

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Reinhardt

**Ermittlung von Inzidenz und Prävalenz
chronisch interstitieller Lungenerkrankungen
im Kindesalter mit Fokussierung auf das
Krankheitsbild der exogen allergischen Alveolitis**



Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig- Maximilians-Universität München

Vorgelegt von
Melanie Haug
aus
Kempten im Allgäu

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Griese

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Ruzicka
Prof. Dr. rer. nat. A.-L. Boulesteix

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. D. Hartl

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2009

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Interstitielle Lungenerkrankungen	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Klassifikation	2
1.1.3	Epidemiologie	3
1.1.4	Pathogenese	4
1.1.5	Klinik	8
1.1.6	Diagnostik	9
1.1.7	Therapie	13
1.2	Exogen allergische Alveolitis	15
1.2.1	Epidemiologie und Ätiologie	16
1.2.2	Pathogenese	17
1.2.3	Klinik	19
1.2.4	Diagnostik	21
1.2.5	Therapie	22
2	Zielsetzung	23
3	Material und Methoden	24
3.1	ESPED-Studie	24
3.1.1	Inzidenzerhebung	26
3.1.1.1	Kollektiv	26
3.1.1.2	Meldeverfahren	26
3.1.1.3	Fragebogen	26
3.1.1.4	Zeitlicher Ablauf	30
3.1.2	Prävalenzerhebung	31
3.1.2.1	Kollektiv	31

3.1.2.2	Methodik	31
3.1.3	Ausschlusskriterien	32
3.2	Exogen allergische Alveolitis.....	33
3.2.1	Kollektiv	33
3.2.2	Methodik	33
3.2.3	Zeitlicher Ablauf	33
3.3	Statistische Methoden	34
4	Ergebnisse	35
4.1	ESPED-Studie	35
4.1.1	Inzidenzerhebung	35
4.1.1.1	Rücklaufquote	35
4.1.1.2	Inzidenzrate	36
4.1.1.3	Meldediagnosen	37
4.1.1.4	Epidemiologie	41
4.1.1.5	Medizinische Vorgeschichte	50
4.1.1.6	Symptomatik	57
4.1.1.7	Diagnostik	65
4.1.1.8	Therapie.....	83
4.1.2	Prävalenzerhebung	88
4.1.2.1	Rücklaufquote	88
4.1.2.2	Prävalenzrate	88
4.1.2.3	Meldediagnosen	89
4.2	Exogen allergische Alveolitis.....	91
4.2.1	Rücklaufquote	91
4.2.2	Inzidenz und Prävalenz	92
4.2.3	Epidemiologie	92

4.2.4	Medizinische Vorgeschichte	100
4.2.5	Symptomatik	102
4.2.6	Diagnostik	109
4.2.7	Therapie.....	144
5	Diskussion	150
5.1	Diskussion Material und Methoden	150
5.1.1	ESPED-Erhebung.....	150
5.1.2	Exogen allergische Alveolitis.....	152
5.2	Diskussion Ergebnisse.....	153
5.2.1	ESPED Inzidenzerhebung	153
5.2.1.1	Rücklaufquote	153
5.2.1.2	Inzidenz- und Prävalenzrate	153
5.2.1.3	Meldediagnosen – Klassifikation.....	153
5.2.1.4	Epidemiologie	156
5.2.1.5	Medizinische Vorgeschichte	157
5.2.1.6	Symptomatik	157
5.2.1.7	Diagnostik	158
5.2.1.8	Therapie.....	166
5.2.2	Exogen allergische Alveolitis.....	168
5.2.2.1	Rücklaufquote	168
5.2.2.2	Inzidenz und Prävalenz	168
5.2.2.3	Epidemiologie	169
5.2.2.4	Medizinische Vorgeschichte	171
5.2.2.5	Symptomatik	172
5.2.2.6	Diagnostik	172
5.2.2.7	Therapie.....	180

6	Zusammenfassung.....	182
7	Literaturverzeichnis.....	184
8	Tabellenverzeichnis.....	194
9	Abbildungsverzeichnis.....	199
10	Anhang.....	202
11	Danksagung.....	209
12	Lebenslauf.....	210

Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
AAK	Autoantikörper
AB	Arztbesuch
ABCA3	ATP-binding cassette transporter A3
aBGA	Arterielle Blutgasanalyse
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AIP	Akute interstitielle Pneumonitis
AK	Antikörper
AM	Alveolarmakrophagen
AMA	Antimitochondriale Antikörper
AML	Akute myeloische Leukämie
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANS	Atemnotsyndrom
ANV	Akutes Nierenversagen
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BALF	Bronchoalveoläre Lavage Flüssigkeit
BGA	Blutgasanalyse
BIP	Bronchiolitis mit interstitieller Pneumonitis
BL	Bronchiolitis
BO	Bronchiolitis obliterans
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BPSU	British Paediatric Surveillance Unit
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
cANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit cytoplasmatischem Fluoreszenzmuster
CD	Cluster of differentiation
Cdyn	Dynamische Compliance
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CFA	Kryptogen fibrosierende Alveolitis
chILD	Interstitial lung disease in children
CILK	Chronisch interstitielle Lungenerkrankungen
CL	Cardiolipin
CMV	Cytomegalievirus
COP	Kryptogen organisierende Pneumonitis
CP	Chlamydienpneumonie
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPI	Chronische Pneumonitis des Säuglings

CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CV-HRCT	Controlled ventilation high resolution computed tomography
CVID	Common variable immunodeficiency
D	Deutschland
DAD	Diffuser alveolärer Schaden
DIP	Desquamative interstitielle Pneumonitis
DLCO	Lung diffusion of carbon monoxide
DLCOcHb	Diffusionskapazität
DPLD	Diffuse parenchymal lung disease
EAA	Exogen allergische Alveolitis
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECP	Eosinophil Cationic Protein
ED	Erstdiagnose
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ERS	European Respiratory Society
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
FA	Familienanamnese
fDIP	Familiäre desquamative interstitielle Pneumonitis
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FG	Frühgeborenes
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GBM	Glomeruläre Basalmembran Antikörper
GIP	Giant cell interstitial pneumonitis, Riesenzell-Pneumonitis
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor
GSA	Gestationsalter
GT-2	Intrakutantest nach Mendel-Mantoux der Stärke 2 TU RT 23
HHV6	Humanes Herpesvirus 6
Histo	Histologie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HLA-DR	Human leukocyte antigen-D related
HOV	Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation
HP	Hypersensitivitätspneumonitis
HRCT	High Resolution Computertomographie
HSV	Herpes simplex-Virus
ID	Klinik-Identifikationsnummer
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G

IgM	Immunglobulin M
iILD	Idiopathische interstitielle Lungenerkrankung
IL	Interleukin
ILD	Interstitial lung disease
ILK	Interstitielle Lungenerkrankungen
INF- γ	Interferon γ
INoPSU	International Network of Pediatric Surveillance Units
IPF	Interstitielle pulmonale Fibrose
IPH	Idiopathische pulmonale Häm siderose
KK	Kleinkind
LB	Lungenbiopsie
LDH	Lactactdehydrogenase
LIP	Lymphoide interstitielle Pneumonitis
LK	Lamellarkörperchen
LM	Lebensmonat
LNR	Fallnummer
LPD	Lymphoproliferative Erkrankung
LS	Lösung
LUFU	Lungenfunktionsuntersuchung
MEF ₂₅	Maximal expiratorischer Flow bei 25% der Vitalkapazität
MP	Mykoplasmenpneumonie
MS	Multiple Sklerose
n	Anzahl
NB	Normbereich
NEHI	Neuroendokrine Zellhyperplasie des Säuglings
NG	Neugeborenes
NO	Stickstoffoxid
NSIP	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonitis
O ₂	Sauerstoff
OAE	Otoakustische Emissionen
OLB	Offene Lungenbiopsie
PAP	Pulmonale Alveolarproteinose
PAS	Periodic acid Schiff Reaktion
Pat.	Patient
PCD	Primäre ziliäre Dyskinesie
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PFT	Pulmonary function test
PIG	Pulmonale interstitielle Glykogenose
PILD	Pediatric interstitial lung disease
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck

pp	Postpartal
PTI	Persistierende Tachypnoe des Säuglings
RAST	Radio-Allergen-Sorbent-Test
RB	Respiratorische Bronchiolitis
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung
RDS	Respiratory distress syndrome
RDS	Respiratory Syncytial-Virus
RF	Rheumafaktor
RV	Residualvolumen
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SFTPB	Surfactant-Protein B Defizienz
SFTPC	Surfactant-Protein C Defizienz
SG	Säugling
SIPPV	Synchronized Intermittend Positive Pressure Ventilation
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SP-A	Surfactant Protein A
SP-B	Surfactant Protein B
SP-C	Surfactant Protein C
SP-D	Surfactant Protein D
β ₂ -GP	β ₂ -Glykoprotein
SSS	Surfactantsystemstörung
SSW	Schwangerschaftswoche
TBB	Transbronchiale Biopsie
Th	T-Helferzelle
TLC	Totale Lungenkapazität
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VZV	Varizella Zoster-Virus

1 Einleitung

1.1 Interstitielle Lungenerkrankungen

1.1.1 Definition

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) stellen eine heterogene Gruppe seltener Lungengerüsterkrankungen dar, die durch diffuse Infiltrate und eine restriktive Ventilationsstörung gekennzeichnet sind¹⁻³. In der Literatur existieren viele unterschiedliche, aber keine einheitlichen Klassifikationsvorschläge, was allein durch die Vielzahl an verwendeten Abkürzungen deutlich wird (ILK, ILD, chILD, PILD, DPLD), wobei ILD die gängigste zu sein scheint^{1;3-7}. Von einigen Autoren wird der Ausdruck ‚ILD‘ jedoch als irreführend bezeichnet, da sich die meisten dieser Erkrankungen nicht nur auf das interstitielle Kompartiment beschränken, sondern auch eine deutliche Veränderung der alveolären Struktur nach sich ziehen und somit auch die distalen Atemwege betreffen. Deswegen werden häufig die Begriffe diffus infiltrative oder diffus parenchymale Lungenerkrankung befürwortet, die sich jedoch noch nicht durchgesetzt haben^{4;8}.

Zwei internationale Arbeitsgruppen versuchten kürzlich jeweils einheitliche Definitionen von ILD im Kindesalter zu erarbeiten, um den diagnostischen Blick zu schärfen. Die nordamerikanische Arbeitsgruppe wählte dafür den Begriff „ChILD syndrome“^{3;7;9}:

Tabelle 1: Definition „ChILD syndrome“

Kriterien	Definition
(1) respiratorische Symptome	Husten, schnelles und/oder erschwertes Atmen, Belastungsintoleranz
(2) klinische Zeichen	Ruhedyspnoe, Tachypnoe, Atemgeräusche, Einziehungen, Trommelschlägelfinger, Gedeihstörung, respiratorische Insuffizienz
(3) Hypoxämie	
(4) diffuse Lungenzeichnung	Röntgen- oder CT-Thorax

"ChILD syndrome" erfordert das Vorhandensein von min. 3 der 4 Kriterien, bei unklarer Ätiologie der ILD

Diese deckt sich mit der Definition der European Respiratory Society (ERS), deren Erhebung jedoch auf Kinder mit einer Symptompersistenz > 3 Monaten begrenzt war^{5;7}.

1.1.2 Klassifikation

In der Erwachsenenmedizin wurden bereits über 100 verschiedene Formen von ILD beschrieben und diverse Klassifikationsvorschläge veröffentlicht: die 1975 von Liebow publizierte Gruppierung nach histologischen Gesichtspunkten stellt einen Meilenstein in der Klassifizierung ätiologisch ungeklärter ILD dar¹⁰. Diese wurde 1998 durch Katzenstein und Mayers modifiziert, indem GIP und LIP wegen nicht gänzlich unbekannter Ätiologie ausgeschlossen wurden¹¹. Als aktuelle Richtlinie dient die 2002 von ATS und ERS gemeinsam erarbeitete multidisziplinäre Klassifikation idiopathischer ILD, die sowohl klinische, radiologische, als auch histologische Kriterien berücksichtigt¹².

Tabelle 2: Vergleich der historischen und aktuellen Klassifikation der ATS und ERS (modifiziert nach ¹⁰⁻¹²)

Liebow 1975	Katzenstein & Myers 1998	ATS/ERS 2002	
		Diagnose	Histologie
UIP	UIP	IPF	UIP/CFA
	AIP	AIP	DAD
	NSIP	NSIP	NSIP*
DIP	DIP/RBILD	DIP	DIP
		RB-ILD	RB
BIP		COP	OP
LIP	LPD	LIP	LIP
GIP	Hartmetallpneumokoniose		

AIP = akute interstitielle Pneumonitis; DAD = diffuser alveolärer Schaden

BIP = Bronchiolitis obliterans mit interstitieller Pneumonitis

CFA = kryptogen fibrosierende Alveolitis; GIP = Riesenzell-Pneumonitis

COP = kryptogene organisierende Pneumonitis; OP = organisierende Pneumonie

DIP = desquamative interstitielle Pneumonitis; NSIP = nichtspezifische interstitielle Pneumonitis

IPF = idiopathische pulmonale Fibrose; UIP = "usual interstitial pneumonia"

LIP = lymphoide interstitielle Pneumonitis; LPD = lymphoproliferative Erkrankung

RB-ILD = respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung

RB = respiratorische Bronchiolitis; * = provisorisch

Die Kombination aus epidemiologischer Seltenheit, klinischer Heterogenität und genetischem Hintergrund macht die Klassifikation von ILD im Kindesalter schwierig². Lange konnten sich keine Klassifikationsysteme für pädiatrische ILD etablieren, weswegen die Einteilung der Erwachsenen auch für Kinder angewandt wurde⁷. Trotz einiger Überschneidungen hinsichtlich des histologischen Musters, wurden im Laufe der Zeit bedeutende Unterschiede zwischen adulter und pädiatrischer ILD, insbesondere im Säuglings- und Kleinkindalter, ausgemacht¹. Nachdem zunächst verschiedene Einteilungen speziell für Kinder hinsichtlich Ätiologie, pri-

märer versus sekundärer ILD oder histologischen Aspekten^{4;13} publiziert worden waren, fokussierten sich die Veröffentlichungen zunehmend auf idiopathische ILD, die nur im Säuglings- und Kleinkindalter existieren^{14;15}.

Zwei bedeutende Studien, die in letzter Zeit veröffentlicht wurden, sind die jeweils retrospektiven Reviews der ERS Task Force, sowie der amerikanischen „chILD collaborative“, die 185 bzw. 187 Fälle umfassten^{1;5}. Die ERS sammelte klinische Informationen mit Hilfe eines Fragebogens von immunkompetenten Kindern mit ILD jeden Alters, die in verschiedenen europäischen Kinderkliniken behandelt wurden, mit dem Ziel, klinisch relevante Informationen zu definieren, aktuelle Empfehlungen hinsichtlich Diagnose und Therapie geben zu können und die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der ILD zu fördern. Positiv ist dabei die getrennte Darstellung der Ergebnisse von Kindern im Alter < 2 Jahren im Vergleich zum gesamten Kollektiv. Kritisiert werden kann jedoch die Tatsache, dass kein histopathologisches Material zur Verfügung stand und teilweise veraltete Begriffe Verwendung fanden⁷. Die „chILD collaborative“ hingegen fokussierte sich auf die retrospektive Auswertung von Lungenbiopsien samt klinischen Daten und radiologischen Aufnahmen, die bei Kindern < 2 Jahren in den Jahren 1999 bis 2004 an 11 verschiedenen pädiatrischen Institutionen durchgeführt worden waren. Ausgehend vom Spektrum histologischer Diagnosen bei Kindern mit ILD wurde ein neues Klassifikationssystem erstellt, das auf klinischen und histologischen Kriterien beruht und dem der Großteil an Patienten zugeordnet werden konnte. Leider konnten keine radiologischen Daten in das Manuskript miteingearbeitet werden, da Aufnahmen nur spärlich vorhanden und teilweise von zu schlechter Qualität waren⁷.

1.1.3 Epidemiologie

ILD stellen trotz des breiten Spektrums eine insgesamt seltene Erkrankung im Kindesalter dar. Die Prävalenz idiopathischer ILD wurde in Großbritannien und Irland auf 0,36 Fälle pro 100.000 Kinder geschätzt¹⁶. Verglichen mit einer populationsbasierten Studie aus New Mexiko, ergab sich für erwachsene Männer bzw. Frauen mit 80,9 bzw. 67,2 Fällen pro 100.000 eine deutlich höhere Prävalenz für ILD allgemein¹⁷. Genaue Zahlen bezüglich Inzidenz und Prävalenz pädiatrischer ILD liegen jedoch nicht vor¹⁸⁻²⁰. Auch im Kindesalter sind mehr männliche als weibliche Patienten betroffen^{5;16}. Die Diagnose wird am häufigsten bereits im ersten Lebensjahr gestellt^{5;16;19}, wenn sich die Lunge noch in der Entwicklungsphase befin-

det². Vermutlich wirken sich auch genetische Faktoren prädisponierend auf die Manifestation bestimmter ILD aus^{16;19;21}.

1.1.4 Pathogenese

Die normale Alveolarwand besteht aus Alveolarepithelzellen (95% Typ-I-Pneumozyten = Deckzellen, 5% Typ-II-Pneumozyten = Surfactantproduktion, Regeneration der Epithelzellen), einer eng anliegenden Basalmembran und dem benachbarten Kapillarendothel, die zusammen die alveolo-kapilläre Membran bilden. Dazwischen liegt das von Fibroblasten gebildete alveoläre Interstitium, das sich aus amorphen, sowie fibrillären Komponenten zusammensetzt und auch glatte Muskelzellen, Alveolarmakrophagen, Granulozyten, Monozyten, sowie Plasmabestandteile enthält. Die alveolo-kapilläre Einheit reagiert auf Schädigung zunächst mit einer Entzündungsreaktion, die sich in einer Alveolitis widerspiegelt, darauf folgt eine Zerstörung des Gewebes und zuletzt eine Ablagerung von Bindegewebe, charakterisiert durch eine Fibrosierung^{4;20;22}. Die plausibelste pathogenetische Theorie vermutet, dass genetische Faktoren ein fibrogenes Reaktionsmuster auf bestimmte stimulierende Reize, wie Umweltbedingungen, Medikamente, Antigene, infektiöse Erreger, rezidivierende Aspirationen oder Zigarettenrauch, fördern. Der Mechanismus der Fibrose kommt nach heutigem Verständnis durch eine Aktivierung der Alveolarmakrophagen zustande, welche anschließend Wachstumsfaktoren freisetzen und somit die mesenchymalen Zellen zur Proliferation anregen, wie in Abbildung 1 dargestellt.

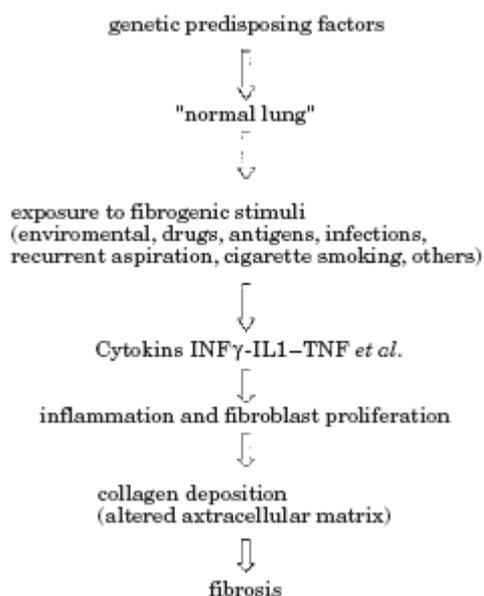


Abbildung 1: Pathogenese der ILD (Quelle: ²¹)

Bleibt die Basalmembran dabei intakt, ist wohl eine alveoläre Reepithelialisierung durch die Typ-II-Pneumozyten möglich, wohingegen die Ruptur der Basalmembran in einer Zerstörung der alveolären Struktur resultiert, da die mesenchymalen Zellen und ihre Komponenten im alveolären Raum akkumulieren. Dies hat eine Progredienz der intraalveolären und interstitiellen Fibrose zur Folge, wie in Abbildung 2 veranschaulicht. Laut Crouch lässt sich somit ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der alveolären Schädigung und dem Fortschreiten der Fibrose erkennen²⁰⁻²².

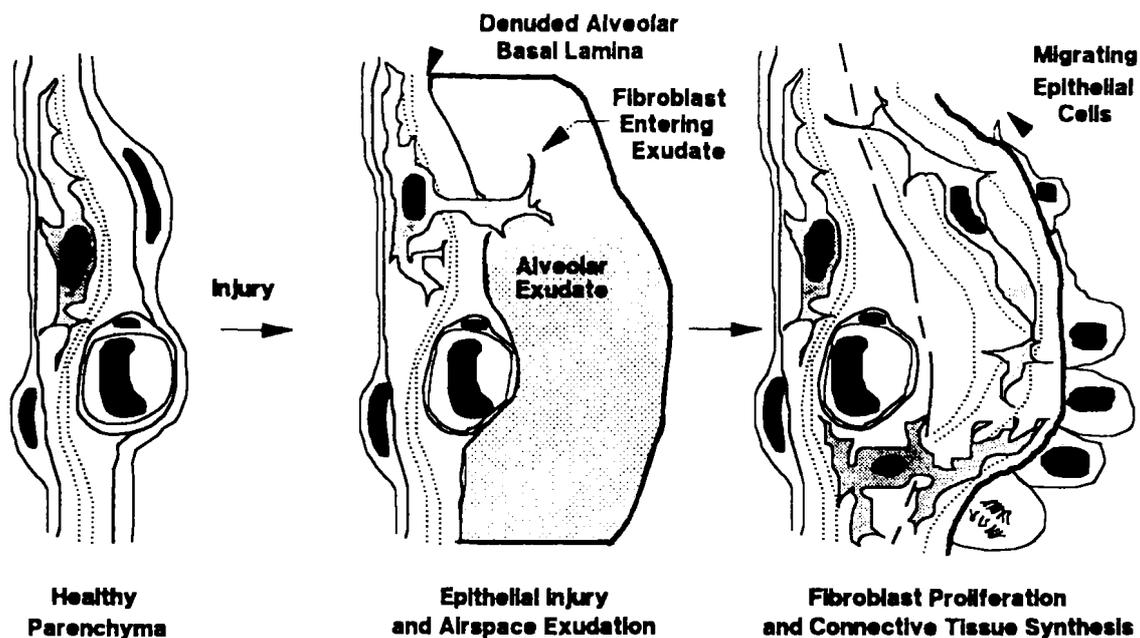


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer schweren Lungenschädigung, die zu einer Ruptur der alveolokapillären Membran und nachfolgend zur intraluminalen Synthese von Bindegewebe führt (Quelle: ²⁰)

Die Rolle der verschiedenen Zellen im Entzündungsprozess ist noch nicht vollständig verstanden und basiert zudem fast ausschließlich auf Erkenntnissen aus der Erwachsenenmedizin^{4,20}: die Alveolarmakrophagen scheinen vor allem in der Anfangsphase der Alveolitis von großer Bedeutung zu sein, da sie durch die Freisetzung von Interleukinen eine Aktivierung von B- und T-Lymphozyten, TNF- α und Wachstumsfaktoren nach sich ziehen, welche für die Proliferation der mesenchymalen Zellen verantwortlich sind. Die T-Lymphozyten wiederum rufen eine Freisetzung von Zytokinen hervor, was sowohl eine Verstärkung der Entzündungsreaktion durch begünstigte Chemotaxis der Fibroblasten, als auch eine weitere Proliferation von Makrophagen und B-Lymphozyten zur Folge hat. Die B-Lymphozyten produzieren Immunglobuline, die zusammen mit den Komplementfaktoren und verschiedenen Antigenen Immunkomplexe bilden. Neutrophile setzen unterschiedliche Proteasen, Kollagenasen und

analog den Alveolarmakrophagen auch Oxidantien frei, die eine fortschreitende Zerstörung des alveolären und interstitiellen Gewebes bedingen (Abbildung 3). Eosinophile und basophile Granulozyten, Mastzellen und auch weitere inflammatorische Zellen scheinen von geringerer Bedeutung für die Pathogenese der ILD zu sein^{4;20;21}.

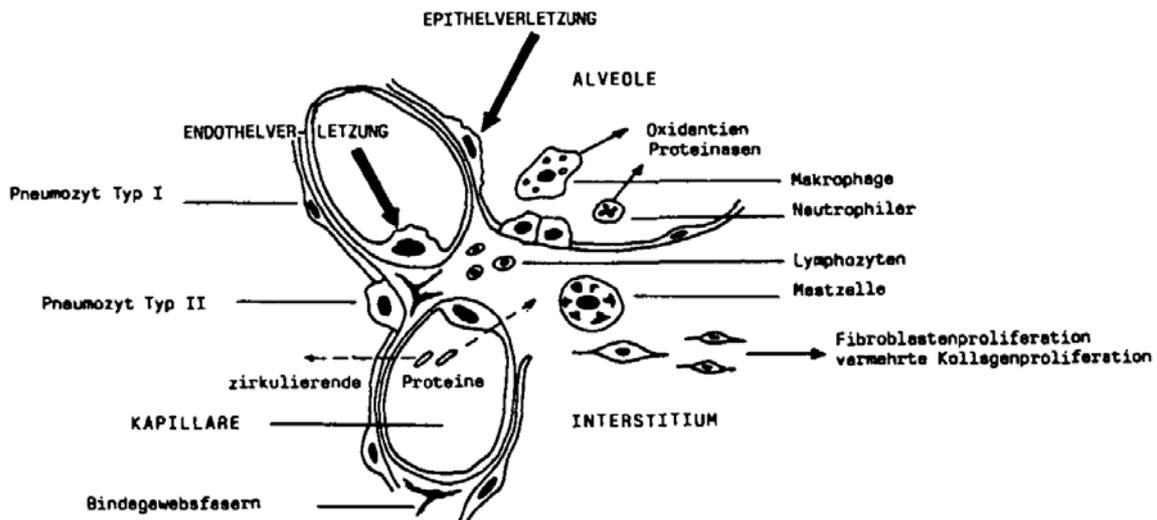


Abbildung 3: Schematische Darstellung der entzündlichen und proliferativen Vorgänge im Interstitium (Quelle: ⁴)

In den letzten Jahren erworbene Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Surfactantsystemstörungen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese einiger Formen von ILD spielen. Surfactant ist ein oberflächenaktiver Stoff aus Phospholipiden (80%), neutralen Lipiden (10%) und Proteinen (10%), der an der alveolären Grenzfläche vorwiegend durch Verminderung der Oberflächenspannung einen Kollaps der Lungenbläschen bei geringem Lungenvolumen verhindert und für die Durchgängigkeit der Bronchien sorgt. Zudem bietet er der Lunge aufgrund seiner immunologischen Funktion auch Schutz vor Verletzungen und Infektionen. Synthetisiert und sezerniert wird er durch die Typ-II-Pneumozyten. Die Surfactantproteine können in die hydrophoben Proteine SP-B und SP-C, sowie in die hydrophilen Proteine SP-A und SP-D unterteilt werden. Während letztere vor allem für die immunologische Funktion von Bedeutung sind, erniedrigen SP-B und SP-C die Oberflächenspannung und sorgen für Struktur und Stabilisierung des Surfactantfilmes (biophysikalische Funktion). Wenn Surfactant bei Geburt fehlt, kollabieren die Alveolen, die alveolo-kapilläre Barriere wird undicht und es entstehen intraalveoläre hyaline Membranen, was als Atemnotsyndrom (ANS) bzw. ‚respiratory distress syndrome‘ (RDS) bezeichnet wird. Dieses kann mittlerweile durch Gabe von exogenem Surfactant gut behandelt werden^{2;23;24}.

In Tabelle 3 sind die verschiedenen ILD, die mit Defizienzen der Surfactantproteine oder einer ABCA3-Mutation assoziiert sind, im Überblick dargestellt.

Tabelle 3: ILD im Kindesalter assoziiert mit SP-Defizienzen oder ABCA3-Mutationen (modifiziert nach ²)

	Hereditäre SP-B Defizienz	Partielle SP-B Defizienz	SP-C Defizienz	ABCA3-Mutation
Beginn	neonatal	neonatal	variabel	meist neonatal oder 1.- 3. LM
Symptome	Surfactantdefizienz	variabel	variabel	Surfactantdefizienz
	respiratorische Insuffizienz	respiratorische Insuffizienz, pulmonale Hypertension	Tachypnoe, Zyanose	respiratorische Insuffizienz
Erbgang	autosomal-rezessiv	autosomal-rezessiv	autosomal-dominant oder sporadisch	autosomal-rezessiv
Ätiologie	fehlendes SP-B	vermindertes SP-B	abnormales Pro-SP-C, reduziertes reifes SP-C	nicht bekannt
Pathologie	Alveolen gefüllt mit eosinophilem Material (PAS-positiv)	interstitielle Fibrose	interstitielle Fibrose	interstitielle Verdickung
	reichliche alveoläre konzentrische multilamelläre Strukturen, membranöse Vesikel	Akkumulation von extrazellulärem Protein	Hyperplasie der Typ-II-Alveolarzellen	Hyperplasie der Typ-II-Alveolarzellen
	vergrößerte AM mit Einschlüssen von LK, Myeloidkörperchen und dichten Granulaten	atypische AM	Akkumulation von AM mit unterschiedlichem Gehalt an proteinösem Material	Akkumulation von AM mit unterschiedlichem Gehalt an proteinösem Material
	reichliche Akkumulation von SP-A und Pro-SP-C	epitheliale Zelldysplasien		kleinere LK mit dichten Einschlusskörperchen
Diagnose	kongenitale Alveolarproteinose, RDS	RDS, pulmonale Fibrose	Alveolarproteinose, NSIP, DIP, UIP	Alveolarproteinose, DIP, CPI

CPI = chronic pneumonitis of infancy; DIP = desquamative interstitial pneumonitis

NSIP = non-specific interstitial pneumonitis; UIP = usual interstitial pneumonitis

RDS = respiratory distress syndrome; AM = Alveolarmakrophagen; LM = Lebensmonat; LK = Lamellarkörperchen

Mutationen im Surfactant Protein B verursachen typischerweise ein schwerwiegendes Atemnotsyndrom bei reifen Neugeborenen, das nicht auf Standardtherapien, wie Beatmung und Surfactantgabe anspricht. Eine Lungentransplantation stellt die einzig wirksame Behandlungsmethode der progredient verlaufenden Erkrankung dar, die sonst durchschnittlich innerhalb von drei Monaten zum Tode führt. Das histologische Korrelat ist die pulmonale Alveolarproteinose (PAP), radiologisch zeigen sich analog dem RDS bei Frühgeborenen diffuse milchglasartige Trübungen. Eine partielle SP-B Defizienz geht mit einer weniger fatalen klinischen Symptomatik und höheren Überlebenschancen im Vergleich zur vollständigen SP-B-Defizienz einher^{2;15;25}.

Mutationen im SP-C Gen präsentieren sich pleiotrop bzw. klinisch variabel, so werden die für ILD typischen Symptome Tachypnoe, Dyspnoe, Zyanose, Gedeihstörung und Trommelschlägelfinger bei Hypoxämie und respiratorischer Insuffizienz berichtet. Auch das Alter bei Erkrankungsbeginn ist unterschiedlich: so manifestieren sich wenige bereits während der Neonatalperiode, die meisten im Kleinkind- und manche erst im Erwachsenenalter, während einige sogar asymptomatisch bleiben. Histologisch dominiert vorwiegend NSIP, in einigen Fällen kombiniert mit PAP, während im Erwachsenenalter UIP oder DIP vorherrschend sind^{2;3;25}.

Das Gen für ATP-binding cassette transporter A3 (ABCA3) wird in den Typ-II-Alveolarzellen exprimiert. Die Struktur und Lokalisation des Transportproteins nahe den Lamellarkörperchen lässt eine wichtige Rolle im Surfactantmetabolismus erahnen. Mutationen im ABCA3-Gen sind die jüngsten Erkenntnisse über angeborene Surfactantsystemstörungen: Shulenin et al. identifizierten 2004 in 15 von 16 Patienten eine alleinige ABCA3-Mutation mit einem bereits in der Neugeborenenperiode letal endenden RDS. Ein sechsjähriger Patient mit lediglich chronischer ILD, der histologisch ein desquamatives Bild zeigte, stellte dabei eine Ausnahme dar. Die klinischen und radiologischen Befunde ähneln den Neugeborenen mit SP-B Defizienz. Histologisch korrelieren vorwiegend DIP, neonatale PAP und CPI^{2;26}.

Insgesamt sollte bei unklar schwergradigem und therapierefraktärem RDS eines reifen Neugeborenen eine genetische Sequenzierung der SP-B und ABCA3-Gene veranlasst werden. Gerade bei unklar verstorbenen Neugeborenen mit ILD wird eine hohe Dunkelziffer an ABCA3-Mutationen vermutet. Eine partielle SP-B Defizienz könnte aber auch die Ursache für eine mild verlaufende chronische ILD darstellen. Bei Kindern mit progredienter ILD unklarer Ätiologie und positiver Familienanamnese kann eine genetische Sequenzierung des SP-C Gens Aufschluss geben und hilfreich für das weitere Management des Patienten sein^{2;3}. Jüngsten Berichten zufolge wird außerdem vermutet, dass sich eine heterozygote ABCA3-Mutation modifizierend auf den Schweregrad der klinischen Manifestation einer SP-C Mutation auswirken könnte²⁷.

1.1.5 Klinik

Kinder mit ILD präsentieren sich meist mit chronischem Husten trockener Art, schleichend-progredienter Dyspnoe, die initial häufig nur bei körperlicher Belastung, im Verlauf jedoch auch in Ruhe vorhanden ist. Bei allgemein fortgeschrittener Erkrankung sind auch Tachypnoe, Einziehungen, Zyanose, Trommelschlägelfinger, Uhrglasnägel, Gedeihstörung bzw. Ge-

wichtsverlust zu beobachten^{4;18}. Bei Säuglingen und Kleinkindern stehen vor allem Tachypnoe, Einziehungen und Gedeihstörung an erster Stelle^{13;28}. In der körperlichen Untersuchung zeigen sich zudem häufig eine Hypoxämie, sowie feinblasige Rasselgeräusche in den basalen Lungenabschnitten². Eine schleichende Manifestation der Symptomatik über Wochen und Monate ist charakteristisch, wobei auch Phasen der Remission bzw. ein insgesamt wellenförmiger Verlauf auftreten können. Bei einzelnen Erkrankungen ist jedoch auch ein akuter Beginn möglich, wie z.B. bei der exogen allergischen Alveolitis¹⁸. Die relativ unspezifische Symptomatik macht eine Diagnose der ILD ohne weitere diagnostische Verfahren sehr schwierig.

1.1.6 Diagnostik

Die Diagnose ILD stellt nach wie vor eine große Herausforderung für viele Ärzte dar, bei der Vielzahl an unterschiedlichen Erkrankungen und unspezifischen Symptomen. Daher ist eine systematische Herangehensweise umso wichtiger (Abbildung 4): der erste Schritt sollte immer eine sorgfältig erhobene Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung sein, gefolgt von nicht-invasiven Tests wie laborchemischen Parametern, Lungenfunktionsuntersuchung und HRCT-Aufnahmen, sowie invasiveren Verfahren, wie einer BAL oder schließlich einer Lungenbiopsie, soweit erforderlich^{18;21}.

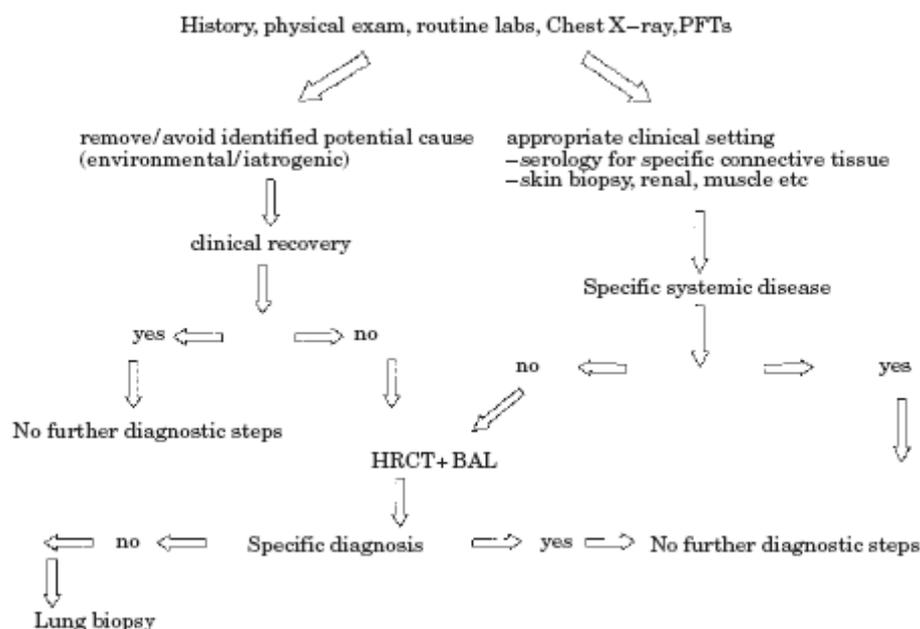


Abbildung 4: Diagnostische Evaluation eines immunkompetenten Patienten mit ILD (Quelle: ²¹)

Ein vollständiges Differentialblutbild, inklusive Leber- und Nierenfunktion, sowie eine Urinanalyse sollte bei jedem Patienten mit Verdacht auf ILD gemacht werden. So kann z.B. bei Patienten mit pulmonaler Hämorrhagie eine Anämie oder bei Patienten mit Sarkoidose eine Hyperkalzämie entdeckt werden²⁹. Die Bestimmung verschiedener Laborparameter ist allerdings nicht von diagnostischem Wert, da bis jetzt kein pathognomonischer Parameter für die Diagnose von ILD im Kindesalter verfügbar ist. Sie dient jedoch der immunologisch-hämatologischen Abklärung und dem Ausschluss systemischer Erkrankungen^{2;4}. Erhöhte serologische Titer für bestimmte Mikroorganismen können auf interkurrente oder stattgehabte Infektionen hinweisen, sind jedoch nicht beweisend⁵.

In der bildgebenden Diagnostik spielt der Röntgen-Thorax eine unwesentliche Rolle, da die Aufnahmen häufig keine oder nur geringe radiologische Veränderungen zeigen. Das hochauflösende CT (HRCT) hingegen, gewinnt seit Jahren an diagnostischer Bedeutung, da vor allem Schweregrad und Ausmaß der ILD gut erfasst werden^{4;5}. So dient das HRCT vorwiegend der Bestätigung einer vermuteten Diagnose, der Befundcharakterisierung, sowie der Lokalisation eines adäquaten Areals bei der Lungenbiopsie^{21;30}. Ein Problem bei jüngeren Kindern sind häufig Bewegungsartefakte aufgrund des schnellen Atemmusters. Eine neue Technik, die sogenannte controlled ventilation HRCT (CV-HRCT), verwendet eine Überdruckbeatmung am sedierten Kind, um eine kurze endinspiratorische oder -expiratorische Atempause zu induzieren, während dieser die Aufnahme eines nahezu artefaktfreien Bildes möglich ist^{3;30}. Bei ILD sind verschiedene pathologische Muster abgrenzbar: häufig eine diffuse milchglasartige Trübung, aber auch ‚air trapping‘, Bronchiektasien, noduläre Verdichtungen, subpleurale Zysten und weitere assoziierte Anomalien. In einer Studie mit 20 Kindern wurde eine Zuordnung der HRCT-Befunde zu biopsiegesicherten Diagnosen versucht, wie in Tabelle 4 dargestellt. Die diagnostische Genauigkeit war dabei relativ hoch und wurde in einer weiteren ähnlich konzipierten Studie bestätigt^{3;31;32}.

Tabelle 4: HRCT-Befunde korreliert mit biopsiegesicherten Diagnosen (modifiziert nach ³¹)

HRCT-Muster	Diagnose (biopsiegesichert)
intermittierende Aufhellung	BO, bronchozentrische Granulomatose
septale Verdickung	Lymphangiomatose, Hämangiomatose, Mikrolithiasis
milchglasartige Trübung	LIP, DIP, EAA
Lungenzysten und Knoten	Langerhanssche Histiozytose
Verschattung	Aspiration, COP

Aktuell trägt die HRCT bei pädiatrischenILD zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit bei und dient vor allem der Beurteilung von Verteilung, Ausmaß und Schweregrad der Erkrankung, was einen nicht unerheblichen Einfluss auf das therapeutische Vorgehen mit sich bringt.

Lungenfunktionsuntersuchungen spielen eine große Rolle in der Beurteilung von Therapieansprechen und Krankheitsverlauf, sind aber nur altersabhängig durchführ- und auswertbar⁵. In Tabelle 5 sind die altersabhängig möglichen Lungenfunktionsuntersuchungen aufgeführt, die meist der Kooperation des Kindes bedürfen. Doch auch bei Säuglingen und Kleinkindern gibt es mittlerweile gängige Methoden zur Lungenfunktionsdiagnostik, wobei keine Kooperation notwendig ist, wie neuere Publikationen berichten^{33;34}.

Tabelle 5: Altersabhängig mögliche Lungenfunktionsmessungen (modifiziert nach⁵)

Alter (Jahre)	Methode (ab diesem Alter durchführbar)
0-2	SaO ₂ , aBGA (Ruhe), pO ₂ , pCO ₂ , AaDO ₂ , FRC
2-6	SaO ₂ , aBGA (Belastung), ggf. Spirometrie
≥ 6	SaO ₂ , aBGA (Belastung), Spirometrie, Lungenvolumen, DLCOcHb, ggf. Compliance

SaO₂ = Sauerstoffsättigung (Raumluft); aBGA = arterielle Blutgasanalyse; FRC = funktionelle Residualkapazität
 AaDO₂ = alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz; DLCOcHb = Diffusionskapazität
 pO₂ = Sauerstoffpartialdruck; pCO₂ = Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Charakteristisch fürILD sind eine restriktive Ventilationsstörung mit reduzierter Vitalkapazität (FVC), totaler Lungenkapazität (TLC) und Diffusionskapazität (DLCOcHb), die eine Gasaustauschstörung anzeigt. Die Einsekundenkapazität (FEV₁) als obstruktiver Parameter kann ebenso vermindert sein, jedoch ist die FEV₁/FVC-Ratio meist normal oder leicht erhöht^{3;5;21}, wie Abbildung 5 zeigt.

Im Anfangsstadium der Erkrankung ist meist keine Hypoxämie feststellbar oder lediglich bei körperlicher Belastung. Bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf hingegen kann bereits in Ruhe eine Hypoxämie messbar sein, bis hin zu einer Hyperkapnie³. Im Extremfall kann sich eine pulmonale Hypertension entwickeln, die im EKG entdeckt werden kann und einer echokardiographischen Überwachung bedarf^{8;21}.

Table 2 Respiratory function tests in children with ILD

FVC	<
FEV ₁	<
FEV ₁ /FVC	N
RV	N<
FRC	N<
TLC	<
RV/TLC	N
FRC/TLC	N<
DLCO	<
C _{dyn} /FRC	<
PaO ₂ at rest	<
PaO ₂ after exercise	<

FVC = forced vital capacity; FEV₁ = the 1 s forced expiratory volume; RV = residual volume; FRC = functional residual capacity; TLC = total lung capacity; DLCO = lung diffusion of carbon monoxide; C_{dyn} = dynamic compliance; PaO₂ = arterial oxygen pressure.
N = normal values, < = reduced values.

Abbildung 5: Lungenfunktionsparameter bei Kindern mit ILD (Quelle: ²¹)

Bronchoskopie und Bronchoalveoläre Lavage werden häufig bei Kindern mit unklarer ILD durchgeführt, um ein Bild der proximalen und distalen Atemwege zu erhalten. Einerseits sollen dabei Infektionen bei immunsupprimierten Patienten, Atemwegsanomalien oder schwer fassbare Prozesse wie eine pulmonale Hämorrhagie, eine Alveolarproteinose und eine pulmonale Histiozytose ausgeschlossen werden⁷. Andererseits geben Gesamtzellzahl und Differentialzellbild Aufschluss über Art und Ausmaß der alveolären bzw. bronchiolären Inflammationsreaktion¹⁸. Eine Neutrophilie scheint allgemein bei Kindern mit ILD vorhanden zu sein^{21;35}, während eine Lymphozytose für eine EAA oder eine Sarkoidose sprechen kann. Bei letzterer ist häufig eine Dominanz der CD4+ Lymphozyten zu beobachten⁵. Ein Überwiegen der CD8+ Lymphozyten, wie bei erwachsenen Patienten mit EAA, konnte im Kindesalter nicht bestätigt werden³⁶. Diagnostisch wegweisend für eine PAP sind eine makroskopisch milchig-trübe Lavageflüssigkeit und PAS-positives Material, während die Identifikation von hämosiderinbeladenen Alveolarmakrophagen auf eine pulmonale Hämosiderose hinweisen kann. Lipidspeichernde Makrophagen lassen ein Aspirationsereignis vermuten, stellen jedoch keinen zuverlässigen Nachweis dar^{5;13}. Neueren Forschungsergebnissen zufolge, wurden unterschiedliche Zytokinmuster in der Flüssigkeit der BAL gefunden, die in Zukunft von diagnostischer Bedeutung sein könnten^{37;38}.

Als Goldstandard in der Diagnostik von ILD gilt immer noch die Lungenbiopsie, da viele Erkrankungen über das histopathologische Muster definiert sind und dadurch meist eine definitive Diagnosestellung möglich ist^{13;19;39}. Methode der Wahl sind die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) und die offene Lungenbiopsie (OLB), wobei die VATS zunehmend an Bedeutung gewinnt und in einigen pädiatrischen Zentren bereits favorisiert wird⁷. Verschiedene Studien bescheinigen den beiden Methoden vergleichbar gute Ergebnisse hinsichtlich Diagnosesicherung, VATS ging jedoch mit einer verkürzten Dauer von Eingriff, Klinikaufenthalt und Thoraxdrainage einher, insofern der Eingriff durch einen mit dieser Technik vertrauten und erfahrenen Kinderchirurgen vorgenommen wurde^{7;40}. Die transbronchiale Biopsie (TBB) hingegen bleibt der Diagnostik älterer Kinder vorbehalten, da das flexible Bronchoskop einen ausreichend großen Arbeitskanal besitzen muss^{4;18}. Zudem eignet sich diese Methode vorwiegend zum Nachweis von Infektionen und Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen¹³. Die HRCT-gesteuerte perkutane Feinnadelbiopsie wird einerseits als Alternative zur VATS gehandelt, scheint andererseits jedoch auch mit einigen Risiken behaftet zu sein und wurde bis jetzt nur in Einzelfällen beschrieben^{19;40}. Wichtig ist allgemein eine standardgemäße Durchführung des invasiven Eingriffs, um adäquates Gewebe zu erhalten und notwendige histopathologische, mikrobiologische sowie immunfluoreszenzdiagnostische Untersuchungen mittels Licht- und Elektronenmikroskop vornehmen zu können^{4;41}.

Entscheidend für die Durchführung einer Lungenbiopsie, als letztem und damit wichtigstem Schritt im Diagnoseprozess, ist die gründliche Abwägung von Nutzen und Komplikationsrisiken im Hinblick auf den klinischen Verlauf^{13;18}.

1.1.7 Therapie

Ziel aller therapeutischen Strategien ist es, die zur Fibrose führende Entzündungsreaktion unter Kontrolle zu bringen^{4;21}. Dabei sollte vor Beginn einer pharmakologischen Therapie, wenn möglich, eine ätiologische und histologische Einordnung stattfinden, da in einzelnen Fällen allein durch Meiden des auslösenden Agens eine Regression erzielt werden kann. Auch die Behandlung assoziierter Erkrankungen kann eine deutliche Besserung der ILD nach sich ziehen²¹. Supportivmaßnahmen, wie die Gabe von Sauerstoff bei chronischer Hypoxämie, der selektive Gebrauch von Bronchodilatoren bei reversibler Obstruktion, die Behandlung interkurrenter Infektionen, sowie eine adäquate Ernährung bzw. Nahrungsergänzung und ein

sorgfältig überwacht Fitness- und Belastungsprogramm sind in den meisten Fällen von großer Bedeutung^{4,8}.

Therapy

- (1) elimination of the aetiological agent (infectious, environmental, drugs, irradiation, etc)
- (2) Therapy of associated disease
- (3) corticosteroid therapy (oral or i.v. [boluses of methyl prednisolone]) + hydroxychloroquine in patients with idiopathic interstitial pneumonia
- (4) lung transplantation in severe cases

Abbildung 6: Therapeutische Strategien (Quelle: ²¹)

Für die inflammatorische Basistherapie stehen nach wie vor Glukokortikoide an oberster Stelle, wobei der Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt ist. Es wird eine Migrationshemmung von Neutrophilen und Lymphozyten in die Lunge vermutet. Zudem wirken Glukokortikoide immunsupprimierend, da sie die Formation von Immunkomplexen reduzieren, die sekretorische Funktion der Makrophagen unterdrücken und die Adhäsion von Neutrophilen an endotheliale Oberflächen stören²¹. Als Dosisrichtlinie werden 1-2mg/kg/d Prednisolon oder Prednison oral für die Dauer von 6-8 Wochen empfohlen. Alternativ zur täglichen Steroidgabe kann eine intravenöse Stoßtherapie mit 10-30mg/kg/d (max. 1000mg) Methylprednisolon über eine Stunde an drei aufeinanderfolgenden Tagen pro Monat für mindestens 3 Monate verabreicht werden^{4,8,21,42}. Angesichts der beträchtlichen Langzeitveränderungen durch Steroide, hat eine in Intervallen durchgeführte Stoßtherapie den Vorteil von geringeren Nebenwirkungen und ist bei schwerwiegender Erkrankung, sowie bei Nichtansprechen anderer Steroide indiziert^{5,20,35}. Die Effektivität einer Therapie mit Glukokortikoiden liegt laut den Ergebnissen einzelner Studien bei 40-65%, variiert jedoch von Erkrankung zu Erkrankung^{5,8,16,43}.

Weitere teilweise erfolgreich eingesetzte Pharmaka sind Chloroquin bzw. das Derivat Hydroxychloroquin, die allein oder in Kombination mit Glukokortikoiden eingesetzt werden, um einen steroidsparenden Effekt zu erzielen^{4,20}. Hydroxychloroquin wird heutzutage bevorzugt, da es weniger retinotoxisch und wirksamer zu sein scheint^{5,42}. Die antiinflammatorische Wirkung wird über eine Störung der phagozytotischen Aktivität der Leukozyten und Inhibierung von Fortbewegungsfähigkeit und Chemotaxis der Neutrophilen erzielt. Zudem findet eine Hemmung der Lymphozytenproliferation und Kapazitätsminderung der mononukleären Phagozyten statt, weswegen keine Immunantwort induziert werden kann. Der initiale Wirkme-

chanismus bleibt jedoch unklar, es wird eine Interaktion mit lysosomalen Funktionen vermutet^{21;44}. Die empfohlene Dosierung für Hydroxychloroquin beträgt 6-10mg/kg/d, aufgeteilt in eine zweimal tägliche Gabe^{4;5;20;42}. Eine ophthalmologische Kontrolle ist vor Therapiebeginn, sowie bei Langzeitbehandlung alle 2 Jahre indiziert⁴². In der Erwachsenenmedizin, wird die Wahl des geeigneten Medikaments durch den histologischen Befund beeinflusst, was in der Pädiatrie noch umstritten ist: so werden für ein desquamatives inflammatives Muster Steroide bevorzugt, während für fibrotische Veränderungen eher Hydroxychloroquin empfohlen wird^{42;44}.

Weitere Medikamente wie Cyclophosphamid, Azathioprin oder Methotrexat wirken immunsupprimierend, da sie die Lymphozytenfunktion mindern und die Zahl der Neutrophilen reduzieren. Trotz relativ guter Ergebnisse bei kurzfristiger Anwendung fehlen im pädiatrischen Bereich Erkenntnisse über die langfristige Verabreichung, die gerade im Hinblick der beträchtlichen Nebenwirkungen von Bedeutung sind^{4;21;42}. In Einzelfällen wurden Ciclosporin A, durch Supprimierung der T-Zellfunktion und Penicillin D, durch Inhibition der Kollagenbiosynthese, erfolgreich angewendet²¹. Colchizin kam lediglich in der Erwachsenenmedizin effizient zum Einsatz, neuere Substanzen wie Tacrolimus oder Mycophenolat Mofetil müssen erst noch erprobt werden⁴².

Alle der beschriebenen Therapieoptionen wurden in vielen Fällen erfolgreich angewandt. Leider basieren die gegenwärtigen Empfehlungen jedoch auf Studien und Erfahrungswerten einzelner Behandlungszentren mit meist geringer Fallzahl. Denn aufgrund der Seltenheit der einzelnen Erkrankungen fehlen gerade im pädiatrischen Bereich immer noch randomisierte kontrollierte Studien als Basis für internationale Behandlungsrichtlinien^{5;8;42}.

1.2 Exogen allergische Alveolitis

Die exogen allergische Alveolitis, auch Hypersensitivitätspneumonitis genannt, bezeichnet eine heterogene Gruppe diffuser parenchymaler Lungenerkrankungen, die durch andauernde oder wiederholte Inhalation organischer Partikel hervorgerufen werden. Im Gegensatz zum Großteil der ILD, kann dabei häufig die zugrunde liegende Ursache, das präzipitierende Antigen, auffindig gemacht werden³⁶. Die immunologisch vermittelte Entzündungsreaktion des Lungenparenchyms und der distalen Atemwege kann durch die verschiedensten Allergene, wie tierische bzw. mikrobielle Proteine oder auch chemische Irritate, erfolgen⁴⁵. So ist die Erkrankung im Erwachsenenalter häufig mit einer beruflichen Exposition, wie z.B. im Fall

der Vogelzüchter- bzw. Farmerlunge, assoziiert. Dagegen stellt die Erkrankung im Kindesalter noch eine relativ seltene Entität dar, wobei jedoch eine große Dunkelziffer vermutet wird, da das häusliche Umfeld, sowie bestimmte Hobbies als Expositionsquelle meist unterschätzt werden^{46;47}.

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Angaben zur Krankheitsprävalenz bei Erwachsenen variieren in verschiedenen Studien aufgrund unterschiedlicher Definitionen und diagnostischer Kriterien, aber auch saisonaler, klimatischer, sowie sozialer und kultureller Unterschiede teilweise beträchtlich. So spielt wohl auch die Dauer bzw. Intensität der Exposition und eine gewisse genetische Prädisposition, über die noch wenig bekannt ist, in Zusammenhang mit Umweltfaktoren eine Rolle bei der Krankheitsmanifestation. Denn in Relation zur großen Anzahl an Individuen, die einem möglichen auslösenden Antigen ausgesetzt sind, erscheinen die Prävalenz- und Inzidenzzahlen relativ niedrig⁴⁸. Im Kindesalter liegen keine zuverlässigen Zahlen zur Krankheitshäufigkeit der EAA vor, die als relativ seltene Entität trotzdem eine der häufigsten ILD darstellt.

Seit der Erstbeschreibung einer EAA, der Farmerlunge durch Campbell im Jahr 1932 bei Erwachsenen, sind bis heute ca. 300 verschiedene ursächliche Antigene und damit auch Formen der EAA beschrieben worden⁴⁵. Tabelle 6 zeigt eine Auflistung der bei Erwachsenen relevanten Formen.

So stellt die Vogelhalterlunge wohl auch im Kindesalter die häufigste Spielart der EAA dar⁴⁹. Aber auch die Taubenzüchter- und Farmerlunge, bei Kindern erstmalig beschrieben im Jahr 1967 durch Stiehm et al. bzw. 1969 durch Heersma et al. und Hughes et al., spielen in der Pädiatrie eine Rolle⁵⁰⁻⁵². Weitere Publikationen berichten gehäuft von der Entwicklung einer EAA, aufgrund einer Exposition mit mikrobiellen Bioaerosolen⁴⁸. Ein Indiz, dass Umweltbedingungen, wie klimatische, geographische und saisonale Faktoren eine Rolle bei der Krankheitsentwicklung spielen, ist das häufige Auftreten der sog. ‚summer-type HP‘ in Japan. Das dort vorherrschende feucht-warme Klima begünstigt eine Kontamination des häuslichen Umfelds mit Schimmel, wobei meist feuchte Wände, Bettwäsche oder Matten betroffen sind. Der Auslöser der in Japan häufigsten Form stammt typischerweise aus der *Trichosporon*-Spezies^{46;53}.

Tabelle 6: Klassifikation der exogen allergischen Alveolitis (Quelle: ⁴⁷)

Art der Exposition	Erkrankung	Quelle	Antigen
<i>Umwelt</i>	Luftbefeuchterlunge Feuchtigkeitszeltlunge Ventilatorpneumonitis	Luftbefeuchter, Klimanlagen Feuchtigkeitszeit feuchte, warme Luft	thermophile Actinomyceten Bacillus subtilis Mikrospora faeni
<i>Hobbies</i>	Taubenzüchterlunge, Vogelhalterlunge	Kot von Tauben, Wellensittichen, Papageien, (Hühnern)	Proteine aus Federn, Vogelserum und Vogelkot
<i>Berufskrankheiten</i>	Zuckerrohrstaublunge („bagassosis“) Käsewäscherlunge Enzymarbeiterlunge Farmerlunge Pilzzüchterlunge Malzarbeiterlunge Ahornrindenschälerkrankheit Müllerlunge Geflügelzüchterlunge Korkarbeiterlunge („suberosis“) „Sequoiosis“ Waschmittellunge Zellstoffarbeiterkrankheit	schimmeliges Zuckerrohr Schimmelkäsesporen bakterielle Produkte schimmeliges Heu Kompost (Austernseitling) schimmelige Gerste schimmelige Ahornborken Mühlenstaub (Getreidekäfer) Geflügelhäute schimmlicher Kork schimmeliges Rotholzägemehl Enzyme bei Waschmittelherstellung schimmeliges Holzmehl	Mikropolyspora faeni Penicillium casei B. subtilis-Enzyme Thermoactinomyces vulgaris T. vulgaris Aspergillus clavatus Coniosporium corticale Sitophilus granarius Hühnerschuppen Mikropolyspora faeni, T. vulgaris Graphium pullularia Alkalase, Maxatase Alternaria
<i>Chemikalien</i>	Isozyanatpneumonitis Porzellanfertigerlunge	Isozyanate Farbengemisch	Toluendiisozyanat Diphenylmethandiisozyanat
<i>Tiere</i>	Laborarbeiterlunge Bedeckerlunge	Nagetierurin Tierhaarstaub	Nagetierproteine Haarschuppenprotein
<i>Medikamente</i>	Pankreasenzym-lunge (Puderinhalation bei zystischer Fibrose) „Pituitary snuff-taker's lung“ (bei Diabetes insipidus)	Pankreasenzym Hypophysenextrakte	Schweinepankreasprotein Ochsen- oder Schweineprotein

1.2.2 Pathogenese

Die der EAA zugrunde liegenden immunologischen Vorgänge sind komplexer Natur und trotz jüngster Forschungsprojekte noch nicht vollständig verstanden. Aktuell wird die Hypothese vertreten, dass nach Inhalation des Allergens vereinfacht dargestellt eine kombinierte Immunantwort aus Immunkomplex- (Typ III) und T-Zell-gebundener (Typ IV) Hypersensitivitätsreaktion erfolgt. Beide Reaktionswege sind notwendig, um eine EAA auszulösen; so wurde eine alleinige Erhöhung von IgG direkt nach Antigenexposition ohne verzögerte Immunantwort bei exponierten jedoch nicht erkrankten Personen nachgewiesen. Dies könnte die bereits erwähnte niedrige Prävalenz von EAA bei der Vielzahl an exponierten Individuen erklären.

Ob nach Inhalation eines Partikels jedoch eine EAA ausgelöst wird oder nicht, kann durch bestimmte Faktoren modifiziert werden, wie in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Faktoren, die die Entwicklung einer exogen allergischen Alveolitis modifizieren können (Quelle: ⁴⁵)

Patientenfaktoren	Umgebungsfaktoren
Nikotinkonsum	Antigen: Struktur, Konzentration, Expositionsdauer
Alter	Partikelgröße (Aerosol)
HLA-Haplotyp	Immunmodulation (Virusinfektion, bakterielle Polysaccharide)
Zytokin-Polymorphismus	

So spielen neben Art, Intensität und Dauer der Exposition auch die Struktur bzw. Partikelgröße eine Rolle. Bestimmte Aerosole, wie z.B. Ultraschallvernebler, dienen demnach als Transportvehikel für das Allergen und gelangen je nach Durchmesser in proximale oder auch distale Abschnitte der Atemwege. Auch vorangegangene virale Infektionen können vermutlich eine Manifestation der EAA triggern, was über eine erhöhte Kapazität von antigenpräsentierenden Zellen erklärt wird⁴⁵. Zur Bedeutung des HLA-Haplotyps bezüglich der genetischen Prädisposition existieren widersprüchliche Meinungen. In einer 2003 publizierten Studie wurde jedoch die erhöhte Expression von HLA-DR in der Bronchoalveolären Lavage als hilfreiches diagnostisches Kriterium eingeschätzt³⁶. Interessanterweise scheint Zigarettenrauchen mit einem verminderten Risiko einer Krankheitsmanifestation einherzugehen, was über eine generell verminderte Antikörperreaktion erklärt wird, in der Pädiatrie jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielen dürfte^{54;55}. Zudem kann der Nikotinkonsum bei bereits manifestierter Erkrankung einen schwerwiegenderen und chronischen Verlauf nach sich ziehen⁵⁶.

Die nach Inhalation des Allergens ablaufende pathogenetische Kaskade ist in Abbildung 7 dargestellt. Die Präsentation des Allergens durch Makrophagen und vermutlich auch dendritische Zellen löst einerseits eine über B-Lymphozyten stimulierte Immunkomplex-vermittelte Reaktion aus, mit Komplementaktivierung und konsekutiver Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und T-Lymphozyten. Diese zeitlich früh ablaufende Antwort kann über eine neutrophile Alveolitis einen alveolären Schaden bedingen. Andererseits werden durch die Antigenpräsentation T-Zellen stimuliert, was über eine Th1-gewichtete Zytokinausschüttung (IFN- γ , IL-12) eine lymphozytäre Alveolitis nach sich zieht, die zur Entstehung von Granulomen führen kann. Die T-Zell-vermittelte Immunantwort (Typ IV) läuft zeitlich verzögert ab. Abhängig vom Ausmaß der weiteren Antigenexposition kann die potentiell reversible Alveolitis abheilen oder in das irreversible Stadium der Lungenfibrose übergehen^{45;46}.

Trichosporon mucoides. From Suga et al. [4]; with permission.

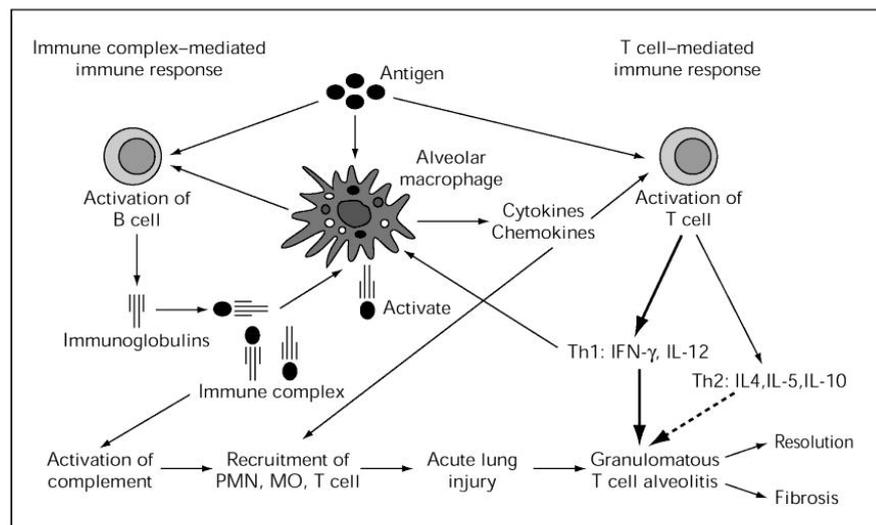


Abbildung 7: Pathogenese der Entzündungsreaktion nach Allergeninhalation (Quelle: ^{57;58})

1.2.3 Klinik

Klinisch wird die EAA klassischerweise in eine akute, subakute und chronische Verlaufsform eingeteilt, trotz den im Jahre 2004 publizierten Empfehlungen einer amerikanischen Arbeitsgruppe, welche eine Unterscheidung zwischen schleichendem und rezidivierendem Verlauf für sinnvoller hält⁴⁸. Aufgrund der meist variablen klinischen Präsentation kann der Verlauf nicht immer eindeutig zugeordnet werden und es existieren Mischformen oder fließende Übergänge zwischen den einzelnen Stadien.

Tabelle 8: Einteilung der Verläufe nach Klinik, HRCT-Befund und Histopathologie (modifiziert nach ^{45-47;59-62})

	akut	subakut	chronisch
Klinik	<u>plötzlich</u> : Fieber, Schüttelfrost, Husten 4-6h nach Antigenexposition	<u>schleichend (progredient)</u> : Dyspnoe, Husten, Krankheitsgefühl	<u>progressiv</u> : Dyspnoe, chron. Husten, Gewichtsverlust
HRCT-Befund	wolkige (milchglasartige) Trübung	homogene milchglasartige Trübung, zentrilobuläre Knoten = noduläre Verdichtung, air trapping (Expiration) = Areale mit verminderter Trübung (Inspiration)	fibrotischer Umbau, Honig-wabenmuster (= zystische Verdichtung), Bronchiektasien
Histopathologie	zentrilobuläre Inflammation; v.a. Neutrophile; später Lymphozyten, Riesenzellen, Schaumzellen	nicht-verkäsende Granulome; bronchiozentrisch lymphozytäre interst. Pneumonitis, zelluläre Bronchiolitis; evtl. Areale mit nicht-organisierender Pneumonie	interstitielle Fibrose, 'air space destruction' = Zerstörung des luftgefüllten Raumes

Eine akute EAA manifestiert sich im Allgemeinen 4-6 Stunden nach sporadischem bzw. intensivem Antigenkontakt mit plötzlich auftretenden grippeähnlichen Symptomen, wie Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, allgemeinem Krankheitsgefühl, sowie trockenem oder leicht produktivem Husten mit Atemnot. In der pulmonalen Auskultation sind meist nur unspezifische basale Rasselgeräusche zu vernehmen ohne begleitende Obstruktionssymptomatik. Die Symptomatik kann für 2-5 Tage persistieren, verschwindet jedoch meist innerhalb von 24 Stunden, wenn kein Kontakt mehr zum auslösenden Antigen besteht. Idealerweise kann in diesem Stadium ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Symptome und der Exposition hergestellt werden. Häufig wird fälschlicherweise eine virale oder bakterielle Pneumonie diagnostiziert.

Eine subakute oder auch intermittierende EAA entwickelt sich nach sukzessiver oder kontinuierlich geringer Exposition. Das Auftreten der Symptome ist nicht derart abrupt, sondern mehr schleichend, wobei der Übergang zur chronischen Verlaufsform meist fließend ist. Klinisch zeigt sich typischerweise ein eher produktiver Husten, Belastungs- bzw. Ruhedyspnoe, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust, neben allgemeinem Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit oder auch subfebrilen Temperaturen. Auskultatorisch können bereits feine Krepitationen hörbar sein. Die subakute Verlaufsform wird häufig bei Kindern beobachtet und kann z.B. durch eine Exposition mit Vögeln im häuslichen Umfeld bedingt sein. Bei kontinuierlicher Antigenexposition kann dieses Krankheitsstadium chronifizieren, was sich mit progredienter respiratorischer Symptomatik, wie zunehmender Dyspnoe und Husten, starker Müdigkeit, Gedeihstörung bzw. Gewichtsverlust bei jedoch fehlendem Fieber äußert. Bei fortgeschrittener Erkrankung können bereits klinische Zeichen chronischer Hypoxie in Form von Trommelschlagelfingern oder Uhrglasnägeln vorhanden sein. Wenn die Antigenexposition nicht unterbrochen wird, können irreversible Veränderungen auftreten, wie die Fibrosierung des Lungparenchyms mit charakteristischem Honigwabemuster, was eine chronisch respiratorische Insuffizienz, sowie ein Cor pulmonale bedingen und bis zum Tod führen kann. Verhindert werden können derart irreversible Verläufe nur durch eine frühzeitige Diagnosestellung, weshalb verantwortliche Ärzte bei unklaren chronisch interstitiellen Lungenerkrankungen immer die Differentialdiagnose EAA im Hinterkopf behalten sollten⁴⁵⁻⁴⁸.

