

Technische Universität München

Klinikum rechts der Isar
1. Medizinische Klinik und Poliklinik
Fachbereich Pneumologie

Retrospektive Analyse der Langzeitverläufe von Patienten mit homozygotem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel hinsichtlich des Lungenfunktionsverlaufs und dessen Beeinflussung durch prädefinierte, individuelle Merkmale und Risikofaktoren.

Johanna Becker

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Hubert Hautmann
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 28.09.2018 bei der Technischen Universität eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.02.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
EINLEITUNG	6
ALPHA-1-ANTITRYPSIN	6
GENETIK	6
EPIDEMIOLOGIE	7
ALPHA-1-ANTITRYPSIN-MANGEL	8
PATHOPHYSIOLOGIE	9
LUNGE	9
LEBER	10
LEBERENZYME UND CHOLESTASEPARAMETER	11
RISIKOFAKTOREN	12
NOMENKLATUR	13
DIAGNOSTIK	13
LUNGENFUNKTION	17
SPIROMETRIE	17
GANZKÖRPERBODYPLETHYSMOGRAPHIE	19
THERAPIE	20
FRAGESTELLUNG	25
METHODIK	25
ERHEBUNG DER PATIENTENDATEN	25
VORHANDENE STRUKTUR	27
TELEFONISCHE BEFRAGUNG	27
STATISTIK	29
DATENSCHUTZ	30
ERGEBNISSE	31
STUDIEN TEILNEHMER	31
LUNGENFUNKTIONSPARAMETER	35
FEV ₁ -VERLUST	35
TIFFENEAU-INDEX	39
RAUCHVERHALTEN	40
INFEKTE	43
ALLERGIEN	43
ORALE STEROIDTHERAPIEN	44
GEHSTRECKE	45
ANTIBIOTIKATHERAPIE	45
SUBSTITUTIONSTHERAPIE (AUGMENTATION)	46
EXAZERBATIONEN UND KÖRPERLICHE BELASTBARKEIT	47
LEBERWERTE	48
GEWICHTSENTWICKLUNG	50
TODESURSACHEN	50

DISKUSSION	51
DISKUSSION DER METHODEN	51
DISKUSSION DER ERGEBNISSE	53
DIAGNOSTIK	53
INFEKTE	56
ALLERGIE	56
FEV ₁ -VERLUST	57
GENETIK	62
LEBER	62
ZUSAMMENFASSUNG	64
LEBENS LAUF	66
QUELLENANGABEN	67
EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG	81
DANKSAGUNG	82

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: EIGENSCHAFTEN VERSCHIEDENER A1AT-GENOTYPEN	14
ABBILDUNG 2: BEISPIELDARSTELLUNG DER METHODIK ZUR FEV ₁ -INTERPOLATION	26
ABBILDUNG 3: ALTER BEI SYMPTOMSTART IN DER STUDIENPOPULATION	32
ABBILDUNG 4: ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG IN DER STUDIENPOPULATION	33
ABBILDUNG 5: VERTEILUNG DES KARNOFSKY-INDEX INNERHALB DES STUDIENKOLLEKTIVS	34
ABBILDUNG 6: FEV ₁ -VERLUST IM BEOBACHTUNGSZEITRAUM	35
ABBILDUNG 7: FEV ₁ -WERTE VON GESUNDEN NIERAUCHERN IN VERSCHIEDENEN ALTERSGRUPPEN (MIT 95% KONFIDENZINTERVALL). MÄNNER (SCHWARZE LINIE) UND FRAUEN (GRAUE LINIE) GETRENNT IN ABSOLUTEN WERTEN	36
ABBILDUNG 8: KORRELATIONEN UNTERSCHIEDLICHER LUNGENFUNKTIONSPARAMETER	38
ABBILDUNG 9: KORRELATION VON TIFFENEAU-INDEX UND PACKYEARS	39
ABBILDUNG 10: HÄUFIGKEIT DER ANTIBIOTIKATHERAPIEN IM GESAMTKOLLEKTIV	45
ABBILDUNG 11: FEV ₁ -VERLUST IN DEN GRUPPEN AUGMENTIERTER UND NICHT AUGMENTIERTER PATIENTEN	46
ABBILDUNG 12: VERTEILUNG DER EXAZERBATIONSHÄUFIGKEIT IN ABHÄNGIGKEIT VOM PERFORMANCE INDEX (KARNOFSKY)	48
ABBILDUNG 13: VERTEILUNG VON GAMMA-GT (KREISE), GPT (KREUZE) UND GOT (VIERECKE) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LÄNGE DER BEOBACHTUNGSZEIT UND IN BEZUG ZUR JEWEILIGEN OBEREN NORMGRENZE	49

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: SPIROMETRISCH ERFASSBARE LUNGENFUNKTIONSPARAMETER	18
TABELLE 2: BODYPLETHYSMOGRAPHISCH ERFASSBARE LUNGENFUNKTIONSPARAMETER	19
TABELLE 3: KARNOFSKY INDEX	34
TABELLE 4: RAUCHER INSGESAMT	41
TABELLE 5: (EX-) RAUCHER MIT < 10 PACKYEARS	41
TABELLE 6: (EX-) RAUCHER MIT ≥ 10 PACKYEARS	42
TABELLE 7: NIERAUCHER	42
TABELLE 8: BEISPIEL-MEDIKAMENTE, WELCHE EINE ERHÖHUNG DER LEBERENZYME VERURSACHEN KÖNNEN	63

Abkürzungsverzeichnis:

- A1AT: Alpha-1-Antitrypsin
- AP: Alkalische Phosphatase
- KI: Konfidenzintervall
- CRP: C-reaktives Protein
- DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
- FEV₁: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
- Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase
- GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Synonym: ASAT/AST: Aspartat-Aminotransferase)
- GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Synonym: ALAT/ALT: Alanin-Aminotransferase)
- KCO: Kohlenmonoxid- Transferkoeffizient
- kDa.:Kilodalton
- l: Liter
- m: männlich
- max: maximal
- min: minimal
- MW: Mittelwert
- MWUT: Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben
- PIZZ: Bezeichnung für homozygoten Gendefekttyp
- PY: Packyears
- SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
- SE: Standardfehler (Standard Error)
- Sp.R.-Koeff: Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient
- Sg.: Signifikanz
- w: weiblich
- y: years (Jahre)

Einleitung

Alpha-1-Antitrypsin

Alpha-1-Antitrypsin (A1AT) ist ein Glykoprotein mit 52 kDa. und besteht aus 394 Aminosäuren (Brebner and Stockley 2013). A1AT wird in der Leber synthetisiert und erfüllt eine wichtige, protektive Funktion in der Lunge. Die Namensgebung von A1AT erfolgte aufgrund der ursprünglichen Annahme, dass die Haupteigenschaft des Enzyms Alpha-1-Antitrypsin der Antagonismus gegen Trypsin ist. Im Laufe der Zeit und weiterer Forschung stellte sich jedoch heraus, dass die Effekte von A1AT von größerem Umfang sind als ursprünglich angenommen wurde. A1AT hemmt die neutrophile Elastase und auch andere Proteinasen wie beispielsweise die Proteinase 3 (PR3), Matrixmetalloproteinasen (MMP's), vor allem MMP12 und Cysteinproteinasen wie etwa Cathepsin B (Churg, Zhou et al. 2012, Sinden and Stockley 2013). Die präzisere und ebenfalls in der Literatur verwendete Bezeichnung ist also Alpha-1-Antiprotease. Andere Eigenschaften von A1AT wie beispielsweise seine antiinflammatorische, antioxidative und antiapoptotische Wirkung, wurden bereits beschrieben (Daemen, Heemskerk et al. 2000, Janciauskiene, Nita et al. 2007, Nita, Serapinas et al. 2007, McLean, Greene et al. 2009, Churg, Zhou et al. 2012, Goldstein and Reddy 2012, Hunt and Tudor 2012, Tawara, Sun et al. 2012).

Genetik

Das SERPINA1-Gen kodiert für Alpha-1-Antitrypsin. Eine Mutation dieses SERPINA1-Gens ist assoziiert mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. Diese Mutation ist autosomal rezessiv erblich. Abhängig davon, welche Genvariante vorkommt, kann der A1AT -Mangel unterschiedlich stark ausgeprägt sein (siehe Tabelle 1).

Der in Europa zu 90-95% (Blanco, Bueno et al. 2017) vorkommende, gesunde, nicht Alpha-1-Antitrypsin defiziente Phänotyp (PIMM), setzt die homozygote Vererbung zweier M-Allele voraus und geht mit normalen Serumkonzentrationen (150-350 mg/dl bzw. 20 – 48 $\mu\text{mol/l}$, d.h. 100% A1AT-Serumsollwert) von A1AT einher. Die prozentuale Häufigkeit der unterschiedlichen A1AT-Mangel-Phänotypen liegt folglich bei etwa 5-10%.

Der schwere A1AT-Mangel zeigt sich durch eine starke Verminderung der A1AT-Konzentration im Serum. Abhängig vom jeweiligen Referenzbereich des Labors, mit weniger als 35% des Sollmittelwertes (Sandford and Silverman 2002). Im Jahr 2015 konnte für SERPINA1-Gentranskripte auch eine gewebespezifische Expression gezeigt werden (Matamala, Martinez et al. 2015). Mittels quantitativer PCR Essays, war es in dieser Arbeit möglich, in Leukozyten, Leber-, Lungen-, Nieren- und Pankreasgewebe unterschiedliche Expressionsmuster darzustellen. Es ist davon auszugehen, dass noch nicht alle Genvarianten, die zu A1AT-Mangel führen können, entdeckt worden sind. Erst Anfang 2017 wurde die Entdeckung einer neuen Genvariante (p.Phe232Leu (p.Phe208Leu)) in einer Einzelfallbeschreibung publiziert (de Seynes, Ged et al. 2017).

Epidemiologie

Bereits im Jahr 1998 zeigten Studien eine große geografische Variabilität der Häufigkeitsverteilung des Z-Gens in Europa (Hutchison 1998). Bis heute ist die geografische Verteilung des A1AT-Mangels innerhalb Europas ungleichmäßig (Blanco, Bueno et al. 2017) und es zeigen sich auch aktuell noch deutliche geographische Unterschiede in der Häufigkeit des A1AT-Mangels.

Im Vergleich zu anderen Kontinenten wie beispielsweise Amerika, Asien oder Afrika, kommt der A1AT-Mangel in Europa deutlich häufiger vor. Die Prävalenz des schweren A1AT-Mangels (PIZZ-Genotyp) in der europäischen Bevölkerung beträgt 1/ 5000 (95%, KI 4348-5134) (Blanco, de Serres et al. 2006) (d.h. etwa 0,02%). Der PIZZ-Genotyp kommt sehr selten vor. Daher ist eine absolut exakte Aussage über die Prävalenz betroffener Personen in einzelnen Regionen nach wie vor schwierig. In einer Arbeit von 2006 wird beschrieben, dass in Deutschland etwa 12 000 Menschen mit homozygoter Mutation (PIZZ) leben und ein Drittel dieser Personen manifest erkrankt sind (Biedermann and Köhnlein 2006).

Laut einer neuen Arbeit liegt die Anzahl von PIZZ-Genotypen in Deutschland im Mittel bei 20.611(95% KI 13.380-31.626) (Blanco, Bueno et al. 2017). Ausgehend von ungefähr 82 Mio. in Deutschland lebender Menschen, ergibt sich ein Anteil von etwa 0,02% PIZZ-Genotypen in der deutschen Bevölkerung. Es leben rund 41% der Menschen mit PIZZ-Genotyp in West- und Zentraleuropa. Die Mehrheit dieser Gruppe ist kaukasischen Ursprungs. Weitere 20% leben in Amerika und 16% in Südafrika (de Serres and Blanco 2014).

In Deutschland, Italien, Spanien, Frankreich, Lettland, England, Schweden und Dänemark gibt es deutlich mehr Personen mit schwerem A1AT-Mangel als etwa in Finnland, Ungarn, Polen, Estland oder der Schweiz (Blanco, de Serres et al. 2006).

Die höchste Prävalenz vom PIZZ Genotyp findet sich in den Küsten- und Inselregionen Europas. In Asien ist der A1AT-Mangel hingegen sehr selten (de Serres and Blanco 2014).

Seit 2000 ist die Zahl der diagnostizierten Alpha-1-Antitrypsin-Mangel-Patienten gestiegen. Global stieg die Zahl der Diagnostizierten um 10%, in den USA sogar um 43%. Hierbei handelte es sich allerdings um eine Labordiagnose, nicht um eine klinische Diagnose (Stern 2013).

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Der schwere A1AT-Mangel ist eine seltene Erkrankung. Per definitionem bedeutet dies, dass weniger als eine Person von 2000 Individuen betroffen ist (Gibson, Loddenkemper et al. 2013). Erstmals wurde 1991 ein allgemeingültiger Cut-off Wert zur Definition eines A1AT-Mangels etabliert. Ab einem Serumwert von 11 $\mu\text{mol/l}$ kann laut dieser Studie vom Vorhandensein eines A1AT-Mangelzustandes ausgegangen werden, der das Risiko für die Entstehung eines Emphysems signifikant erhöht (Stoller and Aboussouan , Brantly, Wittes et al. 1991). Bekanntermaßen ist der A1AT-Mangel mit einer signifikant erhöhten Prävalenz für COPD, Lungenemphysem, Leberzirrhose sowie Lungen- und Leberkarzinome assoziiert (Yang, Sun et al. 2008, Smith, Wienke et al. 2014). Erstmals beschrieben Laurell und Eriksson 1963 den Zusammenhang zwischen einem früh entstehenden Lungenemphysem und einem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Eriksson and Laurell 1963). Infolge der Genmutationen kommt es zur Fehlfaltung des A1AT. Sowohl die Akkumulation des fehlgefalteten Proteins in der Leber, als auch der Mangel an funktionsfähigem A1AT im peripheren Blut und in Organen wie z.B. der Lunge, bedingen das typische klinische Symptombild eines Patienten mit A1AT-Mangel. Die aus dem Mangel an funktionsfähigem A1AT resultierende Verschiebung im Protease-Antiprotease-Gleichgewicht zum Vorteil der Proteasen, führt zu

verschiedenen körperlichen Manifestationen der Erkrankung, die im Folgenden erläutert werden sollen.

Pathophysiologie

Lunge

Die pulmonale Symptomatik ist bei Patienten mit A1AT-Mangel oftmals vordergründig, wobei die Symptomausprägung bei verschiedenen Genotypen auch sehr heterogen sein kann. Es ist bekannt, dass Patienten mit homozygotem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gehäuft ein klinisch relevantes Lungenemphysem mit prägnanter Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter im Verlauf entwickeln. Das klassische Symptombild eines Lungenemphysems umfasst obstruktive Symptome wie z.B. Dyspnoe, Abgeschlagenheit, sowie abgeschwächtes Atemgeräusch, Brummen und Giemen bei der Auskultation. Pathophysiologisch kommt es durch den Mangel an A1AT zu einem Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen, was die Entstehung eines Lungenemphysems begünstigt. Die neutrophile Elastase (NE) ist mitverantwortlich für die Gewebedestruktion in der Lunge, die letztendlich zur Entstehung eines Lungenemphysems führt.

Da bei einem A1AT-Mangel die Inhibition der NE geschwächt ist, kann ein Emphysem bei den Betroffenen schneller entstehen, als es bei Individuen ohne A1AT-Mangel der Fall ist. Es wird angenommen, dass ein Lungenemphysem auch dann bevorzugt entsteht, wenn die Reparaturmechanismen der elastischen Faser durch rezidivierende Entzündungsreaktionen (Exazerbationen), welche mit einer für das Lungengewebe schädlichen Elastaseaktivität einhergehen, massiv geschwächt werden (Stone, Morris et al. 1997). Charakteristische respiratorische Symptome, unter denen Patienten mit A1AT-Mangel leiden, waren laut dem deutschen A1AT-Register Luftnot bei Belastung (61%), Husten mit Auswurf (13%), Husten ohne Auswurf (10%), anfallsweise Atemnot (3%) und Luftnot in Ruhe (2 %) (Koczulla, Bittkowski et al. 2008). Bei Patienten mit gleichem Genotyp kommt es allerdings interindividuell zu unterschiedlicher Ausprägung der mit A1AT-Mangel assoziierten Krankheitsbilder und Symptome (Tobin, Cook et al. 1983). Abgesehen von Veränderungen der Lunge, führt eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung ihrerseits auch zu nicht unerheblichen, weitreichenden Veränderungen. Zu diesen, neben oder aufgrund einer COPD entstehenden Morbiditäten, zählen die „kardialen,

muskulären, ossären, nutritiven, psychischen und sozialen Krankheitsfolgen“ (Reid 2001, Wouters 2002, Rabe, Hurd et al. 2007, Andreas, Batra et al. 2008). Es fand sich außerdem ein gehäuftes Auftreten asthmatischer Beschwerden bei Patienten mit A1AT-Mangel (Eden, Hammel et al. 2003). Dies unterstreicht Beobachtungen, die schon 1997 implizierten, dass Asthma und Atopie bei Patienten mit A1AT-Mangel gehäuft vorkommen (Eden, Mitchell et al. 1997).

Leber

Ungefähr 10-12% der von A1AT-Mangel betroffenen Personen entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Leberzirrhose (Fähndrich, Bernhard et al. 2016).

