokarzinome unterschiedlicher Organe wird ebenfalls in der Literatur

beschrieben (10, 11, 12, 13). Schließlich können auch gastrointestinale Beschwerden mit Durchfall, schweren Verdauungs - und Resorptionsstörungen als Kennzeichen für den Ausfall des sekretorischen IgA - Systems (9) zusätzliche ernstzunehmende Manifestationen der Erkrankungen bedeuten.

1.2 Fragestellung

In der vorliegenden Studie soll folgende Frage beantwortet werden:

In welchem Ausmaß treten heutzutage im Zeitalter der intravenösen Immunglobulinsubstitutionstherapie bei Patienten mit Antikörpermangelsyndrom pulmonale Pathologika in Form von Atemwegsinfektionen, pathologischen Lungenfunktionsbefunden, subjektiv empfundenen Atemwegsbeschwerden und radiologischen Veränderungen auf ?

2. Patienten und Methoden

2.1 Charakteristika der Patienten

Es wurden die Daten von 24 Patienten im Alter von 5;0 bis 68;4 (Jahre; Monate) (Median: 24;5 Jahre) aus 3 Universitätskliniken ausgewertet, darunter 10 der Kinderklinik der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf, 4 der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Ulm und weitere 10 der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg, Abteilung Pneumologie. 14 Patienten waren männlich, 10 weiblich. Bei 6 Patienten wurde eine Agammaglobulinämie, bei 15 ein CVID und bei 3 ein Hyper - IgM - Syndrom diagnostiziert. Alle Patienten mit Agammaglobulinämie waren männlich, alle mit Hyper - IgM - Syndrom weiblich. Von den Patienten mit CVID waren 9 männlich und 7 weiblich. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose „Antikörpermangelsyndrom“ betrug $18;4 \pm 15;7$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung), wobei für Patienten mit Agammaglobulinämie $3;1 \pm 2;8$ Jahre, mit CVID $23;1 \pm 12;10$ Jahre und mit

Hyper - IgM - Syndrom $18;5 \pm 16;0$ Jahre errechnet wurden. Tabelle I gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika.

Allen Patienten war eine regelmäßige intravenöse Immunglobulinsubstitution empfohlen worden. Die Patienten wurden entweder dauerhaft (n = 2, Pat. Nr. 6 und 8) oder bei Bedarf während einer akuten Infektion mit Antibiotika behandelt. 22 Patienten wurden in der Tat regelmäßig mit intravenösen Immunglobulinen behandelt, 1 Patient (Nr. 12) wurde aufgrund schlechter Compliance nur unregelmäßig substituiert. Bei 1 Patientin (Nr. 21), einer russischen Aussiedlerin, welche sich erstmalig vorstellte, war die intravenöse Immunglobulintherapie noch nicht begonnen worden. Die durchschnittliche intravenöse Behandlungsdauer der 22 Patienten betrug $4;10 \pm 3;4$ Jahre. Die Immunglobulinsubstitution erfolgte in Dosen zwischen 240 - und 500 mg pro kg Körpergewicht in Intervallen zwischen 2 und 10 Wochen. Bei 6 Patienten war angegeben worden, daß sie vor Beginn der intravenösen Immunglobulinsubstitution intramuskulär verabreichte Antikörper erhalten hatten. 17 Patienten hatten bei Kontrolluntersuchungen regelmäßig einen ausreichend hohen Immunglobulinspiegel, 5 waren nicht ausreichend substituiert (darunter Pat. Nr. 12 und 21), und bei 2 auswärtigen Patienten (Freiburg) lagen dazu keine Angaben vor. In dieser Analyse gilt als suffiziente intravenöse Immunglobulinsubstitution: Serum - IgG - Konzentration \geq Altersnorm minus 2 Standardabweichungen. Die Altersnormalwerte der Immunglobulinkonzentrationen entnahmen wir den Angaben des Test - Kits der Firma Behring.

Zum eventuellen Nachweis einer Atopie wurde bei den Patienten im Serum das Gesamt - IgE bestimmt und zum Nachweis spezifischer IgE - Antikörper im peripheren Blut das RAST - Verfahren (Radioallergosorbenttest) durchgeführt. Bei 4 Patienten lagen hier keine Befunde vor, alle weiteren 20 Patienten hatten negative Befunde, sowohl bei Gesamt- IgE als auch bei RAST. Die Normwerte für Kinder entnahmen wir dem Informationsmaterial des verwendeten Test - Kits (siehe Anhang 1).

Weiterhin wurden die Rauchgewohnheiten anamnestisch erfragt: 4 Patienten (Nr. 12, Nr. 15, 16 und 24) gaben an regelmäßig zu rauchen, die übrigen 20 konnten in die Kategorie der Nichtraucher eingeordnet werden.

Tabelle I Überblick über die wichtigsten Patientencharakteristika

Pat. Nr.	Geschl.	Diagnose (Dg.)	Alter b.Dg.	Dauer i.v. IG [J;Mon]	i.v. IG Dosis (mg/kg) Intervall	IgG-Spiegel im Serum	Alter bei Untersuchung [J;Mon]
1	m	XLA	1;0	3;11	380 / 4 Wo	ausreichend	5;0
2	m	XLA	0;9	6;6	300 / 4 Wo	ausreichend	7;3
3	m	XLA	1;5	8;7	350 / 4 Wo	ausreichend	20;8
4	m	XLA	k.A.	k.A.	500 / 2-3 Wo	ausreichend	22;11
5	m	XLA	5;0	2;1	400-500 / 3-4 Wo	ausreichend	25;9
6	m	XLA	5;0	2;11	300 / 3 Wo	ausreichend	10;5
7	m	CVID	4;2	2;1	400 / 4 Wo	ausreichend	6;3
8	w	CVID	5;0	0;10	400-500 / 4 Wo	ausreichend	5;10
9	m	CVID	2;2	1;6	380 / 4 Wo	ausreichend	14;2
10	m	CVID	11;2	5;7	300 / 4 Wo	ausreichend	17;3
11	m	CVID	20;9	1;10	300 / 8-10 Wo	ausreichend	22;10
12	m	CVID	19;10	[3;4]	450 / sehr unregelmäßig	nicht ausreichend	25;8
13	w	CVID	29;3	0;8	300 / 4 Wo	keine Angabe	29;11
14	m	CVID	20;9	10;0	300 / 6 Wo	ausreichend	30;11
15	w	CVID	28;7	2;10	300 / 6-8 Wo	nicht ausreichend	31;7
16	w	CVID	28;10	3;0	300 / 6-8 Wo	keine Angabe	32;3
17	m	CVID	16;2	8;0	300 / 6-8 Wo	ausreichend	38;9
18	m	CVID	36;8	11;0	300 / 4-5 Wo	nicht ausreichend	47;8
19	w	CVID	45;6	8;6	300 / 6-8 Wo	ausreichend	53;11
20	w	CVID	56;6	10;0	300 / 4-6 Wo	nicht ausreichend	68;4
21	w	CVID	25;0	noch nicht substituiert	--	--	25;0
22	w	Hyper-IgM	4;3	4;0	280 / 3 Wo	ausreichend	8;3
23	w	Hyper-IgM	10;2	4;0	240 / 3 Wo	ausreichend	14;2
24	w	Hyper-IgM	40;10	2;2	300 / 6 Wo	ausreichend	43;0

k.A.: keine Angabe, m: männlich, w: weiblich

2.2 Untersuchungsmethodik

Die wichtigsten bei den 24 Patienten mit Antikörpermangelsyndrom erhobenen und ausgewerteten Daten sind:

- Klinisch - anamnestische Atemwegsprobleme
- Lungenfunktionsdiagnostik
- Standardisierte Fragen nach Atemnot
- Röntgendiagnostik

2.2.1 Klinisch - anamnestische Atemwegsprobleme

Aufgetretene klinische Atemwegsprobleme, die in der Krankenakte der Patienten dokumentiert sind, wurden aufgrund ärztlicher Untersuchungen diagnostiziert.

2.2.2 Lungenfunktionsdiagnostik

Bei allen Patienten wurden Lungenfunktionsprüfungen mit Bestimmung folgender Parameter durchgeführt:

- FEV₁ (Forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde, Einsekundenkapazität)
- FVC (Vitalkapazität gemessen während forcierter Expiration nach tiefer Inspiration)
- FEV₁ / %VC IN (FEV₁ in Bezug auf die VC IN [=Vitalkapazität gemessen während langsamer maximaler Inspiration nach tiefer Expiration])
- MEF 75 (Maximal expiratorischer Fluß bei 75% der Vitalkapazität)
- MEF 50 (Maximal expiratorischer Fluß bei 50% der Vitalkapazität)
- MEF 25 (Maximal expiratorischer Fluß bei 25% der Vitalkapazität)
- Raw (Atemwegswiderstand)
- ITGV (Intrathorakales Gasvolumen)

- RV (Residualvolumen)
- TLC (Totale Lungenkapazität)

Die gemessenen Werte wurden in % der Normwerte angegeben. Als Referenzwerte dienten bei Kindern Normwerte nach Zapletal (14), bei Erwachsenen nach EGKS (15). Die Messungen erfolgten unter standardisierten Bedingungen mittels Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie (Fa. Jäger, Niederlassung Würzburg) (16). Spirometrisch wurden die FEV₁, die FVC und der maximal expiratorischer Fluß (MEF) bei 75, 50 und 25 % der Vitalkapazität gemessen. Der prozentuale Bezug der FEV₁ auf die inspiratorische Vitalkapazität, FEV₁ / %VC IN, stellte eine Hilfe bei der Differenzierung zwischen obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung dar. Während bei einer Restriktion entweder keine Veränderungen oder erhöhte Werte dieses Parameters vorliegen können, zeigt dieser bei einer Obstruktion erniedrigte Werte. Die ganzkörperplethysmographischen Messungen erfolgten zur Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens, des Residualvolumens, der totalen Lungenkapazität und des Atemwegswiderstandes.

Die Lungenfunktionsuntersuchungen wurden in Ruhe, außerdem nach Möglichkeit auch nach unspezifischer bronchialer Provokation und im Rahmen eines Bronchospasmodolysetests durchgeführt. Die Ruhelungenfunktionsuntersuchungen erfolgten bei allen Patienten. Der bronchiale Provokationstest sollte dem Nachweis einer unspezifischen bronchialen Überempfindlichkeit dienen. 9 Patienten wurden mittels unspezifischer bronchialer Provokation auf eine Überempfindlichkeit hin überprüft. Als Provokationsmethode diente die Kaltfluthyperventilation oder Laufbelastung. Die Kaltluftprovokation erfolgte mit Hilfe des RHES - Gerätes der Firma Jäger, wobei der Patient 4 Minuten lang ein Kaltluft - CO₂ - Gemisch tief einatmete. Die Luft war auf 15 - 20°C abgekühlt, und während der Hyperventilation wurde zur Vermeidung einer Hypokapnie 5% CO₂ beigemischt. Die Laufbelastung erfolgte 7 Minuten lang zu ebener Erde. 7 Patienten wurden mit Kaltfluthyperventilation, 2 mit Laufbelastung getestet. Bei beiden Provokationsmethoden wurden insgesamt 3 Messungen durchgeführt: neben einer initialen Lungenfunktionsuntersuchung vor Provokation erfolgte eine Messung unmittelbar nach Provokation und eine 10 Minuten später. Kriterium für

eine positive bronchiale Reaktion war der Nachweis eines Abfalls der FEV₁ um mehr als 10 % des Ausgangswertes (16). Dieser relativ niedrig gewählte Grenzwert erlaubt eine höhere Sensitivität, jedoch geringere Spezifität als wenn - wie andernorts empfohlen - ein höherer Grenzwert gewählt worden wäre. Beim Bronchospasmolysetest erfolgten Lungenfunktionsuntersuchungen vor und nach Gabe von 2 Hüben Sultanol® (= Salbutamol 0,2 mg), um festzustellen, inwieweit gegebenenfalls eine bronchiale Obstruktion reversibel war. Von den 24 Patienten wurden 16 in Bezug auf eine Bronchospasmolysewirkung beurteilt. Ein signifikanter bronchospasmolytischer Effekt galt als gegeben, wenn ein Anstieg der FEV₁ um mehr als 12% gegenüber dem Ausgangswert nachzuweisen war (17, 18).