1.2.4 Diagnostik

Eine EAA zu diagnostizieren ist aufgrund der variablen Symptomatik und unterschiedlichen Empfehlungen bezüglich der diagnostischen Kriterien nicht immer einfach. Im Gegensatz zu älteren Empfehlungen, die sich meist auf Röntgen-Thorax-Aufnahmen bzw. Serumpräzipitine stützen⁶³, beziehen aktuelle Studien auch neuere Verfahren wie die High-Resolution-Technik der Computertomographie oder die Bronchoalveoläre Lavage mit ein⁶⁴. In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung wurden sechs Kriterien zur Diagnosesicherung definiert, die in ausgewählten Fällen eine Diagnosestellung ohne invasive bzw. technisch aufwändige Untersuchungen wie HRCT, Bronchoskopie oder chirurgische Lungenbiopsie erlauben^{45;65}. Allerdings wurde bis heute keine Schemata speziell für pädiatrische Patienten erstellt. Jedoch wird die von Schuyler und Cormier⁶⁶ 1997 publizierte Einteilung in Haupt- und Nebenkriterien auch als hilfreiche Richtlinie für die Diagnosesicherung der EAA im Kindesalter empfohlen⁴⁶.

Tabelle 9: Diagnosekriterien EAA (modifiziert nach ^{46;64;66})

Hauptkriterien	Definition
Symptomatik	expositions- u/o zeitabhängig
Nachweis Antigenexposition	Anamnese, Inspektion des häuslichen Umfelds, Serumpräzipitine u/o AK in BAL
Radiologische Charakteristika	Röntgen-Thorax oder HRCT
Lymphozytose	Bronchoalveoläre Lavage
Histologische Charakteristika	Lungenbiopsie
Positive Provokationstestung	natürliche Exposition, Reexposition oder inhalative Provokationstestung
Nebenkriterien	
Rasselgeräusche basal beidseits	klinische Auskultation
Lungendiffusionskapazität erniedrigt	Lungenfunktionsuntersuchung
Arterielle Hypoxämie	arterielle BGA

Diagnosesicherung, wenn vier Haupt- und zwei Nebenkriterien erfüllt sind, sowie differentialdiagnostisch ähnliche Erkrankungen ausgeschlossen wurden

Dabei gilt die Diagnose EAA als gesichert, wenn vier der Haupt- und zwei der Nebenkriterien erfüllt sind, sowie andere differentialdiagnostisch ähnliche Erkrankungen ausgeschlossen wurden. Ein Nachteil bei Kindern mag dabei die Altersabhängigkeit der Lungenfunktionsuntersuchung sein, die meist erst ab dem 6.-7. Lebensjahr aussagekräftig ist⁵⁹.

Das Puzzle aus den einzelnen meist unspezifischen Symptomen kann bereits ausschlaggebend für einen klinischen Verdacht sein. Der Schlüssel zur Diagnose basiert im Allgemeinen je-

doch auf dem Nachweis einer stattgehabten bzw. anhaltenden Exposition durch ein bestimmtes Allergen, was nur durch eine detaillierte Anamnese von Vorgeschichte, Symptomatik und Umgebung eruiert werden kann⁴⁵.

1.2.5 Therapie

Wichtigster Schritt in der Therapie der EAA ist eine strikte Allergenkenz, insofern das auslösende Allergen identifiziert wurde. Doch auch wenn dies nicht der Fall ist, kann durch allgemeine Sanierungsmaßnahmen häufig eine Besserung der Symptomatik erreicht werden, da im Kindesalter vorwiegend eine Vogelhaltung im Haushalt oder das häusliche Umfeld allgemein als Allergenquelle dienen. Als pharmakologische Therapie wird die Gabe systemischer Steroide in einer Dosierung von 2 mg/kg/d über eine Dauer von ca. drei Monaten empfohlen, obwohl randomisierte kontrollierte Studien im Kindesalter fehlen. Die Effektivität der Therapie kann anhand der Besserung von klinischer Symptomatik und Lungenfunktion, sowie dem Rückgang radiologischer Veränderungen auf lange Sicht beurteilt werden. Bei obstruktiver Komponente und ggf. auch zur Rezidivprophylaxe sind inhalative Steroide und Bronchodilatoren indiziert. Bei frühzeitiger Diagnosestellung und konsekutiver Allergenkenz, sowie gerechtfertigtem Einsatz systemischer Steroide, ist eine exzellente Prognose im Kindesalter zu erwarten^{46-48;59;67}.

2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es einerseits, die Inzidenz und Prävalenz von chronisch interstitiellen Lungenerkrankungen im Kindes- und Säuglingsalter in Deutschland über die ESPED-Studie für die Jahre 2005 und 2006 zu ermitteln.

Davon ausgehend sollte das Krankheitsbild der exogen allergischen Alveolitis im Kindesalter in Deutschland näher analysiert werden. Um dies zu erreichen, wurden von den gemeldeten Fällen detaillierte Informationen gesammelt mit folgenden Schwerpunkten:

- Bestimmung der Inzidenz in Deutschland
- Charakterisierung klinischer, histologischer, genetischer und insbesondere radiologischer Befunde
- Erfassung aktueller Therapieregimes, samt Ansprechraten und Verlauf der Erkrankung
- Screening der Familienmitglieder

Dadurch sollte ein aktuelles Bild der EAA im Kindesalter in Deutschland erstellt werden, als Grundlage für optimierte Diagnose- und Therapieschemata.

Langfristig sollen beide Studien über die Erfassung von Inzidenz und Prävalenz der seltenen Erkrankung dazu beitragen, eine Basis für verbesserte therapeutische Optionen zu schaffen.

3 Material und Methoden

3.1 ESPED-Studie

Die Meldung von chronisch interstitiellen Lungenerkrankungen wurde von der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) mit Sitz in Düsseldorf koordiniert. Diese dient der Erfassung epidemiologischer Daten auf dem Gebiet der Kinderheilkunde in Deutschland und wurde im Juli 1992 nach dem Vorbild der British Paediatric Surveillance Unit (BPSU) ins Leben gerufen. Der von uns eingereichte Antrag zur Untersuchung von chronisch interstitiellen Lungenerkrankungen wurde zunächst für das Jahr 2005 angenommen und dann um ein Jahr verlängert. Die Studiendauer betrug somit von Januar 2005 bis Dezember 2006 genau zwei Jahre. Aufnahmekriterien für eine Studie bei ESPED sind:

- Seltenheit der Erkrankung
- Wissenschaftliche und Public Health Relevanz der Fragestellung
- Diagnostik und Therapie der Patienten in Kinderkliniken
- Beschreibung durch eine eindeutige Falldefinition

Pro Studienjahr werden maximal 12 zu untersuchende Erkrankungen aufgenommen, die obligat stationär behandelt werden. Diese werden dann anhand von Meldekarten an allen deutschen Kinderkliniken und Spezialambulanzen monatlich abgefragt. Da die Rücklaufquoten der monatlichen Befragungen seit dem Jahre 2000 stetig bei 98% liegen, werden die gesammelten Daten in internationale Vergleiche einbezogen. Neben der BPSU (Grossbritannien) und ESPED wurden in 14 weiteren Ländern vergleichbare Surveillance Units gegründet. Alle seit 1986 entstandenen Units auf nationaler Ebene arbeiten im International Network of Pediatric Surveillance Units (INoPSU) eng zusammen⁶⁸.

Die Falldefinition für ILD lautete:

- Neudiagnostizierte Patienten
- Reife Neugeborene (vollendete 37. - Ende 41. SSW) mit unklarem chronischem (> 6 Wochen) Atemnotsyndrom und diagnostischen Lavage- bzw. Biopsiefunden oder Nachweis krankheitsassoziierter Genmutationen (ABCA3, SP-B, SP-C)
- Alle Kinder < 17 Jahren mit chronisch (> 6 Wochen) interstitieller Lungenerkrankung

Tabelle 10: Definition und Einteilung der ILD laut ESPED-Studie

Chronisch interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter			
Erkrankung	Definitive Diagnostik	ICD-10	Besondere Symptome/ wichtige Befunde
Atemnotsyndrom des reifen Neugeborenen durch Surfactantsystemstörung	Genetik, Histo	P22.0	Lavage Surfactantanalytik, Nachweis von SP-B, SP-C, Phospholipiden; Mutationen im SP-B, SP-C oder ABCA3-Gen
Partielle Surfactant-Protein B Defizienz	BAL, Histo, Genetik		Ehemalig reife NG mit Atemnotsyndrom ohne erkennbare Ursache, fehlender Nachweis von SP-B in der Lavage
Pulmonale interstitielle Glykogenose	Histo		NG mit Tachypnoe, Hypoxämie, diffusen Infiltraten bei überblähten Lungen im ersten Lebensmonat; spindelförmig geformte Zellen mit starker Glykogen-Beladung im Interstitium
Persistierende Tachypnoe des Säuglings	Klinik, Histo		Im 1. Lebensjahr chronische Tachypnoe und inspiratorisches Knistern, O ₂ -Bedarf, kontinuierliche Verbesserung der Symptome, histologisch Nachweis vermehrter neuroendokriner Zellen in den Atemwegen
Surfactant-Protein C Defizienz	BAL, Histo, Genetik		Lavage SP-C Mangel, aberrante Formen von SP-C, Mutationen im SP-C Gen, Lungenbiopsie
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache im Säuglings- und Kleinkindalter	Histo, Genetik	J84.9	Chronische Pneumonitis des Säuglings (CPI), folliculäre Bronchitis, Broncholitis, familiäre desquamative interstitielle Pneumonitis (fDIP), idiopathische Lungenfibrose des Säuglings, Autoantikörper gegen Cardiolipin oder Phospholipide
Alveolarproteinosen	BAL, Histo, Genetik, Serum	J84.0	Milchig-trübe Lavage, GM-CSF Autoantikörper, CT, Mutationen im SP-B, SP-C oder ABCA3 Gen
Pulmonale Häm siderose	BAL	E83.1 J99.8	Stark positive Eisenfärbung der Makrophagen in der Lavage, Anämie, überzufällig Assoziation mit Zöliakie, Hashimoto-Thyreoiditis, Autoimmunhämolyse, Phospholipid- und Cardiolipinantikörper, erhöhtem linksatrialem Druck, lysinurischer Proteinintoleranz, pulmonaler Hämangiomatose, pulmonalem Venookklusionssyndrom
Sarkoidose	Biopsie	D86.0	ACE, Calcium, Haut- und andere Biopsien
Exogen allergische Alveolitis	Klinik, BAL	J67.9	Exposition, Präzipitine, BAL-Lymphozytose, CD4/CD8-Ratio
Eosinophile Pneumonie	BAL	J82	Infiltrate, hoher Anteil an Eosinophilen in der Lavage, ursächlich Medikamente, Würmer
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache	Histo, Genetik	J84.9	Histologie lymphozytär (LIP), desquamativ (DIP), nicht-spezifisch (NSIP), cryptogen organisierend (BOOP), Autoantikörper gegen Cardiolipin oder Phospholipide

Ausdrücklich wurde darauf hingewiesen, dass interstitielle Lungenerkrankungen, die sekundär im Rahmen von Immundefekten, onkologischen, kollagen-vaskulären Erkrankungen oder chronischer Graft-versus-host-Reaktion der Lunge nach Stammzelltransplantation auftreten, nicht gesucht werden (siehe 3.1.3 Ausschlusskriterien).

3.1.1 Inzidenzerhebung

3.1.1.1 Kollektiv

Bei der Erhebung der Inzidenz wurden im ersten Jahr insgesamt 5454 und im zweiten Jahr 5629 monatliche Anfragen an die Kliniken in ganz Deutschland ausgesandt, parallel per E-mail und per Post. Dabei entspricht dies nicht der Anzahl an Kliniken absolut, da in bestimmten Kliniken mehrere Ansprechpartner vorhanden sind.

3.1.1.2 Meldeverfahren

Der für ESPED-Meldungen zuständige Ansprechpartner der jeweiligen Klinik konnte daraufhin per Rückantwortkarte oder per Internetdirekteingabe Rückmeldung erstatten, wie in Abbildung 8 ersichtlich. Hierbei wurde die Anzahl an Positivmeldungen, d.h., die Neudiagnosen an ILD bei sich stationär befindlichen Patienten, vermerkt. Im Falle einer Negativmeldung, d.h., wenn zu diesem Zeitpunkt in der jeweiligen Klinik keine neuen Fälle mit ILD aufgetreten waren, sollte dies ebenso gemeldet werden.

3.1.1.3 Fragebogen

Im Falle einer Positivmeldung wurden von der ESPED-Zentrale neben der Fall- (LNR) und Kliniknummer (ID), Ansprechpartner, Daten und Ort der meldenden Klinik an die Studienleitung in München weitergeleitet. Daraufhin wurde von uns an diejenige Klinik sowohl per Email, als auch per Post ein standardisierter Fragebogen versandt, um die anonymisierten Daten und klinischen Angaben zur gemeldeten ILD zu erfassen. Der vom ESPED-Beirat genehmigte Fragebogen umfasste im ersten Jahr drei Seiten und war für Kinder jeden Lebensalters ausgelegt (siehe Anhang Fragebogen). Aufgrund des relativ niedrigen Fragebogenrücklaufs wurde im zweiten Jahr jeweils ein auf zwei Seiten gekürzter und speziell auf Kinder bzw. auf Neugeborene und Säuglinge zugeschnittener Bogen entworfen. Somit wurden im

Jahr 2006 pro Fallmeldung zwei Fragebögen an den jeweiligen Ansprechpartner verschickt, sodass der für das Lebensalter des Patienten zutreffende Bogen auszuwählen war (siehe Fragebögen im Anhang).

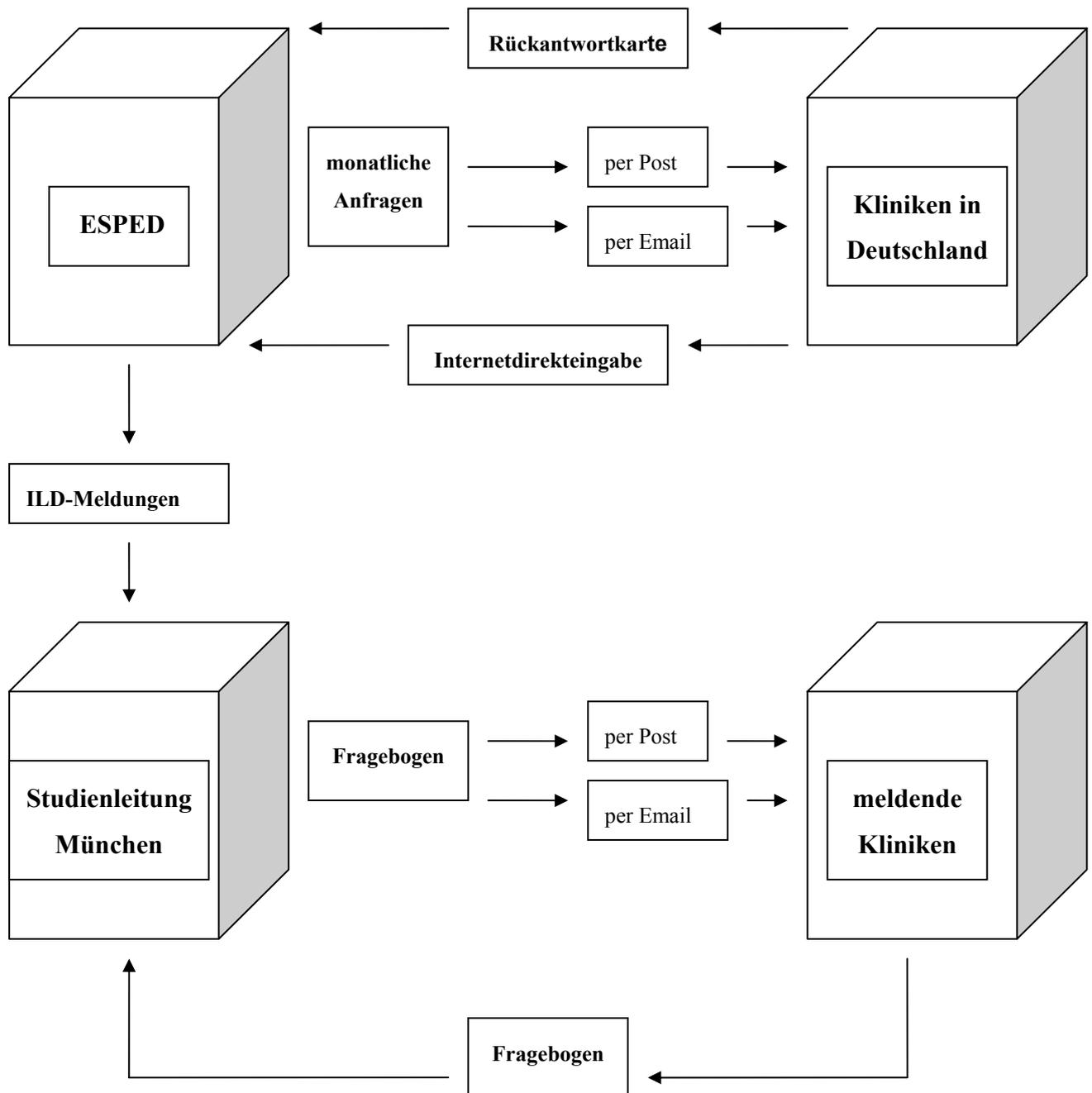


Abbildung 8: Meldeverfahren Inzidenzerhebung

Zur Verbesserung der Datenerhebung wurden für das Jahr 2006 folgende Punkte verändert:

1. Vereinfachung der Meldeabläufe in den großen Behandlungszentren: direktes Ansprechen der Pulmonologischen Ambulanzen
2. Optimierung und Kürzung der Fragebögen: dem jeweiligen Lebensalter entsprechend
3. Falldefinition für Neugeborene: reife NG (> 37. SSW) mit jeglicher mechanischer Atemhilfe oder zusätzlichem Sauerstoffbedarf für > 72h, ohne plausible Erklärung (Herzfehler, Infektion, Asphyxie, Fehlbildung, typisches Mekoniumaspirationsyndrom, Stoffwechselstörung, Atemregulationsstörung) als Hinweis auf eineILD bzw. Nachweis genetischer Mutation im SP-B, -C oder ABCA3-Gen

Tabelle 11: Fragebogen 2005 und 2006

Fragebogen 2005 ILD	
Patientendaten bei Diagnosestellung	Pseudonym, Postleitzahlen Wohnort (erste 3 Ziffern), Geschlecht, Geburtsdatum (Monat/Jahr), Alter Diagnosestellung, Alter erstmaliger Arztbesuch wegen ILD, Meldediagnose, weitere pulmonale Diagnosen, sonstige Diagnosen
Familienanamnese	Herkunftsland der Eltern, Konsanguinität, verstorbene Geschwister, weitere betroffene Familienangehörige
Geburtsanamnese/ Neonatalzeit	Gestationsalter, klinische Auffälligkeiten in Neonatalperiode, Beatmungsbedarf postpartal
Symptomatik bei Diagnose	Tachypnoe, Dyspnoe, chronischer Husten, O ₂ -Bedarf (Ruhe und Belastung), respiratorische Insuffizienz, Infekte der oberen Luftwege, Otitis media, Pneumonien, Bronchitis, Asthma bronchiale, Gedeihstörung, Gewichtsverlust, erhöhte Blutungsneigung, Albiniismus, Hypothyreose, Sehstörung
Diagnostik bei Diagnosestellung	Laborwerte Blut (Thrombozyten, Leukozyten, Blutungszeit, ACE, LDH), Allergie- und Immundiagnostik (Gesamt-IgE, Prick- oder RAST-Test, spezifische Antikörper, präzipitierende Antikörper, Schimmelpilzantikörper, Immundefekt, Gendefekt, HIV), BAL (Erregernachweis/Spezies, Gesamtzellzahl, Makrophagen, Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten, Eisenfärbung, Lipidfärbung, PAS-Färbung, GM-CSF-AAK, CD4+ Lymphozyten, CD8+ Lymphozyten, CD4/CD8-Ratio, GM-CSF-Rezeptor CD131:FACS), Lungenbiopsie, Bildgebung, Lungenfunktionstestung (FEV ₁ , FVC, MEF ₂₅ , DLCO _{cHb} , O ₂ -Sättigung (Ruhe und Belastung), pO ₂ , pCO ₂)
Genetik	SP-B, SP-C, GM-CSF, GM-CSF-Rezeptor β -chain (CD131)
Therapie: Initialtherapie nach Diagnosestellung	Immunsuppressiva, inhalative Therapie, Surfactantgabe, GM-CSF-Therapie

Fragebogen 2006 ILD Kinder	
Patientendaten bei Diagnosestellung	Pseudonym, Postleitzahlen Wohnort (erste 3 Ziffern), Geschlecht, Geburtsdatum (Monat/Jahr), Alter Diagnosestellung, Melde-Diagnose, weitere pulmonale Diagnosen, sonstige Diagnosen
Familienanamnese	Herkunftsland der Eltern, Konsanguinität, verstorbene Geschwister, weitere betroffene Familienangehörige
Geburtsanamnese/ Neonatalzeit	Gestationsalter, klinische Auffälligkeiten in Neonatalperiode, Beatmungsbedarf postpartal
Symptomatik bei Diagnose	Tachypnoe, Dyspnoe, chronischer Husten, O ₂ -Bedarf (Ruhe), respiratorische Insuffizienz, Otitis media, Pneumonien, Bronchitis, Asthma bronchiale, Gedeihstörung, Gewichtsverlust, erhöhte Blutungsneigung, Albinismus, Hypothyreose
Diagnostik bei Diagnosestellung	Laborwerte Blut (ACE, LDH, spezifische Antikörper, präzipitierende Antikörper, Schimmelpilzantikörper, Immundefekt), BAL (Erregernachweis/Spezies, Gesamtzellzahl, Makrophagen, Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten, Eisenfärbung, Lipidfärbung, PAS-Färbung), Lungenbiopsie, Bildgebung, Lungenfunktionstestung (FEV ₁ , FVC, MEF ₂₅ , DLCO _{cHb} , O ₂ -Sättigung (Ruhe und Belastung), pO ₂ , pCO ₂)
Genetik	SP-B, SP-C
Therapie initial	Immunsuppressiva, sonstige Therapie

Fragebogen 2006 ILD Neugeborene und Säuglinge	
Patientendaten bei Diagnosestellung	Pseudonym, Postleitzahlen Wohnort (erste 3 Ziffern), Geschlecht, Geburtsdatum (Monat/Jahr), Alter Diagnosestellung, Melde-Diagnose, weitere pulmonale Diagnosen, sonstige Diagnosen
Familienanamnese	Herkunftsland der Eltern, Konsanguinität, verstorbene Geschwister, weitere betroffene Familienangehörige
Geburtsanamnese/ Neonatalzeit	Gestationsalter, klinische Auffälligkeiten in Neonatalperiode, Beatmungsbedarf postpartal
Symptomatik bei Diagnose	Tachypnoe, Dyspnoe, chronischer Husten, O ₂ -Bedarf (Ruhe), respiratorische Insuffizienz, Beatmung, Gedeihstörung, Gewichtsverlust, erhöhte Blutungsneigung, Albinismus, Hypothyreose
Diagnostik bei Diagnosestellung	Laborwerte Blut (LDH, spezifische Antikörper, Immundefekt), BAL (Erregernachweis/Spezies, Gesamtzellzahl, Makrophagen, Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten, Eisenfärbung, Lipidfärbung, PAS-Färbung), Lungenbiopsie, Bildgebung
Genetik	SP-B, SP-C
Therapie initial	Immunsuppressiva, Surfactantgabe, GM-CSF Therapie

Zudem wurde gebeten, dem Fragebogen einen anonymisierten Arztbrief, sowie eine anonymisierte Kopie des molekulargenetischen Befundes und der Lungenbiopsie beizulegen, falls vorhanden. Neben einem persönlichen Anschreiben wurde noch ein Merkblatt für die eigenen Unterlagen beigelegt (siehe Anhang Anschreiben und Merkblatt). Dies sollte im Falle von Rückfragen dazu dienen, dass sich der gemeldete Patient vom jeweiligen Ansprechpartner leichter wieder auffinden lässt.

Um die Motivation der betreuenden Ärzte zu erhöhen, wurde zugesichert, dass im Falle einer späteren Publikation die Erwähnung jedes(r) Melder/in eines ILD-Falles im Acknowledgement bzw. bei Meldung von mehr als drei Fällen die Einbindung als Koautor geplant ist.

3.1.1.4 Zeitlicher Ablauf

Sobald von der ESPED-Zentrale die Meldung einer ILD eingetroffen war, wurden die Fragebögen per Email und per Post an die entsprechende Klinik weitergeleitet. Im Abstand von jeweils zwei Monaten folgten dem ersten Fragebogen zwei elektronische Erinnerungsschreiben mit beigelegtem Bogen. Wenn dann immer noch kein ausgefüllter Fragebogen vorlag, wurde versucht, per Email anhand von Kurzfragebögen die wichtigsten Informationen zur Diagnosesicherung zu gewinnen.

Tabelle 12: Kurzfragebogen

Kurzfragebogen: Fragen zur Diagnosesicherung
Konsanguinität
Verstorbene/betroffene Familienangehörige
Gestationsalter
Beatmung
Gedeihstörung
Präzipitierende Antikörper (Vögel, Wellensittich, Bettfedern)
Bronchoalveoläre Lavage (BAL)
Genetik
Lungenfunktion
CT-Thorax
Lungenbiopsie

In Härtefällen wurde zusätzlich noch eine telefonische Kontaktaufnahme versucht.

3.1.2 Prävalenzerhebung

3.1.2.1 Kollektiv

Die Erfassung der Krankheitshäufigkeit wurde jeweils einmal zu einem bestimmten Zeitpunkt in den beiden Jahren 2005 und 2006 als Querschnittsuntersuchung durchgeführt.

Im Juni 2005 wurden 433, im November 2006 413 Kliniken in ganz Deutschland wieder per Post und per Email angeschrieben.

3.1.2.2 Methodik

Dabei wurde sowohl im Juni 2005, als auch im November 2006 zusammen mit der monatlichen Meldekarte für die Inzidenzerhebung eine Tabelle mit Auflistung der verschiedenen zu erfassenden Krankheitsbildern mitverschickt (siehe Anhang Prävalenztabelle).

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die zu erfassenden Krankheitsbilder und die erhobenen Daten.

Tabelle 13: Prävalenztabelle 2005 und 2006

Prävalenzerhebung 2005 und 2006	
Atemnotsyndrom des ehemalg reifen Neugeborenen ohne Erklärung	Code-Name Geburtsdatum Diagnose bisher Verlauf/Dauer
Persistierende Tachypnoe des Säuglings	
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache	
Alveolarproteinosen	
Pulmonale Häm siderose	
Sarkoidose	
Exogen allergische Alveolitis	
Eosinophile Pneumonie	

Die zuständigen Ärzte der jeweiligen Klinik konnten so die zu diesem Zeitpunkt in der Klinik stationär oder ambulant weiterbetreuten Patienten mit einer ILD in die Tabelle eintragen. Auch das Nichtvorhandensein von Fällen mit ILD sollte gemeldet werden (Abbildung 9).

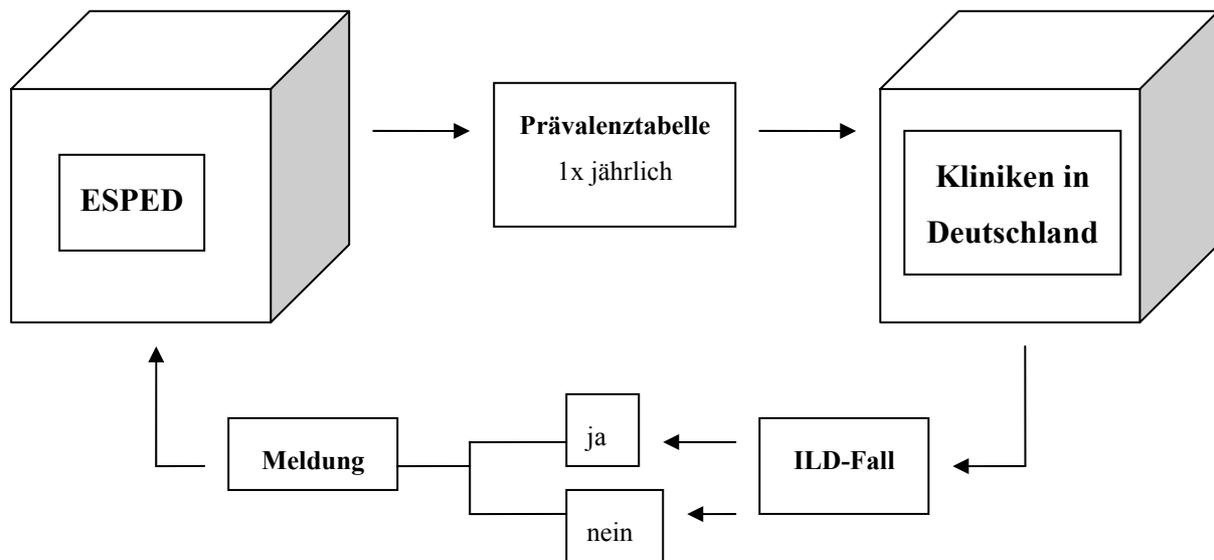


Abbildung 9: Meldeverfahren Prävalenzerhebung

Die Tabelle konnte per Email, per Post oder auch per Fax an die ESPED-Zentrale in Düsseldorf zurückgesandt werden.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Tabelle 14: Ausschlusskriterien Inzidenz- und Prävalenzerhebung

Ausschlusskriterium	Anmerkung
Doppelmeldung	Fall doppelt gemeldet
Falschmeldung	falsche Diagnose (keine ILD)
Frühgeburtlichkeit	GSA < 37. SSW und postnataler Erkrankungsbeginn
Immundefekt	
Systemische Erkrankung	z.B. kollagen-vaskulär
Onkologische Erkrankung	
Z.n. Stammzelltransplantation	bei chronischer Graft-versus-host-Reaktion der Lunge

Davon ausgenommen waren Patienten bei denen eine Mutation im SP-B, -C oder ABCA3-Gen nachgewiesen worden war.

3.2 Exogen allergische Alveolitis

3.2.1 Kollektiv

Nach der Erfassung von Neuerkrankungen und Krankheitshäufigkeit von ILD allgemein, wurde der Schwerpunkt der Arbeit auf das Krankheitsbild der exogen allergischen Alveolitis gelegt. Die über die ESPED-Studie in 2005 und 2006 gemeldeten Fälle aus Prävalenz- und Inzidenzerhebung wurden gesammelt und die jeweils zuständigen Ärzte eingeweiht. Hinzu kamen noch weitere Fälle, die erst im Jahr 2007 diagnostiziert wurden.

3.2.2 Methodik

Per Email wurden die Ansprechpartner gebeten, zu allererst relevante Arztbriefe, Lungenfunktionsuntersuchungen im Verlauf, sowie Röntgen- und CT-Bilder an die Studienleitung in München zu senden (Tabelle 15). Nach Ausfüllen einer Einverständniserklärung durch den Patienten bzw. die Erziehungsberechtigten sollten ferner ein Familienscreening inklusiv Anamnese und Lungenfunktionsuntersuchungen, sowie die EDTA-Blutentnahme bei Patient und Angehörigen erfolgen, für eventuelle zukünftige Untersuchungen.

Tabelle 15: EAA Datenerhebung

1. Relevante Arztbriefe
2. Lungenfunktionsuntersuchungen im Verlauf
3. Röntgen- und CT-Thorax-Aufnahmen
4. Familienscreening (Anamnese, Lungenfunktionsuntersuchungen)
5. EDTA-Blut

3.2.3 Zeitlicher Ablauf

Die Erinnerungsanschriften wurden jeweils im Abstand von zwei Monaten per Email in dem nach Tabelle 16 aufgezeigten Zeitplan verschickt.

Tabelle 16: EAA Zeitplan

1. Anschreiben	Oktober 2006
1. Erinnerungsanschriften	Dezember 2006
2. Erinnerungsanschriften	Februar 2007

3.3 Statistische Methoden

Die Daten wurden mit den Statistikprogrammen Office Excel 2003 von Microsoft und GraphPad Prism 4.00 von der Firma GraphPad Software Incorporated bearbeitet. Bei den Scatterplot-Diagrammen wurde der Mittelwert, bei den Kreisdiagrammen der prozentuale durchschnittliche Anteil, bei den Box-Plots der Median samt Spannweite und bei den Säulendiagrammen die absoluten Werte angegeben, soweit nicht anders vermerkt.

4 Ergebnisse

4.1 ESPED-Studie

4.1.1 Inzidenzerhebung

4.1.1.1 Rücklaufquote

Einen Überblick über Anzahl der Rück- und Fallmeldungen der gesamten ESPED-Studie in den Jahren 2005 und 2006 gibt Tabelle 17. Daraus ist ersichtlich, dass die Rücklaufquoten in beiden Jahren auf vergleichbar hohem Niveau waren.

Tabelle 17: Rücklaufquote ESPED-Studie

Jahr	2005	2006
Karten OUT	5454	5629
Karten BACK	5324	5427
Rücklaufquote	97,6%	96,4%
Fallmeldungen	2095	2818
davon auswertbare Fälle	1801	2669

2005 war das zweite Jahr, in dem die monatlichen Anfragen nicht nur per Post, sondern parallel auch online versandt wurden. Da der Melderücklauf der Onlinemelder (97,2%) mit dem der Postkartenmelder (97,4%) vergleichbar war, stand einer geplanten Ausweitung der Online-Erfassung nichts im Wege.

Von den Fallmeldungen der gesamten ESPED-Studie entfielen in den beiden Studienjahren insgesamt 88 Fälle auf unsere Erhebung über chronisch interstitielle Lungenerkrankungen, wobei ohne Falsch- und Doppelmeldungen letztlich 79 Fälle ermittelt werden konnten (siehe Tabelle 18). Da die Diagnose bei ILD häufig schwierig und nicht sofort zu sichern ist, wurden bestimmte Meldungen im Nachhinein noch als Falschmeldungen deklariert; meist, nachdem aufschlussreiche weiterführende Diagnostik betrieben worden war. Oft war zur Diagnosesicherung auch die Verlegung eines Patienten von einem Bezirkskrankenhaus in ein nahe stehendes Uniklinikum notwendig, weshalb bestimmte Fälle versehentlich doppelt gemeldet wurden.

Tabelle 18: Inzidenzmeldungen

Inzidenzmeldungen	2005	2006	gesamt
Fallmeldungen gesamt	46	42	88
davon Falschmeldungen	1	3	4
davon Doppelmeldungen	1	4	5
gültige Meldungen	44	35	79

Von den 88 versandten Fragebögen an die Ansprechpartner der gemeldeten Fälle konnten im ersten Jahr nur gut die Hälfte, im zweiten Jahr jedoch etwas mehr zurückerhalten werden. Aufgrund der detaillierten Informationen in den 53 auswertbaren Fragebögen konnten weitere 17 Fälle, in denen keine ILD bzw. Frühgeburtlichkeit, Immundefekt, eine onkologische oder systemische Erkrankung vorlag, ausgeschlossen werden, so dass letztendlich 36 gültige interstitielle Lungenerkrankungen übrig blieben, welche als Grundlage für die Inzidenzberechnungen dienten.

Tabelle 19: Fragebogenrücklauf

Inzidenzmeldungen	2005	2006	gesamt
Fragebögen ausgesandt	46	42	88
zurückerhalten	27	35	62
auswertbare Fragebögen	25	28	53
Rücklaufquote	58,70%	83,33%	70,45%
davon gültige ILD	17	19	36

4.1.1.2 Inzidenzrate

Ausgehend von 14.573.000 Kindern im Alter von 0-17 Jahren im Jahr 2005 in Deutschland⁶⁹ ergibt sich bei 17 gültigen Meldungen eine Neuerkrankungsrate von 0,12 pro 100.000 Kinder für ILD. Bei 14.253.000 Kindern im Jahr 2006⁶⁹ und 19 verwertbaren Meldungen, beträgt die Inzidenz 0,13 pro 100.000 Kinder.

Tabelle 20: Inzidenz (pro 100.000 Kinder)

Erkrankung	2005	2006
ANS des reifen NG ohne SSS	0,01	0,01
SP-B-Defizienz	0,00	0,00
PIG	0,00	0,00
PTI	0,00	0,01
SP-C-Defizienz	0,01	0,01
ILD unbekannter Ursache im SG- und NG-Alter	0,02	0,03
Alveolarproteinosen	0,01	0,01
Pulmonale Häm siderose	0,01	0,01
Sarkoidose	0,01	0,00
Exogen allergische Alveolitis	0,05	0,03
Eosinophile Pneumonie	0,00	0,00
ILD unbekannter Ursache	0,01	0,01
ILD allgemein	0,12	0,13

4.1.1.3 Meldediagnosen

Die eingegangenen Meldediagnosen der registrierten Fälle sind nach Gültigkeitskriterien sortiert und ausgewertet worden. Tabelle 21 zeigt die 36 gültigen Inzidenzmeldungen, während Tabelle 22 die 17 als ungültig eingestuften Fälle, entsprechend den Ausschlusskriterien gruppiert, darstellt. Dazu zählen Erkrankungen, die laut der ESPED-Studie (Tabelle 10) nicht als ILD zu werten sind, ehemals frühgeborene Patienten (GSA < 37 SSW) mit direkt postnatalem Krankheitsbeginn, sowie interstitielle Lungenerkrankungen im Zusammenhang mit Immundefekten, onkologischen oder systemischen Erkrankungen. Patienten mit einer nachgewiesenen genetischen Mutation wurden jedoch trotz vorhandener Ausschlusskriterien in die Studie einbezogen. In 3 Fällen lag ein Atemnotsyndrom des reifen Neugeborenen vor, jedoch ohne Surfactantsystemstörung bzw. dem Nachweis einer genetischen Mutation. Diese Krankheitsgruppe wurde aufgrund typischer diagnostischer Kriterien mit in die Studie aufgenommen, da differentialdiagnostisch auch andere ILD in Frage kommen könnten.

Tabelle 21: Gültige Inzidenzmeldungen laut Diagnosekriterien ESPED

Inzidenzmeldungen chronisch interstitielle Lungenerkrankungen	2005	2006	Gesamt
Atemnotsyndrom (ANS) des reifen NG	1	2	3
<i>durch Surfactantsystemstörung</i>	0	0	
<i>ohne Surfactantsystemstörung</i>	1	2	
Partielle Surfactant-Protein B Defizienz (SFTPb)	0	0	0
Pulmonale interstitielle Glykogenose (PIG)	0	0	0
Persistierende Tachypnoe des Säuglings (PTI)	0	2	2
Surfactant-Protein C Defizienz (SFTPC)	0	1	1
<i>SP-C-Defizienz und ABCA3-Mutation</i>	1	0	1
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache im Säuglings- und Kleinkindalter	3	4	7
<i>Chronische Pneumonitis des Säuglings (CPI)</i>	0	0	
<i>CPI bei ABCA3-Mutation</i>	0	1	
<i>follikuläre Bronchiolitis /Bronchiolitis</i>	0	1	
<i>familiäre desquamative interstitielle Pneumonitis (fDIP)</i>	0	0	
<i>idiopathische Lungenfibrose des Säuglings</i>	1	0	
<i>Autoantikörper gegen Cardiolipin oder Phospholipide</i>	0	0	
<i>nicht weiter klassifizierbar</i>	2	2	
Alveolarproteinosen	1	1	3
<i>PAP bei SP-B-Defizienz</i>	0	1	0
Pulmonale Hämosiderose	1	1	2
Sarkoidose	1	0	1
Exogen allergische Alveolitis	7	4	11
Eosinophile Pneumonie	0	0	0
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache	2	3	5
<i>bei ABCA3-Mutation</i>	0	1	
<i>lymphozytäre interstitielle Pneumonitis (LIP)</i>	0	0	
<i>desquamative interstitielle Pneumonitis (DIP)</i>	0	0	
<i>DIP bei ABCA3-Mutation</i>	1	0	
<i>nicht-spezifisch interstitielle Pneumonitis (NSIP)</i>	0	1	
<i>cryptogen organisierende Pneumonitis (COP/BOOP)</i>	0	0	
<i>Autoantikörper gegen Cardiolipin oder Phospholipide</i>	0	0	
<i>nicht weiter klassifizierbar</i>	1	1	
Summe	17	19	36

Die exogen allergische Alveolitis war nach den interstitiellen Pneumonitiden unbekannter Ursache mit 11 Fällen als häufigste ILD vertreten. Eine Mutation des ABCA3-Transportproteins konnte in 4 Fällen nachgewiesen werden, davon einmal im Zusammenhang mit einer Surfactant-Protein C Defizienz.

Tabelle 22: Verstorbene Patienten aus Tabelle 21

Verstorbene Patienten	2005	2006	Gesamt
Surfactant-Protein-C-Defizienz (SFTPC)			
SP-C-Defizienz und ABCA3-Mutation	1	0	1
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache im Säuglings- und Kleinkindalter	1	1	2
<i>CPI bei ABCA3-Mutation</i>	0	1	
<i>idiopathische Lungenfibrose des Säuglings</i>	1	0	
Alveolarproteinosen			
<i>PAP bei SP-B-Defizienz</i>	0	1	1
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache	1	0	1
<i>DIP bei ABCA3-Mutation</i>	1	0	
Summe	3	2	5

Von den 36 gültigen Meldungen sind insgesamt 5 Patienten (14%) verstorben, wobei drei weiblich, sowie zwei männlich waren und in 4 von 5 Fällen eine genetische Mutation nachgewiesen wurde. Lediglich bei der idiopathischen Lungenfibrose des Säuglings konnte sowohl eine SP-B-, als auch eine SP-C-Defizienz ausgeschlossen werden. Eine Sequenzierung des ABCA3-Gens im Rahmen einer Lungenbiopsie wurde von den Eltern abgelehnt, obwohl aufgrund der BAL-Surfactantanalyse Hinweise auf eine sekundäre Störung der SP-C-Synthetase vorlagen und somit der Verdacht auf eine ABCA3-Mutation geäußert wurde.

Tabelle 23: Ungültige Meldungen laut Ausschlusskriterien ESPED

Kein Erfüllen der Diagnosekriterien (Tab. 10): keine ILD	2005	2006	Gesamt
Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	1	0	1
Primäre ziliäre Dyskinesie (PCD)	1	0	1
Bronchiolitis obliterans	2	1	3
Langerhanssche Histiozytose	0	1	1
Lungenemphysem	0	1	1
Kein Erfüllen der Diagnosekriterien: GSA < 37. SSW und postnataler Erkrankungsbeginn			
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache im Säuglings- und Kleinkindalter	3	0	3
<i>nicht-spezifisch interstitielle Pneumonitis (NSIP)</i>	1	0	
<i>nicht weiter klassifizierbar</i>	2	0	
Kein Erfüllen der Diagnosekriterien: Immundefekt, systemische oder onkologische Erkrankung			
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache	1	3	4
<i>cryptogen organisierende Pneumonitis (COP/BOOP)</i>	1	0	
<i>nicht weiter klassifizierbar</i>	0	3	
Pulmonale Häm siderose	0	1	1
Sonderformen			
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache bei Plasminogenmangel	0	2	2
Summe	8	9	17

Bei Ausschluss wegen Frühgeburtlichkeit und postnatalem Krankheitsbeginn betrug das mittlere Gestationsalter der drei Fälle 34,67 SSW. Ein Patient mit GSA 34. SSW, bei dem histologisch eine NSIP in Zusammenhang mit einer pulmonalen Alveolarproteinose und Mikroangiopathie diagnostiziert wurde, klinisch zudem eine extreme Dystrophie, eine pulmonale Hypertonie, sowie der Verdacht auf ein Cutis-laxa-Syndrom und eine Lungenhypoplasie bei konsanguinen Eltern vorlagen, verstarb im Alter von 7 Monaten, nachdem bereits der Bruder mit 6 Monaten an einer pulmonalen Hypertonie verstorben war. Wegen eines Immundefekts wurden zwei Patienten ausgeschlossen: so lag in beiden Fällen ein IgA-Mangel vor, wobei bei einem Patienten zusätzlich der Verdacht auf einen CVID geäußert wurde. Weitere Patienten mussten wegen eines SLE, einer Hypersensitivitätsangiitis, eines zweiten AML-Rezidiv nach allogener Knochenmarkstransplantation und chronischer ‚Graft-versus-host-disease‘ von der Studie ausgeschlossen werden. Ein Geschwisterpärchen mit einer unklaren ILD und einem Plasminogenmangel wurden als Sonderfälle behandelt und nicht zu den Inzidenzmeldungen gezählt.

4.1.1.4 Epidemiologie

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Informationen aus den Fragebögen der beiden Jahre 2005 und 2006. Da von 3 Patienten aus 2005 nach mehreren Erinnerungsschreiben lediglich die wichtigsten Daten anhand von Kurzfragebögen gesammelt werden konnten und viele Fragebögen nur unvollständig ausgefüllt wurden, lautet die Antwort auf einige Fragen ‚nicht bekannt‘ (n.b).

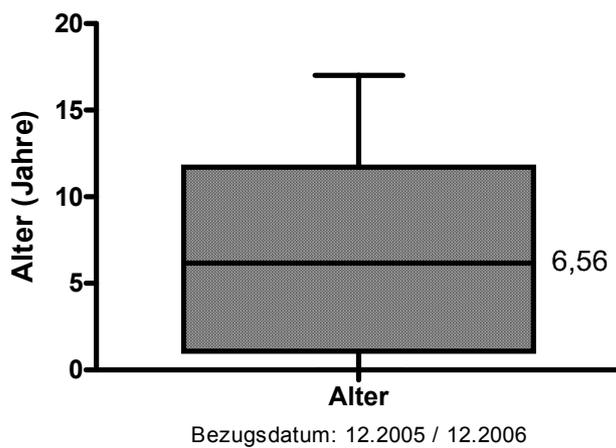


Abbildung 10: Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten in Bezug auf Dezember 2005 bzw. 2006 betrug 6,56 Jahre bei einer Spannweite von 0-17 Jahren.

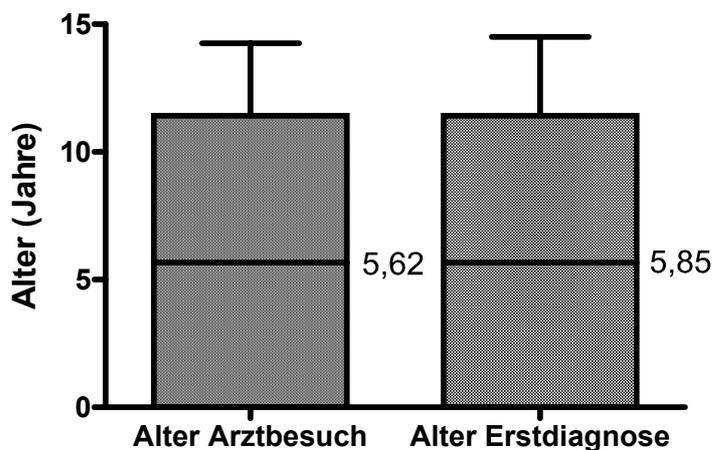


Abbildung 11: Diagnostische Latenzzeit zwischen erstmaligem Arztbesuch und Erstdiagnose

Tabelle 24: Alter (Jahre)

Pat.	Diagnose	Alter AB	Alter ED	Latenzzeit	Alter
1	ANS des RG ohne SSS	0,00	0,00	0,00	0,00
2	iILD (SG+KK), id. Lungenfibrose d. SG	0,00	0,25	0,25	1,08
3	iILD (SG+KK)	1,67	1,92	0,25	2,58
4	iILD	13,42	13,92	0,50	14,75
5	iILD (SG+KK)	0,42	n.b.		3,00
6	EAA	5,67	5,67	0,00	6,17
7	EAA	10,58	10,58	0,00	11,67
8	EAA	14,25	14,50	0,25	15,17
9	EAA	5,92	6,00	0,08	6,75
10	EAA	11,42	11,42	0,00	12,50
11	EAA	8,00	8,08	0,08	8,92
12	Sarkoidose	12,67	13,67	1,00	14,58
13	iILD, DIP bei ABCA3-Mutation	1,50	2,92	1,42	3,50
14	EAA	12,50	12,58	0,08	13,33
15	SP-C-Defizienz und ABCA3-Mutation		0,00		
16	Pulmonale Häm siderose		11,00		
17	Alveolarproteinose				
18	ANS des RG ohne SSS	0,00	0,00	0,00	0,92
19	iILD (SG+KK), CPI bei ABCA3-M.	0,00	0,00	0,00	0,92
20	SP-C-Defizienz		6,50		7,25
21	PTI		0,33		1,00
22	EAA		13,50		14,17
23	iILD (SG+KK)		0,42		1,58
24	iILD - NSIP		11,25		11,75
25	iILD (SG+KK), Bronchiolitis		1,75		2,50
26	EAA		10,50		11,17
27	EAA		6,17		6,75
28	EAA		9,42		10,33
29	Pulmonale Häm siderose		16,50		17,00
30	iILD		3,42		3,67
31	Alveolarproteinose bei SP-B-Defizienz		0,00		0,04
32	iILD bei ABCA3-Mutation		0,75		1,08
33	PTI + NEHI	0,25	0,58	0,33	1,08
34	iILD (SG+KK)	0,00	0,00	0,00	0,00
35	ANS des RG ohne SSS	0,00	0,00	0,00	0,42
36	Alveolarproteinose	9,00	9,08	0,08	11,00
Mittelwert (Jahre)		5,36	5,96	0,23	6,56
Mittelwert (Wochen)				11,04	

Zwischen erstmaligem Arztbesuch und definitiver Diagnosestellung verging eine diagnostische Latenzzeit von 0,23 Jahren bzw. ca. 3 Monaten (Tabelle 24, Abbildung 11), was zeigt, wie schwierig sich die Diagnosesicherung der chronisch interstitiellen Lungenerkrankungen immer noch gestaltet.

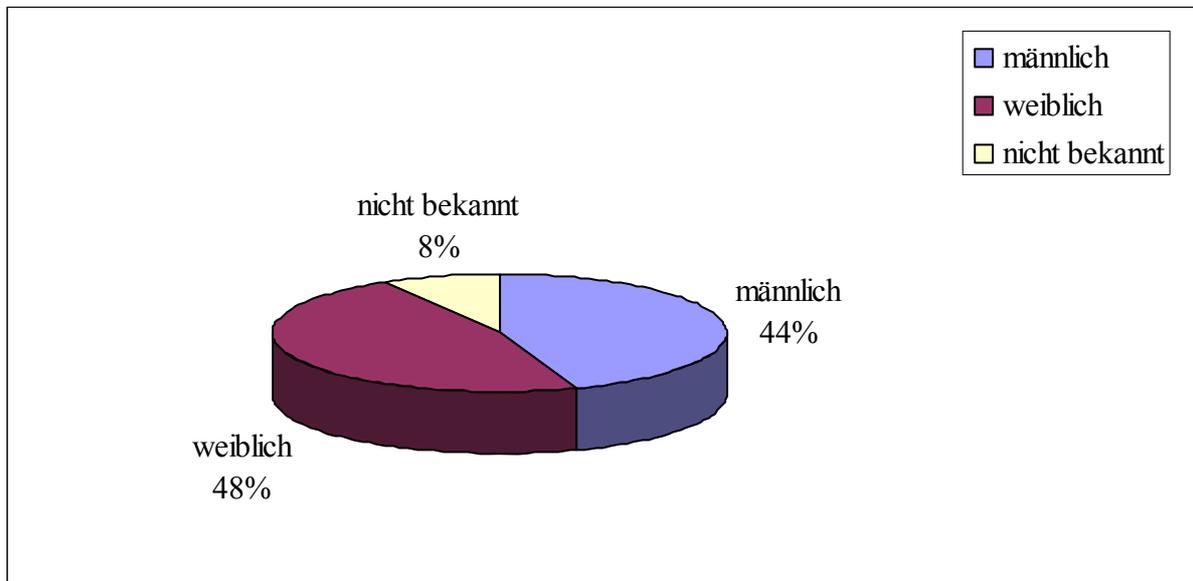


Abbildung 12: Geschlechterverteilung

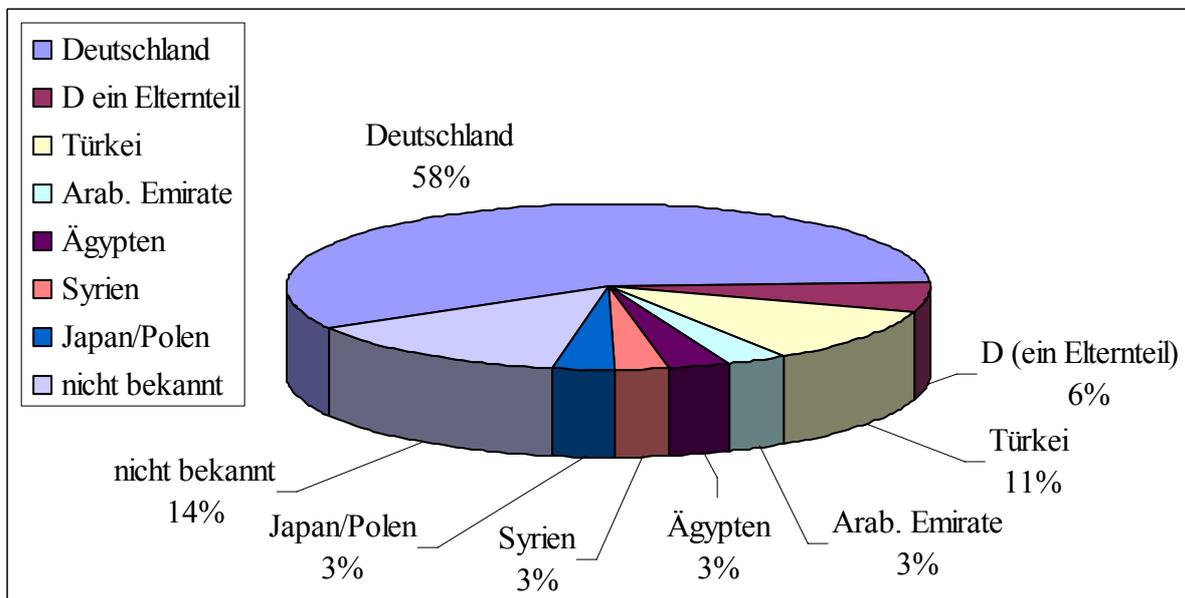


Abbildung 13: Herkunftsland der Eltern

Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen, als Herkunftsland der Eltern wurde in der Mehrzahl Deutschland genannt.

Tabelle 25: Übersicht Anamnese

Pat.	Diagnose	Alter ED	Herkunft	Konsanguinität	betroffene FA	GSA	Beatmung pp.	Gedeihstörung
1	ANS des RG ohne SSS	0,00	D	n.b.	ja	38	ja	nein
2	iILD (SG+KK), IPF d. SG	0,25	Türkei	ja	ja	37.	ja	nein
3	iILD (SG+KK)	1,92	D	nein	nein	40.	nein	nein
4	iILD	13,92	D	nein	nein	40.	nein	nein
5	iILD (SG+KK)	n.b.	D	nein	nein	39.	nein	nein
6	EAA	5,67	D	nein	nein	n.b.	nein	nein
7	EAA	10,58	D	nein	nein	39.	nein	nein
8	EAA	14,50	D	n.b.	nein	n.b.	nein	nein
9	EAA	6,00	D	nein	nein	39.	nein	nein
10	EAA	11,42	D	nein	nein	40.	nein	nein
11	EAA	8,08	D	nein	nein	42.	nein	nein
12	Sarkoidose	13,67	Türkei	nein	nein	40.	nein	nein
13	iILD, DIP bei ABCA3-M.	2,92	D	nein	nein	40.	nein	ja
14	EAA	12,58	D	nein	n.b.	40.	nein	ja
15	SP-C-Defizienz + ABCA3-M.	0,00	Arab. Emirate	n.b.	ja	40.	ja	n.b.
16	Pulmonale Häm siderose	11,00	Türkei	ja	nein	40.	nein	ja
17	Alveolarproteinose	n.b.	n.b.	nein	nein	40.	nein	nein
18	ANS des RG ohne SSS	0,00	D	nein	nein	37	ja	nein
19	iILD (SG+KK), CPI+ABCA3-M.	0,00	Syrien	ja	nein	38	ja	nein
20	SP-C-Defizienz	6,50	Ägypten	nein	ja	40	n.b.	n.b.
21	PTI	0,33	D	nein	nein	38	nein	nein
22	EAA	13,50	D	nein	nein	36	nein	ja
23	iILD (SG+KK)	0,42	D	nein	nein	40	nein	ja
24	iILD - NSIP	11,25	Japan/Polen	nein	nein	40	nein	nein
25	iILD (SG+KK), Bronchiolitis	1,75	D	n.b.	nein	n.b.	nein	ja
26	EAA	10,50	D	nein	nein	40	nein	nein

27	EAA	6,17	D	nein	nein	n.b.	nein	nein
28	EAA	9,42	D	nein	nein	n.b.	n.b.	nein
29	Pulmonale Hämosiderose	16,50	D/USA	nein	nein	40	nein	nein
30	iILD	3,42	Mutter: D	n.b.	ja	n.b.	n.b.	nein
31	PAP bei SP-B-Def.	0,00	Türkei	ja	ja	36	ja	n.b.
32	iILD bei ABCA3-M.	0,75	n.b.	n.b.	nein	40	nein	nein
33	PTI + NEHI	0,58	n.b.	nein	nein	36	nein	nein
34	iILD (SG+KK)	0,00	D	nein	nein	39	ja	nein
35	ANS des RG ohne SSS	0,00	n.b.	n.b.	n.b.	38	ja	nein
36	Alveolarproteinose	9,08	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	ja

ILD = interstitial lung disease = interstitielle Lungenerkrankung

ANS = RDS = respiratory distress syndrome = Atemnotsyndrom

SSS = Surfactantsystemstörung

iILD = idiopathische ILD = interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache

iILD (SG+KK) = idiopathische ILD = interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache im Säuglings- und Kleinkindalter

NSIP = nicht-spezifische idiopathische Pneumonitis

DIP= desquamative interstitielle Pneumonitis

CPI = chronic pneumonitis of infancy = chronische Pneumonitis des Säuglings

PTI = persistierende Tachypoe des Säuglings

NEHI = neuroendokriner Zellhyperplasie des Säuglings

EAA = exogen allergische Alveolitis

NG = Neugeborenes; RG = Reifgeborenes; Pat. = Patient; D = Deutschland

ED = Erstdiagnose; FA = Familienangehörige; GSA = Gestationsalter; pp. = postpartal

n.b. = nicht bekannt

Tabelle 26: Familienanamnese

Anzahl (n) = 36	ja (n)	nein (n)	nicht bekannt (n)
Konsanguinität	4	24	8
verstorbene Geschwister	4	27	4
weitere betroffene Familienangehörige	3	29	4

Konsanguinität lag bei insgesamt 4 Patienten vor, drei türkischer und einem syrischer Herkunft. Drei der Patienten waren bereits im Säuglings- bzw. Neugeborenenalter verstorben, beim vierten waren keine Informationen zum Krankheitsverlauf bekannt. Familienangehörige waren bei letzterem (Pat. 16) jedoch nicht betroffen. So starben zwei Patienten konsanguiner Eltern (Pat. 19 und 31 in Tabelle 25), bei denen eine homozygote ABCA3- bzw. SP-B-Mutation nachgewiesen worden war, bereits im Alter von 17 bzw. 22 Lebensstagen. Beim dritten Patienten mit einer idiopathischen Lungenfibrose des Säuglings (Pat. 2), welcher im 14. Lebensmonat nach fast drei Monaten Heimbeatmung verstarb, konnte sowohl eine Mutation des Surfactantproteins B, als auch C ausgeschlossen werden. Die biochemische Analyse der BAL ergab jedoch indirekt einen Hinweis auf eine primäre oder sekundäre Störung der SP-C-Synthetase; eine genetische Sequenzierung des ABCA3-Transportproteins, nur möglich mittels Lungenbiopsie, wurde von den Eltern allerdings abgelehnt. Der Bruder des Patienten war noch in der Neonatalzeit nach 4 Wochen Beatmungspflichtigkeit verstorben, wobei nie eine definitive Diagnose gestellt werden konnte. In der zweiten konsanguinen Familie (Pat. 31) verstarb die Schwester im Alter von 3 Monaten, nachdem dieselbe Erkrankung wie beim Indexpatienten, eine kongenitale Alveolarproteinose infolge hereditärer SP-B-Defizienz bei heterozygoten Eltern, diagnostiziert worden war. Ein Neugeborenes arabischer Abstammung (Pat. 15) mit homozygotem ABCA3- und heterozygotem SP-C-Defekt unbekannter Relevanz, welches bei nicht bekanntem Gestationsalter bereits 3 Tage postpartal beatmungspflichtig wurde, verstarb wie ein Geschwisterkind im Alter von 2,5 Monaten an respiratorischer Insuffizienz. Ob bei den Eltern als heterozygote Merkmalsträger eine Blutsverwandtschaft besteht, war nicht bekannt. Bei einem ägyptischen Patienten nicht-konsanguiner Eltern mit SP-C-Defizienz (Pat. 20) war das Geschwisterkind im Alter von 1,5 Jahren verstorben, wobei der Verdacht auf dieselbe Lungenerkrankung gestellt worden war. Zudem leide der Vater an der gleichen Symptomatik, allerdings in geringerer Ausprägung. Als weitere betroffene Familienangehörige wurde der Bruder eines Patienten mit Atemnotsyndrom des Reifgeborenen (Pat. 1) angegeben, welcher ebenfalls an einem milden Atemnotsyndrom litt, jedoch in der 36. SSW als Frühgeburt zur Welt kam. Außerdem bestehe laut Angaben der Ärzte bei der Mutter eines Patienten (Pat. 30) der Verdacht auf eine zystische Fibrose bei chronischer Bronchitis und

einem pathologischen, jedoch nicht bestätigtem Schweisstest, wobei auch keine Dystrophie vorlag.

Bei insgesamt 29 Patienten wurden weitere Diagnosen festgestellt, welche in pulmonale und sonstige Diagnosen unterschieden wurden und in Tabelle 27 nach den jeweiligen Patienten aufgelistet sind. Eine respiratorische Insuffizienz wurde bei insgesamt 13 Patienten angegeben, wobei 8 Patienten bereits postpartal beatmungspflichtig wurden. Eine pulmonale Hypertension, als Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung, war bereits in 4 Fällen vorhanden⁷⁰. Drei Patienten litten an einem bzw. mehreren Pneumothoraces. Bei Patient 36 war dieser Folge einer thorakoskopischen Lungenbiopsie, bei zwei reifen Neugeborenen (Patient 1 und 35) mit der Diagnose Atemnotsyndrom, traten diese spontan auf. Auffällig ist, dass bei mehreren Patienten mit exogen allergischer Alveolitis eine Mykoplasmenpneumonie in der Vergangenheit durchgemacht wurde, bzw. aufgrund eines serologisch erhöhten Titers der Verdacht auf eine solche Infektion geäußert wurde. Dieser Aspekt wird jedoch im Kapitel 4.2.3 ‚exogen allergische Alveolitis‘ nochmals aufgegriffen.

Bei den weiteren nicht-pulmonalen Diagnosen wurden keine weiteren Häufungen beobachtet. Patient 33 wurde, wie bereits erwähnt, aufgrund der genetischen Mutation in die Studie mit eingeschlossen, obwohl bei ihm ein partieller IgA-Mangel diagnostiziert worden war. Bei einer Spannweite von 0 – 11 ergaben sich rechnerisch im Durchschnitt 2,39 weitere Diagnosen pro Patient.