Verschiedene Genotypen des A1AT-Mangels prädisponieren dabei unterschiedlich stark für die Entstehung einer klinisch manifesten Lebererkrankung (Pan, Huang et al. 2009). Die Genvariante PIZZ zeichnet sich durch einen Austausch einer Aminosäure aus. Glutamin wird durch Lysin bei Codon 342 ersetzt. Das Resultat ist eine unphysiologische Tertiärstruktur des Moleküls (Köhnlein and Welte 2008).

Als Folge der gestörten Proteinsynthese im rauen endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten, polymerisieren 85% des synthetisierten Moleküls (Purkayastha, Klemke et al. 2005). Das fehlgefaltete und daher polymerisierte Alpha-1-Antitrypsin akkumuliert in der Leber und bildet charakteristische, PAS-positive Einschlusskörperchen in den Hepatozyten. Mangel-Allele, wie z.B. Nullvarianten oder PIS Genotypen prädisponieren im Gegensatz zu Z- und z.B. S_{iiyama}- oder M_{malton}-Mangel-Allelen, nicht zu Lebererkrankungen (siehe auch Abbildung 1) (James K. Stoller, Robert J. Fallat et al. 2003).

ALT und AST sind als Laborparameter für Leberzellschäden bekannt, bei Patienten mit A1AT-Mangel können diese Leberenzymwerte und auch die Cholestaseparameter wie beispielsweise Gamma-GT oder AP, auf eine Affektion der Leber hinweisen. Die Mehrzahl der Patienten mit einem PIZZ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel sind in der Kindheit zwar klinisch gesund, zeigen aber in den ersten Lebensjahren schon pathologische Leberenzymwerte im Serum. Der PIZZ-Genotyp ist außerdem eine häufige Ursache der neonatalen Cholestase (James K. Stoller, Robert J. Fallat et al. 2003). Dennoch versterben letztendlich „nur“ 2,5 % der Neugeborenen, bei denen ein schwerer A1AT-Mangel (Genotyp PIZZ) diagnostiziert wird, an akutem Leberversagen (James K. Stoller, Robert J. Fallat et al. 2003). Die

Leberzirrhose ist vor allem eine häufige Todesursache in der Patientengruppe der älteren Nieraucher (Eriksson , Elzouki and Eriksson 1996).

Leberenzyme und Cholestaseparameter

Die Alanin-Aminotransferase (ALT/GPT) ist physiologischer Weise ein Enzym der Glukoneogenese und der Harnstoffbildung. Die ALT katalysiert die Reaktion von Alanin und α -Ketoglutarat zu Pyruvat und Glutamat. Sie ist leberzellspezifisch und kommt nur zu sehr geringen Anteilen in anderen Zellen vor.

Die Aspartat-Aminotransferase (AST/GOT) hingegen ist ein Enzym des Aminosäurestoffwechsels und kommt in der Leber, im Muskelgewebe, im Herzen und in Erythrozyten vor. Die AST findet sich außer im Zytoplasma von Hepatozyten auch in den Mitochondrien. Eine Erhöhung von AST und ALT wird als Hinweis auf Leberzellschäden gewertet, während eine isolierte Erhöhung der AST auch ein Hinweis auf Muskel- bzw. Herzmuskelschäden sein kann.

Die Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT) ist ein membrangebundenes Enzym des Aminosäuretransportes und des Glutathion-Stoffwechsels. Sie ist ein sehr empfindlicher Parameter für Leber- und Gallenwegserkrankungen. Eine Cholestase oder Alkoholabusus können ursächlich für erhöhte Werte der Gamma-GT sein.

Die alkalische Phosphatase (APH) ist ein Enzym, welches in alkalischem Milieu wirksam ist. In Geweben wie Leber, Gallenwegen, Knochen, Dünndarm und Plazenta kommen unterschiedliche Isoenzyme der APH vor. Die APH kann bei Cholestase, Schwangerschaft im letzten Trimenon oder auch bei vermehrter Osteoblastenaktivität erhöht sein.

Abgesehen von der Prädisposition zu Lungen- und Lebererkrankungen, zeigen sich bei Patienten mit A1AT-Mangel auch andere Krankheitsbilder gehäuft. Hierzu gehören beispielsweise Hyperthyreose, Colitis ulcerosa, Pannikulitis (Edmonds, Hodge et al. 1991, Traulsen 1994, Lyon 2010), Vaskulitiden wie Granulomatöse Polyangiitis (Mota, Sahebghadam Lotfi et al. 2014) und Bronchiektasien (Stone, Pye et al. 2014). Der Alpha1-Antitrypsinspiegel ist weiterhin bei Patienten mit Koronararterienektasie (CAE: CoronaryArteryEctasia) signifikant niedriger als bei Patienten ohne eine solche Erkrankung, was auch hier einen kausalen Zusammenhang als möglich erscheinen lässt (Turhan Caglar, Ksanski et al. 2016).

Risikofaktoren

Hauptrisikofaktoren (Evidenzgrad 1) für die Entstehung einer obstruktiven Lungenerkrankung sind Rauchen und Passivrauchen (Andreas, Batra et al. 2008). Inzwischen beweisen zahlreiche Studien den Zusammenhang zwischen der Entstehung einer COPD und Tabakkonsum (Wedzicha and Donaldson 2003, Consortium 2004, Doll, Peto et al. 2004).

Bei Personen, die einer Tabakexposition durch Rauchen oder Passivrauch ausgesetzt waren, konnte außerdem im Vergleich zur Referenzgruppe ein früherer Beginn der symptomatischen COPD beobachtet und eine Assoziation zwischen Tabakkonsum und früherem Symptombeginn gezeigt werden. Weiterhin stellte sich heraus, dass gehäufte Atemwegsinfekte als Risikofaktor für ein früheres Auftreten einer obstruktiven Ventilationsstörung zu betrachten sind (Mayer, Stoller et al. 2006). Einfluss auf einen Lungenfunktionsverlust haben jedoch weit mehr Faktoren. Beispiele sind neben einer positiven Raucheranamnese auch Asthma bronchiale, höheres Alter, bronchiale Hyperreagibilität (Brutsche, Downs et al. 2006), gehäufte Exazerbationen, niedriger Body-Mass Index (Dawkins, Dawkins et al. 2009) und unterschiedliches Ansprechen auf die Nutzung von Bronchodilatoren. Bronchodilatator-Reversibilität ist hierbei assoziiert mit einem schnelleren FEV₁-Verlust (1998, Dowson, Guest et al. 2001, Eden, Hammel et al. 2003).

Das Rauchen bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel-Phänotypen führt schon im frühen Jugendalter zu einer wesentlich höheren Frequenz respiratorischer Symptome (Husten, Luftnot, Asthma), wobei die Lungenfunktionsdiagnostik zu diesem Zeitpunkt nicht zwangsläufig schon auffällig sein muss (Piitulainen and Sveger 2002).

In einer Einzelfallbeschreibung aus dem Jahre 2011 wurde außerdem gezeigt, dass eine hohe berufliche Betonstaubexposition in Kombination mit einem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und Rauchen eine rasante Verschlechterung der Lungenfunktion herbeiführen kann. Die Progression der Lungenfunktionsverschlechterung verlangsamte sich allerdings in dieser Fallbeschreibung, passend zu einer temporären Doppelbelastung aus exogenen Noxen, nach Beendigung der Staub- und Rauchexposition des Patienten (Zutler, Quinlan et al. 2011).

Nomenklatur

In den Jahren 1967 und 1968, entwickelten Fagerhol und Laurell ein Nomenklatorsystem für die elektrophoretisch differenzierbaren Varianten des Gens. Als Präfix dient die Abkürzung „PI“, stellvertretend für Protease Inhibitor (Fagerhol and Laurell 1967).

Angehängte Buchstaben des Alphabets geben Hinweis auf die elektrophoretische Migrationsgeschwindigkeit: PIM (medium velocity), PIS (slow velocity), PIF (fast velocity) and PIZ (very slow velocity) (Fagerhol and Laurell 1970).

Um 1980 proklamierte Cox (Cox 1978, Cox, Johnson et al. 1980) eine neue Nomenklatur für das PI- System.

In dieser Nomenklatur werden die Allele mit Großbuchstaben, korrespondierend zu ihrer relativen Position in der isoelektrischen Fokussierung, benannt. Seltene Gene werden mit Herkunftsortnamen und polymorphe Allele mit Zahlen beschrieben.

Diagnostik

Die Diagnose eines A1AT-Mangels erfolgt in den meisten Fällen erst Jahre nach dem Beschwerdebeginn mit typischen Krankheitssymptomen. Als mögliche Begründung für die verspätete Diagnosestellung ist zum einen der geringe Bekanntheitsgrad und die Seltenheit der Krankheit zu nennen, zum anderen ist auch eine noch zu geringe Aufmerksamkeit, betreffend der A1AT-Mangelerkrankung, im Bereich der ärztlichen Basisversorgung zu vermuten.

Während stark verminderte bis fehlende Konzentrationen des Proteins auf einen homozygoten Defekt hinweisen, werden bei heterozygoten Gendefekten meist Konzentrationen im unteren Normalbereich gemessen. In Abbildung 1 wird deutlich, dass je nach Phänotyp unterschiedliche Serumkonzentrationen von A1AT gemessen werden.

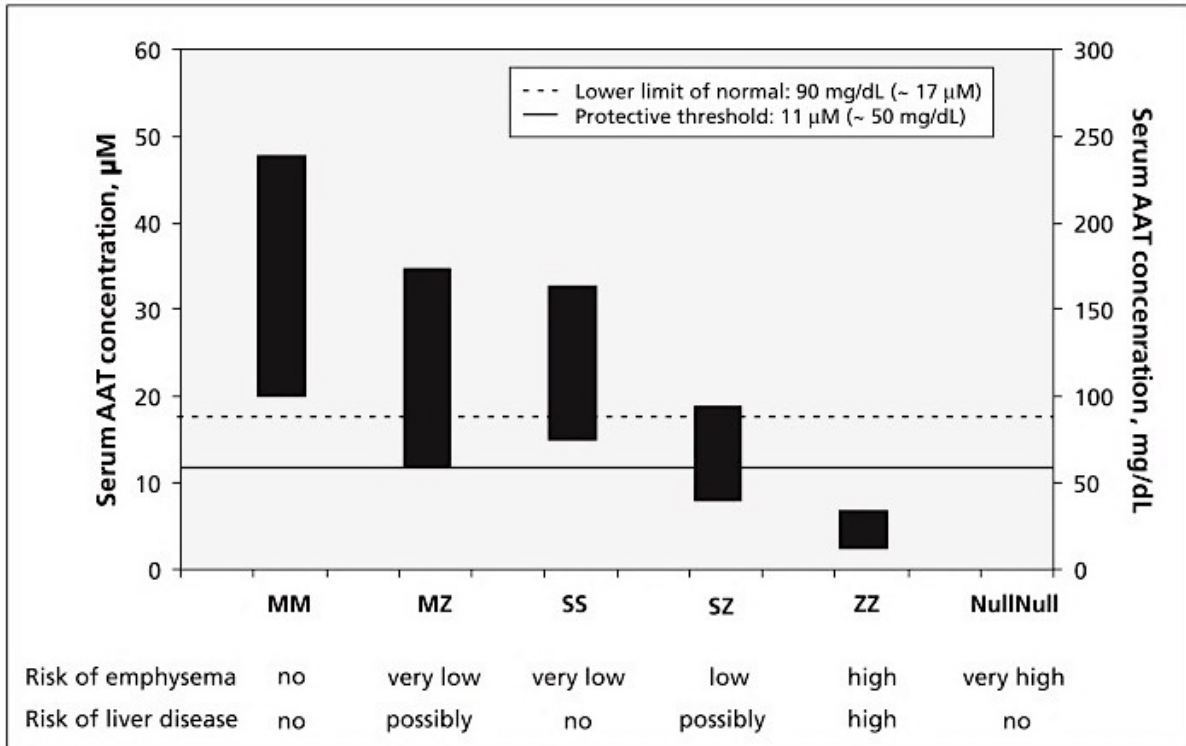


ABBILDUNG 1: EIGENSCHAFTEN VERSCHIEDENER A1AT-GENOTYPEN

Quellen: (Brantly, Wittes et al. 1991), (James K. Stoller, Robert J. Fallat et al. 2003).

- Linke Ordinate in μM da diese Einheit in der Literatur üblich ist. Die rechte Ordinate zeigt eine annähernde Umwandlung in mg/dL, da diese Einheit häufig von klinischen Laboratorien für unterschiedliche Messtechniken (Nephelometrie oder radiale Immundiffusion) verwendet wird.
- Erhöhtes Risiko für Lebererkrankung bei Nullallel „Q₀ Ludwigshafen“ (DeMeo and Silverman 2004).

Bei der Bestimmung des A1AT-Spiegels im Serum muss berücksichtigt werden, dass A1AT ein akute Phase Protein ist und bei inflammatorischen Prozessen im Körper vermehrt synthetisiert wird. Diese Tatsache kann einen pathologisch niedrigen A1AT-Wert, vor allem bei heterozygoten Genträgern, als normal oder sogar erhöht erscheinen lassen, sobald eine Entzündung im Körper vorliegt. Es wird daher empfohlen, bei der Bestimmung des A1AT-Spiegels auch zu evaluieren, ob im Körper eine Inflammation vorliegt. Dies erfolgt mittels paralleler Bestimmung des C-reaktiven Protein-Levels (CRP). Einige weitere Faktoren können ebenfalls zu einem erhöhten A1AT-Serumspiegel führen. So können beispielsweise in der Schwangerschaft und unter der Therapie mit Östrogenen bzw. Steroiden erhöhte A1AT-Konzentrationen gemessen werden (Harris, Primack et al. 1974, Walker, Davidson et al. 1975, Crystal 1990, Lisowska-Myjak, Sygitowicz et al. 2001, Li, Krowka et al. 2011). Bei Tumoren wie z.B. kolorektalem Karzinom oder Lungenkarzinom kann der A1AT-Spiegel ebenfalls erhöht sein (Perez-Holanda,

Blanco et al. 2014). Beim Nicht-Kleinzelligen-Lungenkarzinom kann ein erhöhter A1AT-Serumspiegel sogar als ein ungünstiger Prognosemarker gewertet werden (Li, Krowka et al. 2011).

Die Typisierung der A1AT-Allele kann in solchen Fällen die Diagnose zuverlässiger sichern als die Bestimmung des A1AT-Spiegels im Serum.

Patienten mit A1AT-Mangel vom Genotyp-PIZZ werden häufig nicht als solche erkannt, oder fehldiagnostiziert. Es gibt verschiedene Empfehlungen, wann eine Testung auf Vorliegen eines A1AT-Mangels vorgenommen werden sollte. Beispielsweise erarbeitete die „American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS)“ Standards zur Diagnostik und Behandlung der Erkrankung (Stoller, Snider et al. 2005).

Die Empfehlungen der ATS/ERS beziehen sich auf die folgenden vier Typen der genetischen Testung: Diagnostische Testung bei Risikogruppen bzw. Personen mit typischen Erkrankungen, prädispositionelle Testung, beispielsweise bei engen Blutsverwandten von Betroffenen, Trägerstaturevaluation in Bezug auf reproduktionsmedizinische Fragestellungen und generelles Screening der Population.

Etwa die Manifestation eines Emphysems im Alter von 45 Jahren oder früher, ein Emphysem in Abwesenheit von bekannten Risikofaktoren (wie etwa Rauchen oder berufliche Staubexposition), sowie ein Emphysem mit vorwiegend basaler Lungenüberblähung sollten als möglicher Hinweis für einen möglichen A1AT-Mangel gesehen werden und somit eine diagnostische Testung nach sich ziehen. Auch eine positive Familienanamnese mit Lungenemphysem oder bekannter A1AT-Mangelerkrankung, Bronchiektasie oder unklarer Lebererkrankung (auch neonatales hepatisches Syndrom) sollten laut ATS/ERS Anlass zu weiterer Diagnostik geben. Weiterhin werden therapierefraktäres Asthma, nekrotisierende Pannikulitis und Anti-Proteinase 3-positive Vaskulitis (C-ANCA: Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis / Granulomatose mit Polyangiitis) als möglicherweise hinweisgebend auf einen A1AT-Mangel aufgeführt (James K. Stoller, Robert J. Fallat et al. 2003).

Der A1AT-Spiegel kann mit verschiedenen Methoden bestimmt werden. In den meisten Fällen wird eine quantitative Messmethode als initiales Screeninginstrument verwendet (Steiner, Gupta et al. 2003, Bornhorst, Greene et al. 2013). Der „Erfahrung nach hat die Bestimmung der Serumkonzentration als initiales

Testverfahren eine hohe Spezifität und Sensitivität zur Detektion eines schweren AATM“ (Bals, Koczulla et al. 2007). Mögliche quantitative Messmethoden zur Bestimmung des A1AT-Spiegels umfassen radiale Immunodiffusion, Nephelometrie und Latex-gestützte Immunoturbidimetrie (Greulich and Vogelmeier 2016). Ein weitestgehend abgelöstes Verfahren stellt die Serumelektrophorese dar, da sie nur als hinweisendes, nicht jedoch als diagnoseerhärtendes Verfahren gewertet werden kann.

