

Immunerkrankungen der Lunge: I. Immundefekte

Rudolf Thoma, Cornelius Dienst und Rudolf Gross

Aus der Medizinischen Klinik (Lindenburg)
(Direktor: Professor Dr. med. Rudolf Gross)
der Universität zu Köln

Erkrankungen der Lunge und der oberen Atemwege führen die Liste der Organkomplikationen bei Patienten mit unzureichender Immunabwehr an. Seit der zunehmenden Verwendung immunsuppressiver Substanzen sind Störungen der Immunabwehr keine Seltenheit mehr. Humorale Immundefekte sind heute einer wirksamen Substitutionstherapie zugänglich. Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung ist jedoch die genaue Kenntnis des jeweils vorliegenden Immunglobulinmangels. Eine gezielte Substitution zellulärer Immundefekte ist abgesehen von angeborenen Immundefekterkrankungen auf Ausnahmen beschränkt. Eine aktive Immunisierung setzt einen stimulierbaren Immunapparat voraus. Hier ergeben sich möglicherweise sowohl für humoral als auch für zellulär bedingte Störungen der Immunabwehr in der Zukunft neue Therapieansätze. Wie auch bei anderen Erkrankungen muß nachdrücklich auf die Notwendigkeit der Früherkennung vorhandener Mangelzustände hingewiesen werden, da nur so irreversible pulmonale Spätschäden verhindert werden können.

Seit der zunehmenden Verwendung immunsuppressiver Substanzen, insbesondere bei der Behandlung neoplastischer Erkrankungen, ist zwangsläufig die Frequenz von Lungenerkrankungen auf dem Boden einer unzureichenden Immunabwehr gestiegen. Vor diesem Hintergrund gewinnen die Kenntnisse, die bei der Untersuchung und Behandlung angeborener Immundefekte gesammelt wurden, eine unerwartet breite klinische Bedeutung. Den Lungenerkrankungen auf dem Boden einer *unzureichenden Immunabwehr* der Lunge stehen Lungenerkrankungen gegenüber, die sich meist als diffuser Parenchyembefall entweder im Sinne einer *Vaskulitis* oder einer *Granulomatose* präsentieren, welche Ausdruck einer überschießenden beziehungsweise fehlgesteuerten Immunantwort auf exogene beziehungsweise endoge-

ne Schädigungen der Lunge sind. In der Diagnostik beider Formen immunologisch bedingter Lungenerkrankungen sind in den letzten Jahren beachtliche Fortschritte erzielt worden. Für die *Behandlung* dieser Erkrankungen gilt in einem besonderen Maße, daß die Therapieformen möglichst gezielt und behutsam eingesetzt werden müssen, da sowohl die immunsupprimierenden als auch die immunsostituierenden Maßnahmen mit erheblichen Nebenwirkungen belastet sein können. Die exakte Differenzierung der jeweils vorliegenden Störung ist deshalb eine unbedingte Voraussetzung für eine sachgemäße Behandlung. In einer Reihe von in loser Folge erscheinenden Beiträgen soll ein Überblick über die Grundlagen und die wesentlichen klinischen Gesichtspunkte dieser Erkrankungsformen gegeben werden*).

Diagnostik und Therapie pulmonaler Immundefekterkrankungen

Vorbemerkungen

Die Lunge verfügt über ein ausgeklügeltes Abwehrsystem gegen exogene und endogene Noxen. Neben mechanischen und biochemischen Elementen spielen dabei das humorale und das zelluläre Immunsystem eine hervorragende Rolle. Über die systemischen Möglichkeiten der Immunabwehr hinaus ist das respiratorische System mit einem lokalen Immunapparat ausgestattet, der eine spezielle Form der Immunantwort bei inhalativ aufgenommenem Antigen ermöglicht. Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden (8**), daß *die Lunge als lymphatisches Organ* die Antikörperbildung in Milz und Lymphknoten quantitativ übertrifft. Seit den Untersuchungen von Bienenstock (2, 3) wird das spezifische lymphatische System des Respirationstraktes als *BALT* (bronchus associated lymphoid tissue) bezeichnet. Dieses lymphatische Organ begleitet den gesamten Bronchialbaum unter Bevorzugung der bronchialen Bifurkationen in Form von Lymphfollikeln, die überwiegend unmittelbar unterhalb des Bronchialepithels liegen. Durch diese Topographie hat das BALT einen nahen Kontakt zum Bronchiallumen. Es besteht zu etwa 40 Prozent aus B-Lymphozyten, die sich überwiegend zu IGA-produzierenden Zellen differenzieren können. Fluoreszenzmikroskopisch wird dieses IGA an lokale Strukturen gebunden nachgewiesen und steht damit der örtlichen Immunabwehr zur Verfügung.