Tabelle 27: Weitere pulmonale und sonstige Diagnosen

Pat.	Diagnose	weitere pulmonale Diagnosen	weitere sonstige Diagnosen
1	ANS des RG ohne SSS	Pneumothorax links, respirator. Insuffizienz	Hyperbilirubinämie, arterielle Hypotonie
2	iILD (SG+KK), idiopath. Lungenfibrose d. SG	Chronisch respiratorische Insuffizienz, Heimbeatmung, Hermansky-Pudlak-Syndrom	Albinotischer Fundus und Haare, Innenohrschwerhörigkeit bds., Mikrozephalus, hypertrophe Kardiomyopathie, Windel-dermatitis, Ernährungsstörung, dyskinet. Bewegungsstörung
3	iILD (SG+KK)	-	Rezidivierende Infekte der Atemwege
4	iILD	-	Z.n. Chlamydienpneumonie
5	iILD (SG+KK)	-	-
6	EAA	-	-
7	EAA	-	-
8	EAA	Hausstaubmilbenallergie	Diabetes mellitus Typ I, Hyperthyreose, Adipositas
9	EAA	-	-
10	EAA	Asthma bronchiale	-
11	EAA	Pulmonale Hypertonie	Trikuspidalinsuffizienz I-II° (nur initial)
12	Sarkoidose	-	Eisenmangelanämie, familiärer Kleinwuchs
13	iILD, DIP bei ABCA3-Mutation	Chronisch respiratorische Insuffizienz	Gedeihstörung
14	EAA	V.a. Mykoplasmenpneumonie (Serologie)	-
15	SP-C-Defizienz und ABCA3-Mutation	Respiratorische Insuffizienz	NG-Infektion mit E.coli, Hyperglykämie, Anämie
16	Pulmonale Häm siderose	-	Anämie
17	Alveolarproteinose	-	-
18	ANS des RG ohne SSS	Respiratorische Insuffizienz	VSD, Hypoglykämie, Choanal- und Blepharostenose bds., Syndromverdacht
19	iILD (SG+KK), CPI bei ABCA3-M.	Respiratorische Insuffizienz	-
20	SP-C-Defizienz	Pulmonale Hypertension	Gastroösophagealer Reflux

21	PTI	Respiratorische Insuffizienz	Hämangiom an Unterlippe
22	EAA	-	Zöliakie (ED 10,42y)
23	iILD (SG+KK)	Chronisch respiratorische Insuffizienz	-
24	iILD - NSIP	Pulmonale Hypertension	-
25	iILD (SG+KK), Bronchiolitis	Resp. Partialinsuffizienz, Bronchiolitis	Gedeihstörung
26	EAA	Z.n. Mykoplasmenpneumonie	-
27	EAA	-	-
28	EAA	Z.n. Mykoplasmeninfektion	-
29	Pulmonale Häm siderose	Pulmonale Hämorrhagie	Zöliakie
30	iILD	Fibrosierender Prozess retrocardial (CT)	Adenoide, Tonsillenhypertrophie, Rez. obstruktive Episoden
31	Alveolarproteinose bei SP-B-Defizienz	respiratorische Insuffizienz	-
32	iILD bei ABCA3-Mutation	Unklare respiratorische Insuffizienz bei Nicht-NG; Formvariante der Epiglottis	Partieller IgA-Mangel
33	PTI + NEHI	Begl. geringgradige chron. Bronchiolitis mit reaktiver zellulärer interstitieller Pneumonie	Gastroösophagealer Reflux
34	iILD (SG+KK)	RDS unklarer Ätiologie, Lungenblutung (NG-Periode); im Verlauf RSV-Bronchiolitis mit respiratorischer Teilinsuffizienz und CO ₂ -Retention (0,17y); Lungenatelektase rechter Oberlappen	PDA, NG-Infektion, passagere arterielle Hypotonie, hy- potrophes NG, pathologische OAE
35	ANS des RG ohne SSS	Sekundäre pulmonale Hypertonie, Z.n. mehr- fachen Pneumothoraces, respiratorische In- suffizienz	Syndrom der persistierenden fetalen Zirkulation (PFO), akutes Nierenversagen (ANV), Z.n. primärer Sectio bei Herpes genita- lis der Mutter, V.a. Infektion mit Herpesviren, V.a. NG-Sepsis, zentrale Tonus- und Bewegungsstörung
36	Alveolarproteinose	Z.n. Pneumothorax rechts infolge thora- koskopischer Lungenbiopsie	Varizelleninkubation

Tabelle 29: Übersicht Anamnese Neonatalperiode (Gruppe neonatal)

Pat.	Diagnose	GSA	Klinische Auffälligkeiten in Neonatalperiode	Beatmung pp. (d)
1	ANS des RG ohne SSS	38.	ja Hyperbilirubinämie, art. Hypotonie, Pneumothorax links	ja 5
2	iILD (SG+KK), id. Lungenfibrose d. SG	37.	ja Tachypnoe, ANS IV°	ja 90
15	SP-C-Defizienz und ABCA3-Mutation	40.	ja resp. Insuffizienz, ANS II° (im Verlauf ANS III-IV°)	ja 73
18	ANS des RG ohne SSS	37.	ja VSD, Hypoglykämie, Choanal- und Blepharostenose bds.	ja 28
19	iILD (SG+KK), CPI bei ABCA3-M.	38.	ja Surfactant-Mangel-Syndrom (klinisch und radiologisch)	ja 10,5
20	SP-C-Defizienz	40.	ja Husten, Erbrechen, Zyanose, Gedeihstörung	n.b.
23	iILD (SG+KK)	40.	ja Tachypnoe	nein
31	Alveolarproteinose bei SP-B-Defizienz	36.	ja resp. Insuffizienz	ja 17
34	iILD (SG+KK)	39.	ja Tachydypnoe (stöhnende Atmung, Nasenflügeln)	ja 20
35	ANS des RG ohne SSS	38.	ja Tachydypnoe, resp. Insuffizienz, Pneumothoraces, sek. pulm. Hypertonie, PFO, Kreislaufinsuffizienz, ANV ,V.a. NG-Sepsis, V.a. HSV-Infektion bei Herpes genitalis der Mutter (Z.n. Sectio)	ja 17

ANS = RDS = respiratory distress syndrome = Atemnotsyndrom; SSS = Surfactantsystemstörung

iILD = idiopathische ILD = interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache

iILD (SG+KK) = idiopathische ILD = interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache im Säuglings- und Kleinkindalter

NSIP = nicht-spezifische idiopathische Pneumonitis

DIP= desquamative interstitielle Pneumonitis

CPI = chronic pneumonitis of infancy = chronische Pneumonitis des Säuglings

PTI = persistierende Tachypnoe des Säuglings

NEHI = neuroendokriner Zellhyperplasie der Säuglingsalters

EAA = exogen allergische Alveolitis

NG = Neugeborenes; RG = Reifgeborenes; Pat. = Patient

ED = Erstdiagnose; FA = Familienangehörige; GSA = Gestationsalter; pp. = postpartal

VSD = Ventrikelseptumdefekt; PFO = persistierendes Foramen ovale; ANV = akutes Nierenversagen

Tabelle 30: Übersicht Anamnese Neonatalperiode (Gruppe postneonatal)

Pat.	Diagnose	GSA	Klin. Auffälligkeiten	Beatmung (d)	
3	iILD (SG+KK)	40.	nein	nein	
4	iILD	40.	nein	nein	
5	iILD (SG+KK)	39.	nein	nein	
6	EAA	n.b.	nein	nein	
7	EAA	39.	nein	nein	
8	EAA	n.b.	nein	nein	
9	EAA	39.	nein	nein	
10	EAA	40.	nein	nein	
11	EAA	42.	nein	nein	
12	Sarkoidose	40.	ja Hyperbilirubinämie	nein	
13	iILD, DIP bei ABCA3-Mutation	40.	nein	ja	40
14	EAA	40.	nein	nein	
16	Pulmonale Häm siderose	40.	n.b.	nein	
17	Alveolarproteinose	40.	n.b.	nein	
21	PTI	38.	ja Bronchopneumonie	nein	
22	EAA	36.	nein	nein	
24	iILD - NSIP	40.	nein	nein	
25	iILD (SG+KK), Bronchiolitis	n.b.	nein	nein	
26	EAA	40.	nein	nein	
27	EAA	n.b.	nein	nein	
28	EAA	n.b.	n.b.	n.b.	
29	Pulmonale Häm siderose	40.	nein	nein	
30	iILD	n.b.	n.b.	n.b.	
32	iILD bei ABCA3-Mutation	40.	nein	nein	
33	PTI + NEHI	36.	nein	nein	
36	Alveolarproteinose	n.b.	n.b.	n.b.	

Aus der postneonatalen Gruppe waren nur zwei Patienten als Neugeborene klinisch auffällig, wobei kein Beatmungsbedarf bestand, während in der neonatalen Gruppe definitionsgemäß alle Patienten klinische Symptome zeigten und 80% bereits postpartal künstlich beatmet werden mussten. Die durchschnittliche Beatmungsdauer betrug 32,56 Tage, was ungefähr einem Monat entspricht. Die Patienten 31, 19 und 15 wurden bis zu ihrem Tod im Alter von 17, 22 bzw. 73 Tagen invasiv beatmet; so wurde bei Patient 19 als Beatmungsform eine SIPPV (synchronized intermittend positive pressure ventilation) gewählt, wobei exzessive inspiratorische Spitzendrücke notwendig waren. Patient 2 verstarb im Alter von 1,17 Jahren nach 90 Tagen konventioneller Beatmung.

Aus der Gruppe der postneonatal erkrankten Fälle, verstarb Patientin 13, bei der eine heterozygote ABCA3-Mutation nachgewiesen worden war, im Alter von 3,58 Jahren an akutem Rechtsherzversagen, nachdem im Hinblick auf die infauste Prognose in Absprache mit den Eltern alle lebensverlängernden Maßnahmen beendet worden waren. Die Patientin, welche unter Heimsauerstofftherapie relativ stabil gewesen war, entwickelte im Alter von 3,5 Jahren nach infektassoziierter Verschlechterung eine respiratorische Globalinsuffizienz und mit konsekutiver maschineller Beatmung. Bei sehr schwieriger Beatmungssituation wurden mehrfache Beatmungszyklen mit NO versucht. Nach wiederholter Bronchoskopie zur Erregeridentifikation folgte eine akute Kreislaufdekomensation mit erfolgreicher Reanimation; die Patientin verstarb jedoch letztendlich an einem Multiorganversagen und schwerer Rechtsherzinsuffizienz bei pulmonaler Hypertonie.

Häufigkeit und Art der klinischen Auffälligkeiten bei den in der Neonatalperiode erkrankten Patienten sind in Abbildung 16 veranschaulicht.

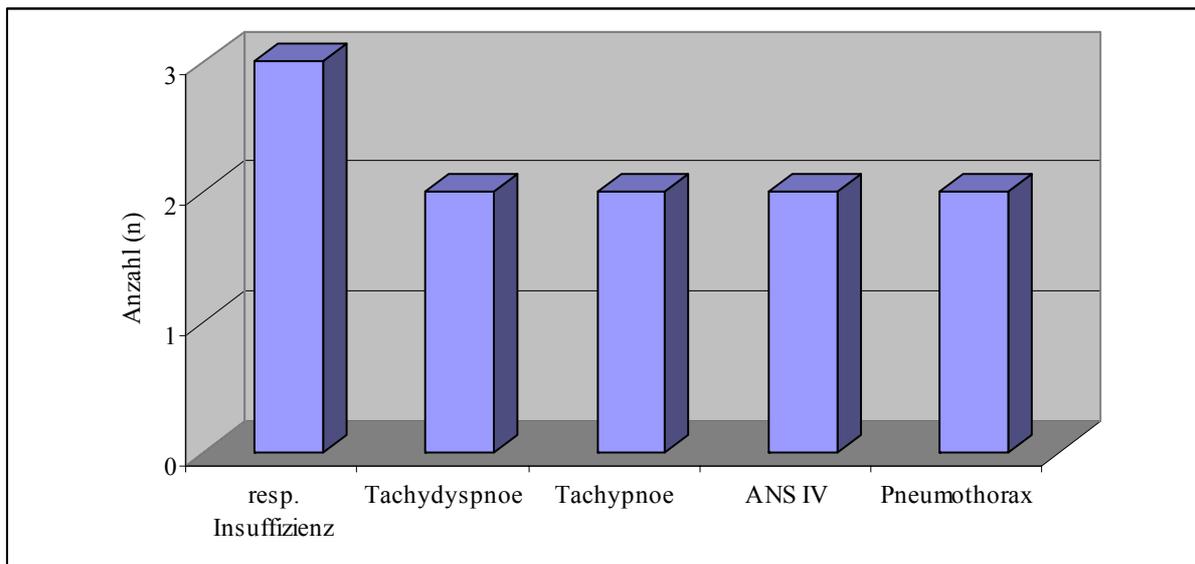


Abbildung 16: Klinische Auffälligkeiten Neonatalperiode (Gruppe neonatal)

Tabelle 31: Übersicht medizinische Vorgeschichte (Gruppe neonatal)

Pat.	Diagnose	Pneumonie	Bronchitis	Gedeihstörung	Blutungsneigung↑	Albinismus	Hypothyreose
1	ANS des RG ohne SSS	-	-	-	-	-	-
2	iILD (SG+KK), IPF d. SG	-	-	-	-	+	-
15	SP-C-Def. + ABCA3-M.	-	-	n.b.	-	-	-
18	ANS des RG ohne SSS	-	-	-	-	-	-
19	iILD (SG+KK), CPI+ABCA3-M.	+	-	-	-	-	-
20	SP-C-Defizienz	+	n.b.	n.b.	n.b.	-	n.b.
23	iILD (SG+KK)	n.b.	n.b.	+	-	-	n.b.
31	PAP bei SP-B-Defizienz	n.b.	n.b.	n.b.	-	-	-
34	iILD (SG+KK)	n.b.	n.b.	-	+	-	-
35	ANS des RG ohne SSS	-	-	-	-	-	-

Tabelle 32: Übersicht medizinische Vorgeschichte (Gruppe postneonatal)

Pat.	Diagnose	IDOL	Otitis m.	Pneumonie	Bronchitis	Asthma br.	Gedeihst.	Blutungsneig.↑	Albin.	Hypoth.
3	iILD (SG+KK)	+	+	+	+	n.b.	-	-	-	-
4	iILD	-	-	-	-	-	-	-	-	n.b.
5	iILD (SG+KK)	+	-	-	n.b.	-	-	-	-	-
6	EAA	n.b.	-	-	-	-	-	-	-	n.b.
7	EAA	+	-	-	+	-	-	-	-	n.b.
8	EAA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	EAA	+	-	+	+	-	-	-	-	-
10	EAA	+	-	-	-	+	-	-	-	-
11	EAA	+	-	+	-	-	-	-	-	-
12	Sarkoidose	-	-	+	-	-	-	-	-	n.b.
13	iILD, DIP + ABCA3-M.	n.b.	-	+	+	-	+	-	-	-

14	EAA	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	-	-	n.b.
16	IPH	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.
17	Alveolarproteinose	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	n.b.
21	PTI	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	-	-	-	-
22	EAA	n.b.	-	-	-	-	+	-	-	-
24	iILD - NSIP	n.b.	-	-	+	-	-	-	-	-
25	iILD (SG+KK), BL	n.b.	-	+	+	-	+	-	-	-
26	EAA	n.b.	-	+	-	-	-	-	-	-
27	EAA	n.b.	n.b.	-	-	-	-	-	-	-
28	EAA	n.b.	-	-	-	-	-	-	-	-
29	IPH	n.b.	-	-	-	-	-	+	-	-
30	iILD	n.b.	n.b.	+	+	-	-	-	-	n.b.
32	iILD bei ABCA3-M.	-	-	-	-	-	-	-	n.b.	n.b.
33	PTI + NEHI	+	-	-	+	-	-	-	n.b.	n.b.
36	Alveolarproteinose	n.b.	n.b.	-	+	-	+	-	-	n.b.

IPH = idiopathische pulmonale Häm siderose

BL = Bronchiolitis

IDOL = Infekte der oberen Luftwege

Otitis m. = Otitis media

Asthma br. = Asthma bronchiale

Gedeihst. = Gedeihstörung

Blutungsneig. ↑ = erhöhte Blutungsneigung

Albin. = Albinismus = z.B. Pigmentstörung Haut/ Haare, ggf. partiell

Hypoth. = Hypothyreose/ TSH erhöht

Tabelle 33: Medizinische Vorgeschichte

Anzahl (n) = 36	Gruppe neonatal (n = 10)			Gruppe postneonatal (n = 26)		
	ja (n)	nein (n)	n.b. (n)	ja (n)	nein (n)	n.b. (n)
Infekte der oberen Luftwege	0	6	4	7	4	15
Otitis media	0	6	4	1	18	7
Pneumonie	2	5	3	8	14	4
Bronchitis	0	6	4	9	12	5
Asthma bronchiale	0	6	4	1	20	5
Gedeihstörung	1	6	3	6	20	0
Erhöhte Blutungsneigung	1	8	1	1	23	2
Albinismus	1	9	0	0	22	4
Hypothyreose	0	9	1	0	15	11

Bei den Fragen zur medizinischen Vorgeschichte wurde bei Patient 2 aus der neonatalen Gruppe ein Albinismus genannt, vermutlich okulokutaner Form, da ein albinotischer Fundus und Haare beschrieben wurden. Trotz normaler Gerinnungsparameter wurde bei dem Kind ein Hermansky-Pudlak-Syndrom diagnostiziert, welches durch einen Albinismus der Haut und Bindehaut, eine erhöhte Blutungsneigung aufgrund einer gestörten Thrombozytenaggregation, sowie dem Auftreten einer Lungenfibrose charakterisiert ist⁷⁷. Gehäufte Infekte der oberen Luftwege, Otitiden und Bronchitiden wurden in der postneonatalen Gruppe desöfteren beobachtet. So litten drei Patienten an chronischer Bronchitis (Patienten 3, 13 und 25), bei den restlichen Fällen konnte eine durchschnittliche Anzahl von 1,4 Bronchitiden pro Patient und eine mittlere Dauer von 2 Monaten berechnet werden. Von insgesamt 10 Patienten aus beiden Gruppen, die in der Vorgeschichte an einer Pneumonie erkrankt waren, ließ sich eine mittlere Anzahl von 1,75 (1 – 5) pro Patient berechnen, radiologisch gesichert waren dabei 80%. Bei Patient 10 wurde zeitgleich mit der Diagnose EAA im Alter von 11,42 Jahren auch ein Asthma bronchiale diagnostiziert. Bei den zwei Patienten mit idiopathischer pulmonaler Hämorrhagie kam es in einem Fall (Patient 16) aufgrund der alveolären Hämorrhagie zu einer Anämie mit konsekutiver Gedeihstörung. Im zweiten Fall (Patient 29) wurde eine erhöhte Blutungsneigung vermutet, dazu waren jedoch keine weiteren Informationen vorhanden. Bei Patient 34 mit unbekannter ILD trat noch im Neugeborenenalter eine spontane Lungenblutung auf, bei allerdings normwertigen Gerinnungsparametern.

4.1.1.6 Symptomatik

In der neonatalen Gruppe war die Tachypnoe mit 100% das häufigste Symptom, in der postneonatalen Gruppe stand die Dyspnoe mit 85% im Vordergrund. In letzterer war auch bei einem Drittel der Patienten ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 857,14 g/Woche (100 – 1500) bemerkt worden.

Tabelle 34: Symptomatik

Anzahl (n) = 36	Gruppe neonatal (n = 10)			Gruppe postneonatal (n = 26)		
	ja (n)	nein (n)	n.b. (n)	ja (n)	nein (n)	n.b. (n)
Chronischer Husten	0	6	4	9	10	7
Gewichtsverlust	0	7	3	8	15	3
Tachypnoe	10	0	0	16	7	3
Dyspnoe	9	0	1	22	2	2
Sauerstoffbedarf Ruhe	6	0	4	10	4	12
Sauerstoffbedarf Belastung	6	0	4	10	0	16
Respiratorische Insuffizienz	9	0	1	2	22	2

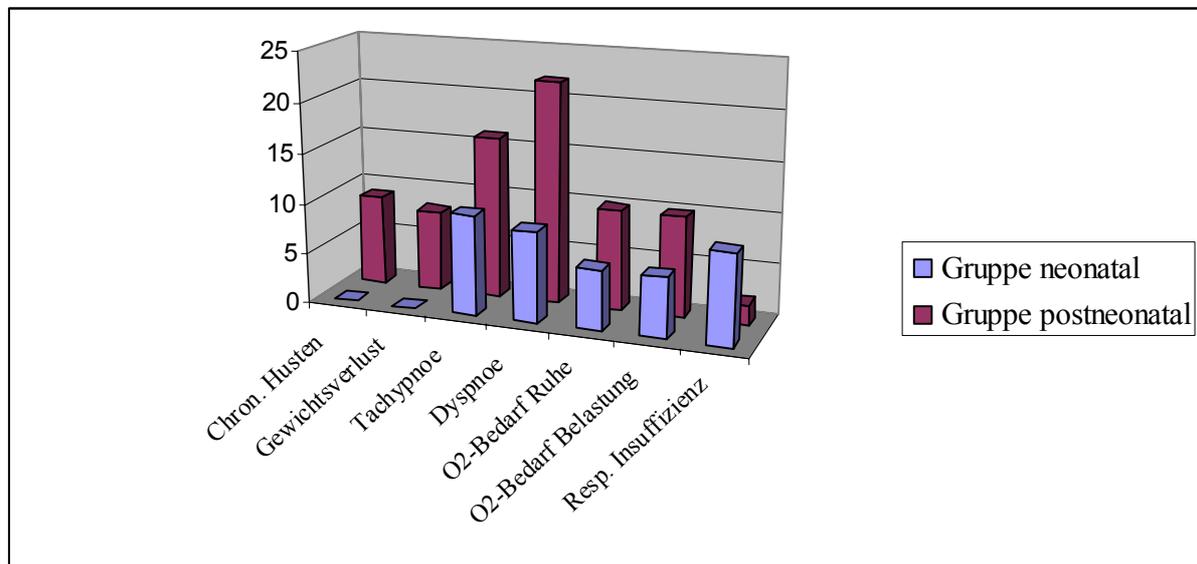


Abbildung 17: Symptomatik

Tabelle 35: Übersicht Symptomatik (Gruppe neonatal)

Pat.	Diagnose	Chron. Husten	Gewicht↓	Tachypnoe	Dyspnoe	O ₂ -Bedarf Ruhe	O ₂ -Bedarf Belastung	Resp. Insuff.
1	ANS des RG ohne SSS	-	-	+	+			+
2	iILD (SG+KK), IPF d. SG	-	-	+	+	80-100%	100%	+
15	SP-C-Def. + ABCA3-M.	-	n.b.	+	+	100%	100%	+
18	ANS des RG ohne SSS	-	n.b.	+	+			+
19	iILD (SG+KK), CPI+ABCA3-M.	-	-	+	+	30% - 100%	100%	+
20	SP-C-Defizienz	n.b.	n.b.	+	n.b.			n.b.
23	iILD (SG+KK)	n.b.	-	+	+	1-2 l/min		+
31	PAP bei SP-B-Defizienz	n.b.	-	+	+	1 l/min		+
34	iILD (SG+KK)	n.b.	-	+	+	1 l/min		+
35	ANS des RG ohne SSS	-	-	+	+			+

Tabelle 36: Übersicht Symptomatik (Gruppe postneonatal)

Pat.	Diagnose	Chron. Husten	Gewicht↓	Tachypnoe	Dyspnoe	O ₂ -Bedarf Ruhe	O ₂ -Bedarf Belastung	Resp. Insuffizienz
3	iILD (SG+KK)	+	-	-	+			-
4	iILD	-	-	-	-			-
5	iILD (SG+KK)	-	-	+	+	0,3 l/min		-
6	EAA	-	-	+	+			-
7	EAA	-	-	-	+			-
8	EAA	+	+	+	+			-
9	EAA	+	+	+	+	1-2 l/min	3 l/min	-
10	EAA	+	+	+	+			-
11	EAA	+	+	+	+	2 l/min		-
12	Sarkoidose	-	-	-	+			-
13	iILD, DIP + ABCA3-M.	n.b.	-	+	+	2 l/min		+

14	EAA	+	+	+	+		-
16	IPH	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		n.b.
17	Alveolarproteinose	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		n.b.
21	PTI	n.b.	-	+	+	1 l/min	+
22	EAA	+	+	+	+	0,5-1 l/min	-
24	iILD - NSIP	n.b.	-	n.b.	+	nein	-
25	iILD (SG+KK), BL	n.b.	-	-	+	2 l/min	-
26	EAA	+	-	+	+	nein	-
27	EAA	+	+	+	+		-
28	EAA	-	+	+	+	nein	-
29	IPH	-	-	-	+		-
30	iILD	-	-	+	-	nein	-
32	iILD bei ABCA3-M.	-	n.b.	+	+	2 l/min	-
33	PTI + NEHI	-	-	+	+	0,7-2 l/min	-
36	Alveolarproteinose	n.b.	-	-	+	4 l/min	-

Chron. Husten = chronischer Husten (Dauer > 8 Wochen)

Gewicht↓ = Gewichtsverlust

Resp. Insuffizienz = respiratorische Insuffizienz; Partialinsuffizienz: $pO_2\downarrow$; Globalinsuffizienz: $pO_2\downarrow + pCO_2\uparrow$

O₂-Bedarf Ruhe/ Belastung: Angabe in l/min oder %

Tachypnoe = Atemfrequenz > 30/min, NG > 50/min (in Ruhe)

Bei den Neugeborenen zeigte Patient 23 im klinischen Verlauf eine respiratorische Insuffizienz mit Beatmungsbedarf, neben den 8 Patienten, die bereits postpartal beatmungspflichtig waren. Dabei wurde in 5 Fällen (Pat. 15, 18, 19, 34 und 35) initial mit Rachen-CPAP begonnen, für im Mittel 122,4h (24 – 288), d.h. in etwa 5 Tage, bevor auf eine konventionelle Beatmung über Intubation umgestiegen wurde, die durchschnittlich 549,38h (96 – 2160) dauerte, was ca. 23 Tagen entspricht. Bei den Patienten 15 und 18 wurde schließlich auf eine Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HOV) gewechselt, um beatmungsinduzierten Lungenschäden vorzubeugen. Die HOV-Beatmung brachte allerdings in beiden Fällen keinen relevanten Erfolg. So verstarb Patient 15 nach 66 Tagen HOV und insgesamt 73 Tagen künstlicher Beatmung. Aus der postneonatalen Gruppe wurde, wie bereits im Kapitel 4.1.1.5 erwähnt, Patientin 13 im Alter von 3,5 Jahren beatmungspflichtig, wobei initial und intermittierend eine BI-PAP-Unterstützung versucht wurde. Nach respiratorischer Erschöpfung wurde eine Intubation und konventionelle Beatmung mit viermaligen NO-Beatmungszyklen vorgenommen, bis die Patientin an akutem Rechtsherzversagen verstarb. Eine HOV war im Vorfeld diskutiert, aufgrund der ungünstigen Prognose jedoch nicht mehr versucht worden.

In Tabelle 37 und 38 ist das jeweilige Alter der Patienten bei Beginn der Dyspnoe bzw. für die Gruppe postneonatal auch bei Beginn des chronischen Hustens aufgelistet. Verglichen mit dem Alter bei Diagnosestellung lässt sich daraus die Latenzzeit, welche zwischen erstmaligem Auftreten der Symptomatik und definitiver Diagnosestellung vergangen ist, berechnen.

Tabelle 37: Alter und Latenzzeit von Dyspnoe (Gruppe neonatal)

Patient	Beginn Dyspnoe	Alter Erstdiagnose	Latenzzeit Dyspnoe
1	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,25	0,25
15	0,00	0,00	0,00
18		0,00	
19	0,92	0,00	-0,92
20		6,50	
23		0,42	
31		0,00	
34		0,00	
35	0,00	0,00	0,00
Mittel	0,18	0,72	-0,13
Mittelwert (Wochen)			-6,24
Median (Jahre)			0,00

Tabelle 38: Alter und Latenzzeit von Husten und Dyspnoe (Gruppe postneonatal)

Patient	Beginn Husten	Beginn Dyspnoe	Alter ED	Latenzzeit Husten	Latenzzeit Dyspnoe
3	0,33	0,33	1,92	1,59	1,59
4			13,92		
5		0,42	n.b.		
6		5,58	5,67		0,09
7		10,58	10,58		0,00
8	14,25	14,25	14,50	0,25	0,25
9	5,75	4,92	6,00	0,25	1,08
10	11,50	11,50	11,42	-0,08	-0,08
11	8,00	8,00	8,08	0,08	0,08
12		13,58	13,67		0,09
13			2,92		
14	12,42	12,50	12,58	0,16	0,08
16			11,00		
17					
21			0,33		
22			13,50		
24			11,25		
25			1,75		
26			10,50		
27			6,17		
28			9,42		
29			16,50		
30			3,42		
32			0,75		
33		0,25	0,58		0,33
36		9,00	9,08		0,08
Mittel	8,71	7,58	8,15	0,38	0,33
Mittelwert (Wochen)				18,24	15,84
Median (Jahre)				0,21	0,09

Einheit = Jahre (soweit nicht anders beschrieben)

Bei den Neugeborenen ergibt sich ein negativer Mittelwert, was bedeutet, dass die Kurzatmigkeit im Schnitt 6 Wochen nach Diagnosestellung aufgetreten war. Der Median liegt jedoch bei 0,00, da sich die Symptomatik in den meisten Fällen bereits postpartal bemerkbar machte und häufig auch bald darauf die Diagnose gestellt wurde. In der postneonatalen Gruppe trat der Husten mit durchschnittlich 18 Wochen vor Erstdiagnose etwas früher auf als die Dyspnoe mit 16 Wochen.

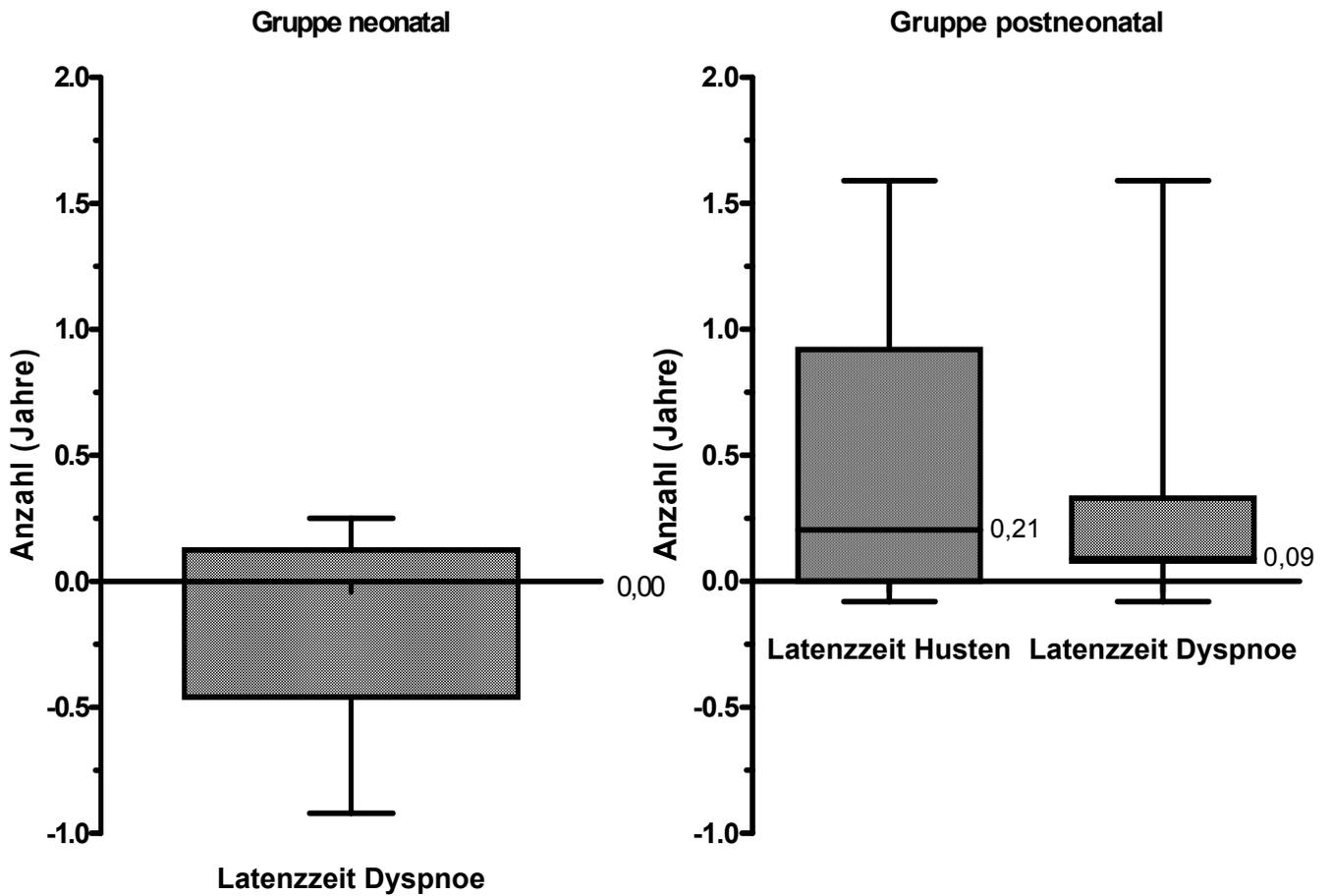


Abbildung 18: Vergleich Latenzzeit Husten und Dyspnoe (Gruppe neonatal und postneonatal)

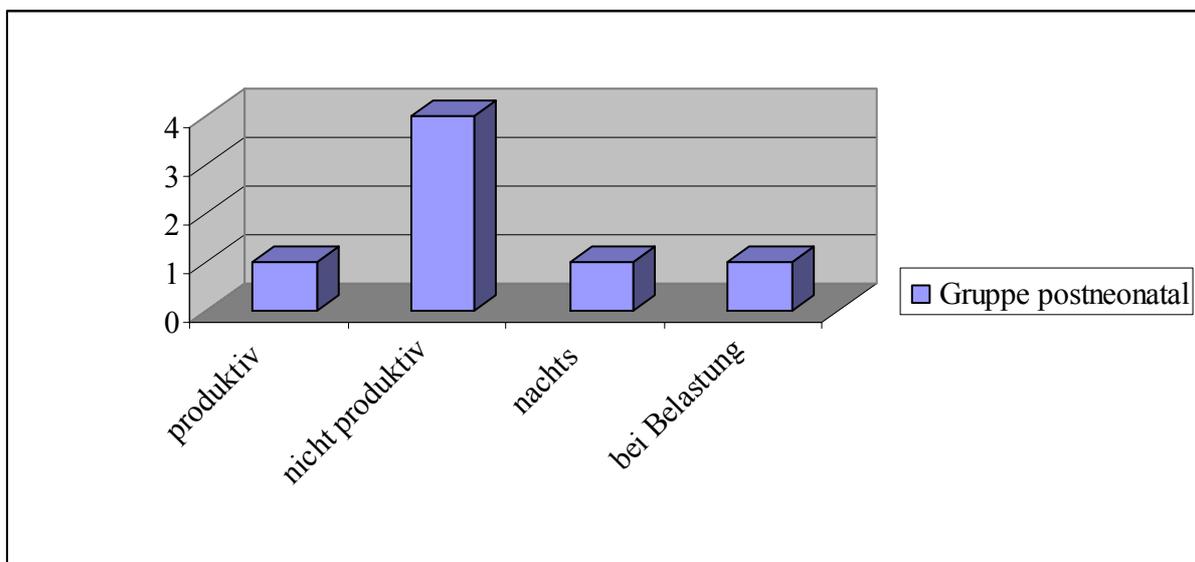


Abbildung 19: Art des Hustens

Chronischer Husten, der über die Dauer von min. 8 Wochen definiert wurde, war laut Angaben der Ärzte meist nicht-produktiver, trockener Art. Wie sich die Dyspnoe äußerte, ist in den Tabellen 39 und 40 dargestellt.

Tabelle 39: Anzeichen von Dyspnoe (Gruppe neonatal)

Pat.	Dyspnoe	Ein- ziehungen	Nasen- flügeln	Belastungs- dyspnoe	Ruhe- dyspnoe	Zyanose	Uhr- glas- nägel	Trommel- schlägelfinger
1	ja	+	-	-	-	+	-	-
2	ja	+	+	+	+	-	-	-
15	ja	-	-	-	-	-	-	-
18	ja	+	+	-	+	+	+	+
19	ja	+	-	-	+	+	-	-
20	n.b.	-	-	-	-	-	-	-
23	ja	-	-	-	-	-	-	-
31	ja	-	-	-	-	-	-	-
34	ja	-	-	-	-	-	-	-
35	ja	-	-	-	+	-	-	-

Tabelle 40: Anzeichen von Dyspnoe (Gruppe postneonatal)

Pat.	Dyspnoe	Ein- ziehungen	Nasen- flügeln	Belastungs- dyspnoe	Ruhe- dyspnoe	Zyanose	Uhr- glas- nägel	Trommel- schlägelfinger
3	ja	+	-	+	+	+	-	-
4	nein	-	-	-	-	-	-	-
5	ja	+	-	-	+	-	-	-
6	ja	-	-	+	-	-	-	-
7	ja	-	-	+	-	-	-	-
8	ja	-	+	+	+	-	-	-
9	ja	+	-	+	-	+	+	-
10	ja	-	+	+	-	+	-	-
11	ja	-	-	+	-	-	-	-
12	ja	-	-	+	+	-	-	-
13	ja	-	-	-	-	-	-	-
14	ja	-	-	+	+	-	-	-
16	n.b.	-	-	-	-	-	-	-
17	n.b.	-	-	-	-	-	-	-
21	ja	-	-	-	-	-	-	-
22	ja	-	-	-	-	-	-	-
24	ja	-	-	-	-	-	-	-
25	ja	-	-	-	-	-	-	-
26	ja	-	-	-	-	-	-	-
27	ja	-	-	-	-	-	-	-
28	ja	-	-	-	-	-	-	-
29	ja	-	-	+	-	-	-	-
30	nein	-	-	-	-	-	-	-
32	ja	-	-	-	-	-	-	-
33	ja	-	-	-	+	-	-	-
36	ja	-	-	-	-	-	-	-

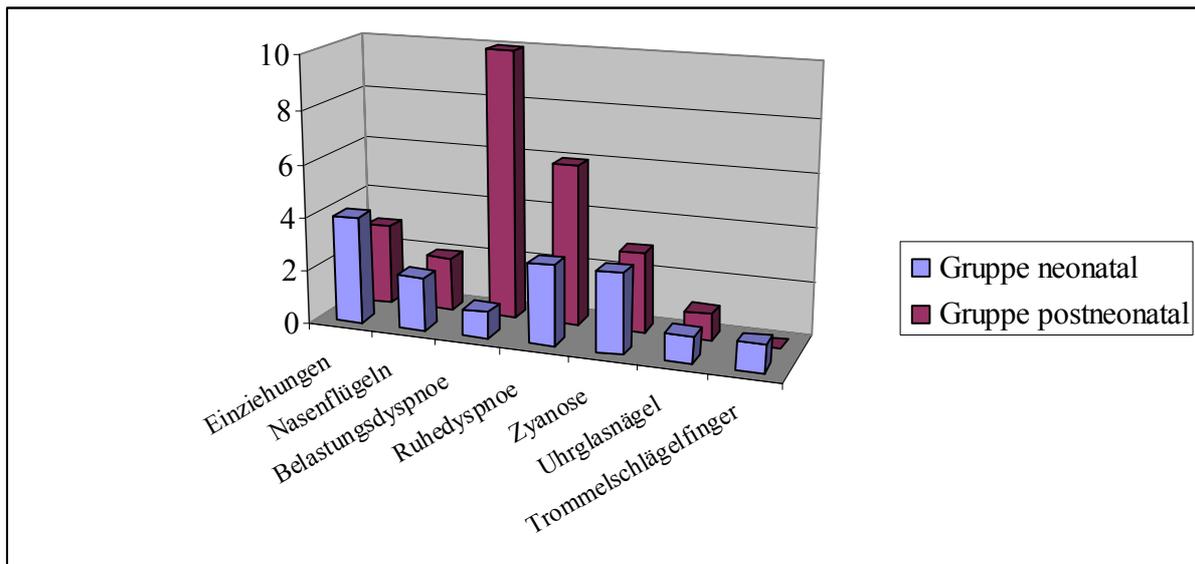


Abbildung 20: Anzeichen von Dyspnoe

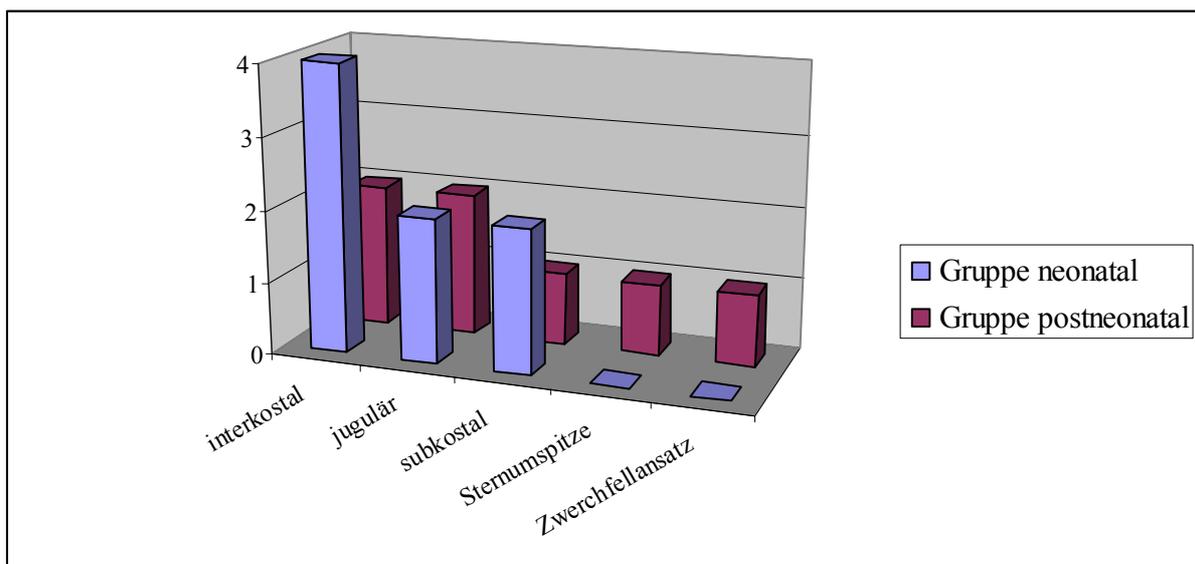


Abbildung 21: Lokalisation Einziehungen

Die Neugeborenen zeigten häufig Einziehungen, Nasenflügeln, Ruhedyspnoe und Zyanose, die etwas älteren Patienten in der postneonatalen Gruppe fielen meist durch eine Belastungsdyspnoe auf. Zeichen hingegen, die auf eine chronische Dyspnoe hinweisen, wie Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger, waren nur bei den Patienten 9 und 18 vorhanden. Bei insgesamt 7 Patienten wurden Einziehungen beobachtet, die im Neugeborenenalter am häufigsten interkostal lokalisiert waren, allgemein gefolgt von subkostal und jugulär.

4.1.1.7 Diagnostik

Die Diagnose ILD bzw. die genauere Kategorisierung stellt in den meisten Fällen ein schwieriges Unterfangen dar. Die Tabellen 41 und 42 geben eine Übersicht über die durchgeführte Diagnostik. So deuten präzipitierende Antikörper auf eine exogen allergische Alveolitis hin, wobei die Diagnose meist nur in Zusammenhang mit den bildgebenden Verfahren und der Lungenfunktionsuntersuchung gestellt werden kann. Bei den interstitiellen Lungenerkrankungen im Neugeborenen- und Säuglingsalter spielen CT-Thorax und die Bronchoalveoläre Lavage eine größere Rolle, da Lungenfunktionsuntersuchungen erst ab dem 3.-4. Lebensjahr, je nach Mitarbeit des Kindes, überhaupt durchführbar und aussagekräftig sind. Ergab sich aus der Bronchoalveolären Lavage biochemisch ein Hinweis auf Prozessierungsdefekte der Surfactantproteine B oder C, wurde eine genetische Untersuchung auf SP-B- bzw. C- oder ABCA3-Mutationen, welches als Transportprotein dient, durchgeführt. Eine Lungenbiopsie war nur in wenigen Fällen zur Diagnosesicherung herangezogen worden.

Tabelle 41: Übersicht durchgeführte Diagnostik (Gruppe neonatal)

Pat.	Diagnose	BAL	Genetik	Lufu	CT Thorax	LB
1	ANS des RG ohne SSS	ja	ja	n.b.	nein	nein
2	iILD (SG+KK), IPF d. SG	ja	ja	n.b.	ja	ja
15	SP-C-Def. + ABCA3-M.	ja	ja	nein	nein	n.b.
18	ANS des RG ohne SSS	ja	ja	nein	ja	nein
19	iILD (SG+KK), CPI + ABCA3-M.	ja	ja	nein	nein	ja
20	SP-C-Defizienz	ja	ja	ja	ja	ja
23	iILD (SG+KK)	nein	n.b.	nein	nein	nein
31	PAP bei SP-B-Defizienz	n.b.	ja	nein	nein	ja
34	iILD (SG+KK)	nein	ja	nein	ja	nein
35	ANS des RG ohne SSS	ja	nein	nein	nein	nein

Tabelle 42: Übersicht durchgeführte Diagnostik (Gruppe postneonatal)

Pat.	Diagnose	Präz. AK	BAL	Genetik	Lufu	CT Thorax	LB
3	iILD (SG+KK)	ja	ja	n.b.	nein	ja	nein
4	iILD	n.b.	ja	n.b.	ja	ja	nein
5	iILD (SG+KK)	n.b.	ja	n.b.	nein	ja	nein
6	EAA	ja	nein	n.b.	n.b.	ja	nein
7	EAA	ja	ja	n.b.	ja	ja	nein
8	EAA	ja	ja	n.b.	ja	nein	nein
9	EAA	ja	ja	n.b.	ja	ja	nein
10	EAA	ja	ja	n.b.	ja	nein	nein
11	EAA	ja	ja	n.b.	ja	ja	nein

12	Sarkoidose	ja	ja	n.b.	ja	ja	ja
13	iILD, DIP + ABCA3-M.	n.b.	ja	ja	nein	ja	ja
14	EAA	ja	nein	n.b.	ja	nein	nein
16	Pulmonale Häm siderose	nein	ja	nein	ja	ja	ja
17	Alveolarproteinose	nein	ja	ja	nein	ja	nein
21	PTI	n.b.	nein	ja	nein	ja	nein
22	EAA	ja	ja	n.b.	ja	ja	ja
24	iILD - NSIP	ja	ja	n.b.	ja	ja	ja
25	iILD (SG+KK), BL	n.b.	ja	ja	nein	ja	ja
26	EAA	ja	ja	nein	ja	ja	ja
27	EAA	ja	nein	n.b.	ja	ja	ja
28	EAA	ja	ja	n.b.	ja	ja	nein
29	Pulmonale Häm siderose	n.b.	nein	n.b.	ja	ja	nein
30	iILD	n.b.	ja	n.b.	nein	ja	nein
32	iILD bei ABCA3-M.	n.b.	ja	ja	nein	ja	ja
33	PTI + NEHI	n.b.	ja	ja	nein	ja	ja
36	Alveolarproteinose	n.b.	ja	nein	ja	n.b.	ja

Präz. AK = Präzipitierende Antikörper; BAL = Bronchoalveoläre Lavage; Lufu = Lungenfunktionsuntersuchung
CT Thorax = Computertomographie des Thorax; LB = Lungenbiopsie; n.b. = nicht bekannt

Laborchemische Parameter

Laborchemisch wurden verschiedene Parameter abgefragt, um bestimmte Erkrankungen ausschließen zu können. Dabei war die Bestimmung spezieller Autoantikörper nur in wenigen Fällen durchgeführt worden, wie die folgenden Tabellen zeigen.

Tabelle 43: Laborchemische Parameter

Anzahl (n) = 36	Referenzwert	Gruppe neonatal (n = 10)			Gruppe postneonatal (n = 26)		
		ja (n)	nein (n)	n.b. (n)	ja (n)	nein (n)	n.b. (n)
ACE im Serum↑	> 120 U/l	0	1	9	1	11	14
LDH im Serum↑	> 350 U/l	3	3	4	8	7	11
Antikörper							
Cardiolipin↑		0	0	10	0	3	23
β ₂ -Glykoprotein↑		0	0	10	0	1	25
ANA↑		0	2	8	2	9	15
cANCA↑		0	1	9	0	9	17
GBM↑		0	1	9	1	4	21

Tabelle 44: Übersicht laborchemische Parameter (Gruppe neonatal)

Pat.	Diagnose	LDH i.S.↑	Cardiolipin↑	β ₂ -Glykoprotein↑	ANA↑	cANCA↑	GBM↑
1	ANS des RG ohne SSS	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	iILD (SG+KK), IPF d. SG	n.b.	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.
15	SP-C-Def. + ABCA3-M.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
18	ANS des RG ohne SSS	-	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
19	iILD (SG+KK), CPI + ABCA3-M.	-	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
20	SP-C-Defizienz	n.b.	n.b.	n.b.	-	-	-
23	iILD (SG+KK)	-	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
31	PAP bei SP-B-Defizienz	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
34	iILD (SG+KK)	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
35	ANS des RG ohne SSS	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Tabelle 45: Übersicht laborchemische Parameter (Gruppe postneonatal)

Pat.	Diagnose	ACE i.S.↑	LDH i.S.↑	Cardiolipin↑	β ₂ -Glykoprotein↑	ANA↑	cANCA↑	GBM↑
3	iILD (SG+KK)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
4	iILD	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
5	iILD (SG+KK)	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	-
6	EAA	-	-	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
7	EAA	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	-	-	n.b.
8	EAA	-	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
9	EAA	-	-	-	-	-	-	-
10	EAA	-	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
11	EAA	-	+	n.b.	n.b.	-	-	+
12	Sarkoidose	+	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.
13	iILD, DIP + ABCA3-M.	n.b.	+	n.b.	n.b.	-	-	n.b.

14	EAA	n.b.						
16	Pulmonale Häm siderose	n.b.						
17	Alveolarproteinose	n.b.						
21	PTI	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
22	EAA	-	+	n.b.	n.b.	-	-	n.b.
24	iILD - NSIP	-	-	-	n.b.	+	-	-
25	iILD (SG+KK), Bronchiolitis	n.b.						
26	EAA	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
27	EAA	-	+	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.
28	EAA	-	+	n.b.	n.b.	+	n.b.	n.b.
29	Pulmonale Häm siderose	n.b.	-	-	n.b.	-	-	-
30	iILD	n.b.						
32	iILD bei ABCA3-M.	-	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
33	PTI + NEHI	-	-	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
36	Alveolarproteinose	n.b.						

ACE i.S.↑ = Angiotensin-Converting-Enzym im Serum erhöht (> 120 U/l); LDH i.S.↑ = Lactatdehydrogenase im Serum erhöht (> 350 U/l)

ANA↑ = antinukleäre Antikörper erhöht; cANCA↑ = antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit cytoplasmatischem Fluoreszenzmuster

GBM↑ = Antikörper gegen glomeruläre Basalmembran erhöht

+ = ja, erhöht; - = nein, nicht erhöht; n.b. = nicht bekannt

Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), als Hinweis auf bzw. Aktivitätsmarker einer Sarkoidose⁸⁰, war bei Patient 12 erhöht. Im Alter von 13,67 Jahren wurde bei diesem mittels einer feingeweblichen Untersuchung die Diagnose Sarkoidose gestellt, nachdem eine diagnostische Latenzzeit von einem Jahr vergangen war. Eine Erhöhung der Lactatdehydrogenase (LDH), war in insgesamt 11 Fällen (31%) zu finden.

Die antinukleären (ANA), neutrophilen cytoplasmatischen mit cytoplasmatischem Fluoreszenzmuster (cANCA), Cardiolipin- und β 2-Glykoprotein-Antikörper, sowie Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembran (GBM) wurden im Allgemeinen zum Ausschluss von kollagen-vaskulären Erkrankungen aus dem autoimmunen Formenkreis bestimmt. Erhöhte ANA-Titer wurden bei den Patienten 28 und 24 festgestellt, wobei letzterer auch massiv erhöhte antimitochondriale Antikörper (AMA) aufwies, welche u.a. auf eine primäre biliäre Zirrhose hindeuten können⁷¹. In beiden Fällen wurden jedoch keine weiteren Hinweise auf eine systemische Erkrankung gefunden.

So auch bei Patient 11 mit positiven GBM-Antikörpern und Gliadin IgG. Der Verdacht auf eine Zöliakie konnte jedoch nicht erhärtet werden, bei grenzwertigen Gliadin IgA und negativen Transglutaminase-Antikörpern. Bei Patient 29 wurde die Diagnose Zöliakie gestellt, dabei waren neben den Gliadin- und Transglutaminase- auch die Endomysium-Antikörper positiv.

Leukozyten- und Thrombozytenzahlen waren in einigen Fällen bekannt und bis auf wenige Ausnahmen in der postneonatalen Gruppe meist im Normbereich:

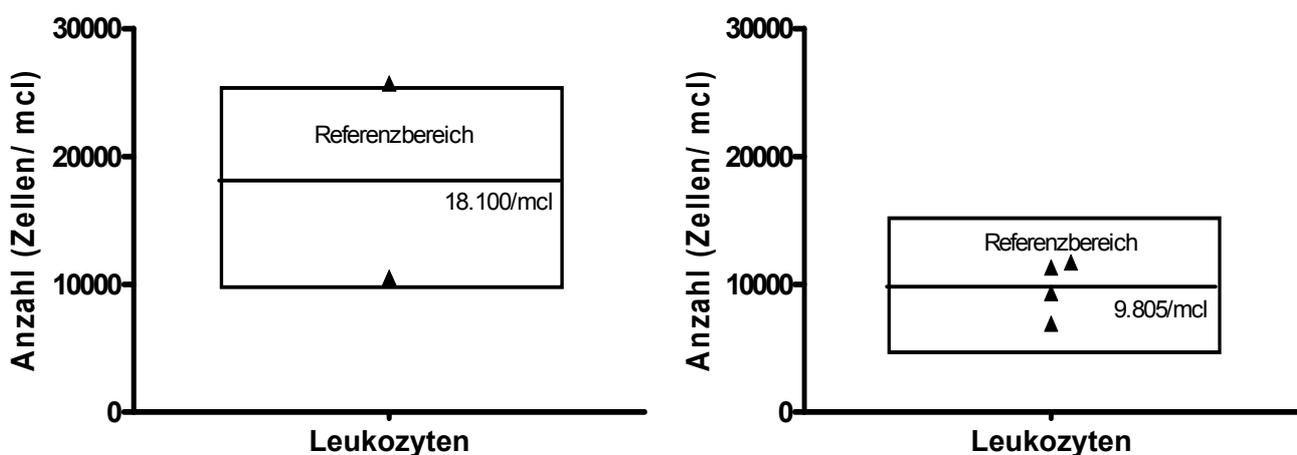


Abbildung 22: Leukozyten (Gruppe neonatal links und postneonatal rechts)

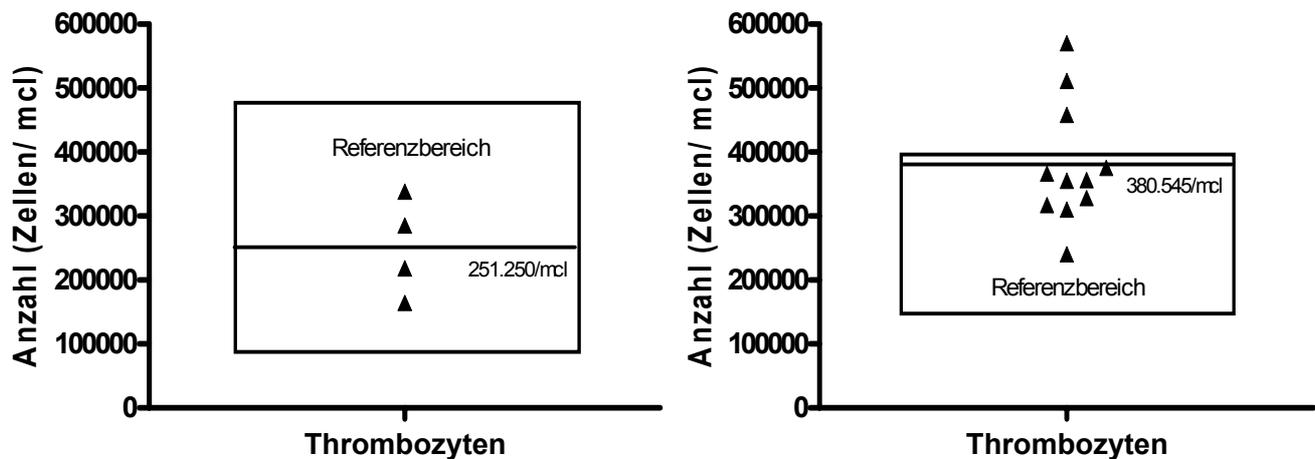


Abbildung 23: Thrombozyten (Gruppe neonatal links und postneonatal rechts)

Allergologische Diagnostik

Die allergische und immunologische Diagnostik wies präzipitierende Antikörper auf Vogel- bzw. Geflügelarten in 12 Fällen nach, wovon bei 11 Patienten eine exogen allergische Alveolitis diagnostiziert wurde, auf welche im Kapitel 4.2 näher eingegangen wird. Bei Patient 12 mit positivem Antikörpertiter auf Vogel- bzw. Geflügelarten und Schimmelpilze lag jedoch keine Vogelzüchterlunge, sondern eine Sarkoidose vor, wobei die Diagnose mittels Lungenbiopsie gesichert wurde.

Tabelle 46: Allergologische Diagnostik (Gruppe postneonatal)

Anzahl (n) = 26	Referenzwert	ja (n)	nein (n)	n.b. (n)
Gesamt IgE im Serum↑	> 150 U/l	3	3	20
Pricktest/ Rast positiv		2	4	20
Präzipitierende tierische AK		12	4	10
Präzipitierende mikrobielle AK		4	10	12

Bronchoalveoläre Lavage

Die Bronchoalveoläre Lavage, als wichtige Untersuchung bei chronisch interstitiellen Lungenerkrankungen, wurde in 70% (Gruppe neonatal) bzw. 81% (Gruppe postneonatal) der Fälle durchgeführt (28/36). Von einigen Patienten waren detaillierte Ergebnisse von Zytologie und Färbungen bekannt, welche in den Tabellen 47 - 52 dargestellt sind.

Tabelle 47: BAL Zytologie

Anzahl (n) = 28	Referenzwert	Einheit	Gruppe neonatal (n = 7)					Gruppe postneonatal (n = 21)				
			Mittelwert	↑	↓	n	n.b.	Mittelwert	↑	↓	n	n.b.
Makrophagen	60-90	%	80,67	1	0	2	7	59,02	3	8	4	11
Lymphozyten	<10	%	3,67	0	-	3	7	25,35	11	-	4	11
Neutroph. Gran.	<3	%	12,8	3	-	0	7	13,74	9	-	6	11
Eosinoph. Gran.	<1	%	0,93	2	-	1	7	2,59	10	-	2	14
CD4+ Lymph.	35-55	%	-	0	0	0	10	47,14	2	1	2	21
CD8+ Lymph.	20-36	%	-	0	0	0	10	37,08	2	1	2	21
CD4/CD8 Ratio	0,5 - 2		-	0	0	0	10	3,08	2	1	3	20

Neutroph. Gran. = neutrophile Granulozyten; eosinoph. Gran. = eosinophile Granulozyten; Lymph. = Lymphozyten
 ↑ = erhöht; ↓ = erniedrigt; n = normal; n.b. = nicht bekannt

Tabelle 48: BAL Färbung

Anzahl (n) = 28	Einheit	Gruppe neonatal (n = 7)				Gruppe postneonatal (n = 21)			
		Mittelwert	positiv	negativ	n.b.	Mittelwert	positiv	negativ	n.b.
Eisenfärbung	% Zellen	34,00	1	2	7	8,25	4	8	14
Lipidfärbung	% Zellen	1,00	1	1	8	16,00	5	5	16
PAS-Färbung	% Zellen	-	0	1	9	-	2	4	20

In insgesamt 8 Fällen konnte ein Erreger in der BAL-Spülflüssigkeit nachgewiesen werden, davon am häufigsten *Staphylococcus aureus* (5/8). Die Gesamtzellzahl war in der postneonatalen Gruppe mit 15.057 Zellen/ μ l deutlich höher als in der neonatalen Gruppe mit 438 Zellen/ μ l. Wie in den Tabellen 47 und 48 erkennbar, lagen die Werte der neonatalen Gruppe, mit Ausnahme der erhöhten neutrophilen Granulozytenzahl, durchschnittlich im Normbereich. In der postneonatalen Gruppe jedoch waren die Makrophagen im Mittel grenzwertig erniedrigt, während die neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, sowie die Lymphozyten deutlich erhöhte Werte zeigten. Bei leicht über dem Referenzbereich liegender CD4/CD8-Ratio, war das Verhältnis zugunsten der CD4+ Lymphozyten verschoben.

Eine positive Lipidfärbung lag in insgesamt 6 Fällen vor, davon bei drei Patienten mit exogen allergischer Alveolitis.

Tabelle 49: Einzelwerte BAL Zytologie (Gruppe neonatal)

Pat.	Diagnose	Erreger- nachweis	Gesamtzell- zahl (/µl)	Makro- phagen	Lympho- zyten	Granulozyten		Lymphozyten		CD4/CD8 Ratio
						neutroph.	eosinoph.	CD4+	CD8+	
1	ANS des RG ohne SSS	-	-	74,2	2,0	22,4	1,2	-	-	-
2	iILD (SG+KK), IPF d. SG	-	270	74,6	6,4	12,8	0,6	-	-	-
15	SP-C-Def. + ABCA3-M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	ANS des RG ohne SSS	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	iILD (SG+KK), CPI+ABCA3-M.	SE, SA, KO	-	-	-	-	-	-	-	-
20	SP-C-Defizienz	EF	-	-	-	-	-	-	-	-
23	iILD (SG+KK)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	PAP bei SP-B-Defizienz	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	iILD (SG+KK)	SE, SM, KP, PA	-	-	-	-	-	-	-	-
35	ANS des RG ohne SSS	-	605	93,2	2,6	3,2	1	-	-	-

Tabelle 50: Einzelwerte BAL Zytologie (Gruppe postneonatal)

Pat.	Diagnose	Erreger- nachweis	Gesamtzell- zahl (/µl)	Makro- phagen	Lympho- zyten	Granulozyten		Lymphozyten		CD4/CD8 Ratio
						neutroph.	eosinoph.	CD4+	CD8+	
3	iILD (SG+KK)	SA	-	-	-	-	-	-	-	-
4	iILD	-	28.000	70,0	25,0	0,5	4,5	46,0	54,0	0,90
5	iILD (SG+KK)	nein	500	74,0	6,0	20,0	1,1	43,0	30,0	1,40
6	EAA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	EAA	SA	53.000	48,0	47,0	1,0	1,3	58,0	5,0	12,00
8	EAA	-	niedrig	95,3	4,7	-	-	-	-	-
9	EAA	nein	-	53,0	23,0	3,0	1,0	-	-	1,25
10	EAA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
11	EAA	IF A+B	zellreich	42,0	55,0	2,0	1,0	-	-	-

12	Sarkoidose	-	8.000	16,0	58,0	24,0	1,3	67,0	26,0	2,60
13	iILD, DIP + ABCA3-M.	nein	-	21,0	12,0	55,0	12,0	-	-	-
14	EAA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	Pulmonale Häm siderose	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
17	Alveolarproteinose	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
21	PTI	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	EAA	-	-	-	-	-	-	21,7	70,4	0,31
24	iILD - NSIP	nein	-	94	5	1	-	-	-	-
25	iILD (SG+KK), Bronchiolitis	-	-	54	20	25	1	-	-	-
26	EAA	nein	-	48	30	17	5	-	-	-
27	EAA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	EAA	-	670	44	51	1,8	0,8	-	-	-
29	Pulmonale Häm siderose	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	iILD	PN	-	-	-	-	-	-	-	-
32	iILD bei ABCA3-M.	SA, HiB	-	97	2	1	-	-	-	-
33	PTI + NEHI	nein	-	62	30	20	1,6	-	-	-
36	Alveolarproteinose	nein	170	67	11,5	21	0,5	-	-	-

Neutroph. = neutrophile Granulozyten; Eosinoph. = eosinophile Granulozyten; Einheit: % (außer CD4/CD8-Ratio); - = nicht bekannt

Erreger: SE = Staphylococcus epidermidis; SA = Staph. aureus; KO = Klebsiella oxytoca; KP = Klebsiella pneumonia; EF = Enterococcus faecalis;

SM = Stenotrophomonas maltophilia; PA = Pseudomonas aeruginosa; HI = Haemophilus influenzae; IF A+B = Influenza A+B

Tabelle 51: Einzelwerte BAL Färbung (Gruppe neonatal)

Pat. Diagnose	Eisen (% pos. Zellen)	Lipid (% pos. Zellen)	PAS
1 ANS des RG ohne SSS	neg.	neg.	n.b.
2 iILD (SG+KK), IPF d. SG	neg.	n.b.	neg.
15 SP-C-Def. + ABCA3-M.	n.b.	n.b.	n.b.
18 ANS des RG ohne SSS	n.b.	n.b.	n.b.
19 iILD (SG+KK), CPI+ABCA3-M.	n.b.	n.b.	n.b.
20 SP-C-Defizienz	n.b.	n.b.	n.b.
23 iILD (SG+KK)	n.b.	n.b.	n.b.
31 PAP bei SP-B-Defizienz	n.b.	n.b.	n.b.
34 iILD (SG+KK)	n.b.	n.b.	n.b.
35 ANS des RG ohne SSS	pos. 34	pos. 1	n.b.

Tabelle 52: Einzelwerte BAL Färbung (Gruppe postneonatal)

Pat. Diagnose	Eisen (% pos. Zellen)	Lipid (% pos. Zellen)	PAS
3 iILD (SG+KK)	n.b.	n.b.	n.b.
4 iILD	n.b.	n.b.	n.b.
5 iILD (SG+KK)	n.b.	neg.	neg.
6 EAA	n.b.	n.b.	n.b.
7 EAA	pos. 1	n.b.	n.b.
8 EAA	n.b.	n.b.	neg.
9 EAA	n.b.	pos. 30	n.b.
10 EAA	neg.	n.b.	neg.
11 EAA	neg.	pos. 6	n.b.
12 Sarkoidose	neg.	n.b.	n.b.
13 iILD, DIP + ABCA3-M.	neg.	pos. 16	n.b.
14 EAA	n.b.	n.b.	n.b.
16 Pulmonale Häm siderose	n.b.	n.b.	n.b.
17 Alveolarproteinose	n.b.	n.b.	n.b.
21 PTI	n.b.	n.b.	n.b.
22 EAA	n.b.	n.b.	n.b.
24 iILD - NSIP	neg.	neg.	n.b.
25 iILD (SG+KK), Bronchiolitis	neg.	pos. 2	n.b.
26 EAA	pos. 25	pos. 26	neg.
27 EAA	n.b.	n.b.	n.b.
28 EAA	pos. 5	neg.	n.b.
29 Pulmonale Häm siderose	n.b.	n.b.	n.b.
30 iILD	neg.	neg.	n.b.
32 iILD bei ABCA3-M.	n.b.	n.b.	n.b.
33 PTI + NEHI	neg.	neg.	pos.
36 Alveolarproteinose	pos. 2	n.b.	pos.

pos. = positiv; neg. = negativ; n.b. = nicht bekannt

Lungenbiopsie

Bei 50% der neonatal und 42% der postneonatal Erkrankten wurde eine Lungenbiopsie durchgeführt, mit dem Ergebnis, dass bei ca. 80% beider Gruppen die Diagnose gesichert werden konnte. Bei den Patienten 2, 25 und 32 brachte die Biopsie allerdings keine definitive diagnostische Einordnung.

Tabelle 53: Lungenbiopsie und Diagnosestellung

Anzahl (n) = 36	Gruppe neonatal (n = 10)			Gruppe postneonatal (n = 26)		
	ja (n)	nein (n)	n.b. (n)	ja (n)	nein (n)	n.b. (n)
Lungenbiopsie	5	5	0	11	15	0
Diagnosestellung	4	1	0	9	2	0

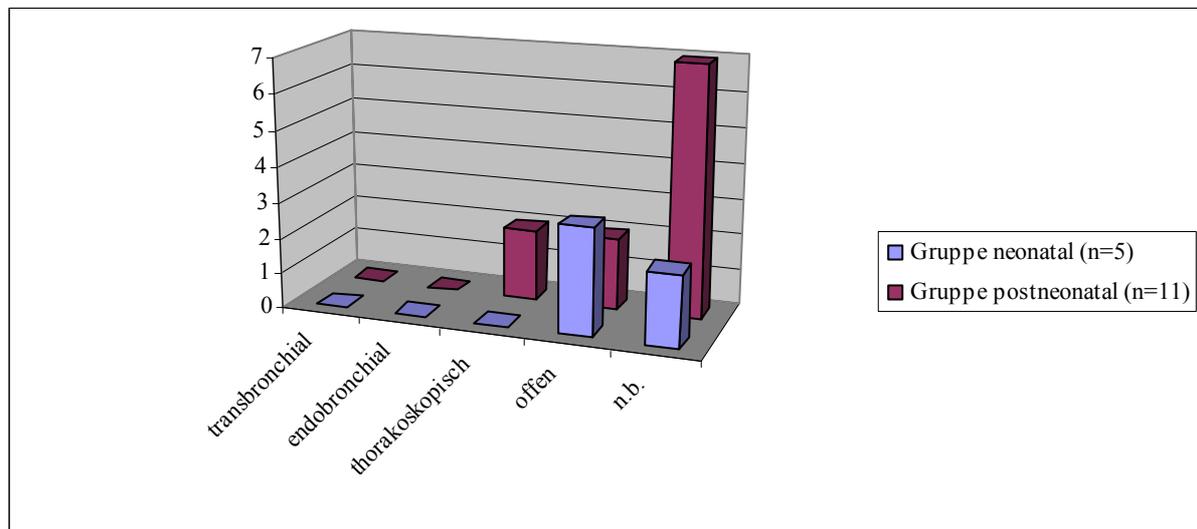


Abbildung 24: Lungenbiopsie - Art des Eingriffs

Bildgebende Verfahren

Ein CT des Thorax wurde in der postneonatalen Gruppe mehr als doppelt so häufig (85%) angefertigt, als in der neonatalen Gruppe (40%). In letzterer dominierte das interstitielle Verschattungsmuster, während in der postneonatalen Gruppe am häufigsten eine milchglasartige Trübung zu finden war. Dabei ist jedoch die große Anzahl an exogen allergischen Alveoliden (n = 11) zu berücksichtigen. Ein Mosaikmuster, welches durch das Nebeneinander von mehr oder minder getrübbten Arealen zustande kommt, war bei Patient 18 beschrieben worden. Irreversible Veränderungen, wie Bronchiektasien, waren nur in einem Fall (Patient 3) zu finden.