Für den Fall, dass ein erniedrigter A1AT-Serumspiegel vorliegt, oder ein hochgradiger klinischer Verdacht besteht, sollte der Geno-und Phänotyp bestimmt werden (Schroth, Koczulla et al. 2009). Die Bestimmung des Phänotyps wird mittels isoelektrischer Fokussierung durchgeführt. Bei diesem Verfahren werden Serumproteine mittels Gelelektrophorese aufgetrennt und können so anhand des PH-Wertes, an welchem die Netto-Ladung des Proteins Null ist (isoelektrischer Punkt), analysiert werden. Dieses Verfahren ist allerdings relativ aufwändig und bedarf einiger Expertise. Der Genotyp von Patienten mit A1AT-Mangel wird mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ermittelt. Bei seltenen Mutationen kann es auch notwendig sein, eine Gensequenzierung des SERPINA1 Gens durchzuführen (Schroth, Koczulla et al. 2009) .

Historische A1AT-Messwerte, werden in Milligramm pro Deziliter (mg/dl) angegeben. Neuere Werte, die mit Standards des U.S. National Institutes of Health erhoben wurden, werden hingegen in Mikromolar-Einheiten ($\mu\text{mol/L}$ oder μM) angegeben (Stoller, Snider et al. 2005). Laut ATS/ERS (Stoller, Snider et al. 2005) entspricht ein A1AT-Spiegel von $11 \mu\text{mol/L}$ einem Spiegel von 80 mg/dl mittels radialer Immundiffusion¹ gemessen und 50 mg/dl mittels Nephelometrie² gemessen. Dieser „protektive Spiegel“ leitet sich von der Beobachtung ab, dass Patienten mit heterozygotem Phänotyp und einem AAT-Spiegel oberhalb dieses Wertes gewöhnlich kein Emphysem entwickeln (Crystal 1990).

¹Präzipitation von Antigen-Antikörper-Komplexen im Antikörper-beladenen Agarosegel bei Erreichen des Äquivalenzbereichs.

²Die Nephelometrie ist ein optisches Messverfahren, bei welchem die Intensität des Streulichts (Tyndall-Streuung) einer trüben Probe gemessen wird. Diese Methode eignet sich zur Konzentrationsbestimmung bei kleinen Teilchen ($< 30\text{nm}$). Die Beziehung zwischen Intensität des Streulichts und Konzentration kleiner Teilchen in der Probe ist in der Rayleigh'schen Gleichung beschrieben. Aufgrund von Wechselwirkung mit Hämoglobin oder Lipiden wird der A1AT-Spiegel bei der nephelometrischen Methode zu hoch gemessen.

Lungenfunktion

Spirometrie

Die Spirometrie als schnelle, einfach durchzuführende und nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Messung von Lungenvolumina und Atemstromstärken, wird zur Basisdiagnostik von Lungenfunktionsstörungen verwendet.

Diagnose, Verlaufskontrolle und Objektivierung des Lungenfunktionsverlaufs sind mit der Spirometrie kostengünstig möglich. Eingeschränkt ist die Aussagekraft der spirometrisch erhobenen Lungenfunktion hingegen bei Ateminsuffizienz und Diffusionsstörungen.

Mit der Spirometrie ist die Messung von statischen und dynamischen Lungenfunktionsparametern möglich (siehe Tabelle 1).

Statische Lungenfunktionsparameter definieren sich als Parameter, die vom zeitlichen Verlauf des Spirogramms unabhängig sind. Beispiele für spirometrisch erfassbare, statische Lungenfunktionsparameter sind: Vitalkapazität (VC), totale Lungkapazität (TLC), inspiratorisches Reservevolumen (IRV), expiratorisches Reservevolumen (ERV) und Atemzugvolumen.

Als dynamische Lungenfunktionsparameter werden solche Werte bezeichnet, die vom zeitlichen Verlauf der Spirometrie abhängig sind. Zur Gruppe der dynamischen Lungenfunktionsparameter gehören beispielsweise das forcierte expiratorische Volumen (FEV_1 , Sekundenkapazität), maximaler expiratorischer Atemstromstoß (PEF) und maximaler expiratorischer Fluss (MEF). Der Grad der Obstruktion kann bei der Spirometrie nur indirekt anhand der Einschränkung des Atemstroms bei forcierter Ausatmung gemessen werden (Crie, Baur et al. 2015).

Parameter	Erläuterung	Einheit	Abkürzung
Vitalkapazität (inspiratorisch)	Atemvolumen, das nach vollständiger Expiration maximal eingeatmet werden kann.	l	VC/ IVC
Forcierte Vitalkapazität	Atemvolumen, das nach vollständiger Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann	l	FVC
Forciertes expiratorisches Volumen	Atemvolumen, das nach maximaler Inspiration forciert in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann	l	FEV ₁
Tiffeneau Index	Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität in Prozent der forcierten Vitalkapazität	%	FEV ₁ /FVC
Maximaler expiratorischer Spitzenfluss	Spitzenfluss bei maximaler Expiration	l/s	PEF
Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% der FVC	Maximale Atemstromstärke nach 25% Expiration der FVC	l/s	FEF 25
Maximaler expiratorischer Fluss bei 50% der FVC	Maximale Atemstromstärke nach 50% Expiration der FVC	l/s	FEF 50
Maximaler expiratorischer Fluss bei 75% der FVC	Maximale Atemstromstärke nach 75% Expiration der FVC	l/s	FEF 75
Mittlerer expiratorischer Fluss	Mittlere Atemstromstärke nach Expiration von 25%-75% der FVC	l/s	FEF 25-75

TABELLE 1: SPIROMETRISCH ERFASSBARE LUNGENFUNKTIONSPARAMETER

Es werden offene und geschlossene spirometrische Verfahren unterschieden. Man spricht von einem offenen System, wenn der Patient unter Verwendung eines Atemrohres atmet und mittels Messung der Atemgeschwindigkeit und elektronischer Integration der Strömungsgeschwindigkeit die Lungenfunktionsdaten gemessen und ausgewertet werden. Bei Anwendung der geschlossenen Methode mit Glockenspirometer atmet der Patient über ein Mundstück, das mit einem geschlossenen Luftraum verbunden ist. Das Volumen im geschlossenen Luftraum ändert sich entsprechend der Atmung.

Residualvolumen, funktionelle Residualkapazität (ITGV), Totraumvolumen und Totalkapazität der Lunge sind mit der Spirometrie nicht bestimmbar. Auch ist es nicht möglich, Aussagen über Gasaustausch oder Ventilationsverteilung zu treffen. Deutliche Grenzen sind der Spirometrie vor allem durch die Abhängigkeit der Aussagekraft der Messwerte von der Patientenmitarbeit und der Qualität der Anweisungen des Untersuchers gesetzt (Criece, Baur et al. 2015).

Ganzkörperbodyplethysmographie

Im Rahmen der Bodyplethysmographie kann gleichzeitig eine Spirometrie durchgeführt werden. Zusätzlich durch die Bodyplethysmographie bestimmbare Werte sind in Tabelle 2. aufgeführt.

Parameter	Erläuterung	Einheit	Abkürzung
Resistance	Atemwegswiderstand; bzw. Strömungswiderstand in den Atemwegen.	kPa * s/l	Raw/ Rtot/ R
Residualvolumen	Nach maximaler Expiration in der Lunge verbleibendes Volumen	l	RV
Totale Lungenkapazität		l	TLC
Intrathorakales Gasvolumen		l	ITGV
Compliance	Dehnbarkeit der Lunge.	l/kPa	C

TABELLE 2: BODYPLETHYSMOGRAPHISCH ERFASSBARE LUNGENFUNKTIONSPARAMETER

Die Bodyplethysmographie ist von der Mitarbeit des Patienten weitestgehend unabhängig und bietet somit eine objektivere Messmethode als die Spirometrie; somit ist die Objektivierung spirometrischer Befunde eine Indikation zur Bodyplethysmographie. Eine weitere Indikation ist der Verdacht auf das Vorliegen eines Lungenemphysems, da zur Diagnosestellung die Darstellung des beim Emphysem erhöhten Residualvolumens sinnvoll ist. Anders als bei der Spirometrie wird der Grad der Obstruktion bei der Bodyplethysmographie direkt gemessen. Während der Ruheatmung wird der Atemwegswiderstand bestimmt.

Zur Ermittlung des Atemwegswiderstandes ist zusätzlich die Kenntnis des Lungenvolumens erforderlich. Die Bestimmung dieses Volumens erfolgt mittels Verschlussdruckmessung.

Am Ende der normalen Expiration wird der Atemstrom durch ein Ventil (Shutter) blockiert. Dabei erzeugt der zum normalen Weiteratmen aufgeforderte Patient Veränderungen des Alveolardrucks und folglich Druckschwankungen im luftdichten Milieu der Plethysmographenkabine. Der veränderte Alveolardruck wird als Druckschwankung am Mund messbar und somit objektivierbar, denn da durch den Shutter kein Atemstrom fließt, besteht keine Druckdifferenz mehr zwischen Alveolen und Mund.

Therapie

Die Behandlung des A1AT-Mangels erfolgt stadienabhängig und weitestgehend analog zur Therapie der COPD. Sie umfasst medikamentöse und nicht medikamentöse Maßnahmen. Den größten präventiven Effekt gegen ein rasches Fortschreiten der Erkrankung und ihrer Begleiterscheinungen hat die Rauchabstinenz (Andreas, Batra et al. 2008).

In der medikamentösen Therapie finden Bronchospasmolytika (lang- und kurzwirksame Beta-Agonisten und Anticholinergika) und bei gehäuften Exazerbationen zusätzlich inhalative Kortikosteroide Anwendung.

Im Falle einer Exazerbation werden, zeitlich begrenzt, orale Kortikosteroide eingesetzt. Bei Infektexazerbationen kommen zusätzlich Antibiotika zum Einsatz. Zusätzlich sind Schutzimpfungen gegen Pneumokokken und Influenza sinnvoll (Schroth, Koczulla et al. 2009).

Die spezifische Therapie des A1AT-Mangels besteht in der 1987 eingeführten, intravenösen Substitutionstherapie mit Alpha-1-Antitrypsin (Sandhaus 2004, Schroth,

Koczulla et al. 2009). In wöchentlichem Rhythmus wird bei dieser Therapie ein aus Blutplasma gewonnenes Alpha-1-Antitrypsin parenteral verabreicht.

Untersuchungen in Registerkohorten, die substituierte und nicht substituierte Patienten einschlossen, zeigten einen geminderten FEV₁-Verlust und eine reduzierte Mortalität bei substituierten Patienten mit mäßiger FEV₁-Einschränkung (Seersholm, Wencker et al. 1997, Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group 1998, Wencker, Banik et al. 1998).

Es konnte in zwei aufeinander folgenden Studien (RAPID-RCT und RAPID-OLE) gezeigt werden, dass die Substitution mit Alpha-1-Proteinaseinhibitor (A1AT) die Progression des Lungenemphysems bei Patienten mit schwerem A1AT-Mangel verlangsamt (Chapman, Burdon et al. 2015, McElvaney, Burdon et al. 2017). Empfehlungen zur Substitutionstherapie wurden in den Anfängen der Augmentationstherapie durch die American Thoracic Society (Stoller, Snider et al. 2005) und durch die Canadian Thoracic Society (CTS. 1992, Abboud, Ford et al. 2001) veröffentlicht.

Basierend auf aktuellen Daten, ist zur parenteralen Substitutionstherapie nach der ATS/ERS Leitlinie, unter folgenden Voraussetzungen eine Indikation gegeben:

schwerer A1AT-Mangel (PIZZ, PISZ, Nulltypen) mit A1AT-Serumspiegel < 11 µM und mittelgradige Einschränkung der Lungenfunktion (FEV₁ 30–65% Soll) oder raschem Abfall der FEV₁(> 120 ml/Jahr) (Buist, Burrows et al. 1989, James K. Stoller, Robert J. Fallat et al. 2003, Stoller, Snider et al. 2005, Kohnlein, Schmidt-Scherzer et al. 2014). Nach neueren Empfehlungen (Kohnlein, Schmidt-Scherzer et al. 2014) besteht bereits ab einem FEV₁-Abfall von > 50 ml/Jahr die Indikation zur Substitutionstherapie. Ein Review von 2015 (Teschler 2015) untermauert im Rückblick auf 25 Jahre mit Substitutionstherapie die derzeitige Auffassung, dass insbesondere die Patientengruppe mit einer FEV₁ von 30-65% des Sollwertes von einer Substitutionstherapie profitiert. In dieser Patientengruppe konnte eine Reduktion des FEV₁-Verlustes pro Jahr um 26% gezeigt werden (Chapman, Stockley et al. 2009).

Die aktuelle Datenlage rechtfertigt keine Substitutionstherapie außerhalb der genannten Referenzbereiche (Schroth, Koczulla et al. 2009). Laut „American Thoracic Society / European Respiratory Society“ ist bei Patienten mit mittelgradig ausgeprägter Atemwegsobstruktion eine rationale Substitutionstherapie die beste Behandlungsoption. Der FEV₁-Verlust ist bei dieser Patientengruppe stärker

verlangsamt und die Mortalität deutlicher reduziert als bei Patienten mit schwerer Atemwegsobstruktion ($FEV_1 < 35\%$ Soll).

Nicht empfohlen wird die Substitutionstherapie derzeit für Patienten, die kein Lungenemphysem haben (James K. Stoller, Robert J. Fallat et al. 2003).

Ein Problem bei der Beurteilung stellt allerdings die Vergleichbarkeit der FEV_1 -Messungen dar, denn diese ist stark abhängig von Einflussfaktoren wie Patientenmitarbeit (persönliche Tagesform, Verständnis der Anweisungen des Untersuchers etc.) und Qualität der Anweisungen des Untersuchenden. Der FEV_1 -Wert ist aufgrund dieser Abhängigkeit von der Tagesform des Patienten und der Tatsache, dass der FEV_1 -Verlust des Individuums nicht linear ist, nicht ideal für die Stellung einer Therapieindikation geeignet.

Die jährlichen Gesundheitskosten für eine Substitutionstherapie sind hoch. Der größte Kostenpunkt der gesamten Therapie, inklusive Arztbesuche, Krankenkassenkosten etc., entfällt auf die Substitutionstherapie mit Prolastin® (Mullins, Wang et al. 2003) bzw. Respreeza®.

Da der PIZZ-Genotyp mit der niedrigsten Alpha-1-Antitrypsinaktivität vergesellschaftet ist, wird vergleichsweise häufiger eine Proteinaseinhibitorthherapie verordnet als bei anderen Genotypen mit A1AT-Mangel. Somit sind bei PIZZ-Genotypen die Substitutionskosten am höchsten (Mullins, Wang et al. 2003).

Exraucher und Raucher mit AAT-Mangel verursachen höhere gesundheitsbezogene Kosten als Nieraucher mit AAT-Mangel. Da Nieraucher mit AAT-Mangel, laut vorhergegangener Forschungen (McElvaney, Stoller et al. 1997) eine im Verhältnis bessere Lungenfunktion mit geringerer Atemwegsobstruktion aufweisen als Exraucher und Raucher mit derselben Erkrankung, ist dieses Ergebnis nicht überraschend (Mullins, Wang et al. 2003).

Die ultima Ratio in der Behandlung von Patienten mit A1AT-Mangel ist die Lungentransplantation. Laut eines Konsensusreports des „Pulmonary Scientific“ ist eine Lungenerkrankung im Endstadium mit einer Lebenserwartung von zwei oder weniger Jahren, welche durch medizinische Maximaltherapie nicht suffizient behandelbar ist, eine Indikation zur Lungentransplantation (Orens, Estenne et al.). A1AT ist an der Regulierung inflammatorischer Prozesse und deren Signaltransduktionswege maßgeblich beteiligt. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass A1AT proinflammatorische Prozesse inhibieren kann (Janciauskiene,

Larsson et al. 2004, Nita, Hollander et al. 2005, Janciauskiene, Nita et al. 2007, Nita, Serapinas et al. 2007, Pott, Chan et al. 2009).

Beispielsweise werden die Signaltransduktionswege von TNF, TLR4 und NFκB inhibiert bzw. herunterreguliert (Churg, Dai et al. 2001, Lewis, Shapiro et al. 2005, Lewis, Mizrahi et al. 2008, Koulmanda, Bhasin et al. 2012).

In einem Review aus dem Jahr 2014, welches sich unter anderem mit den beschriebenen immunmodulierenden Effekten von A1AT beschäftigt, wird statuiert, dass eine Augmentationstherapie mit A1AT präventiv gegen die Entwicklung einer Autoimmunität und eines Transplantatverlust wirken kann (Ehlers 2014).

Ebenfalls scheint A1AT präventiv gegen eine graft-vs-host-disease bei Knochenmarkstransplantation zu wirken (Tawara, Sun et al. 2012).

Potentielle Transplantationskandidaten müssen bestimmte Grundvoraussetzungen mitbringen, z.B. Verständnis der zur Transplantation führenden Erkrankung und Einverständnis mit Konsequenzen der angestrebten Therapie, gesundheitsbewusste Lebensweise, gute Adhärenz und Compliance. Daraus ergibt sich ein Patientenprofil eines potentiellen Empfängers mit zufriedenstellendem psychosozialem Status und Umfeld (Orens, Estenne et al.).

Kontraindikationen für eine Lungentransplantation umfassen relevante Dysfunktion anderer lebenswichtiger Organe, aktive extrapulmonale Infektionserkrankungen, maligne Erkrankungen in den letzten zwei Jahren, Kachexie (< 70% des Idealgewichts) bzw. Obesitas (>135% des Idealgewichts), nicht adäquat behandelbare psychiatrische Erkrankungen, Substanzabusus und aktiver Raucherstatus (Hartert, Senbaklavaci et al. 2014, Tanash, Riise et al. 2014).