Verbinden sich zwei IGA-Moleküle mit der sogenannten Sekretkomponente, die im Bronchusepithel gebildet wird, kann es als sogenanntes sekretorisches IGA mit dem Bronchialsekret in das Bronchiallumen abgegeben werden. Die vor Ort gebildeten IGA-Antikörper haben vor

*) In diesem Rahmen können die vornehmlich am Bronchialsystem ablaufenden Immunvorgänge vom Typ der Sofortallergie nicht behandelt werden.

***) Die in Klammern stehenden Ziffern beziehen sich auf den Sonderdruck, der bei den Verfassern vorliegt.

allein eine wesentliche Funktion bei der antiviralen Abwehr. Daneben finden sich im BALT reichlich Makrophagen und im geringen Maße auch T- und O-Lymphozyten.

BALT weist in seiner teilweisen Eigenständigkeit gewisse Ähnlichkeiten mit den Payerschen Plaques im Darm auf. Wie hier besteht jedoch eine Interaktion der Lymphozyten zwischen BALT und den übrigen Organen. Eine lokale Antigenapplikation über den Bronchus führt in erster Linie zu einer lokalen Immunantwort des Respirationstraktes, kann aber auch durch Interaktion mit den übrigen lymphatischen Organen über zirkulierende Lymphozyten zu einer systemischen Immunisierung führen (13). Die protektive Wirkung des lokalen Immunsystems ist gegenüber einer Vielzahl bakterieller und viraler Antigene gezeigt worden. So hat bei Influenza die lokale Aerosolimpfung über Inhalation den besten Schutzeffekt und ist insbesondere der subkutanen Impfung überlegen (12). Auch die Inhalation abgetöteter gramnegativer Keime führt zu einer lokalen Steigerung der Immunabwehr mit Anstieg des IGA-Gehaltes der Bronchialschleimhaut (16).

Die wesentliche Schutzfunktion im Bereich der peripheren Atemwege haben die *Makrophagen*, welche inhalativ aufgenommene Antigene phagozytieren. Dieser *Phagozytoseprozeß* kann nach Immunisierung und Bereitstellung von spezifischen Immunglobulinen und Komplement in seiner Effektivität wesentlich gesteigert werden.

Von Bedeutung für die Makrophagenfunktion ist weiterhin die Tätigkeit antigenreaktiver sensibilisierter Lymphozyten, welche auf Antigenkontakt Mediatoren freisetzen, zu denen zum Beispiel der makrophageninhibierende Faktor gehört, der zu einer Anreicherung von Makrophagen am Ort der stärksten Antigenexposition führt.

Ein vollfunktionierendes Immunsystem ist somit auf die Interaktion von B-Zellen mit entsprechender

Organkomplikationen bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie N = 176	
Lunge	75%
Obere Atemwege	33%
Haut und Augen	21%
Gastrointestinaltrakt	18%
ZNS	11%
Übrige Organe	23%
(Die Überschreitung von 100% erklärt sich durch simultanen Befall mehrerer Organe)	

Tabelle 1 [nach (10)]

Immunglobulinproduktion, T-Zellen mit spezifischer Lymphokinfreisetzung und Komplement angewiesen.