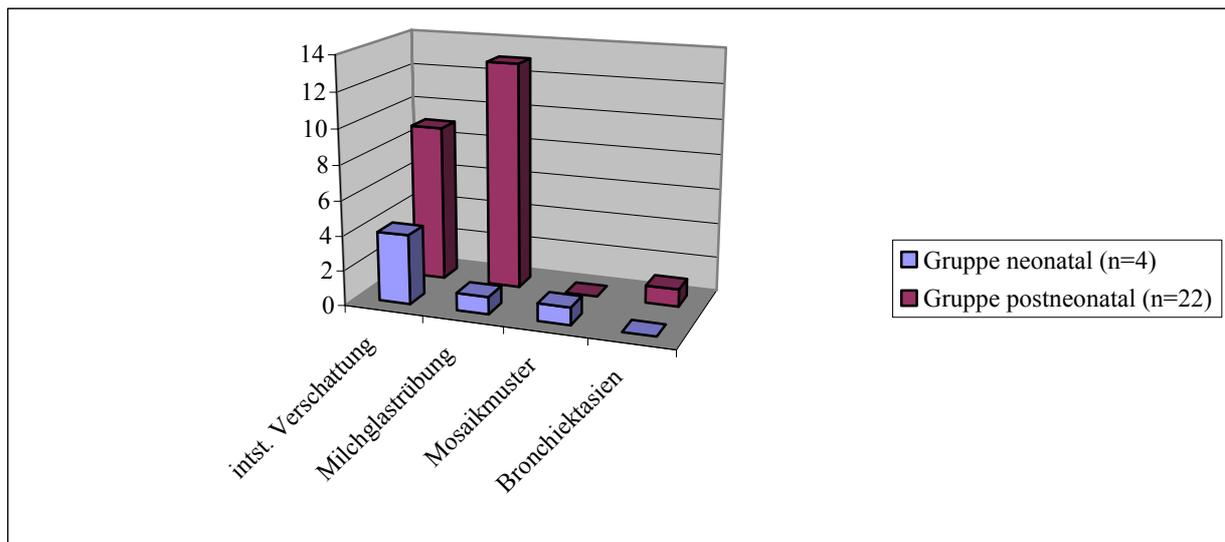


Abbildung 25: CT-Thorax Verschattungsmuster

Lungenfunktionsuntersuchung

Eine Lungenfunktionsmessung wurde bei 62% aller Fälle aus der postneonatalen Gruppe als diagnostisches Mittel zur Hilfe gezogen. Bei den bereits in der Neonatalperiode Erkrankten wurde in einem Fall eine Messung durchgeführt, Werte waren jedoch keine bekannt.

Tabelle 54: Lungenfunktionsparameter

Anzahl (n) = 16	Referenzwert	Einheit	Gruppe postneonatal (n = 16)			
			Mittelwert	erniedrigt	normal	n.b.
FEV ₁	100	% vom Soll	56,17	11	1	14
FVC	100	% vom Soll	49,48	13	0	13
MEF ₂₅	100	% vom Soll	93,51	7	5	14
DLCOcHb	100	% vom Soll	49,37	6	0	20
SaO ₂ in Ruhe	> 95	%	93,50	7	9	10
SaO ₂ nach Belastung		%	87,17	7	5	14
pO ₂ in Ruhe	78 - 105	mmHG	67,40	8	1	17
pO ₂ nach Belastung		mmHG	68,00	2	0	24
pCO ₂ in Ruhe	32 - 45	mmHG	37,55	4	6	16
pCO ₂ nach Belastung		mmHG	33,00	0	2	24

Tabelle 55: Einzelwerte Lungenfunktionsuntersuchung (Gruppe postneonatal)

FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen; FVC = forcierte Vitalkapazität;
 MEF₂₅ = maximal expiratorischer Flow bei 25% der VC; DLCOcHb = Diffusionskapazität (jeweils % vom Soll)
 SaO₂ = Sauerstoffsättigung unter Raumluft (%); BGA (meist kapillär): pO₂ = Sauerstoffpartialdruck (mmHg),
 pCO₂ = Kohlenstoffdioxidpartialdruck (mmHg)

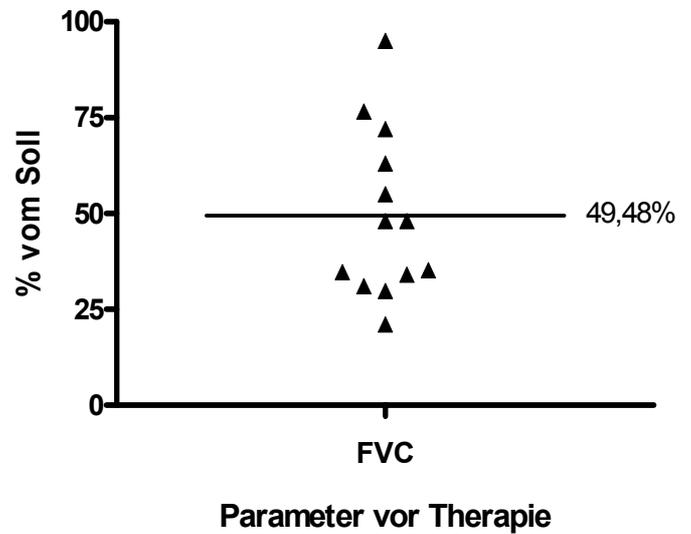
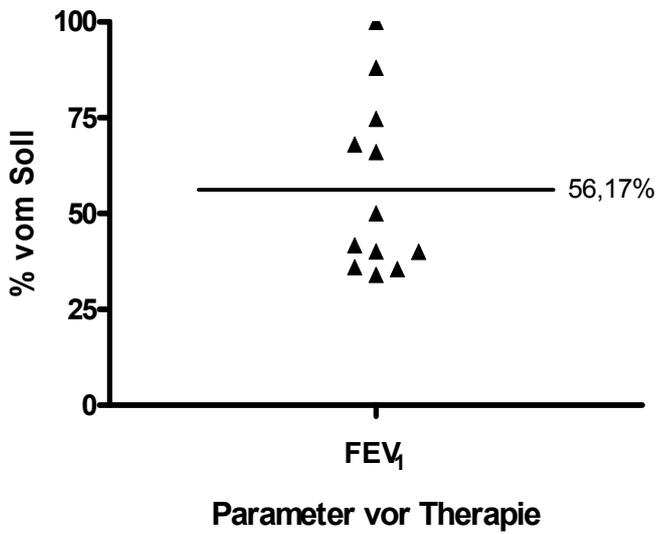
Abbildung 26 (links): Forciertes expiratorisches Volumen (FEV_1)

Abbildung 27 (rechts): Forcierte Vitalkapazität (FVC)

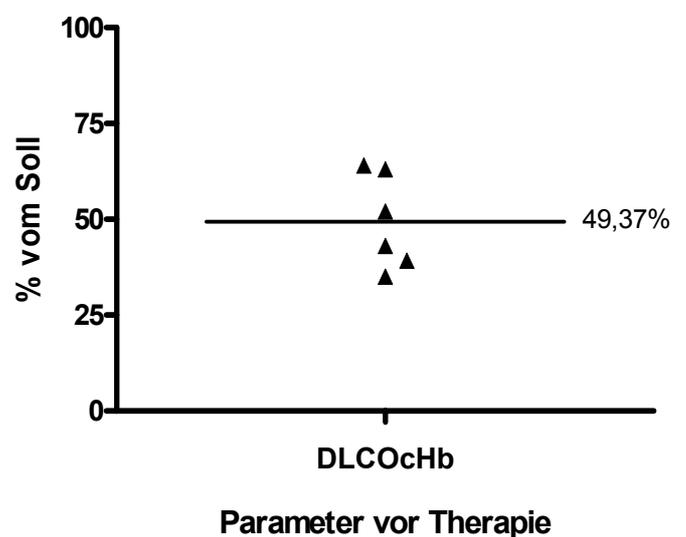
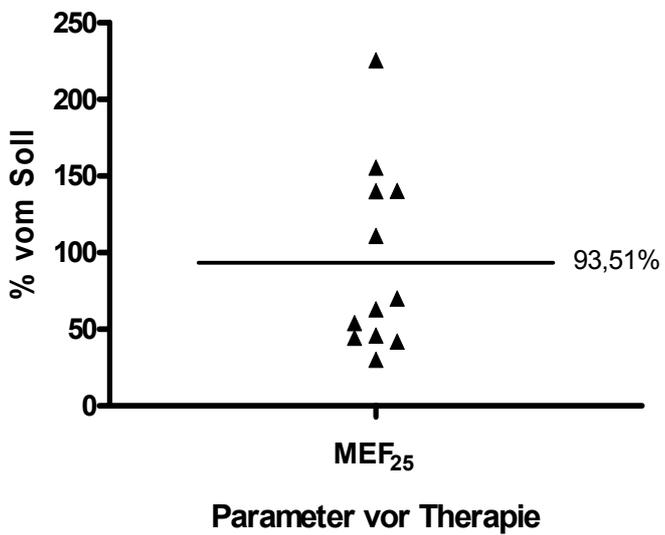
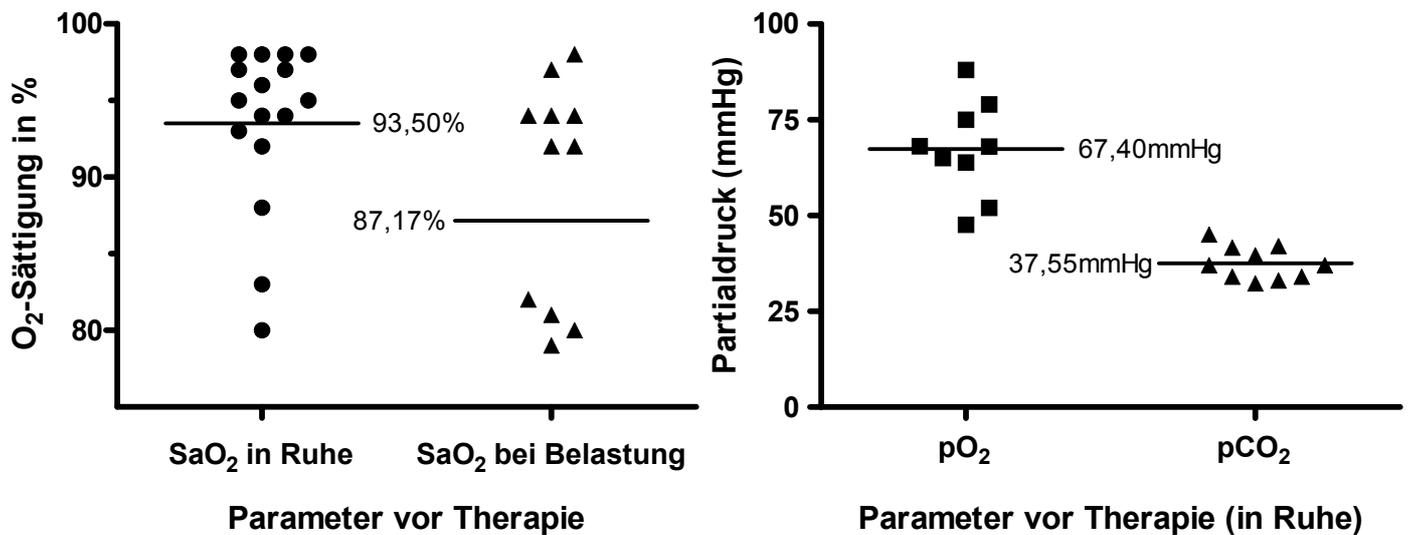
Abbildung 28 (links): Maximal expiratorischer Flow bei 25% der Vitalkapazität (MEF_{25})

Abbildung 29 (rechts): Diffusionskapazität (DLCOchb)

Abbildung 30 (links): Sauerstoffsättigungswerte (SaO₂)Abbildung 31 (rechts): Partialdrücke für Sauerstoff (O₂) und Kohlenstoffdioxid (CO₂)

Wie in Tabelle 54 und 55, sowie den Abbildungen 26-31 veranschaulicht, zeigte sich bei einer mittleren forcierten Vitalkapazität von 49,48% (21 - 95) eine deutlich restriktive Funktionsstörung. Aber auch eine obstruktive Komponente war bei einer Einsekundenkapazität von 56,17% (34 - 100) in fast allen Fällen enthalten. Die Diffusionskapazität als Parameter für eine Gasaustauschstörung wurde bei 6 Patienten bestimmt und war bei allen erniedrigt. Die Sauerstoffsättigungswerte lagen in Ruhe gemessen mit 93,50% im grenzwertigen Bereich, zwei Werte mit 80% und 83% jedoch deutlich darunter. Unter Belastung fielen bei fünf weiteren Patienten die Sättigungswerte unter die 90%-Marke. Die Partialdruckwerte sind wenig aussagekräftig, da selten die Angabe arteriell, kapillär oder venös gemacht wurde.

Immunologische Diagnostik

Patient 32 mit partiellem IgA-Mangel wurde aufgrund der genetischen Mutation in die Studie einbezogen. Ein HIV-Test wurde lediglich in 2 Fällen durchgeführt, die beide negativ waren.

Tabelle 56: Immunologische Defekte

Anzahl (n) = 36	Gruppe neonatal (n = 10)			Gruppe postneonatal (n = 26)		
	ja (n)	nein (n)	n.b. (n)	ja (n)	nein (n)	n.b. (n)
Immundefekt	0	2	8	1	17	8
HIV-positiv	0	1	9	0	1	25

Genetische Diagnostik

Genetische Sequenzierungen wurden relativ häufig veranlasst, vor allem bei den neonatal erkrankten Patienten, wie die Tabellen 57, 58 und 59 zeigen. In dieser Gruppe wurden dann auch bei 4 Patienten genetische Mutationen gefunden, wovon drei mit jeweils homozygoter Mutation (Patient 15, 19 und 31) noch im Neugeborenenalter verstarben. Bei Patient 20 liegen keine Informationen über den klinischen Verlauf oder die Art der SP-C-Mutation vor. In der Gruppe postneonatal Erkrankter wurde in zwei Fällen (Patient 13 und 32) eine heterozygote Mutation des ABCA3-Transporterproteins festgestellt. Patient 13, bei dem eine Neumutation nachgewiesen worden war, verstarb im Alter von 3,58 Jahren letztendlich nach respiratorischer Insuffizienz an Rechtsherzversagen, nachdem, wie bereits erwähnt, alle weiteren lebensverlängernden Maßnahmen beendet worden waren. Bei Patient 36 mit pulmonaler Alveolarproteinose wurden grenzwertige GM-CSF-Antikörpertiter gefunden, die jedoch noch keine adulte Form der PAP rechtfertigen und somit auch keine genetische Testung veranlasst wurde. Bei Patient 15 wurden eine heterozygote SP-C-Defizienz und eine homozygote ABCA3-Mutation nachgewiesen. Der Patient verstarb im Alter von 73 Tagen an respiratorischer Insuffizienz, die Frage nach einer Konsanguinität blieb unbeantwortet.

Tabelle 57: Genetische Diagnostik

Anzahl (n) = 36	Gruppe neonatal (n = 10)						Gruppe postneonatal (n = 26)					
	ja	nein	n.b.	positiv	negativ	n.b.	ja	nein	n.b.	positiv	negativ	n.b.
SP-B	6	2	2	1	5	0	3	6	17	0	3	0
SP-C	7	2	1	2	4	1	6	4	16	0	6	0
ABCA3	3	6	1	2	1	0	3	6	17	2	1	0
GM-CSF	0	8	2	-	-	-	1	8	17	0	1	0
GM-CSF (CD131)	0	8	2	-	-	-	0	8	18	-	-	-

ja = Sequenzierung vorhanden; nein = keine Sequenzierung vorhanden; n.b. = nicht bekannt

positiv = Genmutation vorhanden; negativ = keine Genmutation vorhanden; n.b. = Befund nicht bekannt

GM-CSF (CD 131) = GM-CSF Rezeptor β -chain (CD 131)

Insgesamt verstarben in der Gruppe neonatal Erkrankter 4 Patienten im Alter von durchschnittlich 5 Monaten, wobei jeweils zwei männlichen und weiblichen Geschlechts waren (Tabelle 58). In der postneonatalen Gruppe verstarb Patientin 13 im Alter von 43 Monaten (Tabelle 59), so dass das mittlere Mortalitätsalter bei insgesamt 12 Monaten lag.

13	iILD, DIP + ABCA3-M.	negativ	negativ	heterozyg.	n.b.	n.b.	Neumutation (Exon 5 + 26)	ja
14	EAA	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		nein
16	Pulmonale Häm siderose	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		n.b.
17	Alveolarproteinose	n.b.	negativ	n.b.	n.b.	n.b.		n.b.
21	PTI	n.b.	negativ	n.b.	n.b.	n.b.		nein
22	EAA	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		nein
24	iILD - NSIP	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		n.b.
25	iILD (SG+KK), Bronchiolitis	negativ	negativ	negativ	n.b.	n.b.		nein
26	EAA	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		nein
27	EAA	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		nein
28	EAA	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		nein
29	Pulmonale Häm siderose	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		nein
30	iILD	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.		n.b.
32	iILD bei ABCA3-M.	n.b.	negativ	heterozyg.	n.b.	n.b.	AS-Austausch Glu292Val (GAG292GTG)	nein
33	PTI + NEHI	negativ	negativ	n.b.	n.b.	n.b.		nein
36	Alveolarproteinose	n.b.	n.b.	n.b.	grenzwertig	n.b.	grenzwertig, kein H.a. adulte Form	nein

heterozyg. = heterozygote Mutation; homozyg. = homozygote Mutation; AS = Aminosäure; negativ = keine Mutation; n.b. = nicht bekannt

4.1.1.8 Therapie

Bei der medikamentösen Therapie lag der Schwerpunkt der neonatal Erkrankten auf der Gabe von Surfactant, während die postneonatal erkrankten Patienten am meisten von systemischen Steroiden profitierten. In den folgenden Tabellen sind die einzelnen Therapieschemata in der Übersicht, sowie die verschiedenen Therapieformen und -kombinationen aufgelistet.

Tabelle 60: Medikamentöse Therapie

Anzahl (n) = 36	Gruppe neonatal (n = 10)			Gruppe postneonatal (n = 26)		
	ja (n)	nein (n)	n.b. (n)	ja (n)	nein (n)	n.b. (n)
Immunsuppressiva	5	5	0	18	5	3
Inhalative Therapie	3	5	2	8	3	15
Surfactantgabe	8	1	1	0	10	16
GM-CSF Therapie	0	8	0	0	10	16

Tabelle 61: Glukokortikoide und inhalative Therapie

Anzahl (n) = 36	Gruppe neonatal (n=10)	Gruppe postneonatal (n=26)
Systemische Glukokortikoide	5	18
Prednison/ Decortin®	0	4
Prednisolon/ Decortin H®	3	12
Methylprednisolon	1	0
Dexamethason	1	0
Steroide allgemein	0	2
Inhalative Glukokortikoide	2	5
Budesonid/ Pulmicort®, Budiair®	2	3
Fluticason/ Flutide®	0	2
Sonstige inhalative Therapie	3	7
Salbutamol/ Sultanol®	1	4
Salmeterol/ Serevent®	1	0
Ipratropiumbromid/ Atrovent®	1	3
Kombinierte inhalative Therapie	0	2
Ipratropiumbromid + Fenoterol/ Berodual LS®	0	1
Fluticason + Salmeterol/ Viani mite®	0	1

Tabelle 62: Übersicht medikamentöse Therapie (Gruppe neonatal)

Pat.	Diagnose	IMS	Wirkstoff	i.A.	INH	Wirkstoff	Präparat	i.A.	SUR	Präparat	i.A.	GM CSF
1	ANS des RG ohne SSS	nein			nein				ja		ja	nein
2	iILD (SG+KK), IPF d. SG	ja	MP	n.b.	nein				ja		nein	nein
15	SP-C-Def. + ABCA3-M.	nein			nein				ja		ja	nein
18	ANS des RG ohne SSS	ja	D	ja	ja	B		ja	ja	CU	nein	nein
19	iILD (SG+KK), CPI+ABCA3-M.	ja	PL; CL	ja; nein	ja	SA+IP		nein; nein	ja	SU+CU	ja	nein
20	SP-C-Defizienz	ja	PL; AZ; HCL	ja; ja; ja	ja	B; SAE	PU; SE	n.b.	n.b.			n.b.
23	iILD (SG+KK)	ja	PL	ja	n.b.				nein			nein
31	PAP bei SP-B-Defizienz	nein			n.b.				ja		ja	nein
34	iILD (SG+KK)	nein			nein				ja	SU	ja	nein
35	ANS des RG ohne SSS	nein			nein				ja		nein	n.b.

Tabelle 63: Übersicht medikamentöse Therapie (Gruppe postneonatal)

Pat.	Diagnose	IMS	Wirkstoff	i.A.	INH	Wirkstoff	Präparat	i.A.	SUR	GM CSF
3	iILD (SG+KK)	nein			ja	IP+FE	BL	ja	nein	nein
4	iILD	ja	PL	ja	ja	B		nein	nein	nein
5	iILD (SG+KK)	nein			ja	B; FLC+SE; MO	BA; VM; SM	ja	n.b.	n.b.
6	EAA	ja	S	ja	nein				nein	nein
7	EAA	ja	PL	ja	nein				nein	nein
8	EAA	ja	PL	ja	n.b.				n.b.	n.b.
9	EAA	ja	PL	ja	ja	SA+IP		nein	nein	nein
10	EAA	ja	PL	ja	ja	FLC		n.b.	nein	nein
11	EAA	nein			nein				nein	nein
12	Sarkoidose	ja	PL	ja	ja	FLC; SA	FL	ja	nein	nein
13	iILD, DIP + ABCA3-M.	ja	P; HCL	nein; nein	n.b.				n.b.	n.b.

14	EAA	ja	PL	ja	n.b.			n.b.	n.b.
16	Pulmonale Häm siderose	n.b.			n.b.			n.b.	n.b.
17	Alveolarproteinose	n.b.			n.b.			n.b.	n.b.
21	PTI	nein			n.b.			nein	nein
22	EAA	ja	P	ja	n.b.			n.b.	n.b.
24	iILD - NSIP	ja	S	ja	n.b.			n.b.	n.b.
25	iILD (SG+KK), Bronchiolitis	ja	PL	ja	n.b.			n.b.	n.b.
26	EAA	ja	P	ja	n.b.			n.b.	n.b.
27	EAA	ja	PL	ja	n.b.			n.b.	n.b.
28	EAA	nein			n.b.			n.b.	n.b.
29	Pulmonale Häm siderose	ja	PL	ja	n.b.			n.b.	n.b.
30	iILD	n.b.			n.b.			n.b.	n.b.
32	iILD bei ABCA3-M.	ja	PL	n.b.	ja	B; SA+IP	PU; SU+AV	n.b.	n.b.
33	PTI + NEHI	ja	PL	n.b.	ja	SA+IP	SU+AV	n.b.	nein
36	Alveolarproteinose	ja	P	n.b.	n.b.			n.b.	n.b.

IMS = Immunsuppressiva; INH = inhalative Therapie; SUR = Surfactantgabe; Med. = Medikamente; i.A. = initiales Ansprechen

S = Steroide allgemein; P = Prednison, PL = Prednisolon, MP = Methylprednisolon, D = Dexamethason

CL = Chloroquin, HCL = Hydroxychloroquin; AZ = Azathioprin

B = Budesonid (Wirkstoff): BA = Budair®, PU = Pulmicort®, FLC = Fluticason (Wirkstoff): FL = Flutide®

SA = Salbutamol (Wirkstoff): SU = Sultanol®; SAE = Salmeterol (Wirkstoff): SE = Serevent®, FE = Fenoterol; IP = Ipratropiumbromid (Wirkstoff): AV = Atrovent®

BL = Berodual LS® (= Ipratropiumbromid + Fenoterol); VM = Viani mite® (= Fluticason + Salmeterol)

CU = Curosurf, SU = Survanta

MO = Montelukast (Wirkstoff): SM = Singulair mini®

Tabelle 64: Übersicht Glukokortikoide und inhalative Therapie (Gruppe neonatal)

Pat.	Diagnose	system. Glukok.	inh. Glukok.	sonstige inh. Th.
1	ANS des RG ohne SSS	-	-	-
2	iILD (SG+KK), IPF d. SG	+	-	-
15	SP-C-Def. + ABCA3-M.	-	-	-
18	ANS des RG ohne SSS	+	+	-
19	iILD (SG+KK), CPI+ABCA3-M.	+	-	+
20	SP-C-Defizienz	+	+	+
23	iILD (SG+KK)	+	-	-
31	PAP bei SP-B-Defizienz	-	-	-
34	iILD (SG+KK)	-	-	-
35	ANS des RG ohne SSS	-	-	-

Tabelle 65: Übersicht Glukokortikoide und inhalative Therapie (Gruppe postneonatal)

Pat.	Diagnose	system. Glukok.	inh. Glukok.	sonstige inh. Th.
3	iILD (SG+KK)	-	-	+
4	iILD	+	+	-
5	iILD (SG+KK)	-	+	+
6	EAA	+	-	-
7	EAA	+	-	-
8	EAA	+	-	-
9	EAA	+	-	+
10	EAA	+	+	-
11	EAA	-	-	-
12	Sarkoidose	+	+	+
13	iILD, DIP + ABCA3-M.	+	-	-
14	EAA	+	-	-
16	Pulmonale Häm siderose	-	-	-
17	Alveolarproteinose	-	-	-
21	PTI	-	-	-
22	EAA	+	-	-
24	iILD - NSIP	+	-	-
25	iILD (SG+KK), Bronchiolitis	+	-	-
26	EAA	+	-	-
27	EAA	+	-	-
28	EAA	-	-	-
29	Pulmonale Häm siderose	+	-	-
30	iILD	-	-	-
32	iILD bei ABCA3-M.	+	+	+
33	PTI + NEHI	+	-	+
36	Alveolarproteinose	+	-	-

system. / inh. Glukok. = systemische / inhalative Glukokortikoide; Th. = Therapie

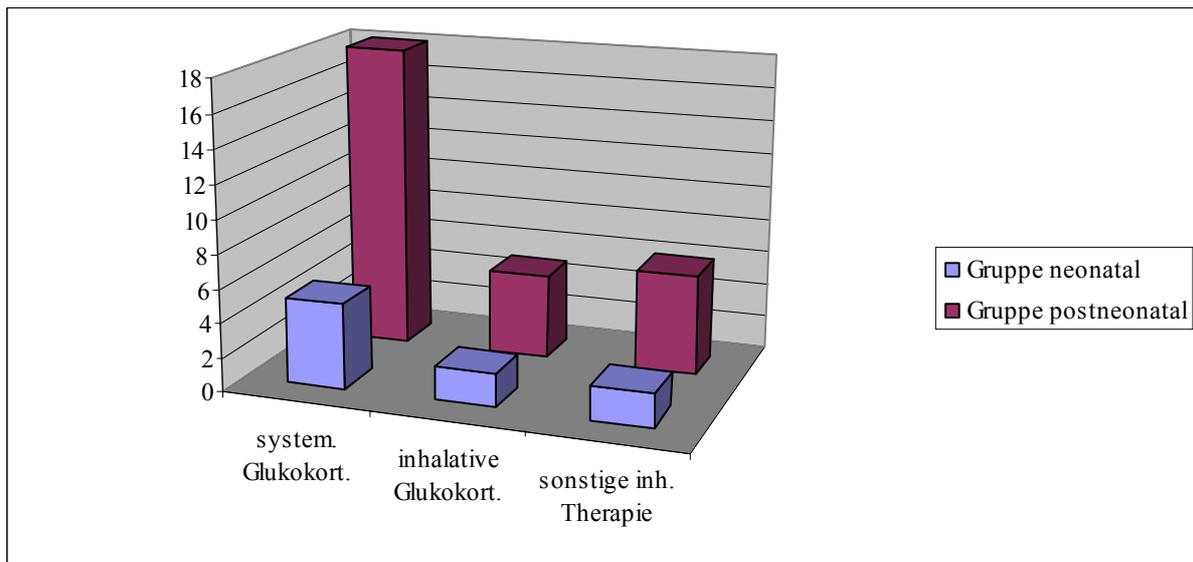


Abbildung 32: Glukokortikoide und inhalative Therapie

Immunsuppressiva kamen in der neonatalen Gruppe bei der Hälfte der Patienten zum Einsatz, vorwiegend Prednisolon, in zwei Fällen kombiniert mit Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin und Azathioprin. Ein initiales Ansprechen war mit Ausnahme des Chloroquins in fast allen Fällen vorhanden. Dagegen kam die inhalative Therapie bei drei Patienten im Verlauf zur Anwendung, wobei jedoch nur Budesonid bei Patient 18 initial Wirkung zeigte (siehe Tabelle 62). 80% der Neugeborenen benötigten die Gabe von Surfactant, wobei die initiale Ansprechrate 63% betrug. Das Präparat Curosurf allein schien bei Patient 18 keine Wirkung zu zeigen. Bei Patient 35 war wohl eine zweite Surfactantgabe erfolgreicher. In der postneonatalen Gruppe wurde der größte Teil (69%) mit systemischen Steroiden behandelt, mit einer sehr guten Ansprechrate von 78% (14/18). Nur Patient 13 zeigte kein initiales Ansprechen, bei den restlichen drei Patienten war keine Information vorhanden. In 31% der Fälle wurde eine inhalative Therapie versucht, die bei 60% ein initiales Ansprechen zeigte. Dabei kamen inhalative Glukokortikoide, langwirksame β -Sympathomimetika, häufig zusammen mit Anticholinergika sowie kombinierte Therapieformen zum Einsatz, wie in Tabelle 61 dargestellt. Eine GM-CSF-Therapie war in keinem der Fälle indiziert.

4.1.2 Prävalenzerhebung

4.1.2.1 Rücklaufquote

Tabelle 66: Rücklaufquote Prävalenzerhebung

Prävalenzmeldungen	2005	2006
angeschriebene Kliniken	433	403
Rückmeldungen gesamt	214	181
Rücklaufquote	49,4%	44,9%
Fallmeldungen gesamt	78	62
davon gültige ILD	61	42

Bei Erfassung der Krankheitshäufigkeit waren die Rückmeldungen mit 49,4% (2005) und 44,9% (2006), als auch die Fallzahlen von 78 (2005) und 62 (2006) in etwa vergleichbar, wie Tabelle 53 zeigt. Nach Abzug der Falsch-, Doppel- und ungültigen Inzidenzmeldungen, blieben als Grundlage für die Prävalenzberechnungen 61 bzw. 42 Meldungen für die Jahre 2005 bzw. 2006.

4.1.2.2 Prävalenzrate

Bei 14.573.000 Kindern im Alter von 0-17 Jahren im Jahr 2005⁶⁹, lässt sich eine Prävalenz von 0,42 pro 100.000 Kinder in Deutschland errechnen. Entsprechend ergibt dies bei 14.253.000 Kindern im Jahr 2006⁶⁹ eine Krankheitshäufigkeit von 0,29 pro 100.000.

Tabelle 67: Prävalenz (pro 100.000 Kinder)

Erkrankung	2005	2006
ANS des reifen NG ohne SSS	0,01	0,01
SP-B-Defizienz	0,00	0,00
PIG	0,00	0,00
PTI	0,00	0,01
SP-C-Defizienz	0,01	0,01
ILD unbekannter Ursache im NG-/ SG-Alter	0,02	0,03
Alveolarproteinosen	0,01	0,01
Pulmonale Häm siderose	0,02	0,04
Sarkoidose	0,04	0,02
Exogen allergische Alveolitis	0,13	0,05
Eosinophile Pneumonie	0,00	0,01
ILD unbekannter Ursache	0,07	0,05
ILD allgemein	0,42	0,29

4.1.2.3 Meldediagnosen

Auch bei Ermittlung der Prävalenz konnte die exogen allergische Alveolitis neben den interstitiellen Pneumonitiden unbekannter Ursache als häufigstes Krankheitsbild bestätigt werden (Tabelle 68). Aber auch die pulmonale Häm siderose und die Sarkoidose wurden als relativ häufige ILD registriert.

Tabelle 68: Gültige Prävalenzmeldungen laut Diagnosekriterien ESPED

Prävalenzmeldungen chronisch interstitielle Lungenerkrankungen	2005	2006
Atemnotsyndrom (ANS) des reifen NG	1	2
<i>durch Surfactantsystemstörung</i>	0	0
<i>ohne Surfactantsystemstörung</i>	1	2
Partielle Surfactant-Protein-B-Defizienz (SFTPB)	0	0
Pulmonale interstitielle Glykogenose (PIG)	0	0
Persistierende Tachypnoe des Säuglings (PTI)	0	2
Surfactant-Protein-C-Defizienz (SFTPC)	0	1
SP-C-Defizienz und ABCA3-Mutation	1	0
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache im Säuglings- und Kleinkindalter	3	4
<i>Chronische Pneumonitis des Säuglings (CPI)</i>	0	0
<i>CPI bei ABCA3-Mutation</i>	0	1
<i>follikuläre Bronchiolitis /Bronchiolitis</i>	0	0
<i>familiäre desquamative interstitielle Pneumonitis (fDIP)</i>	0	0
<i>idiopathische Lungenfibrose des Säuglings</i>	1	0
<i>Autoantikörper gegen Cardiolipin oder Phospholipide</i>	0	0
<i>nicht weiter klassifizierbar</i>	2	3
Alveolarproteinosen	1	1
<i>bei SP-B-Defizienz</i>	0	1
Pulmonale Häm siderose	3	6
Sarkoidose	6	3
Exogen allergische Alveolitis	19	7
Eosinophile Pneumonie	0	1
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache	10	7
<i>bei ABCA3-Mutation</i>	0	1
<i>lymphozytäre interstitielle Pneumonitis (LIP)</i>	0	0
<i>desquamative interstitielle Pneumonitis (DIP)</i>	0	1
<i>DIP bei ABCA3-Mutation</i>	1	0
<i>nicht-spezifisch interstitielle Pneumonitis (NSIP)</i>	2	1
<i>cryptogen organisierende Pneumonitis (COP/ BOOP)</i>	1	0
<i>Autoantikörper gegen Cardiolipin oder Phospholipide</i>	0	0
<i>nicht weiter klassifizierbar</i>	6	4
keine Angabe	17	7
Summe	61	42

Tabelle 69: Ungültige Prävalenzmeldungen laut Ausschlusskriterien ESPED

Kein Erfüllen der Diagnosekriterien (Tab. 10): keine ILD		
Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	3	3
Primäre ziliäre Dyskinesie (PCD)	1	0
Bronchitis obliterans	5	1
Langerhanssche Histiozytose	0	1
Lungenemphysem	0	1
Lipoidpneumonie	1	1
Jeune Syndrom (asphyxierende Thoraxdysplasie)	1	0
Chronisch eitrige Bronchitis	1	0
Chlamydia trachomatis Pneumonie	0	1
Churg-Strauss-Syndrom	0	2
Alveoläre Dysplasie	0	1
Wegener Granulomatose	0	2
Nitrofurantoin Lunge	0	1
Respiratorische Anpassungsstörung (wet-lung)	0	1
Kein Erfüllen der Diagnosekriterien: GSA < 37. SSW und postnataler Erkrankungsbeginn		
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache im Säuglings- und Kleinkindalter	3	0
<i>nicht-spezifisch interstitielle Pneumonitis (NSIP)</i>	1	0
<i>nicht weiter klassifizierbar</i>	2	0
Kein Erfüllen der Diagnosekriterien: Immundefekt, systemische oder onkologische Erkrankung		
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache	1	3
<i>cryptogen organisierende Pneumonitis (COP/ BOOP)</i>	1	0
<i>nicht weiter klassifizierbar</i>	0	3
Pulmonale Häm siderose	1	0
Sonderformen		
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache bei Plasminogenmangel	0	2
Summe	17	20

4.2 Exogen allergische Alveolitis

4.2.1 Rücklaufquote

Von den in beiden Studienjahren gemeldeten 11 Neuerkrankungen an EAA, konnten 10 Fragebögen mit ausführlicheren Informationen gewonnen werden. Diese wurden in das Projekt EAA miteinbezogen. Hinzu kamen noch Fälle, die über die Querschnittserhebung ermittelt werden konnten. So wurden von insgesamt 23 Fällen genauere Informationen, wie Arztbriefe, Lungenfunktionsuntersuchungen und radiologische Aufnahmen gesammelt.

Tabelle 70: Datensammlung

Pat.	Ort/ Klinik	Röntgen	CT	Lufu	klin. Angaben	Arztbriefe	EDTA
1	Gießen	ja	ja	ja	ja	ja	ja
2	Wangen i.A.	nein	nein	ja	ja	ja	nein
3	Hamburg	ja	n.v.	ja	ja	ja	ja
4	Lübeck	ja	ja	ja	ja	ja	nein
5	Detmold	ja	n.v.	ja	ja	ja	ja
6	Aalen	nein	ja	ja	ja	ja	ja
7	Schwäbisch Hall	ja	ja	ja	ja	ja	nein
8	Hannover	ja	ja	ja	ja	ja	nein
9	Mainz	ja	ja	ja	ja	ja	ja
10	Datteln	ja	ja	ja	ja	ja	nein
11	Datteln	ja	n.v.	ja	ja	ja	nein
12	Datteln	ja	n.v.	ja	ja	ja	nein
13	Kiel	ja	ja	ja	ja	ja	ja
14	Hagenow	ja	n.v.	nein	ja	ja	nein
15	München	ja	ja	ja	ja	ja	nein
16	München	ja	ja	ja	ja	ja	nein
17	München	ja	ja	ja	ja	ja	nein
18	Frankfurt	ja	ja	ja	ja	ja	nein
19	Rostock	ja	n.v.	ja	ja	ja	nein
20	Hannover	ja	ja	ja	ja	ja	nein
21	Worms	ja	ja	ja	ja	ja	ja
22	Aachen	ja	ja	ja	ja	ja	nein
23	München	ja	ja	ja	ja	ja	nein

ja = Information erhalten; nein = Information nicht erhalten; n.v. = Information nicht vorhanden

Lufu = Lungenfunktionsuntersuchung; CT = CT-Thorax; EDTA = EDTA-Blut

4.2.2 Inzidenz und Prävalenz

Die über ESPED gemeldeten 7 bzw. 4 Neuerkrankungen für die Jahre 2005⁶⁹ und 2006⁶⁹ entsprechen einer Inzidenzrate von 0,05 bzw. 0,03 pro 100.000 Kinder in Deutschland. Die Krankheitshäufigkeit konnte im ersten Jahr mit 19 Meldungen, im zweiten Jahr mit 7 Meldungen registriert werden, was einer Prävalenzrate von 0,13 bzw. 0,05 pro 100.000 Kinder entspricht.

Tabelle 71: Inzidenz und Prävalenz

	Jahr 2005	Jahr 2006	Einheit
ESPED Inzidenzmeldungen	7	4	Anzahl (n)
Inzidenzrate	0,05	0,03	pro 100.000 Kinder
ESPED Prävalenzmeldungen	19	7	Anzahl (n)
Prävalenzrate	0,13	0,05	pro 100.000 Kinder

4.2.3 Epidemiologie

Wie in Kapitel 4.2.1 beschrieben, zählen zum Patientenkollektiv EAA einerseits Neuerkrankungen aus den Jahren 2005 und 2006, andererseits auch Fälle aus der Prävalenzerhebung, die bereits vor Jahren erkrankt sind. Um das durchschnittliche Alter der Patienten zum Studienzeitpunkt zu erfassen, wurde das Bezugsdatum Dezember 2006 gewählt. So ergab sich ein mittlerer Altersdurchschnitt von 11,53 Jahren; der Zeitpunkt, an dem erstmals ein Arzt wegen der pulmonalen Symptomatik aufgesucht worden war, lag jedoch bereits bei 9,41 Jahren.

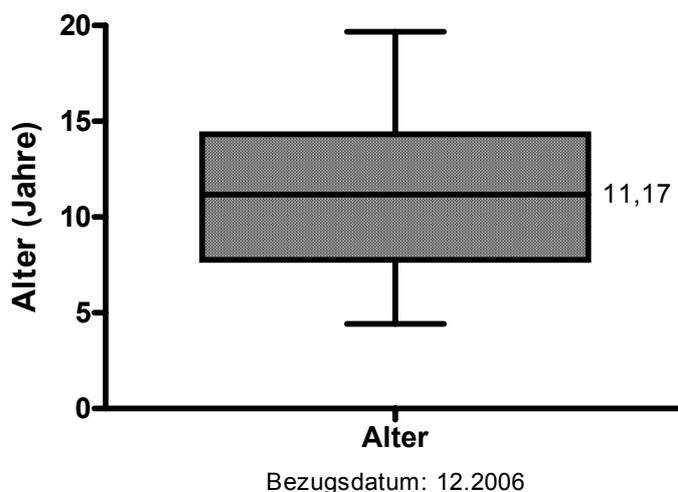


Abbildung 33: Alter

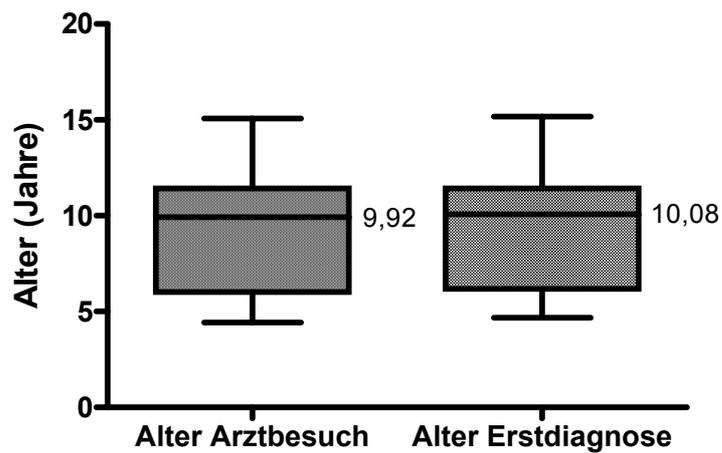


Abbildung 34: Vergleich Alter Arztbesuch und Erstdiagnose

Tabelle 72: Latenzzeit zwischen Arztbesuch und Erstdiagnose (Jahre)

Patient	Alter Arztbesuch	Alter Erstdiagnose	Latenzzeit (Jahre)	Latenzzeit (Monate)
1	5,67	5,67	0,00	0,00
2	10,58	10,58	0,00	0,00
3	14,25	14,50	0,25	3,00
4	5,92	6,00	0,08	0,96
5	11,58	11,58	0,00	0,00
6	8,00	8,08	0,08	0,96
7	13,42	13,50	0,08	0,96
8	10,25	10,50	0,25	3,00
9	6,00	6,17	0,17	2,04
10	7,83	8,00	0,17	2,04
11	8,75	8,75	0,00	0,00
12	10,58	10,75	0,17	2,04
13	11,42	11,42	0,00	0,00
14	4,92	4,92	0,00	0,00
15	5,17	5,25	0,08	0,96
16	9,92	10,08	0,16	1,92
17	9,33	9,42	0,09	1,08
18	9,25	9,42	0,17	2,04
19	12,50	12,58	0,08	0,96
20	15,08	15,17	0,09	1,08
21	11,33	11,33	0,00	0,00
22	4,42	4,67	0,25	3,00
23	10,33	10,50	0,17	2,04
Mittelwert	9,41	9,51	0,10	1,22

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose betrug 9,51 Jahre (Spannweite 4,67 - 15,17), nachdem eine diagnostische Latenzzeit von durchschnittlich 0,10 Jahren, d.h. ca. einem Monat seit dem ersten Arztbesuch bis zur definitiven Diagnosestellung vergangen war (siehe Tabelle 72 und Abbildung 34).

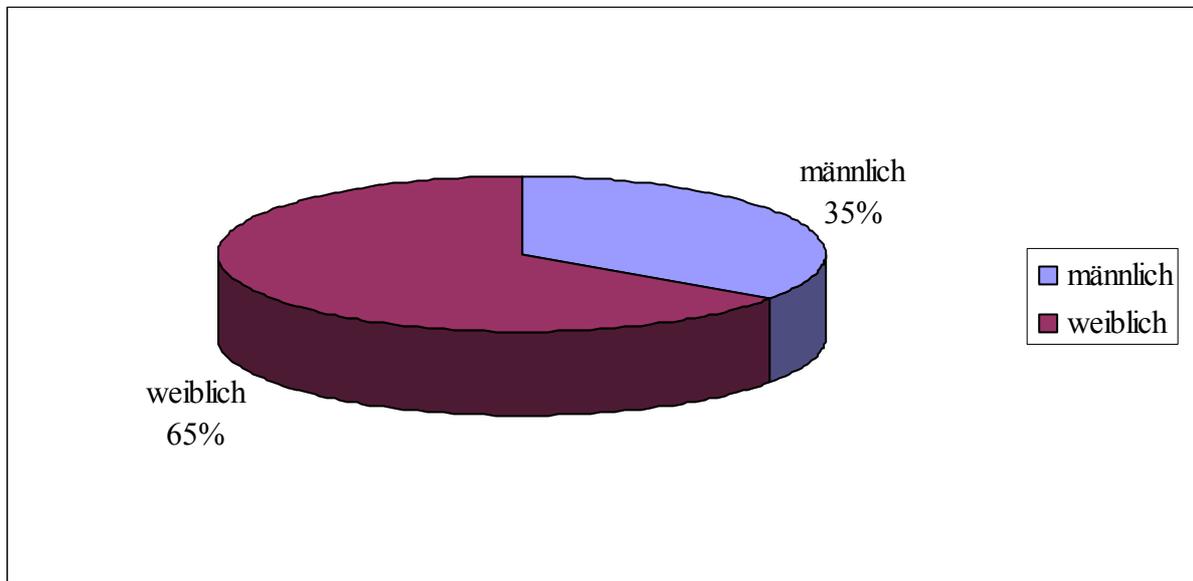


Abbildung 35: Geschlechterverteilung

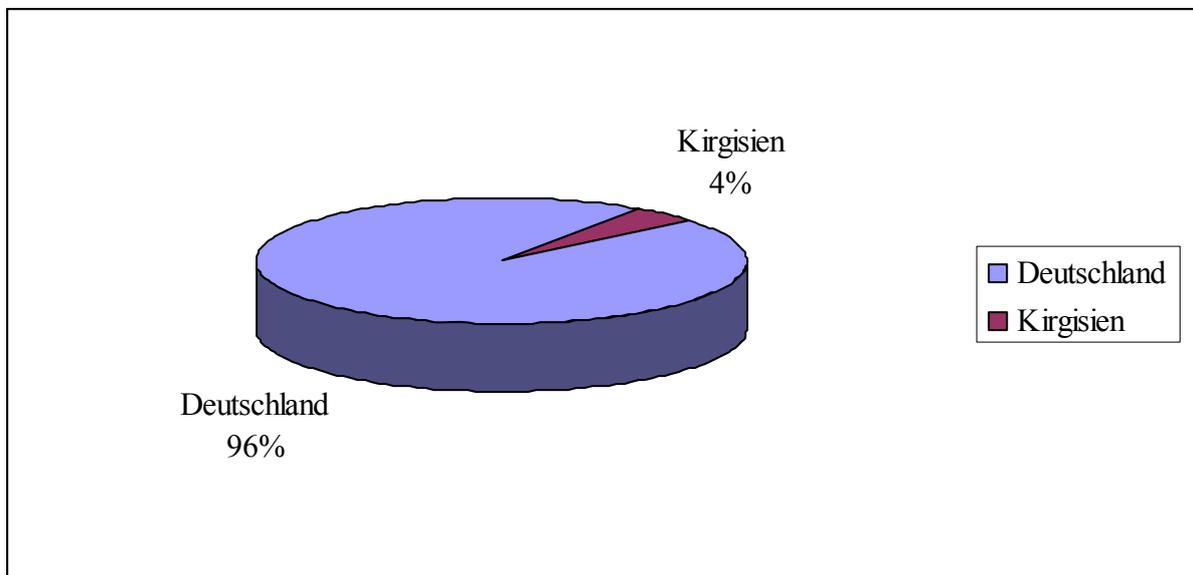


Abbildung 36: Herkunft

Der Mädchenanteil war mit 15 Fällen fast doppelt so hoch wie der Jungenanteil. Bis auf eine Ausnahme stammten alle Patienten bzw. deren Eltern aus Deutschland.

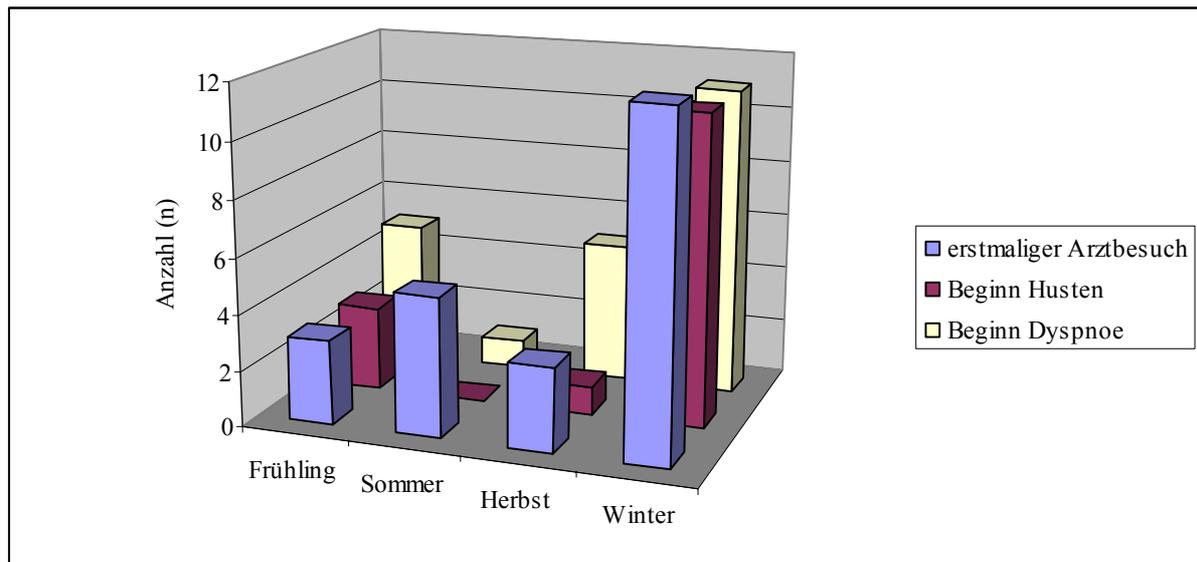


Abbildung 37: Saisonale Schwankungen der Krankheitsmanifestation (Zeitpunkt)

Auffällig war, dass die Symptomatik überdurchschnittlich häufig in den Wintermonaten Dezember bis Februar begann.

Konsanguinität lag laut Angaben der Ärzte in keinem Fall vor, so wurde auch die Frage nach verstorbenen Geschwistern bzw. betroffenen Familienangehörigen verneint.

Tabelle 73: Familienanamnese

Anzahl (n) = 23	ja (n)	nein (n)	nicht bekannt (n)
Konsanguinität	0	16	7
verstorbene Geschwister	0	18	5
weitere betroffene Familienangehörige	0	17	6

Tabelle 74: Familienanamnese: sonstige Erkrankungen

Familienanamnese	Anzahl (n) = 23
ein Elternteil Allergiker	5
beide Elternteile Allergiker	0
ein Elternteil CED oder MS	2
ein Elternteil CED und ein Elternteil Allergiker	1
Schwester Sotos-Syndrom und Zöliakie	1
Schwester atopisches Ekzem	1
kein Familienmitglied erkrankt	9
nicht bekannt	6

Allergiker = Pollinosis allergica, Asthma bronchiale, sonstige Allergien

CED = chronisch-entzündliche Darmerkrankungen; MS = Multiple Sklerose

Bei 19 Patienten wurden neben der Diagnose EAA weitere Diagnosen gestellt. Dabei lag in 10 Fällen eine weitere pulmonale bzw. in 4 Fällen eine weitere sonstige Diagnose vor, bei 5 Fällen jedoch sowohl eine weitere pulmonale, als auch sonstige Diagnose. Bei den pulmonalen Diagnosen war auffällig, dass 7 Patienten in der Vorgeschichte an einer Mykoplasmenpneumonie litten, in einem Fall (Pat. 16) ein serologisch auffälliger Titer nachzuweisen war, weshalb der Verdacht auf eine Mykoplasmenpneumonie geäußert wurde und in einem Fall der Titer grenzwertig war. Bei zwei Patienten (1 und 18) bestand initial klinisch und radiologisch der Verdacht auf eine Mykoplasmenpneumonie, weswegen eine antibiotische Therapie bis zum Erhalt der negativen Serologie begonnen wurde. Sonstige Diagnosen wurden keine gehäuft beobachtet, nur atopische Dermatitis, Zöliakie und Herzklappeninsuffizienz wurden bei jeweils 2 Patienten, Adipositas bei 3 Patienten diagnostiziert.

Tabelle 75: Weitere pulmonale und sonstige Diagnosen

Weitere pulmonale Diagnosen	Anzahl (n)
Z.n. Mykoplasmenpneumonie	7
V.a. Mykoplasmenpneumonie	1
EAA-Rezidiv	2
Hausstaubmilbenallergie	1
Asthma bronchiale	1
Pulmonale Hypertonie	1
Akute Tracheobronchitis	1
Fundoplicatio bei Reflux	1
Akute respiratorische Insuffizienz	1
Weitere sonstige Diagnosen	Anzahl (n)
Atopische Dermatitis	2
Adipositas	3
Zöliakie	2
Herzklappeninsuffizienz	2
Alopecia areata	1
Minderwuchs	1
Diabetes mellitus Typ I	1
Hyperthyreose	1
Sinusbradykardie	1
Leukämie	1
Vitiligo	1
Helicobacter-Eradikation	1
Infektion mit Giardia lamblia	1

Tabelle 76: Übersicht weitere Diagnosen

Pat.	Alter ED	Weitere pulmonale Diagnosen	Weitere sonstige Diagnosen
1	5,67	-	Atopisches Ekzem (ED 5,58y)
2	10,58	-	-
3	14,50	Hausstaubmilbenallergie	Diabetes mellitus Typ I (ED 4,00y), Hyperthyreose, Adipositas, Sinusbradykardie
4	6,00	Z.n. Mykoplasmenpneumonie (5,92y)	-
5	11,58	Asthma bronchiale (seit Jahren)	Atopische Dermatitis (seit Jahren), Adipositas
6	8,08	Pulmonale Hypertonie, Z.n. Mykoplasmenpneumonie (8,00y)	Trikuspidalinsuffizienz I-II° (nur initial)
7	13,50	-	Zöliakie (ED 13,42y), Minderwuchs (ED 5,50y), Pulmonalinsuffizienz, Z.n. Infektion mit Giardia lamblia (11,42y)
8	10,50	Z.n. Mykoplasmenpneumonie (10,17y), EAA-Rezidiv (10,67y)	-
9	6,17	-	-
10	8,00	Akute Tracheobronchitis (7,92y)	-
11	8,75	-	-
12	10,75	Z.n. Mykoplasmenpneumonie (10,58y), Z.n. Pneumonien	-
13	11,42	-	Adipositas (ED 16,42y)
14	4,92	-	V.a. fokale Epilepsie bei Z.n. NG-Krämpfen (0,00y), Leukämie (ED 6,00y)
15	5,25	Z.n. Chlamydienpneumonie (5,17y)	Alopecia areata, intermittierende Enuresis nocturna (ED 5,50y)
16	10,08	Z.n. Chlamydienpneumonie (9,92y), V.a. Mykoplasmenpneumonie (9,92y)	Vitiligo (ED 5,00y), Z.n. Helicobacter- Eradikationstherapie (9,00y), V.a. Zöliakie
17	9,42	Z.n. Mykoplasmenpneumonie (9,33y)	-
18	9,42	Z.n. Fundoplicatio wegen Reflux und Erbrechen (3,00y)	-
19	12,58	Z.n. Mykoplasmenpneumonie (12,50y)	-
20	15,17	EAA-Rezidiv (15,50y)	-
21	11,33	Akute respiratorische Insuffizienz	-
22	4,67	-	-
23	10,50	Z.n. Mykoplasmenpneumonie (10,33y)	-

Alter ED EAA = Alter bei Erstdiagnose EAA (Jahre); () = Alter bei Erkrankung/ ED; y = years = Jahre

Tabelle 77: Mykoplasmen-serologie und allgemeine Infektiologie vor Diagnosesicherung EAA

Pat.	Alter ED EAA	Diagnose/ Therapie initial bei Symptombeginn						Mykoplasmen-serologie					
		Alter ED	Diagnose	Therapie	Anspr.	Dauer	Art	Serologie	Titer	IgM	IgG	IgA	PCR
1	5,67		initial V.a. MP	Roxithromycin	n.b.		stat.	negativ					
2	10,58		-					n.b.					
3	14,50		-					negativ					
4	6,00	5,92	Z.n. MP	Clarithromycin	nein	14	amb	positiv	1:80				
5	11,58		-					n.b.					
6	8,08	8,00	Z.n. MP	Erythromycin	nein	14	stat./amb.	positiv		+	-	-	
7	13,50	13,42	initial V.a. Pneumonie	Ampicillin, Erythromycin i.v.; Doxycyclin p.o.	ja	6/10	stat./amb.	negativ					
8	10,50	10,17	Z.n. MP	Clarithromycin, Amoxicillin	nein	n.b.	amb.	positiv					
9	6,17		-					negativ					
10	8,00		-	initial Antibiose	nein			negativ					
11	8,75		-					n.b.					
12	10,75	10,58	Z.n. MP	Erythromycin	ja	7	stat.	stark pos.					
13	11,42	10,50	MP-Titer grenzwertig	-				grenzwertig			+		-
14	4,92		initial V.a. Infektion	Erythromycin	ja	10	stat.	negativ					

15	5,25		Z.n. CP	Clarithromycin p.o., Cefuroxim i.v.	nein	21/9	stat.	n.b.			
16	10,08	9,92	V.a. MP, Z.n. CP	Clarithromycin, Ampicillin	n.b.	n.b.	stat.	positiv	-	+	+
17	9,42	9,33	Z.n. MP	Azithromycin				positiv	+	+	
18	9,42		initial V.a. MP	Azithromycin	ja	5	amb.	negativ	-		
19	12,58	12,50	Z.n. MP	Clarithromycin	nein	14	stat./amb.	positiv			
20	15,17		-					n.b.			
21	11,33		V.a. Bronchopneumonie	Clarithromycin	nein	4	amb.	n.b.			
22	4,67		V.a. Pneumonie	Azithromycin, Cefuroxim	nein		amb.	negativ			neg.
23	10,50	10,33	Z.n. MP	Doxycyclin	nein	n.b.	stat./amb.	positiv	1:320	+	-

MP = Mykoplasmenpneumonie; CP = Chlamydienpneumonie; ED = Erstdiagnose

Anspr. = initiales Ansprechen; Dauer (Tage); stat. = stationär; amb. = ambulant

+ = positiv; - = negativ; n.b. = nicht bekannt

Bei 35% aller Patienten wurde eine positive Mykoplasmen-serologie nachgewiesen, im Durchschnitt 1,8 Monate, d.h. ca. 7 Wochen vor der Diagnosesicherung EAA. Bis auf eine Ausnahme wurden alle Patienten antibiotisch behandelt, wobei vorwiegend Makrolide, aber auch Tetracykline oder Aminopenicilline zum Einsatz kamen. Ein initiales Ansprechen war allerdings nur in einem Fall vorhanden. In den restlichen Fällen persistierte die Symptomatik, dominiert von Dyspnoe und Husten, so dass weiter gesucht und bald darauf die Diagnose EAA gestellt wurde.

4.2.4 Medizinische Vorgeschichte

Bei 16 Patienten waren Angaben zur Neonatalperiode bekannt. Das durchschnittliche Gestationsalter dieser Patienten betrug 39,75 SSW, wobei 15 als reife Neugeborene (vollendete 37. - Ende 41. SSW) das Licht der Welt erblickten und 1 Patient mit 36 vollendeten SSW als Frühgeborenes (< 37. vollendete SSW) galt. Klinische Auffälligkeiten im Sinne von Neugeborenenkrämpfen (Pat. 14) bzw. Hyperbilirubinämie (Pat. 20) zeigten von diesen 16 Patienten nur zwei Neugeborene, die jedoch beide reif geboren waren. Eine postpartale Beatmung konnte von 19 Ansprechpartnern verneint werden, bei den restlichen 4 Fällen war dazu nichts bekannt, wie in Tabelle 78 vermerkt ist.

Tabelle 78: Anamnese Neonatalperiode

Anzahl (n) = 23	ja (n)	nein (n)	nicht bekannt (n)
Reifes Gestationsalter (≥ 37 . SSW)	15	1	7
Klinische Auffälligkeiten neonatal	2	14	7
Postpartale Beatmung	0	19	4

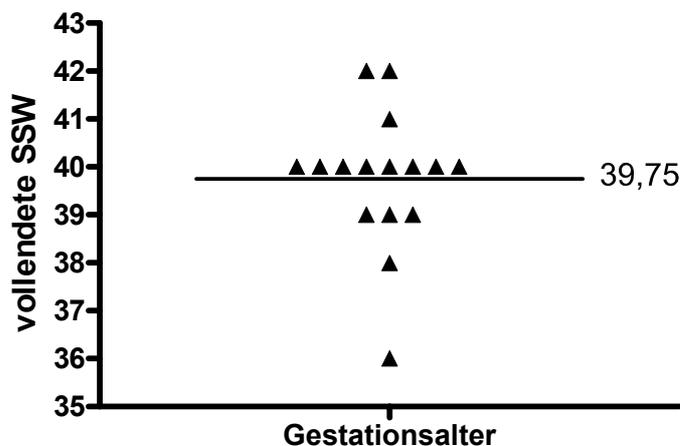


Abbildung 38: Gestationsalter

An einer Pneumonie litten insgesamt 5 Patienten, wobei Patient 12 deswegen zweimal stationär aufgenommen werden musste. Radiologisch gesichert war die Pneumonie nur in drei Fällen. Von einer intermittierenden oder chronischen Bronchitis war bei 2 Patienten die Rede. Die Dauer betrug hier beim ersten Patienten, der nur eine einmalige Episode aufweisen konnte, einen Monat, beim zweiten Patienten, der bereits zwei Bronchitiden durchgemacht hatte, insgesamt vier Monate. Bei Patient 5 wurde zum gleichen Zeitpunkt, als die Diagnose EAA gesichert wurde, auch die Diagnose Asthma bronchiale gestellt. Die Gedeihstörung war bei

Patient 7 auf einen Minderwuchs seit dem 5 ½. Lebensjahr zurückzuführen, der somit 8 Jahre vor dem Auftreten der EAA diagnostiziert wurde.

Tabelle 79: Medizinische Vorgeschichte

Anzahl (n) = 23	ja (n)	nein (n)	nicht bekannt (n)
Infekte der oberen Luftwege	8	3	12
Otitis media	2	12	9
Pneumonie	5	11	7
Bronchitis	2	13	8
Asthma bronchiale	1	13	9
Gedeihstörung	4	15	4

Tabelle 80: Medizinische Vorgeschichte Übersicht

Pat.	IDOL (n)	Otitis m.	Pneumonie (n)	Bronchitis (n)	Asthma br.	Gedeihst.
1	n.b.	-	-	-	-	-
2	+ 1	-	-	+ 1	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	+ 2-3	-	+ 1	+ 2	-	-
5	+ 4-5	-	-	-	+	-
6	+ 3-4	-	+	-	-	-
7	n.b.	-	-	-	-	+
8	n.b.	-	+ 1	-	-	-
9	n.b.	n.b.	-	-	-	-
10	-	n.b.	-	-	-	-
11	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	-
12	+	+	+ 2	n.b.	n.b.	-
13	+	-	-	-	-	-
14	+	+	n.b.	n.b.	n.b.	+
15	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
16	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
17	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	-
18	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
19	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+
20	n.b.	-	-	-	-	+
21	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
22	-	-	+ 1	-	-	-
23	+ 1	-	-	-	-	-

IDOL = Infekte der oberen Luftwege (in den letzten 12 Monaten); Otitis m. = Otitis media

Asthma br. = Asthma bronchiale; Gedeihst. = Gedeihstörung; (n) = Anzahl

4.2.5 Symptomatik

Nach der klassischen Einteilung dominierte die subakute Verlaufsform bei der Mehrzahl der Patienten. In Tabelle 81 wurden die Krankheitsverläufe aufgrund klinischer, radiologischer und histopathologischer Befunde (laut Tabelle 8) zugeordnet, wobei auch Übergangsformen gewählt wurden.

Tabelle 81: Einteilung der Verläufe nach Klinik, HRCT-Befund und Histopathologie

Pat.	Klinik			HRCT-Befund			Histopathologie			Einteilung
	akut	subakut	chron.	akut	subakut	chron.	akut	subakut	chron.	
1	+	++		+	++			n.v.		subakut
2	+	++			++			n.v.		subakut
3		++			n.v.			n.v.		subakut
4		+	++		++			n.v.		subakut-chron.
5		++	+		n.v.			n.v.		subakut
6		++	+		++			n.v.		subakut
7		++			++			++		subakut
8		++			++			++	+	subakut
9		++			++			++	+	subakut
10		+	++	+	++			n.v.		subakut-chron.
11	+	++			n.v.			n.v.		subakut
12		++	+		n.v.			n.v.		subakut
13		++			++			n.v.		subakut
14	+	++			n.v.			n.v.		subakut
15		++			++	+		+	++	subakut-chron.
16		++			++	+		++	+	subakut
17		++			++			n.v.		subakut
18	+	++			++			++		subakut
19		++	+		n.v.			n.v.		subakut
20	++		+		++			n.v.		akut-subakut
21	++	+			++			n.v.		akut-subakut
22	+	++			++			n.v.		subakut
23	+	++			++			n.v.		subakut

Neben Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Inappetenz und Belastungsschwäche war die Dyspnoe mit 96% das häufigste Zeichen (siehe Tabelle 82) und machte sich im durchschnittlichen Alter von 9,36 Jahren bemerkbar, d.h. im Mittel 9 Wochen vor Diagnosestellung. Chronischer Husten (65%) als zweithäufigstes Symptom begann im Durchschnitt mit 12 Wochen vor Erstdiagnose drei Wochen früher als die Dyspnoe. Die mittlere Dauer betrug 2,55

Monate, was 10 Wochen entspricht, wobei dieser bei Patienten mit akut-subakutem bzw. rezidivierendem Verlauf episodisch auftrat.