2.2.3 Standardisierte Fragen nach Atemnot

Um eine Auskunft über die subjektive Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit der 24 untersuchten Patienten zu erhalten, wurde jeder standardisiert nach empfundener Atemnot befragt: Kommen Sie / Kommst Du außer Atem

1. beim Treppensteigen über 2 Stockwerke
2. bei schnellem Gehen zu ebener Erde
3. bei langsamem Gehen.

Der Patient sollte einfach mit ja oder nein antworten.

2.2.4 Röntgendiagnostik

Bei jedem Patienten war im Verlauf der Erkrankung mindestens eine Röntgen - thoraxaufnahme durchgeführt worden. Zum Zwecke der Studie erfolgte die Beurteilung jedes Röntgenbildes im Institut für diagnostische Radiologie / Abteilung pädiatrische Radiologie der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf. Dazu wurden dem Leiter der Abteilung (Herrn Prof. Dr. med. Kemperdick) die Aufnahmen der 14 auswärtigen Patienten überlassen. Von den Patienten war lediglich die Diagnose „Antikörpermangelsyndrom“ bekannt. Die Befundung erfolgte deskriptiv, da die Anwendung eines radiologischen Scores unpraktikabel war. In die Auswertung ging die Befundung des aktuellsten Röntgenbildes jedes Patienten ein.

2.2.5 Patientenblatt

Das Patientenblatt diente zur übersichtlichen Erfassung aller für die Erhebung wichtigen Informationen über die Patienten. Es verzeichnete Grundvariablen wie Name / Vorname (bzw. Namenscode), Geschlecht, Geburtsdatum, Untersuchungszentrum, Diagnose, standardisierte Fragen nach Atemnot mit Antworten, Angaben zu den Rauchgewohnheiten der Patienten, Klinik vor Diagnosestellung, Klinik seit Substitutionsbeginn, Therapie (insbesondere Einzelheiten zur Substitutionstherapie), Laborbefunde, Röntgenthoraxbefunde, eventuelle weitere Befunde (z.B. Bronchoskopiebefunde) sowie Daten über die Lungenfunktionsuntersuchungen (siehe Anhang 2). Das Patientenblatt wurde mit Ausnahme der Röntgenthoraxbefunde jeweils vom behandelnden Arzt ausgefüllt.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Atemwegsprobleme

3.1.1 Vergleich der klinischen Atemwegsprobleme vor Diagnosestellung mit denen seit Substitutionsbeginn

Hier wurde unsererseits ausschließlich auf die pulmonalen Probleme der Patienten anhand des vom behandelnden Arzt ausgefüllten Patientenblattes eingegangen. Folgende pulmonale Komplikationen kamen vor: Pneumonien, rezidivierende, chronische, eitrige, obstruktive Bronchitis, Husten mit Auswurf, rezidivierende Infekte der oberen Luftwege (OLW- Inf.), Asthmaexazerbation und Pleuritis. Tabelle II zeigt, daß vor Diagnosestellung bei 22 Patienten Atemwegsprobleme angegeben wurden. 1 Patient war dahingehend symptomfrei gewesen, bei 1 lag keine Angabe vor. Die Mehrzahl aller Patienten war mit insgesamt 20/23 Fällen von Pneumonien und Bronchitiden betroffen. Mit der intravenösen Immunglobulinsubstitution reduzierte sich die Anzahl der von Atemwegserkrankungen Betroffenen: 10 Patienten, von denen 9 zuvor meist rezidivierende Atemwegsinfektionen hatten, berichteten keine Atemwegskomplikationen gehabt zu haben. Außerdem ging vor allem der Anteil der Nennungen der Diagnose „Pneumonie“

zurück. Bei 13 Patienten wurden weiterhin klinische Atemwegsprobleme angegeben, vor allem Infekte der oberen Luftwege und Bronchitiden. Tabellen III und IV geben die Nennungen der klinischen Atemwegsdiagnosen wieder; zu beachten ist allerdings, daß die numerisch eindrucksvoll differierenden Zahlen aufgrund der unterschiedlichen Zeitintervalle nicht direkt vergleichbar sind.

Tabelle II Atemwegsprobleme vor Diagnose und seit Einführung der intravenösen Immunglobulinsubstitution

Pat. Nr.	Atemwegsprobleme vor Diagnose	Atemwegsprobleme seit Einführung der iv. IG Substitution	IgG - Spiegel
1	obstruktive Bronchitis	keine	ausreichend
2	keine	keine	ausreichend
3	2x Pneumonie, rezidiv. OLW-Inf.	rezidiv. OLW-Inf.	ausreichend
4	keine Angabe	rezidiv. OLW - Inf	ausreichend
5	rezidiv. OLW-Inf.	keine	ausreichend
6	Pneumonie, rezidiv. OLW - Inf. Husten mit Auswurf	Husten mit Auswurf (Nachweis von <i>Hämophilus influenza</i> im Sputum)	ausreichend
7	rezidiv. OLW-Inf.	keine	ausreichend
8	4x Pneumonie, rezidiv. OLW-Inf.	Bronchitis	ausreichend
9	Pneumonie, Bronchitis	keine	ausreichend
10	Pneumonie	Pneumonie	ausreichend
11	rezidiv. eitrige Bronchitiden	keine	ausreichend
12	1x / a Pneumonie, Husten mit Auswurf	[1x / a Pneumonie, rezidiv. Husten mit Auswurf]	nicht ausreichend
13	chron. Bronchitis, Husten mit Auswurf	Bronchitis	keine Angabe
14	> 3x / a Pneumonie, häufige Exazerbation des Asthmas	3-4x / a Bronchitis, Exazerbation des Asthmas	ausreichend
15	Bronchitis, 6x / a Erkältung, 1x Pleuritis	weiterhin 6x / a Erkältung	nicht ausreichend
16	2-3x / a Pneumonie	keine	keine Angabe
17	eitrige Bronchitiden, Pneumonien	keine	ausreichend
18	2-3x / a Pneumonien	Bronchitis	nicht ausreichend
19	2x / a schwere Pneumonien	3-4x / a rezidiv. eitrige Bronchitiden	ausreichend
20	1-2x / a Pneumonie, Pleuritis obstruktive Bronchitis, Husten mit Auswurf	eitrige Bronchitis, Pleuritis, Husten mit Auswurf	nicht ausreichend
21	1x Pneumonie, rezidiv. OLW-Inf.	[keine Angabe]	noch nicht substituiert
22	rezidiv. Bronchitiden	keine	ausreichend
23	rezidiv. Bronchitiden	keine	ausreichend
24	2x / a Pneumonie	chron. Bronchitis	ausreichend

Tabelle III Klinische Atemwegsprobleme vor Diagnosestellung
(n = 24 Patienten)

Art der pulmonalen Komplikation	Anzahl	Prozent von 24 Fällen (%)
Pneumonie	14	58,3
Husten mit Auswurf	4	16,7
Bronchitis, rezidivierende OLW - Infekte	16	66,7
Exazerbation des Asthmas	1	4,2
Pleuritis	2	8,3
keine Symptome	1	4,2
keine Angabe	1	4,2

Tabelle IV Klinische Atemwegsprobleme seit Einführung der intravenösen Immunglobulinsubstitutionstherapie (n = 23 Patienten; Patientin Nr. 21, bei der gerade erst die Diagnose gestellt war, ging in diese Berechnung nicht ein)

Art der pulmonalen Komplikation	Anzahl	Prozent von 23 Fällen (%)
Pneumonie	2	8,7
Husten mit Auswurf	3	13,0
Bronchitis, rezidivierende OLW - Infekte	10	43,5
Exazerbation des Asthmas	1	4,3
Pleuritis	1	4,3
keine Symptome	10	43,5

3.1.2 Klinische Atemwegsprobleme in Beziehung zum Immunglobulinspiegel

Um die Frage nach einem Zusammenhang zwischen fortbestehenden Atemwegs - symptomen der Patienten seit Einführung der intravenösen Immunglobulin - substitutionstherapie und der Suffizienz der Immunglobulinsubstitution zu klären, wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt. Dabei konnten 21 Patienten ausgewertet werden, da in 2 Fällen (Pat. Nr. 13 und 16) eine Angabe über die Höhe des Immunglobulinspiegels fehlte und 1 Patientin (Nr. 21) noch nicht substituiert worden war. Gruppe A umfaßt 4 schlecht Substituierte (Pat. 12, 15, 18

und 20), Gruppe B 17 Patienten mit ausreichend hohem Antikörperspiegel (Tabellen V und VI).

Tabelle V Gruppe A: Klinische Atemwegsprobleme bei nicht ausreichend substituierten Patienten (n = 4)

Art der pulmonalen Komplikation	Anzahl	Prozent von 4 Fällen (%)
Pneumonie	1	100
Husten mit Auswurf	2	
Bronchitis, rezidivierende OLW - Infekte	3	
Exazerbation des Asthmas	0	
Pleuritis	1	
keine Symptome	0	0

Tabelle VI Gruppe B: Klinische Atemwegsprobleme bei ausreichend substituierten Patienten (n = 17)

Art der pulmonalen Komplikation	Anzahl	Prozent von 17 Fällen (%)
Pneumonie	1	5,9
Husten mit Auswurf	1	5,9
Bronchitis, rezidivierende OLW - Infekte	6	35,3
Exazerbation des Asthmas	1	5,9
Pleuritis	0	0
keine Symptome	9	52,9

Zwar ist die Gruppe der nicht ausreichend Substituierten (A) klein, jedoch fällt auf, daß bei allen schlecht substituierten Patienten weiterhin klinische Atemwegsprobleme angegeben waren und keiner symptomfrei war. Über fehlende Atemwegssymptome wurde nur bei Patienten mit ausreichend hohem Immunglobulinspiegel berichtet. Jedoch bestand auch hier in dieser Gruppe (B) nicht absolute Symptomfreiheit: bei 8 Patienten fanden sich weiterhin Atemwegssymptome.

3.2 Lungenfunktion

3.2.1 Vergleich der Lungenfunktionsparameter in Ruhe

Tabelle VII gibt die Lungenfunktionsparameter FEV₁, FVC, FEV₁ / %VC IN, MEF 75/50/25, Raw, ITGV, RV und TLC aller Patienten an. Die Daten von Patientin Nr. 21 waren aufgrund offenbar schlechter Mitarbeit nicht weiter auswertbar.