Erst bei einem Zusammenspiel aller Glieder können die Makrophagen, welche für die Beseitigung der antransportierten Noxen sorgen, voll effektiv sein. Es ist daher verständlich, daß prinzipiell beim Fehlen eines Gliedes der Kette die gesamte Immunabwehr insuffizient werden kann, so daß die Lunge unabhängig vom jeweils vorliegenden partiellen Immundefekt einer Erregerinvasion schutzlos ausgeliefert ist. Die größte praktische Bedeutung bei spontanen und induzierten Immundefektzuständen hat der humorale Immundefekt, dessen Kenntnis häufig eine rasche und gezielte Substitution ermöglicht.

1. Humoraler Immundefekt (Immunglobulinmangel)

Bei Immunglobulinmangel werden gehäuft Infektionen mit Kapselbakterien (Pneumokokken, Hämophilus, Streptokokken und Meningokokken), weniger Infektionen mit gramnegativen Bakterien, Viren und Pilzen beobachtet. Lungenerkrankungen führen bei weitem die Liste der Organkomplikationen bei Hypogammaglobulinämie an (Tabelle 1). IGG-Antikörper stellen das Hauptkontingent der antibakteriellen und antiviralen Abwehr in Serum und in-

terstitieller Flüssigkeit dar. Sie sind potente Opsonine, fördern die Chemotaxis von Granulozyten und sind in der Lage das Komplementsystem zu aktivieren. Nach neueren Forschungsergebnissen nehmen IGG-Antikörper auch eine prominente Rolle in der Immunabwehr der Schleimhautoberflächen ein (14).

IGM-Antikörper sind bakterielle Agglutinine, welche die Clearance von Bakterien durch das RES ermöglichen. IGA-Antikörper stellen die entscheidenden humoralen Abwehrsubstanzen der Schleimhäute dar.

1.1 IGG-Mangel

Eine erhöhte Infektanfälligkeit ist in der Regel bei einem IGG-Mangel, das heißt bei einer Konzentration von weniger als 200–400 mg%, gegeben (Altersabhängigkeit! Tabelle 2). Die passagere Hypoglobulinämie des Kleinkindes (bis etwa 18 Monate) stellt keine Indikation zur Substitutionstherapie dar. Die oben angegebenen Richtwerte für die Grenzkonzentration von IGG (200–400 mg%) setzen voraus, daß eine normale Verteilung der IGG-Subklassen vorhanden ist. Bei isoliertem IGG-Subklassenmangel können gehäuft pyogene Infektionen auftreten, ohne daß die Gesamtkonzentration der IGG-Fraktion von 200–400 mg% unterschritten wird. ▷

Lungenerkrankungen

Altersabhängige Änderung der IGG-Konzentration		
Alter	Konzentration IGG mg/100 ml ± 1 S.D.	Prozentanteil (des Erwachsenen-Wertes)
1–3 Monate	371 ± 132	31
4–6 Monate	556 ± 111	33
7–12 Monate	721 ± 208	63
2 Jahre	705 ± 106	62
4 Jahre	1026 ± 208	92
6 Jahre	1031 ± 213	90
8 Jahre	1040 ± 244	91
Erwachsene	1142 ± 185	100

Tabelle 2 [nach (17)]

Bei anhaltendem Immunglobulinmangel muß eine Substitution von 0,1–0,4 g/kg/Monat angestrebt werden. Dabei soll Immunglobulinseren ohne antikomplementäre Eigenschaften (7S Präparationen) jedoch mit erhaltener F_C-Fragmentaktivität der Vorzug gegeben werden. Mit Inaktivierung des F_C-Fragments verlieren die Immunglobulinpräparationen weitgehend ihre antibakterielle Wirksamkeit (7). Der Effekt bleibt auf eine rein Toxin- und Virusneutralisation beschränkt. Prinzipiell ist bei Immunglobulinersatz darauf zu achten, daß Präparationen mit möglichst physiologischer Halbwertszeit verabfolgt werden.