Tabelle 82: Symptomatik

Anzahl (n) = 23	ja (n)	nein (n)	nicht bekannt (n)
Chronischer Husten	15	7	1
Gewichtsverlust	13	9	1
Tachypnoe	13	9	1
Dyspnoe	22	1	0
Sauerstoffbedarf Ruhe	8	1	14
Sauerstoffbedarf Belastung	8	0	15
Respiratorische Insuffizienz	0	23	0

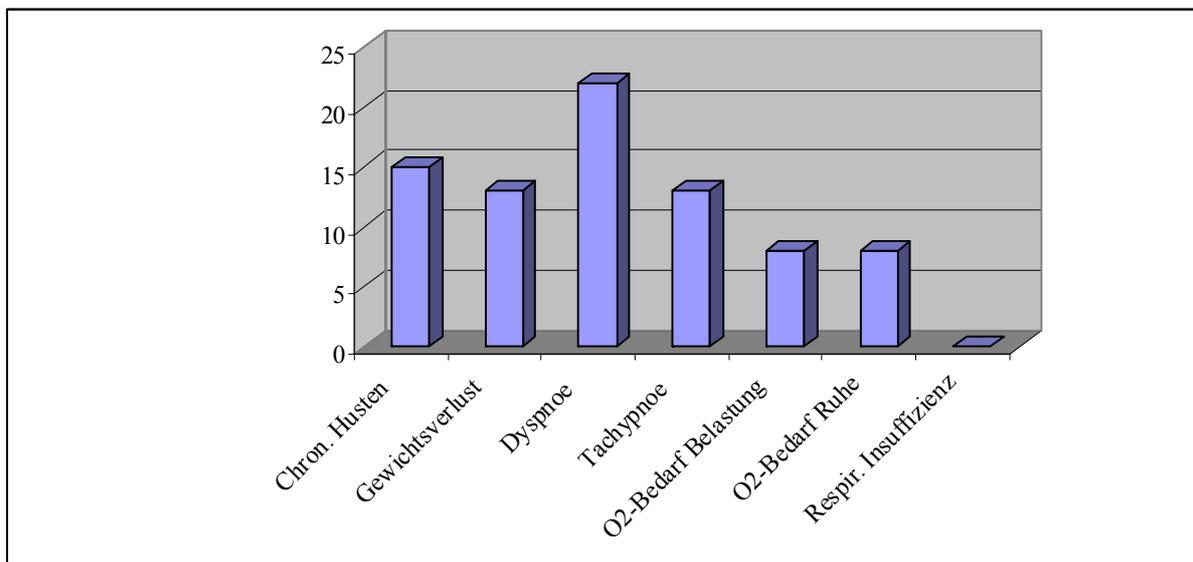


Abbildung 39: Symptomatik

Während Tabelle 83 einen Überblick über die gesamte Symptomatik gibt, vergleichen Tabelle 84 und Abbildung 40 die Latenzzeiten von Husten und Dyspnoe, von Beginn der jeweiligen Symptomatik bis zur definitiven Diagnosestellung. Weitere wichtige Symptome waren mit jeweils 57% Tachypnoe, mit einer durchschnittlichen Atemfrequenz von 40,6/min und Gewichtsverlust, der sich größtenteils auf die diagnostische Latenzzeit von 6 Wochen bezog und durchschnittlich 735,23 g pro Woche, d.h. 3 kg pro Monat betrug. Sauerstoffbedarf hatten nur 35% der Patienten, im Durchschnitt 1,88 l/min in Ruhe und 2,5 l/min unter Belastung. Eine respiratorische Insuffizienz mit Beatmungspflichtigkeit wurde von allen Ärzten verneint.

Tabelle 83: Übersicht Symptomatik

Pat.	Chron. Husten	Gewicht↓ (g/Woche)	Dyspnoe	Tachypnoe	O ₂ -Bedarf Belastung (l/min)	O ₂ -Bedarf Ruhe (l/min)	Resp. Insuff.
1	-	-	+	+	n.b.	n.b.	-
2	-	-	+	-	n.b.	n.b.	-
3	+	+ 833	+	+	n.b.	n.b.	-
4	+	+ 100	+	+	+ 3	+ 1-3	-
5	+	+ 1000	+	+	+ 2	+ 2	-
6	+	+ 1000	+	+	+	+ 2	-
7	+	+ 375	+	+	+	+ 0,5-2	-
8	+	-	+	+	n.b.	-	-
9	+	+ 125	+	+	n.b.	n.b.	-
10	+	+ 1125	+	+	n.b.	n.b.	-
11	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.	-
12	+	+ 125	+	-	n.b.	n.b.	-
13	-	-	+	+	n.b.	n.b.	-
14	+	-	+	-	+ 3	+ 3	-
15	+	-	+	+	+	+ 0,5-2	-
16	+	+ 625	+	-	n.b.	n.b.	-
17	-	+ 750	+	-	n.b.	n.b.	-
18	-	-	+	-	n.b.	n.b.	-
19	+	+ 1250	+	+	n.b.	n.b.	-
20	+	-	+	-	n.b.	n.b.	-
21	-	+ 1000	+	+	+ 4	+ 3	-
22	+	-	+	-	n.b.	n.b.	-
23	-	+ 1250	+	-	+	+ 2	-

Chron. Husten (Dauer > 8 Wochen); Gewicht↓ = Gewichtsverlust; Tachypnoe = Atemfrequenz > 30/min, NG > 50/min (Ruhe); resp. Insuff. = respiratorische Insuffizienz

Tabelle 84: Alter und Latenzzeit von Husten und Dyspnoe (Jahre)

Pat.	Beginn Husten	Beginn Dyspnoe	Alter ED	Latenzzeit Husten	Latenzzeit Dyspnoe
1		5,58	5,67		0,09
2		10,50	10,58		0,08
3	14,25	14,25	14,50	0,25	0,25
4	5,75	5,75	6,00	0,25	1,08
5	11,50	11,50	11,58	0,08	0,08
6	8,00	8,00	8,08	0,08	0,08
7	13,17	13,17	13,50	0,33	0,33
8	10,17	10,17	10,50	0,33	0,33
9	5,83	6,00	6,17	0,34	0,17
10	7,83	7,83	8,00	0,17	0,17
11			8,75		
12	10,50	10,67	10,75	0,25	0,08
13		11,25	11,42		0,17
14	4,92	4,92	4,92	0,00	0,00
15	5,00	5,00	5,25	0,25	0,25
16	9,83	9,83	10,08	0,25	0,25
17		9,25	9,42		0,17
18		9,25	9,42		0,17
19	12,42	12,50	12,58	0,16	0,08
20	14,50	14,50	15,17	0,67	0,67
21		11,25	11,33		0,08
22	4,42	4,42	4,67	0,25	0,25
23		10,33	10,50		0,17
Mittel	9,21	9,36	9,51	0,24	0,19
Mittelwert (Wochen)				11,52	9,12

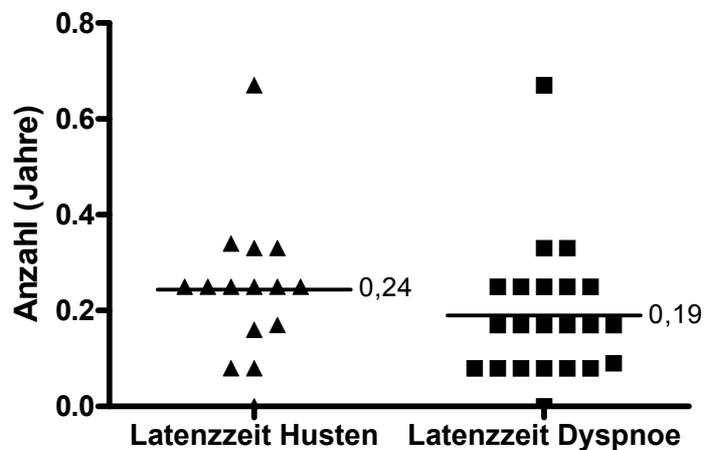


Abbildung 40: Vergleich Latenzzeit Husten und Dyspnoe

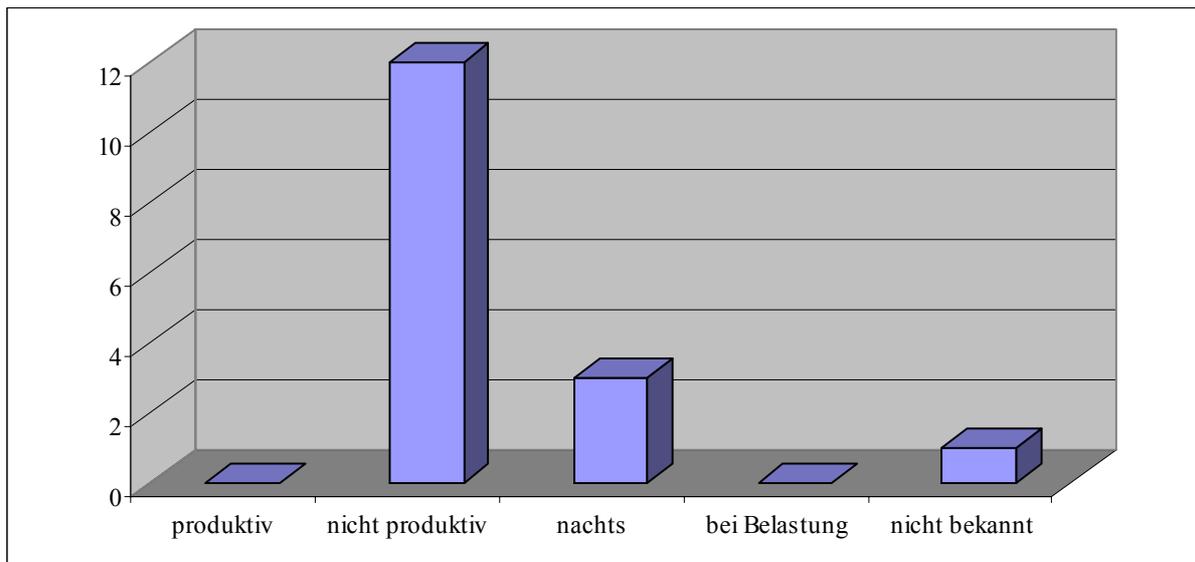


Abbildung 41: Art des Hustens

Der Husten war größtenteils trockener, nicht produktiver Art (n=12), trat in wenigen Fällen (n=3) verstärkt nachts auf und äußerte sich bei 3 Patienten im Verlauf auch produktiver.

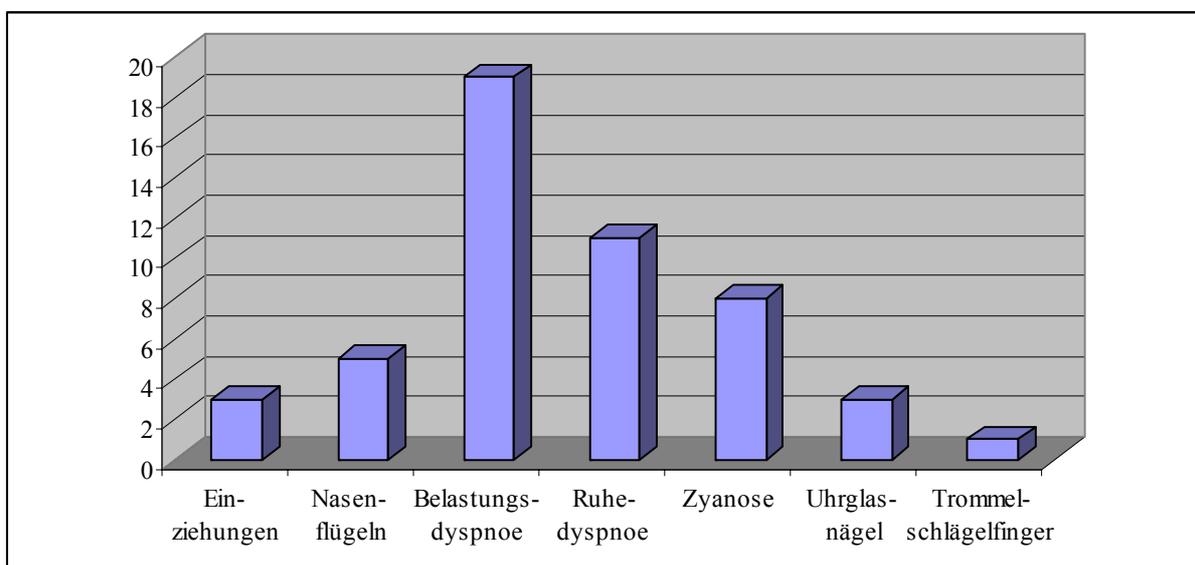


Abbildung 42: Anzeichen von Dyspnoe

Fast alle Kinder (86%) waren unter Belastung kurzatmig, die Hälfte bereits im Ruhezustand. Auch chronische Dyspnoezeichen, wie Uhrglasnägel oder Trommelschlägelfinger waren in wenigen Fällen vorhanden. Bei Erstvorstellung waren bei jedem Patienten im Durchschnitt zwei Anzeichen von Dyspnoe aufgefallen.

Tabelle 85: Übersicht Anzeichen von Dyspnoe

Pat.	Dyspnoe	Ein- ziehungen	Nasen- flügeln	Belastungs- dyspnoe	Ruhe- dyspnoe	Zyanose	Uhrglas- nägel	Trommel- schlägelfinger
1	ja			+	+			
2	ja			+	+			
3	ja		+	+	+			
4	ja	+		+		+	+	+
5	ja		+	+		+		
6	ja			+				
7	ja	+	+		+	+		
8	ja			+				
9	ja			+	+	+		
10	ja			+			+	
11	nein							
12	ja			+		+		
13	ja		+	+	+	+		
14	ja			+				
15	ja			+	+			
16	ja		+	+				
17	ja			+				
18	ja				+			
19	ja			+	+			
20	ja						+	
21	ja	+		+	+			
22	ja			+		+		
23	ja			+	+	+		

Auskultatorisch wurden initial bei erstmaligem Arztbesuch in 12 Fällen auffällige Befunde, im Verlauf von 1-2 Monaten immer noch in 9 Fällen pathologische Befunde wie feinblasige bzw. trockene Rasselgeräusche und/oder Knistern geschildert.

Tabelle 86: Auskultationsbefund

Anzahl (n) = 23	pathologisch (n)	unauffällig (n)	nicht bekannt (n)
initial	12	9	2
im Verlauf	9	7	7

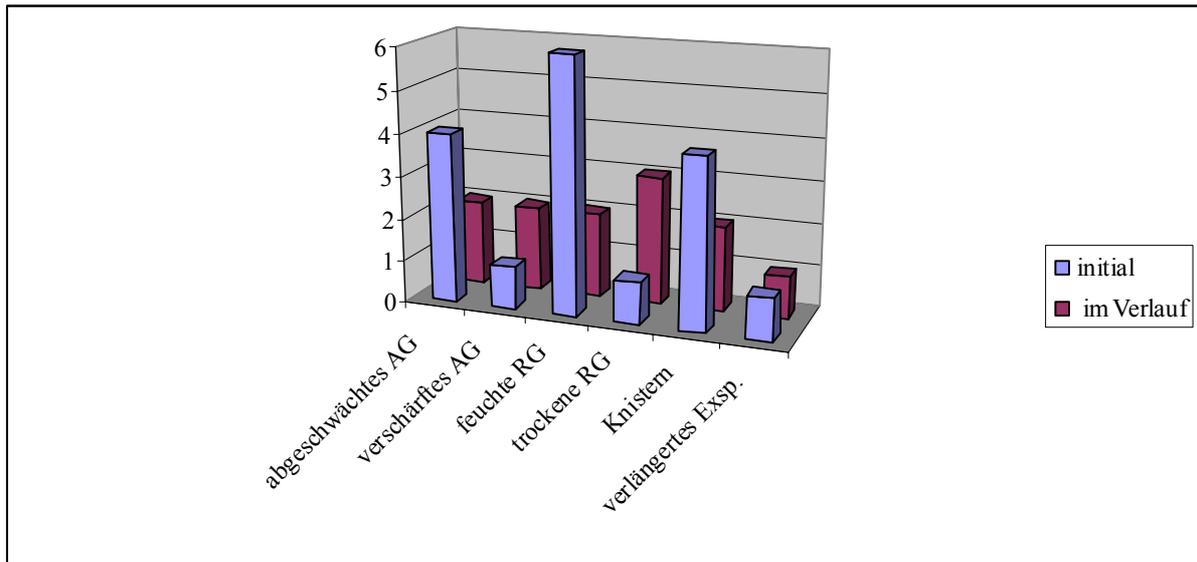


Abbildung 43: Pathologische Auskultationsbefunde

Dabei ist jedoch aus Abbildung 43 ersichtlich, dass initial eher feuchte Rasselgeräusche und ein abgeschwächtes Atemgeräusch dominierend waren, während im Follow-up nach 1-2 Monaten trockene Rasselgeräusche und auch verschärfte Atemgeräusche im Vordergrund standen.

4.2.6 Diagnostik

Die Diagnosesicherung der EAA erfolgte fast immer aufgrund von Präzipitinen, Lungenfunktionsuntersuchung, Bronchoalveolärer Lavage und CT-Aufnahmen des Thorax.

Tabelle 87: Durchgeführte Diagnostik

Anzahl (n) = 23	ja, durchgeführt (n)	nein (n)	nicht bekannt (n)
Präzipitierende tierische AK	22	0	1
Präzipitierende mikrobielle AK	23	0	0
BAL	18	5	0
Lungenfunktionsuntersuchung	23	0	0
CT-Thorax	17	6	0
Lungenbiopsie	6	17	0

Tabelle 88: Übersicht durchgeführte Diagnostik

Pat.	Präz. tier. AK↑	Präz. mikrob. AK↑	BAL	Lufu	CT-Thorax	LB
1	ja	ja	nein	ja	ja	nein
2	ja	nein	ja	ja	ja	nein
3	ja	nein	ja	ja	nein	nein
4	ja	nein	ja	ja	ja	nein
5	ja	nein	ja	ja	nein	nein
6	ja	ja	ja	ja	ja	nein
7	nein	ja	ja	ja	ja	ja
8	ja	ja	ja	ja	ja	ja
9	ja	ja	ja	ja	ja	ja
10	ja	ja	ja	ja	ja	nein
11	ja	ja	ja	ja	nein	nein
12	ja	ja	ja	ja	nein	nein
13	ja	nein	ja	ja	ja	nein
14	n.b.	nein	nein	ja	nein	nein
15	ja	ja	nein	ja	ja	ja
16	ja	ja	ja	ja	ja	ja
17	ja	ja	ja	ja	ja	nein
18	ja	ja	ja	ja	ja	ja
19	ja	nein	nein	ja	nein	nein
20	ja	ja	ja	ja	ja	nein
21	nein	ja	nein	ja	ja	nein
22	ja	ja	ja	ja	ja	nein
23	ja	nein	ja	ja	ja	nein

Präz. tier./ mikrob. AK↑ = präzipitierende tierische/ mikrobielle Antikörper erhöht
 BAL = Bronchoalveoläre Lavage; Lufu = Lungenfunktionsuntersuchung;
 CT-Thorax = Computertomographie des Thorax; LB = Lungenbiopsie

Laborchemische Parameter

Die folgenden laborchemischen Parameter wurden u.a. bestimmt, um differentialdiagnostisch weitere chronisch interstitielle Lungenerkrankungen auszuschließen bzw. Assoziationen zu anderen ILD und autoimmunologischen Erkrankungen zu finden.

Tabelle 89: Laborchemische Parameter

Anzahl (n) = 23	Referenzwert	ja, erhöht (n)	nein (n)	nicht bekannt (n)
ACE im Serum↑	> 120 U/l	0	13	10
LDH im Serum↑	> 350 U/l	6	7	10
<u>Antikörper</u>				
Cardiolipin↑		3	2	18
β ₂ -Glykoprotein↑		1	3	19
ANA↑		4	7	12
cANCA↑		1	7	15
GBM↑		2	3	18

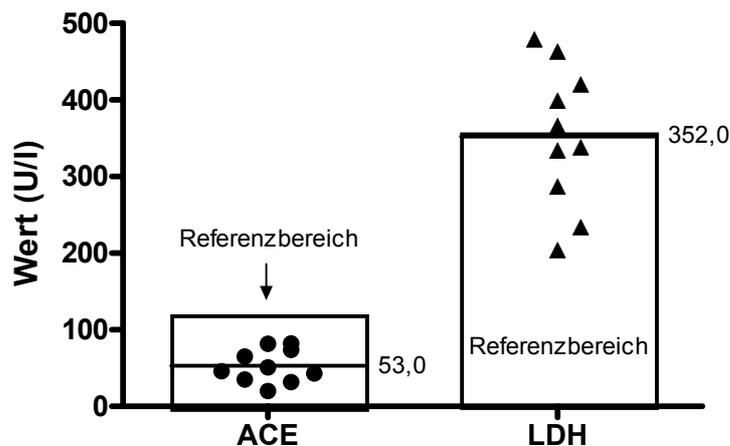


Abbildung 44: Laborwerte ACE und LDH

In 6 Fällen konnte eine erhöhte, in 2 Fällen eine grenzwertige LDH festgestellt werden. Per Definitionem galt ein Wert >350 U/l als auffällig, wobei der durchschnittliche Wert dieser 6 Patienten mit 425,4 U/l im leicht erhöhten Bereich lag. Das Angiotensin-Converting-Enzym ACE wurde von uns ab 120 U/l als erhöht bezeichnet, was bei keinem Patienten der Fall war. Allerdings wurde der Normalbereich altersabhängig auch mit 8-52 U/l angegeben, wonach dann zwei Patienten (4 und 11) mit Werten von 82,0 und 82,1 U/l einen erhöhten Wert aufweisen würden.

Tabelle 90: Übersicht laborchemische Parameter

Pat.	ACE i.S.↑ (U/l)	LDH i.S.↑ (U/l)	CL↑ IgG/IgM (G/MPL-U/ml)	β ₂ -GP↑ IgG/IgM (U/ml)	ANA↑ (Titer)	cANCA↑ (U/ml)	GBM↑ (U/ml)
1	- 46	- 334	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	-	-	n.b.
3	- 51	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
4	- 82,1	-	-	-	-	-	-
5	n.b.	+	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
6	-	+ 420	n.b.	n.b.	-	-	+ 248
7	n.b.	+ 399	n.b.	n.b.	-	-	n.b.
8	-	- 338	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
9	- 43	+ 366	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.
10	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
11	- 82	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
12	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
13	- 35	-	-	-	-	-	-
14	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
15	n.b.	n.b.	+ 563 29,6	n.b.	+ 1:60	n.b.	n.b.
16	- 74	- 234	+ 53,5 5,3	+ 52,3 1,6	+ 1:240	+ 80	+ 15,4
17	n.b.	+ 479	n.b.	n.b.	+ 1:120	n.b.	n.b.
18	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
19	- 20	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
20	- 32	- 204	+ 14 2	-	-	-	n.b.
21	- 65	- 287	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
22	-	+ 463	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
23	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	+ 1:640	-	-

Anhang Tabelle 90

ACE i.S.↑ = Angiotensinconvertierendes Enzym im Serum erhöht (> 120 U/l)

LDH i.S.↑ = Lactatdehydrogenase im Serum erhöht (> 350 U/l)

Referenzwerte Antikörper in Annäherung an das Labor des Dr. von Haunerschen Kinderspitals

CL↑ = Cardiolipin Antikörper erhöht (IgG ≤ 10 GPL-U/ml, IgM ≤ 8 MPL-U/ml)

β₂-GP↑ = β-Glykoprotein erhöht (IgG/IgM ≤ 5 U/ml)

ANA↑ = antinukleäre AK Titer positiv (≤ 1:20 neg., 1:40 - 1:80 grenzwertig, ≥ 1:160 pos.)

cANCA↑ = antineutrophile cytoplasmatische AK mit cytoplasm. Fluoreszenzmuster (< 1:10 bzw. < 20 U/ml)

GBM↑ = AK gegen glomeruläre Basalmembran Titer positiv/ erhöht (< 1:10 bzw. < 7 U/ml)

+ = ja, Wert erhöht bzw. Titer positiv; - = nein, Wert nicht erhöht bzw. Titer negativ; n.b. = Wert nicht bekannt

Auffällig ist, dass bei Patientin 16 einen Monat vor Diagnosesicherung alle in Tabelle 90 aufgeführten Antikörper positiv waren. So zeigten die Phospholipid-Antikörper Cardiolipin und β₂-Glykoprotein erhöhte IgG-Werte, wobei Cardiolipin IgG bei der Kontrollbestimmung 4 Monate später zwar fallend, aber mit 18,6 GPL-U/ml noch immer leicht erhöht war. Da auch die Konzentration von aktiviertem Protein C vermindert war, wurde zur weiteren Gerinnungsdiagnostik eine genetische Sequenzierung des Faktor V-, sowie des Prothrombin-Gens vorgenommen. Dabei konnte sowohl eine Faktor V-Leiden-, als auch eine Prothrombinmutation ausgeschlossen werden. Aufgrund der ebenfalls erhöhten Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembran wurde in Zusammenhang mit der pulmonalen Symptomatik der Verdacht auf ein Goodpasture-Syndrom geäußert. In der Lungenbiopsie konnten fluoreszenzmikroskopisch keine linearen IgG-Ablagerungen nachgewiesen werden, zudem zeigte sich histopathologisch das charakteristische Bild einer EAA, weshalb ein Goodpasture-Syndrom weitestgehend ausgeschlossen werden konnte. Die ANA waren in der Kontrollbestimmung mit einem Titer von 1:480 und neu aufgetretenen AK gegen die Zentriolen jetzt deutlich positiv; auch beide ANCA, sowohl mit cytoplasmatischem, als auch mit perinukleärem Fluoreszenzmuster, zeigten weiterhin positive Werte. Bei jedoch fehlenden weiteren Hinweisen auf eine Kollagenose bzw. Vaskulitis, wurden die Befunde von dem zuständigen Labor als unspezifische Reaktion des Probenmaterials mit dem Testantigen gewertet.

Bei Patientin 6 wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose EAA aufgrund deutlich erhöhter GBM-Antikörper und kurzzeitiger Proteinurie auch der Verdacht auf ein Goodpasture-Syndrom gestellt. In der Bronchoskopie konnten jedoch keine Hämorrhagien gefunden werden und auch die Proteinurie war im Verlauf nicht mehr nachzuweisen. So blieb die Bedeutung der über den Zeitraum von einem Jahr persistierenden Erhöhung der GBM-AK unklar,

da die verantwortlichen Ärzte bei gutem klinischem Zustand und unauffälligem Urinstatus eine Lungen- bzw. Nierenbiopsie zu diesem Zeitpunkt als nicht indiziert sahen.

Patient 15 wies deutlich erhöhte IgG-, sowie mäßig erhöhte IgM-Antikörper gegen Cardiolipin auf, eine Bestimmung der β_2 -Glykoprotein-Antikörper wurde jedoch nicht vorgenommen. Laut Arztbrief waren die routinemäßig überprüften Gerinnungsparameter normwertig und auch klinisch bestand kein Verdacht auf eine Thrombophilie.

So wurden die antinukleären Antikörper in vier Fällen als positiv eingestuft, davon zweimal im grenzwertig positiven Bereich. Die Anzahl der jeweilig erhöhten spezifischen Antikörper ist in Abbildung 45 dargestellt.

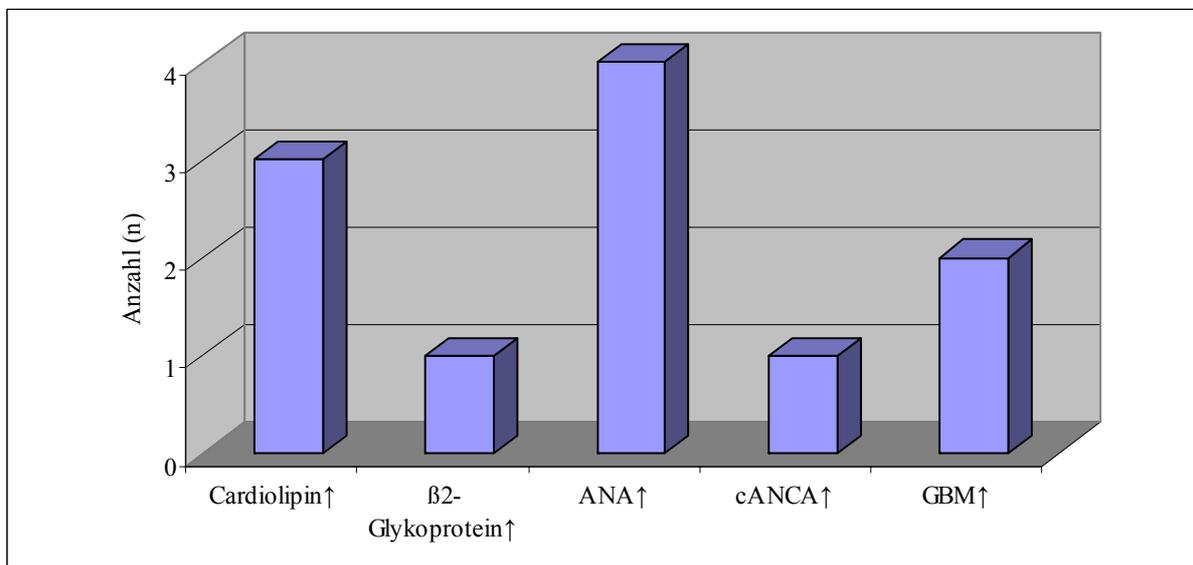


Abbildung 45: Anzahl erhöhter spezifischer Antikörper

Bei der Frage nach weiteren auffälligen laborchemischen Parametern wurden für die Immunglobuline der Klasse G in neun Fällen leicht erhöhte Werte angegeben, durchschnittlich 17,98 g/l. Bei den viro- und bakteriologischen Bestimmungen zeigten sich jedoch keine Hinweise auf eine akute Infektion, da die jeweiligen IgM-Antikörper negativ waren. Die Einzelwerte sind in Tabelle 91 aufgelistet, ausgenommen Mykoplasmen und Chlamydien, welche bereits im Kapitel 4.2.3 behandelt wurden.

Tabelle 91: Weitere erhöhte Antikörper/ Laborwerte

Pat.	Laborwert	Art	Wert	Einheit	NB	Kommentar	
1	IgG		14,70	g/l	5-15,5		
2						neg.: RF, HIV 1/2 AK, EBV, Pertussis	
3	IgG		17,20	g/l		neg.: Adenovirus, RSV, Influenza, Metapneumovirus, Parainfluenza I-III, Bordetella pertussis, - paraptussis	
4						neg.: Adenoviren, Coxsackie, CMV, EBV, Echoviren, Influenza A, Parainfluenza	
5							
6	Gliadin	IgG	positiv	Titer		neg.: Transglutaminase, Legionellen, EBV	
		IgA	grenzwertig				
	CMV	IgG	positiv	Titer			
7	Anti-DNA		positiv	Titer		neg.: AMA, RF, pANCA	
	IgG		17,80	g/l			
8	IgG		15,00	g/l	< 12,9		
9	IgG		17,56	g/l	5,04-14,6	neg.: Pertussis, Rickettsien, CMV	
	IgM		2,35	g/l	0,24-2,1		
	IgA		2,96	g/l	0,27-1,95		
	Pertussis	IgG	80,00	U/ml			
10	RSV		grenzwertig	Titer			
	Influenza B		grenzwertig	Titer			
	Parainfluenza		grenzwertig	Titer			
11							
12	IgG		17,10	g/l	7-16	Referenzbereich Erwachsene	
13						neg.: Legionellen	
14							
15							
16	Gliadin	IgG	38,00	g/l		neg.: Endomysium-AK, HIV	
		IgA	4,00	g/l			
17	IgM		erhöht			neg.: EBV-VCA-IgM, -EA-IgG; RSV, Influenza A/B, Adenovirus	
	EBV	VCA-IgG	positiv				Durchseuchungstiter
		Anti-EBNA-IgG	positiv				
	HHV6	PCR	350,00	Geq/ml	negativ		
18	IgG		31,90	g/l	6,3-15	stark erhöht	
	ECP		38,90	µg/l			
19							
20	IgG		17,10	g/l	5,7-12,4		
	IgA		2,20	g/l	0,64-1,80		
21	Legionella pneumophila		1:64	Titer	< 1:64	neg.: IgG, IgM, IgA; RF; GT-2	
22	IgG		13,50	g/l			
23	RF		49,00	IU/ml	< 10		

NB = Normbereich (laborspezifisch, soweit angegeben); CMV = Cytomegalievirus; EBV = Epstein-Barr-Virus
 HHV6 = Humanes Herpesvirus 6; RF = Rheumafaktor; RSV = Respiratory Syncytial-Virus
 AMA = antimitochondriale Antikörper; ECP = eosinophil cationic protein
 GT-2 = Intrakutantest nach Mendel-Mantoux der Stärke 2 TU RT 23

Allergologische Diagnostik

Eine allergologische Diagnostik im Sinne von Haut- bzw. Labortests wurden beim Großteil der Patienten durchgeführt.

Tabelle 92: Allergologische Diagnostik

Pat.	Prick/RAST +	Allergene	Gesamt IgE i.S.↑	Wert (U/ml)
1	n.b.	Basistest Inhalation	nein	41,1
2	ja	Inhalations-, Nahrungsmittelallergene	ja	2671,0
3	n.b.		ja	2588,0
4	nein		nein	
5	ja	Milch, Ei, Fisch (Scholle), Hamster, Pferd, Gräser- und Birkenpollen; Mittelblüher (Buche), Kräuter (Beifußpollen), Hausstaubmilbe (Dermatophagoides pteronyssinus), Hundehaare	n.b.	
6	n.b.		n.b.	
7	nein		nein	7,6
8	ja	Wellensittichkot	ja	157,0
9	nein		nein	38,7
10	n.b.		nein	38,0
11	n.b.		n.b.	
12	ja	Birke, Hausstaubmilben (Dermatophagoides pteronyssinus und - farinae), Katzenhaare	ja	274,0
13	nein		ja	238,0
14	nein		nein	
15	n.b.		nein	56,3
16	n.b.		nein	21,1
17	ja	Hausstaubmilben (Dermatophagoides pteronyssinus und - farinae), Aspergillus, Alternaria, Hund, Katze, Meerschweinchen, Hamster, Federmischung, Roggenpollen, Lieschgras, Birkenpollen, Hasel, Erle	nein	
18	nein		nein	8,0
19	nein		nein	45,1
20	nein		ja	196,0
21	n.b.		nein	86,0
22	nein		nein	
23	n.b.		ja	165,0

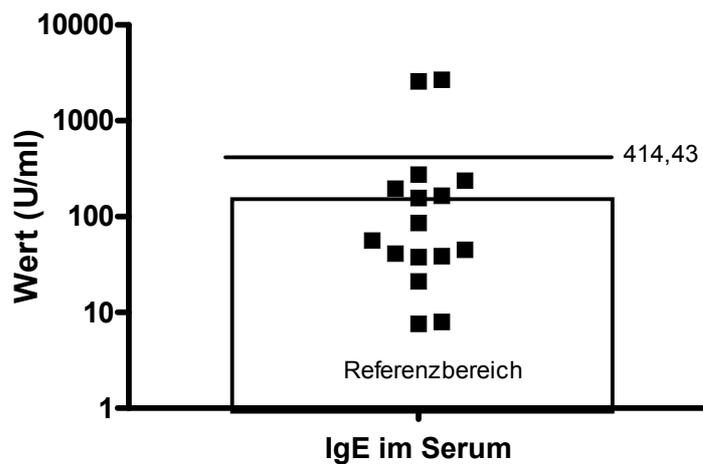


Abbildung 46: Gesamt IgE im Serum

Von den insgesamt 7 Patienten mit erhöhten IgE-Werten, lagen zwei im deutlich erhöhten Bereich (> 2500 U/l, Pat. 2 und 3). Während bei Patient 2 anhand eines Pricktests Inhalations- und Nahrungsmittelallergene positiv getestet wurden, war bei Patientin 3 bereits eine Hausstaubmilbenallergie bekannt.

Präzipitierende Antikörper

Präzipitierende Antikörper tierischer und mikrobieller Art wurden bei fast allen Patienten bestimmt. Dabei waren größtenteils beide positiv, wie aus Abbildung 47 ersichtlich.

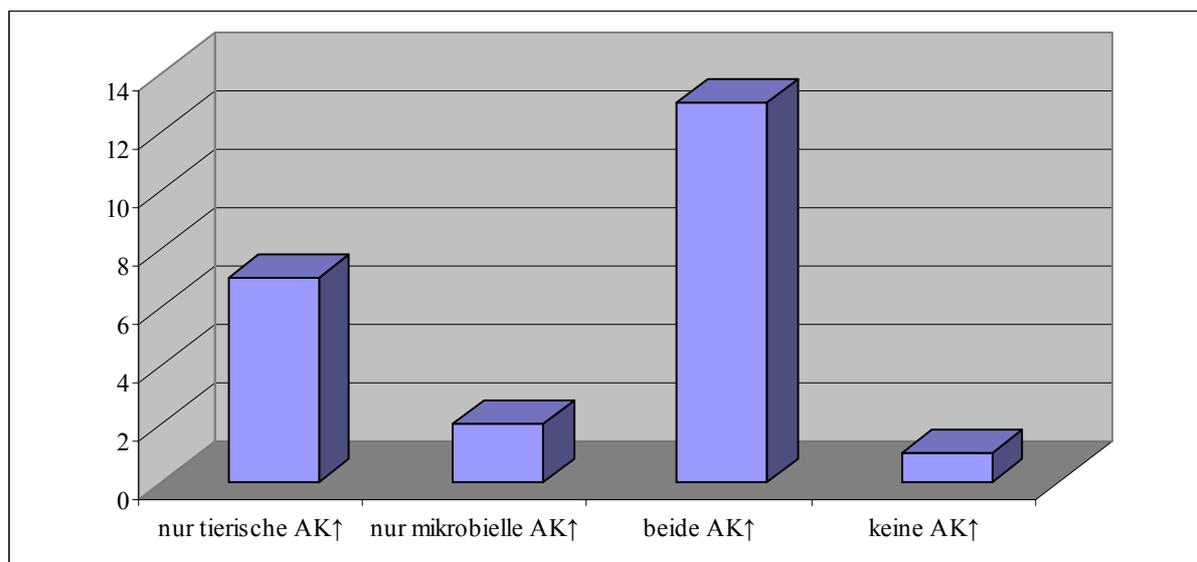


Abbildung 47: Nachweis präzipitierender Antikörper

Tabelle 93: Übersicht präzipitierende Antikörper

Pat.	Tierische AK↑	wenn ja, welche	Wert/ Einheit	Labor/Methode	Referenz- bereich	Mikrobielle AK↑	wenn ja, welche	Wert/ Einheit	Labor/Methode	Referenz- bereich
1	ja	Wellensittich +		Sennekamp/IFT		ja	Aspergillus fumigatus ++	134mg/l	IgG-UniCAPI	
2	ja	Halsbandsittich ++	59,7mg/l	IgG	<30mg/l	nein				
3	ja	Wellensittich +++ Nymphensittich +++		Sennekamp/IFT+IgG		nein				
4	ja	Wellensittich +++ Papagei +++		IFT+IgG		nein				
5	ja	Gans ++		Sennekamp IgG-ELISA		nein				
6	ja	Taube +++ Gans +		IgG		ja	Aspergillus versicolor + Aureobasidium pullulans + Penicillium brevi compactum +		IgG	
7	nein					ja	Aspergillus ++ Thermoactinomyces vulgaris ++			
8	ja	Wellensittich ++ Taube ++ Gans ++ Kaninchen ++	55mg/l	Sennekamp IgG-ELISA	2-15mg/l	ja	Aspergillus +		Sennekamp IgG-ELISA	
9	ja	Wellensittich ++ Nymphensittich ++ Taube ++ Papagei ++ Huhn ++ Kanarienvogel ++ Ente ++				ja	Aspergillus flavus ++ Penicillium expansum ++ Micropolyspora faeni ++ Alternaria tenuis ++ Cladosporium cladosporioid ++			
10	ja	Huhn ++		Schmollke		ja	Aspergillus fumigatus ++ Micropolyspora ++		Kochschütz Wülfr. Schmollke	
11	ja	Taube +++ Gans +++ Ente ++	196mg/l >200mg/l 93mg/l		< 30mg/l	ja	Aspergillus fumigatus + Thermoactinomyces +	39,1mg/l 28mg/l		<30mg/l
12	ja	Taube +++ Papagei +++ Huhn + Kana- rienvogel +++				ja	Aspergillus fumigatus +++ Aureobasidium pullulans +++ Penicillium notatum +++ Alternaria alternata +++			

13	ja	Wellensittich ++ Nymphensittich ++ Taube ++ Huhn ++ Kanarienvogel ++		Sennekamp IFT+IgG ELISA		nein	Aspergillus fumigatus + Aspergillus versicolor + Aspergillus flavus + Aspergillus repens + Aureobasidium pullulans + Penicillium brevi compactum + Saccharopolyspora +		Sennekamp IFT+IgG ELISA
14	n.b.					nein			
15	ja	Taube +++ Papagei +++ Huhn + Kanarienvogel +++	>200mg/l >200mg/l 26mg/l >200mg/l			ja	Aspergillus fumigatus +++	>200mg/l	
16	ja	Wellensittich +++ Papagei ++ Huhn + Kanarienvogel ++	103mg/l 72mg/l 25mg/l 75mg/l	Becker-Olgemüller IgG	<3mg/l <12mg/l <6mg/l <5mg/l	ja	Aspergillus fumigatus +++	131mg/l	Becker-Olgemüller IgG <14mg/l
17	ja	Wellensittich +++ Taube + Papagei +++	>200mg/l 40mg/l >200mg/l		<30mg/l	ja	Aspergillus fumigatus + Aureobasidium pullulans +++	>40mg/l >100mg/l	<30mg/l
18	ja	Wellensittich +++ Taube +++		Sennekamp IgG-ELISA		ja	Aspergillus fumigatus ++ Aspergillus versicolor + Aureobasidium pullulans ++ Penicillium brevi compactum + Thermoactinomyces vulgaris ++ Saccharopolyspora +		Sennekamp IgG-ELISA
19	ja	Wellensittich +++ Papagei +++	217mg/l 225mg/l	UniCAP IgG	2-15mg/l	nein			
20	ja	Wellensittich + Taube +++		Sennekamp IgG-ELISA		ja	Aspergillus fumigatus +++ Aspergillus versicolor ++ Aureobasidium pullulans + Penicillium brevi compactum ++ Saccharopolyspora ++		Sennekamp IgG-ELISA
21	nein					ja	Schimmelpilzmischung	8,49kU/l	Bioscientia CAP-IgE < 0,35kU/l

22	ja	Wellensittich +++ Taube +++	Sennekamp	ja	Sennekamp
23	ja	Wellensittich +++ Taube +++ Papagei +++	>200mg/l	nein	

Einheitliche Bewertung der präzipitierenden Antikörper (unterschiedliche Referenzbereiche bei verschiedenen Methoden/ Labore):

+++ = hoch, ++ = intermediär, + = niedrig

Tabelle 95: Kombination präzipitierender tierischer Antikörper

Pat.	Sittiche			Taube	Papagei	Huhn	Kanarienvogel	Gans	Ente	Kaninchen
	Wellen-	Nymphen-	Halsband-							
1	+									
2			++							
3	+++	+++								
4	+++				+++					
5								++		
6				+				+		
7										
8	++			++				++		++
9	++	++		++	++	++	++		++	
10						++				
11				+++				+++	++	
12				+++	+++	+	+++			
13	++	++		++		++	++			
14										
15				+++	+++	+	+++			
16	+++				++	+	++			
17	+++			+	+++					
18	+++			+++						
19	+++				+++					
20	+++			+						
21										
22	+++			+++						
23	+++			+++	+++					

Präzipitierende Antikörper gegen tierische Antigene waren bei insgesamt 20 Patienten vorhanden, wobei die Sittiche, besonders der Wellensittich, mit 70% als auslösendes Allergen dominierten, gefolgt von Taube (60%) und Papagei (40%). In Tabelle 95 fällt auf, dass Kombinationen aus Wellensittich, Taube und/oder Papagei relativ häufig gefunden wurden; so waren bei positiven Wellensittichantikörpern in 62% auch die präzipitierenden Antikörper gegen Taube positiv. Hierbei ist anzumerken, dass im Durchschnitt Antikörper gegen 2,75 verschiedene Allergene vorhanden waren und bei den Vogelarten sowohl Federn, Exkremente und Staub eine exogen allergische Alveolitis auslösen konnten.

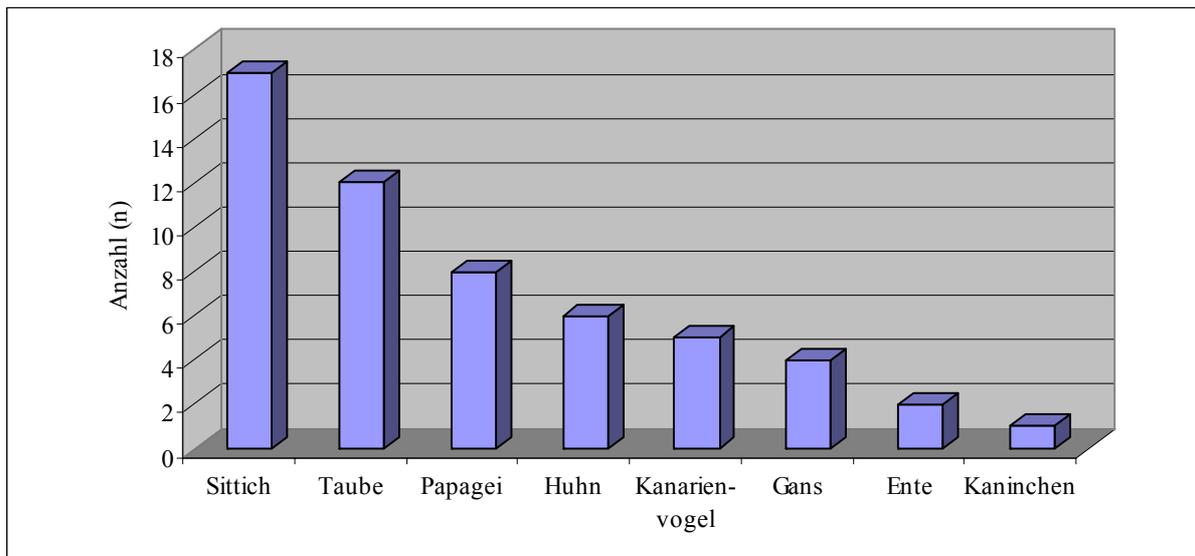


Abbildung 48: Häufigkeit und Art tierischer Antikörper

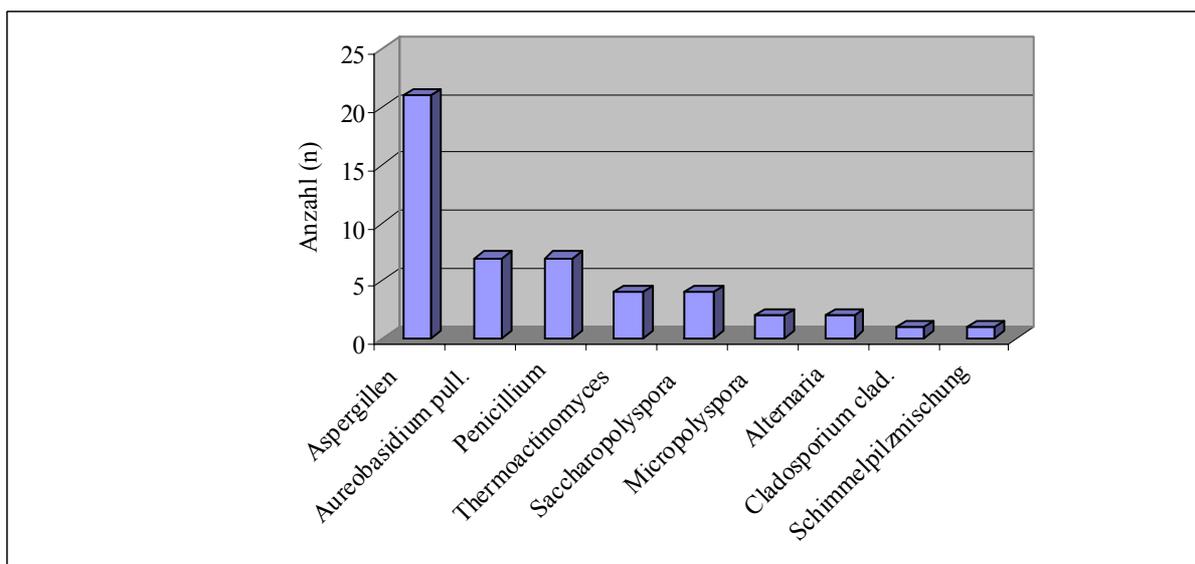


Abbildung 49: Häufigkeit und Art mikrobieller Antikörper

Bei 16 Patienten waren präzipitierende Antikörper gegen Schimmelpilze nachweisbar, in allen Fällen gegen Aspergillen (100%), aber mit jeweils 47% auch häufig gegen Aureobasidium pullulans und verschiedene Penicilliumarten. Bei den Aspergillen wurden vier verschiedene Arten erwähnt, wobei der Aspergillus fumigatus mit Abstand dominierte. In einem Fall (Pat. 21) waren wohl präzipitierende IgG-Antikörper im Labor angefordert worden, getestet wurde jedoch lediglich eine Schimmelpilzmischung, weshalb dort keine spezifischeren Aussagen

gemacht werden konnten. Beim Großteil der Patienten wurden präzipitierende Antikörper gegen mehrere mikrobielle Antigene gefunden, im Mittel 3,27.

Insgesamt waren somit durchschnittlich 4,68 Antikörper, d.h. mindestens 5 Antikörper pro Patient gegen verschiedene Allergene, sowohl Schimmelpilze, als auch Vogel- und Geflügelarten vorhanden.

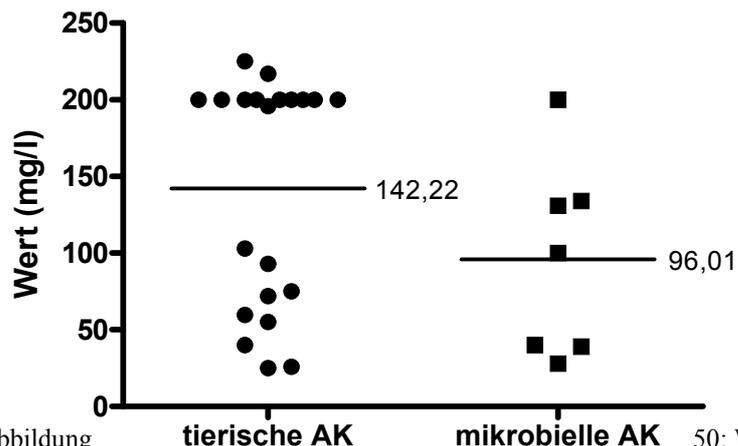


Abbildung 50: Werte präzipitierender Antikörper

Bronchoalveoläre Lavage

Die diagnostisch wegweisende Bronchoalveoläre Lavage wurde bei 18 Patienten durchgeführt, wobei fast immer eine Lymphozytose als typisches Kriterium für eine EAA gefunden wurde. In den folgenden Tabellen sind die Differentialzytologie, der Anteil bestimmter Zellen an der Gesamtzellzahl, und das Ergebnis der verschiedenen Färbungen dargestellt.

Tabelle 96: BAL Zytologie

Anzahl (n) = 23	Mittelwert	Einheit	Referenzwert	erhöht	erniedrigt	normal
Makrophagen	42,59	%	60-90	1	13	3
Lymphozyten	43,38	%	<10	15	0	2
Neutrophile Granulozyten	13,73	%	<3	12	0	4
Eosinophile Granulozyten	2,5	%	<1	11	0	2
CD4+ Lymphozyten	35,76	%	35-55%	1	3	3
CD8+ Lymphozyten	47,64	%	20-36%	5	1	1
CD4/CD8 Ratio	1,99		0,5 - 2	1	2	6

Tabelle 97: Übersicht BAL Zytologie

Pat.	BAL	Alter ED	Alter BAL	Myko-plasmen	Chlamy-dien	Erreger-nachweis	Gesamtzell-zahl (/µl)	Makro-phagen	Lympho-zyten	Granulozyten neutroph.	eosinoph.	Lymphozyten CD4+	CD8+	CD4/CD8 Ratio
1	nein													
2	ja	10,58	10,58	-	-	SA	53.000	48,0	47,0	1,0	1,3	58,0	5,0	12,00
3	ja	14,50	14,50	-	-	nein	niedrig	95,3	4,7	-	-	-	-	-
4	ja	6,00	6,00	-	-	nein	-	53,0	23,0	32,0	2,0	55,0	44,0	1,25
5	ja	11,58	11,58	-	-	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
6	ja	8,08	8,08	-	-	IF A+B	zellreich	42,0	55,0	2,0	1,0	-	-	-
7	ja	13,50	13,42	negativ	negativ	nein	360	12,0	36,0	36,0	-	21,7	70,4	0,31
8	ja	10,50	10,50	negativ	negativ	nein	n.b.	48,0	30,0	17,0	5,0	-	-	0,80
9	ja	6,17	6,17	-	-	SA, SP, HI	-	75,6	2,9	20,2	1,2	-	-	-
10	ja	8,00	7,92	-	negativ	nein	-	28,0	54,0	14,0	4,0	-	-	1,10
11	ja	8,75	8,75	-	-	-	-	17,0	80,0	2,0	-	35,0	58,0	0,60
12	ja	10,75	10,75	negativ	-	SA	zellreich	60,0	10,0	30,0	-	-	-	-
13	ja	11,42	11,50	negativ	negativ	SA	120	20,0	67,0	5,0	8,0	36,0	46,0	0,80
14	nein													
15	nein													
16	ja	10,08	10,00	-	negativ	nein	-	26,0	65,0	6,7	0,4	-	-	-
17	ja	9,42	9,42	-	-	-	-	31,2	31,4	32,6	0,8	-	-	-
18	ja	9,42	9,33	negativ	negativ	nein	4.100	44,0	53,0	2,0	1,0	27,6	31,1	0,87
19	nein													
20	ja	15,17	15,08	-	-	-	-	36,0	57,0	3,0	4,0	-	-	-
21	nein													
22	ja	4,67	4,67	negativ	negativ	nein	82	68,0	47,0	13,0	2,0	17,0	79,0	0,21
23	ja	10,50	10,50	-	-	SA	2.900	20,0	74,4	3,2	1,8	-	-	-

Zytologie: Einheit % (außer CD4/CD8-Ratio); neutroph./eosinoph. = neutrophile/eosinophile Granulozyten

Erreger: Mykoplasmen/Chlamydien: PCR; SA = Staph. aureus; SP = Streptococcus pneumoniae

HI = Haemophilus influenzae; IF A+B = Influenza A+B; - = nicht bekannt

Alter: Einheit = Jahre, ED = Erstdiagnose

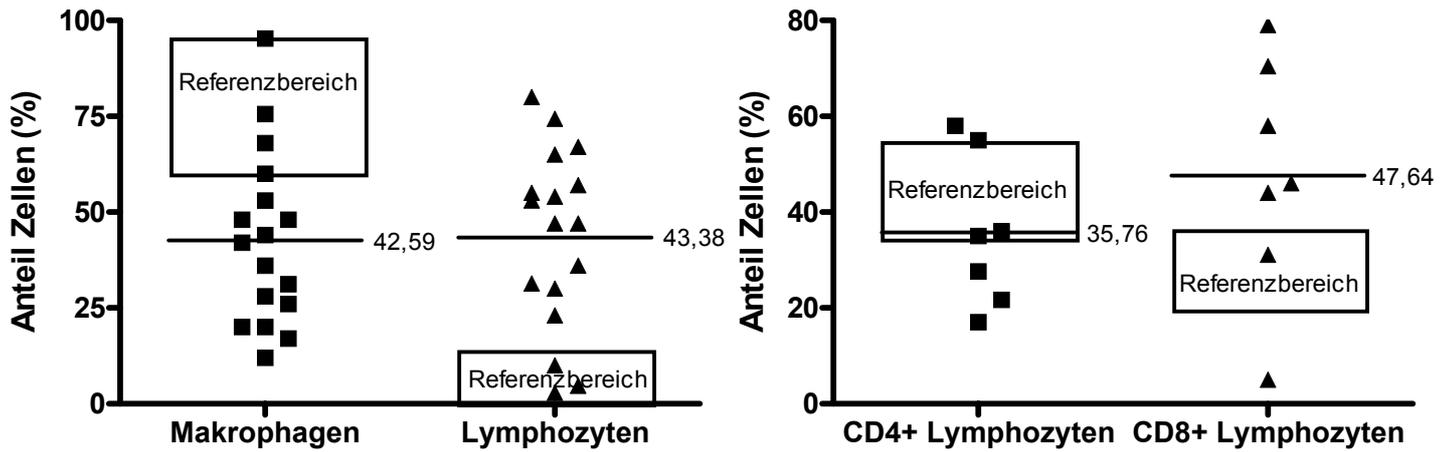


Abbildung 51 (links): BAL Makrophagen und Lymphozyten

Abbildung 52 (rechts): BAL CD4+ und CD8+ Lymphozyten

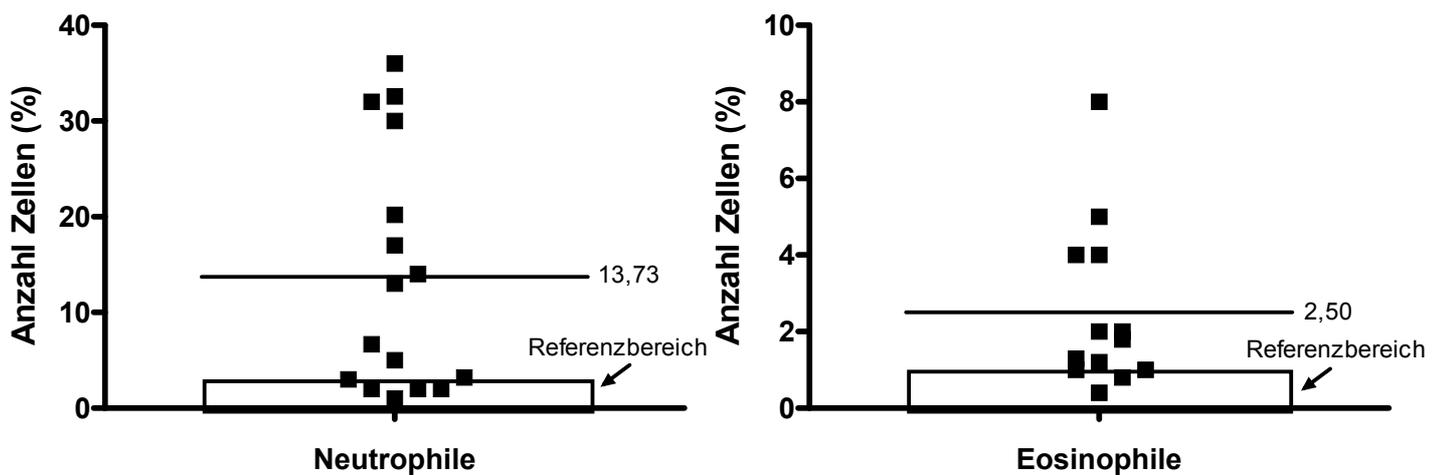
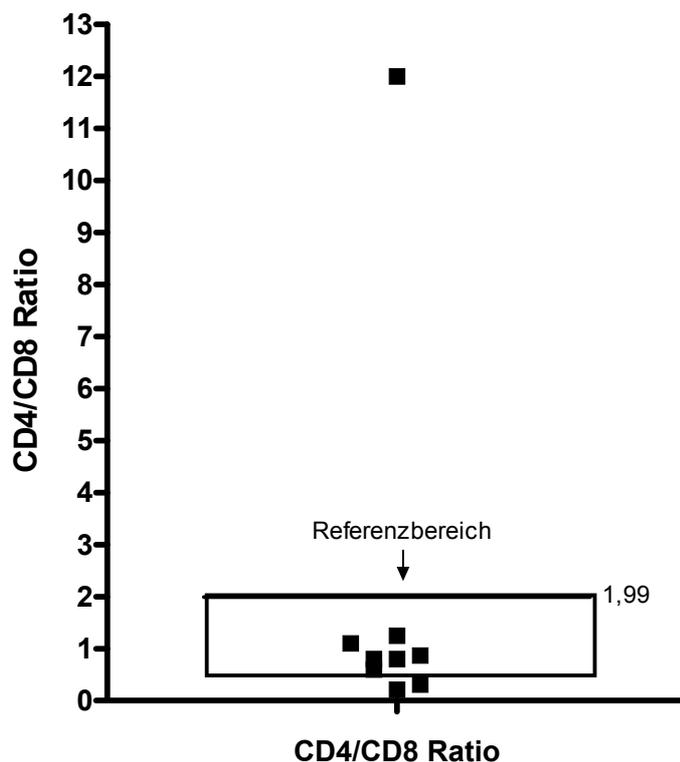


Abbildung 53 (links): BAL Neutrophile Granulozyten

Abbildung 54 (rechts): BAL Eosinophile Granulozyten

Die Gesamtzellzahl wurde in zwei Fällen als ‚zellreich‘, einmal als niedrig bezeichnet. Bei 6 weiteren Patienten wurde ein spezifischer Wert angegeben, woraus ein Durchschnitt von 10×10^6 Zellen/ μl ermittelt werden konnte. Die Makrophagen waren bis auf einen erhöhten und drei Normalbefunde bei allen Patienten erniedrigt, mit einem durchschnittlichen Wert von 42,59%. Der Lymphozytenanteil dagegen war bis auf zwei normwertige Fälle bei allen Patienten erhöht, mit durchschnittlich 43,38%. Auch die neutrophilen und eosinophilen Granulozyten lagen mit Mittelwerten von 13,73% und 2,5% deutlich über dem Referenzbereich.

Mittels Lymphozytenmarker konnte der CD4+ und CD8+ Anteil an Lymphozyten bestimmt werden, was bei 7 Patienten durchgeführt wurde. Bei den CD4+ Lymphozyten ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 35,76%, der an der unteren Grenze des Referenzbereiches anzusiedeln ist. Bei den CD8+ Lymphozyten hingegen lag der Mittelwert mit 47,64% deutlich über dem Referenzbereich, da 5 Patienten erhöhte Werte aufwiesen, wie Abbildung 52 zeigt.



Daraus ergab sich eine CD4/CD8 Ratio von 1,99, die an der oberen Grenze des Referenzbereichs liegt. Dabei sollte allerdings berücksichtigt werden, dass 8 dieser 9 Werte im unteren Bereich des Normalbefundes anzusiedeln waren (durchschnittliche CD4/CD8-Ratio 0,74), wohingegen ein Wert deutlich über diesen hinaus schoss und somit den durchschnittlichen Wert in die Höhe trieb, wie Abbildung 55 veranschaulicht.

Abbildung 55: BAL CD4+/CD8+ Ratio

Die viro- und bakteriologische Untersuchung der Lavageflüssigkeit war in den meisten Fällen negativ, so konnten insbesondere keine Mykoplasmen oder Chlamydien nachgewiesen werden (Tabelle 98). Gehäuft wurden nur Bakterien der Gattung *Staphylokokkus aureus* gefunden.

Eine Eisenfärbung wurde in 9 Fällen durchgeführt, wobei 3 positiv und 6 negativ ausfielen. Auch bei der Lipidfärbung konnten 4 positive und 4 negative Resultate verbucht werden.

Tabelle 98: BAL Färbungen

Anzahl (n) = 23	Mittelwert	Einheit	positiv (n)	negativ (n)	nicht bekannt (n)
Eisenfärbung	10,33	% pos. Zellen	3	6	14
Lipidfärbung	19,75	% pos. Zellen	4	4	15
PAS-Färbung	0,00	% pos. Zellen	0	6	17

Tabelle 99: Übersicht BAL Färbungen

Pat.	Eisen (% pos. Zellen)	Lipid (% pos. Zellen)	PAS
1	n.b.	n.b.	n.b.
2	positiv 1	n.b.	n.b.
3	n.b.	negativ	negativ
4	n.b.	positiv 30	n.b.
5	negativ	n.b.	negativ
6	negativ	positiv 6	n.b.
7	n.b.	n.b.	n.b.
8	positiv 25	positiv 26	negativ
9	negativ	n.b.	n.b.
10	n.b.	n.b.	n.b.
11	n.b.	n.b.	n.b.
12	n.b.	n.b.	n.b.
13	negativ	negativ 0	negativ
14	n.b.	n.b.	n.b.
15	n.b.	n.b.	n.b.
16	n.b.	n.b.	n.b.
17	positiv 5	negativ	n.b.
18	n.b.	n.b.	n.b.
19	n.b.	n.b.	n.b.
20	negativ	positiv 17	negativ
21	n.b.	n.b.	n.b.
22	n.b.	n.b.	n.b.
23	negativ	negativ	negativ

Lungenbiopsie

Eine Lungenbiopsie war bei 6 der 23 Patienten zur Diagnosesicherung notwendig. Diese wurde in 3 Fällen thorakoskopisch und in einem Fall transbronchial durchgeführt. Bei den restlichen Patienten war über die Art der Lungenbiopsie nichts bekannt.

Der histologische Befund umfasste in allen Fällen eine interstitielle Pneumonie, die bei der Hälfte der Patienten lymphozytär dominiert war und somit auf ein subakutes Geschehen hindeutet. Bei Patient 15 sprechen die Epitheloidzellgranulome in Zusammenhang mit der organisierenden Pneumonie bereits für einen chronischen oder rezidivierenden Verlauf, zumal bereits beginnende Fibrosezeichen vorhanden waren. Klinisch war in diesem Fall und bei Patient 9 bereits ein rezidivierender Verlauf vermutet worden; letzterer wies histopathologisch eine kleinherdige nekrotisierende Bronchiolitis und fokale Atelektasen auf, was auch zu einem chronischen Verlauf passen könnte.

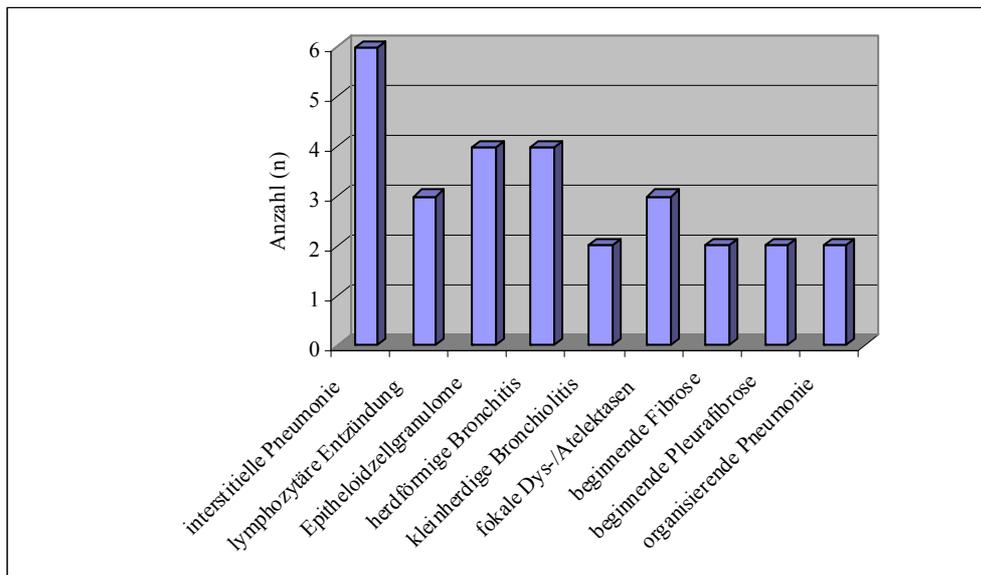


Abbildung 56: Lungenbiopsie histologischer Befund

Bildgebende Verfahren

In 17 Fällen konnte die Diagnose anhand einer CT-Thorax Aufnahme bestätigt werden. Die hierbei verwendeten Untersuchungstechniken sind in Tabelle 101 dargestellt. So wurden 5 Aufnahmen mit der hochauflösenden Computertomographie (HRCT) durchgeführt, die sich speziell für die Beurteilung der feinen Lungenstruktur eignet⁴⁸. Bei den restlichen Patienten wurden normale CT-Thorax Bilder angefertigt, teilweise mit zusätzlicher Kontrastmittelgabe.