Tabelle VII Lungenfunktionsparameter in Ruhe (n = 24 Patienten)

Pat. Nr.	Ruhelungenfunktion [% des Solls]									
	FEV ₁	FVC	FEV ₁ % VC IN	MEF 75	MEF 50	MEF 25	Raw	ITGV	RV	TLC
1	102,8	92,8	105,3	60,7	59,8	87,9	64,0	69,6	79,6	72,1
2	94,2	79,5	113,4	100,4	94,6	98,9	176,7	34,1	39,1	66,0
3	87,1	95,1	91,2	64,9	64,1	65,4	50,4	117,1	149,5	108,2
4	52,8	65,5	77,4	32,9	30,0	31,3	137,9	125,2	187,4	100,6
5	119,9	110,2	110,9	142,1	122,6	121,6	69,5	107,3	144,9	116,8
6	74,8	77,8	91,5	66,6	51,0	44,1	159,4	127,7	149,4	97,8
7	111,8	90,5	114,9	81,5	101,3	98,9	152,2	136,1	212,4	126,8
8	k.A.	45,4	k.A.	84,0	94,6	127,8	67,2	91,1	134,4	65,7
9	76,2	78,0	88,0	113,0	79,1	61,7	k.A.	98,8	139,0	102,0
10	118,0	97,4	111,0	119,0	113,0	189,0	k.A.	95,3	89,6	102,0
11	126,5	113,3	126,8	94,4	127,9	144,1	87,5	102,6	112,5	102,5
12	30,1	31,1	84,0	24,2	20,0	13,3	164,3	125,0	235,8	82,1
13	128,7	131,6	100,0	78,4	102,1	73,1	100,0	103,2	113,3	120,7
14	70,6	87,8	72,4	49,3	36,5	23,1	229,4	112,9	173,3	118,6
15	65,6	131,6	98,7	90,5	80,0	69,2	65,0	73,3	100,0	121,1
16	93,7	92,3	114,9	95,4	63,5	87,9	182,2	96,8	25,0	66,6
17	107,3	114,3	100,0	108,2	79,1	125,0	89,0	112,8	177,7	107,3
18	22,0	k.A.	52,0	9,0	8,0	11,0	k.A.	153,0	248,0	95,5
19	107,0	96,8	104,1	96,4	89,1	95,6	78,9	60,7	70,0	92,6
20	44,8	61,3	63,5	39,9	17,0	19,0	205,8	103,2	136,4	94,9
[21	75,3	68,2	109,7	68,3	95,3	117,0	106,8	103,9	172,1	97,8]
22	100,0	94,5	100,0	131,9	108,6	145,8	k.A.	135,8	220,8	134,0
23	96,9	97,9	96,4	78,3	82,3	63,6	k.A.	123,0	114,0	104,0
24	100,0	97,1	108,1	86,6	70,8	54,2	118,7	74,2	82,3	84,7

k.A.: keine Angabe

Die Durchschnittswerte der Meßergebnisse sind der folgenden Tabelle zu entnehmen. Die Meßdaten waren nicht bei allen Patienten vollständig.

Tabelle VIII Mittelwerte (\bar{x}) mit Standardabweichung (SD) der Ruhelungenfunktionsparameter (n = 23 Patienten)

Parameter	$\bar{x} \pm SD$ [% des Soll]	Anzahl der Meßergebnisse (n)
FEV ₁	87,8 ± 29,4	22
FVC	90,1 ± 23,8	22
FEV ₁ / % VC IN	96,6 ± 17,5	22
MEF 75	80,3 ± 33,0	23
MEF 50	73,7 ± 33,3	23
MEF 25	80,5 ± 46,1	23
Raw	122,1 ± 53,4	18
ITGV	103,4 ± 27,0	23
RV	136,3 ± 55,5	23
TLC	99,2 ± 19,3	23

Im Durchschnitt liegen die dynamischen Lungenvolumina zahlenmäßig also etwas unter dem Normmittelwert von 100 %. Wichtiger als diese Durchschnittswerte sind allerdings Einzelbetrachtungen der Patienten. Hier zeigte sich in 9 Fällen eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion: bei 6 Patienten lag eine Obstruktion, bei 2 eine Restriktion vor und bei 1 Patienten wurde eine gemischt obstruktiv - restriktive Ventilationsstörung diagnostiziert. 14 Patienten hatten unauffällige Befunde (Tabelle IX).

Tabelle IX Mittelwerte (\bar{x}) mit Standardabweichung (SD) der Ruhelungenfunktion bei Patienten mit Ventilationsstörung und normaler Lungenfunktion ([% des Soll], n = 23)

	Obstruktion	Restriktion	Gem. obstr. - restr. Ventilationsstörg.	Normal
Anzahl d. Patienten	6	2	1	14
FEV₁	56,9 ± 19,3	94,2	30,1	104,7 ± 16,1
FVC	74,1 ± 09,4	62,5 ± 16,9	31,1	104,0 ± 13,2
FEV₁/ %VC IN	74,1 ± 13,8	113,4	84,0	105,9 ± 8,7
MEF 75	51,8 ± 32,4	92,2 ± 8,2	24,2	94,9 ± 22,7
MEF 50	36,9 ± 23,4	94,6	20,0	90,3 ± 21,7
MEF 25	31,7 ± 16,9	113,4 ± 9,9	13,3	101,5 ± 37,5
RAW	183,1 ± 36,4	121,9 ± 54,8	164,3	96,0 ± 38,4
ITGV	120,1 ± 18,3	62,6 ± 28,5	125,0	100,6 ± 23,0
RV	172,3 ± 38,2	87,1 ± 47,3	235,8	120,7 ± 53,4
TLC	101,6 ± 7,6	65,9 ± 0,2	82,1	104,2 ± 19,3

Die Einteilung der Lungenfunktionsstörungen in Schweregrade ergab, daß unter den Patienten mit Obstruktion bei 3 (Nr. 4, 18 und 20) eine schwere, bei 2 (Nr. 6 und 14) eine mäßige und bei 1 Patienten (Nr. 9) eine leichte Ventilationsstörung vorlag. Von den Patienten mit Restriktion hatte 1 (Pat. Nr. 2) eine leichte, 1 (Pat. Nr. 8) eine als mäßiggradig einzustufende Ventilationsstörung. Bei dem Patienten mit gemischt obstruktiv - restriktiver Ventilationsstörung bestand eine schwere Ausprägungsform (siehe Tabelle X). Die Einteilungskriterien für Schweregrade einer Ventilationsstörung zeigt Anhang 3 (29).

6 der 9 von einer Ventilationsstörung betroffenen Patienten waren ausreichend und 3 nicht ausreichend substituiert. Letztere (Pat. Nr. 12, 18 und 20) hatten alle eine schwere Lungenfunktionsstörung. Bei 3 der 4 nicht ausreichend Substituierten mit auswertbarer Lungenfunktion bestand also eine schwere Ventilationsstörung. Unter den 6 ausreichend substituierten Patienten zeigte 1 (Pat. Nr. 4 mit Agammaglobulinämie) eine schwere, 3 (Pat. Nr. 6, 8 und 14) hatten eine mäßige, 2 Patienten (Nr. 2 und 9) eine leichte Lungenfunktionsstörung. Von den 14 Patienten mit normaler Lungenfunktion waren 11

ausreichend und 1 Patient (Nr. 15) nicht ausreichend substituiert, bei 2 Patienten (Nr. 13 und 16) fehlte eine Angabe bezüglich der Immunglobulinspiegel.

Tabelle X Lungenfunktionsparameter der Patienten mit Ventilationsstörung (n = 9)

Pat. Nr.	Ruhelungenfunktion [% des Soll]										Ventilationsstörung	IgG - Spiegel
	FEV ₁	FVC	FEV ₁ % VC IN	MEF ₇₅	MEF ₅₀	MEF ₂₅	RAW	ITGV	RV	TLC		
2	94,2	79,5	113,4	100,4	94,6	98,9	176,7	34,1	39,7	66,0	leichte Restriktion	ausreichend
4	52,8	65,5	77,4	32,9	30,0	31,3	137,9	125,2	187,4	100,6	schwere Obstruktion	ausreichend
6	74,8	77,8	91,5	66,6	51,0	44,1	159,4	127,7	149,4	97,8	mäßige Obstruktion	ausreichend
8	k.A.	45,4	k.A.	84,0	94,6	127,8	67,2	91,1	134,4	65,7	mäßige Restriktion	ausreichend
9	76,2	78,0	88,0	113,0	79,1	61,7	k.A.	98,8	139,0	102,0	leichte Obstruktion	ausreichend
12	30,1	31,1	84,0	24,2	20,0	13,3	164,3	125,0	235,8	82,1	schwere gem. obstr.- restr. Ventilationsst	nicht ausreichend
14	70,6	87,8	72,4	49,3	36,5	23,1	229,4	112,9	173,3	118,6	mäßige Obstruktion	ausreichend
18	22,0	k.A.	52,0	9,0	8,0	11,0	k.A.	153,0	248,0	95,5	schwere Obstruktion	nicht ausreichend
20	44,8	61,3	63,5	39,9	17,0	19,0	205,8	103,2	136,4	94,9	schwere Obstruktion	nicht ausreichend

k.A.: keine Angabe

Bei allen Patienten mit mäßiger oder schwerer Ventilationsstörung bestanden auch noch in der Zeit seit Einführung der Substitutionstherapie klinische Atemwegsprobleme. Bei den Patienten mit leichter Ventilationsstörung waren keine Atemwegskomplikationen angegeben. Während die Patienten mit Restriktion subjektiv beschwerdefrei waren, äußerten alle Patienten mit obstruktiver Lungenfunktionsstörung bei Beantwortung der standardisierten Fragen eine subjektive Beeinträchtigung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit.

3.2.2 Bronchialer Provokationstest

Von den 9 auf eine bronchiale Hyperreagibilität hin getesteten Patienten wurde bei 2 (Pat. Nr. 2 und 3) ein signifikanter Abfall der FEV₁ nach Kaltluftinhalation festgestellt (siehe Tabelle XI). Mit einer Verschlechterung der FEV₁ im einen Fall um -15,8, im anderen um -13,0 % wurde das Kriterium, nach dem eine bronchiale

Reaktion als positiv zu beurteilen war - nämlich den Abfall der FEV₁ um mehr als 10 % des Ausgangswertes - erfüllt. Klinisch waren diese Patienten, beide gut substituiert, beschwerdefrei.

3.2.3 Bronchospasmolysetest

Bei 3 der 16 auf eine Bronchospasmolysewirkung untersuchten Patienten, darunter 2 mit schwerer Obstruktion (Nr. 4 und 20) und 1 Patient (Nr. 3) mit signifikantem Abfall der FEV₁ im Provokationstest, konnte ein bronchospasmolytischer Effekt nachgewiesen werden (Tabelle XI). Die FEV₁ stieg mit +12,2, +18,8 und +23,1 % über die geforderten 12 % gegenüber dem Ausgangswert. Bei allen 3 Patienten wurden auch für die Zeit seit Einführung der Substitutions-therapie Atemwegsinfektionen angegeben; am schwersten waren diese bei Patient Nr. 20, der im Gegensatz zu den Patienten Nr. 3 und 4 auch nicht ausreichend substituiert war. Subjektiv empfand dieser Patient Atemnot sowohl beim Treppensteigen über 2 Stockwerke als auch bei schnellem Gehen auf ebener Erde. Patient Nr. 4 gab Atemnot beim Treppensteigen über 2 Stockwerke an, Patient Nr. 3 mit normaler Lungenfunktion war subjektiv beschwerdefrei.