1.2 IGA-Mangel

Der häufigste Immundefekt, der selektive IGA-Mangel (Konzentrationen von IGA weniger als 5 mg%, Frequenz 1:500–1:700) ist kombiniert mit einem vermehrten Auftreten von Sinusitiden und Bronchitiden. Häufig ist der IGA-Mangel mit einer IGE-Vermehrung vergesellschaftet. Dem steht von lungenfunktioneller Seite ein gehäuftes Auftreten von asthmatischen Atemwegsobstruktionen gegenüber. Erwähnenswert ist darüber hinaus die ho-

he Frequenz von Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit IGA-Mangel. Möglicherweise können Antigene leichter die schützende Schleimhautbarriere bei IGA-Mangel (sekretorisches IGA) durchdringen und auf diese Weise Immunreaktionen hervorrufen, welche einerseits zu einer vermehrten IGE-Produktion führen und andererseits die Antigenität von körpereigenen Strukturen verändern. Nach theoretischen Überlegungen ist eine wirksame Substitution des selektiven IGA-Mangels nicht möglich, da das entscheidende sekretorische IGA wahrscheinlich nicht übertragen werden kann (4). Auf der anderen Seite muß das vollständige Fehlen des Serum-IGA nicht in jedem Falle eine Krankheitsbedeutung haben. Die Ansichten zur Substitutionstherapie bei IGA-Mangel sind deshalb geteilt. Bekannt ist, daß mit einem gehäuften Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen bei der Immunglobulinsubstitution wegen des Vorkommens von IGA-Antikörpern (etwa 40 Prozent) zu rechnen ist. In jedem Fall soll der Immunsubstitution eine Vorleistung auf das Vorliegen von IGA-Antikörpern vorausgehen. Ist die Potenz zur körpereigenen Bildung von IGA und sekretorischem IGA noch

erhalten, kann die lokale Immunglobulinproduktion wirksam durch aktive Immunisierung mit verschiedensten Antigenen (Inhalation von abgetöteten gramnegativen Keimen, BCG-Impfung, orale Immunisierung mit Typhoral) gesteigert werden (16).

1.3 Kombierter IGG- und IGA-Defekt bei IGM-Vermehrung

Eine weitere Form des Immunglobulinmangels ist die Dysgammaglobulinämie Typ IV. Dieser Immundefekt wird durch eine IGM-Vermehrung bei gleichzeitigem weitgehenden Fehlen von IGA und IGG charakterisiert. Die Serumelektrophorese ist unauffällig; der Immundefekt wird erst durch die quantitative Bestimmung der Immunglobuline aufgedeckt. Wie bei den schon genannten Antikörpermangelzuständen werden rezidivierende bakterielle Infekte mit Bronchitis, Pneumonie und Bronchiektasie sowie Pneumozystisinfektionen beobachtet. Das Ansprechen auf Immunglobulinersatz ist gut (11). Lungenerkrankungen auf dem Boden eines isolierten IGE- oder IGD-Mangels sind nicht bekannt.

2. Zelluläre Immundefekte

Im Gegensatz zum humoralen Immundefekt werden bei Störungen der zellvermittelten Immunität gehäuft Infektionen mit Pilzen (zum Beispiel Candidiasis, Aspergillosis) und Viren (zum Beispiel Zytomegalieviren oder Adenoviren) sowie Infektionen mit intrazellulär lokalisierten Bakterien beobachtet. Der Nachweis der gestörten zellulären Immunabwehr ist nur indirekt möglich. Die absolute Lymphozytenzahl im Serum gibt einen groben Hinweis (Lymphozytenzahlen kleiner als 1500/cmm). Die quantitative Bestimmung des T- und B-Zellen-Anteils der Lymphozyten erlaubt eine genauere Differenzierung des zellulären Defektes. Der negative Ausfall von Hautreaktionen des vergrößerten Typs mit Tuberkulin oder anderen ubiquitären Antigenen ist spezifischer. Die Stimulierbarkeit der Lymphozyten durch Mitogene fehlt. Auch der Makrophageninhibitionstest kann zur Diagnostik herangezogen werden. ▷

2.1 Isolierter zellulärer Immundefekt

Zu den reinen zellulären Immundefektsyndromen gehört das Di-George-Syndrom, welches charakterisiert ist durch eine Aplasie beziehungsweise Hypoplasie des Thymus und der Parathyreoidea, Anomalien des Gesichtsschädels und des Aortenbogens sowie Herzfehler im Sinne der Fallotschen Tetralogie. Bei diesen Patienten ist radiologisch kein Thymusschatten auszumachen. Sie sind nicht in der Lage, Hautreaktionen vom verzögerten Typ zu entwickeln, während die Antikörperbildung normalerweise ungestört ist.