Tabelle 101: CT- Untersuchungstechnik

CT - Untersuchungstechnik (n = 17)	Anzahl (n)
CT-Thorax	9
CT-Thorax mit KM	3
HRCT (High-Resolution-CT)	5

Im allgemeinen Fragebogen, den die jeweils betreuenden Ärzte bei Meldung einerILD erhielten, sollten auch Angaben zum Ergebnis der CT-Untersuchung gemacht werden. Hierbei standen vier verschiedene Befunde zur Auswahl, die auch mehrfach angekreuzt werden konnten. Wie Tabelle 102 zeigt, wurden 10 Fälle in die Kategorie interstitielle Verschattung und 12 in milchglasartige Trübung eingeordnet, wobei 5 Patienten beide Befunde aufwiesen.

Tabelle 102: CT- Befund laut Angabe im Fragebogen

Angaben Fragebogen (n = 17)	Anzahl (n)
Interstitielle Verschattung	9
Milchglasartige Trübung	13
Mosaikmuster	0
Bronchiektasien	0

Verglichen mit den schriftlichen Befunden aus den Arztbriefen, lässt sich das für ILD typische interstitielle Verschattungsmuster in verschiedene Untergruppen einteilen²¹. Die in Abbildung 57 dargestellten computertomographischen Befunde können teilweise auch mit unterschiedlichen Krankheitsstadien in Verbindung gebracht werden. Generell als interstitielle Zeichnungsvermehrung bzw. Verschattung, wie für interstitielle Lungenerkrankungen allgemein charakteristisch, wurden 4 Befunde bezeichnet. Von einer milchglasartigen Trübung, wie sie häufig in der akuten oder subakuten Phase auftritt, war bei 9 Patienten die Rede, wobei das Verteilungsmuster in 6 Fällen als homogen und in 3 Fällen als fleckig bezeichnet wurde. Noduläre und retikuläre, d.h. knötchenförmige und feinstreifige Verdichtungen ent-

sprechen hingegen am ehesten der subakuten Phase und waren bei insgesamt 8 Patienten beschrieben worden. Fibroseanzeichen, wie grobretikuläres Honigwabemuster und Bullae, Mosaikmuster bzw. „air trapping“- Phänomene, Emphysemareale, ein Cor pulmonale und Bronchiektasien, die auf ein chronischen Krankheitsverlauf hindeuten können, wurden nicht erwähnt⁷².

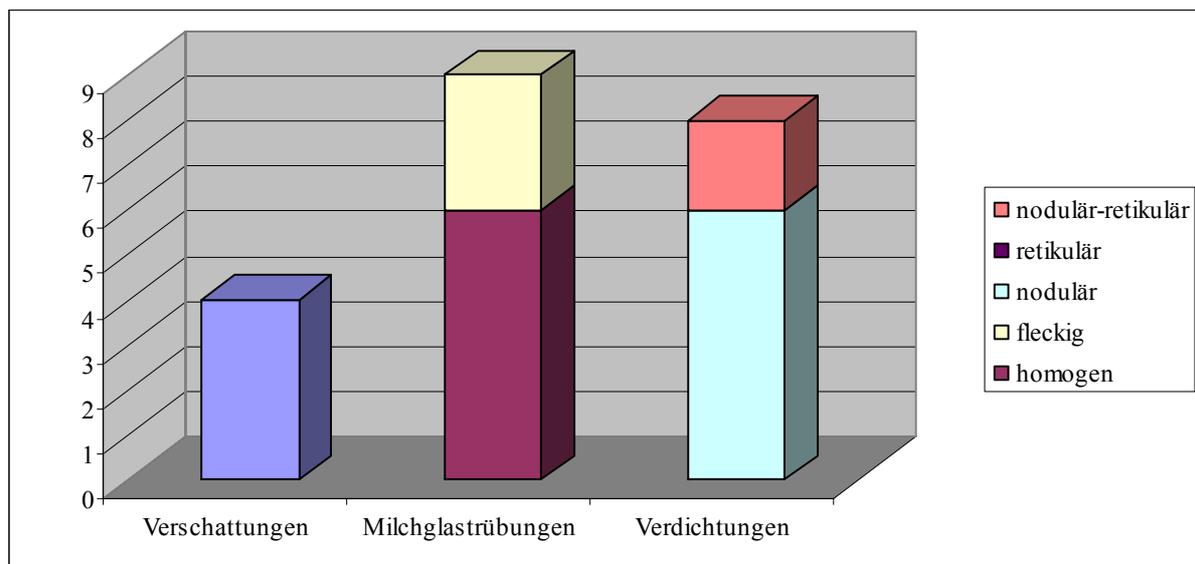


Abbildung 57: CT- interstitielles Verschattungsmuster

Bis auf eine Ausnahme wurde bei allen Patienten eine initiale Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt, der radiologische Befund war jedoch nur bei 20 Patienten bekannt. In Tabelle 103 sind die Röntgenbefunde aus den Arztbriefen verschiedenen Kategorien zugeordnet. Dabei wurden am häufigsten Verdichtungen (45%), sowie eine generelle interstitielle Zeichnungsvermehrung (40%) genannt. Von einer milchglasartige Trübung, wie sie in den CT-Befunden am häufigsten beschrieben wurde, war nur in einem Fall die Rede.

Tabelle 103: Röntgenbefunde grobe Einteilung (ohne Mehrfachnennung)

Röntgenbefunde grobe Einteilung (n=20)	Anzahl (n)
Interstitielle Zeichnungsvermehrung	8
Milchglasartige Trübung	1
Verdichtungen	9
Bronchitiszeichen	1
Kein auffälliger Befund	1

Betrachtet man die Röntgenbefunde ausführlich, finden sich neben den für interstitielle Lungenerkrankungen bzw. exogen allergische Alveolitis charakteristischen Verschattungsmustern folgende in Tabelle 104 aufgelisteten Befunde. Bei wenigen Patienten finden sich mit verdickten Bronchialwänden, dystelektatischen und emphysemartigen Arealen auch Anzeichen auf einen chronischen Verlauf wieder⁷².

Tabelle 104: Röntgenbefunde ausführliche Einteilung (mit Mehrfachnennung)

Röntgenbefunde ausführliche Einteilung (n=20)	Anzahl (n)
interstitielle Zeichnungsvermehrung	8
homogene milchglasartige Trübung	1
fleckige milchglasartige Trübung	0
noduläre Verdichtungen	8
retikuläre Verdichtungen	0
nodulär-retikuläre Verdichtungen	1
positives Bronchopneumogramm	2
Hilusverdichtung	2
verdickte Bronchialwände	4
Zeichen chronischer Bronchitis	1
leicht verbreitertes Herz/Cor pulmonale	2
verstärkte Lungengefäßzeichnung	3
alveoläres Zeichnungsmuster	1
Dystelektasen	1
leichte Überblähung/Emphysem	1
V.a. Bronchopneumonie	1
pneumonische Infiltrate	1

Bei 16 Patienten waren sowohl Befunde der computertomographischen Aufnahmen, als auch der Röntgenbilder bekannt. Diese wurden in Tabelle 105 vergleichend gegenübergestellt.

Tabelle 105: Vergleich Röntgen- und CT-Befunde

Interstitielles Verschattungsmuster (n=16)	Röntgen (n)	CT (n)	Übereinstimmung
Interstitielle Zeichnungsvermehrung	5	4	2
Milchglasartige Trübung	1	9	0
Verdichtungen	8	7	3
Bronchitiszeichen	1	0	0
Kein auffälliger Befund	1	0	0

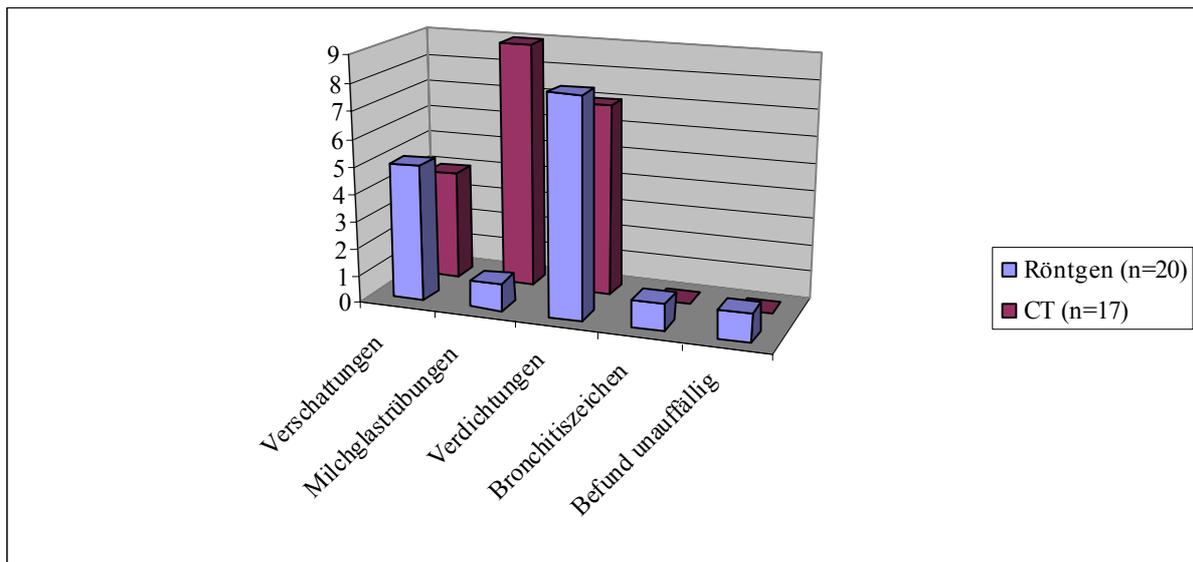


Abbildung 58: Vergleich Röntgen- und CT-Befunde

Eine interstitielle Zeichnungsvermehrung wurde sowohl auf 4 CT-, als auch auf 5 Röntgenaufnahmen diagnostiziert, jedoch war der Befund nur bei zwei Patienten in beiden bildgebenden Verfahren übereinstimmend. Eine milchglasartige Trübung war neunmal im CT- und nur einmal im Röntgenbild erkennbar, bei jeweils verschiedenen Patienten. Die grobe Einteilung in ‚Verdichtungen‘ traf auf 8 Röntgen-, aber auch auf 7 CT-Aufnahmen zu, wobei bei 3 Patienten eine Übereinstimmung in beiden radiologischen Befunden vorlag.

Tabelle 106 stellt die einzelnen Befunde der CT- und Röntgen-Thorax-Aufnahmen gegenüber, dabei zeigt sich eine Übereinstimmung der Befunde bei nur 5 Patienten. Tabelle 107 vergleicht die Angaben im Fragebogen mit den radiologischen Befunden aus den Arztbriefen. In 41% der Fälle waren keine übereinstimmenden Ergebnisse zu finden.

Tabelle 106 (S. 134): Vergleich CT- und Röntgen-Thorax (Befund laut Arztbrief)

Tabelle 107 (S. 135): Vergleich CT-Befund laut Arztbrief und Angabe im Fragebogen

Pat.	CT-Thorax			Röntgen-Thorax					Übereinstimmung				
	interstitielle Verschattung	milchglasartige Trübung		Verdichtungen			interstitielle Verschattung	milchglasartige Trübung		Verdichtungen	Bronchitiszeichen	unauffällig	
		homogen	fleckig	nodulär	retikulär	nodul.-retikul.							
1	+						+						ja
2		+					+						
3									+				
4				+				+					
5													
6				+									
7	+			+			+						ja
8				+					+				ja
9		+								+			
10						+	+						
11							+						
12							+						
13		+							+				
14							+						
15	+	+							+				
16				+					+				ja
17			+						+				
18	+								+				
19							+						
20		+				+					+		
21			+	+					+				ja
22			+						+				
23		+					+						

Pat.	CT-Befund laut Arztbrief			CT-Befund laut Fragebogen				Übereinstimmung		
	interstitielle Verschattung	milchglasartige Trübung		Verdichtungen		interstitielle Verschattung	milchglasartige Trübung		Mosaikmuster	Bronchiektasien
		homogen	fleckig	nodulär	retikulär	nodul.-retikul.				
1	+							+		nein
2		+						+		ja
3										
4				+			+	+		nein
5										
6				+			+			nein
7	+			+			+	+		z.T.
8				+			+			nein
9		+						+		ja
10						+	+			nein
11										
12										
13		+						+		ja
14										
15	+	+					+	+		ja
16				+			+			nein
17			+					+		ja
18	+							+		nein
19										
20		+				+	+	+		z.T.
21			+	+			+	+		z.T.
22			+					+		ja
23		+						+		ja

Lungenfunktionsuntersuchung

Eine Lungenfunktionsuntersuchung vor Therapiebeginn wurde bei allen 23 Patienten durchgeführt und zeigte einheitlich eine starke Restriktion mit auch nicht unerheblicher obstruktiver Komponente.

Tabelle 108: Lungenfunktionsparameter (vor Therapie)

Anzahl (n) = 23	Mittelwert	Einheit	Anmerkungen
FEV ₁	44,82	% vom Soll	
FVC	38,81	% vom Soll	
MEF ₂₅	63,84	% vom Soll	
DLCOcHb	51,63	% vom Soll	
SaO ₂ in Ruhe	93,29	%	Raumluft
SaO ₂ nach Belastung	84,40	%	Raumluft
pO ₂	63,38	mmHg	BGA
pCO ₂	38,28	mmHg	BGA

FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen; FVC = forcierte Vitalkapazität;
 MEF₂₅ = maximal expiratorischer Flow bei 25% der VC; DLCOcHb = Diffusionskapazität
 SaO₂ = Sauerstoffsättigung unter Raumluft (%);
 pO₂ = Sauerstoffpartialdruck (mmHg), pCO₂ = Kohlenstoffdioxidpartialdruck (mmHg)

So lag die durchschnittliche forcierte Vitalkapazität FVC, das maximal mobilisierbare Lungenvolumen gemessen bei schneller Expiration, bei 38,81% des Solls (siehe folgende Tabellen und Abbildungen). Aber auch die Einsekundenkapazität FEV₁, d.h., dem forcierten expiratorischen Volumen der 1. Sekunde, als Zeichen für eine obstruktive Komponente, war mit 44,82% deutlich vermindert. In 10 Fällen wurde zusätzlich die Diffusionskapazität bestimmt und lag im Schnitt bei 51,63% des Solls. Der maximale expiratorische Flow bei 25% der Vitalkapazität, MEF₂₅, kann bei einer isolierten Verminderung auch für eine Obstruktion der kleinen Atemwege sprechen. Dieser Wert wurde bei 16 Patienten gemessen und betrug im Durchschnitt 63,84% des Solls⁷¹.

Die Sauerstoffsättigungswerte in Ruhe waren mit 93,29% im Mittel leicht erniedrigt und fielen unter Belastung auf durchschnittlich 84,40% ab, wie Abbildung 63, sowie 65 für die einzelnen Patienten zeigt. Die bei 12 Patienten jeweils in Ruhe bestimmten Partialdrücke lagen für Sauerstoff im Mittel bei 63,38 mmHg und für Kohlenstoffdioxid bei 38,28 mmHg. Nur bei 2 Patienten waren auch Werte nach Belastung bekannt, die für Sauerstoff 51,75 mmHg und Kohlenstoffdioxid 32,70 mmHg betragen.

Tabelle 109: Einzelwerte Lungenfunktionsparameter (vor Therapie)

Pat.	Alter ED	Alter Lufu	FEV ₁	FVC	MEF ₂₅	DLCOcHb	SaO ₂ (Ruhe/Belastung)		pO ₂ (Ruhe/Belast.)		pCO ₂ (Ruhe/Belast.)	
1	5,67	5,67	30,00	31,00	66,00	-	94,00	78,00	-	-	-	-
2	10,58	10,58	68,00	63,00	46,00	63,00	96,00	94,00	79,00	67,00	34,00	31,00
3	14,50	14,50	-	48,00	-	-	93,00	81,00	57,00	-	30,70	-
4	6,00	6,00	40,10	35,20	140,40	-	98,00	82,00	75,00	-	45,00	-
5	11,58	11,58	40,00	34,00	63,00	35,00	95,00	92,00	65,00	-	42,00	-
6	8,08	8,08	-	-	-	-	80,00	-	-	-	-	-
7	13,50	13,42	33,90	21,40	30,30	-	83,00	-	68,10	-	39,60	-
8	10,50	10,50	50,00	48,00	42,00	52,00	95,00	92,00	-	-	-	-
9	6,17	6,17	36,00	31,00	70,00	-	98,00	79,00	68,00	-	37,00	-
10	8,00	7,92	85,00	38,00	-	86,00	98,00	87,00	61,00	-	36,00	-
11	8,75	8,75	-	33,00	-	-	-	85,00	-	-	-	-
12	10,75	10,67	58,00	65,00	58,00	31,90	98,00	88,00	44,00	-	48,00	-
13	11,42	11,50	31,00	34,00	14,00	53,00	88,00	81,00	35,00	-	38,50	-
14	4,92	5,17	-	-	-	-	98,00	-	-	-	-	-
15	5,25	5,25	25,90	22,04	-	-	90,00	-	-	-	-	-
16	10,08	10,00	27,15	24,10	43,00	-	96,00	80,00	76,00	-	36,00	-
17	9,42	9,42	43,00	26,00	135,90	-	97,00	-	-	-	-	-
18	9,42	9,33	40,80	40,30	25,90	60,00	99,00	88,00	-	-	-	-
19	12,58	12,58	41,70	34,70	155,60	39,20	-	-	-	-	-	-
20	15,17	15,08	58,20	58,20	36,30	51,10	98,00	91,00	70,00	-	38,00	-
21	11,33	11,33	58,00	53,00	60,00	45,10	93,00	-	-	-	-	-
22	4,67	4,67	34,00	30,00	-	-	97,00	68,00	-	-	-	-
23	10,50	10,42	50,80	45,00	35,10	-	75,00	-	62,50	36,50	34,60	34,40

Einheit Lungenfunktionsparameter: % vom Soll; Sauerstoffsättigung: %; Partialdrücke: mmHg; - = nicht bekannt

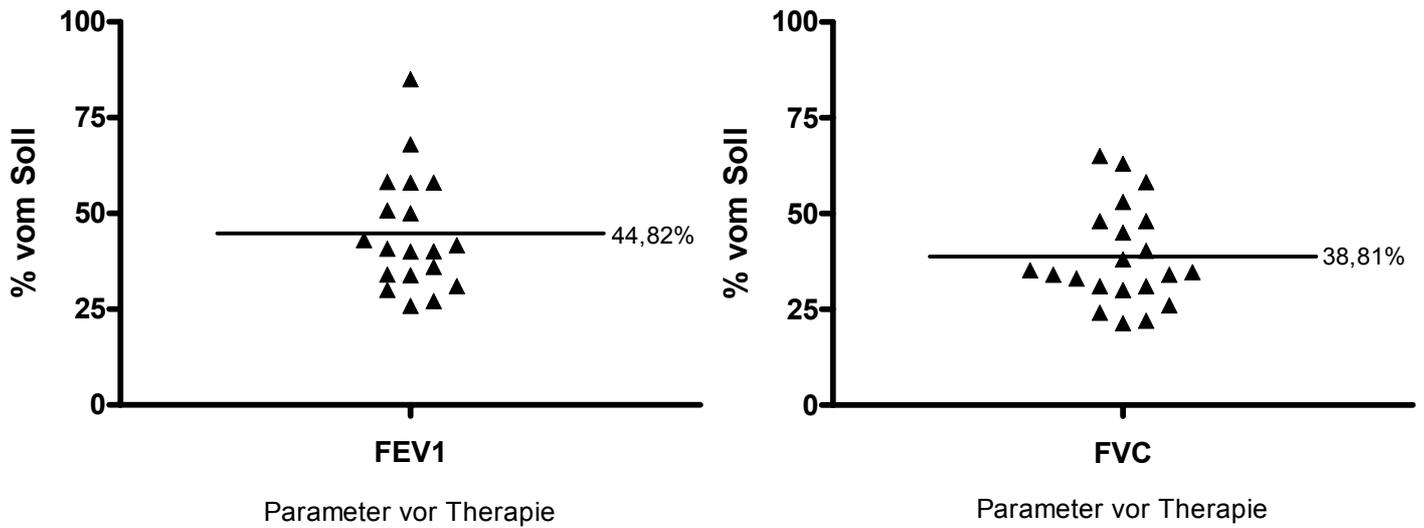
Abbildung 59 (links): Forciertes expiratorisches Volumen (FEV_1)

Abbildung 60 (rechts): Forcierte Vitalkapazität (FVC)

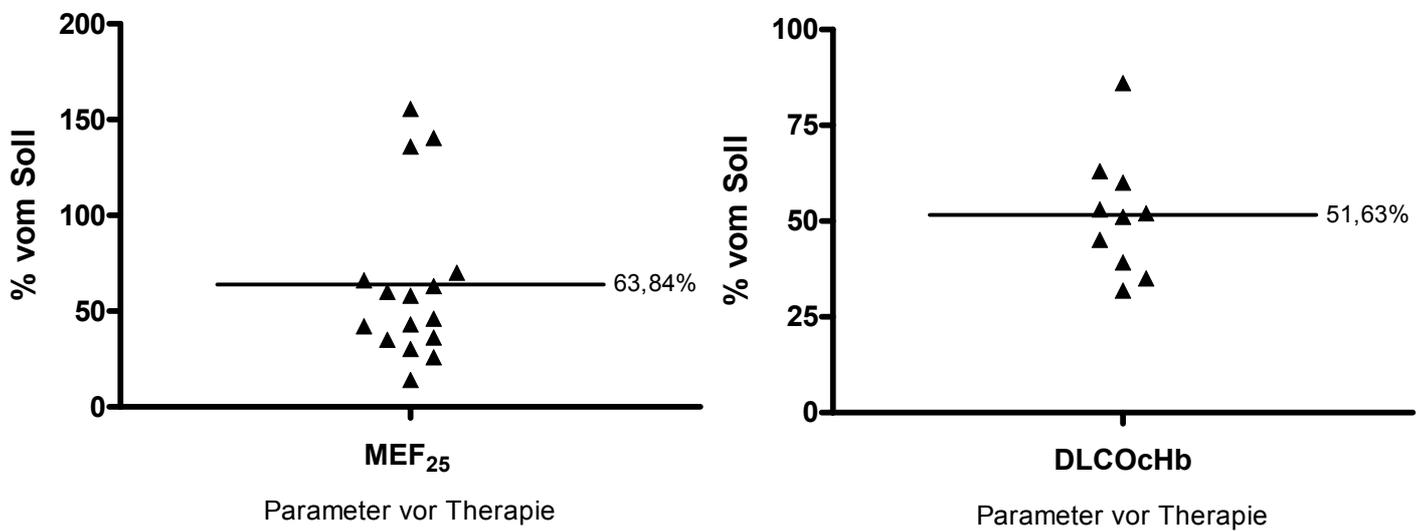
Abbildung 61 (links): Maximal expiratorischer Flow bei 25% der Vitalkapazität (MEF₂₅)

Abbildung 62 (rechts): Diffusionskapazität (DLCOcHb)

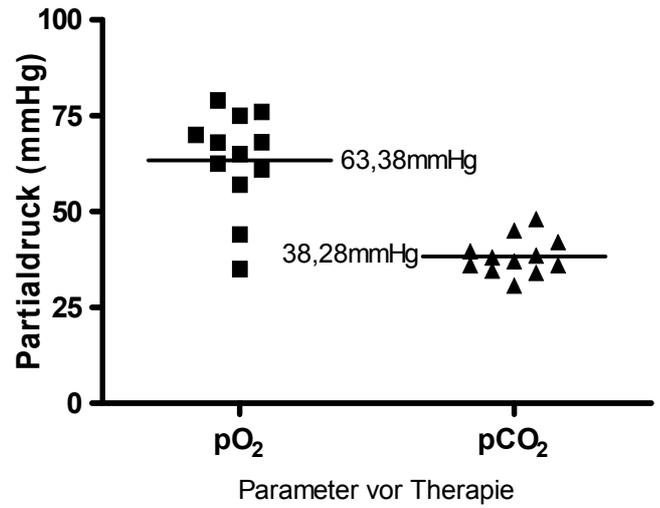
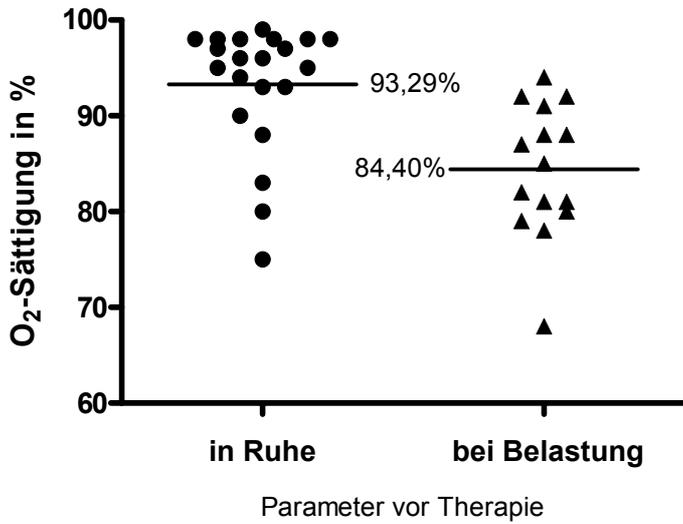


Abbildung 63: Sauerstoffsättigungswerte (SaO₂)

Abbildung 64: Partialdrücke für Sauerstoff (O₂) und Kohlenstoffdioxid (CO₂)

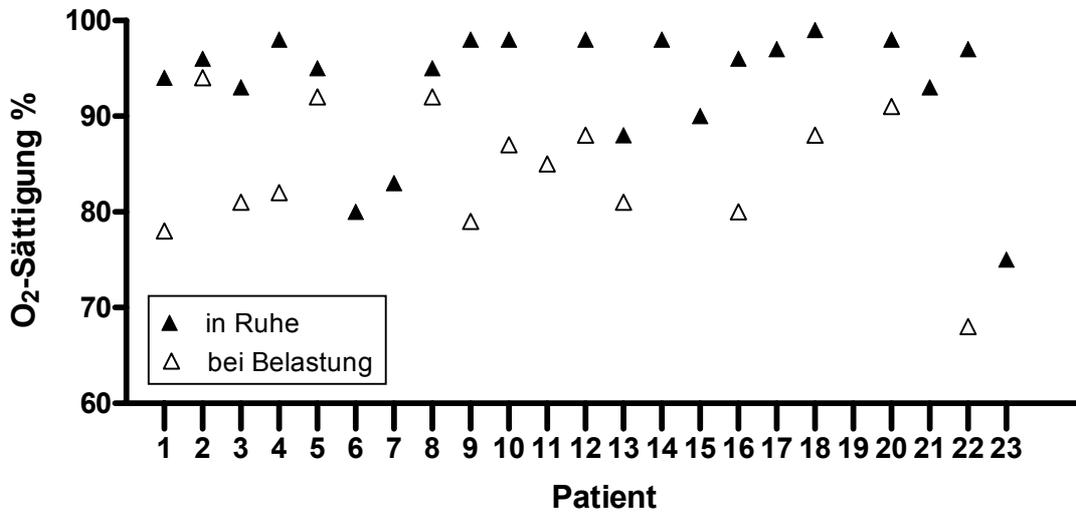


Abbildung 65: Sauerstoffsättigungswerte (SaO₂) der einzelnen Patienten im Vergleich

Korrelation Diagnostik

Tabelle 110: Übersicht BAL, Histologie und CT-Befunde

Pat.	BAL	Histologie	CT-Thorax
1			iZV
2	M↓, L↑, CD4/8↑		MT homogen
3	M↑, L↓		
4	M↓, L↑, nG↑, eG↑		VD nodulär
5			
6	M↓, L↑		VD nodulär
7	M↓, L↑, nG↑, CD4/8↓	IE	iZV + VD nodulär
8	M↓, L↑, nG↑, eG↑	EZG, hB, oP	VD nodulär
9	nG↑, eG↑	EZG, kBL, fD/A	MT homogen
10	M↓, L↑, nG↑, eG↑		VD nodulär-retikulär
11	M↓, L↑		
12	nG↑		
13	M↓, L↑, nG↑, eG↑		MT homogen
14			
15		IE, EZG, hB, kBL, fD/A, bF, bP, oP	iZV + MT homogen
16	M↓, L↑, nG↑	IE, EZG, hB, fD/A, bF, bP	VD nodulär
17	M↓, L↑, nG↑		MT fleckig
18	M↓, L↑	hB	iZV
19			
20	M↓, L↑, eG↑		MT homogen + VD nodulär- retikulär
21			MT fleckig + VD nodulär
22	L↑, nG↑, eG↑, CD4/8↓		MT fleckig
23	M↓, L↑, nG↑, eG↑		MT homogen

iZV = interstitielle Zeichnungsvermehrung, MT = milchglasartige Trübung, VD = Verdichtungen

IE = lymphozytäre Entzündung, EZG = Epitheloidzellgranulome, hB = herdförmige Bronchitis,

kBL = kleinherdige Bronchiolitis, fD/A = fokale Dys-/Atelektasen, bF = beginnende Fibrose,

bP = beginnende Pleurafibrose, oP = organisierende Pneumonie

M↓/↑ = Makrophagen erniedrigt/erhöht, L = Lymphozyten,

n/eG = neutrophile/eosinophile Granulozyten, CD4/8 = CD4+/CD8+ Ratio

Tab. 110 stellt noch einmal drei wichtige diagnostische Verfahren gegenüber. Wie bereits im Kapitel 4.2.5. in Tab. 81 dargestellt, korrelieren die histologischen und radiologischen Befunde weitestgehend. Auch die Ergebnisse der bronchoalveolären Lavage passen mit meist erhöhten Lymphozyten und erniedrigten Makrophagen ins Bild der EAA. Patient 3 zeigt allerdings widersprüchliche Ergebnisse, jedoch sei wohl nur bronchial und nicht alveolär lavagiert worden.

Tabelle 111: Korrelation Diagnostik, Allergenidentifikation und -karenz

Pat.	Präz. tier. AK	Präz. mikrobielle AK	BAL	Histo	CT	mögliche Allergenquellen/ -identifikation/ -karenz	nein	ja	Maßnahmen
1	Wellensittich +	Aspergillus fumigatus ++			iZV	evtl. Wellensittich, Kaninchen in KIGA; Hund (Wohnung); Schimmelbelastung in Bad und Keller; Sprühnebel Deo?	nein	ja	Wellensittich KIGA ins Freie verlagert; Sanierung feuchte Wände
2	Halsbandsittich ++		M↓, L↑, CD4/8↑		MT homogen	evtl. Sittich der Cousine, Daunenjacke, Schimmelbelastung in Sporthalle	nein	ja	CAVE: Reexposition bei Sittich der Cousine geplant
3	Wellensittich +++ Nymphensittich +++		M↑			Wellen- und Nymphensittiche daheim (seit 4y)	ja	ja	Sittiche abgeschafft
4	Wellensittich +++ Papagei +++		M↓, L↑, nG↑, eG↑, CD4/8↑		VD nodulär	Papageienzucht daheim	ja	nein	Papageienzucht ins Freie verlagert, Wohnräume saniert
5	Gans ++					Federbett	ja	ja	Federbett abgeschafft
6	Taube +++ Gans +	Aspergillus versicolor + Aureobasidium pullulans + Penicillium brevi compactum +	M↓, L↑		VD nodulär	evtl. Gänsedaunenbett (seit Monaten), Daunenwinterjacke (seit Jahren, diese Saison nicht getragen); Kaninchen (im Freien)	nein	ja	Daunenbett (mit Gänsedaunen und -federn) entfernt
7		Aspergillus ++ Thermoactinomyces vulgaris ++	M↓, L↑, nG↑, CD4/8↓	IE	iZV + VD nodulär	keine eindeutige Quelle identifiziert; Zwergkaninchen und Katze (im Freien)	nein	nein	Empfehlung: Herauslösung aus dem häuslichen Milieu
8	Wellensittich ++ Taube ++ Gans ++ Kaninchen ++	Aspergillus +	M↓, L↑, nG↑, eG↑	EZG, hB, oP	VD nodulär	evtl. Wildtauben in Schulgebäude sowie sämtlichen Fachwerkgebäuden der Stadt, Federbett, Wellensittiche der Freundin (wenig Kontakt)	nein	ja	Wechsel auf weiterführende Schule, Federbett entfernt, kein Besuch bei Freundin
9	Wellensittich ++ Nymphensittich ++ Taube ++ Papagei ++ Huhn ++ Kanarienvogel ++ Ente ++	Aspergillus flavus ++ Penicillium expansum ++ Micropolyspora faeni ++ Alternia tenuis ++ Cladosporium cladosporioid ++	nG↑, eG↑	EZG, kBL, fD/A	MT homogen	evtl. Taubenschlag neben Spielplatz im KIGA, Brieftaubenzucht (1km entfernt), leichte Schimmelpilzbelastung im Haus, Federbett (bis vor 0,5y); Haus Großeltern: Teich mit vielen Pflanzen, vor 25y Wellensittiche; selten Kontakt zu Kaninchen	nein	ja	Meiden des Spielplatzes im KIGA; Beobachtung durch die Eltern beim Spielen im Freien (Meiden jeglichen Kontakts zu Federvieh oder deren Exkrementen)
10	Huhn ++	Aspergillus fumigatus ++ Micropolyspora ++	M↓, L↑, nG↑, eG↑		VD nodulär-retikulär	keine eindeutige Quelle identifiziert; evtl. neuer Parkettboden in Zimmer d. Pat., Wellensittich lediglich am Arbeitsplatz der Mutter	nein	nein	nach Klinikaufenthalt Urlaub an der Nordsee zur Unterbrechung fraglicher Antigenexposition; neuer Parkettboden im Zimmer d. Pat. entfernt

11	Taube +++ Gans +++ Ente ++	Aspergillus fumigatus + Thermoactinomyces +	M↓, L↑			Daunenbettwäsche	ja	ja	Daunenbettwäsche entfernt
12	Taube +++ Papagei +++ Huhn + Kanarienvogel +++	Aspergillus fumigatus +++ Aureobasidium pullulans +++ Penicillium notatum +++ Alternaria alternata +++	nG↑			keine eindeutige Quelle identifiziert; evtl. Federkissen, Haushalt Großmutter: Nymphensittich und Hund	nein	ja	n.b.
13	Wellensittich ++ Nymphensittich ++ Taube ++ Huhn ++ Kanarienvogel ++	Aspergillus fumigatus + Aspergillus versicolor + Aspergillus flavus + Aspergillus repens + Aureobasidium pullulans + Penicillium brevi compactum + Saccharopolyspora +	M↓, L↑, nG↑, eG↑	MT homo- gen		evtl. Kanarienvogel daheim (seit 5y), Nymphensittich der Freundin (dort gelegentl. Übernachten), Wellensittiche des Klassenkameraden, Taubennest auf Baum (Garten), ländliche Umgebung mit benachbartem Bauernhof	nein	ja	Kanarienvogel entfernt; häusliche Umgebung umfassend saniert; Teppichböden entfernt, sämtliche Wohntextilien gereinigt
14						keine eindeutige Quelle identifiziert; Nikotinabusus der Eltern	nein	nein	keine
15	Taube +++ Papagei +++ Huhn + Kanarienvogel +++	Aspergillus fumigatus +++		IE, EZG, hB, kBL, fD/A, bF, bP, oP	iZV + MT homogen	evtl. Wildtaubennest am Haus (vor 4 Mo entfernt), Vogelkot im Sandkasten, Entennest im Baumhaus, versch. Federkissen	nein	ja	Bettfedern entfernt; Wohnung im Hinblick auf Vogelfedern und Schimmelpilze saniert; lokale Inspektion empfohlen
16	Wellensittich +++ Papagei ++ Huhn + Kanarienvogel ++	Aspergillus fumigatus +++	M↓, L↑, nG↑	IE, EZG, hB, fD/A, bF, bP	VD nodulär	evtl. Federkissen (seit Jahren in Gebrauch), neue Entenfederdecke (3 Mo vor Symptombeginn), Schimmelbelastung im externen Weinkeller (vor 1y saniert) und Badezimmer (neu); Haus Altbau	nein	ja	Federbetten entfernt; Badezimmer soll saniert werden; Meiden jeglicher Federn, Daunen, Polster und Decken empfohlen
17	Wellensittich +++ Taube + Papagei +++	Aspergillus fumigatus + Aureobasidium pullulans +++	M↓, L↑, nG↑		MT fleckig	evtl. neues Dauneninlet in Bettdecke	nein	ja	neue Bettdecke entfernt; Wohnung hinsichtlich Schimmelpilzen, Vogelfedern und -allergenen penibel saniert
18	Wellensittich +++ Taube +++	Aspergillus fumigatus ++ Aspergillus versicolor + Aureobasidium pullulans ++ Penicillium brevi compactum + Thermoactinomyces vulgaris ++ Saccharopolyspora +	M↓, L↑	hB	iZV	Taubenzüchtung auf Nachbargrundstück (im Freien) durch ehemaligen Mieter eine Etage tiefer (dessen Mutter kam teilweise direkt nach Taubenfütterung in Wohnung des Pat.)	ja	ja	Wohnung intensiv saniert (Pat. währenddessen bei Tante wohnhaft); Wohnungsbegehung mit Messung der Taubenallergenbelastung von Krankenkasse abgelehnt

19	Wellensittich +++ Papagei +++			Nymphensittiche daheim (seit 2y), seit 5 Mo in Zimmer des Pat.	ja	ja	Nymphensittiche entfernt, Wohnung saniert	
20	Wellensittich + Taube +++	Aspergillus fumigatus +++ Aspergillus versicolor ++ Aureobasidium pullulans + Penicillium brevi compactum ++ Saccharopolyspora ++	M↓, L↑, eG↑	MT homogen + VD nodulär-retikulär	ältere Ferienwohnung (mäßige Schimmelbelastung) im Haus d. Großeltern (dort jeweils rezidiv. Auftreten der Symptomatik), Federbettdecke, Zimmerpflanzen	ja	nein	Ferienwohnung saniert (trotzdem Rezidiv nach Reexposition), Zimmer d. Pat. saniert, sämtliche Pflanzen und Federbettdecke entfernt
21		Schimmelpilzmischung		MT fleckig + VD nodulär	evtl. verschimmelt Schulbrot	nein	nein	keine
22	Wellensittich +++ Taube +++	Aspergillus fumigatus +++ Aspergillus versicolor +++ Aureobasidium pullulans +++ Penicillium brevi compactum +++ Thermoactinomyces vulgaris +++ Saccharopolyspora +++	L↑, nG↑, eG↑, CD4/8↓	MT fleckig	keine eindeutige Quelle identifiziert; ländliche Umgebung mit Landwirtschaft, mäßiger Tierkontakt, Daunenfederbett, Zimmerpflanzen, Tauben von Nachbar der Freundin (wenig Kontakt); Mutter Nikotinabusus	nein	nein	Aufenthalt in Rehaklinik (1 Mo nach ED; Dauer 1 Mo) zur Unterbrechung fraglicher Allergenexposition; Hausinspektion durch Umweltmedizin. Labor: o.p.B.
23	Wellensittich +++ Taube +++ Papagei +++		M↓, L↑, nG↑, eG↑	MT homogen	Papageien, Wellensittiche (insgesamt 14 Stück), ein Nymphensittich (Küche); Hunde, Schildkröte (Schlafbereich); Wasserschildkröten, Wüstenmäuse (Wohnbereich)	ja	ja	Vögel nach erneutem Zyanoseanfall abgegeben (2 Monate nach erstmaliger Symptomatik)

Erläuterungen siehe Tabelle 110

Aus Tabelle 111 ist ersichtlich, dass in nur 35% der Fälle das auslösende Allergen identifiziert wurde. Dabei waren bis auf eine Ausnahme ausschließlich Wellen- bzw. Nymphensittiche, Tauben oder Papageie verantwortlich. Eine allgemeine Allergenkarrenz wurde von den Ärzten jedoch bei immerhin 70% der Patienten vermutet.

4.2.7 Therapie

Nach Diagnosesicherung einer exogen allergischen Alveolitis gilt als wichtigste therapeutische Maßnahme die sofortige Allergenkarrenz, sofern die mögliche Allergenquelle identifiziert werden kann⁷³.

Tabelle 112: Therapie

Anzahl (n) = 23	ja (n)	nein (n)	nicht bekannt (n)
Allergenkarrenz	16	7	0
Steroide	21	2	0
inhalative Therapie	13	10	0
sonstige Therapie	11	1	11

Wie bereits im vorigen Kapitel erwähnt, war eine Allergenkarrenz bei der Mehrzahl der Patienten (16/23) gewährleistet, obwohl nur in zwei Fällen das häusliche Umfeld des Patienten durch den behandelnden Arzt inspiziert wurde. Das auslösende Agens konnte allerdings nur in wenigen Fällen gesichert werden, so blieb meist nur der Verdacht auf mehrere mögliche Allergenquellen, die es zu meiden galt. Bei 7 Patienten war für die Ärzte keine Allergenkarrenz vorhanden. Dabei konnte in 5 Fällen überhaupt keine Allergenquelle identifiziert bzw. in näheren Verdacht genommen werden. Bei den restlichen zwei Patienten wurde von Seiten der Ärzte keine strikte Allergenkarrenz zugesichert, obwohl das auslösende Allergen identifiziert worden war: im ersten Fall (Pat. 4) eine Papageienzucht, die trotz Aufklärung der Eltern und nach mehreren Mahnungen lediglich aus den komplett sanierten Wohnräumen entfernt wurde, so dass kein direkter Kontakt mehr zu dem Patienten bestand. Im zweiten Fall (Pat. 20) verweilte der Patient trotz nachgewiesener Reaktion auf Schimmel und Tauben erneut zu Besuch im Haus der Großeltern, was als mögliche Allergenquelle in Betracht gezogen wurde. Diese Reexposition wurde mit einem daraufhin folgenden Rezidiv der Erkrankung in Zusammenhang gebracht.

Tabelle 113: Übersicht Therapie

P = Prednison (Wirkstoff): D = Decortin®, PL = Prednisolon (Wirkst.): DH = Decortin H®
 B = Budesonid (Wirkstoff): PU = Pulmicort®; BC = Beclometason (Wirkst.): V = Ventolair®
 FLC = Fluticason (Wirkst.): FL = Flutide®; SA = Salbutamol (Wirkst.): SU = Sultanol®
 FO = Formoterol (Wirkst.): O = Oxis®; IP = Ipratropiumbromid (Wirkst.): AV = Atrovent®
 MO = Montelukast (Wirkst.): SG = Singulair®; GK = Glukokortikoide; Th. = Therapie
 iA = initiales Ansprechen; n.b. = nicht bekannt; station. Dauer = Dauer stationärer Aufenthalt (Tage)

Pat.	Allergen-karenz	station. Dauer (d)	Syst. GK	Wirkstoff	Präparat	Dosis (mg/kg KG)	Dauer (d)	iA	Inh. GK	Wirkstoff	Präparat	Dosis (µg/kg KG)	Dauer (w)	iA	sonst. inh. Th.	Wirkstoff	Präparat	Dosis (µg/kg KG)	Dauer (w)	iA
1	ja	10	ja	PL	DH	2	10	ja	ja	BC	V	100	72	n.b.	nein					
2	ja	20	ja	PL		2	90	ja	nein						nein					
3	ja	15	ja	PL		2,4	80	ja	nein						nein					
4	nein	24	ja	PL		1	60	ja	ja	FLC		500	28	n.b.	ja	SA+IP				n.b.
5	ja	5	ja	PL				ja	ja	FLC				n.b.	nein					
6	ja	13	nein						nein						ja	FO	O	12	32	n.b.
7	nein	43	ja	PL		2		ja	nein						nein					
8	ja	9	ja	P	D	2	270	ja	nein						ja	MO	SG			n.b.
9	ja	3	ja	PL	DH	2	240	ja	nein						nein					
10	nein	26	ja	P	D	2	120	ja	ja	B	PU	800	24	n.b.	ja	SA	SU			n.b.
11	ja	0	ja	P	D	2	90	ja	ja	BC	V		12	ja	nein					
12	ja	10	ja	P	D	2	90	ja	ja	B	PU		28	ja	nein					
13	ja	28	ja	P		2	235	ja	ja	B		260	60	n.b.	nein					
14	nein	18	ja	P	D	2,7	42	n.b.	nein						nein					
15	ja	31	ja	P	D	1	42	ja	nein						nein					
16	ja	40	ja	P	D		90	ja	ja	BC				nein	ja	SA				n.b.
17	ja	7	nein						nein						nein					
18	ja	6	ja	P	D	3	60	ja	nein						nein					
19	ja	12	ja	PL		3	60	ja	ja	FLC	FL		24	n.b.	nein					
20	nein	3	ja	P	D	2	200	ja	nein						nein					
21	nein	6	ja	PL	DH	1,58	40	ja	nein						nein					
22	nein	31	ja	PL		2	180	ja	ja	FLC	FL	500	51	n.b.	nein					
23	ja	7	ja	P	D	2	2	ja	ja	B		400	6	ja	ja	SA	SU			n.b.

Eine stationäre Aufnahme war bis auf eine Ausnahme in allen Fällen erforderlich und betrug im Mittel 15,96 Tage bei einer Spannweite von 0 - 43 Tagen, wie Abbildung 66 zeigt.

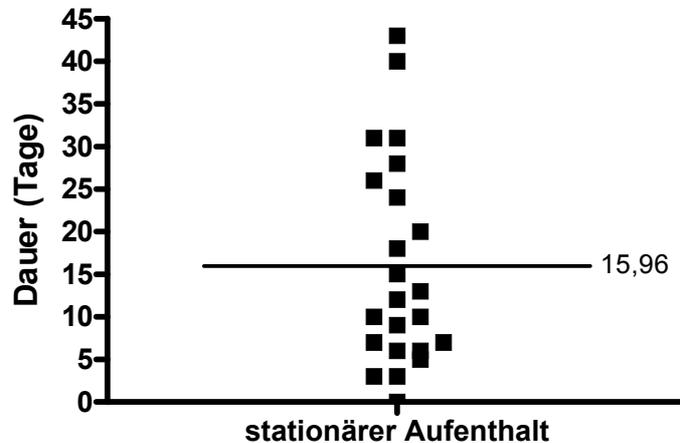


Abbildung 66: Dauer stationärer Aufenthalt

Steroide (21/23) spielten bis auf zwei Ausnahmen bei allen Patienten eine Rolle in der Therapie der EAA. Dabei wurde auch bei allen 21 Patienten eine systemische Therapie mit Glukokortikoiden eingeleitet, wie Tabelle 114 zu entnehmen ist.

Tabelle 114: Medikamentöse Therapieformen

Anzahl (n) = 23	Anzahl (n)
systemische Glukokortikoide	21
Prednison/Decortin [®]	11
Prednisolon/Decortin H [®]	10
inhalative Glukokortikoide	11
Beclometason/Ventolair [®]	3
Budesonid/Pulmicort [®]	4
Fluticason/Flutide [®]	4
sonstige inhalative Therapie	7
Salbutamol/Sultanol [®]	4
Ipratropiumbromid/Atrovent [®]	1
Salmeterol/Serevent [®]	0
Formoterol/Oxis [®]	1
Montelukast/Singulair [®]	1
kombinierte inhalative Therapie	0

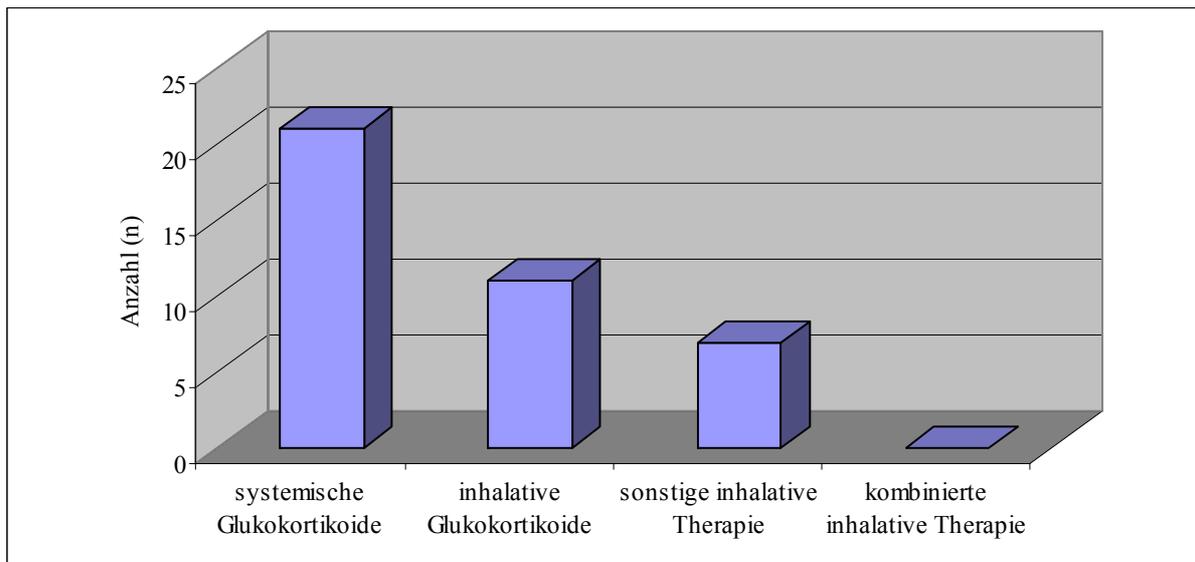


Abbildung 67: Medikamentöse Therapieformen

So konnte in allen Fällen ein initiales Ansprechen der mit Prednison oder Prednisolon durchgeführten Therapie beobachtet werden. Begonnen wurde mit einer durchschnittlichen Dosis von 2,04 mg pro kg Körpergewicht, die dann jedoch sukzessive reduziert bzw. ausgeschlichen wurde. Die Behandlung dauerte im Schnitt 105,32 Tage, angefangen bei 2 bis hin zu 270 Tagen.

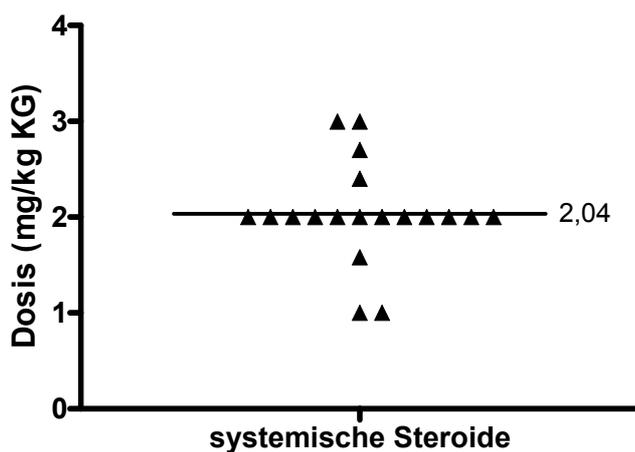


Abbildung 68 (links): Dosierung systemische Steroide

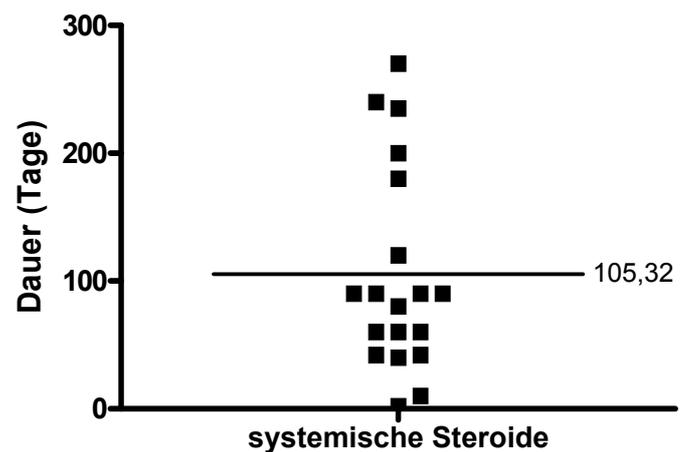


Abbildung 69 (rechts): Therapiedauer systemische Steroide

Inhalative Kortikosteroide kamen bei 11 Patienten zur Anwendung, dabei jeweils in 4 Fällen die Wirkstoffe Budesonid (Pulmicort[®]) und Fluticason (Flutide[®]), sowie in 3 Fällen Beclometason (Ventolair[®]). Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 33,89 Wochen, was fast 9 Monaten entspricht. Ein initiales Ansprechen der Therapie wurde in drei Fällen bejaht, in einem verneint, während bei den restlichen Patienten keine Angaben dazu gemacht wurden.

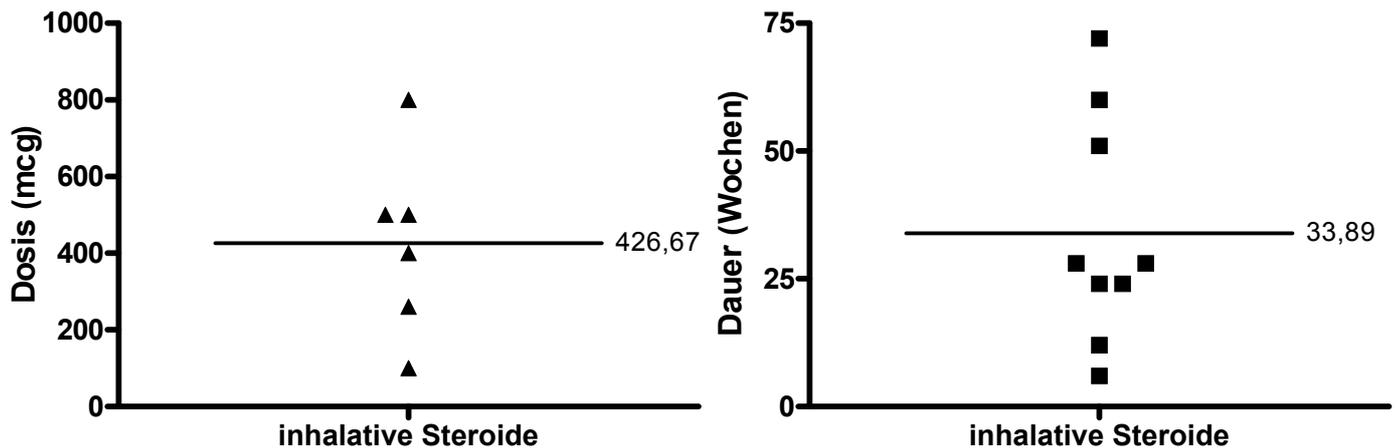


Abbildung 70 (links): Dosierung inhalative Steroide

Abbildung 71 (rechts): Therapiedauer inhalative Steroide

Über die Kombination der verschiedenen Therapieformen gibt Tabelle 115 Aufschluss. So wurde die alleinige systemische Kortikosteroidtherapie (9/23) am häufigsten angewendet, gefolgt von der Kombination aus systemischen mit inhalativen Steroiden (7/23). Bei vier Patienten kamen neben den Glukokortikoiden weitere inhalative Medikamente zum Einsatz: so wurde in einem Fall (Pat. 8) die systemischen Kortikoidtherapie mit dem Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast (Singulair[®]) kombiniert. Patient 6 wurde alleinig mit dem langwirksamen Beta₂-Sympathomimetikum Formoterol (Oxis[®]) behandelt, da aufgrund einer Besserung der Lungenfunktionswerte unter Bronchospasmolyse eine obstruktive Komponente vermutet wurde. Eine Inhalation mit Salbutamol (Sultanol[®]) wurde bei vier Patienten zusätzlich zu den systemischen und inhalativen Steroiden durchgeführt, einmal davon in Kombination mit Ipratropiumbromid (Atrovent[®]).

Tabelle 115: Medikamentöse Therapiekombinationen

systemische Glukokortikoide	inhalative Glukokortikoide	sonstige inhalative Therapie	Anzahl (n)
-	-	-	1
-	-	+	1
-	+	-	0
+	-	-	9
-	+	+	0
+	-	+	1
+	+	-	7
+	+	+	4

Sonstige Medikamente wurden je nach weiteren Diagnosen, Super- oder Sekundärinfektionen, häufig auch in kombinierter Form, verabreicht. 70% der Patienten wurden vor Diagnosestellung einer EAA antibiotisch behandelt. Dabei 43% in Zusammenhang mit einer Mykoplasmen-, 9% im Rahmen einer Chlamydieninfektion und 17% mit Verdacht auf eine Pneumonie, Bronchopneumonie oder sonstige Infektion. Dabei kamen vorwiegend Makrolide zum Einsatz, wie Abbildung 103 zeigt und auch Tabelle 77 im Kapitel 4.2.3.

Die Steroidtherapie wurde bei zwei Patienten adjuvant durch Ranitidin bzw. Omeprazol zusammen mit Calcium und Vitamin D3 ergänzt. Insulin und Thyreostat kamen bei einem Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und Hyperthyreose zum Einsatz.

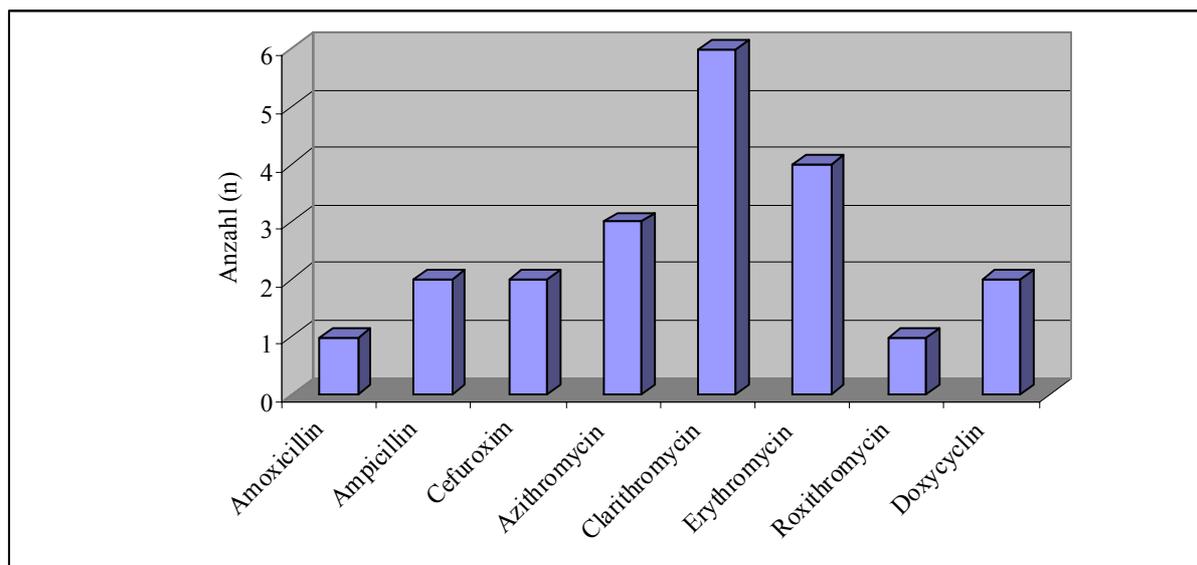


Abbildung 72: Antibiotische Therapie

5 Diskussion

5.1 Diskussion Material und Methoden

5.1.1 ESPED-Erhebung

Die Meldung chronisch interstitieller Lungenerkrankungen wurde über ESPED koordiniert, während die Versendung der einzelnen Fragebögen von der Studienzentrale am Dr. von Hauernschen Kinderklinikum in München aus erfolgte. Über die zentrale Erhebungseinheit war eine standardisierte Erfassung epidemiologischer Daten gewährleistet, da die monatlichen Rücklaufquoten seit dem Jahr 2000 bei 98% liegen und erhobene Daten somit internationalen Vergleichswert besitzen⁶⁸. So genießt das Erfassungssystem laut einer Studie hohe Akzeptanz an den Kliniken und die erfassten Daten tragen erheblich zum Erkenntnisgewinn in der Pädiatrie bei⁷⁴.

Für die Bestimmung der Inzidenz wurden alle Kinderkliniken und Fachabteilungen in ganz Deutschland angeschrieben, so dass neben den spezialisierten Zentren auch kleine Kliniken erfasst wurden. Jedoch limitiert oben erwähnte Studie auch die Erfassungsmöglichkeiten der Erhebungseinheit im Hinblick auf Inzidenzbestimmungen: sie betont die Notwendigkeit eines zweiten unabhängigen Erfassungssystems, um Inzidenzen valide schätzen zu können⁷⁴. Ein zweites Erfassungssystem war in unserer Studie nicht vorhanden, weswegen die ermittelten Inzidenz- und Prävalenzzahlen nur als grobe Schätzwerte gesehen werden können.

Verglichen mit der Studie aus Großbritannien und Irland von Dinwiddie et al., zeigen sich ähnliche Zahlen in Deutschland: laut der Studie wurden über 3 Jahre 46 Fälle mit idiopathischer ILD gesammelt und eine Prävalenz von 3,6 Fällen pro 1.000.000 Kinder im Alter von 0-16 Jahren geschätzt¹⁶. Unsere Prävalenzzahlen differieren in den zwei Studienjahren mit 0,42 und 0,29 pro 100.000 etwas, jedoch beträgt die mittlere Prävalenz ebenfalls 0,36 pro 100.000 bei einer durchschnittlichen Fallzahl von 52 Patienten in zwei Jahren. Allerdings wurden in der Studie von Dinwiddie et al. lediglich Patienten mit idiopathischer ILD erfasst, was in der Literatur teilweise falsch wiedergegeben wird^{3;30;75}. Außerdem musste als Einschlusskriterium eine Lungenbiopsie vorhanden sein, um die Diagnose sicher einordnen zu können. Dies war in unserer Erhebung nicht der Fall: bei nur 44% der Patienten wurde eine Lungenbiopsie durchgeführt, die jedoch in 81% der Fälle zur Diagnosesicherung führte. Laut einer Studie von Fan et al. mit 51 Patienten ist eine Lungenbiopsie nicht in allen Fällen notwendig, um die Diagnose ILD stellen zu können³⁹. Außerdem sollten in unserer Erhebung auch die klinischen

Informationen derjenigen Patienten, bei denen keine Lungenbiopsie durchgeführt wurde, nicht verloren gehen, da neben der Bestimmung der Inzidenz- und Prävalenzzahlen auch die Charakterisierung dieser seltenen Krankheitsbilder im Hinblick auf klinische Symptomatik, diagnostische Verfahren und aktuelle Therapieregimes ein Ziel war. So eignet sich ESPED als alleiniges Erfassungssystem laut von Kries et al. v.a. für Fallsammlungen seltener Lungenerkrankungen, wobei dort auch eine möglichst vollständige Erfassung angestrebt werden sollte, was in unserer Erhebung der Fall war⁷⁴. Unsere Studie konzentrierte sich im Gegensatz zu Dinwiddie et al. nicht nur auf idiopathische ILD, sondern auf interstitielle Lungenerkrankungen allgemein, da auch für die ILD bekannter Ätiologie keine exakten Inzidenz- bzw. Prävalenzzahlen vorliegen^{4;18;19;76}.

Die Kreation des neuen einprägsamen Schlagwortes ‚CILK‘ für chronisch interstitielle Lungenerkrankungen sollte eine höhere Aufmerksamkeit und Einprägsamkeit der meist durch uneinheitliche Klassifizierung charakterisierten ILD¹ bei den Ärzten nach sich ziehen und somit die Meldehäufigkeit und den Fragebogenrücklauf steigern. Dies führte jedoch dazu, dass viele Ärzte, die eine ILD unbekannter Ursache bei ihrem Patienten vermuteten und keine histologische Charakterisierung vorliegen hatten, in unserem Fragebogen lediglich die Diagnose ‚CILK‘ verwendeten, ohne genauere Angaben zu machen. Dies trug, ohne das Vorhandensein des histopathologische Befunds, nicht zur weiteren Einordnung bzw. Diagnosestellung bei. Lediglich diejenigen Fälle, welche ebenfalls im Register der Bronchoalveolären Lavage des Dr. von Haunerschen Kinderklinikums gespeichert waren, konnten meist den verschiedenen Entitäten zugeordnet werden.

Allerdings sollte erwähnt werden, dass die Anonymisierung der Befunde durch die ESPED-Erhebung einerseits einen Abgleich mit einem anderen z.B. zweiten unabhängigen Erfassungssystem, wie durch von Kries et al. suggeriert, erheblich verkompliziert. Andererseits wird auch die Nachverfolgung der Fälle schwieriger, da sich die jeweiligen Ansprechpartner die Identifikationsnummern der Patienten häufig nicht notieren. Wünschenswert für zukünftige Studien wären wohl eine von Anfang an parallele Erhebung durch ein zweites unabhängiges Erfassungssystem, ein optimiertes Identifikationssystem zur vereinfachten Langzeitbeobachtung, das trotzdem die ethischen Richtlinien der Schweigepflicht wahrt, sowie eine konsequente Kommunikation mit den jeweiligen Ansprechpartnern der Patienten.

5.1.2 Exogen allergische Alveolitis

Das Patientenkollektiv setzte sich aus den über ESPED gemeldeten Fällen der Inzidenz- und Prävalenzerhebung zusammen, sowie weiteren Fällen, die erst im Jahr 2007 diagnostiziert wurden. Dies garantiert der Fallsammlung ein ebenfalls weit gefächertes deutschlandweites Patientenspektrum. So gelten für die Inzidenz- und Prävalenzzahlen gleichermaßen die bereits in Kapitel 5.1.1 diskutierten Punkte. Hervorzuheben ist jedoch die relativ vollständige Datensammlung der verschiedenen Krankheitsgeschichten aufgrund häufiger Kontaktierung und motivierter Mitarbeit der verantwortlichen Ärzte. Über die Anforderung aller relevanten Arztbriefe im Verlauf konnten viel detailliertere Informationen gewonnen werden, als über einen ausgefüllten Fragebogen per se. Auch wurden von allen Fällen, soweit vorhanden, die radiologischen Aufnahmen im Original, als Kopie oder per CD-Rom zur Verfügung gestellt, welche in einer nachfolgenden Untersuchung systematisch mit Hilfe eines ‚Scoringssystems‘ ausgewertet werden sollen.

Ein Nachteil retrospektiver Studien allgemein ist die Untersucherabhängigkeit der Befunde. Dies war in unserem Projekt der Fall, mit Ausnahme der radiologischen Daten, die wie bereits erwähnt, von zwei erfahrenen Radiologen systematisch beurteilt werden sollen. Ein weiterer nachteiliger Punkt ist die kleine Anzahl an Patienten und damit geringe Repräsentativität, da die Studie auf Deutschland und einen Zeitraum von 2 Jahren begrenzt war. Laut den Empfehlungen des internationalen Workshops nach Fink et al., der in einer Tagung die Defizite und Möglichkeiten in der Forschung der EAA erörterte, spielt jedoch die genaue Dokumentation von Inzidenz und Prävalenz eine wichtige Rolle. Außerdem wird in einem kurzen Absatz über die EAA im Kindesalter erwähnt, dass seit 1960 insgesamt 95 pädiatrische Fälle publiziert worden sind, allerdings immer als einzelne Fallberichte oder in Form kleiner Patientengruppen⁴⁸.

Im Vergleich dazu kann unsere Studie mit 23 Patienten als repräsentativ bezeichnet werden, zumal sie die größte Fallsammlung pädiatrischer Patienten mit EAA darstellt. In anknüpfenden Untersuchungen wird dabei insbesondere die Beschaffung der durchgeführten Lungenbiopsien wichtig sein, um die histopathologischen Veränderungen in Korrelation zu den HRCT-Befunden setzen zu können, wie auch von Fink et al. empfohlen.

5.2 Diskussion Ergebnisse

5.2.1 ESPED Inzidenzerhebung

5.2.1.1 Rücklaufquote

Der monatliche Meldekartenrücklauf war in den beiden Jahren auf vergleichbar hohem Niveau mit anderen ESPED-Studien. An Fragebögen konnten im ersten Jahr nur gut die Hälfte zurückgewonnen werden, im zweiten Jahr waren es hingegen über 80%. Als mögliche Ursachen für die im zweiten Studienjahr gesteigerte Rücklaufquote sind eine bessere Organisation der Studienleitung mit intensiviertem und zeitnäherem Nachhaken, sowie eine reduzierte Arbeitslast der Ärzte durch einen gekürzten und auf das jeweilige Lebensalter des Patienten optimierten Fragebogen zu nennen. Diese Punkte und die Tatsache, dass häufige Erinnerungen für eine hohen Fragebogenrücklauf notwendig sind, werden auch in der Studie über ESPED angeführt⁷⁴.