Patienten mit schwerem A1AT-Mangel und Endstadium-COPD profitieren laut einer Studie aus dem Jahr 2014 mehr von einer Lungentransplantation, als Patienten mit einer COPD aufgrund von Nikotinabusus (Tanash, Riise et al. 2014). Festgemacht wird diese Aussage an der Tatsache, dass die Patienten mit A1AT-Mangel in der Studie nach Transplantation signifikant länger lebten als transplantierte COPD-Patienten ohne A1AT-Mangel.

Der schwere Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ist eine häufige Indikation zur Lebertransplantation, die häufig schon in der Kindheit erforderlich ist und bisher die einzige spezifische Therapieoption der Lebermanifestation bei A1AT-Mangel darstellt (James K. Stoller, Robert J. Fallat et al. 2003).

Die Arbeitsgruppe der ATS/ERS erstellt Leitlinien für das klinische Management von Personen mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und Lebererkrankung. Diese Leitlinien umfassen die Empfehlung zur Hepatitis A- und Hepatitis B- Impfung sowie eine klinische Untersuchung in regelmäßigen Abständen, die auch Leberfunktionstest und Sonographie beinhalten.

Bei Personen ab 50 Jahre oder älter, mit dekompenzierter Leberzirrhose auf dem Boden eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels und einem erhöhten Risiko eines Leberzellkarzinoms, werden regelmäßige computertomographische Kontrollen zur Darstellung der Leber empfohlen. Bei Patienten des gleichen Alterskollektivs, die jedoch keine Lebersymptome zeigen, bietet sich die regelmäßige Durchführung einfacher Leberfunktionstests als Kontrollinstrument eher an.

Die Bestimmung des α -Fetoproteins, ist als Test für die Früherkennung eines Leberzellkarzinoms nicht ausreichend sensitiv und wird daher nicht empfohlen (James K. Stoller, Robert J. Fallat et al. 2003).

Fragestellung

Ziel der Arbeit ist es, durch Analyse der Langzeitverläufe von Patienten mit homozygotem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Genotyp PIZZ), Einflussfaktoren hinsichtlich des Lungenfunktionsverlaufs durch prädefinierte, individuelle Merkmale und Risikofaktoren darzustellen. Analysiert wurde der Verlauf von 81 Patienten.

Es wurde nach signifikanten Korrelationen zwischen dem Verlauf der Lungenfunktion und beeinflussenden Faktoren gesucht. Ziel hierbei war die Identifikation von Risikofaktoren, die zu einem individuell unterschiedlichen Verlauf der Lungenfunktion führen.

Methodik

Erhebung der Patientendaten

Die Daten von 81 Patienten mit gesicherter Diagnose eines schweren Alpha-1-Antitrypsin Mangels, wurden retrospektiv mittels Sichtung der Patientenakten und telefonischer Patientenbefragung ausgewertet. Es wurden zunächst die aus den Patientenakten verfügbaren Daten extrahiert und in eine Datenbank eingepflegt. Bei Einverständnis des Patienten wurden bei Bedarf zusätzlich aktuelle Befunde vom behandelnden Arzt angefordert. Im Falle, dass Informationen zu Anamnese, Lungenfunktionsmessungen oder Krankheitsverlauf aus den vorhandenen Unterlagen nicht zur Verfügung standen, wurden die Patienten selbst und die behandelnden Ärzte kontaktiert, um diese Informationen zu erhalten.

Die Beantwortung der Fragen, die im Rahmen der telefonischen Patientenbefragung gestellt wurden, erfolgte in erster Linie durch die Patienten selbst. Im Anschluss wurden die Daten hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und ausgewertet. Fünfzehn Patienten konnten telefonisch nicht erreicht werden. In diesen Fällen wurden die aktuellsten vorliegenden Daten für die Berechnungen verwendet.

Bei den Patienten, die sich bereits einer Lungentransplantation unterzogen hatten, wurden nur Lungenfunktionsdaten vor der Transplantation verwendet. Ansonsten wäre eine Verzerrung der Daten, aufgrund der postoperativen Verbesserung der Lungenfunktion nicht zu vermeiden gewesen.

Bei der Berechnung des Durchschnittsalters der Studienpopulation wurden bereits verstorbene Patienten und solche, bei denen es unklar war ob sie noch leben, exkludiert.

Für einige Berechnungen wurde eine Gruppe von Patienten aus dem Studienkollektiv ausgewählt, die mindestens ein Jahr oder länger beobachtet werden konnte. Diese Gruppe wurde für Berechnungen von Verlaufsparemtern gewählt, die durch zu kurze Beobachtungszeiträume nicht aussagekräftig und zudem verzerrt gewesen wären. Im Falle dieser Studie betrifft dies alle FEV₁-Verlaufsparemter.

Die FEV₁ Verlaufsdaten der Patienten wurden mit Microsoft Excel Version 15.21.1.1 erfasst. Alle vorhandenen FEV₁-Werte eines jeden Patienten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms auf ein Koordinatensystem aufgetragen, wobei die Abszisse die einzelnen FEV₁-Werte darstellt.

Durch die sich so ergebenden einzelnen Messpunkte wurde eine Trendlinie gelegt. Zur genaueren Darstellung des tatsächlichen Trends des FEV₁-Verlustes im Verlauf wurden die Trendlinienwerte zu Beginn und am Ende der Messreihe abgelesen und zur weiteren Berechnung der FEV₁-Verlaufswerte verwendet (siehe Abbildung 2).

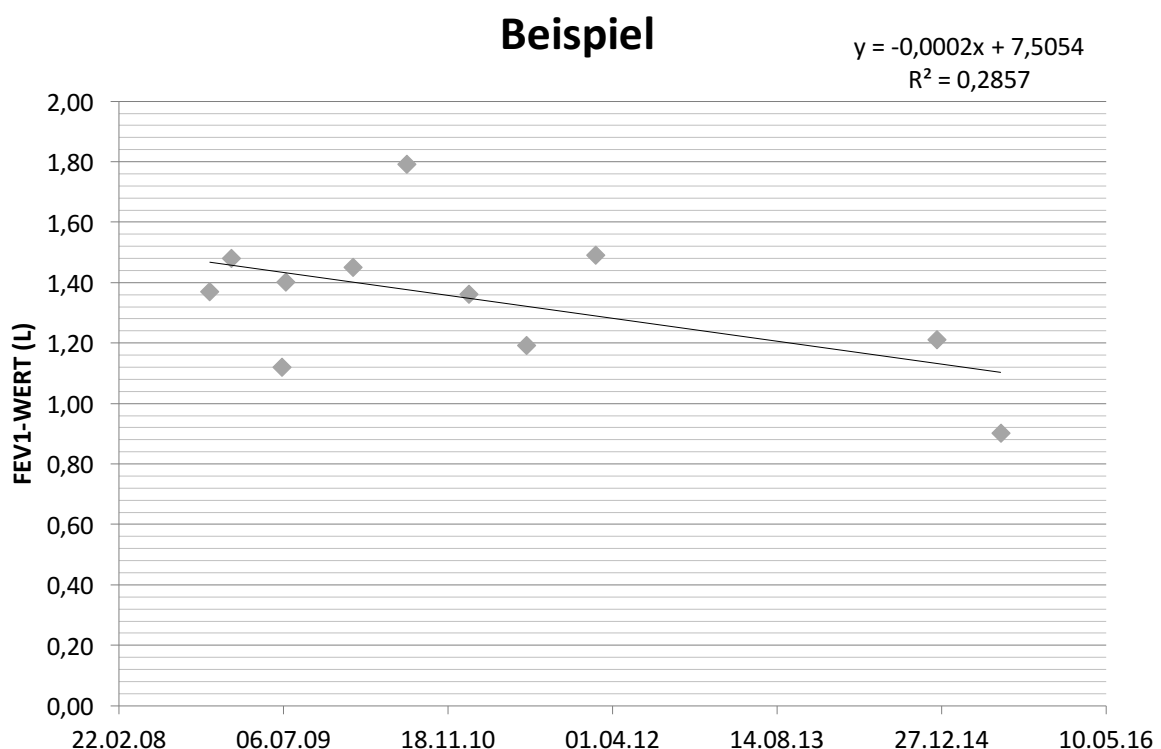


ABBILDUNG 2: BEISPIELDARSTELLUNG DER METHODIK ZUR FEV₁-INTERPOLATION

Vorhandene Struktur

Patientendatenbank, Zugriff auf ambulante und stationäre Patientenakten sowie Zugriff auf Kontaktdaten zur Einholung der Patienteninformationen. Ein Ethikvotum wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München vor Beginn der Datenerhebung eingeholt.

Telefonische Befragung

Die telefonische Befragung wurde bei allen noch lebenden Patienten durchgeführt, deren Telefonnummer bekannt war und die telefonisch erreichbar waren (N=38). Angehörige bereits verstorbener Patienten konnten in einigen Fällen (N=9) ebenfalls dezidierte Angaben zum Patienten und den gestellten Fragen machen und wurden in die Auswertung mit einbezogen.

Im Rahmen der telefonischen Patientenbefragung wurde nach aktuelleren Lungenfunktionsdaten gefragt, die der Studie zur Verfügung gestellt werden konnten. Nach Einwilligung des Patienten, wurden ggf. die aktuellsten Lungenfunktionsdaten von den betreuenden Ärzten angefordert.

Somit wurde die bestmögliche Datenlage bei allen eingeschlossenen Patienten gewährleistet.

Fragen, die bei der telefonischen Patientenbefragung gestellt wurden:

1. Hatte der Patient überdurchschnittlich häufig Infekte in der Kindheit?
2. Hatte der Patient überdurchschnittlich viele Infekte im Erwachsenenalter?
3. Wie ist das aktuelle Gewicht des Patienten?
4. Wann war die letzte Lungenfunktion des Patienten? (Einholung der Anforderungserlaubnis, ggf. per Fax oder Post).
5. Wie viele Antibiotikatherapien wurden in den letzten fünf Jahren aufgrund von Atemwegsinfekten durchgeführt? (Einteilung: keine, ein- bis zweimal pro Jahr, mehr als zweimal pro Jahr).
6. Waren im Rahmen einer Exazerbation im Zeitraum der letzten fünf Jahre Steroidtherapien notwendig und falls ja in welchem Umfang? (0-1 pro Exazerbation, >1 pro Exazerbation).
7. Wie viele Exazerbationen hatte der Patient in den letzten fünf Jahren?
8. Wie ist die subjektiv eingeschätzte körperliche Belastbarkeit des Patienten? (Einteilung nach Karnofsky-Index).
9. Hat der Patient jemals geraucht?
10. Ist der Patient aktuell noch Raucher?
11. Wie viele „Packyears“ hat der Patient? (gerauchte Schachteln pro Tag multipliziert mit Raucherjahren).
12. Wird der Patient zum Zeitpunkt der Befragung mit einem A1AT-Analogon wie Prolastin® substituiert?
13. Wurde der Patient jemals mit einem A1AT-Analogon substituiert?
14. Hat der Patient Allergien? (Befragung nach typischen Allergiesymptomen wie z.B. Kribbeln in der Nase, Rhinokonjunktivitis, juckende Zunge etc.).

Statistik

Die Daten wurden mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS, Version 23 analysiert.

Der Test auf Normalverteilung erfolgte unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests, um den geeigneten Koeffizienten der später durchgeführten, bivariaten Korrelationsanalyse feststellen zu können. Aus Gründen der Reliabilität und dem oft nur geringen Umfang der Stichproben wurde bei der statistischen Auswertung auf den Mann-Whitney-U-Test als Test bei unabhängigen Stichproben zurückgegriffen. Der Mann-Whitney-U-Test eignet sich sowohl für normalverteilte qualitative Daten (nominal, ordinal), als auch für entsprechende nicht normalverteilte Daten und schließt somit das vorhandene Kollektiv ein.

Eine bivariate Korrelationsanalyse erfolgte bei normalverteilten Daten mit dem Pearson-Korrelationskoeffizient. Wenn nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, dann erfolgte sie mit Spearman-Korrelationskoeffizient. Die Subgruppen wurden durch lineare Regression analysiert. Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant bewertet.

Da die Stichprobengröße dieser Studie die Anzahl von 25 Personen übersteigt, könnte laut einer Arbeit aus dem Jahr 2010 grundsätzlich von einer Normalverteilung ausgegangen werden (Eid, Gollwitzer et al. 2010).

Um stark abweichende Veränderungen des Lungenfunktionsverlaufs aus den Berechnungen zu exkludieren, wurden bei allen Patienten mit Zustand nach Lungentransplantation die Werte vom letzten Messungszeitpunkt vor dem Eingriff zur Berechnung verwendet.

Datenschutz

Alle Personen, die Patientendaten im Rahmen dieser Studie bearbeiten, unterliegen der Schweigepflicht und sind dem Datengeheimnis verpflichtet. Die studienbezogenen Patientendaten werden in einem Datenblatt festgehalten. Sie werden dort in anonymisierter Form, d.h. ohne Nennung des Patientennamens aufgezeichnet, in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet, und den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend archiviert. Bei einer Veröffentlichung der Studienergebnisse wird der Name des Patienten nicht genannt. Die Datenblätter sind ausschließlich denjenigen Personen zugänglich, welche mit der Eingabe und der Auswertung der Daten namentlich beauftragt sind. Keine Daten werden an Dritte weitergegeben.

Ergebnisse

Bereits in den Jahrzehnten nach der erstmaligen Krankheitsbeschreibung des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels 1963 durch Laurell und Eriksson konnte gezeigt werden, dass weniger als 60% der Patienten mit schwerem A1AT-Mangel eine deutliche Atemflusslimitation entwickelten (Larsson 1978). Daraus wurde gefolgert, dass in vielen Fällen der A1AT-Mangel nicht allein für die Entstehung eines Lungenemphysems verantwortlich gemacht werden kann (Silverman, Pierce et al. 1989). Schon zu dieser Zeit stellte sich die Relevanz weiterer krankheitsbeeinflussender Faktoren dar.

Ein erklärtes Ziel dieser Studie ist es, die Beeinflussung des Krankheitsverlaufes bei A1AT-Mangel-Patienten durch prädefinierte, individuelle Merkmale und Risikofaktoren darzustellen. Hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit ergaben sich verschiedene potentielle Einflussfaktoren auf den Lungenfunktionsverlauf der Studienpopulation.

Es ist bekannt, dass sowohl Übergewicht als auch Untergewicht die Prognose einer obstruktiven Lungenerkrankung beeinflussen (Papaioannou, Loukides et al. 2009).

Die Patienten verloren im Beobachtungszeitraum, der im Gesamtkollektiv durchschnittlich 6,6 Jahre (SD 7,1; SE 0,8; min. 3 Tage; max. 27,5 Jahre) betrug, etwas mehr als 1kg jährlich an Körpergewicht (SD 3,7; SE 0,45). Starker Gewichtsverlust, der häufig in eine pulmonale Kachexie mündet, ist typisch für Patienten mit fortgeschrittener obstruktiver Lungenerkrankung. Verantwortlich sind u.a. eine gestörte Energiebilanz und ein pathologischer Muskelabbau (Sanders, Kneppers et al. 2016).

Studienteilnehmer

Die Studienpopulation bestand aus 81 Patienten mit bekanntem homozygoten Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Genotyp PIZZ). Es ist bekannt, dass die Krankheitssymptomatik in Individuen mit diesem Genotyp oft sehr ausgeprägt ist.

Die Patienten waren sowohl im Klinikum rechts der Isar (N=10) der Technischen Universität München, als auch in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting (N=71), ambulant und stationär in Behandlung. Die mittlere, interpolierte FEV₁ zu Beginn des Beobachtungszeitraumes betrug 1,6 Liter (SE 0,1; SD 0,75) und die erste gemessene FEV₁ durchschnittlich 49% (SE 2,5; SD 19,6) des Sollwertes. Zum

Zeitpunkt der Datenerhebung wurden 66 % der Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin (Prolastin®) substituiert. Es ist allerdings davon auszugehen, dass der tatsächliche prozentuale Anteil der Substituierten bzw. vormals Substituierten höher liegt, da in diese Berechnung nur Patienten einbezogen wurden, die telefonisch erreichbar waren und somit ihren aktuellen Substitutionsstatus verifizieren konnten.

23 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben und 20 Patienten waren telefonisch nicht erreichbar.

Die Geschlechterverteilung im Kollektiv war ausgeglichen. 51,9 Prozent der Patienten des Kollektivs waren männlich (N=42). Das Durchschnittsalter im Studienkollektiv zum Zeitpunkt der Analyse betrug im Mittel 62 Jahre (MW 61,81; SD 11,29; SE 1,74), die Altersspanne reichte von 35 bis 86 Jahre.

Es gab sowohl übergewichtige (BMI > 25 kg/m²) als auch untergewichtige (BMI <18,5 kg/m²) Patienten im Kollektiv. Der maximale BMI zum Analysezeitpunkt betrug 39,1 kg/m² und der minimale 14,7 kg/m². Mittelwertig betrug der BMI im Kollektiv zum Analysezeitpunkt 23 kg/m² (SD 4,66; SE 0,54), was normalgewichtigen Personen entspricht.

Das Alter bei erstmaliger respiratorischer Symptomatik (siehe Abbildung 3) lag in der Kohorte durchschnittlich bei 42 Jahren (MW 42,22; SD 12,68; SE 1,59).