Typische pulmonale Erkrankungen sind rezidivierende Candidainfektionen sowie Pneumozystis-pneumonien. Durch fetale Thymustransplantation kann die zellvermittelte Immunität bei diesen Patienten wieder hergestellt werden (5).

2.2 Kombiniertes zelluläres und humorales Immundefekt

Die schwerste Beeinträchtigung der Immunabwehr ist bei einem kombinierten Defekt von zellulärer und humoraler Immunität zu erwarten.

Dieser kombinierte Immundefekt ist als angeborene Störung mit autosomal rezessivem oder x-chromosomal gebundenen rezessivem Erbgang bekannt. Die betroffenen Patienten können nur durch Knochenmarkstransplantation von einem HLA-identischen Spender am Leben erhalten werden (6).

Ein röntgenologischer Hinweis auf das Vorliegen dieses Immundefektes ist das Fehlen des lymphatischen Gewebes auf der seitlichen Schädelaufnahme und die sogenannte nackte Trachea, welche anzeigt, daß auch im Mediastinalbereich kein Thymus und keine Lymphknoten vorhanden sind. Charakteristische pulmonale Affektionen bei dem kombinierten Immundefektsyndrom sind Riesenzellpneumonien bei Marnerninfektionen sowie virale Pneumonien mit Zytomegalie- und Adenoviren, Pilzpneumonien und Pneumozystis-carinii-Infektion.

Stufendiagnostik des Immunmangels

- | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1.1 Blutbild und Serumelektrophorese</p> <p>1.2 Quantitative Immunglobulinbestimmung</p> <p>1.3 Ausschluß lokaler Ursacher wiederholter Infekte</p> <p>1.4 Ausschluß von Systemerkrankungen</p> |
| <p>2.1 Isoagglutinin-Titer-Bestimmung</p> <p>2.2 Immunisierungsversuche (Diphtherie, Tetanus) und Bestimmung der AK-Titer</p> <p>2.3 IGA-Bestimmung in Sekreten</p> <p>2.4 Phagozytose-Test (z. B. NBT-Test)</p> <p>2.5 Komplement-Untersuchungen</p> <p>2.6 Hauttestung mit ubiquitären Antigenen (Tuberkulin, Candida usw.)</p> <p>2.7 Bestimmung von T- u. B-Lymphozyten</p> <p>2.8 Lymphozytenstimulation in vitro mit Mitogenen oder Antigenen; Stimulationsnachweis z. B. über Makrophagen-Inhibitionstest</p> |

Tabelle 3 [nach (15)]

2.3 Fehlende Lymphozytenstimulierbarkeit

Eine besondere Krankheitseinheit stellt die mukokutane Candidiasis dar. Es kommt gehäuft zu rezidivierenden Pneumonien und zu chronischen Bronchitiden mit Bronchiektasie. Bei diesen Patienten fehlt die Stimulierbarkeit der Lymphozyten durch Candida oder unspezifische Mitogene. Gleichfalls wird kein makrophageninhibierender Faktor produziert. Diese zellvermittelte Anergie kann ausschließlich auf die fehlende Candidastimulierbarkeit beschränkt sein. Ermutigende Ergebnisse wurden in neuerer Zeit durch die Behandlung mit Transferfaktor berichtet (18) (Tabelle 4).