5.2.1.2 Inzidenz- und Prävalenzrate

Von Kries et al. erwähnt allerdings auch, dass für Erkrankungen mit klarer und einfacher Falldefinition höhere Erfassungsraten für Inzidenz und Prävalenz zu erwarten sind, was auf das weite Feld der ILD samt uneinheitlicher Klassifikationsschemata nicht zutrifft. Trotz der Seltenheit der Erkrankungen erscheinen die Neuerkrankungsraten mit 0,12 bzw. 0,13 pro 100.000 etwas zu niedrig. Eine gewisse Unterschätzung ist bei Inzidenzerhebungen über ESPED jedoch immer einzukalkulieren⁷⁴. Eine adäquate Vergleichsstudie findet sich nicht, lediglich die Prävalenzzahlen idiopathischer ILD von Dinwiddie et al., die etwas höher liegen¹⁶. Die Differenz der Prävalenzzahlen, mit 0,42 bzw. 0,29 pro 100.000 Kinder lässt sich vermutlich durch die niedrigere Rücklaufquote im zweiten Erhebungsjahr erklären.

5.2.1.3 Meldediagnosen – Klassifikation

ILD umfassen eine heterogene Gruppe seltener Erkrankungen, die nach verschiedenen Aspekten klassifiziert werden können¹⁸. So existieren viele unterschiedliche, aber keine einheitlichen Klassifikationsvorschläge. Die in Tabelle 10 dargestellte Einteilung und Definition der ILD wurde für diese Studie Ende 2004 in Zusammenschau mit der zu diesem Zeitpunkt existierenden Literatur festgelegt. So unterscheidet sie bereits zwischen Erkrankungen, die eher

Kinder im Neugeborenen-, Säuglings- und Kleinkindalter betreffen und Erkrankungen, die sich vor allem bei älteren Kindern manifestieren. Auch die Surfactant-Protein B und C Defizienzen sind bereits als eigenständige Entitäten aufgeführt. Eine Mutation des ABCA3-Gens stellt laut initialer Einteilung keine eigene Krankheitsgruppe dar, wurde im Verlauf der Studie aber in Zusammenhang mit histopathologischen Befunden als eigenständige Nomenklatur mitaufgenommen.

Auch in der Literatur zeigt sich ein zunehmender Wandel: dominierten früher Klassifikationen nach Ätiologie, primärer bzw. sekundärer ILD, so wird heute die Einteilung nach Alter und auch genetischen Befunden immer wichtiger^{1;13}. In den letzten Jahren wurden zunehmend Studien über idiopathische ILD veröffentlicht, die einzig im Säuglings- und Kleinkindalter auftreten^{14;15}. Eine im Jahr 2007 veröffentlichte Studie einer interdisziplinären Arbeitsgruppe aus Nordamerika analysierte retrospektiv die Daten von 187 Kindern im Alter < 2 Jahren, bei denen in den Jahren 1999 bis 2004 eine Lungenbiopsie durchgeführt wurde und kreierte ein klinisch-pathologisches Klassifikationsschema mit Fokus auf die nur im Kleinkindalter auftretenden Erkrankungen¹.

Die Ergebnisse unserer Erhebung basieren auf den ursprünglich festgelegten Definitionen, auch wenn in den vergangenen Jahren einige neue und relevante Aspekte hinzugekommen sind. Während in unserer Einteilung sowohl der genetische, als auch der histologische Befund berücksichtigt wurde, steht bei Deutsch et al. der genetische Befund im Vordergrund. So wurden in unserer Studie auch drei Patienten mit genetischer Mutation den ILD älterer Kinder zugeordnet (Pat. 13, 31, 32), wohingegen bei Deutsch et al. alle Patienten mit Surfactant-systemstörung in die Kategorie Erkrankungen im Säuglings- bzw. Kleinkindalter fallen. Ein allgemeines Problem dieser Zuordnung stellen die unterschiedlichen Definitionen für das Kleinkindalter in den einzelnen Studien dar. Zur besseren Darstellung der unterschiedlichen klinischen Informationen wurde in unserer Studie eine Unterscheidung in Patienten, die bereits während der Neonatal- (28%), und Patienten, die außerhalb der Neonatalperiode (72%) erkrankten, für sinnvoll erachtet.

In unserer Inzidenzerhebung (Tabelle 21) entfallen 39% der gemeldeten Fälle auf Erkrankungen im Säuglings- und Kleinkindalter und 61% auf Erkrankungen älterer Kinder, wobei die EAA in dieser Gruppe die Hälfte aller Patienten ausmacht. Bei Deutsch et al. machen Erkrankungen, die im Kleinkindalter häufiger auftreten, mit 53% einen viel höheren Anteil aus. Dies könnte jedoch mit der Tatsache, dass Frühgeborene (GSA < 37. SSW) in dieser Studie mit eingeschlossen sind und einen Anteil von 51% ausmachen, begründet werden. Denn in der

retrospektiven Datenerfassung der European Respiratory Society (ERS) von 185 Patientendaten über einen Zeitraum von 5 Jahren (1997-2002), betrug der Anteil an im Kleinkindalter Erkrankten (< 2 Jahre) nur 31%. In dieser Studie war nicht die Lungenbiopsie die Basis der Datenerhebung, sondern das Vorhandensein respiratorischer Symptome und/oder diffuser Infiltrate in Röntgenaufnahmen, abnormaler Lungenfunktionsparameter und der Persistenz dieser Befunde über mindestens 3 Monate⁵.

Mit Blick auf unsere Studieergebnisse bei EAA zeigt sich, dass dort kein Patient vor dem 4. Lebensjahr erkrankte. In Deutsch et al. sind jedoch zwei Patienten mit EAA, die vor dem 2. Lebensjahr erkrankten, zu finden¹.

Die Mortalitätsrate lag in unserer Studie bei 14%, wobei die wirkliche Zahl höher liegen dürfte, da keine Daten über den weiteren klinischen Verlauf erfasst wurden. Bei 4 dieser 5 Patienten war eine genetische Mutation bekannt und 3 der 5 Patienten hatten konsanguine Eltern. In Deutsch et al. war die Mortalitätsrate doppelt so hoch (30,2%), wobei die klinischen Verläufe über 2 Jahre verfolgt wurden und nur Kinder im Alter < 2 Jahren erfasst wurden. Das durchschnittliche Alter betrug dabei 7,7 Monate. Dies ist vergleichbar mit unserem Wert von 5 Monaten aus der Gruppe neonatal Erkrankter, der 4 von 5 verstorbenen Patienten zugeordnet waren. Clement et al. mit einem durchschnittlichen Follow-up von ebenfalls 2 Jahren, berichtet von lediglich 6% an verstorbenen Patienten, wobei die assoziierten Diagnosen in jeweils 27% interstitielle Pneumonitiden und idiopathische Fibrosen waren⁵. In unserer Studie waren dies in 80% der Fälle interstitielle Pneumonitiden, meist mit einem ABCA3-Defekt assoziiert, sowie einschließlich eines Falles von idiopathischer Fibrose des Säuglings.

Die in Tabelle 23 aufgeführten Erkrankungen erfüllten bei uns nicht die Diagnosekriterien, während der Klassifikationsvorschlag von Deutsch et al. unter dem Oberbegriff 'diffuse Lungenerkrankungen im Kleinkindalter' auch die mit systemischen und malignen Prozessen assoziierten ILD bzw. immunsupprimierte und frühgeborene Patienten miteinbezieht¹. Die ERS hingegen, definierten Immundefekte bzw. maligne Erkrankungen ebenso als Ausschlusskriterien⁵.

Zusammenfassend darf gesagt werden, dass die erhobenen Inzidenzzahlen und Meldediagnosen zumindest für Deutschland einen Einblick in das weite Feld der ILD ermöglichen, auch wenn die Dunkelziffer hoch sein mag und die einzelnen Krankheitsdefinitionen unter Umständen auch an aktuelle Empfehlungen internationaler Arbeitsgruppen angepasst werden müssen.

5.2.1.4 Epidemiologie

Die Diagnose ILD wurde durchschnittlich im Alter von 6 Jahren gestellt, nachdem eine diagnostische Latenzzeit von knapp 3 Monaten zwischen erstmaligem Arztbesuch und definitiver Diagnosestellung vergangen war. Die häufigsten Symptome Dyspnoe und chronischer Husten begannen im Durchschnitt 4 bzw. 4,5 Monate vor Erstdiagnose. Verglichen mit den Daten der ERS, liegen diese Latenzzeiten noch unter dem europäischen Durchschnitt von 6,6 Monaten Dauer zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung⁵. In verschiedenen Studien wurde die Diagnose in den meisten Fällen bereits im ersten Lebensjahr gestellt^{5;16;19}, was bei uns mit nur 36% nicht der Fall war. Dies könnte jedoch wieder auf den Ausschluss der Frühgeburten zurückzuführen sein.

Eine frühe Diagnosestellung und Therapiebeginn sind insofern wichtig, um zu verhindern, dass sich irreversible Lungenveränderungen ausbilden. Fan LL et al. erstellten einen ‚severity-of-illness score‘, um den Schweregrad der ILD zu erfassen. Dabei waren v.a. die Sauerstoffsättigung des Blutes, das Vorhandensein von Symptomen und einer pulmonalen Hypertension als Anzeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung von Bedeutung⁷⁰. Laut Deutsch et al. korreliert eine pulmonale Hypertension zum Zeitpunkt der Lungenbiopsie mit einer erhöhten Mortalität¹. Unter weiteren Diagnosen wurde bei 11% unserer Patienten eine pulmonale Hypertension erwähnt, jedoch war diese nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Bei allen verstorbenen Patienten war jedoch eine chronisch respiratorische Insuffizienz vorhanden. Infektiöse Prozesse wurden von Fan LL et al. mit ILD in Zusammenhang gebracht³⁹. In unserer Studie war mit Ausnahme der EAA-Patienten nur in einem Fall eine Chlamydieninfektion in der Vorgeschichte bekannt.

Interstitielle Lungenerkrankungen betreffen häufiger männliche Patienten^{5;16}, wobei das Geschlechterverhältnis in unserer Studie ausgeglichen war. Betrachtet man jedoch die neonatale Gruppe allein, so dominiert der männliche Anteil, wie auch bei den Patienten < 2 Jahren in Deutsch et al.¹. Das Patientenspektrum stammte größtenteils aus Deutschland, wobei in keiner Familie Konsanguinität vorlag und nur eine Patientin deutscher Herkunft verstarb. Konsanguine Eltern waren bei 3 der 4 türkischen Patienten bekannt, wovon zwei verstarben. Auch ein syrischer Patient konsanguiner Eltern mit homozygoter ABCA3-Mutation verstarb nach 17 Lebenstagen. Insgesamt lag bei 11% aller bzw. bei 30% der neonatal erkrankten Patienten eine Konsanguinität der Eltern vor, was in etwa dem Ergebnis der ERS-Studie entspricht (7% insgesamt)⁵. Verstorbene Geschwister waren in der neonatalen Gruppe sogar in 40% der Fälle vorhanden. Die ERS dagegen berichtet nur in 7% von betroffenen Geschwistern bei den Pati-

enten < 2 Jahren. In Großbritannien waren 16% der Patienten (n=9) auf 4 Familien zurückzuführen, was die genetische Komponente bei ILD unterstreicht¹⁶.

Insgesamt scheint die Konsanguinität eine große Rolle als prädisponierender Faktor bei den interstitiellen Lungenerkrankungen zu spielen, zumal damit ein deutlich höheres Risiko für häufig letale hereditäre Mutationen assoziiert zu sein scheint. Im klinischen Alltag sollte vor allem bei Patienten aus Ländern des nahen Ostens anamnestisch nach einer Blutsverwandtschaft in der Familie gefragt werden.

5.2.1.5 Medizinische Vorgeschichte

Die Anamnese der Neonatalperiode ist definitionsgemäß in der Gruppe bereits neonatal Erkrankter auffälliger: dort hatten 90% postpartal Sauerstoffbedarf, wobei letztlich 80% intubiert und beatmet werden mussten. Verglichen mit Deutsch et al. (57% bzw. 39%) waren dies deutlich mehr Patienten. Allerdings umfasst unsere Definition der neonatalen Gruppe auch nur Patienten die noch während der Neonatalperiode erkrankt sind und die Gruppe der nordamerikanischen Studie alle Patienten bis zum 2. Lebensjahr, deren ILD mittels Lungenbiopsie bestätigt wurde¹.

Die medizinische Vorgeschichte hingegen ist mehr in der Gruppe erst postneonatal erkrankter und somit älterer Patienten von Interesse: bei gut einem Drittel der Patienten wurden anamnestisch in der Vorgeschichte gehäuft Infekte der oberen Luftwege, Bronchitiden oder auch Pneumonien, die meist radiologisch gesichert waren und teilweise stationär behandelt werden mussten, erfragt. Eine Häufung respiratorischer Infektionen wird von Clement et al. bestätigt⁵.

Interessanterweise wurde bei einem Patienten aus der neonatalen Gruppe ein Hermansky-Pudlak-Syndrom diagnostiziert, welches durch einen Albinismus der Haut und Bindehaut, eine erhöhte Blutungsneigung aufgrund einer gestörten Thrombozytenaggregation, sowie dem Auftreten einer Lungenfibrose charakterisiert ist^{2;77}. Die ILD, assoziiert mit Erkrankungen wie dem Hermansky-Pudlak-Syndrom, der tuberösen Sklerose oder der Niemann-Pick Erkrankung, zählen zu den erblichen Formen⁷⁵.

5.2.1.6 Symptomatik

In der neonatalen Gruppe waren Tachypnoe (100%) und Dyspnoe (90%) mit Abstand die häufigsten Symptome. Dies spiegeln auch die Ergebnisse von Deutsch und Clement et al.

wieder. Da diese beiden Symptome bei Clement et al. zusammengefasst dargestellt sind, lässt sich für die verschiedenen Altersgruppen keine Dominanz der Tachy- oder Dyspnoe herauslesen, wie in unseren Ergebnissen vorhanden. So waren die Säuglinge der neonatalen Gruppe v.a. tachypnoeisch, während bei den älteren Kindern charakteristischerweise die Belastungsdyspnoe dominierte^{13;28}. Chronischer Husten und Gedeihstörung waren in beiden Studienpopulationen < 2 Jahren deutlich häufiger als in unserer Erhebung^{1;5}. Ein Grund könnte sein, dass z.B. in der ERS-Studie die Symptomatik im Durchschnitt für 6,6 Monate bestand, bevor eine Diagnose gestellt wurde, während diese Latenzzeit bei uns im Mittel ca. 2 Monate kürzer war und sich deswegen eine Gedeihstörung bzw. chronischer Husten noch nicht manifestieren konnten. Denn Gedeihstörung, als auch Zyanose, Trommelschlägelfinger oder Uhrglasnägel sind meist Hinweis auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium^{5;4}, was in unserer Studie jedoch nur bei einzelnen Patienten zu finden war.

Auch bei den postneonatal erkrankten Patienten wurde chronischer Husten, meist trockener Art, nur in 35% der Fälle beklagt. Allerdings sollte erwähnt werden, dass die Antwort in 27% der Fälle als ‚nicht bekannt‘ angegeben wurde. Ein Gewichtsverlust von 31% der postneonatalen Patienten passt laut den Ergebnissen von Barbato et al. zur Symptomatik der ILD und kann entweder durch diese selbst, aber auch durch eine weitere systemische Erkrankung bedingt sein²¹.

Zusammenfassend lässt sich in allen Altersgruppen eine unspezifische, subtile Symptomatik mit schleichender Manifestation wiederfinden. Im Säuglingsalter ist v.a. die Tachypnoe hervorzuheben, gefolgt von dyspnoeischer Symptomatik, die sich meist in Form von sub- oder interkostalen Einziehungen manifestiert. Bei älteren Kindern fällt häufig erstmals eine Kurzatmigkeit bei körperlicher Betätigung auf, aber auch trockener Husten über die Dauer von 3 Monaten hinweg ist desöfteren Grund für einen Arztbesuch.

5.2.1.7 Diagnostik

Die Diagnose einer ILD im Kindesalter wird in der Literatur immer noch als Herausforderung für die betreuenden Ärzte bezeichnet^{18;39}. In einer prospektiven Evaluation von 51 Kindern mit ILD unbekannter Ätiologie durch Fan et al., konnte bei 35 Patienten eine Diagnose gestellt werden: bei einem Patienten allein durch Anamnese und körperliche Untersuchung, bei 8 Patienten mit Hilfe nicht-invasiver diagnostischer Verfahren und bei 26 Patienten durch invasive diagnostische Verfahren, zu denen neben den verschiedenen Lungenbiopsietechniken

auch die BAL gezählt wurde^{13;39}. In einer retrospektiven Untersuchung durch Barbato et al. konnte sogar in 85% der ILD eine Diagnose gestellt werden, größtenteils auch durch invasive diagnostische Techniken¹⁹. In unserer Erhebung wurde eine Lungenbiopsie bei nur 44% aller Patienten durchgeführt (neonatal 50%, postneonatal 42%), was jedoch in 81% der Fälle zur Diagnosesicherung führte.

Laborchemische Parameter

Die Bestimmung verschiedener Laborparameter ist selten von diagnostischem Wert, sondern dient meist dem Ausschluss systemischer Erkrankungen, kollagen-vaskulärer oder immundefizienter Art^{5;13}. In unserer Studie mit umfangbegrenztem Fragebogen wurde zunächst nach einer Erhöhung der Lactatdehydrogenase (LDH) gefragt, die allgemein bei gesteigertem Zellerfall freigesetzt wird und ein Hinweis auf die Aktivität der ILD geben kann. DemRee et al. berichtete erstmalig im Jahr 1968, dass ein erhöhtes LDH ein wichtiger Parameter für das aktuelle Krankheitsgeschehen sei, weswegen der Wert im Serum häufig als allgemeiner Aktivitätsmarker bestimmt wurde^{78;79}. Eine Erhöhung des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) ist häufig bei Patienten mit Sarkoidose zu finden^{80;81}. Dies war auch bei unserem Patienten mit bioptisch gesicherter Sarkoidose der Fall. Jedoch ist auch das ACE im Serum keinesfalls spezifisch für diese Erkrankung und diagnostisch meist nicht hilfreich²⁹.

Eine Erhöhung der antinukleären Antikörper legt die Vermutung auf eine begleitende oder primär vorliegende kollagen-vaskuläre Erkrankung nahe. Bei den betroffenen Patienten waren jedoch keine weiteren Hinweise auf eine systemische Erkrankung zu finden. Erhöhte GBM-Antikörper weisen häufig auf eine Beteiligung von Niere und Lunge hin, wie beim Goodpasture-Syndrom²⁹. Dieser Verdacht konnte in unserem Fall aufgrund eines unauffälligen Urinsediments und normaler Nierenwerte jedoch beseitigt werden.

Nach Zöliakie-Antikörpern wurde im Fragebogen nicht explizit gefragt. Diese wurden bei zwei Patienten unter der Rubrik ‚sonstige erhöhte Antikörper‘ erwähnt. In einem Fall mit diagnostizierter EAA konnte der Verdacht nicht erhärtet werden, wohingegen bei einem Patienten mit pulmonaler Häm siderose die Diagnose Zöliakie gestellt wurde. Khemiri et al. entdeckten erst kürzlich einen möglichen Zusammenhang zwischen idiopathischer pulmonaler Häm siderose (IPH) und Zöliakie: so wurde bei drei von zehn Patienten mit IPH auch eine Zöliakie diagnostiziert. Dabei führte ein Absetzen der glutenfreien Diät sowohl zum Rezidiv der Zöliakie, als auch der IPH, was einen glutenabhängigen Mechanismus der IPH vermuten lässt⁸².

Serologische Untersuchungen sollten allgemein vom klinischen Kontext und den zu erwägenden Differentialdiagnosen abhängig gemacht werden²⁹.

Bildgebende Diagnostik

Die High-Resolution Computed Tomography gewinnt zunehmend an Bedeutung in der Pädiatrie: sie dient vorwiegend der Bestätigung einerILD, der Erstellung von Differentialdiagnosen, sowie der Beurteilung von Verteilung, Ausmaß und Schweregrad der Erkrankung. Häufig wird sie auch zur optimalen Einstellung der Lungenbiopsie verwendet^{4,30;83}. In zwei unabhängigen Studien konnte mittels HRCT eine deutlich höhere Anzahl an sicheren Diagnosen gestellt werden, als durch konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahmen^{31;83}.

In unserer Studie wurde explizit nach Durchführung und Befund einer HRCT-Aufnahme gefragt: verglichen mit der ERS-Studie wurden diese in der postneonatalen Gruppe etwas häufiger (85% vs. 71%), in der neonatalen Gruppe hingegen (40% vs. 64%) seltener angefertigt, was wieder mit der Ungleichheit der Gruppen hinsichtlich der Altersstruktur zu tun haben könnte. Bei den neonatal Erkrankten war die interstitielle Verschattung das dominierende Muster, bei den postneonatalen die milchglasartige Trübung, wobei jedoch die große Anzahl an exogen allergischen Alveolitiden zu berücksichtigen ist. Laut Clement et al. waren in beiden Gruppen allgemeine ‚Infiltrate‘ vorherrschend, Anzeichen fortgeschrittener Erkrankung waren ähnlich unserer Erhebung, nur in Einzelfällen gefunden worden⁵.

Über die zunehmende diagnostische Bedeutung des HRCT sind sich die Experten einig, kontroverse Meinungen herrschen jedoch über die Indikation des HRCT bei Therapieüberwachung und Verlaufskontrolle. Zukünftige technologische Fortschritte sollten eine erhöhte Auflösung, ein verbessertes diagnostisches Feld, ein minimiertes Strahlungsrisiko und optimierte Protokolle für Kinder mitILD erlauben⁷.

Lungenfunktionsuntersuchung

Lungenfunktionsuntersuchungen tragen besonders bei älteren Kindern zum Diagnoseprozess bei und spielen eine große Rolle in der Beurteilung von klinischem Verlauf und Therapieansprechen. Eine Messung der Lungenfunktion erlaubt zudem eine Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung, sowie eine Unterscheidung zwischen restriktiver und obstruktiver Lungenfunktionsstörung. Sie sollte, abhängig von Alter und Kooperation, bei jedem Patienten Spirometrie, Lungenvolumina und Diffusionskapazität beinhalten⁵.

Ähnlich der ERS-Studie wurde in unserer postneonatalen Gruppe bei zwei Drittel der Patienten eine Lungenfunktionsuntersuchung als diagnostisches Mittel zur Hilfe gezogen. Charakte-

ristischerweise zeigte sich in der Spirometrie eine deutliche Restriktion, mit einer mittleren forcierten Vitalkapazität von 50%, die im Bereich der Werte von Dinwiddie et al. und Steinkamp et al. liegt^{16;76}. Jedoch wurde in unserer Erhebung bei 92% der Fälle eine deutlich restriktive Ventilationsstörung festgestellt, während dies laut Clement et al. bei 20% weniger der Fall war. Eine obstruktive Komponente mit einer reduzierten Einsekundenkapazität wurde ebenfalls bei 92% der Patienten festgestellt, wie auch durch Fan et al. und Dinwiddie et al. beschrieben^{8;16}. Die Relation von forcierter Vitalkapazität zur Einsekundenkapazität wurde in unserer Studie nicht berechnet, dürfte jedoch normale oder leicht erniedrigte Werte zeigen⁸. Die Diffusionskapazität als Parameter für eine Gasaustauschstörung wurde nur bei 6 Patienten bestimmt, war im Gegensatz zur ERS-Studie (57%) jedoch bei 100% erniedrigt⁵. Die totale Lungkapazität (TLC) und das Residualvolumen (RV), welche durch eine Ganzkörperplethysmographie erhoben werden können, wurden im Gegensatz zu anderen Studien in unserer Erhebung nicht erfragt⁷⁶. Dagegen sollte im Fragebogen der maximale expiratorische Flow bei 25% der Vitalkapazität (MEF₂₅) angegeben werden, da eine Verminderung für eine periphere Obstruktion der kleinen Atemwege spricht⁷¹, was bei 58% der Patienten der Fall war.

Nach Definition der Hypoxämie laut Fan et al., Sauerstoffsättigung < 90% oder Sauerstoffpartialdruck in arteriellem Blut < 60mmHg bei Raumluft und in Ruhe, waren in der postneonatalen Gruppe initial 25% der Kinder hypoxämisch, unter Belastung 33%. Dies erscheint relativ gering, verglichen mit 55% laut Dinwiddie et al. und 87% laut Fan et al. unter Ruhebedingung^{8;16}. In der europäischen Studie zeigten 60% eine Hypoxämie, die jedoch nicht definiert war, und ebenfalls 60% eine Sauerstoffsättigung < 95%, was in unserer Erhebung 44% entsprach⁵.

Generell sind die Partialdruckwerte in unserer Studie wenig aussagekräftig, da nur selten die Angabe arteriell, kapillär oder venös gemacht wurde, was auch nicht explizit gefragt war. Zudem wurde im überarbeiteten Fragebogen für Neugeborene und Säuglinge der Abschnitt Lungenfunktionsuntersuchung herausgenommen, weswegen auch die Werte der Blutgasanalyse bei den neonatal erkrankten Patienten vollständig fehlen. Gerade diese Werte wären bei den jüngeren Patienten wichtig gewesen, da häufig keine komplette Lungenfunktionsmessung möglich ist⁵.

Insgesamt sind unsere Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung nur diagnostisch verwertbar, da Werte im Verlauf nicht ermittelt wurden und somit keine objektiven Aussagen zu Krankheitsverlauf und Therapieansprechen gemacht werden können.

Bronchoalveoläre Lavage

Die diagnostische Rolle der Bronchoalveolären Lavage (BAL), als wenig invasives Verfahren, im Hinblick auf ILD ist noch nicht ganz geklärt. Sie variiert von Erkrankung zu Erkrankung, erlaubt aber im Allgemeinen den Nachweis von Krankheitserregern, sowie die Bestimmung von Art und Ausmaß der bronchiolären bzw. alveolären Inflammationsreaktion über die Gesamtzellzahl und das Differentialzellbild¹⁸. Jedoch lassen sich mittels Analyse der gewonnenen Flüssigkeit auch einzelne Krankheiten diagnostizieren: makroskopisch milchig-trübe Lavageflüssigkeit und PAS-positives Material sprechen für eine Pulmonale Alveolarproteinose (PAP), mittels Eisenfärbung detektierte hämosiderinbeladene Alveolarmakrophagen können auf eine pulmonale Hämosiderose hinweisen. Der Nachweis lipidspeichernder Makrophagen ist zwar sensitiv, aber nicht spezifisch für Aspirationssyndrome^{5;13;18}.

So lässt sich die positive Lipidfärbung bei 6 Patienten erklären, ohne dass der Verdacht auf ein Aspirationsereignis geäußert wurde. Das Ergebnis der BAL von zwei Patienten mit pulmonaler Hämosiderose war leider nicht bekannt. Eine Patientin mit juveniler PAP zeigte das typische Bild der Alveolarproteinose mit milchiger Flüssigkeit und PAS-positiver Färbung, beim Patienten mit kongenitaler PAP war nicht bekannt, ob eine BAL durchgeführt wurde.

Das Differentialblutbild samt Differenzierung der Lymphozyten kann auf eine Sarkoidose oder auch EAA hinweisen. Gerade bei letzterer Erkrankung ist die Aussagekraft der BAL im Kindesalter jedoch begrenzt¹⁸. In der neonatalen Gruppe zeigten sich insgesamt, verglichen mit der Gruppe unter Zweijähriger aus der ERS-Studie, deutlich niedrigere Werte, die bis auf die neutrophilen Granulozyten meist im Normbereich lagen. In der postneonatalen Gruppe jedoch waren die Makrophagen im Mittel grenzwertig erniedrigt, die neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, sowie die Lymphozyten hingegen deutlich erhöht. Dies deckt sich grundsätzlich mit den Ergebnissen von Clement et al., allerdings waren im Gegensatz zur neonatalen Gruppe nur die Lymphozyten niedriger als der europäische Durchschnitt, während die restlichen Zellen etwas höher lagen⁵.

Das leicht zugunsten der CD4⁺-Lymphozyten verschobene CD4/CD8-Verhältnis passt zu einem Patienten mit Sarkoidose. Die massiv erhöhte CD4/CD8-Ratio eines Patienten und der erniedrigte Wert eines anderen Patienten mit EAA, spiegelt die geringe Aussagekraft der BAL bei Kindern im Hinblick auf diese Erkrankung wider. Insgesamt war das Verhältnis der Lymphozyten-Subgruppen nur leicht erhöht. Laut de Blic et al., liegt die Ratio gesunder Kinder im Vergleich zu gesunden Erwachsenen von jeher im niedrigeren Bereich⁸⁴.

Die Gesamtzellzahl, als Ausmaß der alveolären Inflammationsreaktion, lag in der postneonatalen Gruppe mit 15.057 Zellen/ μ l deutlich über dem von de Blic et al. in verschiedenen Studien ermittelten Durchschnitt gesunder Kinder, während die neonatale Gruppe mit 438 Zellen/ μ l noch im oberen Referenzbereich lag⁸⁴.

Krankheitserreger konnten bei insgesamt 8 Patienten in der BAL-Spülflüssigkeit nachgewiesen werden, davon am häufigsten Staphylokokkus aureus (63%), in der neonatalen Gruppe jedoch auch Pneumokokken, Haemophilus influenzae, sowie Influenza A und B. Problematisch sind dabei häufige Kontaminationen oder Kolonisationen, weswegen eine Infektion bei immunkompetenten Patienten nicht sicher diagnostiziert werden kann, im Gegensatz zu immunsupprimierten Individuen¹³.

Eine biochemische Analyse der Lavageflüssigkeit kann auf hereditäre Surfactantstoffwechselstörungen wie eine SP-B-Defizienz oder Mutationen im SP-C-Metabolismus hinweisen¹⁸. Durchgeführt wurde dies bei insgesamt 4 Patienten, wobei in einem Fall das Ergebnis mit der genetischen Sequenzierung übereinstimmt. So wurde bei Patient 32 bereits in der biochemischen Analyse ein Defekt im SP-C-Stoffwechsel angedeutet, welcher dann als ABCA3-Mutation genetisch bestätigt wurde.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die BAL wichtige Informationen bei Kindern mit ILD liefert und in Kombination mit nicht-invasiven Verfahren in einigen Fällen die Diagnose zu stellen vermag, in den meisten Fällen jedoch als alleiniges diagnostisches Mittel nicht ausreichend ist^{3;18}.

Lungenbiopsie

Die Lungenbiopsie gilt immer noch als Goldstandard in der Diagnosesicherung interstitieller Lungenerkrankungen, v.a. für die histologisch klassifizierten idiopathischen ILD, sowie Entitäten, die einzig im Kleinkindalter auftreten^{13;19}. Wünschenswert ist eine Biopsie immer bei diagnostischer und klinischer Unsicherheit. Abzuwägen sind jedoch Risiken und Komplikationen, die bei erfahrenen Operateuren fast ausschließlich von den individuellen Umständen und dem klinischen Zustand des Patienten abhängen. So sollte dem Patienten bei einer bereits bestehenden respiratorischen Insuffizienz mit Beatmungspflichtigkeit eine Biopsie nur dann zugemutet werden, wenn dadurch ein klarer therapeutischer Nutzen vorhersehbar ist^{5;18}. Die Biopsie sollte unter standardisierten Bedingungen erfolgen, damit adäquates Gewebe gewonnen wird, wie kürzlich publiziert⁴¹. Methode der Wahl sind die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) und die offene Lungenbiopsie (OLB). Letztere erzielte in einer Studie bei 27

Kindern mit ILD gute Ergebnisse hinsichtlich spezifischer histologischer Diagnose, Therapieinitiierung oder -änderung, sowie Komplikationsrate⁸⁵. In einer prospektiven Studie von Fan et al. mit 30 Patienten, erzielten VATS und OLB hinsichtlich Diagnosestellung vergleichbare Ergebnisse (60% vs. 53%), VATS resultierte jedoch in einer verkürzten Dauer von Eingriff, Klinikaufenthalt und Thoraxdrainage⁴⁰. Die transbronchiale Biopsie (TBB) hingegen bleibt der Diagnostik älterer Kinder vorbehalten, da das flexible Bronchoskop einen ausreichend großen Arbeitskanal haben und dementsprechend groß sein muss¹⁸. Außerdem wird die TBB vorwiegend zum Nachweis von Infektionen und Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen verwendet¹³.

In unserer Erhebung wurde bei 44% aller Patienten eine Lungenbiopsie durchgeführt, wobei im Gegensatz zur videoassistierten Thorakoskopie (13%) doppelt so viele Eingriffe offener Art (31%) waren. Insgesamt konnten dadurch über 80% der Diagnosen gesichert werden. In der ERS-Studie wurden mit 58% deutlich mehr Patienten biopsiert. Dabei dominierte mit Abstand die offene Technik (62%), gefolgt von TBB (26%) und VATS (7%), mit einem nur sehr geringen Anteil⁵.

Entscheidend für die Durchführung einer Lungenbiopsie, als letztem und damit wichtigstem Schritt im Diagnoseprozess, ist die sorgfältige Abwägung der Relation von Risiko und Nutzen in Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf^{13;18}.

Genetische Sequenzierung

Die Entdeckung genetischer Mutationen von Surfactantsystemstörungen kann als der zweifelsohne wichtigste Fortschritt auf dem Gebiet der ILD in den letzten Jahren bezeichnet werden. Dazu zählen die Mutationen des rezessiv exprimierten Surfactant-Protein B Gens, des dominant exprimierten Surfactant-Protein C Gens, sowie des ebenfalls rezessiv exprimierten ABCA3-Gens, welches erst in jüngster Zeit beschrieben wurde³. Zur Diagnose einer familiären ILD ist üblicherweise keine Lungenbiopsie notwendig; sie kann aufgrund einer BAL und der biochemischen Analyse der Surfactantproteine vermutet oder in einer Blutuntersuchung, durch Identifikation der genetischen Mutation, bestätigt werden¹⁵.

Die zunehmende Bedeutung hereditärer Surfactantsystemstörungen, die sich meist im ersten Lebensjahr manifestieren¹⁶, spiegelt sich in der Vielzahl durchgeführter genetischer Sequenzierungen wider: so wurden bei 80% der bereits neonatal Erkrankten eine oder mehrere genetische Testungen veranlasst, wovon die Hälfte positiv waren. Drei der vier Patienten mit jeweils homozygoter Mutation (SP-B, ABCA3, ABCA3 und SP-C) verstarben noch im Neuge-

borenenalter, bei den zwei Patienten mit ABCA3-Mutation konnte bei den Eltern jeweils eine Heterozygotie nachgewiesen werden. Von dem nicht verstorbenen Patienten mit einer SP-C-Mutation unbekannter Art waren jedoch keine Informationen über den klinischen Verlauf bekannt. In der postneonatalen Gruppe war lediglich bei 23% der Patienten eine genetische Sequenzierung durchgeführt worden, wovon 33% positiv waren und eine heterozygote ABCA3-Mutation nachgewiesen wurde. Einer der beiden Patienten verstarb im Alter von 3,58 Jahren an konsekutiver Rechtsherzinsuffizienz. Insgesamt ergibt sich für die vier ABCA3-Mutationen eine Mortalität von 75%, während diese in der jüngsten Publikation durch Deutsch et al. mit sechs ABCA3-Mutationen bei 100% lag. Im Gegensatz dazu zeichnete sich für die Patienten mit einer SP-C Mutation eine wesentlich bessere Prognose ab, da im Follow-up alle sieben Fälle am Leben waren, mit allerdings deutlicher Morbidität aufgrund der ILD¹. Die gute Prognose der SP-C Mutation kann in unserer Studie lediglich durch einen Patienten bestätigt werden. Laut Deutsch et al. war CPI das vorherrschende histologische Muster bei SP-C Defizienz, während PAP am häufigsten in Kombination mit einer ABCA3-Mutation zu finden war, gefolgt von DIP. Dies konnte durch unsere Erhebung nicht bestätigt werden, was auch an der geringeren Fallzahl liegen mag: so war die SP-B Defizienz mit dem histologischen Muster der PAP verknüpft, die ABCA3-Mutation in zwei Fällen mit DIP, davon jedoch einmal fraglich, sowie bei einem Patienten mit CPI. Andere Angaben in der Literatur stimmen allerdings mit diesen Ergebnissen überein². Zur SP-C Defizienz und kombinierten SP-C-/ABCA3-Mutation waren leider keine histologischen Befunde bekannt. Eine positive Familienanamnese lag in 100% der neonatalen Gruppe und 0% der postneonatalen Gruppe vor. Dies ist mit insgesamt zwei Drittel höher als in Deutsch et al. mit einem Anteil von einem Drittel¹.

Die Relevanz und klinische Korrelation dieser Mutationen ist immer noch nicht vollständig geklärt. So entdeckte eine kürzlich publizierte Studie 12 Fälle mit ABCA3 und 2 mit SP-B Mutation bei insgesamt 17 Babies mit Atemnotsyndrom⁸⁶. Eine ebenfalls in jüngster Zeit veröffentlichte Mutmaßung, ABCA3-Mutationen könnten sich als modifizierende Gene auf den Schweregrad der SP-C Defizienz auswirken, die sich bereits in der Neugeborenenperiode oder erst im Erwachsenenalter manifestieren kann, trägt zur Komplexität dieses Themas bei^{6;27}.

In den letzten Jahren wurden hinsichtlich der genetischen Sequenzierung große Fortschritte erzielt, und sie wird in Zukunft wohl einen höheren Stellenwert im diagnostischen Bereich einnehmen. Allgemeingültige Richtlinien, in welchen Fällen eine genetische Testung indiziert ist, existieren leider noch nicht. Es sollte jedoch betont werden, dass Patienten mit genetischer

Erkrankung samt ihrer Familien den Anspruch auf eine adäquate genetische Beratung und psychosoziale Unterstützung haben⁷.

5.2.1.8 Therapie

Die Therapie der ILD gestaltet sich meist schwierig, da aufgrund der Seltenheit der einzelnen Erkrankungen randomisierte kontrollierte Studien fehlen und folglich auch keine internationalen Behandlungsrichtlinien existieren. So basieren gegenwärtige Empfehlungen auf Studien individueller Zentren mit geringer Fallzahl^{5;8;42}.

Bei nur wenigen Kindern wurde eine Spontanremission ohne Durchführung jeglicher Therapie beobachtet, meist bei Patienten mit Histiozytose X und Sarkoidose, selten auch bei idiopathischer ILD^{4;5}. In unserer Studie waren zu diesem Zeitpunkt meist nur Daten über das initiale Therapiemanagement ohne Follow-up bekannt.

Sauerstoffbedarf war bei 44% aller Patienten angegeben worden, was relativ wenig erscheint im Gegensatz zu den Ergebnissen von Fan et al. bzw. Clement et al. mit 66% bzw. 100%^{5;8}. Jedoch wurde im Fragebogen keine geschlossene Frage, die mit „ja“, „nein“ oder „nicht bekannt“ beantwortet werden sollte, formuliert, sondern lediglich nach dem Ausmaß des Sauerstoffbedarfs in Liter pro Minute gefragt. Möglicherweise haben einige Ärzte in Ungewissheit des wirklichen Sauerstoffbedarfs gar keine Angabe gemacht. Außerdem wurde in der ERS-Studie zwischen passagerem und Langzeitsauerstoffbedarf unterschieden, was in unserem Fragebogen nicht der Fall war. Die Zahlen der Patienten mit Langzeitsauerstoffbedarf ähneln jedoch unseren Ergebnissen: so benötigten aus der neonatalen Gruppe fast doppelt so viele Patienten Sauerstoff im Gegensatz zur postneonatalen Gruppe.

Eine medikamentöse Therapie wurde mit Ausnahme von 3 Fällen bei allen Patienten durchgeführt. Bei weiteren 3 Patienten waren keine Angaben zur Therapie gemacht worden. Wie auch in früheren Studien, wurden bevorzugt systemische Steroide verabreicht, bei 69% der postneonatal und 50% der neonatal Erkrankten. Eine initiale Stoßtherapie mit Methylprednisolon, wie bei schwerwiegender Erkrankung oder Nichtansprechen anderer Steroide indiziert³⁵, wurde bei einem Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose des Säuglings durchgeführt, der jedoch im Alter von 14 Monaten verstarb. Insgesamt zeigte die alleinige Therapie mit Steroiden eine Ansprechrate von 80%, wobei in den restlichen 20% keine Angabe zur Effizienz gemacht wurde. Dieser Wert liegt teilweise deutlich über den Ergebnissen anderer Studien^{8;16;44}. Laut gängiger Literatur kann von den Steroiden in 40-65% der idiopathischen ILD eine gute

Ansprechrate erwartet werden^{5;43}, wobei in unserer Erhebung nicht nur idiopathische ILD erfasst wurden. Der große Anteil an Patienten mit prognostisch günstiger exogen allergischer Alveolitis^{46;59} könnte eine Erklärung für das gute Ansprechen der Steroide liefern. Eine Kombination mit Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin wurde im Vergleich zu anderen Studien nur in 8% der Fälle gewählt^{5;8;16}. Dabei zeigte sich auch eine geringe Ansprechrate bei nur einem von drei Patienten, der eine Kombination aus Prednisolon, Hydroxychloroquin und Azathioprin erhielt. Die Entscheidung, ob Steroide oder Hydroxychloroquin zum Einsatz kommen, ist laut Clement et al. sehr von der Fachkompetenz des jeweiligen Behandlungszentrums abhängig und variiert von Klinik zu Klinik. In der Erwachsenenmedizin wird die Wahl des geeigneten Therapeutikums durch den histologischen Befund beeinflusst: so werden für ein desquamatives inflammatives Muster Steroide bevorzugt, während für fibrotische Veränderungen eher Hydroxychloroquin empfohlen wird. Entgegen anderer Meinungen wurde dieser Zusammenhang laut Dinwiddie et al. für pädiatrische ILD noch nicht bewiesen^{42;44}. Mit Ausnahme von Azathioprin, welches auch bei Clement et al. und Dinwiddie et al. in wenigen Fällen zur Anwendung kommt, wurden keine weiteren Immunsuppressiva eingesetzt.

Eine therapeutische BAL ist bei älteren Patienten mit pulmonaler Alveolarproteinose indiziert^{5;42}, so auch bei einem unserer Patienten mit juveniler PAP, bei dem im Alter von 9 Jahren die Diagnose gestellt wurde. Im Gegensatz dazu verstarb eine Patientin mit kongenitaler PAP und homozygoter SP-B-Defizienz bereits im Alter von 17 Lebenstagen. Mit Ausnahme einer erfolgreichen Herz-Lungen-Transplantation sind bei dieser Erkrankung keine alternativen therapeutischen Strategien bekannt^{42;87}.

Inhalative Therapeutika wie Glukokortikoide, langwirksame β -Sympathomimetika oder Anticholinergika kamen in 31% der Patienten zum Einsatz, zeigten jedoch keine einheitlichen Erfolge. Lediglich in 36% der Fälle wurde ein initiales Ansprechen bejaht, wobei dies je einmal auf inhalative Glukokortikoide bzw. Bronchodilatoren allein, und zweimal auf eine Kombination beider zutraf. Die selektive Gabe von Bronchodilatoren bei reversibler Obstruktion zählt als supportive Therapie zur antiinflammatorischen Basistherapie⁴. In der retrospektiven Studie von Fan et al. mit 48 Patienten wurden bei 63% der Kinder Bronchodilatoren verordnet, die jedoch nur in 23% der Fälle ein Ansprechen zeigten. 35% der Kinder wurden wohl vor definitiver Evaluierung der ILD im Hinblick auf Asthma mittels Bronchodilatoren behandelt⁸.

Insgesamt wurden fast alle Patienten medikamentös behandelt, wobei die postneonatal Erkrankten am meisten von systemischen Steroiden, die neonatal Erkrankten hingegen von der

Gabe von Surfactant profitierten. Wichtig für die Behandlung mit systemischen Steroiden ist jedoch immer ein sorgfältiges Abwägen des Erkrankungsrisikos im Vergleich zu den Nebenwirkungen durch eine langfristige Steroidtherapie, gerade bei Kindern im Wachstumsalter³. Außerdem sollte erwähnt werden, dass neben der medikamentösen auch die supportive Therapie eine große Rolle spielt, wie die Gabe von Sauerstoff bei chronischer Hypoxämie, der selektive Gebrauch von Bronchodilatoren bei reversibler Obstruktion, die Behandlung interkurrenter Infektionen, sowie eine adäquate Ernährung bzw. Nahrungsergänzung, soweit erforderlich⁴. Die Heterogenität der verschiedenen ILD macht eine allgemeine Therapieempfehlung weitestgehend unmöglich, so dass im Endeffekt jeder Patient und jede Krankheitsentität individuell behandelt werden muss.

5.2.2 Exogen allergische Alveolitis

5.2.2.1 Rücklaufquote

Dank mehrmaliger zeitnaher Erinnerungsschreiben, wie laut Kries et al. für einen hohen Fragebogenrücklauf notwendig, konnten von fast allen Patienten die notwendigen klinischen Daten und radiologischen Aufnahmen gesammelt werden⁷⁴. In 30% der Fälle wurde ein Röhrchen EDTA-Blut samt Einverständniserklärung für zukünftig wissenschaftlich relevante Fragestellungen bereitgestellt.

5.2.2.2 Inzidenz und Prävalenz

Die Inzidenz- und Prävalenzzahlen differieren in den beiden Studienjahren beträchtlich, so war im zweiten Jahr der Untersuchung sowohl die Neuerkrankungsrate, als auch die Krankheitshäufigkeit bedeutend niedriger. Dabei könnte das Phänomen der „Meldefaulheit“ nach anfänglicher Euphorie eine gewisse Rolle gespielt haben, nachdem bei der Prävalenzerhebung im zweiten Studienjahr auch 19% weniger Meldungen gemacht wurden. Da die Gesamtzahlen der Inzidenzmeldungen jedoch vergleichbar waren, könnte auch die von „von Kries et al.“ postulierte Tatsache von Bedeutung sein: so eigne sich ESPED als alleiniges Erhebungsinstrument weniger für eine zuverlässige Inzidenzerhebung, als eher für eine Fallsammlung seltener Lungenerkrankungen mit klinischem Hintergrund, was in unserer Studie über EAA oberstes Ziel war⁷⁴.

Trotzdem stellte die EAA in unserer Erfassung aller pädiatrischen ILD sowohl bei Inzidenz als auch Prävalenz die größte Gruppe nicht-idiopathischer Erkrankungen dar. Im Gegensatz dazu stehen Daten aus der Erwachsenenmedizin, die die jährliche Inzidenz von ILD in der erwachsenen Bevölkerung von New Mexiko auf 30 pro 100.000 schätzten, wobei die EAA in dem trockenen Bundesstaat mit nur 2% vertreten war¹⁷. In Polen dagegen wurde die Prävalenz der EAA auf 1,5 - 7,0 pro 100.000, je nach geographischer Lage, beziffert⁸⁸. Diese und andere beträchtlich variierenden Zahlen spiegeln die Schwierigkeit einer vergleichbar zuverlässigen Erhebung epidemiologischer Daten wider, da neben Krankheitsdefinitionen, diagnostischen Kriterien und Expositionsdauer, auch Umwelt- und genetische Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen^{48;89}. Denn im Verhältnis zur großen Anzahl der im häuslichen oder beruflichen Umfeld exponierten Individuen, erkrankten schätzungsweise lediglich 5-15% der Sensibilisierten⁵⁹. Das Risiko für Taubenzüchter an einer Alveolitis zu erkranken, wird auf 0,5 - 7% geschätzt⁶⁷.

Vergleichbare Daten über die Häufigkeit der EAA im Kindesalter sind nicht vorhanden, in der Literatur sind seit 1960 nach unterschiedlichen Angaben wohl zwischen 86 und 120 Fälle beschrieben worden^{47;48;59}. Dennoch liegt die von uns errechnete Neuerkrankungsrate in Wirklichkeit vermutlich höher, da eine gewisse Unterschätzung bei Inzidenzerhebungen über ESPED immer einzukalkulieren ist⁷⁴. Zudem ist bei Kindern mit einer großen Dunkelziffer an Fällen zu rechnen, die entweder als virale bzw. bakterielle Infektion behandelt oder als unklare ILD eingestuft werden⁴⁸.

5.2.2.3 Epidemiologie

Das Alter bei Symptombeginn wird in früheren Berichten mit 10 Jahren angegeben, was in unserer Studie mit durchschnittlich 9,41 Jahren bestätigt werden konnte. Im Kleinkindalter manifestiert sich die EAA selten, in unserer Erhebung war ein Drittel der Patienten jünger als 7 Jahre, wobei der Jüngste 4,42 Jahre alt war. In der Literatur ist jedoch von einem Säugling die Rede, der bereits im Alter von 8 Monaten erste Symptome zeigte^{48;49;59}. Verglichen mit den Daten unserer ILD-Patienten allgemein, wurde die Diagnose EAA mit einer Latenzzeit von nur einem Monat relativ rasch gestellt. Dies ist von großer Bedeutung, da eine chronische Exposition eine irreversible pulmonale Fibrosierung zur Folge haben kann⁴⁶.

Das weibliche Geschlecht war in unserer Studie mit 65% dominierend, was in der Literatur umgekehrt beschrieben wurde und jedoch auch in unserer ILD-Erhebung nicht der Fall war⁴⁸.

Interessant ist die saisonale Häufung der Symptomatik, die überdurchschnittlich häufig in den Wintermonaten Dezember bis Februar begann. Einerseits könnte die kalte trockene Luft zur Reizung des bronchioalveolären Systems beitragen und eine erleichterte Manifestation der durch das auslösende Agens verursachten Inflammationsreaktion zur Folge haben. Andererseits könnte jedoch auch die Art der Antigenquelle saisonal unterschiedlich stark vertreten sein: so manifestiert sich die Farmerlunge auf der nördlichen Halbkugel typischerweise in der zweiten Hälfte der Heufütterungsperiode, zwischen Januar und März, wenn die Landwirte während des Futterbereitstellens massiv den thermophilen Keimen ausgesetzt sind⁴⁵. Dies scheint jedoch keine Erklärung für die Häufung unserer Fälle zu liefern, da relativ wenige Patienten eine starke Reaktion gegenüber thermophilen Mikroben zeigten. Auch die ‚summer-type hypersensitivity pneumonitis‘, welche verstärkt in den feucht-warmen Sommermonaten Juni bis August in Japan auftritt, zeigt eine saisonale Häufung⁵³.

Familiäre Fälle wurden in der Literatur immer wieder beschrieben, u.a. wurde auch ein Familienscreening auf ILD bei Patienten mit EAA vorgeschlagen^{53;90;91}. Betroffene Familienmitglieder werden in insgesamt 25% aller pädiatrischen Patienten vermutet, in unserer Erhebung wurde eine familiäre Beteiligung jedoch in allen Fällen verneint⁴⁸. Gehäufte Erkrankungen der Eltern bzw. Geschwister waren lediglich Allergien und chronisch entzündliche Darmerkrankungen, sowie Multiple Sklerose, Sotos-Syndrom, atopisches Ekzem und Zöliakie in Einzelfällen. Es wurde also lediglich bei 30% eine atopische Veranlagung in der Familie gefunden, wobei 2 dieser 7 Patienten selbst an einer atopischen Dermatitis oder Hausstaubmilbenallergie litten.

An weiteren Diagnosen war auffällig, dass bei 35% der Patienten eine positive Mykoplasmen-serologie festgestellt wurde, im Schnitt 7 Wochen vor Diagnosestellung EAA. Daher wurde von vielen Ärzten eine durchgemachte oder auch anhaltende Mykoplasmeninfektion bzw. -pneumonie diagnostiziert, die bis auf eine Ausnahme alle antibiotisch behandelt wurden. Dabei könnte die Mykoplasmeninfektion möglicherweise eine Auslösung bzw. Manifestation der EAA triggern, wie dies für einige Infektionen im Hinblick auf ILD vermutet wird³⁹. Die Bedeutung des Adenovirus in der Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung ist gut dokumentiert, aber auch andere infektiöse Erkrankungen, wie die Mykoplasmenpneumonie, Chlamydien- und Influenzainfektion scheinen Auswirkungen auf die Krankheitsmanifestation zu haben. Fan et al. gelang es in einer Evaluierung von 51 Kindern mit unklarer ILD, bei 20% der Patienten einen infektiösen Krankheitserreger zu identifizieren, den er für die Manifestation der ILD verantwortlich machte. Ein deutlich höherer Anteil, als bei Erwachse-

nen. Clement et al. fand jedoch lediglich in 10% von 111 Kindern mitILD positive mikrobiologische Resultate, wobei am häufigsten EBV nachgewiesen wurde und Mykoplasmen in einem Fall. Bei der Studie durch Fan et al. wurden keine Mykoplasmen gefunden, Adenoviren jedoch in vier Fällen. Am häufigsten waren dabei Adenoviren, aber auch Varizellen (VZV), CMV, EBV, Chlamydien und Toxacara, jedoch keine Mykoplasmen^{5;17;59}.

Im Gegensatz zu dieser Theorie lässt sich laut Clement et al. eine Infektion durch eine positive Serologie zwar vermuten, aber nicht beweisen⁵. Problem an unserer Erhebung ist zudem, dass die serologischen Werte nicht speziell erfragt wurden und deshalb nur bei wenigen Patienten angegeben waren. Da bei nur 4 Patienten ein positives IgM bekannt war, könnte die Infektion bzw. der Kontakt mit den Mykoplasmen bei den restlichen Fällen auch weiter zurückgelegen haben und die initiale Symptomatik der EAA aufgrund der positiven Serologie fälschlicherweise als Mykoplasmenpneumonie interpretiert worden sein. Dafür würde sprechen, dass auch nur ein Patient ein initiales Ansprechen auf die Antibiotikatherapie zeigte. In den meisten Fällen wurde aufgrund der persistierenden Symptomatik differentialdiagnostisch weitergeforscht, so dass bald darauf die Diagnose EAA gestellt wurde.

In der Literatur wurden bereits 1986 durch McGavin zwei Fälle mit Farmerlunge beschrieben, die sich nach einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* manifestiert hätten⁹². Laut Clement et al. seien in der Vergangenheit viele Krankheitserreger als auslösende Faktoren fürILD bei Erwachsenen verantwortlich gemacht worden, ein kausaler Zusammenhang sei jedoch in den wenigsten Fällen bewiesen worden⁵.

Umgekehrt stellt die Mykoplasmenpneumonie eine wichtige Differentialdiagnose dar, wie 1993 durch Buckmaster N et al. betont; dies gilt in unserer Studie jedoch als weniger wahrscheinlich, da die Diagnosekriterien für EAA bis auf eine Ausnahme in allen Fällen erfüllt waren⁹³.

5.2.2.4 Medizinische Vorgeschichte

Nennenswerte Auffälligkeiten in der Neugeborenenperiode waren nicht vorhanden, alle Patienten wurden zudem reif geboren. In der medizinischen Vorgeschichte fanden sich bei einzelnen Patienten einmalige oder rezidivierende Episoden von Bronchitiden oder Pneumonien, die auch Folge einer erstmaligen Exposition gewesen sein könnten. In der Literatur wurden hierzu keine vergleichbaren Ergebnisse gefunden.

5.2.2.5 Symptomatik

Eine Einteilung der Krankheitsverläufe in akut, subakut und chronisch wurde nicht durch die behandelnden Ärzte, sondern im Rahmen unserer Studie anhand klinischer, radiologischer und histologischer Befunde vorgenommen. Dabei erweist sich die von Fink et al. vorgeschlagene Klassifikation in schleichend versus rezidivierend im Nachhinein sogar als sinnvoller⁴⁸. Gerade für die akut-subakut kategorisierten Krankheitsverläufe ist die Bezeichnung rezidivierend zutreffender.

Bei allen Kindern war die Dyspnoe (96%), vorwiegend bei Belastung, mit Abstand das häufigste Symptom, gefolgt von chronischem Husten (65%), Tachypnoe (57%) und Gewichtsverlust (57%). Dies war auch in der Literaturübersicht durch Fan LL der Fall, lediglich Dys- und Tachypnoe wurden vermutlich unter dem Begriff der Belastungsintoleranz zusammengefasst⁹⁴. Der chronische Husten nahm in dieser und der Übersichtsarbeit durch Fink et al. jedoch einen deutlich höheren Stellenwert ein⁴⁸. Ein sehr häufiges Symptom in den beiden Arbeiten war außerdem Fieber, was in unserem Fragebogen gar nicht abgefragt und somit auch in der späteren Datenerhebung nicht erfasst wurde. Bei der körperlichen Untersuchung zeigten die beiden Studien einstimmige Ergebnisse mit auskultatorischem Knisterrasseln in 69% und Trommelschlägelfingern in 31%. Pathologische Auskultationsbefunde waren in unserer Erhebung bei der Hälfte aller Patienten vorhanden, Zeichen fortgeschrittener Erkrankung, wie Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger, jedoch nur in 13% bzw. 4%. Dies deckt sich mit den Ergebnissen zum Krankheitsverlauf: so wurden lediglich 3 Patienten der Kategorie subakut-chronisch zugeordnet, was wiederum mit der relativ schnellen Diagnosestellung nach einer diagnostischen Latenzzeit von nur einem Monat zusammenhängen könnte.

5.2.2.6 Diagnostik

Patienten, die sich mit schleichend progredienter Dyspnoe, chronischem Husten und restriktiver Ventilationsstörung in der Lungenfunktionsuntersuchung präsentieren, sollten immer sorgfältig nach möglichen Expositionseignissen in der Umwelt befragt werden. Gerade bei Angabe einer periodisch wiederkehrenden Symptomatik sollte die Differentialdiagnose EAA in Erwägung gezogen werden. Schlüsselement in der Diagnostik bleibt nach wie vor das Expositionseignis, was bei akuter EAA häufig leichter zu identifizieren ist, aufgrund eines zeitlichen Zusammenhangs zwischen Antigenexposition und Beginn der Symptomatik. Da die meisten Krankheitsverläufe jedoch schleichend sind und die Patienten sich meist im subaku-

ten Stadium präsentieren, bleibt die Diagnose der EAA ein häufig anspruchsvolles Puzzle-Spiel aus detaillierter Anamnese von Vorgeschichte, Symptomatik und Umgebung, sowie diagnostischen Befunden^{46;59}. In unserer Erhebung kamen an diagnostischen Verfahren in absteigender Reihenfolge die Lungenfunktionsuntersuchung, Präzipitine, radiologische Bildgebung, sowie die Bronchoalveoläre Lavage zum Einsatz.

Laborchemische Parameter

Allgemeine Laborwerte tragen in der Regel nicht zum Diagnoseprozess EAA bei. In der akuten Phase kann sich jedoch eine Leukozytose mit vorwiegend segmentkernigen Neutrophilen, eine Lymphopenie, sowie ggf. eine Eosinophilie zeigen⁴⁷. Eine leichte Erhöhung von BSG, CRP, Rheumafaktor oder Immunglobulinen kann eine akute oder chronische Inflammationsreaktion widerspiegeln. Autoantikörper wie ANA, etc. werden jedoch selten gefunden und eignen sich laut einer prospektiven multizentrisch kontrollierten Studie auch nicht als positiver Prädiktor einer EAA^{63;65}. Das ACE, welches nicht nur bei der Sarkoidose, sondern teilweise auch bei der EAA erhöht nachweisbar ist, kann wohl als Verlaufsparemeter der Erkrankung im subakuten Stadium miteinbezogen werden⁴⁷. In unserer Erhebung war nach unserer Definition kein Wert außerhalb des Referenzbereichs. Zwei Werte mit 82 U/l wurden von den behandelnden Ärzten als erhöht bezeichnet, fanden jedoch keine Verwendung als Parameter für den Erkrankungsverlauf. Da die Patienten unserer EAA-Studie größtenteils aus der ESPED-Erhebung rekrutiert wurden, war ursprünglich der allgemeine Fragebogen zu ILD ausgefüllt worden. Dort wurden zum Ausschluss von Systemerkrankungen sämtliche Antikörper abgefragt, die jetzt jedoch auch im Ergebnisteil EAA behandelt wurden und differentialdiagnostisch sicher sinnvoll sind, um Assoziationen zu autoimmunologischen Erkrankungen oder weiteren ILD entdecken zu können. Dies war jedoch nicht der Fall, da der Verdacht auf ein Goodpasture-Syndrom bzw. ein Gerinnungsleiden bei je zwei Patienten, sowie einer kollagen-vaskulären Erkrankung in einem Fall nicht bestätigt werden konnte.

Bestimmte laborchemische Parameter können einen Beitrag zur Diagnosestellung leisten, sind allein jedoch nicht diagnostisch wegweisend⁴⁶.

Allergologische Diagnostik

Hauttests, wie der Prick- oder Intrakutantest, sind im Allgemeinen wenig sensitiv und werden daher für die Diagnose der EAA nicht empfohlen^{46;63;67}. Bei 61% unserer Patienten war eine allergologische Testung durchgeführt worden und brachte in 36% der Fälle eine allgemeine atopische Prädisposition ans Licht, stand jedoch nicht in Zusammenhang mit der Diagnose

EAA. Bei fast allen Patienten wurde die Gesamt-IgE-Konzentration bestimmt und war bei 35% der Fälle erhöht, was in der Literatur als relativ selten beschrieben wird⁶⁷. Deutlich erhöht waren jedoch nur zwei Werte in Fällen, bei denen bereits eine Atopie in Form einer Hausstaubmilbenallergie bzw. positivem Pricktest auf Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen festgestellt worden war.

Präzipitierende Antikörper

Der Nachweis präzipitierender IgG-Antikörper gegen tierische oder mikrobielle Antigene beweist eine stattgehabte Exposition, jedoch keine EAA. Denn bis zu 50% asymptomatischer Individuen weisen nach gleicher Exposition ebenfalls Präzipitine auf, weshalb der Test als äußerst unspezifisch gilt. Die Sensitivität ist jedoch je nach Krankheitsbild relativ hoch: so wurden in 100% aller Patienten mit Taubenzüchterlunge taubenspezifische Präzipitine, in 99% aller Patienten mit „Summer-type HP“ *Trichosporon cutaneum* und in 90% aller Fälle mit Farmerlunge Antikörper gegen thermophile Aktinomyzeten gefunden. Problem scheinen nur die verschiedenen kommerziell erhältlichen „HP screens“ zu sein, welche das auslösende Antigen häufig nicht enthalten und auch Antigenmaterial von unterschiedlicher Qualität anbieten^{46;47;59;67}. Unsere Ergebnisse zeigten in 96% der Fälle positive Präzipitine, vor allem gegen tierische und mikrobielle Antikörper, während Fan LL von positiven Werten in 89% aller veröffentlichten pädiatrischen Fälle berichtet⁵⁹. Laut seiner Recherche findet die Exposition bei Kindern vorwiegend durch Vögel und deutlich weniger durch Schimmelpilze oder Methotrexat statt. Letzteres wurde in unserer Studie bei keinem der Patienten getestet; am häufigsten wurden Präzipitine gegen Vögel und Schimmelpilze (57%) zusammen gefunden, gefolgt von tierischen (30%), sowie mikrobiellen Antikörpern (9%) allein. Auch Fink et al. spricht von 75 durch Vögel und 19 durch mikrobielle Bioaerosole ausgelöste pädiatrische Fälle. Entgegen der Beobachtungen von Fan LL, war in unserer Studie der Wellensittich (70%) der häufigste Auslöser, desöfteren in Kombination mit der Taube (60%), die im Erwachsenenalter am häufigsten für eine EAA verantwortlich ist^{59;67}. Andere Quellen wiederum bestätigen das Wellensittichantigen als häufigsten Auslöser im Kindesalter^{47;95}. Generell treten bei Kindern jedoch die mit dem familiären Umfeld und Hobbies assoziierten Erkrankungen wie die Vogel- und auch Taubenzüchterlunge in den Vordergrund, während bei Erwachsenen vorwiegend die beruflichen Expositionen wie z.B. die Farmer- oder auch die Taubenzüchterlunge von Bedeutung sind⁴⁶.

Zusammenfassend schließen negative Präzipitine eine EAA keinesfalls aus; positive Präzipitine beweisen andererseits auch keine EAA, können jedoch als Bestätigung der Diagnose bei bereits klinisch und diagnostisch handfester Vermutung dienen.

Bildgebende Diagnostik

Radiologische Veränderungen bei EAA zeigen sich unter Umständen genauso variabel wie die klinische Präsentation. Ein Röntgenbild des Thorax ist meist der erste Schritt bei Verdacht auf eine pulmonale Erkrankung, da einfach und wenig aufwändig durchführbar⁴⁸. Dabei zeigen sich in der akuten Phase meist milchglasartige Infiltrate oder Trübungen, während die subakute Phase häufig durch ein noduläres oder retikulonoduläres Muster charakterisiert ist^{46;89}. In den Röntgenbefunden unserer Patienten war ein noduläres Verdichtungsmuster oder allgemein eine interstitielle Zeichnungsvermehrung bzw. Verschattung vorherrschend, während eine Milchglastrübung nur bei einem Patienten gefunden wurde. Keine Auffälligkeiten im Röntgenbild waren bei nur einem Patienten vorhanden, was laut Literatur aber in bis zu 20% aller Fälle vorkommen kann. Deswegen dient eine initiale Röntgenaufnahme nicht dem Ausschluss der Diagnose EAA - da wenig spezifisch - sondern lediglich anderer differentialdiagnostisch in Frage kommender Erkrankungen der Lunge^{48;89}.

Deutlich sensitiver ist dagegen eine Computertomographie des Thorax, insbesondere in High Resolution Technik (HRCT), allerdings fehlen selbst bei Erwachsenen noch Studien mit größeren Fallzahlen^{45;48;89}. Nachteil ist jedoch die geringe Spezifität, da ein allein für die EAA pathognomonisches Muster nicht existiert⁷². Eine Konstellation aus milchglasartiger Trübung, zentrilobulären Knötchen, sowie Mosaikmuster oder expiratorischem ‚air trapping‘ deutet jedoch höchstwahrscheinlich auf die Diagnose EAA hin⁸⁹.

In unserer Studie waren insgesamt 95% der Röntgen- und 100% der CT-Bilder pathologisch, laut Fink et al. waren dies lediglich 84% der radiologischen Aufnahmen aller bis 2005 veröffentlichten pädiatrischen Fälle mit EAA. Ein Grund dafür könnte die zunehmende Verbesserung der radiologischen Aufnahmen mit „high resolution“ (HRCT) und „controlled ventilation“ (CV-HRCT) Technik in den letzten Jahren sein^{3;5;30}. Bei Zuordnung der CT-Befunde zu den verschiedenen Krankheitsstadien, waren in unserer Studie am häufigsten Muster der subakuten Phase, wie eine homogen milchglasartige Trübung (35%) oder noduläre und retikuläre Verdichtungen (47%) zu finden. Ein nodulär-retikuläres Muster, sowie eine generelle Trübung der Lunge waren auch in einer HRCT-Studie mit 17 erwachsenen EAA-Patienten die häufigsten und markantesten Veränderungen (jeweils 79%)⁷². Das ebenfalls für diese oder auch chronische Phase typische Phänomen des „air trappings“ tauchte in unseren Befunden

nicht auf, was wohl daran lag, dass keine expiratorischen Aufnahmen angefertigt wurden oder nur wenige Patienten einen progredient-chronischen Verlauf aufwiesen^{46;60;89}. So wurden auch Fibroseanzeichen, wie grobretikuläres Honigwabenmuster und Bullae, Mosaikmuster, Emphysemareale, ein Cor pulmonale oder Bronchiektasien, die auf einen chronischen Krankheitsverlauf hindeuten, nicht erwähnt. Dies könnte wiederum mit der relativ raschen Diagnosestellung und folglich auch frühestmöglichen Therapieeinleitung zusammenhängen.