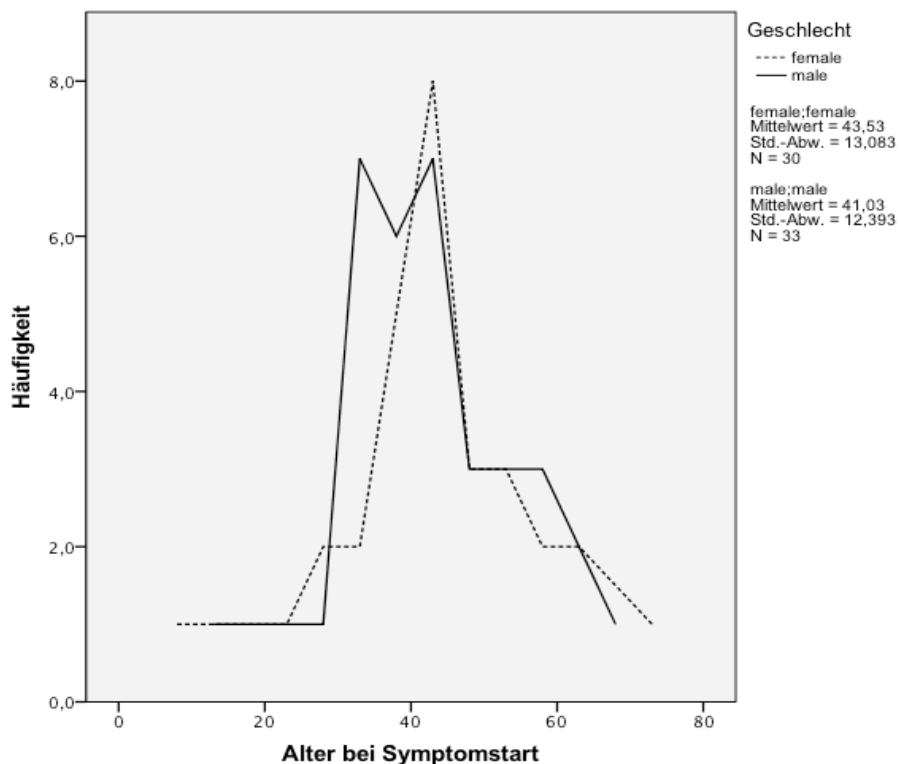


ABBILDUNG 3: ALTER BEI SYMPTOMSTART IN DER STUDIENPOPULATION

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung (siehe Abbildung 4) lag hingegen bei 47 Jahren (MW 47,3; SD 13,22; SE 1,57), somit wurde die Diagnose im Mittel erst etwa fünf Jahre nach Beginn der ersten Krankheitssymptome gestellt (MW 5,39; SD 10,49; SE 1,35).

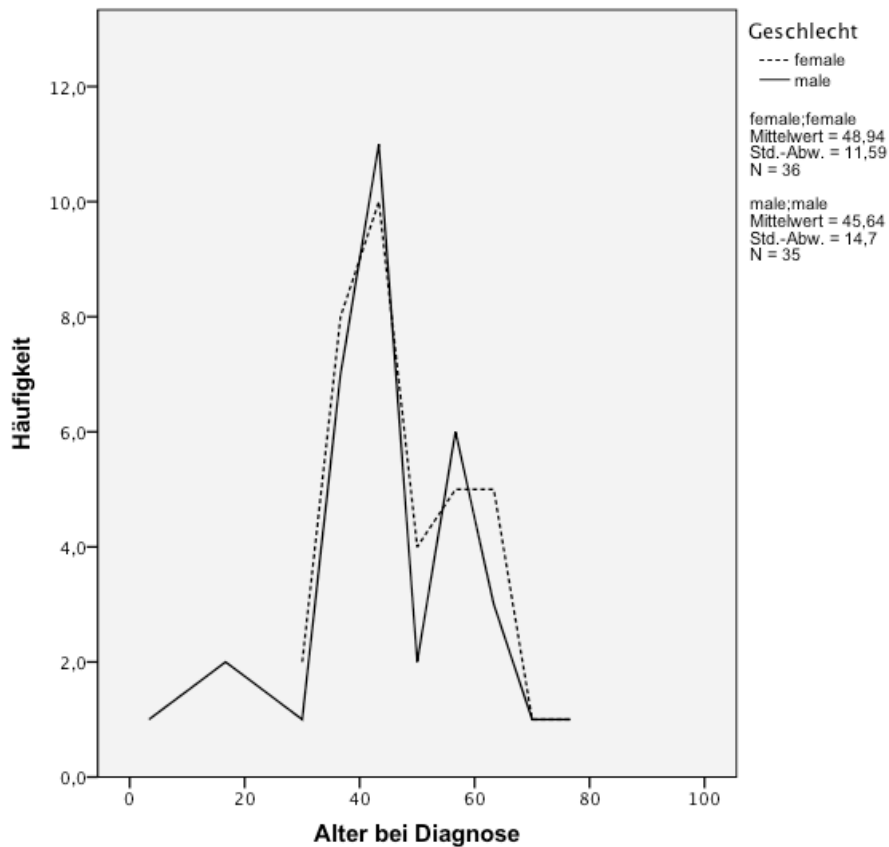


ABBILDUNG 4: ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG IN DER STUDIENPOPULATION

Es fielen Fälle auf, bei denen die Erstdiagnose bereits vor Symptombeginn gestellt werden konnte. Dabei handelte es sich um Patienten, die im Rahmen einer familiären Screening-Untersuchung aufgefallen waren. Ein Screening auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel wird bei engen Verwandten Betroffener empfohlen.

Von insgesamt fünf lungentransplantierten Patienten im Studienkollektiv lebten zum Zeitpunkt der Abfrage noch drei Personen dieser Gruppe.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung gaben 77,8% der Patienten an, in ihrem Leben geraucht zu haben (Raucher und Exraucher). Durchschnittlich ergaben sich 15,26 Packyears (SD 12,69; SE 1,46) im Studienkollektiv.

Nur 3,5% der Patienten (N=2) waren zum Abfragezeitpunkt noch aktive Raucher, 22,2% (N=18) des Kollektivs hatten nie geraucht (Nieraucher).

Frauen hatten im Mittel weniger Packyears als Männer (w: 11,8 PY; SD 11,74; SE 1,98; vs. m: 18,28 PY; SD 12,86; SE 2,033).

Hinsichtlich des körperlichen Befindens, welches mit dem Karnovsky-Index*(s.u.) evaluiert wurde, ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 74, der eine Selbstversorgung zwar einschließt, aber bereits deutliche Einschränkungen im Bereich der Arbeitsfähigkeit und der körperlichen Belastbarkeit zeigt (MW 74; SD 11,17; SE 1,88). Die prozentuale Verteilung des Karnovsky-Index im Kollektiv wird in Abbildung 5 illustriert.

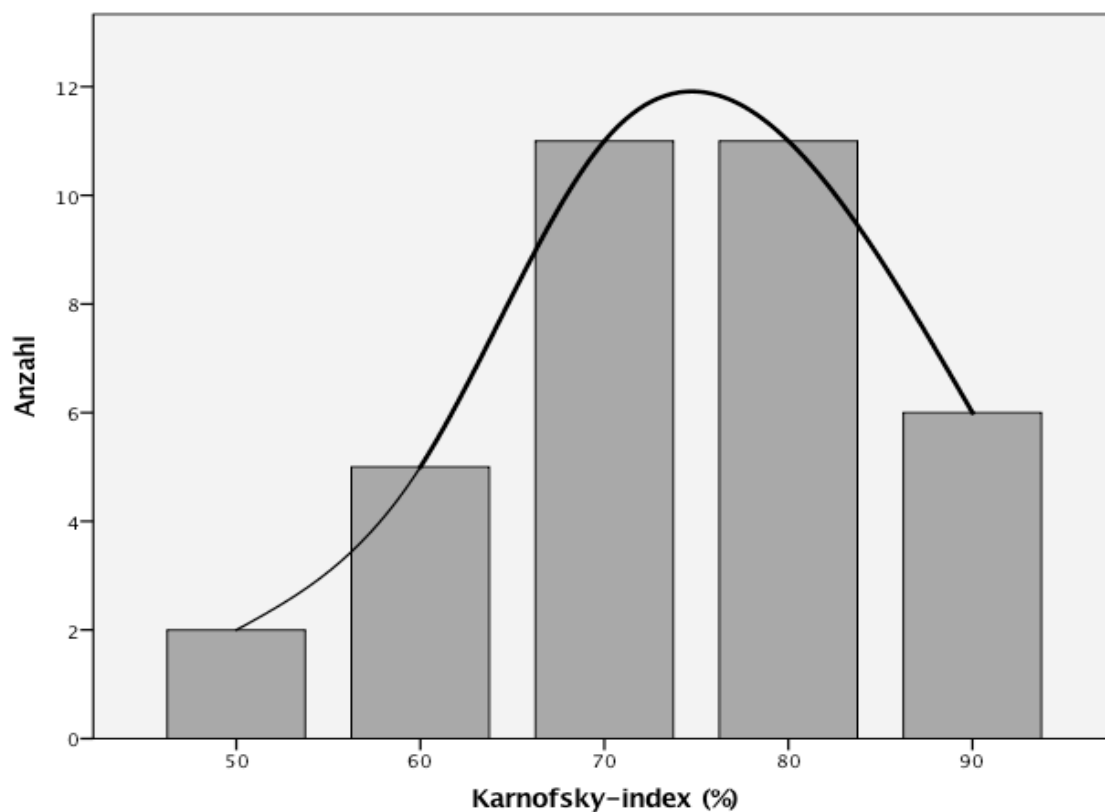


ABBILDUNG 5: VERTEILUNG DES KARNOFSKY-INDEX INNERHALB DES STUDIENKOLLEKTIVS

Prozent Erläuterung

100 %	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70 %	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60 %	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen.
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40 %	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30 %	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20 %	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10 %	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0 %	Tod.

TABELLE 3: KARNOFSKY INDEX

Lungenfunktionsparameter

FEV₁-Verlust

Der FEV₁-Verlust im Patientenkollektiv verhielt sich im Verlauf ansteigend (siehe Abbildung 6). Patienten mit längerem Beobachtungszeitraum zeigten dementsprechend einen stärkeren Verlust der FEV₁ als Patienten mit kürzerem Beobachtungszeitraum.

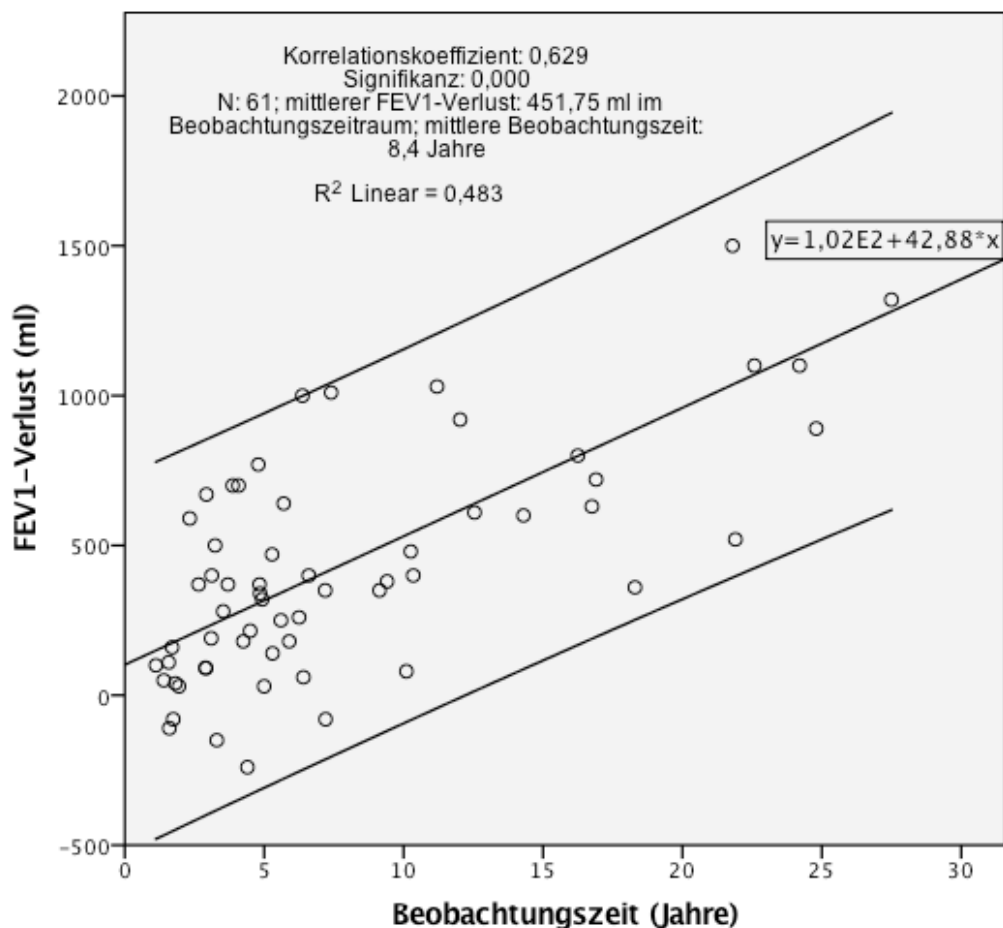


ABBILDUNG 6: FEV1-VERLUST IM BEOBACHTUNGSZEITRAUM

Der A1AT-Mangel ist hier als Grund für die kontinuierliche Verschlechterung der Lungenfunktion anzusehen. Trotz Substitution des fehlenden Enzyms lässt sich diese Progression derzeit nicht auf das Niveau einer Normalpopulation ohne A1AT-Mangel reduzieren.

Im Beobachtungszeitraum der im ausgewählten Kollektiv durchschnittlich acht Jahre betrug, war der mittlere FEV₁-Verlust 451,75 ml (53,8 ml/Jahr gemittelt für beide Geschlechter).

Der FEV₁-Verlust in dieser Studienpopulation war somit im Durchschnitt deutlich höher als der FEV₁-Verlust bei Lungengesunden. Ein durchschnittlicher Erwachsener mit COPD zeigt laut einer Studie aus dem Jahr 2016 einen jährlichen FEV₁-Verlust von 25 ml (Frauen) bis 30 ml (Männer) (Vestbo and Lange 2016).

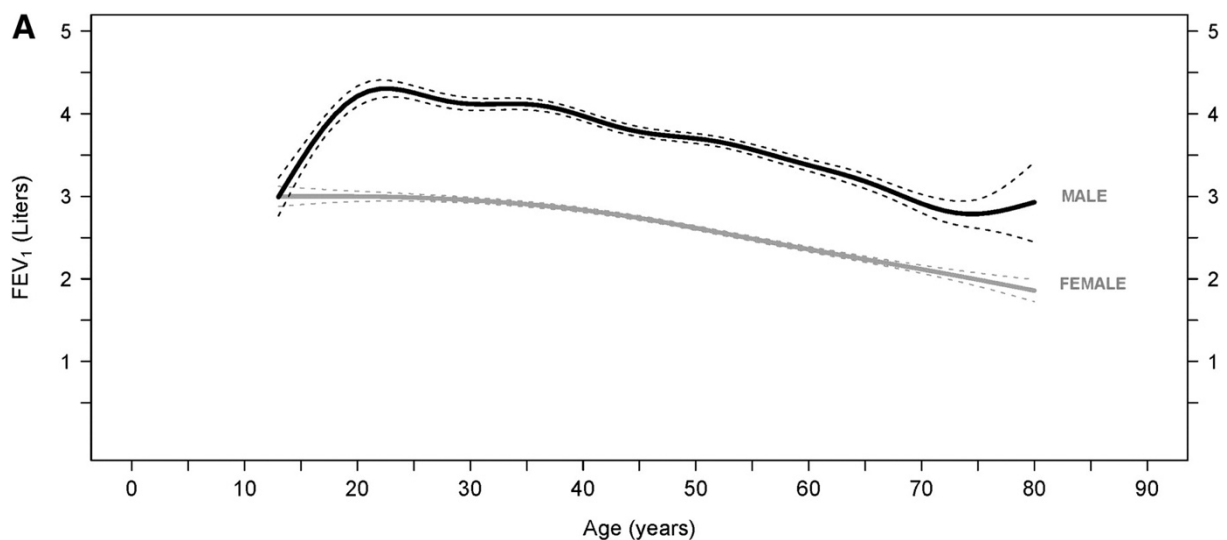


ABBILDUNG 7: FEV₁-WERTE VON GESUNDEN NIERAUCHERN IN VERSCHIEDENEN ALTERSGRUPPEN (MIT 95% KONFIDENZINTERVALL). MÄNNER (SCHWARZE LINIE) UND FRAUEN (GRAUE LINIE) GETRENNT IN ABSOLUTEN WERTEN

Quelle: (framinghamheartstudy.org , Kohansal, Martinez-Cambor et al. 2009)

In Abbildung 7 sind die FEV₁-Werte von gesunden Nierauchern dargestellt. Wie neuere Studien zeigen, verhält der FEV₁-Verlust sich im Laufe der Zeit nicht linear. Mittlerweile lässt die Studienlage die Aussage zu, dass bis zum jungen Erwachsenenalter ein Anstieg der Lungenfunktion physiologisch ist und sich eine gewisse Plateauphase anschließt (Tager, Segal et al. 1988, Sherrill, Lebowitz et al. 1991, Pelt, Borsboom et al. 1994, Kerstjens, Rijcken et al. 1997). Eine absolut genaue Aussage über den physiologischen FEV₁-Verlust bei Lungengesunden ist aber nach wie vor schwierig, da er sich nicht linear verhält und von vielen Faktoren wie beispielsweise Alter, Rauchverhalten und Geschlecht (Kohansal, Martinez-Cambor et al. 2009) abhängig ist.