Die übrigen Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung in der Ruhelungenfunktion zeigten im Bronchospasmolysetest keinen signifikanten FEV₁ - Anstieg, so daß vom Vorliegen fixierter Obstruktionen ausgegangen werden muß.

Tabelle XI Lungenfunktion nach Provokations - (n = 9 Patienten) und Bronchospasmodolysetest (n = 16 Patienten): Veränderung der FEV₁ im Vergleich zur Ruhelungenfunktion

Pat. Nr.	Provokation / FEV ₁ [%]	Bro-spasm-ly/ FEV ₁ [%]	Ruhelungenfunktion	
1	Laufbelastung	- 4,0	-11,1	normal
2	Kaltluft	-15,8	-13,2	leichte Restriktion
3	Kaltluft	-13,0	+12,2	normal
4	Kaltluft	- 5,2	+18,8	schwere Obstruktion
5	Kaltluft	- 7,3	- 4,1	normal
6	Kaltluft	0	+ 9,3	mäßige Obstruktion
7	Laufbelastung	+ 2,6	0	normal
8	Kaltluft	+11,1	keine Angabe	mäßige Restriktion
9	keine Angabe			leichte Obstruktion
12			+ 8,8	schwere gem. obstr. - restr. Ventilationsst.
14			0	mäßige Obstruktion
15			+ 5,0	normal
16			+ 9,9	normal
18	keine Angabe			schwere Obstruktion
20			+23,1	schwere Obstruktion
21	Kaltluft	- 2,6	+ 7,8	normal
22			0	normal
24			0	normal

k.A.: keine Angabe

3.3 Standardisierte Fragen nach Atemnot

10 der 24 Patienten gaben Atemnot beim Treppensteigen über 2 Stockwerke, 4 bei schnellem Gehen auf ebener Erde an. Dies ist eine erhebliche Zahl von Patienten mit subjektiver Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Nur 1 der Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung (Nr. 6), ausreichend substituiert, gab unter Belastung Beschwerdefreiheit an, die anderen 5 (Pat. Nr. 4, 9, 14, 18 und 20) gaben Atemnot zumindest beim Treppensteigen über 2 Stockwerke an; Patient Nr. 14 sowie die nicht ausreichend substituierten Patienten Nr. 18 und 20 auch bei schnellem Gehen zu ebener Erde. Patient Nr. 12 mit schwerer gemischt obstruktiv - restriktiver Ventilationsstörung, ebenso nicht ausreichend substituiert, hatte sowohl beim Treppensteigen über 2 Stockwerke als auch bei schnellem Gehen zu ebener Erde Luftnot. Beide Patienten mit restriktiver Ventilationsstörung gaben normale körperliche Belastbarkeit an. Unter den Patienten mit unauffälligen Lungenfunktionsbefunden hatten 4 (Pat. Nr. 11, 17, 19 und 24) Atembeschwerden beim Treppensteigen über 2 Stockwerke angegeben. Keiner gab Atemnot bei langsamem Gehen an, selbst die Patienten (Nr. 12 und 18) mit einer FEV₁ von 30,1 bzw. 22,0 % des Solls nicht. Die Ergebnisse verdeutlichen, daß keine 100 % - ige Übereinstimmung zwischen Vorhandensein einer meßbaren Lungenfunktionsveränderung und subjektiver Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten besteht. Ebenso kann keine klare Korrelation zwischen schlechter Substitution und Auftreten subjektiver Atembeschwerden gefunden werden. Es fällt jedoch auf, daß vorwiegend die schlecht substituierten Patienten mit schwerer Ventilationsstörung (Pat. Nr. 12, 18 und 20) in 2 Kategorien (Atemnot beim Treppensteigen über 2 Stockwerke und bei schnellem Gehen zu ebener Erde) Atembeschwerden angaben.

3.4 Röntgenthoraxbefunde

Von den bei jedem Patienten zur Auswertung gelangten Röntgenaufnahmen waren 8 unauffällig, 5 wiesen erhebliche pulmonale Manifestationen auf und 11 zeigten leichtere Abweichungen. An gravierenden chronischen radiologischen Veränderungen lagen bei den 5 Patienten ausgeprägte Bronchiektasen (n = 4), Schwarten - und narbige Strangbildung (n = 4), Gerüstumbau der Lunge (n = 1),

ausgedehnte Fibrosierung und Emphysemthorax (n = 1) vor. Die leichteren Veränderungen beinhalteten Peribronchitis, interstielle und bronchiale Zeichnungsvermehrung, Transparenzvermehrung und Infekthilus. Der Vergleich der Röntgenthoraxbefunde mit den Lungenfunktionsergebnissen zeigte, daß alle von einer schweren Ventilationsstörung betroffenen Patienten schwerwiegende, chronische radiologische Veränderungen hatten, ebenso 1 Patient (Nr. 6 mit Agammaglobulinämie) mit mäßiger Obstruktion. Weniger schwere Veränderungen bestanden bei den Patienten Nr. 2, 8 und 14; Patient Nr. 9 hatte keinen pathologischen Befund. Von den Patienten mit normaler Lungenfunktion waren 7 Röntgenbilder ohne pathologischen Befund, 7 zeigten leichte Abweichungen. Der folgenden Tabelle XII sind die Ergebnisse zu entnehmen.

Tabelle XII Röntgenthoraxbefunde (n = 24 Patienten)

Pat. Nr.	Röntgenthoraxbefunde	Ruhelungenfunktion
1	Infekthilus	normal
2	diskrete Peribronchitis	leichte Restriktion
3	ohne Befund	normal
4	ausgeprägte Bronchiektasie	schwere Obstruktion
5	ohne Befund	normal
6	Schwarten - und Strangbildung, Bronchiektasen	mäßige Obstruktion
7	Peribronchitis	normal
8	Peribronchitis	mäßige Restriktion
9	ohne Befund	leichte Obstruktion
10	bronchiale Zeichnungsvermehrung	normal
11	ohne Befund	normal
12	Schwartenbildung, Gerüstumbau d. Lunge, Bronchiektasen	schwere gem. obstr. - restr.Ventilationsst.
13	ohne Befund	normal
14	Transparenzvermehrung	mäßige Obstruktion
15	ohne Befund	normal
16	Transparenzvermehrung	normal
17	leichte Transparenzvermehrung, sonst ohne Befund	normal
18	ausgedehnte Fibrosierung mit Schwartenbildung, Emphysemthorax, narbige Strangbildung	schwere Obstruktion
19	ohne Befund	normal
20	Strangbildung, Bronchiektasen, vermehrte interstitielle Veränderungen	schwere Obstruktion
[21	Peribronchitis	nicht auswertbar]
22	interstitielle Zeichnungsvermehrung re., li. ohne Befund	normal
23	ohne Befund	normal
24	leichte interstitielle Zeichnungsvermehrung	normal

3.5 Anamnestische Fragen nach Rauchgewohnheiten

Patient Nr. 12, der ohnehin schon eine schlechte Compliance insbesondere bezüglich der intravenösen Immunglobulinsubstitutionen aufwies, blieb trotz schwerer gemischt obstruktiv - restriktiver Ventilationsstörung sowie schwerer radiologischer Veränderungen aktiver Raucher. Bei den Patienten Nr.15, 16 und 24 mit normalen Lungenfunktionsbefunden könnte es sich um den so genannten „Healthy smoker effect“ handeln, bei dem die klinisch unbeeinträchtigten Patienten ihren Atemwegen auch noch den Tabakrauch ohne spürbare negative Effekte zumuten.

3.6 Sonstige Krankheitsmanifestationen

15 Patienten waren zusätzlich von anderen Komplikationen betroffen. Bei diesen handelte es sich vor allem um rezidivierende Otitiden. Weiterhin kamen chronische Konjunktivitis, Gastroenteritiden, Herpesinfektionen, Harnwegs - infekte, chronisch eitriges Ekzem, Dermatitis, Giardiasis, rezidivierende Ulcera ventriculi sowie Meningitis, Sepsis und Pyelonephritiden vor, wobei letztere drei Erkrankungen vor Einführung der intravenösen Immunglobulinsubstitutions - therapie vorkamen. Bei Patient Nr. 3 trat unter intravenöser Immunglobulin - therapie ein Adeno - Carcinom des Magens nach vorhergehender atrophischer Gastritis auf (siehe Tabelle XIII).

Tabelle XIII Zusätzliche Komplikationen bei Antikörpermangelsyndrom
(n = 24 Patienten)

Pat. Nr.	Komplikationen bei AMS	
	vor Diagnosestellung	seit Einführung der iv.IG Substitution
1	---	---
2	---	---
3	chronische Konjunktivitis	atrophische Gastritis, 1990 Gastrektomie wegen Adeno - Ca
4	keine Angabe	chronische Konjunktivis
5	Salmonellensepsis	---
6	rezidivierende Otitiden	---
7	rezidivierende Otitiden, Gonarthrit	rezidivierende Otitiden
8	rezidivierende Otitiden, Harnwegsinfekte, Gastroenteritiden, Herpesinfektionen, Dermatitis	Dermatitis
9	---	---
10	Hämophilus influenza Meningitis	chronische Otitis
11	rezidivierende Otitiden	---
12	rezidivierende Durchfälle	[rezidivierende Durchfälle]
13	rezidivierende Durchfälle, Giardiasis	rezidivierende Durchfälle
14	---	---
15	häufig Otitis, Konjunktivitis, chronisch eitriges Ekzem	chronisch eitriges Ekzem
16	Otitis 1x / a	Otitis 1x
17	---	---
18	---	---
19	rezidivierende Ulcera ventriculi, 1980 Billroth - Magenresektion	rezidivierende Magenbeschwerden
20	---	---
21	---	[keine Angabe]
22	Otitis 2-3x / a	rezidivierende Otitiden
23	rezidivierende Otitiden	---
24	Sepsis bei Geburt d. 1. Tochter und bei dislozierter Spirale, rezidivierende Pyelonephritiden	---

4. Diskussion

Unsere Erhebung an 24 Patienten mit Antikörpermangelsyndrom zeigt, daß es nach Diagnosestellung unter adäquater intravenöser Immunglobulinsubstitutions - therapie in den meisten Fällen zu einer klinischen Besserung der pulmonalen Symptomatik kam. Bei einem Teil der Patienten traten trotzdem teilweise rezidivierende und chronische Atemwegsinfektionen auf. Unter den nicht ausreichend Substituierten hatten alle Patienten klinische Atemwegsprobleme. Diese Patienten sind gefährdet, langfristige pulmonale Morbidität zu entwickeln, welche sich in unserem Patientenkollektiv in pathologischen Lungenfunktions - befunden und in zum Teil schweren chronischen radiologischen Veränderungen widerspiegelten.