Letztlich zeigte sich bei unseren Patienten eine Übereinstimmung von Röntgen- und CT-Aufnahmen in nur 31%. Dabei wurden besonders Verdichtungen oder interstitielle Verschattungen genannt. In der HCRT-Studie von Hansell wurde eine Korrelation der beiden Verfahren im subakuten Stadium festgestellt, die aber lediglich das Muster, jedoch nicht Verteilung und Ausdehnung der Veränderungen miteinbezog. Insgesamt war die HRCT dem einfachen Röntgenbild in der Exaktheit der zu erfassenden Veränderungen deutlich überlegen, da auch Ausdehnung und Schweregrad der Erkrankung beurteilt werden können. Doch trotz der hohen Sensitivität, sind die durch HRCT identifizierten typischen Befunde nicht spezifisch für EAA⁷².

Insgesamt gesehen sind in unserer Studie keine bedeutsamen Aussagen zur radiologischen Bildgebung möglich, aufgrund der Untersucherabhängigkeit der Befunde aus den Arztbriefen bzw. Fragebögen. Schon der Vergleich der CT-Befunde laut Radiologie im Arztbrief bzw. Angabe durch den behandelnden Arzt im Fragebogen zeigt eine Übereinstimmung in lediglich 41%. Dennoch stellt die Sammlung der Röntgen- und CT-Aufnahmen eine exzellente Ausgangsbasis für eine systematische Auswertung durch zwei unabhängige pneumologisch erfahrene Kinderradiologen dar, die bereits in Planung ist. Auf Grundlage einer strukturierten Bewertung anhand eines „scoring system“ sind dann ggf. auch Korrelationen zu klinischen oder histologischen Befunden berechenbar.

Lungenfunktionsuntersuchung

Differentialdiagnostisch hilft die Lungenfunktionsuntersuchung erfahrungsgemäß nicht weiter, da sie unspezifisch ist und eine normale Untersuchung folglich kein Ausschlusskriterium für eine EAA darstellt^{45;48}. Allerdings lassen sich durch regelmäßige Untersuchungen sowohl die Funktionseinschränkung abschätzen, als auch Krankheitsverlauf und Therapieansprechen optimal verfolgen^{67;89}. Gerade bei der EAA ist die Lungenfunktionsprüfung unter Mitarbeit des Patienten meist einfach durchführbar und aussagekräftig, da die Kinder bei Diagnosestellung im Durchschnitt bereits 10 Jahre alt sind⁵⁹. So wurden bei allen unserer Patienten Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt, meist initial und im Erkrankungsverlauf. Dabei

zeigte sich initial eine ausgeprägte restriktive (FVC = 38,2%), als auch obstruktive (FEV₁ = 44,8%) Ventilationsstörung, verglichen mit den durchschnittlichen Werten (52,8% vs. 54,8%) früherer Publikationen⁵⁹. Die obstruktive Komponente scheint Ausdruck einer chronisch obstruktiven Bronchitis, durch wiederholte Inhalation von irritativem Feinstaub oder Folge von emphysematösen Lungenschädigungen im Rahmen einer fortgeschrittenen Erkrankung zu sein; sie kann jedoch auch direkt nach Antigenkontakt auftreten und ist bei Erwachsenen am häufigsten bei Patienten mit Farmerlunge beobachtet worden^{45;46;89}.

Die Diffusionsstörung kann durch Bestimmung der Diffusionskapazität oder bei jüngeren Kindern einfacher mittels arterieller Blutgasanalyse oder pulsoxymetrischer Sauerstoffsättigung unter einer standardisierten körperlichen Belastung erfasst werden⁶⁷. Eine eingeschränkte Diffusionskapazität, definiert als DLCOcHb < 80% vom Soll, scheint wohl bei fast allen erwachsenen Patienten vorhanden zu sein⁸⁹. Diese wurde bei 43% unserer Patienten bestimmt und war in 90% vermindert.

Nach Definition der Hypoxämie laut Fan et al., Sauerstoffsättigung < 90% oder Sauerstoffpartialdruck in arteriellem Blut < 60mmHg bei Raumluft und Ruhe, waren insgesamt 82% der in der Literatur beschriebenen Fälle hypoxämisch^{59;94}. In unserer Studie hingegen waren dies unter Ruhebedingungen lediglich 26% und unter Belastung die Hälfte aller Patienten (52%). Verglichen mit den Fällen aus der Literatur durch Fan LL erscheint die Tatsache kontrovers, dass in unserer Studie deutlich weniger Patienten hypoxämisch waren, jedoch ausgeprägtere restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen zeigten.

Letztlich erlaubte die Analyse der initialen Lungenfunktionswerte eine Einschätzung der physiologischen Funktionseinschränkung. Weit wichtiger ist jedoch die Erfassung des Therapieansprechens und die Beurteilung des Krankheitsverlaufes im Hinblick auf die Prognose der EAA im Kindesalter. Diese Aspekte sollen in einer weiterführenden Untersuchung durch Auswertung der gesammelten Lungenfunktionsprüfungen erfasst werden.

Bronchoalveoläre Lavage

Die BAL spielt heutzutage eine bedeutende Rolle in der Diagnostik der EAA und wird u.a. sogar als sensitivstes Diagnostikum gehandelt⁴⁵. So kann das Ausmaß der Inflammationsreaktion bestimmt und anhand einer normalen Lymphozytenzahl eine aktive EAA sogar ausgeschlossen werden^{48;89}. Denn bei Erwachsenen weist die EAA von allen ILD wohl die ausgeprägteste BAL-Lymphozytose auf⁴⁵. Trotzdem bedeutet der Nachweis einer alveolären Lymphozytose allein keine Sicherung der Diagnose, da auch bei asymptomatischen exponier-

ten Individuen und vielen anderen Erkrankungen eine erhöhte Zahl an Lymphozyten in der BAL gefunden wird^{45;89}.

Abhängig vom Stadium der Erkrankung findet sich in der Frühphase oder auch bei fibrotischen Veränderungen eine Vermehrung von neutrophilen Granulozyten, was bei uns in 75% der Fall war. In der subakuten und chronischen Phase ist dann jedoch die Lymphozytose vorherrschend, wie bei 88% unserer Patienten^{36;45;46;67}. Eine Prädominanz der CD8+ Lymphozyten und eine somit erniedrigte CD4/CD8 Ratio galt lange Zeit vor allem bei Erwachsenen als typisches Kriterium einer EAA^{59;67}. Inzwischen weiß man, dass dieser Befund für EAA nicht zwingend ist und bei Erwachsenen von der Art des auslösenden Antigens, dem letzten Antigenkontakt und einem zugleich vorhandenen Nikotinabusus abhängt⁴⁵. Ratjen et al. konnte bei Kindern im Alter von 6-15 Jahren mit EAA keine signifikante Veränderung der CD4/CD8 Ratio im Gegensatz zu gesunden Kindern feststellen³⁶. Dies war auch in unserer Studie der Fall, trotz einer leichten Prädominanz der CD8+ Lymphozyten.

Außerdem kann eine BAL bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu infektiösen Erkrankungen hilfreich sein⁶⁷. Bis auf Bakterien der Gattung *Staphylokokkus aureus* war die bakteriologische und virologische Untersuchung der Lavageflüssigkeit bei unseren Patienten unauffällig; insbesondere wurden keine Mykoplasmen und Chlamydien nachgewiesen, was laut Clement et al. notwendig wäre, um einen Infektionsverdacht aufgrund einer positiven Serologie zu bestätigen⁵.

Problem der BAL, wie auch bei Bestimmung der Präzipitine, ist nach wie vor eine fehlende Standardisierung der Durchführungstechnik⁸⁹. Heutzutage können bei Verdacht auf EAA mittels BAL zwar typische, jedoch wenig spezifische Veränderungen erfasst werden. Neuere Ergebnisse, wie z.B. eine erhöhte Anzahl natürlicher Killerzellen oder vermehrte Expression von HLA-DR in der Lavageflüssigkeit stellen jedoch vielversprechende Ansätze dar³⁶.

Lungenbiopsie

Im Gegensatz zu den idiopathischen ILD ist eine Lungenbiopsie nur bei unklarer Diagnose oder fortgeschrittenen Krankheitsverläufen mit vermutlicher Fibrosierung als Grundlage einer adäquaten Therapie erforderlich^{47;67}. Histopathologisch findet sich dabei häufig die klassische, jedoch nicht beweisende Trias aus interstitieller lymphozytärer Pneumonitis, zellulärer Bronchiolitis und nicht-verkäsenden Granulomen^{45;61}. Dies entspricht bei Zuordnung zu den verschiedenen Krankheitsstadien am ehesten der subakuten Phase. Die Befunde werden teilweise den verschiedenen Krankheitsstadien zugeordnet, überlappen jedoch häufig. Initial fin-

det sich meist eine unspezifische neutrophile Entzündung, die subakut in eine lymphozytär dominierte interstitielle Pneumonitis übergeht, zusammen mit den Befunden der bereits beschriebenen klassischen Trias⁶². Ein fortgeschrittenes chronisches Erkrankungsstadium, mit weitreichenden fibrosierenden Arealen, kann meist nicht von anderen Formen der Lungenfibrose abgegrenzt werden^{45;62}. Zudem wurde das Emphysem kürzlich als Langzeitkomplikation einer chronischen EAA entdeckt⁸⁹.

Laut Fan LL wurde in der Vergangenheit bei lediglich 12% aller pädiatrischen Fälle mit EAA eine Lungenbiopsie durchgeführt, die in 100% der Fälle zur Diagnosestellung führte⁵⁹. In unserer Erhebung waren dies doppelt so viele Patienten (26%), wobei auch in allen Fällen charakteristische Veränderungen gefunden wurden. Die Biopsie wurde bei einem 9-jährigen Patienten transbronchial, bei drei weiteren Patienten thorakoskopisch durchgeführt. Alle Befunde zeigten eine interstitielle lymphozytäre Entzündung, was dem subakuten Stadium entsprechen würde. Bei einzelnen Patienten waren zudem bereits Anzeichen fortgeschrittener Erkrankung zu finden, mit Arealen beginnender Fibrosierung^{59;89}.

Obwohl die histopathologischen Befunde die Vermutung einer EAA nahe legen, sind die Befunde nicht pathognomonisch und die unterschiedlichen Stadien oft schwierig einzuordnen⁴⁸. Verglichen mit anderen ILD hat die Lungenbiopsie einen deutlich geringeren diagnostischen Stellenwert, zumal der Expositionsanamnese bei dieser Erkrankung eine große Bedeutung zukommt.

Provokationstestung

Eine inhalative Provokationstestung unter kontrollierten laboratorischen Bedingungen wird in der Erwachsenenmedizin teilweise zur Sicherung der Diagnose eingesetzt, da es die einzig verfügbare Methode ist, einen kausalen Zusammenhang zwischen dem vermutlichen Antigen und der Erkrankung nachzuweisen. Allerdings birgt diese Methode auch die Gefahr einer schwergradigen Exazerbation und darf nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, wovon nur wenig existieren^{46;48}. Im Kindesalter ist der Test aufgrund erwähnter Komplikationen, fehlender Standardisierung und Erfahrungen nicht zu empfehlen^{47;67}. Laut Literatur wurde die inhalative Provokation in lediglich 23% aller pädiatrischen Fälle, mit positivem Ergebnis in 55%, jedoch bei keinem unserer Patienten durchgeführt⁵⁹. Auch die natürliche Provokationstestung birgt die Gefahr einer Exazerbation mit nachfolgend schwerem Krankheitsverlauf, ist zudem aufwändig und unspezifisch, da es nur die verdächtige Umgebung, nicht aber das bestimmte Antigen identifizieren kann^{46;67}. Zudem lässt sich durch Erhebung einer detail-

lierten Anamnese von Vorgeschichte, Symptomatik und Umgebung ein vermutetes Allergen vergleichsweise riskikolos entlarven⁴⁵.

Korrelation diagnostischer Befunde

Ein Vergleich der histologischen und radiologischen Befunde zeigt eine weitestgehende Übereinstimmung, auch wenn keine statistischen Korrelationen berechnet wurden. Die Ergebnisse der BAL passen bis auf eine Ausnahme auch ins Bild. Die Einteilung der Krankheitsverläufe in akut, subakut und chronisch aufgrund der klinischen, histologischen und radiologischen Befunde war in einzelnen Fällen schwierig, da eine scheinbar fortgeschrittene klinische Symptomatik nicht mit chronischen Veränderungen im CT oder Lungengewebe einherging. Für diese Fälle wäre die von Fink et al. postulierte Einteilung in schleichend bzw. rezidivierend wahrscheinlich sinnvoller⁴⁸.

5.2.2.7 Therapie

Im Therapiemanagement der EAA hat die Meidung der auslösenden Allergene oberste Priorität. Die Identifikation eines zeitlichen Zusammenhangs zwischen Exposition und Symptombeginn ist bei Kindern besonders schwierig, da die Exposition nicht berufsbedingt ist. Typischerweise sind geläufige Hobbies wie Vögel als Haustiere, sowie das gewöhnliche häusliche Umfeld mit Schimmelpilzen oder kontaminierten Dampfbädern bzw. Whirlpools verantwortlich⁴⁶. Eine Inspektion des häuslichen Umfelds kann in unklaren Fällen sinnvoll sein und wurde in unserer Studie bei zwei Fällen durchgeführt. Das auslösende Allergen konnte in lediglich 35% der Fälle mit großer Sicherheit identifiziert werden. Dabei waren bis auf eine Ausnahme immer Vögel verantwortlich, wie laut Fan auch in früheren Fallberichten⁵⁹. Eine Allergenkarenz wurde von den behandelnden Ärzten bei 70% der Patienten vermutet, da in den meisten Fällen sorgfältige Sanierungsmaßnahmen veranlasst worden waren. In der Literatur war wohl in fast allen Fällen (97%) eine Allergenkarenz vorhanden, was daran liegen könnte, dass lediglich diejenigen Fälle mit bekanntem Auslöser publiziert wurden oder das auslösende Antigen wirklich in allen Fällen identifiziert worden war^{48;59}. Allerdings wurden bis auf eine Ausnahme alle unserer Patienten durchschnittlich zwei Wochen stationär behandelt, wodurch zumindest eine kurzzeitige Allergenkarenz bei auch 96% der Fälle gesichert ist. Obwohl kontrollierte Studien im Kindesalter fehlen, gelten systemische Glukokortikoide als effektive pharmakologische Therapie des entzündlichen Geschehens^{59;89}. So sei eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, eine Reversibilität von radiologischen Veränderungen

und Lungenfunktionsanomalien zu erwarten, wenn nicht bereits irreversible Lungenveränderungen stattgefunden haben⁵⁹. Laut Lacasse brachte eine randomisiert placebo-kontrollierte Studie bei erwachsenen Patienten mit Farmerlunge die Erkenntnis, dass Steroide eine schnellere Genesung einer akuten EAA bewirken, jedoch auf lange Sicht keinen prognostisch günstigen Effekt haben^{89;96}. Auch Minder et al. rät vom unkritischen Einsatz der Steroide bei Erwachsenen ab und empfiehlt diese lediglich bei ausgeprägten respiratorischen Beschwerden oder erheblichen lungenfunktionellen Einschränkungen⁴⁵.

In unserer Erhebung kamen in fast allen Fällen (91%) systemische Steroide zum Einsatz, deutlich mehr, als in der pädiatrischen Literatur erfasst (66% bzw. 61%)^{48;59}. Die initiale Ansprechrate war dabei auf vergleichbar hohem Niveau und betrug in unserer Studie 100%. Begonnen wird im Allgemeinen mit einer Dosis von 2 mg/kg/d für die Dauer von mindestens drei Monaten, abhängig vom Grad der Verbesserung von klinischer Symptomatik, radiologischen Veränderungen und Lungenfunktion^{46;67}. Unsere Patienten lagen mit einer mittleren Dosis von 2,08 mg/kg/d und einer Behandlungsdauer von 3,5 Monaten in diesem Bereich.

Kontroverse Meinungen existieren bezüglich dem Einsatz inhalativer Steroide bei Erwachsenen: einerseits wird die Anwendung als lediglich anekdotisch beschrieben, andererseits lassen kürzlich publizierte Fallberichte eine Wirksamkeit vermuten. Insgesamt kann die breite Anwendung aufgrund geringer Erfahrungen bislang nicht empfohlen werden^{45;89;97}. Laut Severien und Resch et al. zeigen inhalative Steroide im Kindesalter eine prophylaktische Wirkung bei Meidung ausgeprägter Allergenexpositionen und sollten zudem bei obstruktiver Komponente eingesetzt werden^{47;67;98}. Knapp die Hälfte unserer Patienten wurde mit inhalativen Steroiden behandelt, im Mittel über einen Zeitraum von 8 Monaten, was wohl als antiobstruktive und prophylaktische Therapie gedacht war. Bronchodilatoren können ebenso während bronchospastischer Episoden hilfreich sein und waren bei 23% aller Patienten notwendig⁴⁶.

Initial war in allen unserer Fälle eine Besserung der klinischen Symptomatik vorhanden; um prognostische Aussagen machen zu können, müssen Lungenfunktionsmessungen im Verlauf ausgewertet werden. Laut Literatur ist in 97% aller Fälle von einer Besserung die Rede, jedoch wird auch von einer Verschlechterung und sogar einem Todesfall berichtet, einem 11-jährigen Mädchen, das nach jahrelanger Exposition durch Vögel verstarb⁵⁹.

Insgesamt ist die Prognose der EAA im Vergleich zu anderen ILD exzellent, vorausgesetzt, die Diagnosestellung erfolgt frühzeitig vor Manifestation irreversibler fibrotischer Veränderungen, Steroide werden - soweit indiziert - eingesetzt, und eine strikte Allergenkarenz wird lebenslang eingehalten^{46;47;59;67}.

6 Zusammenfassung

Interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter stellen eine seltene und heterogene Krankheitsgruppe dar. Es existieren keine internationalen Diagnose- und Therapierichtlinien oder zuverlässige Angaben zu Prävalenz und Inzidenz, da die Literatur lediglich über einzelne Fallberichte oder Studien mit geringer Fallzahl verfügt. Die exogen allergische Alveolitis, als eine der häufigsten interstitiellen Lungenerkrankungen, nimmt in der Erwachsenenmedizin als anerkannte Berufserkrankung einen hohen Stellenwert ein, wird im Kindesalter jedoch nach wie vor unterschätzt und häufig übersehen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Inzidenz und Prävalenz von interstitiellen Lungenerkrankungen im Kindes- und Säuglingsalter deutschlandweit zu erfassen und davon ausgehend das Krankheitsbild der exogen allergischen Alveolitis näher zu analysieren.

In Zusammenarbeit mit der zentralen Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen (ESPED) wurden über monatlich bzw. jährlich versandte Meldekarten an alle pädiatrischen Zentren in Deutschland, Inzidenz- und Prävalenzmeldungen von interstitiellen Lungenerkrankungen bei reif geborenen Kindern im Alter von 0-16 Jahren für die Studienjahre 2005 und 2006 erfasst. Per Fragebogen sollten zudem klinisch, diagnostisch und therapeutisch relevante Informationen der inzidenten Patienten gesammelt werden. Von den in beiden Jahren, sowie ergänzend gemeldeten Fällen mit exogen allergischer Alveolitis wurden klinische, histologische, genetische und radiologische Befunde zusammengetragen, um ein aktuelles Bild der EAA im Kindesalter zu erhalten.

Bei über 400 einbezogenen pädiatrischen Zentren und hohen Melderückläufen ließ sich eine Inzidenzrate von 0,12 bzw. 0,13, sowie eine Prävalenzrate von 0,42 bzw. 0,29 pro 100.000 Kinder für ILD in den Jahren 2005 bzw. 2006 berechnen, bei geringerer Rücklaufquote der Prävalenzstudie. Die jeweiligen Werte können jedoch nicht als valide bezeichnet werden, da kein zweites unabhängiges Erfassungssystem existiert. Die Sammlung klinischer Daten unterteilt in eine neonatal und postneonatal erkrankte Gruppe betont mit dem Nachweis genetischer Mutationen in 17% der Fälle die Bedeutung der hereditären Surfactantsystemstörungen. Gerade bei den bereits neonatal Erkrankten scheint die Konsanguinität als prädisponierender Faktor eine große Rolle zu spielen, zumal damit ein deutlich höheres Risiko für letale hereditäre Mutationen, wie des SP-B- bzw. ABCA3-Gens assoziiert zu sein scheint.

Bei den 23 überwiegend weiblichen (65%) Patienten mit exogen allergischer Alveolitis konnte die Diagnose nach einer Latenzzeit von einem Monat mit durchschnittlich 9 Jahren gestellt werden, nachdem sich die Patienten vorwiegend in den Wintermonaten mit Dyspnoe (96%), trockenem Husten (65%), Tachypnoe (57%) und Gewichtsverlust (57%) präsentierten. Die Diagnosesicherung erfolgte größtenteils aufgrund verschiedener nicht- bzw. wenig-invasiver diagnostischer Verfahren, wie Präzipitinen, Lungenfunktionsuntersuchung, Bronchoalveolärer Lavage und CT-Aufnahmen des Thorax, während die invasive Lungenbiopsie nur eine untergeordnete Rolle spielte. Ob der positiven Mykoplasmen-serologie bei 35% der Patienten eine Bedeutung als Triggerfaktor für eine Krankheitsmanifestation zukommt, wird wohl in nachfolgenden Studien geklärt werden müssen. Innerhalb Deutschlands spielt die Therapie mit Glukokortikoiden neben einer strikten Allergen-karenz eine große Rolle, wozu bis jetzt allerdings keine randomisiert-kontrollierten Studien vorliegen.

Die ESPED-Erhebung zeigt, dass die epidemiologische Beschreibung und klinische Charakterisierung interstitieller Lungenerkrankungen im Kindesalter eine einheitliche Definition voraussetzt und ggf. auch eine getrennte Betrachtung der einzelnen Krankheitsentitäten erfordert.

Die nahezu lückenlose Datensammlung von 23 Fällen mit exogen allergischer Alveolitis stellt eine optimale Grundlage zur Berechnung statistischer Korrelationen von klinischen, histologischen und radiologischen Befunde in weiterführenden Studien dar.

7 Literaturverzeichnis

1. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2007;176:1120-8.
2. Hartl D, Griese M. Interstitial lung disease in children -- genetic background and associated phenotypes. *Respir.Res.* 2005;6:32.
3. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr.Pulmonol.* 2004;38:369-78.
4. Resch B, Eber E, Zach M. [Chronic interstitial lung diseases in childhood--an overview]. *Klin.Padiatr.* 1997;209:59-65.
5. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur.Respir.J.* 2004;24:686-97.
6. Bush A. Update in pediatric lung disease 2007. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2008;177:686-95.
7. Deterding R. Evaluating infants and children with interstitial lung disease. *Semin.Respir.Crit Care Med.* 2007;28:333-41.
8. Fan LL, Mullen AL, Brugman SM et al. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. *J.Pediatr.* 1992;121:867-72.
9. Van Hook K et al. Evaluation of a definition of children's interstitial lung disease (chILD) syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* . 2007.

Ref Type: Abstract

10. Liebow AA. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 1975.
11. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1998;157:1301-15.
12. Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur.Respir.J.* 2002;19:794-6.
13. Hilman BC, maro-Galvez R. Diagnosis of interstitial lung disease in children. *Paediatr.Respir.Rev.* 2004;5:101-7.
14. Deterding RR, Fan LL, Morton R et al. Persistent tachypnea of infancy (PTI)--a new entity. *Pediatr.Pulmonol.* 2001;Suppl 23:72-3.
15. Langston C, Fan LL. Diffuse interstitial lung disease in infants. *Pediatr.Pulmonol.* 2001;Suppl 23:74-6.
16. Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr.Pulmonol.* 2002;34:23-9.
17. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1994;150:967-72.
18. Griese M. Chronisch interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter. *Pädiatr Praxis* 2003.
19. Barbato A, Panizzolo C, Cracco A et al. Interstitial lung disease in children: a multi-centre survey on diagnostic approach. *Eur.Respir.J.* 2000;16:509-13.
20. Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr.Pulmonol.* 1993;16:184-96.

21. Barbato A, Panizzolo C. Chronic interstitial lung disease in children. *Paediatr.Respir.Rev.* 2000;1:172-8.
22. Crouch E. Pathobiology of pulmonary fibrosis. *Am.J.Physiol* 1990;259:L159-L184.
23. Griese M. Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art. *Eur.Respir.J.* 1999;13:1455-76.
24. Griese M. [Pulmonary surfactant and the immune system]. *Monatsschr.Kinderheilkd.* 1992;140:57-61.
25. Nogee LM. Genetics of pediatric interstitial lung disease. *Curr.Opin.Pediatr.* 2006;18:287-92.
26. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N.Engl.J.Med.* 2004;350:1296-303.
27. Bullard JE, Nogee LM. Heterozygosity for ABCA3 mutations modifies the severity of lung disease associated with a surfactant protein C gene (SFTPC) mutation. *Pediatr.Res.* 2007;62:176-9.
28. Fauroux B, Epaud R, Clement A. Clinical presentation of interstitial lung disease in children. *Paediatr.Respir.Rev.* 2004;5:98-100.
29. Ryu JH, Daniels CE, Hartman TE et al. Diagnosis of interstitial lung diseases. *Mayo Clin.Proc.* 2007;82:976-86.
30. Brody AS. New perspectives in imaging interstitial lung disease in children. *Pediatr.Radiol.* 2008;38 Suppl 2:S205-S207.
31. Lynch DA, Hay T, Newell JD, Jr. et al. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1999;173:713-8.

32. Copley SJ, Coren M, Nicholson AG et al. Diagnostic accuracy of thin-section CT and chest radiography of pediatric interstitial lung disease. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2000;174:549-54.
33. Latzin P HG. Lungenfunktion im Säuglings- und Kleinkindalter. *Pneumologe* 2007.
34. Bokulic RE, Hilman BC. Interstitial lung disease in children. *Pediatr.Clin.North Am.* 1994;41:543-67.
35. Osika E, Muller MH, Boccon-Gibod L et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in infants. *Pediatr.Pulmonol.* 1997;23:49-54.
36. Ratjen F, Costabel U, Griese M et al. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur.Respir.J.* 2003;21:144-8.
37. Deterding RR et al. Cytokine profiles in bronchoalveolar lavage fluid from children with interstitial lung disease. Proceedings of the ATS . 2006.
Ref Type: Abstract
38. Hartl D, Griese M, Nicolai T et al. A role for MCP-1/CCR2 in interstitial lung disease in children. *Respir.Res.* 2005;6:93.
39. Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR et al. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics* 1998;101:82-5.
40. Fan LL, Kozinetz CA, Wojtczak HA et al. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic, and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease. *J.Pediatr.* 1997;131:565-9.

41. Langston C, Patterson K, Dishop MK et al. A protocol for the handling of tissue obtained by operative lung biopsy: recommendations of the chILD pathology cooperative group. *Pediatr.Dev.Pathol.* 2006;9:173-80.
42. Dinwiddie R. Treatment of interstitial lung disease in children. *Paediatr.Respir.Rev.* 2004;5:108-15.
43. ATS/ERS. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment (international consensus statement). *Am J Respir Crit Care Med* 2000.
44. Sharief N, Crawford OF, Dinwiddie R. Fibrosing alveolitis and desquamative interstitial pneumonitis. *Pediatr.Pulmonol.* 1994;17:359-65.
45. Minder S NL. Exogen allergische Alveolitis (Hypersensitivitätspneumonitis). *swiss medical forum* 2005.
46. Venkatesh P, Wild L. Hypersensitivity pneumonitis in children: clinical features, diagnosis, and treatment. *Paediatr.Drugs* 2005;7:235-44.
47. Resch B, Eber E, Zach M. [Chronic interstitial lung diseases in childhood: bronchopulmonary dysplasia and exogenous allergic alveolitis]. *Klin.Padiatr.* 1998;210:331-9.
48. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2005;171:792-8.
49. Stauffer EM, Pache JC, Renevey F et al. Bird breeder's disease: a rare diagnosis in young children. *Eur.J.Pediatr.* 2006;165:55-61.
50. Stiehm ER, Reed CE, Tooley WH. Pigeon breeder's lung in children. *Pediatrics* 1967;39:904-15.

51. Heersma JR, Emanuel DA, Wenzel FJ et al. Farmer's lung in a 10-year-old girl. *J.Pediatr.* 1969;75:704-6.
52. Hughes WF, Mattimore JM, Arbesman CE. Farmer's lung in an adolescent boy. *Am.J.Dis.Child* 1969;118:777-80.
53. Kawai T, Tamura M, Murao M. Summer-type hypersensitivity pneumonitis. A unique disease in Japan. *Chest* 1984;85:311-7.
54. McSharry C, Banham SW, Boyd G. Effect of cigarette smoking on the antibody response to inhaled antigens and the prevalence of extrinsic allergic alveolitis among pigeon breeders. *Clin.Allergy* 1985;15:487-94.
55. Dangman KH, Storey E, Schenck P et al. Effects of cigarette smoking on diagnostic tests for work-related hypersensitivity pneumonitis: data from an outbreak of lung disease in metalworkers. *Am.J.Ind.Med.* 2004;45:455-67.
56. Ohtsuka Y, Munakata M, Tanimura K et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Intern.Med.* 1995;34:966-71.
57. Masayuki A et al. A new look at hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opinion Pulm Med* 1999.
58. Suga M, Yamasaki H, Nakagawa K et al. Mechanisms accounting for granulomatous responses in hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis.Vasc.Diffuse.Lung Dis.* 1997;14:131-8.
59. Fan LL. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Curr.Opin.Pediatr.* 2002;14:323-6.

60. Small JH, Flower CD, Traill ZC et al. Air-trapping in extrinsic allergic alveolitis on computed tomography. *Clin.Radiol.* 1996;51:684-8.
61. Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology* 2007;244:591-8.
62. Silva CI, Churg A, Muller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2007;188:334-44.
63. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1989;84:839-44.
64. Sennekamp J, Muller-Wening D, Amthor M et al. [Guidelines for diagnosing extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis) (German Extrinsic Allergic Alveolitis Study Group)]. *Pneumologie* 2007;61:52-6.
65. Lacasse Y, Selman M, Costabel U et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2003;168:952-8.
66. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997;111:534-6.
67. Severien C, Artlich A, Jonas S. [Pigeon breeder's disease in childhood]. *Klin.Padiatr.* 1998;210:413-7.
68. Im Auftrag des ESPED Beirats. ESPED Jahresbericht 2005. 2006.
Ref Type: Report

-
69. Statistisches Bundesamt Deutschland. 2007.
Ref Type: Internet Communication
 70. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1997;156:939-42.
 71. Herold G, und Mitarbeiter. *Innere Medizin.* Köln: 2007.
 72. Hansell DM, Moskovic E. High-resolution computed tomography in extrinsic allergic alveolitis. *Clin.Radiol.* 1991;43:8-12.
 73. Delacourt C. [Extrinsic allergic alveolitis]. *Arch.Pediatr.* 1999;6 Suppl 1:83S-6S.
 74. von Kries R HBHM. Pädiatrische Epidemiologie in Deutschland: Forschungsinstrument ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland). *Monatsschr Kinderheilkd* 2001.
 75. Thomas H, Risma KA, Graham TB et al. A kindred of children with interstitial lung disease. *Chest* 2007;132:221-30.
 76. Steinkamp G, Muller KM, Schirg E et al. Fibrosing alveolitis in childhood. A long-term follow-up. *Acta Paediatr.Scand.* 1990;79:823-31.
 77. Garcia CK, Raghu G. Inherited interstitial lung disease. *Clin.Chest Med.* 2004;25:421-33, v.
 78. Maniwa K, Ogushi F, Tani K et al. Increased incidence of autoantibodies to interleukin-1a in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Respirology.* 2000;5:315-20.
 79. DeRemee RA. Serum lactic dehydrogenase activity and diffuse interstitial pneumonitis. *JAMA* 1968;204:1193-5.

80. eteau-Burnat B, Baudin B, Morgant G et al. Serum angiotensin-converting enzyme in healthy and sarcoidotic children: comparison with the reference interval for adults. *Clin.Chem.* 1990;36:344-6.
81. Rodriguez GE, Shin BC, Abernathy RS et al. Serum angiotensin-converting enzyme activity in normal children and in those with sarcoidosis. *J.Pediatr.* 1981;99:68-72.
82. Khemiri M, Ouederni M, Khaldi F et al. Screening for celiac disease in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Gastroenterol.Clin.Biol.* 2008;32:745-8.
83. Koh DM, Hansell DM. Computed tomography of diffuse interstitial lung disease in children. *Clin.Radiol.* 2000;55:659-67.
84. de BJ, Midulla F, Barbato A et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur.Respir.J.* 2000;15:217-31.
85. Coren ME, Nicholson AG, Goldstraw P et al. Open lung biopsy for diffuse interstitial lung disease in children. *Eur.Respir.J.* 1999;14:817-21.
86. Somaschini M, Nogee LM, Sassi I et al. Unexplained neonatal respiratory distress due to congenital surfactant deficiency. *J.Pediatr.* 2007;150:649-53, 653.
87. Hamvas A, Nogee LM, Mallory GB, Jr. et al. Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J.Pediatr.* 1997;130:231-9.
88. Meleniewska-Maciszewska A, Kus J, Wesolowski S et al. [Prevalence of diagnosing extrinsic allergic alveolitis in Poland in the years 1990-1994]. *Pneumonol.Alergol.Pol.* 1997;65:205-10.

89. Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet.J.Rare.Dis.* 2006;1:25.
90. Ceviz N, Kaynar H, Olgun H et al. Pigeon breeder's lung in childhood: is family screening necessary? *Pediatr.Pulmonol.* 2006;41:279-82.
91. du Marchie Sarvaas GJ, Merkus PJ, de Jongste JC. A family with extrinsic allergic alveolitis caused by wild city pigeons: A case report. *Pediatrics* 2000;105:E62.
92. McGavin C. Farmer's lung after Mycoplasma pneumoniae infection. *Thorax* 1986;41:68-9.
93. Buckmaster N, Bellomo R. Mycoplasma infection mimicking hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1993;103:1928.
94. Fan LL. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Curr.Opin.Pediatr.* 2002;14:323-6.
95. Rieger CH vdHH. Die allergische Alveolitis. 1985.
96. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1992;145:3-5.
97. Ramirez A et al. Inhaled beclomethasone vs. oral prednisone: a clinical triad in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995.
98. Lindemann H et al. Exogene allergische Alveolitis. 1982.

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition „ChILD syndrome“	1
Tabelle 2: Vergleich der historischen und der aktuellen Klassifikation der ATS und ERS	2
Tabelle 3: ILD im Kindesalter assoziiert mit SP-Defizienzen oder ABCA3 Mutationen	7
Tabelle 4: HRCT-Befunde korreliert mit biopsiegesicherten Diagnosen	10
Tabelle 5: Altersabhängig mögliche Lungenfunktionsmessungen	11
Tabelle 6: Klassifikation der exogen allergischen Alveolitis.....	17
Tabelle 7: Faktoren, die die Entwicklung einer exogen allergischen Alveolitis modifizieren können	18
Tabelle 8: Einteilung der Verläufe nach Klinik, HRCT-Befund und Histopathologie	19
Tabelle 9: Diagnosekriterien EAA	21
Tabelle 10: Definition und Einteilung der ILD laut ESPED-Studie	25
Tabelle 11: Fragebogen 2005 und 2006	28
Tabelle 12: Kurzfragebogen.....	30
Tabelle 13: Prävalenztabelle 2005 und 2006	31
Tabelle 14: Ausschlusskriterien Inzidenz- und Prävalenzerhebung	32
Tabelle 15: EAA Datenerhebung	33
Tabelle 16: EAA Zeitplan	33
Tabelle 17: Rücklaufquote ESPED-Studie	35
Tabelle 18: Inzidenzmeldungen	36
Tabelle 19: Fragebogenrücklauf.....	36
Tabelle 20: Inzidenz (pro 100.000 Kinder).....	37
Tabelle 21: Gültige Inzidenzmeldungen laut Diagnosekriterien ESPED	38
Tabelle 22: Verstorbene Patienten aus Tabelle 21	39
Tabelle 23: Ungültige Meldungen laut Ausschlusskriterien ESPED Fehler! Textmarke nicht definiert.	

Tabelle 24: Alter (Jahre)	42
Tabelle 25: Übersicht Anamnese	44
Tabelle 26: Familienanamnese	46
Tabelle 27: Weitere pulmonale und sonstige Diagnosen	48
Tabelle 28: Anamnese Neonatalperiode	50
Tabelle 29: Übersicht Anamnese Neonatalperiode (Gruppe neonatal).....	51
Tabelle 30: Übersicht Anamnese Neonatalperiode (Gruppe postneonatal).....	52
Tabelle 31: Übersicht medizinische Vorgeschichte (Gruppe neonatal).....	54
Tabelle 32: Übersicht medizinische Vorgeschichte (Gruppe postneonatal)	54
Tabelle 33: Medizinische Vorgeschichte	56
Tabelle 34: Symptomatik	57
Tabelle 35: Übersicht Symptomatik (Gruppe neonatal)	58
Tabelle 36: Übersicht Symptomatik (Gruppe postneonatal).....	58
Tabelle 37: Alter und Latenzzeit von Dyspnoe (Gruppe neonatal)	60
Tabelle 38: Alter und Latenzzeit von Husten und Dyspnoe (Gruppe postneonatal)	61
Tabelle 39: Anzeichen von Dyspnoe (Gruppe neonatal)	63
Tabelle 40: Anzeichen von Dyspnoe (Gruppe postneonatal).....	63
Tabelle 41: Übersicht durchgeführte Diagnostik (Gruppe neonatal).....	65
Tabelle 42: Übersicht durchgeführte Diagnostik (Gruppe postneonatal)	65
Tabelle 43: Laborchemische Parameter	66
Tabelle 44: Übersicht laborchemische Parameter (Gruppe neonatal).....	67
Tabelle 45: Übersicht laborchemische Parameter (Gruppe postneonatal).....	67
Tabelle 46: Allergologische Diagnostik (Gruppe postneonatal).....	70
Tabelle 47: BAL Zytologie	71
Tabelle 48: BAL Färbung	71
Tabelle 49: Einzelwerte BAL Zytologie (Gruppe neonatal).....	72

Tabelle 50: Einzelwerte BAL Zytologie (Gruppe postneonatal)	72
Tabelle 51: Einzelwerte BAL Färbung (Gruppe neonatal)	74
Tabelle 52: Einzelwerte BAL Färbung (Gruppe postneonatal)	74
Tabelle 53: Lungenbiopsie und Diagnosestellung	75
Tabelle 54: Lungenfunktionsparameter	76
Tabelle 55: Einzelwerte Lungenfunktionsuntersuchung (Gruppe postneonatal).....	76
Tabelle 56: Immunologische Defekte	79
Tabelle 57: Genetische Diagnostik	80
Tabelle 58: Übersicht genetische Diagnostik (Gruppe neonatal).....	81
Tabelle 59: Übersicht genetische Diagnostik (Gruppe postneonatal).....	81
Tabelle 60: Medikamentöse Therapie	83
Tabelle 61: Glucocorticoide und inhalative Therapie	83
Tabelle 62: Übersicht medikamentöse Therapie (Gruppe neonatal).....	84
Tabelle 63: Übersicht medikamentöse Therapie (Gruppe postneonatal).....	84
Tabelle 64: Übersicht Glukokortikoide und inhalative Therapie (Gruppe neonatal).....	86
Tabelle 65: Übersicht Glukokortikoide und inhalative Therapie (Gruppe postneonatal).....	86
Tabelle 66: Rücklaufquote Prävalenzerhebung.....	88
Tabelle 67: Prävalenz (pro 100.000 Kinder).....	88
Tabelle 68: Gültige Prävalenzmeldungen laut Diagnosekriterien ESPED	89
Tabelle 69: Ungültige Prävalenzmeldungen laut Ausschlusskriterien ESPED	90
Tabelle 70: Datensammlung.....	91
Tabelle 71: Inzidenz und Prävalenz	92
Tabelle 72: Latenzzeit zwischen Arztbesuch und Erstdiagnose (Jahre)	93
Tabelle 73: Familienanamnese.....	95
Tabelle 74: Familienanamnese: sonstige Erkrankungen.....	95
Tabelle 75: weitere pulmonale und sonstige Diagnosen.....	96

Tabelle 76: Übersicht weitere Diagnosen	97
Tabelle 77: Mykoplasmen-serologie und allgemeine Infektiologie vor Diagnosesicherung EAA	98
Tabelle 78: Anamnese Neonatalperiode	100
Tabelle 79: Medizinische Vorgeschichte	101
Tabelle 80: Medizinische Vorgeschichte Übersicht.....	101
Tabelle 81: Einteilung der Verläufe nach Klinik, HRCT-Befund und Histopathologie	102
Tabelle 82: Symptomatik	103
Tabelle 83: Übersicht Symptomatik.....	104
Tabelle 84: Alter und Latenzzeit von Husten und Dyspnoe (Jahre)	105
Tabelle 85: Übersicht Anzeichen von Dyspnoe	107
Tabelle 86: Auskultationsbefund	107
Tabelle 87: Durchgeführte Diagnostik	109
Tabelle 88: Übersicht durchgeführte Diagnostik	109
Tabelle 89: Laborchemische Parameter	110
Tabelle 90: Übersicht laborchemische Parameter	111
Tabelle 91: Weitere erhöhte Antikörper/ Laborwerte	114
Tabelle 92: Allergologische Diagnostik.....	115
Tabelle 93: Übersicht präzipitierende Antikörper.....	117
Tabelle 94: Kombination präzipitierender mikrobieller Antikörper	120
Tabelle 95: Kombination präzipitierender tierischer Antikörper	121
Tabelle 96: BAL Zytologie	123
Tabelle 97: Übersicht BAL Zytologie.....	124
Tabelle 98: BAL Färbungen.....	127
Tabelle 99: Übersicht BAL Färbungen	127
Tabelle 100: Übersicht Lungenbiopsie histologische Befunde.....	129

Tabelle 101: CT- Untersuchungstechnik.....	130
Tabelle 102: CT- Befund laut Angabe im Fragebogen	130
Tabelle 103: Röntgenbefunde grobe Einteilung (ohne Mehrfachnennung).....	131
Tabelle 104: Röntgenbefunde ausführliche Einteilung (mit Mehrfachnennung).....	132
Tabelle 105: Vergleich Röntgen- und CT-Befunde	132
Tabelle 106 (S. 142): Vergleich CT- und Röntgen-Thorax (Befund laut Arztbrief)	133
Tabelle 107 (S. 143): Vergleich CT-Befund laut Arztbrief und Angabe im Fragebogen.....	133
Tabelle 108: Lungenfunktionsparameter (vor Therapie)	136
Tabelle 109: Einzelwerte Lungenfunktionsparameter (vor Therapie)	137
Tabelle 110: Übersicht BAL, Histologie und CT-Befunde.....	140
Tabelle 111: Korrelation Diagnostik, Allergenidentifikation und -karenz	141
Tabelle 112: Therapie.....	144
Tabelle 113: Übersicht Therapie	144
Tabelle 114: medikamentöse Therapieformen	146
Tabelle 115: Medikamentöse Therapiekombinationen	149

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der ILD.....	4
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer schweren Lungenschädigung	5
Abbildung 3: Schematische Darstellung der entzündlichen und proliferativen Vorgänge im Interstitium	6
Abbildung 4: Diagnostische Evaluation eines immunkompetenten Patienten mit ILD.....	9
Abbildung 5: Lungenfunktionsparameter bei Kindern mit ILD	12
Abbildung 6: Therapeutische Strategien.....	14
Abbildung 7: Pathogenese der Entzündungsreaktion nach Allergeninhalation.....	19
Abbildung 8: Meldeverfahren Inzidenzerhebung	27
Abbildung 9: Meldeverfahren Prävalenzerhebung	32
Abbildung 10: Altersverteilung.....	41
Abbildung 11: Diagnostische Latenzzeit zwischen erstmaligem Arztbesuch und Erstdiagnose	41
Abbildung 12: Geschlechterverteilung.....	43
Abbildung 13: Herkunftsland der Eltern.....	43
Abbildung 14: Gestationsalter (Gruppe neonatal)	50
Abbildung 15: Gestationsalter (Gruppe postneonatal).....	50
Abbildung 16: Klinische Auffälligkeiten Neonatalperiode (Gruppe neonatal)	53
Abbildung 17: Symptomatik.....	57
Abbildung 18: Vergleich Latenzzeit Husten und Dyspnoe (Gruppe neonatal und postneonatal)	62
Abbildung 19: Art des Hustens	62
Abbildung 20: Anzeichen von Dyspnoe	64
Abbildung 21: Lokalisation Einziehungen.....	64
Abbildung 22: Leukozyten (Gruppe neonatal links und postneonatal rechts).....	69

Abbildung 23: Thrombozyten (Gruppe neonatal links und postneonatal rechts)	70
Abbildung 24: Lungenbiopsie - Art des Eingriffs.....	75
Abbildung 25: CT-Thorax Verschattungsmuster.....	76
Abbildung 26 (links): Forciertes expiratorisches Volumen (FEV ₁).....	78
Abbildung 27 (rechts): Forcierte Vitalkapazität (FVC).....	78
Abbildung 28 (links): Maximal expiratorischer Flow bei 25% der Vitalkapazität (MEF ₂₅)..	78
Abbildung 29 (rechts): Diffusionskapazität (DLCOcHb).....	78
Abbildung 30 (links): Sauerstoffsättigungswerte (SaO ₂).....	79
Abbildung 31 (rechts): Partialdrücke für Sauerstoff (O ₂) und Kohlenstoffdioxid (CO ₂)	79
Abbildung 32: Glukokortikoide und inhalative Therapie	87
Abbildung 33: Alter	92
Abbildung 34: Vergleich Alter Arztbesuch und Erstdiagnose.....	93
Abbildung 35: Geschlechterverteilung.....	94
Abbildung 36: Herkunft	94
Abbildung 37: Saisonale Schwankungen der Krankheitsmanifestation (Zeitpunkt)	95
Abbildung 38: Gestationsalter.....	100
Abbildung 39: Symptomatik.....	103
Abbildung 40: Vergleich Latenzzeit Husten und Dyspnoe.....	105
Abbildung 41: Art des Hustens	106
Abbildung 42: Anzeichen von Dyspnoe	106
Abbildung 43: pathologische Auskultationsbefunde	108
Abbildung 44: Laborwerte ACE und LDH.....	110
Abbildung 45: Anzahl erhöhter spezifischer Antikörper	113
Abbildung 46: Gesamt IgE im Serum.....	116
Abbildung 47: Nachweis präzipitierender Antikörper	116
Abbildung 48: Häufigkeit und Art tierischer Antikörper.....	122

Abbildung 49: Häufigkeit und Art mikrobieller Antikörper	122
Abbildung 50: Werte präzipitierender Antikörper	123
Abbildung 51 (links): BAL Makrophagen und Lymphozyten.....	125
Abbildung 52 (rechts): BAL CD4+ und CD8+ Lymphozyten.....	125
Abbildung 53 (links): BAL Neutrophile Granulozyten	125
Abbildung 54 (rechts): BAL Eosinophile Granulozyten.....	125
Abbildung 55: BAL CD4+/CD8+ Ratio	126
Abbildung 56: Lungenbiopsie histologischer Befund.....	128
Abbildung 57: CT- interstitielles Verschattungsmuster	131
Abbildung 58: Vergleich Röntgen- und CT-Befunde	133
Abbildung 59 (links): Forciertes expiratorisches Volumen (FEV ₁).....	138
Abbildung 60 (rechts): Forcierte Vitalkapazität (FVC)	138
Abbildung 61 (links): Maximal expiratorischer Flow bei 25% der Vitalkapazität (MEF ₂₅)	138
Abbildung 62 (rechts): Diffusionskapazität (DLCOcHb)	138
Abbildung 63: Sauerstoffsättigungswerte (SaO ₂)	139
Abbildung 64: Partialdrücke für Sauerstoff (O ₂) und Kohlenstoffdioxid (CO ₂)	139
Abbildung 65: Sauerstoffsättigungswerte (SaO ₂) der einzelnen Patienten im Vergleich.....	139
Abbildung 66: Dauer stationärer Aufenthalt.....	146
Abbildung 67: medikamentöse Therapieformen.....	147
Abbildung 68 (links): Dosierung systemische Steroide.....	147
Abbildung 69 (rechts): Therapiedauer systemische Steroide.....	147
Abbildung 70 (links): Dosierung inhalative Steroide	148
Abbildung 71 (rechts): Therapiedauer inhalative Steroide	148
Abbildung 72: Antibiotische Therapie	149

10 Anhang

- Inzidenzerhebung (Anschreiben, Merkblatt und Fragebogen)

- Prävalenzerhebung (Meldebogen)

Betr.: **ESPED - Meldung einer chronisch interstitiellen Lungenerkrankung im Kindesalter**

Meldemonat: _____

Fall-Nr.: _____

Sehr geehrter Herr Prof. _____,

Ich danke Ihnen für die Teilnahme an unserer ESPED CILK Erhebung.

Anbei der Fragebogen der Erhebung mit Bitte um Rücksendung an uns am Besten per E-Mail.

Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte telefonisch (089-5160-7870 oder -7716) oder per E-Mail matthias.griese@med.uni-muenchen.de an uns. Wenn Sie Interesse an einer genetischen Untersuchung des gemeldeten Kindes auf Mutationen in den Genen der Surfactant-Proteine B und C als Ursache einer unklaren interstitiellen Lungenerkrankung haben (siehe Brasch 2004, Tredano 2003, 2004), setzen Sie sich bitte mit uns in Verbindung.

Mit den besten Grüßen aus München,

Prof. Dr. Matthias Griese
(Studienleiter)

Dr. D. Hartl
(Studienkoordinator)

Melanie Haug
(Doktorandin)

CHRONISCHE INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNG IM KINDESALTER (CILK)

Für Ihre Unterlagen !!!!

ESPED-Registrier-Nr.: _____

Meldemonat: _____

Fragebogen an ESPED zurück am: _____

Bemerkungen:



Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen IN DEUTSCHLAND

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

CHRONISCHE INTERSTITIELLE LUNGENKRANKHEITEN (NEUGEBORENE UND SÄUGLINGE)

Herrn
Prof. Dr. M Griese
Dr. von Hauernsche Kinderklinik
Ludwig-Maximilians-Universität
Pädiatrisch Pneumologie
Lindwurmstrasse 4

80337 München

↔ *Rücksendung an nebenstehende Adresse erbeten!*

IDNO: «IDNO»
LNR: «LNR»
Meldemonat: «MONAT»
ESPED-Eingang:

Berichtende Kinderklinik:

«KLINIK»
«ABT»
«STR»
«PLZ» «ORT»

Ansprechpartner für Rückfragen:

E-mail:
Tel.:, Fax:

PATIENTENDATEN bei Diagnosestellung

Pseudonym: |__|/|__| (Jeweils **zweiter Buchstabe**)
Vor- / Nachname Postleitzahl Wohnort (erste 3 Ziffern): |__|_|_|_|_|X_|X_|

Geschlecht: männlich weiblich Geburtsdatum (Monat/Jahr): |__|_|/|__|_|

Melde-Diagnose _____; Datum der Diagnosestellung (Monat/Jahr): |__|_|/|__|_|

Weitere pulmonale Diagnosen _____

Sonstige Diagnosen _____

FAMILIENANAMNESE

Herkunftsland der Eltern: _____

Konsanguinität: ja nein unbekannt

verstorbene Geschwister: ja nein unbekannt

Wenn **ja**: Schwester/Bruder, Diagnosen, Symptomatik, Erkrankungszeitpunkt (neonatal)? _____

Gibt es weitere betroffene Familienangehörige? ja nein unbekannt

Wenn **ja**, Verwandtschaftsgrad, Diagnosen, Symptomatik: _____

GEBURTSANAMNESE / NEONATALZEIT

Gestationsalter: vollendete ____ . SSW

Traten bereits in der Neonatalperiode klinische Auffälligkeiten auf? ja, welche: _____ nein unbekannt

Beatmung postpartal ? ja, Dauer: _____ (Wochen) nein unbekannt

SYMPTOMATIK (bei Diagnose)

Tachypnoe (>30/min in Ruhe, NG >50/min): ja nein Dyspnoe ja nein

O2-Bedarf Ruhe: _____ (l/min),

Respiratorische Insuffizienz ja nein

Beatmung Rachen-CPAP, Dauer: _____ seit: _____

Intubiert Dauer: _____ seit: _____

Gedeihstörung nein ja

Gewichtsverlust nein ja, wieviel? _____

Erhöhte Blutungsneigung nein ja

Albinismus (z.B. Haare / Haut, ggf. partiell) nein ja, unbekannt

Hypothyreose / TSH erhöht nein ja, unbekannt

DIAGNOSTIK bei Diagnosestellung

Blut

LDH i. Serum ↑ (> 350 U/l): erhöht, ja nein unbekannt

Antikörper ↑:

Cardiolipin	<input type="checkbox"/> erhöht, ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
β ₂ -Glykoprotein	<input type="checkbox"/> erhöht, ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
ANA	<input type="checkbox"/> erhöht, ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
cANCA	<input type="checkbox"/> erhöht, ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
GBM	<input type="checkbox"/> erhöht, ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Sonstige erhöht	welche: _____		

Immundefekt: ja nein unbekannt wenn ja, welcher: _____

HIV: ja nein unbekannt

Untersuchungsmaterial

BAL: vorhanden nicht vorhanden

wenn vorhanden:

Erregernachweis, Spezies: _____, Menge: _____

Gesamtzellzahl: _____ (Zellen/ml)

Makrophagen (NB: 60-90%): _____ (%)

Lymphozyten (NB: <10%): _____ (%)

Neutrophile Granulozyten (NB: <3%): _____ (%)

Eosinophile Granulozyten (NB<1%): _____ (%)

Eisenfärbung (% positive Zellen): _____ (%)

Lipidfärbung (% positive Zellen): _____ (%)

PAS-Färbung: positiv negativ unbekannt

... (LNR) ... Seite 3/3

Lungenbiopsie: vorhanden nicht vorhanden wenn vorhanden: transbronchial, thorakoskopisch, offen

Bitte legen Sie unbedingt einen anonymisierten Befund der Lungenbiopsie in Kopie bei !!!

Bildgebung

CT Thorax: vorhanden nicht vorhanden wenn vorhanden: interstitielle Verschattungen Mosaikmuster
 milchglasartige Trübung Bronchiektasien

GENETIK

Welche genetische Charakterisierung liegt vor? SP-B ja nein unbekannt

SP-C ja nein unbekannt

Andere(s) Gen(e): _____

Bitte legen Sie unbedingt einen anonymisierten molekulargenetischen Befund des Patienten in Kopie bei !!!

THERAPIE: Initialtherapie nach Diagnosestellung (Bitte nur Generika)

Immunsuppressiva: ja nein unbekannt

wenn ja, Medikament(e): _____ initiales Ansprechen: ja nein

_____ initiales Ansprechen: ja nein

Surfactantgabe: ja nein unbekannt; wenn ja, Präparat: _____ initiales Ansprechen: ja nein

GM-CSF Therapie: ja nein unbekannt; wenn ja, Präparat: _____ initiales Ansprechen: ja nein

Bitte schicken Sie zusätzlich zu den molekulargenetischen Befunden und diesem Fragebogen einen anonymisierten Arztbrief des Kindes mit. (Aus datenschutzrechtlichen Gründen bitte unbedingt Name, Adresse und weitere, direkt patientenbezogene Daten unkenntlich machen. Stattdessen bitte die jeweilige ESPED-Fallnummer auf dem Befund notieren. Wir bedanken uns für Ihre Mithilfe.

Zur Würdigung der Arbeit aller ESPED-Teilnehmer wurde eine Regelung zur Berücksichtigung der Melder als Koautoren der auf ESPED basierenden Publikationen bei geringen Fallzahlen sowie ein Modus des „acknowledgements“ bei höheren Fallzahlen in Abstimmung mit dem International Network of Paediatric Surveillance Units (INOPSU) getroffen (<http://www.inopsu.com>): L Pereira-da-Silva, R von Kries, D Rose, E Elliott. Acknowledging contribution to surveillance studies. Arch Dis Child 2005;90:768.

VIELEN DANK !!!

Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen IN DEUTSCHLAND



Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

CHRONISCHE INTERSTITIELLE LUNGENKRANKHEITEN IM KINDESALTER

Herrn
Prof. Dr. M Griese
Dr. von Haunersche Kinderklinik
Ludwig-Maximilians-Universität
Pädiatrisch Pneumologie
Lindwurmstrasse 4

80337 München

⇐ *Rücksendung an nebenstehende Adresse erbeten!*

IDNO: «IDNO»
LNR: «LNR»
Meldemonat: «MONAT»
ESPED-Eingang:

Berichtende Kinderklinik:

«KLINIK»
«ABT»
«STR»
«PLZ» «ORT»

Ansprechpartner für Rückfragen:

E-mail:
Tel.:, Fax:

PATIENTENDATEN bei Diagnosestellung

Pseudonym: / / (Jeweils zweiter Buchstabe)
Vor- / Nachname

Postleitzahl Wohnort (erste 3 Ziffern): X

Geschlecht: männlich weiblich

Geburtsdatum (Monat/Jahr): / /

Melde-Diagnose: _____; Datum der Diagnosestellung (Monat/Jahr): / /

Weitere pulmonale Diagnosen: _____

Sonstige Diagnosen: _____

FAMILIENANAMNESE

Herkunftsland der Eltern: _____

Konsanguinität: ja nein unbekannt

verstorbene Geschwister: ja nein unbekannt

Wenn **ja**: Schwester/Bruder, Diagnosen, Symptomatik, Erkrankungszeitpunkt (neonatal)? _____

Gibt es weitere betroffene Familienangehörige? ja nein unbekannt

Wenn **ja**, Verwandtschaftsgrad, Diagnosen, Symptomatik: _____

GEBURTSANAMNESE / NEONATALZEIT

Gestationsalter: vollendete _____ . SSW

Traten bereits in der Neonatalperiode klinische Auffälligkeiten auf? ja, welche: _____ nein unbekannt

Beatmung postpartal? ja, Dauer: _____ (Wochen) nein unbekannt

SYMPTOMATIK (bei Diagnose)

Tachypnoe (>30/min in Ruhe, NG >50/min): ja nein **Dyspnoe** ja nein

Chron. Husten nein ja

O2-Bedarf Ruhe: _____ (l/min), **Respiratorische Insuffizienz** Beatmungsbedarf: ja nein

Otitis media nein ja, Anzahl bisher: _____

Pneumonien nein ja, Anzahl bisher: _____ davon radiologisch gesichert: _____

Bronchitis, intermittierend / chronisch nein ja, Anzahl bisher: _____ Dauer bisher: _____ Monate

Asthma bronchiale nein ja, seit wann (Monat/Jahr): / /

Gedeihstörung nein ja

Gewichtsverlust nein ja, wieviel? _____

Erhöhte Blutungsneigung nein ja

Albinismus (z.B. Haare / Haut, ggf. partiell) nein ja, unbekannt

Hypothyreose / TSH erhöht nein ja, unbekannt

DIAGNOSTIK bei Diagnosestellung

Blut

ACE i. Serum ↑ (>120 U/l): erhöht, ja nein unbekannt

LDH i. Serum ↑ (> 350 U/l): erhöht, ja nein unbekannt

Antikörper ↑:

Cardiolipin	<input type="checkbox"/> erhöht, ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
β ₂ -Glykoprotein	<input type="checkbox"/> erhöht, ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
ANA	<input type="checkbox"/> erhöht, ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
cANCA	<input type="checkbox"/> erhöht, ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
GBM	<input type="checkbox"/> erhöht, ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Sonstige erhöht	welche: _____		

Präzipitierende AK (*Vogel / Wellensittich / Bettfedern*)? ja nein unbekannt

Schimmelpilz AK? ja nein unbekannt

Immundefekt: ja nein unbekannt wenn **ja**, welcher: _____

BAL: vorhanden nicht vorhanden

wenn vorhanden:

Erregernachweis, Spezies: _____, Menge: _____

Gesamtzellzahl: _____ (Zellen/ml)

Makrophagen (NB: 60-90%): _____ (%)

Lymphozyten (NB: <10%): _____ (%)

Neutrophile Granulozyten (NB: <3%): _____ (%)

Eosinophile Granulozyten (NB<1%): _____ (%)

Eisenfärbung (% positive Zellen): _____ (%)

Lipidfärbung (% positive Zellen): _____ (%)

PAS-Färbung: positiv negativ unbekannt

Lungenbiopsie: vorhanden nicht vorhanden wenn vorhanden: transbronchial, thorakoskopisch, offen

Bitte legen Sie unbedingt einen anonymisierten Befund der Lungenbiopsie in Kopie bei !!!

Bildgebung

CT Thorax: vorhanden nicht vorhanden wenn vorhanden: interstitielle Verschattungen Mosaikmuster
 milchglasartige Trübung Bronchiektasien

Lungenfunktionstestung durchgeführt (bei Diagnose): ja nein unbekannt

wenn **ja**:

Parameter	Vor Therapie
FEV1 (% soll):	
FVC (% soll):	
MEF25 (% soll):	
DLCO _{cHb} (%soll)	

Parameter	Vor Therapie
O ₂ -Sättigung (Raumluft) in Ruhe:	
O ₂ -Sättigung (Raumluft) nach Belastung:	
pO ₂ (mmHg)	
pCO ₂ (mmHg)	

GENETIK

Welche genetische Charakterisierung liegt vor? SP-B ja nein unbekannt

SP-C ja nein unbekannt

Andere(s) Gen(e): _____

Bitte legen Sie unbedingt einen anonymisierten molekulargenetischen Befund des Patienten in Kopie bei !!!

THERAPIE: Initialtherapie nach Diagnosestellung (Bitte nur Generika)

Immunsuppressiva: ja nein unbekannt

wenn **ja**, Medikament(e): _____ initiales Ansprechen: ja nein

_____ initiales Ansprechen: ja nein

Sonstige Therapie: _____ initiales Ansprechen: ja nein

Zur Würdigung der Arbeit aller ESPED-Teilnehmer wurde eine Regelung zur Berücksichtigung der Melder als Koautoren der auf ESPED basierenden Publikationen bei geringen Fallzahlen sowie ein Modus des „acknowledgements“ bei höheren Fallzahlen in Abstimmung mit dem International Network of Paediatric Surveillance Units (INOPSU) getroffen (<http://www.inopsu.com>): L Pereira-da-Silva, R von Kries, D Rose, E Elliott. Acknowledging contribution to surveillance studies. Arch Dis Child 2005;90:768.

VIELEN DANK !!!

Kategorie	ICD-10			Klinik		
Atemnotsyndrom des ehemals reifen Neugeborenen (chronisch <6 Wochen) ohne Erklärung	P22.0			Ehemaliges reifes NG, unerklärtes und sich nicht- oder nur zögerlich auflösendes Atemnotsyndrom, noch signifikante respiratorische Symptome (Einziehungen, Tachypnoe, CT Veränderungen) im Alter von mehr als 6 Wochen, alle älteren chron. beatmeten Säuglinge, Kleinkinder und Kinder ohne angemessene Erklärung		
Code-Name	geb.	Diagnose bisher	Verlauf/Dauer	Kontaktperson	Telefon	E-Mail
Persistierende Tachypnoe des Säuglings				Im 1. Lebensjahr chronische Tachypnoe und inspiratorisches Knistern, optional: histologisch Nachweis neuroendokriner Zellen in den Atemwegen		
Code-Name	geb.	Diagnose bisher	Verlauf/Dauer	Kontaktperson	Telefon	E-Mail
Interstitielle Pneumonitis unbekannter Ursache	J84.9			Sammeltopf von Kindern mit interstitiellen Lungenerkrankungen		
				Chronische Pneumonitis des Säuglings (CIP), nichtspezifische interstitielle Pneumonitis (NSIP) desquamative interstitielle Pneumonitis (DIP) idiopathische Lungenfibrose des Säuglings, u.a.		
Code-Name	geb.	Diagnose bisher	Verlauf/Dauer	Kontaktperson	Telefon	E-Mail
Alveolarproteinosen	J84.0			Milchig-trübe Lavage, typisches CT oder Histologie		
Code-Name	geb.	Diagnose bisher	Verlauf/Dauer	Kontaktperson	Telefon	E-Mail
Pulmonale Hämosiderose	E83.1J99.8			BAL: stark positive Eisenfärbung der Makrophagen, Anämie, ggf Biopsie Assoziation mit Zöliakie, Hashimoto-Thyreoiditis, Autoimmunhämolyse		
Code-Name	geb.	Diagnose bisher	Verlauf/Dauer	Kontaktperson	Telefon	E-Mail
Sarkoidose	D86.0			ACE, Calcium, Haut- und andere Biopsien		
Code-Name	geb.	Diagnose bisher	Verlauf/Dauer	Kontaktperson	Telefon	E-Mail
Exogen allergische Alveolitis	J67.9			Exposition, Präzipitine, BAL- Lymphozytose, CD4/CD8 Ratio		
Code-Name	geb.	Diagnose bisher	Verlauf/Dauer	Kontaktperson	Telefon	E-Mail
Eosinophile Pneumonie	J82			Infiltrate, hoher Anteil an Eosinophilen in der Lavage		
Code-Name	geb.	Diagnose bisher	Verlauf/Dauer	Kontaktperson	Telefon	E-Mail

11 Danksagung

Bei dieser Gelegenheit möchte ich mich zu allererst bei Herrn Prof. Dr. Matthias Griese für die Bereitstellung des Themas, sowie die fortwährende und persönliche Unterstützung während der Studiendurchführung und Anfertigung meiner Arbeit bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank auch Herrn Dr. Dominik Hartl für die Unterstützung und Motivation in der Anfangsphase dieser Studie, sowie allen Mitarbeitern der Forschungsgruppe Lunge von Herrn Prof. Griese für die freundliche Hilfe bei Problemen.

Danken möchte ich auch Lydia Hofbauer und Waltraud Wesselak, für Ihre kooperative Zusammenarbeit und allzeit freundliche Unterstützung.

Bei allen Patienten und den behandelnden Ärzten möchte ich für Ihre Mitarbeit, sowie auch bei Frau Beate Heinrich von ESPED für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meiner verständnisvollen Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir das Studium und die Promotion durch finanzielle und moralische Unterstützung überhaupt ermöglichten und natürlich meinem Freund Christian, für seine unermessliche Geduld, Motivation und Hilfsbereitschaft bei sämtlichen Problemen.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Melanie Haug
Geburtsdatum	18.03.1983
Geburtsort	Kempton im Allgäu
Familienstand	ledig

Schulbildung

1989 - 1993	Grundschule Wertach
1993 - 2002	Gymnasium Immenstadt im Allgäu

Hochschulbildung

2002 - 2009	Studium der Humanmedizin an der LMU München
08.2004	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
04.2009	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

08.2005	Klinikum Kempten-Oberallgäu, Innere Medizin, Kardiologie
03.2006	Victoria-Hospital, Mahé, Seychellen, Pädiatrie und Gynäkologie
09.2006	Dr. von Haunersches Kinderspital, Pädiatrie, Allgemeinstation
10.2006	Dr. von Haunersches Kinderspital, Mukoviszidose-Ambulanz

Praktisches Jahr

Chirurgie	Mount Sinai School of Medicine, New York, Allgemeinchirurgie Klinikum München-Pasing, Gefäß- und Unfallchirurgie
Pädiatrie	Dr. von Haunersches Kinderspital, Pädiatrie
Innere Medizin	Kantonsspital Glarus, Schweiz, Innere Medizin

Ärztliche Tätigkeit

seit 08.2009	Assistenzärztin für Pädiatrie im Klinikum Kaufbeuren-Ostallgäu
--------------	--