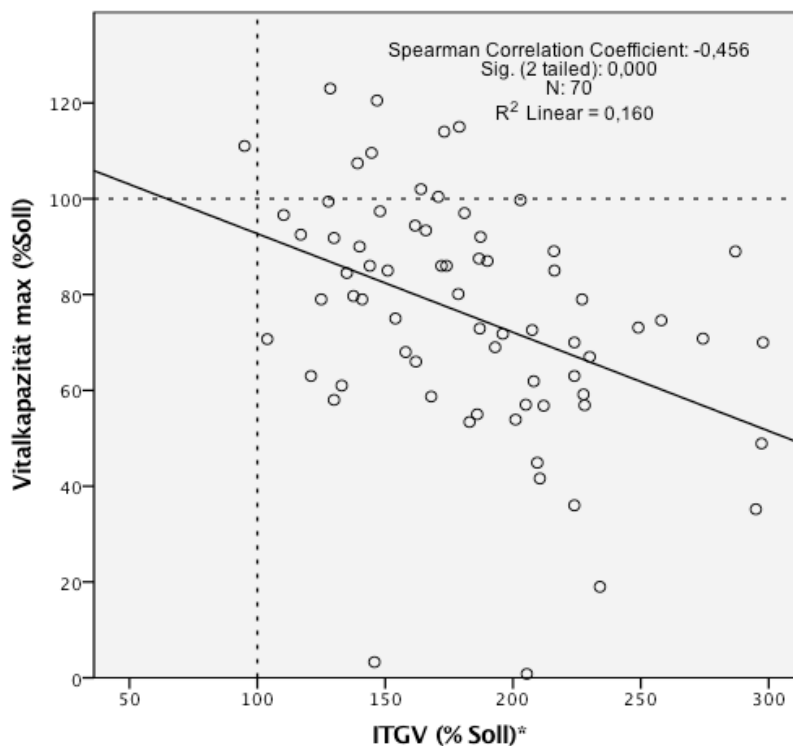
Der FEV₁-Verlust war bei Personen, die zum Zeitpunkt der Abfrage noch rauchten, signifikant höher als bei Personen, die nicht mehr rauchten (p=0,021).

Während Personen, die zum Abfragezeitpunkt noch rauchten, einen mittleren FEV₁-Verlust von 1,5 Liter im gesamten Beobachtungsraum zeigten (N=2, SD 0,7; SE 0,5), ergab sich bei Exrauchern, ein FEV₁-Verlust von durchschnittlich 0.43 Liter im Beobachtungszeitraum (N=46; SD 0,39; SE 0,06).

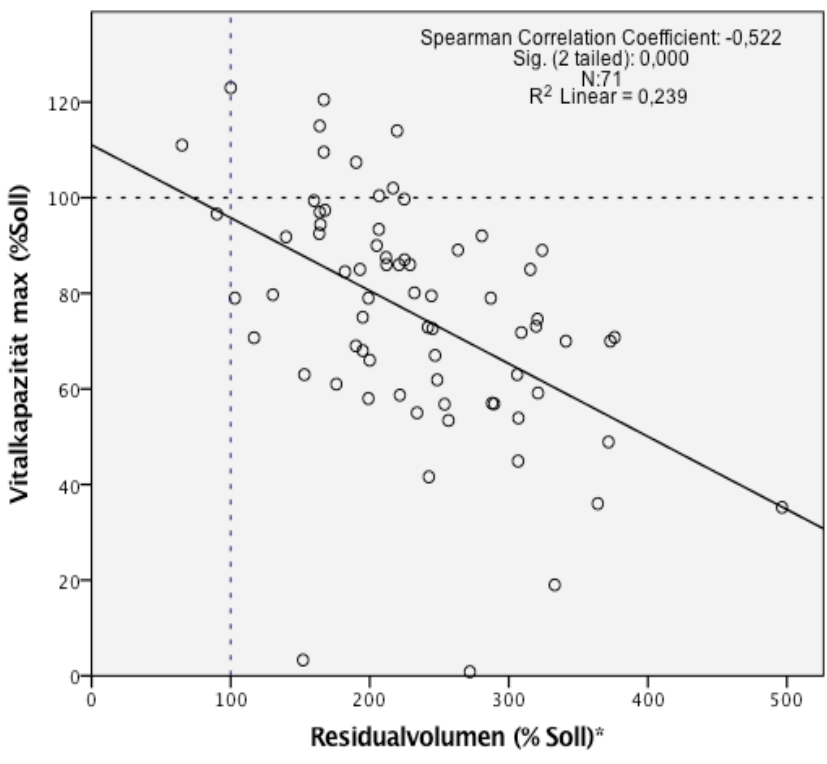
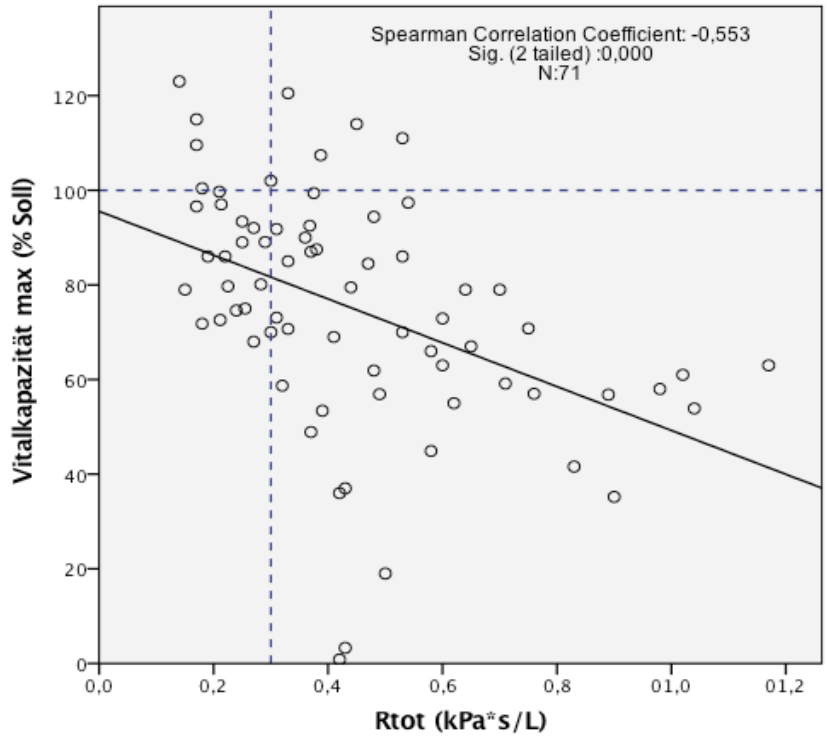
Es konnte zwar kein signifikanter Unterschied im FEV₁-Verlust pro Jahr der Gruppen dargestellt werden, der Trend war dennoch deutlich erkennbar. Aktuell rauchende Personen hatten pro Jahr einen FEV₁-Verlust von 117,5 ml, nicht mehr rauchende Personen von nur durchschnittlich 57,05 ml (p=0,87).

Zwischen den einzelnen Lungenfunktionsparametern (FEV₁, TLC, RV, R_{tot}, ITGV u.a.) bestand erwartungsgemäß eine starke Korrelation.

In Zusammenschau der Lungenfunktionsparameter im Patientenkollektiv erkennt man die Korrelation der verschiedenen Befunde (s. Abbildungen 8). Durch den zunehmenden Verlust an funktionsfähigem Lungengewebe und der progredienten Überblähung der obstruktiven Lunge zeigten sich typische Veränderungen in der Lungenfunktionsdiagnostik. Mit zunehmend pathologisch veränderter Lunge sinkt typischerweise die Vitalkapazität (VC), das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) nimmt zu und es vergrößert sich das Residualvolumen (RV) (zusammengefasst dargestellt in Abbildung 8).



* Wert: gemessen nach Bronchospasmodolyse, falls erfolgt.



*Wert: gemessen nach Bronchospasmolyse, falls erfolgt.

ABBILDUNG 8: KORRELATIONEN UNTERSCHIEDLICHER LUNGENFUNKTIONSPARAMETER

Tiffeneau-Index

Der Tiffeneau-Index berechnet sich aus $FEV_1/FVC \times 100$ (%) und beträgt normwertig $\geq 75\%$, bei älteren Patienten $\geq 70\%$. Bei einer Obstruktion der intrathorakalen Atemwege verringert sich der Tiffeneau-Index.

Je höher die Anzahl der PY eines Patienten unserer Studie war, desto kleiner war der erstmalig gemessene Tiffeneau-Index. Dies kann als Hinweis auf ein bereits fortgeschrittenes Krankheitsstadium (bzw. eine stärkere Obstruktion) bei der ersten Lungenfunktionsprüfung gewertet werden. Eine rapide Krankheitsprogression, vor allem bei starken Rauchern, ist vor dem Hintergrund, dass Rauchen als Risikofaktor für eine rasche Krankheitsprogredienz bei obstruktiven Lungenerkrankungen allgemein bekannt ist, nicht überraschend.

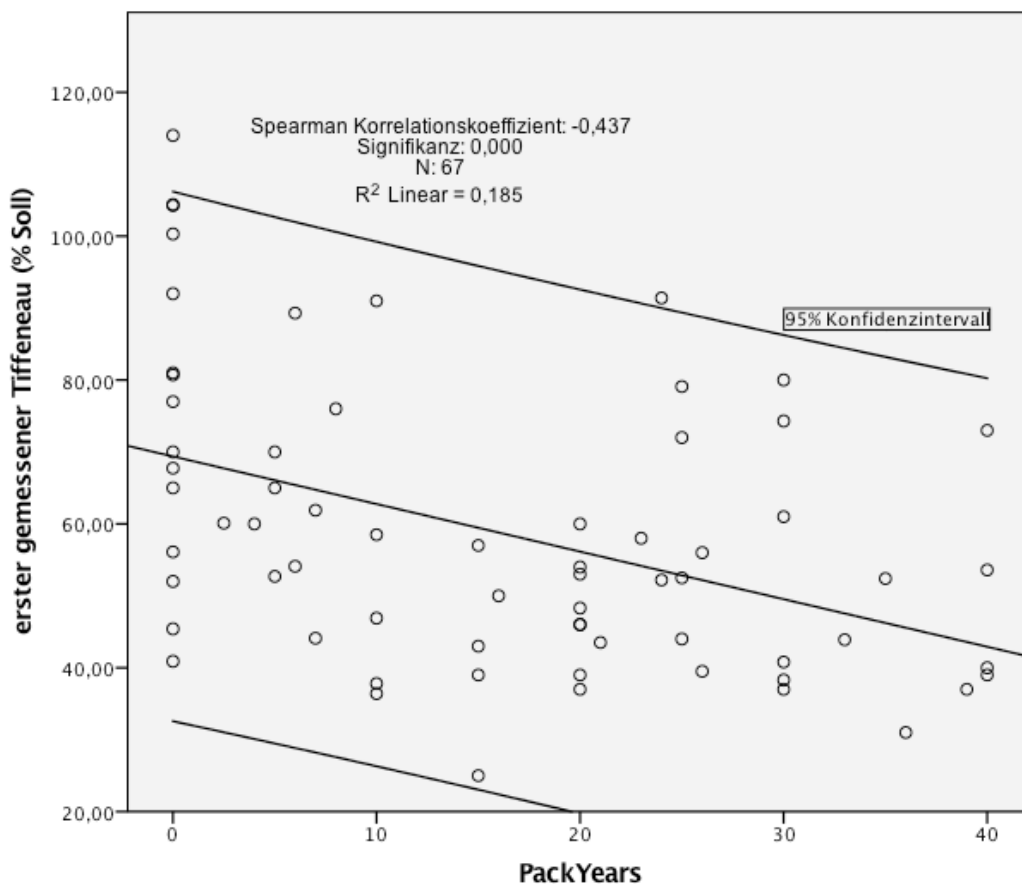


ABBILDUNG 9: KORRELATION VON TIFFEUAU-INDEX UND PACKYEARS

Rauchverhalten

Ein Ziel dieser Arbeit war es, Prädiktoren für den Krankheitsverlauf bei Patienten mit A1AT-Mangel zu finden.

Die Risikofaktoren Rauchen und Passivrauchen sind, wie bereits erwähnt, mit frühem Beginn der Krankheitssymptome einer obstruktiven Lungenerkrankung assoziiert (Mayer, Stoller et al. 2006). Eine Korrelation zwischen Rauchen und früherem Symptomstart ließ sich auch in dieser Studie feststellen.

Die ersten respiratorischen Symptome (Husten, Dyspnoe etc.) begannen durchschnittlich im Alter von 42 Jahren (MW 42,22; SD 12,7; SE 1,6). Die Diagnose wurde etwa fünf Jahre (MW 5,4; SD 10,5; SE 1,3) nach Symptombeginn gestellt. Rauchen bei A1AT-Mangel führt bekanntlich zu einer schnelleren Progression der verschiedenen Krankheitssymptome.

In den Gruppen Raucher und Nieraucher gab es signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters bei Symptomstart und bei Diagnosestellung. Bei positivem Rauchstatus waren die Patienten zu Symptombeginn signifikant jünger und die Diagnose wurde dementsprechend auch in jüngerem Alter gestellt. Bei männlichen Nierauchern war der Zeitpunkt, zu dem die respiratorischen Symptome begannen, signifikant später (13 Jahre) als bei männlichen Patienten, die geraucht hatten oder bei aktuellen Rauchern (männliche Nieraucher: MW 52,2; SD 13,8; SE 5,6 vs. männliche (Ex-)Raucher: 38,6 Jahre; SD 10,8; SE 2,1; $p=0,001$). Nieraucherinnen hatten mit etwa 56 Jahren erstmals Symptome und Exraucherinnen bzw. Raucherinnen bereits mit durchschnittlich 40 Jahren (Nieraucherinnen: MW 55,7; SD 10,6; SE 4,3 vs. [Ex-]Raucherinnen: MW 40,5 Jahre; SD 11,9; SE 2,5).

Der FEV₁-Wert der Gruppe der Nieraucher lag zu Beginn der Aufzeichnung durchschnittlich bei 1,8 Liter. Der FEV₁-Verlust dieser Gruppe war im Verlauf der Ergebnisse, deutlich geringer progredient als bei Patienten, die eine Raucheranamnese aufwiesen.

Obwohl diese Ergebnisse nicht signifikant waren, zeigen sie einen eindeutigen Trend und so den Effekt des Rauchens auf den Krankheitsverlauf (siehe Tabelle 4,5,6,7).

Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich der Quantität des Rauchens aufgeteilt. So wurde die Patientenkohorte in eine Gruppe mit ≥ 10 PY und in eine Gruppe mit < 10 PY aufgeteilt. Bei fünf der insgesamt 50 Raucher in der Studienpopulation mit ≥ 1 Jahr Beobachtungszeitraum (N=61) war die Dauer des Nikotinkonsums nicht

bekannt. Elf Personen waren Nieraucher, zehn Personen hatten < 10 PY und 35 Personen hatten ≥ 10 PY. Der Unterschied zu einer zufälligen Verteilung der Werte, war bezüglich des FEV₁-Verlustes (ml) pro Jahr zwar statistisch nicht signifikant, es zeigt sich aber dennoch ein deutlich stärkerer FEV₁-Verlust in der Gruppe der Patienten mit ≥ 10 PY, als in der Gruppe mit < 10 PY.

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem FEV₁-Wert am Ende der Beobachtungszeit und dem Raucherstatus gezeigt werden (p=0,024).

Raucher in der Gesamtheit dieser Studienpopulation hatten am Studienende einen niedrigeren FEV₁-Wert als Nieraucher (r=-0,292; p=0.022).