Die Atemwegsprobleme umfaßten Pneumonien, Bronchitiden, rezidivierende obere Luftwegsinfekte sowie Husten mit Auswurf. Bei 20/23 Patienten bestanden vor Diagnose der Erkrankung insbesondere Pneumonien und Bronchitiden, nur 1 Patient war symptomfrei. Mit Einführung der intravenösen Immunglobulin - substitutionstherapie reduzierte sich die Anzahl der von Atemwegs - komplikationen Betroffenen: bei 10/23 Patienten waren keine Atemwegs - probleme mehr angegeben. Außerdem waren weniger schwere Infektionen wie Pneumonien zu verzeichnen, nämlich 2/23 Fälle versus 14/23 Fälle vor Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen. Dennoch blieb eine nicht unerhebliche Zahl von 13 Patienten, die unter intravenöser Substitution noch von Atemwegssymptomen betroffen war. Bei 4 Patienten könnte diese Tatsache damit erklärt werden, daß sie nicht ausreichend substituiert waren. Tatsächlich hatten 3 dieser Patienten als Befunde sowohl schwere lungenfunktionsdiagnostisch erfaßte Ventilationsstörungen als auch gravierende chronische radiologische Veränderungen. Bei den übrigen 9 ausreichend substituierten Fällen haben möglicherweise vor Diagnose aufgetretene Pneumonien und Bronchitiden zu einer chronischen Schädigung der Lunge dieser Patienten geführt, die auch durch suffiziente intravenöse Immunglobulinbehandlung nicht mehr rückgängig zu machen ist. Eine späte Diagnose der Erkrankung könnte eventuell zur pulmonalen Langzeitmorbidität geführt haben. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug ca. 20 Jahre. Hingegen wurde die Diagnose bei den 10

unter suffizienter intravenöser Immunglobulinbehandlung klinisch pulmonal asymptomatischen Patienten ca. 11 Jahre früher gestellt. Die kürzere Dauer pulmonaler Probleme ist eventuell der Grund dafür, daß 9 dieser ebenfalls durch chronische Atemwegsinfektionen vorbelasteten Patienten unter intravenöser Immunglobulintherapie klinisch beschwerdefrei waren. Dagegen konnte keine klare Korrelation zwischen der Schwere der vor Diagnose aufgetretenen respiratorischen Infektionen und einer Beschwerdefreiheit unter adäquater intravenöser Immunglobulintherapie gefunden werden. Auch in einer kürzlich veröffentlichten Multicenterstudie (n = 73 Fälle mit Agammaglobulinämie) aus Italien fanden sich nicht nur vor Diagnosestellung, sondern auch im Follow-up unter intravenöser Immunglobulinsubstitution noch häufig vorkommende respiratorische Infektionen. Auch hier werden ursächlich Sequelae nach in früheren Jahren unzureichender Substitutionstherapie diskutiert (7). Nach Barandun und Bauer (9) ist eine andere Erklärung möglich: Sie behandelten 8 Patienten mit Antikörpermangelsyndrom mit einem intravenös verabreichten polyvalenten Immunglobulinpräparat und stellten fest, daß bei regelmäßiger und adäquater Immunglobulinsubstitution akute, fieberhafte Infektionen weitgehend verhindert werden konnten. Hingegen konnte die Substitutionsbehandlung chronische Infektionen vor allem der Bronchien und der Nasennebenhöhlen nicht wirksam beeinflussen. Diese Feststellung begründeten sie mit dem Fehlen von sekretorischen IgA - Antikörpern in Immunglobulinpräparaten, welches bekanntlich seine Bedeutung in der immunologischen Abwehr an Schleimhaut - oberflächen, wie z.B. dem Respirationstrakt, hat. Letztlich bleibt der Grund für die Variabilität des klinischen Verlaufs unbekannt (19). Unsere vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen zum einen, daß unter intravenöser Immunglobulintherapie über 40 % der Patienten mit Antikörpermangelsyndrom keine klinischen Atemwegserkrankungen mehr hatten. Zum anderen kamen bei noch von Atemwegserkrankungen betroffenen Patienten kaum noch Pneumonien vor. Insgesamt betrachtet kann also bei unserem Kollektiv von einem deutlich verminderten Auftreten klinischer pulmonaler Komplikationen und von einer Verbesserung der klinischen Symptomatik unter intravenöser Immunglobulin - behandlung gesprochen werden.

Trotz der zum Teil langjährigen ärztlichen Verordnung einer intravenösen Substitutionstherapie bestanden bei 9 Patienten leichte, mäßige oder schwere lungenfunktionsdiagnostisch festgestellte Ventilationsstörungen. Aller Wahrscheinlichkeit nach sind diese pathologischen Lungenfunktionsbefunde als das Ergebnis einer chronischen Schädigung des Respirationstraktes anzusehen. Bei 7 dieser behandelten Patienten traten auch weiterhin klinische Erkrankungen der oberen Atemwege und Lunge auf. 3 dieser Patienten (Nr. 12, 18 und 20) waren nicht ausreichend substituiert gewesen, bei 4 Patienten (Nr. 4, 6, 8 und 14) traten klinische Atemwegsprobleme unter suffizienter intravenöser Immunglobulinsubstitutionstherapie auf. Einerseits kamen also unter suffizienter Immunglobulintherapie immer noch respiratorische Infektionen vor, andererseits gab es 4 Patienten (Nr. 10, 13, 19 und 24) - davon 1 (Patient Nr. 24) durch Rauchen zusätzlich belastet - mit anamnestisch vergleichbar schweren rezidivierenden, chronischen und durch späte Diagnose langjährigen pulmonalen Infektionen, die lungenfunktionsdiagnostisch (und auch röntgenologisch) zum Zeitpunkt unserer Erhebung unauffällig waren. Bei einem weiteren Patienten (Nr. 2), für den vom klinischen Standpunkt her angegeben worden war, er sei sowohl vor als auch seit Substitution klinisch gesund gewesen, wurde eine mäßiggradige, also durchaus erhebliche, restriktive Ventilationsstörung diagnostiziert. Es scheint, wie auch Mushiaki et al. (20) in ihrer Studie feststellten, daß der klinische Phänotypus bei Antikörpermangelsyndrom von Patient zu Patient außerordentlich variiert. Dadurch könnte auch das unterschiedliche Ausmaß des therapeutischen Effekts einer suffizienten intravenösen Immunglobulintherapie mitbeeinflusst werden. Die Kenntnis der interindividuellen Variabilität pulmonaler Pathologika auch unter adäquater intravenöser Immunglobulinsubstitution sollte Anlaß dazu geben, regelmäßige Lungenfunktionsuntersuchungen durchzuführen, um Funktionsstörungen weiterhin auszuschließen oder zu erkennen bzw. gegebenenfalls zur wiederholten Analyse des Ausmaßes einer bereits vorhandenen Funktionsstörung. Schon bei Kindern sind diese Lungenfunktionsuntersuchungen wichtig, um möglichst frühzeitig pulmonale Pathologika festzustellen. Das Beispiel des Patienten Nr. 2 verdeutlicht, daß ein klinisch asymptomatischer Lungenbefund kein zuverlässiger Indikator für eine normale Lungenfunktion ist. Das entspricht den Ergebnissen einer Studie von Ferguson (21) über an Asthma leidenden Kindern, die zwar klinisch

asymptomatisch waren, bei denen aber lungenfunktionsdiagnostisch obstruktive Ventilationsstörungen vorlagen. Die Einschätzung der Lungenfunktion sollte also nicht nach subjektiver Einschätzung des Patienten über seinen Zustand, sondern immer anhand eines Lungenfunktionstests erfolgen. Bei den Patienten mit pathologischer Lungenfunktion waren in unserem Kollektiv überwiegend obstruktive Ventilationsstörungen (6 Patienten) als pathologische Befunde anzutreffen. Der Anteil ausschließlich restriktiver Ventilationsstörungen lag mit 2 Patienten niedriger. Nur 1 Patient wies eine gemischt obstruktiv - restriktive Ventilationsstörung auf. In der Literatur wird der Anteil pathologischer Lungenfunktionsbefunde in Form einer obstruktiven, restriktiven oder gemischt obstruktiv - restriktiven Ventilationsstörung bei Patienten mit Antikörpermangelsyndrom unterschiedlich angegeben. Nach den wenigen vorliegenden Studien kommen obstruktive Ventilationsstörungen - wie auch in dieser Erhebung - häufiger vor. Sweinberg et al. (22) stellten anhand von Lungenfunktionstests bei Patienten mit XLA und CVID, von denen die meisten mit intramuskulär verabreichten Immunglobulinen behandelt worden waren, fest, daß in beiden Gruppen obstruktive Ventilationsstörungen am häufigsten als pathologische Lungenfunktionsbefunde zu erheben waren. In der Studie von Mushiake et al. (20) ergaben Lungenfunktionstests bei 3 von 5 untersuchten Patienten mit CVID, welche mit intravenösen Immunglobulinen substituiert wurden, eine obstruktive Ventilationsstörung. Auch Rosenberg et al. (23) kamen bei ihren Untersuchungen an 17 Patienten mit Antikörpermangelsyndrom zu dem Ergebnis, daß die häufigste Form einer ventilatorischen Funktionsstörung eine mäßig - bis schwergradige obstruktive Ventilationsstörung war. Hingegen diagnostizierten Watts et al. (19) bei 32 Patienten mit Antikörpermangelsyndrom, die regelmäßig mit intramuskulär oder intravenös verabreichten Immunglobulinen behandelt worden waren, überwiegend restriktive Ventilationsstörungen: Unter 25 lungenfunktionsdiagnostisch untersuchten Patienten erfaßten sie 10 restriktive gegenüber 6 obstruktiven Ventilationsstörungen. Bei den von einer obstruktiven Ventilationsstörung Betroffenen äußerten sie darüber hinaus den Verdacht auf das Vorliegen einer zusätzlich restriktiven Ventilationsstörung, aufgrund der im Vergleich zum RV ($176 \pm 23 \%$) relativ zu niedrig ausgefallenen TLC ($95 \pm 5 \%$).

Unsere Untersuchungsergebnisse lassen einen möglichen Zusammenhang zwischen Suffizienz der intravenösen Immunglobulintherapie und dem Schweregrad der lungenfunktionsdiagnostisch festgestellten Ventilationsstörungen erkennen: mit einer Ausnahme (Pat. Nr.4) waren die Patienten Nr.12, 18 und 20, die eine schwere Lungenfunktionsstörung hatten, auch nicht ausreichend substituiert. Bei Patient Nr.4, der trotz seit Jahren ausreichender Substitution eine schwere obstruktive Ventilationsstörung aufwies, konnte nicht eruiert werden, zu welchem Zeitpunkt nach Auftreten pulmonaler Symptome mit der intravenösen Immunglobulintherapie begonnen wurde. So kann eine langjährige chronische pulmonale Morbidität mit spätem intravenösen Immunglobulinbehandlungsbeginn schon vorher zu bleibenden Lungenschäden - wie in diesem Fall eine ausgeprägte röntgenologisch nachgewiesene Bronchiektasie - geführt haben.

In jedem Fall einer manifesten obstruktiven Ventilationsstörung ergibt sich die Indikation zum Bronchospasmodolysetest mit der Frage nach Reversibilität. Eine bestehende schwere bronchiale Obstruktion war nur in 2 Fällen (Pat. Nr. 4 und 20) reversibel. Bei den Patienten Nr. 6 und 12 ist vorerst aufgrund eines fehlenden signifikanten bronchospasmodolytischen Effektes von einer fixierten Obstruktion auszugehen, allerdings sollte im klinischen Alltag der Broncho - spasmodolysetest hier noch einmal wiederholt werden. Eine weitgehend reversible Obstruktion erfordert in jedem Fall als Konsequenz eine entsprechende zur Lungenfunktionsverbesserung führende Langzeittherapie. Bei sonst unauffälliger Ruhelungenfunktion zeigte Patient Nr. 3 eine bronchiale Hyperreagibilität, und im Bronchospasmodolysetest wurde eine signifikante Verbesserung der FEV1 nachgewiesen. Solche Befunde finden sich allerdings auch bei gesunden Probanden und sind nicht unbedingt als von Krankheitswert anzusehen.