Eine wirksame Substitution der passageren zellulären Immundefektzustände unter Zytostase ist in der Praxis nahezu unmöglich. Ein Lymphozytenersatz setzt Histokompatibilität bei Spender und Empfänger voraus, die durch aufwendige Vortestung geklärt werden muß. Ein Granulozytenersatz ist dagegen bei entsprechenden apparativen Voraussetzungen (Zellseparation) durchführbar. Eine unspezifische Immunstimulation mit BCG, Coryne bacterium par-

vum oder dem ursprünglich als Antihelminthikum eingesetzten Levamisol bleibt wegen möglicher Nebenwirkungen noch klinischen Studien vorbehalten. In jedem Fall sollte ein gleichzeitig bestehender humoraler Immunmangel substituiert werden.

3. Lungenerkrankungen auf dem Boden einer direkten Störung der Phagozytenfunktion

3.1 Leukozytärer Enzymdefekt

Zu den leukozytären Enzymdefekten gehört die progressive septische Granulomatose (1). Sie ist durch rezidivierende granulomatöse Manifestationen charakterisiert, welche durch katalaseproduzierende Bakterien ausgelöst werden: zum Beispiel Staphylokokken, Escherichia coli, Aerobakter, Klebsiella. Die Erkrankung beginnt im Kindesalter mit chronischem Ekzem, Hautabszessen, Lymphknotenentzündungen, Leberabszessen und Osteomyelitiden. Rezidivierende pulmonale Erkrankungen sind gleichfalls ein charakteristisches Merkmal dieser Phagozytosestörung (Pneumonien, Empyeme und pulmonale Abszesse). Die Infektionen sprechen extrem schlecht auf Antibiotika an. ▷

Therapiemöglichkeiten bei Immundefizienz
① Behandlung der Ursache (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypoalbuminämie, intestinaler Eiweißverlust, hämatopoetische Erkrankung, lymphoproliferative Erkrankung)
② Immunglobulinsubstitution
③ Thymustransplantation (bei Thymusaplasie)
④ Knochenmarkstransplantation (bei schweren kombinierten Immundefizienzsyndromen)
⑤ Frischplasma (z. B. C ₃ - und C ₅ -Defekt)
⑥ Lymphozytenextrakte – (passiver Transfer zellulärer Immunität durch „Transfer-Faktor“, z. B. bei mukokutaner Candidiasis)
⑦ Unspezifische Stimulation und spezifische Stimulation immunologischer Funktionen z. B. Levamisol, Impfungen mit Influenzaviren, BCG, usw.

Tabelle 4 [nach (15)]

Biochemische Grundlage dieser Erkrankung ist die fehlende Stimulierbarkeit des Hexosemonophosphatshunt nach Phagozytose der Bakterien durch Leukozyten. Es wird nur unzureichend H₂O₂ produziert, so daß die Bakterien intrazellulär nicht abgetötet werden können. Die Leukozyten sind nicht in der Lage, Nitroblautetrazolium (NBT) zu reduzieren. Dieser enzymatische Defekt kann als einfacher diagnostischer Test zur Erkennung dieser Krankheitsgruppe herangezogen werden (NBT-Test). Komplementspiegel und zellvermittelte Immunität sind normal, der Immunglobulinspiegel ist erhöht. Zur Zeit ist eine wirksame Behandlungsform dieser Krankheit nicht bekannt.

3.2 Komplementmangel

Zur Gruppe der Lungenerkrankungen auf dem Boden einer direkten Störung der Phagozytenfunktion sind auch die pulmonalen Manifestationen bei Komplementmangel zu zählen. Die Komplementkomponenten unterstützen durch Chemotaxis und Opsonierung entscheidend die Phagozytenfunktion. Nach der Komplexbildung von IGG- und IGM-Antikörpern mit Bakterienanti-