	FEV ₁ zu Beobachtungsbeginn (l)	FEV ₁ am Beobachtungsende (l)	FEV ₁ -Verlust gesamt (l)	FEV ₁ -Verlust pro Jahr (ml)	Alter bei Symptombeginn (y)	Diagnosealter (y)	Altersspanne zwischen Symptombeginn und Erstdiagnose (y)
Mittelwert	1,58	1,11	,47	60,96	39,07	45,03	5,43
Standardfehler des Mittelwerts	0,11	0,08	0,06	7,68	1,81	1,91	1,73
Standardabweichung	0,80	0,60	0,45	54,32	11,74	12,99	11,06
Varianz	0,64	0,36	0,20	2950,28	137,73	168,63	122,29
Minimum	,60	,36	-,24	-68,75	8,00	1,00	-34,50
Maximum	4,00	3,27	2,00	228,77	62,00	71,00	46,00

TABELLE 4: RAUCHER INSGESAMT

	FEV ₁ zu Beobachtungsbeginn.(l)	FEV ₁ am Beobachtungsende (l)	FEV ₁ - Verlust gesamt (l)	FEV ₁ - Verlust pro Jahr (ml)	Alter bei Symptombeginn (y)	Diagnosealter (y)	Altersspanne zwischen Symptombeginn und Erstdiagnose (y)
Mittelwert	1,70	1,40	,30	51,33	40,00	50,10	10,78
Standardfehler des Mittelwerts	0,24	0,26	0,11	23,21	3,64	4,01	4,67
Standardabweichung	0,78	0,83	0,35	73,40	10,91	12,69	14,01
Varianz	0,60	0,69	0,12	5388,06	119,00	160,99	196,19
Minimum	0,68	0,48	-,24	-68,75	25,00	35,00	0,00
Maximum	3,16	3,27	,80	160,78	62,00	71,00	46,00

TABELLE 5: (EX-) RAUCHER MIT < 10 PACKYEARS

	FEV ₁ zu Beobachtungsbeginn (l)	FEV ₁ am Beobachtungsende (l).	FEV ₁ -Verlust gesamt (l)	FEV ₁ -Verlust pro Jahr (ml)	Alter bei Symptombeginn (y)	Diagnosealter (y)	Altersspanne zwischen Symptombeginn und Erstdiagnose (y)
Mittelwert	1,58	1,02	,56	67,12	38,80	42,66	4,02
Standardfehler des Mittelwerts	0,13	0,08	0,08	8,67	2,30	2,33	1,91
Standardabweichung	0,79	0,46	0,48	51,29	12,63	12,96	10,30
Varianz	0,63	0,22	0,23	2630,29	159,41	168,02	106,12
Minimum	0,62	0,36	-0,08	-11,10	8,00	1,00	-34,50
Maximum	4,00	2,50	2,00	228,77	61,00	65,00	27,00

TABELLE 6: (EX-) RAUCHER MIT ≥ 10 PACKYEARS

	FEV ₁ zu Beobachtungsbeginn (l)	FEV ₁ am Beobachtungsende. (l)	FEV ₁ -Verlust gesamt (l)	FEV ₁ -Verlust pro Jahr (ml)	Alter bei Symptombeginn (y)	Diagnosealter (y)	Altersspanne zwischen Symptombeginn und Erstdiagnose (y)
Mittelwert	1,82	1,45	,36	71,51	55,13	57,22	3,87
Standardfehler des Mittelwerts	0,14	0,15	0,09	27,63	4,151	3,88	2,49
Standardabweichung	0,48	0,49	0,29	91,63	11,74	11,65	7,04
Varianz	0,23	0,24	0,08	8396,73	137,84	135,69	49,55
Minimum	1,16	,56	-,15	-45,98	31,00	41,00	-11,00
Maximum	2,50	2,15	0,72	253,2	68,00	80,00	12,00

TABELLE 7: NIERAUCHER

Infekte

Vermehrte Infekte im Kindesalter zeigen sich signifikant häufiger in der Gruppe mit ≥ 10 PY als in der Gruppe mit < 10 PY ($p=0,02$). 37% der Patienten mit ≥ 10 PY gaben an, in der Kindheit vermehrt Atemwegsinfekte gehabt zu haben. In der Patientengruppe mit < 10 PY waren es hingegen nur 10%. Signifikante Unterschiede der Gruppen zeigten sich auch in Bezug auf Infekte im Erwachsenenalter ($p=0,04$). Hierbei ist anzumerken, dass die Infekthäufigkeit sich im Erwachsenenalter, im Vergleich zur Infekthäufigkeit im Kindesalter, weiter steigerte. 83% der Patienten mit ≥ 10 PY gaben an, unter gehäuften Infekten im Erwachsenenalter zu leiden, in der Gruppe mit < 10 PY waren es etwa 59%.

Eine frühkindliche (Passiv-) Rauchexposition kann als mitverantwortlich sowohl für die vermehrten Infekte im Kindesalter, als auch für das spätere exzessive Rauchverhalten gesehen werden. In einer Studie aus dem Jahr 2015 konnte ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Rauchverhalten und kindlicher Hospitalisierung gezeigt werden. So hatten Kinder, die pränataler, passiver Tabakrauchexposition und mütterlichem Rauchen von mehr als 15 Zigaretten pro Tag ausgesetzt waren, ein signifikant gesteigertes Risiko aufgrund einer Bronchiolitis hospitalisiert zu werden (Lanari, Vandini et al. 2015).

Allergien

In einer Studie von 2003 fand sich ein gehäuftes Auftreten asthmatischer Beschwerden bei Patienten mit A1AT-Mangel (Eden, Hammel et al. 2003). Dies unterstreicht Beobachtungen, die schon 1997 implizierten, dass Asthma und Atopie bei Patienten mit A1AT-Mangel gehäuft vorkommen (Eden, Mitchell et al. 1997). In unserer Studie gab ungefähr ein Drittel der Patienten (32,4%) an, Allergiker zu sein. Dies deckt sich mit der Prävalenz allergischer Erkrankungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung mit 28,7% (Langen, Schmitz et al. 2013).

Allergiker in unserer Studienpopulation wurden häufiger mit A1AT substituiert als Nicht-Allergiker ($r=0,31$; $p=0,007$). Dieser Zusammenhang legt die Vermutung nahe, dass diese Personen auch schwerer betroffen waren als Nicht-Substituierte (siehe Indikationen zur Augmentationstherapie). Der Frage folgend, ob eine allergische Erkrankung als Prädiktor für einen überdurchschnittlichen Lungenfunktionsverlust

herangezogen werden könnte, ergab sich diesbezüglich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Allergieanamnese und FEV₁-Verlust. Weiterhin ergab sich in unserer Studie kein Anhaltspunkt, der die Vermutung zulässt, dass das Vorhandensein einer Allergie den Krankheitsverlauf bei A1AT-Mangel überdurchschnittlich stark beeinflusst.

Orale Steroidtherapien

Orale Steroidgaben sind als Form der Eskalationstherapie bei mittelschweren und schweren Exazerbationen einer obstruktiven Lungenerkrankung indiziert. Ihren Nutzen haben sie vor allem bei starker asthmatischer Komponente einer Exazerbation (Stoller, Snider et al. 2005). Aufgrund bekannter Nebenwirkungen, wie etwa Osteopenie und Osteoporose, die bei prolongierter Einnahme von Kortikosteroiden drohen, sollte allerdings von einer Langzeittherapie abgesehen werden. Der Effekt oraler Steroideinnahme, der z.B. zu vermehrten Wirbelkörperfrakturen führt und somit u.a. zu einer Verkleinerung des Lungenvolumens durch Sinterung der Wirbelsäule beiträgt, wird in einer Studie von 1998 gezeigt (McEvoy, Ensrud et al. 1998).

In unserer Studie hatten Raucher mit ≥ 10 PY in den letzten fünf Jahren vor der Befragung signifikant mehr orale Steroidtherapien, als Patienten, die nie geraucht hatten oder deren Konsum bei < 10 PY lag ($p=0,03$).

Es bestand weiterhin eine Korrelation zwischen Sechs-Minuten-Gehstrecke und Häufigkeit der oralen Steroidtherapien ($r=-0,47$, $p=0,004$, $N=36$). Die Gehstrecke war demnach umso kürzer, je häufiger orale Steroidtherapien in den letzten fünf Jahren vor Abfrage erforderlich waren. Die zu vermutende Begründung für diesen Zusammenhang ist, dass die Patienten mit mehr Exazerbationen und folglich schlechterem Gesundheitszustand auch häufiger auf eine orale Steroidtherapie angewiesen waren. Dazu passend bestanden ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen Häufigkeit der oralen Steroidtherapien und höherem CRP-Wert ($r=0,37$, $p=0,01$, $N=44$), sowie höherem Gewichtsverlust pro Jahr ($r=0,3$, $p=0,04$, $N=47$) und schlechterer körperlicher Belastbarkeit ($r=-0,46$, $p=0,001$, $N=47$).

Gehstrecke

Die Sechs-Minuten Gehstrecke zeigte sich in dieser Studie als nicht signifikant mit Lungenfunktionsparametern korreliert.

Die Gehstrecke war bei starken Rauchern deutlich, allerdings nicht signifikant, kürzer als die Gehstrecke von Studienteilnehmern die niemals oder zumindest weniger als 10 PY geraucht hatten. Männer hatten eine signifikant längere Sechs-Minuten-Gehstrecke als Frauen ($p=0,006$).

Antibiotikatherapie

Eine Antibiotikatherapie ist bei Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung meist indiziert, sobald sich im Rahmen einer Exazerbation eine bakterielle Superinfektion einstellt. Laut ATS/ERS sollten Antibiotika bei Patienten mit Hinweisen auf Bronchitis oder Infekte der oberen Atemwege verabreicht werden (Stoller, Snider et al. 2005).

In unserer Studie wurde bei der Mehrheit der Befragten ein- bis zweimal pro Jahr eine Antibiotikatherapie durchgeführt (siehe Abbildung 10). Zum Lungenfunktionsverlauf ergab sich hierbei aber kein statistischer Zusammenhang.

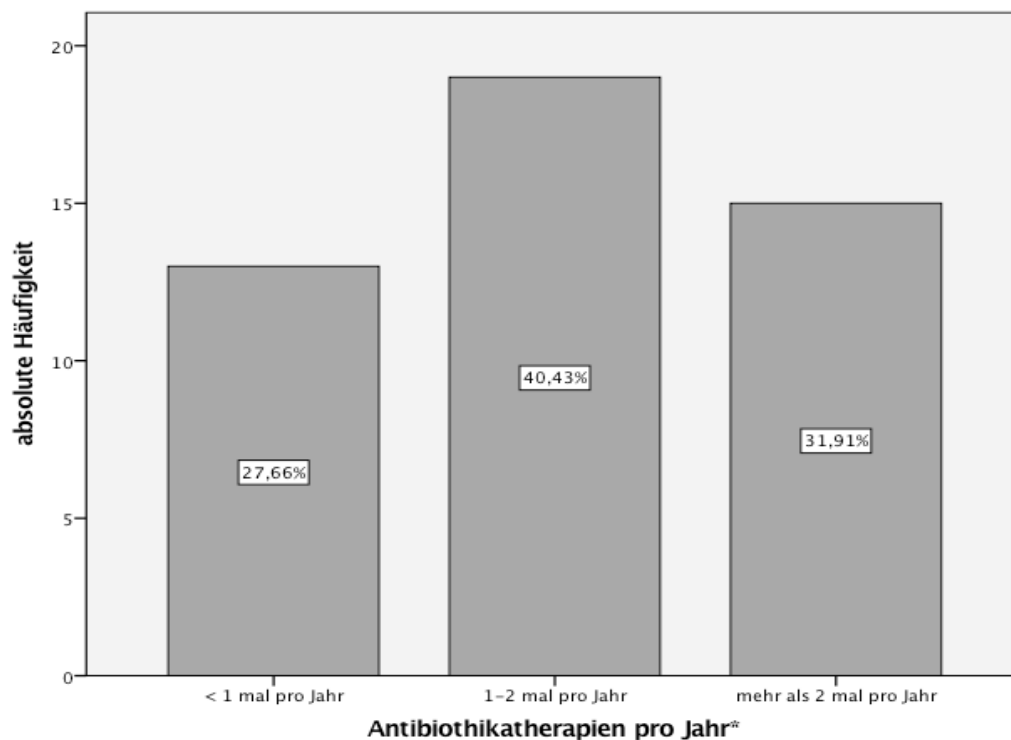
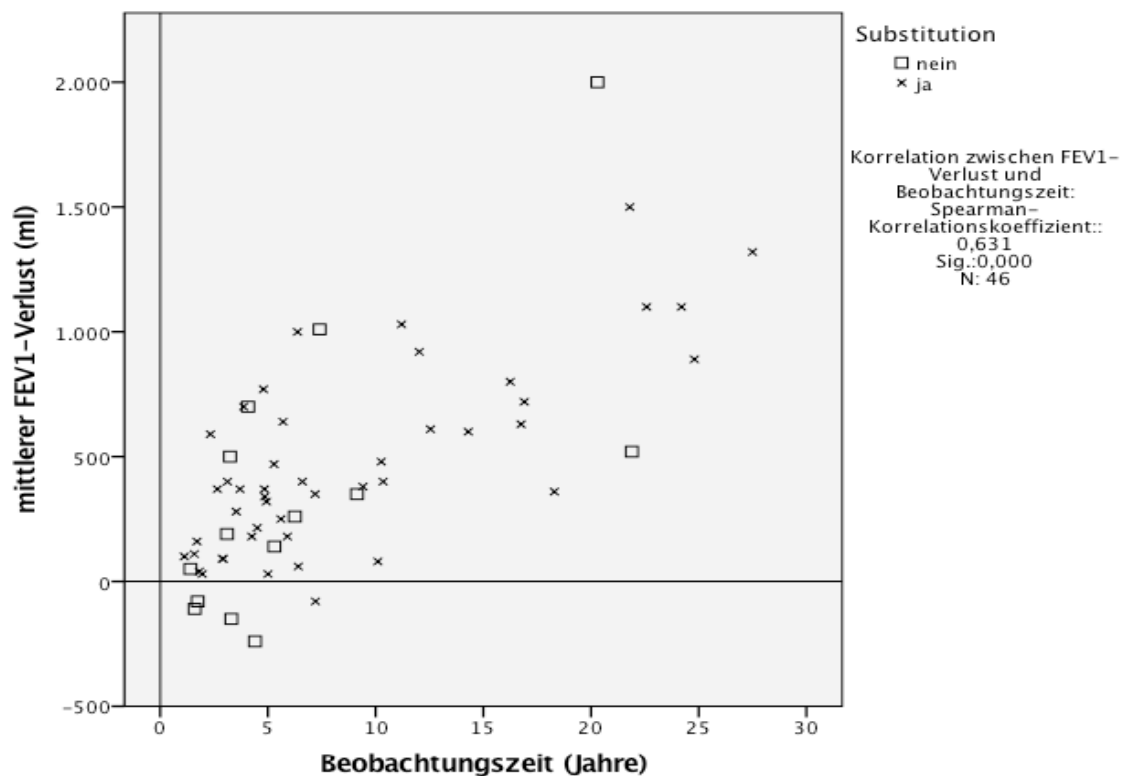


ABBILDUNG 10: HÄUFIGKEIT DER ANTIBIOTIKATHERAPIEN IM GESAMTKOLLEKTIV

Substitutionstherapie (Augmentation)

Es zeigten sich statistisch relevante Unterschiede im Vergleich der Gruppen augmentierter und nicht augmentierter Patienten hinsichtlich der Exazerbationshäufigkeit und der Notwendigkeit von Antibiotikatherapien. Augmentierte Patienten hatten signifikant mehr Exazerbationen ($p=0,006$) in den letzten fünf Jahren vor dem Abfragezeitpunkt. Ferner bestand bei ihnen innerhalb der letzten fünf Jahre auch signifikant häufiger die Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie ($p=0,39$). Die körperliche Belastbarkeit war bei augmentierten Patienten geringer als bei den nicht augmentierten Patienten (Karnofsky-Index bei Substituierten: MW 50; SD 35,75; SE 6,04 vs. Nicht-Substituierte: MW 70; SD 27,08; SE 8,56, $p=0,04$). Patienten unter Substitution zeigten insgesamt einen höheren FEV₁-Verlust als Patienten ohne Substitution (mittlerer FEV₁-Verlust im Beobachtungszeitraum 472 ml bei Substituierten vs. 367 ml bei nicht substituierten Patienten) (siehe Abbildung 11). Der FEV₁-Wert am Ende der Beobachtungszeit war bei Patienten ohne Substitution deutlich höher als in der Vergleichsgruppe ($r=-0,34$; $p=0,007$; $N=60$). Allerdings war der Unterschied in der Kategorie FEV₁-Verlust in den Gruppen Substituiert vs. nicht Substituiert nicht signifikant.



ABILDUNG 11: FEV₁-VERLUST IN DEN GRUPPEN AUGMENTIERTER UND NICHT AUGMENTIERTER PATIENTEN

Exazerbationen und körperliche Belastbarkeit

Exazerbationen sind bei Patienten mit schwerem A1AT-Mangel häufig, da sie eine höhere basale Entzündungsaktivität aufgrund des Mangels an Antiproteasen aufweisen (Hill, Campbell et al. 1999). Je häufiger und je langwieriger Exazerbationen vorkommen, desto mehr führen sie zu einem herabgesetzten Gastransfer in der Lunge (Dowson, Guest et al. 2001, Vijayasaratha and Stockley 2012). Häufige Exazerbationen senken nachweislich die Lebensqualität der Betroffenen (Seemungal, Donaldson et al. 1998) und beeinträchtigen den Gesundheitszustand auf vielen Ebenen. Im Patientenkollektiv erlitten die Teilnehmer im Mittel 2,3 Exazerbationen pro Jahr (SD 1,7; SE 0,24). Die Exazerbationshäufigkeit korrelierte in unserer Studie weder mit dem FEV₁-Verlust oder anderen relevanten Lungenfunktionsparametern, noch mit der CO-Diffusionskapazität. Allerdings ergab sich ein relevanter Zusammenhang zwischen Exazerbationshäufigkeit und dem absoluten FEV₁-Wert am Ende der Beobachtungszeit. Je mehr Exazerbationen pro Jahr ein Patient durchgemacht hatte, desto niedriger war der FEV₁-Wert des Patienten am Ende des Beobachtungszeitraumes (MWUT 0,005). In einer Studie aus dem Jahr 2005 fand sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen FEV₁-Verlust und Exazerbationshäufigkeit. Im Gegensatz zu unseren Daten, ließ sich in jener Studie allerdings ein geringer negativer Zusammenhang zwischen Exazerbationshäufigkeit und CO-Transfer feststellen (Needham and Stockley 2005).

In Abbildung 12 ist der Zusammenhang zwischen verminderter körperlicher Belastbarkeit und häufigen Exazerbationen dargestellt. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Parametern, der verdeutlicht, wie ausgeprägt der Einfluss gehäufte Exazerbationen auf die Aktivität der Betroffenen, sowie ihre Möglichkeit zur Selbstversorgung und somit auf die Unabhängigkeit von pflegerischer Unterstützung sein kann.