Die in den Röntgenthoraxbefunden beschriebenen Veränderungen stimmten relativ gut mit den lungenfunktionsdiagnostisch erhobenen pathologischen Befunden überein. Gravierende chronische radiologische Abweichungen (Bronchiektasen, Schwarten - und Strangbildung, Gerüstumbau der Lunge, Emphysem) standen vor allem in Bezug zu einer schweren Ventilationsstörung: von den 5 Patienten, bei denen schwere radiologische Veränderungen der Lunge

als Befunde vorlagen, hatten 4 eine schwere, 1 eine mäßiggradige Ventilations -
störung. Bronchiektasen gingen bei allen betroffenen Patienten (Nr. 4, 6, 12 und
20) mit einer obstruktiven Ventilationsstörung einher. Die Entstehung dieser
Bronchialerweiterungen ist wahrscheinlich auf eine durch die chronisch
bakteriellen Entzündungen bedingte Bronchialwanddestruktion und eine
chronische Narbenschumpfung mit anhaltendem äußeren Zug auf die
Bronchialwände zurückzuführen; zähschleimige Sekretretentionen bei Patienten
mit mukopurulenter Bronchitis konnten außerdem zu einem gesteigerten
intra-bronchialen Druck geführt haben. Als typische klinische Symptome hatten
mit Ausnahme eines Betroffenen (Pat. Nr. 4) die anderen Patienten chronischen
Husten, eitrigen Auswurf sowie gehäuft aufgetretene Pneumonien sowohl vor
Diagnosestellung als auch nach Einführung der intravenösen Immunglobulin -
substitutionstherapie. Das Fehlen entsprechender Symptomangaben trotz
ausgeprägter Bronchiektasie bei der erwähnten Ausnahme (Pat. Nr. 4) könnte
natürlich auch auf fehlendem Krankheitsbewußtsein bei dem Patienten beruhen.
Das Vorkommen von Bronchiektasen und ein im Röntgenbild beschriebener
zunehmender Gerüstumbau der Lungen erklärte den bei Patient Nr. 12 erhobenen
Befund der gemischt obstruktiv - restriktiven Ventilationsstörung. Mit fort -
schreitender Erkrankung schrumpft ein von Bronchiektasen befallener Lappen,
weil das peribronchiale und alveoläre Gewebe postentzündlich fibrosiert; das
könnte eine verminderte Dehnungsfähigkeit der Lungen bedingt haben, welche
die Restriktion verursachte. Dieser Patient hatte aufgrund seiner schlechten
Compliance bezüglich der Substitutionstherapie auch nach Diagnosestellung
weiterhin häufig rezidivierende bakterielle pulmonale Infektionen und in der
Folge besonders schwere Lungenveränderungen ausgebildet. Die bei einem
weiteren schlecht substituierten Patienten (Nr. 18) röntgenologisch gesicherte
Diagnose „Emphysemthorax“ korrelierte mit dem pathologischen Lungen -
funktionsbefund der schweren Obstruktion mit Überblähung. In beiden Fällen
(Pat. Nr. 12 und 18) sowie bei einem weiteren schlecht substituierten Patienten
(Nr. 20) waren die radiologischen Veränderungen am schwersten ausgeprägt.
Rezidivierende Atemwegsinfektionen haben offenbar auch hier zu Spät -
komplikationen mit fortgeschrittener Fibrosierung, schwerer Obstruktion,
Bronchiektasen - und Emphysembildung geführt. Der röntgenologische Hinweis
auf eine Transparenzvermehrung fand sich bei Patient Nr. 14. Eine erhöhte

Strahlentransparenz des Lungengewebes ist durch einen vermehrten Luftgehalt bedingt und charakteristisch für eine obstruktive Lungenerkrankung. Bei dem Patienten waren sowohl für die Zeit vor Diagnosestellung als auch seit Einführung der intravenösen Immunglobulinsubstitution rezidivierende Bronchitiden und häufige Asthmaexazerbationen angegeben. Eine asthmatische Verlaufsform der chronischen Bronchitis kann radiologisch mit Zeichen einer Überblähung einhergehen. Entsprechend wurde lungenfunktionsdiagnostisch bei diesem Patienten eine mäßiggradige obstruktive Ventilationsstörung erfaßt. Bei 1 Patienten (Nr. 9) bestanden trotz lungenfunktionsdiagnostisch gesicherter Ventilationsstörung keine sichtbaren radiologischen Zeichen. Es handelte es sich jedoch auch nur um eine leichte obstruktive Ventilationsstörung. In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse von Kainulainen et al. (24) erwähnt: Bei 22 Patienten mit Agammaglobulinämie, die - ähnlich unserem Kollektiv - bezüglich pulmonaler Komplikationen untersucht worden waren, ergaben hochauflösende CTs bei 16 Patienten Bronchiektasen, während diese schweren irreversiblen Lungenveränderungen mittels konventioneller Röntgenthoraxaufnahmen lediglich bei 3 Patienten diagnostiziert wurden. Die Autoren kamen daher zu dem Schluß, daß regelmäßige hochauflösende CTs für eine optimale pneumologische Versorgung dieser Patienten empfohlen werden sollten. Es ist allerdings fragwürdig, ob eine routinemäßige Durchführung von CTs bei allen Patienten mit Antikörpermangelsyndrom gerechtfertigt ist; insbesondere ist bei pädiatrischen Patienten eine wiederholte Strahlenbelastung „nach Schema“, ohne spezifische Indikationsstellung, fragwürdig. Adäquater erscheint die aufmerksame Beobachtung der Klinik der Patienten mit Antikörpermangelsyndrom, um danach - in Kenntnis der Befunde von Kainulainen - über die Notwendigkeit der Durchführung hochauflösender CTs zu entscheiden.

Belastungsabhängige Atembeschwerden wurden vor allem von Patienten angegeben, die schwere radiologische Veränderungen und pathologische Lungenfunktionsbefunde im Sinne einer obstruktiven Ventilationsstörung hatten. Pathophysiologische Grundlage dieser subjektiv verspürten Atemnot war offenbar die bronchiale Obstruktion. Bei einigen Patienten wurden die Atembeschwerden sicher durch Sekundärfolgen wie Schwartenbildung, Fibrosierung und Emphysem verstärkt. In diesen Fällen trat die Atemnot nicht nur beim Treppensteigen über 2

Stockwerke, sondern auch bei schnellem Gehen auf ebener Erde auf. 5 lungen - funktionsdiagnostisch und röntgenologisch unauffällige Patienten hatten auch eine Belastungsdyspnoe angegeben. Bei 3 davon (Pat. Nr. 9, 11 und 17) konnte diese Dyspnoe nicht gedeutet werden, da die Patienten seit Einführung der Substitutionstherapie klinisch asymptomatisch waren, während bei den anderen 2 Patienten (Nr. 19 und 24) weiterhin rezidivierende und chronische Bronchitiden angegeben waren. Da diese Atemnot nicht durch Befunde objektiviert werden konnte, muß in Betracht gezogen werden, daß ein schlechter Trainingszustand vorlag.

Die unterschiedliche Wirksamkeit der intravenösen Immunglobulinsubstitution auf den Immunglobulinspiegel bei den untersuchten Patienten liegt eventuell an einer unterschiedlichen Verwertung der verabreichten Immunglobuline. Es wird deshalb heute eine individuelle Dosisanpassung vorgeschlagen, wegen des von Fall zu Fall eventuell variierenden Katabolismus und der unterschiedlichen Halbwertszeit der Serumimmunglobuline (20, 25, 26). Einem Teil der Patienten wurden vor Beginn der intravenösen Substitutionsbehandlung die Immunglobuline intramuskulär verabreicht. Als Methode der Wahl bei Patienten mit Antikörpermangelsyndrom gilt heute sicherlich die intravenöse Verabreichung von Immunglobulinen. Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß die intravenöse Immunglobulinbehandlung eine kostspielige, aber sehr effektive Methode darstellt, das Auftreten schwerer pulmonaler Infektionen zu reduzieren oder zu verhindern (7, 13, 20, 27, 28). Im Patientenkollektiv von Roifmann et al. (27) führte die intravenöse Immunglobulintherapie zu einer meßbaren Verbesserung der Lungenfunktionsparameter. Bezüglich einer Immunglobulintherapie von Patienten mit Antikörpermangelsyndrom, sahen Cunningham - Rundles et al. (12) bei intravenöser Immunglobulinverabreichung eine deutlichere klinische Verbesserung als bei intramuskulärer Gabe und sprachen deshalb der intravenösen Behandlungsmethode eine wesentlich höhere Wirksamkeit zu als der intramuskulären. Als weitere Vorteile einer intravenösen Substitutionstherapie gaben letztere Autoren die schnellere Anhebung des Immunglobulinspiegels zu Normalwerten, eine weniger schmerzhaftere Verabreichungsmöglichkeit sowie die Möglichkeit der Behandlung von Patienten mit Gerinnungsstörungen an. Dagegen erzielten Sweinberg et al. (22) auch gute

Ergebnisse mit der intramuskulären Immunglobulinsubstitution: Pneumonien traten unter Immunglobulintherapie in geringer Frequenz gleich häufig auf bei Patienten, die mit intramuskulär verabreichten Immunglobulinen behandelt wie bei solchen, die intravenös substituiert wurden. Als vorteilhaft erwies sich nach Meinung von Sweinberg et al. eine gute Compliance mit der intramuskulären Behandlung und eine konsequente Verabreichung von Antibiotika an ein Patientenkollektiv, bei dem die Inzidenz respiratorischer Infektionen vor Diagnose gering war. Diese Autoren kamen daher zu dem Schluß, daß Patienten mit einer geringen Frequenz von Atemwegsinfektionen vor Diagnosestellung und normaler Lungenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnose neben einer antibiotischen Therapie Immunglobuline durchaus intramuskulär erhalten können, ohne daß sie eine progressive Lungenerkrankung entwickeln. Die Auffassung von Sweinberg et al. steht jedoch im Gegensatz zu der heutigen Lehrmeinung, nach der die intravenöse Immunglobulinbehandlung gegenüber der intramuskulären überlegen ist.

Patienten mit Antikörpermangelsyndrom sind vor allem prädisponiert für rezidivierende und chronische bakterielle Entzündungen des Respirations - traktes (7, 8, 11, 19, 22), die in der Folge zu irreversibler Lungenschädigung (Lungenfibrose, Bronchiektasen - und Emphysembildung) und dadurch zu verminderter Lebenserwartung führen können. Durch Substitution mit intra - venösen Immunglobulinen kann die Häufigkeit schwerer Infektionen heutzutage gesenkt und die Lebenserwartung verbessert werden. Jedoch sind auch heute im Zeitalter der intravenösen Immunglobulinbehandlung Patienten mit schlechtem Gesundheitszustand anzutreffen; diese sind allerdings zumeist schlecht substituiert. Unsere Erhebung hat gezeigt, daß der klinische Verlauf der pulmonalen Beteiligung bei in spezialisierten Zentren betreuten Patienten mit Antikörpermangelsyndrom durchaus variabel ist. Es sind deshalb regelmäßige Lungenfunktionsuntersuchungen und radiologische Kontrollen zur rechtzeitigen Therapieeinleitung vor dem Auftreten sekundärer Veränderungen unbedingt auch bei klinisch asymptomatischen Patienten anzuraten.