gen wird das Komplementsystem aktiviert. Die Komplementkaskade beginnt mit C₁. In der Folge reagiert C₁ mit C₄, C₃, C₂, C₅, C₆, C₇, C₈ sowie C₉ (klassischer Reaktionsweg). Die Aktivierung von C₃ führt zu einer Spaltung in zwei aktive Bruchstücke C_{3A} und C_{3B}. C_{3A} fördert die Chemotaxis von Granulozyten, während C_{3B} sich an die Bakterienwände anheftet und somit die Affinität zwischen Bakterienwand und Phagozyten steigert. Desgleichen führt die Spaltung der C₅-Komponenten zur Bildung opsonierender und chemotaktisch aktiver Bruchstücke. Ein Ausweichweg unter Umgehung von C₁, C₂, C₄ kann durch Stimulation der C₃-Komponente auch zur Bildung chemotaktisch aktiver Komplexe führen. Trypsin, Plasmin, Thrombin und Endotoxin sowie Immunkomplexe sind in der Lage, die Komplementkaskade des Ausweichweges zu starten. Mangelzustände der C₃- und C₅-Komplementkomponenten sind bekannt. Beide Situationen können zu einer erhöhten Inzidenz pulmonaler Infektionen führen.

Die Infektanfälligkeit kann hier durch die Gabe von Frischplasma erfolgreich bekämpft werden (9).

Zusammenfassung

Der enge Zusammenhang zwischen chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane und Immundefizienzständen zwingt zu einer ständigen Kooperation zwischen pneumonologischen und immunologischen Spezialisten.

Eine umfassende Untersuchung der immunologischen Abwehrsituation sollte ein integraler Bestandteil der Diagnostik bei Patienten mit rezidivierenden pulmonalen Infekten sein.

Wie auch bei anderen Erkrankungen muß nachdrücklich auf die Notwendigkeit der Früherkennung vorhandener Mangelzustände hingewiesen werden, da nur so irreversible pulmonale Spätschäden verhindert werden können.

Literatur

Berendes, H.; Bridges, R. A.; Gold, R. A.: A fatal granulomatous disease of childhood, *Amer. J. dis. Child* **97** (1959) 387 – Bienenstock, J.; Johnston, N.; Percy, D. Y. E.: Bronchial Lymphoid tissue, I. morphological characteristics, *Lab. Invest.* **28** (1973) 686 – Bienenstock, J.; Johnston, N.; Percy, D. Y. E.: 2. Functional characteristics, *Lab. Invest.* **28** (1973) 693 – Buckley, R. H.: In: *Immunologic and Infectious Reactions in the Lung*, Hrsg.: Ch. H. Kirkpatrick und H. Y. Reynolds, *Lung Biology in Health and Disease*, Band I, Marcel Dekker Inc. New York, Basel, S. 336 (1976) – Gatti, R. A.; Meuwissen, H. J.; Allen, H. D.; Hong, R.; Good, R. A.: Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency, *Lancet* **2** (1968) 1366 – M. R. C.: Hypogammaglobulinaemia in the united kingdom (1971), M. R. C. Special Report Series 310, HMSO London – Reynolds, H. Y.; Thompson, R. E.: Pulmonary host defenses I Analysis of protein and lipids in bronchial secretions and antibody responses after vaccination with *Pseudomonas aeruginosa*, *J. Immunol.* **111** (1973) 358 – Soothill, J. F.: Immunity deficiency states, in: *Clinical aspects of immunology*, Hrsg.: Gell, P. G. H., Coombs, R. R. A.; Lachmann, P. J., Blackwell Scientific publications London (1975) – Uffelmann, J. A.; Engelhard, W. E.; Jolliff, C. R.: Quantitation of immunoglobulins in normal children, *Clin. Chim. Acta* **28** (1979) 185 – Wells, R. S.; Higgs, J. M.; Mac Donald, A.; Valldimarsson, H.; Hoid, P. J. L.: Familial chronic muco-cutaneous candidiasis, *J. Med. Genetics* **9** (1972) 302

Anschrift der Verfasser:
 Privatdozent Dr. med. Rudolf Thoma
 Dr. med. Cornelius Dienst
 Professor Dr. med. Rudolf Gross
 Medizinische Klinik (Lindenburg)
 Joseph-Stelzmann-Straße 9
 5000 Köln 41 (Lindenthal)