5. Zusammenfassung

Pulmonale Infektionen gehören zu den häufigsten Manifestationen eines Antikörpermangelsyndroms, und chronische Lungenerkrankungen sind klassischerweise die häufigste Langzeitkomplikation. Durch Substitution mit intravenösen Immunglobulinen kann die Häufigkeit schwerer Infektionen heutzutage gesenkt werden. In der Literatur gibt es nur wenige aktuelle Daten zum pulmonalen Status betroffener Patienten. Daher wurden in der vorliegenden Studie die Daten von 24 betroffenen Patienten bezüglich ihrer pulmonalen Befunde ausgewertet. 6 Patienten waren von einer Agammglobulinämie (XLA), 15 von einem Common Variable Immunodeficiency (CVID) und 3 von einem Hyper - IgM Syndrom betroffen. Folgende Daten wurden erfaßt: Suffizienz der Immunglobulinsubstitution, klinische Atemwegssymptomatik, Lungenfunktions - tests in Ruhe, nach bronchialer Provokation und im Bronchospasmodolysetest sowie standardisierte Fragen nach Atemnot sowie radiologische Befunde.

Bei 22/23 Patienten bestanden vor Diagnose der Erkrankung vor allem Pneumonien und Bronchitiden, rezidivierende obere Luftwegsinfekte und Husten mit Auswurf; nur 1 Patient war dahingehend symptomfrei. Für die Zeit seit Einführung der intravenösen Immunglobulinsubstitutionstherapie waren bei 13/23 Patienten - davon 9 ausreichend und 4 nicht ausreichend substituiert - weiterhin Atemwegsinfektionen angegeben, 10 waren beschwerdefrei. Allerdings waren weniger schwere Infektionen zu verzeichnen, z.B. Pneumonien nur in 2/23 Fällen. Nach den Ergebnissen der Ruhelungenfunktionsuntersuchungen bestanden bei 9 Patienten leichte, mäßige oder schwere Ventilationsstörungen. 6 Patienten hatten eine Obstruktion, 3 davon schwer, 2 mäßig, 1 leicht ausgeprägt. Weitere 2 litten unter einer leichten respektive mäßigen Restriktion. Bei 1 Patienten lag eine gemischt obstruktiv - restriktive Ventilationsstörung vor. In 2 Fällen einer schweren obstruktiven Ventilationsstörung konnte eine Reversibilität im Bronchospasmodolysetest dokumentiert werden. Bei 1 Patienten mit Restriktion wurde außerdem eine bronchiale Hyperreagibilität nachgewiesen. Bei allen Patienten mit schwerer Ventilationsstörung fanden sich röntgenologische Hinweise auf irreversible Lungenveränderungen wie Bronchiektasen, Schwarten - und Strangbildung, Gerüstumbau der Lunge sowie Emphysem; am schwersten waren diese bei 3 nicht ausreichend Substituierten ausgeprägt. 14 Patienten waren

lungenfunktionsdiagnostisch unauffällig und wiesen röntgenologisch entweder normale Befunde oder lediglich leichtere Veränderungen auf, obwohl darunter 6 Patienten auch unter intravenöser Immunglobulinsubstitution teilweise schwerwiegende Atemwegsinfektionen gehabt hatten. Hauptsächlich von den Patienten mit lungenfunktionsdiagnostisch festgestellten Ventilationsstörungen wurden belastungsabhängige (Treppen steigen, schnelles Gehen) Atemwegsbeschwerden angegeben.

Unsere Ergebnisse spiegeln die Variabilität des klinischen Verlaufs von Antikörpermangelsyndromen auch im Zeitalter der intravenösen Immunglobulinsubstitution wieder. Unter der seit mehreren Jahren eingeführten Substitutionsbehandlung mit intravenösen Immunglobulinen kam es bei dem Patientenkollektiv unserer Erhebung in den meisten Fällen zu einer klinischen Besserung der pulmonalen Symptomatik. Trotzdem fanden sich bei einem Teil der Patienten weiterhin Atemwegsinfektionen, pathologische Lungenfunktionsbefunde und radiologische Veränderungen. Diese Pathologika könnten auf einer chronischen pulmonalen Schädigung durch Infektionen vor Substitutionsbeginn beruhen. Demzufolge wären zur Verhütung pulmonaler Langzeitprobleme frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung vor dem Auftreten sekundärer Veränderungen anzustreben.

6. Anhang

Anhang 1

Verhalten der IgE-Konzentration im Serum von 178 normalen nicht-atopischen Kindern im Alter bis zu 16 Jahren

\bar{x} = Mittelwert, s = Standardabweichung, x = Median, Angaben in kU/l

Alter	n	\bar{x}	s	x	75. Perzentile	90. Perzentile	Schwankungsb.
0 –10 Tage	24 Werte < 0,5						
0,5-2 Jahre	m =13 w =17	3,04	2,51	2,25	3,50	7,47	0,60- 9,60
2-5 Jahre	m =19 w =14	11,04	9,06	9,00	15,00	25,60	1,00-33,00
5-8 Jahre	m =10 w =21	11,20	12,55	4,75	18,00	30,92	0,80-52,00
8-12 Jahre	m =18 w = 8	26,95	25,41	20,70	41,50	72,40	0,72-86,00
12-16 Jahre	m =14 w =14	17,18	17,51	10,85	27,75	46,00	1,30-70,00

*Obere Grenze der 75. bzw. 90. Perzentilen

Einschlußkriterien:

1. Negatives RAST- Ergebnis in 12 Multischeiben (gx1, gx4, tx5, tx6, wx3, mx1, hx2, ex1, ex2, fx1, fx2, fx3)
2. Gesamt - IgE - Werte innerhalb der Referenzwerte bisher publizierter Daten
3. Keine allergische Anamnese, normaler Entwicklungs - und Ernährungsstatus
4. Elektrolyte, Leberenzyme, Nierenwerte und Gesamteiweiß im Referenzbereich

N. Liappis und D.Berdel

Anhang 2

PATIENTENBLATT

Initialen:(Vor-/Zuname oder Namenscode).....

Zentrum:.....

Geschlecht: Männlich Weiblich

Geb.-Datum:(Monat/Jahr).....ethn.....

Diagnose: CVID M. Bruton

Datum Diagnosestellung (Monat/Jahr):.....

Weitere Diagnosen:.....

.....

.....

Bekannte Atopie Patient: ja nein

Wenn ja, welche (Symptome, Allergen):.....

.....

Bekannte Atopie Familie: ja nein

Patient Raucher: ja nein

Eltern/häusliche Umgebung Raucher: ja nein

Trainingszustand: gut durchschnittlich schlecht

Fragen an den Patienten:

Kommen Sie/Kommst Du außer Atem

a. beim Treppensteigen über 2 Stockwerke ja nein

b. bei schnellem Gehen auf ebener Erde ja nein

c. bei langsamem Gehen ? ja nein

Klinik vor Diagnosestellung: (Monat/Jahr bzw. Anzahl/Jahr)

Pulmonal:

Pneumonien: (Anzahl/Jahr; Besonderheiten)

.....
.....
.....

Bronchiektasen: (Diagnostiziert durch, Operationen ?)

.....
.....
.....

weitere pulmonale Symptome:

.....
.....
.....

Gastrointestinal:

.....
.....

Gelenke:

.....
.....

HNO-Bereich:

.....
.....

Schwere Infektionen:

.....
.....

weitere:

.....
.....

Klinik seit Substitutionbeginn:

Pulmonal:

.....
.....
.....
.....
.....

Gastrointestinal:

.....
.....
.....

Gelenke:

.....
.....
.....

HNO-Bereich:

.....
.....
.....

Schwere Infektionen:

.....
.....
.....

weitere:.....

.....
.....
.....

Therapie:

Immunglobulin-Substitution:

Substitution i.m. von:.....bis:.....

Präparat:.....

Substitution i.v. seit:.....

Dosis (kgKG/Gabe):.....Intervall:.....

Präparat:.....

Falls Präparat gewechselt:

2.Präparat:.....seit:.....

3.Präparat:.....seit:.....

Komplikationen bei Substitution:

Compliance: gut schlecht

Unverträglichkeit:.....

.....

.....

Weitere Therapien:

Antibiotika: Dauertherapie intermittierend

.....

.....

.....

Physikalische Therapie:

.....

.....

.....

andere:

.....

.....

.....

Labor:

Ig-Spiegel vor Substitutionsbeginn: Datum:.....

IgG (mg/dl):.....IgM(mg/dl):.....IgA(mg/dl):.....

Sekretorisches IgA (mg/dl):.....

Anti-IgA-Antikörper ? ja [] nein []

Ig-Spiegel seit Substitutionsbeginn: (Bestimmung jeweils vor Subst.)

[] ausreichend (bis 2 SD unter Altersnorm)

[] nicht ausreichend (unter 2 SD unter Altersnorm)

Kommentar:.....

.....
.....
.....

Gesamt-IgE:.....kU/l

D.pteronysimuskU/l	RAST-Kl.
D.farinaekU/l	RAST-Kl.
Gräser (Frühblüher)kU/l	RAST-Kl.
Gräser (Spätblüher)kU/l	RAST-Kl.
RoggenkU/l	RAST-Kl.
Bäume (Frühblüher)kU/l	RAST-Kl.
Bäume (Spätblüher)kU/l	RAST-Kl.
SchimmelpilzekU/l	RAST-Kl.
EpithelienkU/l	RAST-Kl.

Röntgen-Thorax: (möglichst ohne akute pulmonale Infektionen)

Datum: 1..... Indikation:.....
.....
2..... Indikation:.....
.....
3..... Indikation:.....
.....
4..... Indikation:.....
.....
5..... Indikation:.....
.....
6..... Indikation:.....
.....

Bitte Original-Aufnahmen zur Befundung nach Düsseldorf schicken!

Bronchoskopie/-graphie:

Datum: 1. Befund:.....
.....
.....
.....
Datum: 2. Befund:.....
.....
.....
.....

Lungenfunktion I:

1. Untersuchungs - Datum:.....Uhrzeit :.....
Größe :.....Gewicht:.....
Medikamente:.....
.....
Letzte Medikation (Uhrzeit/Medikament):
.....
Besonderheiten am Untersuchungs - Datum:
.....
.....
- a) Unter Ruhebedingungen
 - b) Nach Bronchospasmolyse (2 Hübe Sultanol)

Lungenfunktion II:

2. Untersuchungs - Datum:.....Uhrzeit :.....
Größe :.....Gewicht:.....
Medikamente:.....
.....
Letzte Medikation (Uhrzeit/Medikament):
.....
Besonderheiten am Untersuchungs - Datum:
.....
.....
- a) Unter Ruhebedingungen
 - b) Nach Kaltluftinhalation (- 20°C, 4 min) oder Laufbelastung (7 min)

Anhang 3

Einteilungskriterien für Schweregrade einer Ventilationsstörung

% = % des Istwertes vom Sollwert

Parameter	leicht	mäßig	schwer
Obstruktion			
FEV1	85 – 90 %	70 – 85 %	< 70%
FEV1 / VC	65 – 80 %	50 – 65 %	< 50 %
VK	70 – 80 %	50 – 70 %	< 50 %
MEF 75/50/25	60 – 80 %	40 – 60 %	< 40 %
RV	135 – 150 %	150 – 250 %	> 250 %
RV / TLK	0,3 – 0,45 %	0,45 – 0,6 %	> 0,6 %
ITGV	100 – 140 %	140 – 170 %	> 170 %
Restriktion			
VK	70 – 80 %	50 – 65 %	< 50 %
RV	55 – 65 %	45 – 55 %	< 45 %
FRK	55 – 65 %	45 – 55 %	< 45 %
TLK	70 – 80 %	50 - 70 %	< 50 %

7. Literatur

1. Eibl MM, Pum M, Bernatowska E, Leibl H. Antikörperdefizienz bei obstruktiven Lungenerkrankungen. *Pädiatr und Pädol* 1990; 25: 231 - 238.
2. Ledermann HM, Winkelstein JA. X - linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* 1985; 64:145 - 56.
3. Roifmann CM, Gelfand EW. Replacement therapy with high dose intravenous gamma - globulins improves chronic sinopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 92 - 96.
4. Skull S, Kemp A. Treatment of hypogammaglobulinemia with intravenous immunoglobulins, 1973 - 1993. *Arch Dis Child* 1996; 74: 527 - 530.
5. Liese JG, Wintergerst U, Tymphner KD, Belohradsky BH. High - vs low - dose immunoglobulin therapy in the long - term outcome of X - linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 1992; 146: 335 - 339.
6. Ochs HD, Smith CIE. X - linked agammaglobulinemia, a clinical and molecular analysis. *Medicine* 1996; 75: 287 - 299.
7. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, Cazzola G, Consolini R, De Mattia D, Dell'Erba G, Duse M, Fiorini M, Martino S, Martire B, Masi M, Monafò V, Moschese V, Notarangelo LD, Orlandi P, Panei P, Pession A, Pietrogrande MC, Pignata C, Quinti I, Ragno V, Rossi P, Sciotto A, Stabile A, and the Italian Pediatric Group for XLA-AIEOP. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X - linked agammaglobulinemia: an italian multicenter study. *Clin Immunol* 2002, 104: 221-30.
8. Morell A. Störungen der humoralen Immunität (B - Zellen). In: *Pädiatrische Allergologie und Immunologie in Klinik und Praxis*. Hrsg. Wahn U et.al. Gustav Fischer Verlag in Stuttgart, 2. Auflage 1994; S. 337 - 346.
9. Barandun S, Bauer W. Immuntherapie der chronischen Bronchitis. *Schweiz med Wschr* 1984; 114: 887 - 890.

10. Cunningham - Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989; 9: 22 - 33.
11. Dukes RJ, Rosenow EC, Hermans PE. Pulmonary manifestation of hypogammaglobulinaemia. *Thorax* 1978; 33: 603 - 607.
12. Cunningham - Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion - Boulé A, Cunningham - Rundles S, O` Malley J, Barandun S, Good RA. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984; 101: 435 - 439.
13. Magilavy DB, Cassidy JT, Tubergen DG, Petty RE, Chisholm R, Mc Call K. Intravenous gamma globulin in the management of patients with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61 : 378 - 383.
14. Zapletal A, Samanek M, Paul T. Lung function in children and adolescents. Karger, Basel 1987.
15. EGKS (Europ. Gem. für Kohle u. Stahl). Standardized lung function tests. *Bull Europ Physiopath Respir* 1983; 19: 7 - 10
16. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer Ph.H, Cockcoft DW, O`Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Standardized Lung Function Testing. *Eur Respir J* 1993; 6: 53 - 83.
17. Quanjer Ph.H, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Standardized Lung Function Testing. *Eur Respir J* 1993; 6: 5 - 40.
18. American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202 - 1218.
19. Watts WJ, Watts MB, Dai W, Cassidy JT, Grum CM, Weg JG. Respiratory dysfunction in patients with common variable hypogammaglobulinemia. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 699 - 703.
20. Mushiake K, Motoyoshi F, Kondo N, Shimizu H, Orii T. Long - term follow up of patients with common variable immunodeficiency treated with

intravenous immunoglobulin: Reevaluation of intravenous immunoglobulin replacement therapy. *Biotherapy* 1994; 7: 101 - 107.

21. Ferguson AC. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 19 - 22.
22. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, Greene JM, Conley ME. Retrospective analysis of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 96 - 104.
23. Rosenberg D, Fulmer J, Lawrence E, Blaese M, Waldmann T, Crystal R. Pulmonary manifestation of common variable hypogammaglobulinemia (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 163.
24. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedström E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1031 - 36.
25. Ersoy F, Tezcan I, Sanal Ö. Effects of intravenous immunoglobulin on clinical and immunological findings of patients with humoral immunodeficiency disease. *The Turkish Journal of Pediatrics* 1992; 34: 203 - 210.
26. Wedgwood RJP, Rosen FS. γ - Globulin replacement therapy in immunodeficiency. *Clin Immunol and Immunopath* 1987; 43: 151 - 152.
27. Roifmann CN, Ledermann HM, Lari S, Stein LD, Levison H, Gelfand EW. Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med* 1985; 79: 171 - 174.
28. Quartier P, Debre M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, Haddad E, Blanche S, Casanova J-L, Edvard Smith C.I., Le Deist F, de Saint Basile G, Fischer A. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999; 134: 589 - 596.

29. Niggemann B. Indikation und Interpretation von
Lungenfunktionsuntersuchungen in der Praxis.
pediat. prax. 1988; 36: 463 - 475.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten	
Name	Natalie Vaubel, geborene Charlot
Geburtsdatum	03.07.1969
Geburtsort	Schwelm
Familienstand	verheiratet, 1 Kind
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Schulbildung	
1975 – 1979	Grundschule Leipzigerstrasse Wuppertal
1979 – 1988	St. Anna Gymnasium Wuppertal Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Berufsausbildung/ Studium	
1988 – 1991	Ausbildung zur staatlich anerkannten Krankenschwester am Städt. Klinikum Barmen Wuppertal
1993 – 2001	Studium der Medizin
1993 – 1996	Ruhr-Universität Bochum
1995	Ärztliche Vorprüfung
1996	Erstes Staatsexamen
1996 – 1998	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1998 – 1999	Mutterschutz, Erziehungsurlaub
1999	Zweites Staatsexamen
1999 – 2001	Praktisches Jahr im Bethesda Krankenhaus Wuppertal
	2001 Drittes Staatsexamen
2001 – 2003	Elternzeit
	Promotionsarbeit
Berufliche Tätigkeit	
1991 – 1993	Tätigkeit als Krankenschwester in der Anästhesie- Intensivabteilung am Städt. Klinikum Barmen Wuppertal, Chefarzt Prof. Dr. med. Ludwig Brand

Ort, Datum 02.07.2003

Unterschrift Natalie Vaubel

Pulmonale Infektionen gehören zu den häufigsten Manifestationen eines Antikörpermangelsyndroms, und chronische Lungenerkrankungen sind klassischerweise die häufigste Langzeitkomplikation. Durch Substitution mit intravenösen Immunglobulinen kann die Häufigkeit schwerer Infektionen heutzutage gesenkt werden. In der Literatur gibt es nur wenige aktuelle Daten zum pulmonalen Status betroffener Patienten. Daher wurden in der vorliegenden Studie die Daten von 24 betroffenen Patienten bezüglich ihrer pulmonalen Befunde ausgewertet. 6 Patienten waren von einer Agammglobulinämie (XLA), 15 von einem Common Variable Immunodeficiency (CVID) und 3 von einem Hyper - IgM Syndrom betroffen. Folgende Daten wurden erfaßt: Suffizienz der Immunglobulinsubstitution, klinische Atemwegssymptomatik, Lungenfunktionstests in Ruhe, nach bronchialer Provokation und im Bronchospasmodolysetest, standardisierte Fragen nach Atemnot sowie radiologische Befunde.

Bei 22/23 Patienten bestanden vor Diagnose der Erkrankung vor allem Pneumonien und Bronchitiden, rezidivierende obere Luftwegsinfekte und Husten mit Auswurf; nur 1 Patient war dahingehend symptomfrei. Für die Zeit seit Einführung der intravenösen Immunglobulinsubstitutionstherapie waren bei 13/23 Patienten - davon 9 ausreichend und 4 nicht ausreichend substituiert - weiterhin Atemwegsinfektionen angegeben, 10 waren beschwerdefrei. Allerdings waren weniger schwere Infektionen zu verzeichnen, z.B. Pneumonien nur in 2/23 Fällen. Nach den Ergebnissen der Ruhelungenfunktionsuntersuchungen bestanden bei 9 Patienten leichte, mäßige oder schwere Ventilationsstörungen. 6 Patienten hatten eine Obstruktion, 3 davon schwer, 2 mäßig, 1 leicht ausgeprägt. Weitere 2 litten unter einer leichten respektive mäßigen Restriktion. Bei 1 Patienten lag eine gemischt obstruktiv - restriktive Ventilationsstörung vor. In 2 Fällen einer schweren obstruktiven Ventilationsstörung konnte eine Reversibilität im Bronchospasmodolysetest dokumentiert werden. Bei 1 Patienten mit Restriktion wurde außerdem eine bronchiale Hyperreagibilität nachgewiesen. Bei allen Patienten mit schwerer Ventilationsstörung fanden sich röntgenologische Hinweise auf irreversible Lungenveränderungen wie Bronchiektasen, Schwarten - und Strangbildung, Gerüstbau der Lunge sowie Emphysem; am schwersten waren diese bei 3 nicht ausreichend Substituierten ausgeprägt. 14 Patienten waren lungenfunktionsdiagnostisch unauffällig und wiesen röntgenologisch entweder normale Befunde oder lediglich leichtere Veränderungen auf, obwohl darunter 6 Patienten auch unter intravenöser Immunglobulinsubstitution teilweise schwerwiegende Atemwegsinfektionen gehabt hatten. Hauptsächlich von den Patienten mit lungenfunktionsdiagnostisch festgestellten Ventilationsstörungen wurden belastungsabhängige (Treppen steigen, schnelles Gehen) Atemwegsbeschwerden angegeben.

Unsere Ergebnisse spiegeln die Variabilität des klinischen Verlaufs von Antikörpermangelsyndromen auch im Zeitalter der intravenösen Immunglobulinsubstitution wieder. Unter der seit mehreren Jahren eingeführten Substitutionsbehandlung mit intravenösen Immunglobulinen kam es bei dem Patientenkollektiv unserer Erhebung in den meisten Fällen zu einer klinischen Besserung der pulmonalen Symptomatik. Trotzdem fanden sich bei einem Teil der Patienten weiterhin Atemwegsinfektionen, pathologische Lungenfunktionsbefunde und radiologische Veränderungen. Diese Pathologika könnten auf einer chronischen pulmonalen Schädigung durch Infektionen vor Substitutionsbeginn beruhen. Demzufolge wären zur Verhütung pulmonaler Langzeitprobleme frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung vor dem Auftreten sekundärer Veränderungen anzustreben.



2.7.03

Prof. Dr. Antje Schuster
Universitäts-Kinderklinik