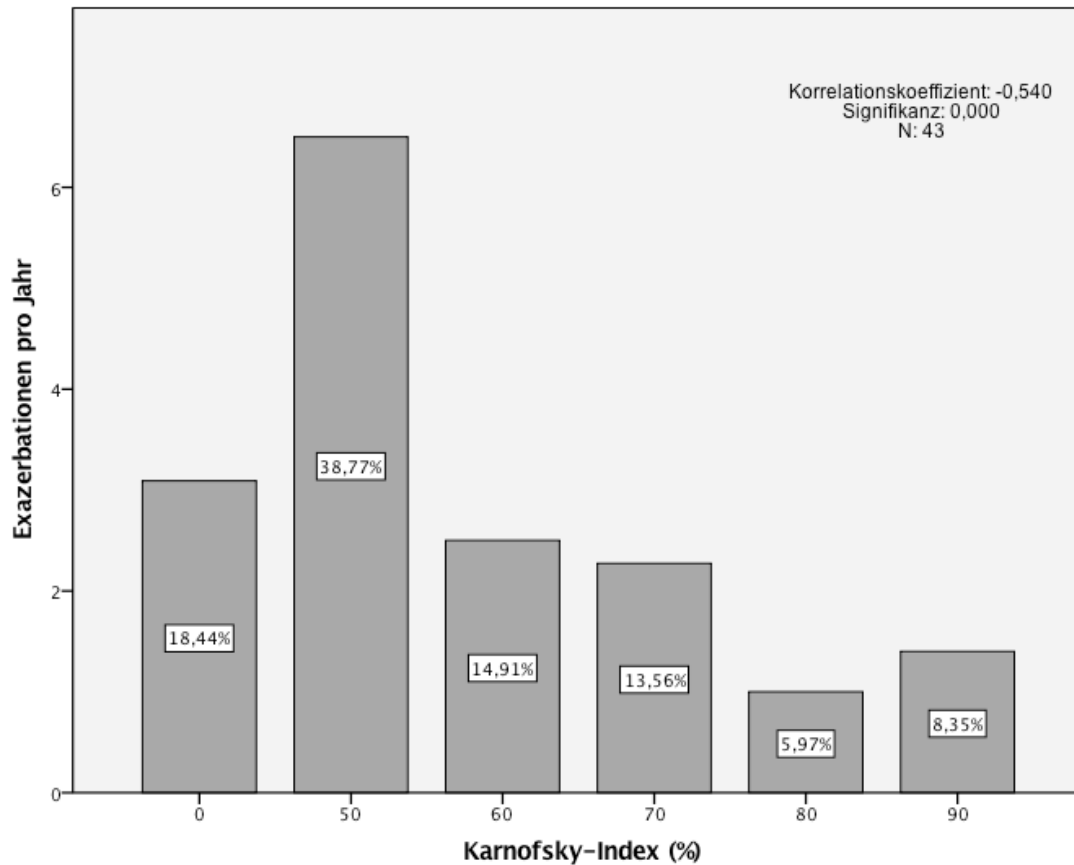


ABBILDUNG 12: VERTEILUNG DER EXAZERBATIONSHÄUFIGKEIT IN ABHÄNGIGKEIT VOM PERFORMANCE INDEX (KARNOFSKY)

Leberwerte

Die Leberwerte sind bei einer Vielzahl der Patienten dieser Studie über die oberen Referenzwerte hinaus erhöht (s. Abbildung 13).

Vor allem die Gamma-GT zeigt stark erhöhte Werte im Studienkollektiv.

Ansonsten ergaben sich in dieser Studie keine Zusammenhänge zwischen den Leberwerten und Lungenfunktionsparametern oder anderen Prädiktoren, insbesondere ließ sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem FEV₁-Verlust darstellen.

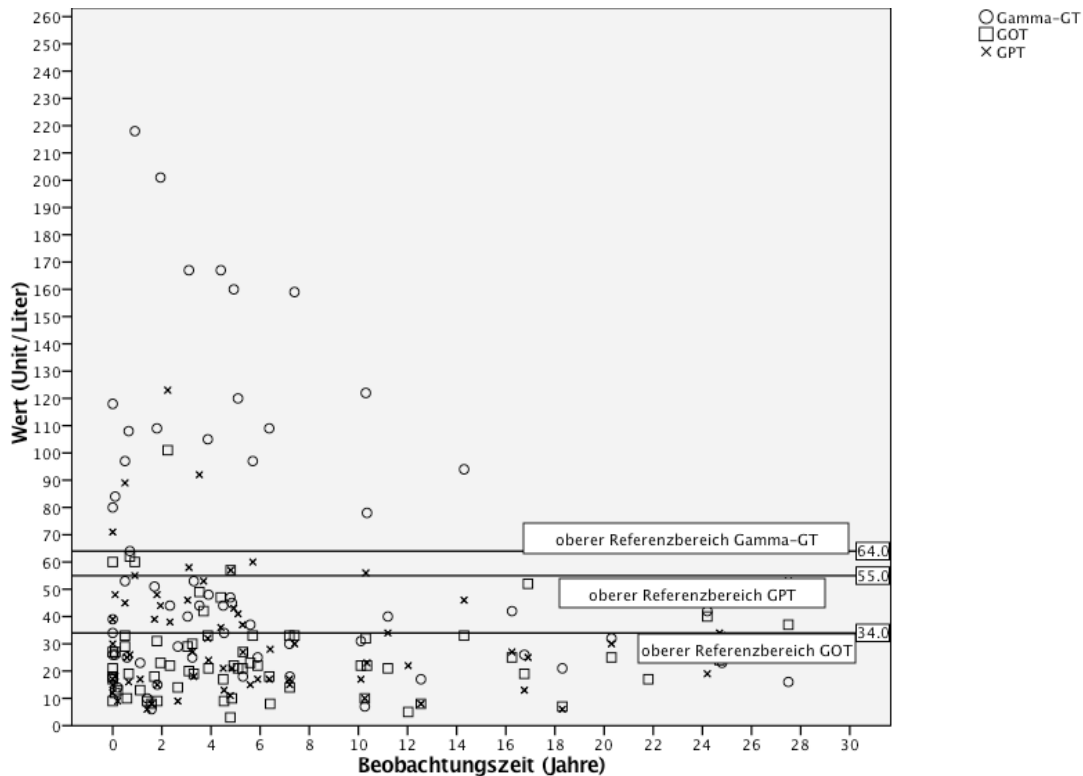


ABBILDUNG 13: VERTEILUNG VON GAMMA-GT (KREISE), GPT (KREUZE) UND GOT (VIERECKE) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LÄNGE DER BEOBACHTUNGSZEIT UND IN BEZUG ZUR JEWEILIGEN OBEREN NORMGRENZE

A1AT-Mangel ist ein häufiger Grund für Lebertransplantationen im Kindesalter. Die Betroffenen leiden an einer chronischen Lebererkrankung (Needham and Stockley 2004). Homozygote A1AT-Mangel-Patienten haben ein achtfach höheres Risiko einer Leberschädigung als gesunde Erwachsene, außerdem haben sie ein erhöhtes Hepatitis-C-Risiko (Eriksson, Carlson et al. 1986, Elzouki and Eriksson 1996).

Die Leberaffektion aufgrund eines A1AT-Mangels kann in jedem Alter klinisch relevant werden. In den meisten Fällen wird sie jedoch in höherem Alter und bei Nierauchern beobachtet (Needham and Stockley 2004). In unserer Studie ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen höherem Alter und erhöhten Leberwerten.

Gewichtsentwicklung

In dieser Studie zeigte der Gewichtsverlust keinen signifikanten Zusammenhang zum Verlauf der Lungenfunktion (FEV₁-Verlust). Es konnte auch kein Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und körperlicher Belastbarkeit nachgewiesen werden.

Todesursachen

Die häufigste Todesursache im Patientenkollektiv war kardiorespiratorisches Versagen (7 von 23 Patienten). Bei weiteren sechs Patienten war die Todesursache unbekannt. Jeweils zwei Patienten verstarben an respiratorischem Versagen und an Sepsis. Weitere Todesursachen, an denen jeweils ein Patient verstarb waren: Status asthmaticus, Hirnabszess, Hirnblutung, Aortendissektion, Multiorganversagen und kardiales Pumpversagen kurz nach Lungentransplantation.

Die durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland beträgt derzeit für Frauen 83 Jahre, für Männer 78 Jahre und für 65-jährige Männer sogar 82 Jahre bzw. für über 65-jährige Frauen 86 Jahre (Wiesbaden 2016). Das durchschnittliche Todesalter im Patientenkollektiv lag mit 58 Jahren (MW 58,57, SD 13,47; SE 2,81) somit deutlich unter der derzeitigen durchschnittlichen Lebenserwartung in Deutschland.

Diskussion

Diskussion der Methoden

Die Studie umfasste insgesamt 81 Patienten, davon waren 23 verstorben und 20 nicht kontaktierbar; insofern verringerte sich die Anzahl der verfügbaren Patientendaten bei einigen Berechnungen. Durch die Exklusion der bereits verstorbenen und nicht auffindbaren Patienten ist eine Verzerrung des wahren Durchschnittsalters möglich. Eine geringere Patientenzahl bedingt in statistischer Hinsicht grundsätzlich immer eine geringere Aussagekraft der Ergebnisse. Bei einer Erkrankung wie dem homozygoten A1AT-Mangel, muss eine geringe Patientenanzahl allerdings relativiert werden, da es sich um eine sehr seltene Erkrankung handelt.

Eine retrospektive Auswertung von Daten hat in mancher Hinsicht Vorteile, wie beispielsweise die relativ kostengünstige, schnelle und einfache Durchführbarkeit. Nachteile hingegen sind Mängel in der Datenqualität und in der Reliabilität. Gründe für diese Mängel sind einerseits der mögliche erinnerungsbedingte Informationsfehler (Recall bias) und andererseits das unter Umständen schon ältere, nicht immer einheitliche, zugrundeliegende bzw. verfügbare Datenmaterial. Es kann zudem zu Datenverzerrungen durch bewusste Fehlinformation kommen. Ist eine befragte Person beispielsweise nicht willens zuzugeben, dass sie raucht und verschweigt diese Tatsache, kommt es zu einem Reporting bias.

Weiterhin können lediglich Hypothesen gebildet werden und es kann nicht unbedingt auf kausale Zusammenhänge geschlossen werden. Dabei muss auch an mögliche Confounder gedacht werden. Ein Confounder ist ein Störfaktor bzw. eine dritte Variable, die ein Prädiktor für die Erkrankung ist, einen Zusammenhang zu exponierten und nicht exponierten Individuen hat und in diesen Gruppen unterschiedlich verteilt ist. Somit wird der Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung beim Confounding verzerrt.

Es ist nicht auszuschließen, dass durch teilweise fehlenden oder zu geringen Response auf Anfragen bei einigen Studienteilnehmern ein sogenannter Nonresponse bias (Selection bias) eine Rolle spielt.

Die telefonische Patientenbefragung ermöglicht einerseits einen direkten Austausch mit Betroffenen und direkte Informationsgewinnung, andererseits birgt sie die Gefahr einer stark subjektiven und tagesformabhängigen Beurteilung. Beispielsweise hängt die Frage nach Infekten in der Kindheit oder im Erwachsenenalter und auch die Frage nach der individuellen körperlichen Belastbarkeit vom persönlichen Erinnerungsvermögen und der subjektiven Inbezugsetzung zur Norm ab.

Durch das Setting des Interviewers und des Kontaktierten ergibt sich weiterhin die Möglichkeit eines Informations-bias. Ein Informations-bias entsteht, "wenn sich durch das Verfahren der Messung, Beobachtung oder Befragung der Untersuchungssubjekte oder -objekte eine Über- oder Unterschätzung der Odds Ratio ergibt" (Kreienbrock L. 1995). Es kann durch den Informations-bias zu einer Fehlklassifikation der Krankheit, sowie auch der Exposition kommen. Die Odds Ratio (auch: Quotenverhältnis; OR) ist ein Maß für den Zusammenhang zwischen einer Exposition und einem bestimmten Ergebnis (Outcome). Die OR repräsentiert die Chance, dass ein Outcome unter einer Exposition auftritt, verglichen zu der Chance, dass dieses Ergebnis ohne die Exposition ebenfalls auftritt. Odds Ratios werden meistens in Fall-Kontroll-Studien verwendet, sind aber auch in anderen Studiendesigns anwendbar (Szumilas 2010).

Die Verzerrung beim sogenannten Interviewer bias (eine Untergruppe des Informations-bias) entsteht durch den Interviewer selbst. Dabei spielt eine subjektive, nicht standardisierte Fragestellung eine tragende Rolle. Dem wurde in unserer Studie dadurch begegnet, dass jeder Patient vom selben Interviewer befragt wurde und die Fragen so standardisiert wie möglich gestellt wurden. Die Auswertung der übrigen Patientendaten wurden ebenfalls von der gleichen Person vorgenommen, um interindividuelle Unterschiede bezüglich der Informationsgewinnung möglichst gering zu halten.

Einige Patienten (N=20) konnten telefonisch nicht erreicht werden. In diesen Fällen wurden die aktuellsten vorliegenden Daten für die Berechnungen verwendet. Bei den Patienten, die sich bereits einer Lungentransplantation unterzogen hatten, wurden die Lungenfunktionsdaten bis kurz vor der Transplantation für die Studie verwendet. Ansonsten wäre eine Verzerrung der Daten aufgrund von überdurchschnittlicher Verbesserung der Lungenfunktion, erfolgt. Trotzdem muss angemerkt werden, dass

in diesen Fällen nicht der tatsächliche, individuelle Verlauf, sondern der Verlauf der Erkrankung ohne Lungentransplantation wiedergegeben wurde. Die Kohorte mit einer Beobachtungszeit von mindestens einem Jahr wurde zur Berechnung gewählt, da Fehler durch eine zu kurze Verlaufsbeobachtung auszuschließen waren. Dies betrifft alle FEV₁-Verlaufparameter (FEV₁-Verlust (z.B. L/Jahr pro ml/Tag etc.)). Somit verkleinerte sich bei dieser Art von Berechnung die zur Verfügung stehende Patientenkohorte auf 61 Patienten.

Diskussion der Ergebnisse

Diagnostik

Es existiert bei der A1AT-Mangel-Erkrankung ein sogenanntes diagnostisches „delay“. Eine konkrete Diagnosestellung erfolgt bei Patienten mit A1AT-Mangel derzeit im Schnitt fünf Jahre nach Beginn erster krankheitstypischer Symptome. Die ersten respiratorischen Symptome (Husten, Dyspnoe etc.) begannen in der von uns untersuchten Studienpopulation durchschnittlich im Alter von 42 Jahren und die Diagnose wurde etwa fünf Jahre nach Symptombeginn gestellt. Zwar wird die Latenz zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung laut einer Studie aus dem Jahr 2005 im zeitlichen Verlauf bereits kürzer (1994: $7,2 \pm 8,3$ Jahre im Vergleich zu 2003: $5,6 \pm 8,5$ Jahre) (Stoller, Sandhaus et al. 2005), sie ist aber dennoch zu lang und erfordert eine kontinuierliche Verbesserung.

In unserer Studie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Zeitspanne zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung. Diesem Ergebnis gegenüber steht eine Studie aus dem Jahr 2015. Frauen wiesen hier eine signifikant längere Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Erstsymptomatik auf (Fahndrich, Herr et al. 2015). Allerdings besteht keine direkte Vergleichbarkeit zwischen den Studien, da unser Studienkollektiv nur aus PIZZ-Genotypen bestand und in die Studie von Fahndrich et. al. auch andere A1AT-Mangel-Genotypen eingingen. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2015, wurde ein diagnostisches „delay“ von sieben Jahren nach Symptomstart festgestellt (Bradi, Audisho et al. 2015).

Es wird deutlich, dass es zwischen den Studien zwar Unterschiede gibt, doch der Konsens einer im Allgemeinen verspäteten Diagnosestellung bleibt.

Ein Großteil der vor Indikationsstellung und Einleitung einer Substitutionstherapie zur Verfügung stehenden Therapieoptionen bei Patienten mit A1AT-Mangel besteht aus präventiven Maßnahmen. Beispielsweise eine strikte Nikotinkarenz, eine gesunde Lebensweise und die Meidung von exazerbationsauslösenden Noxen, spielen eine wichtige Rolle. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung, denn eine solche könnte Patienten mit A1AT-Mangel schon vor Einleitung einer Substitutionstherapie entscheidende Vorteile bringen (Rachelefsky and Hogarth 2008). Die Kenntnis wichtiger Belastungsfaktoren, welche die Progredienz des Lungenfunktionsverlustes fördern, würde wahrscheinlich die Berufswahl, die Wahl des Wohnortes und den Lebensstil vieler betroffener Personen maßgeblich beeinflussen.

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ist ein genetischer Risikofaktor für die COPD, bleibt aber dennoch oft undetektiert. Daher beschäftigte sich eine Studie aus Belgrad mit der Frage, ob ein integrativer Algorithmus für die Detektion eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels bei Patienten mit bereits vor dem 45. Lebensjahr diagnostizierter COPD besser als Detektionsmethode geeignet ist als das konventionelle Screening mittels des Alpha-1-Serumspiegels. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass ein solcher Algorithmus die Detektion von A1AT-Mangel gegenüber der konventionellen Methode nicht verbessert (Beletic, Dudvarski-Ilic et al. 2014).

Laut aktuellen Arbeiten ist es vor allem wichtig, das Bewusstsein und die Kenntnis der medizinischen Fachgemeinschaften, betreffend A1AT-Mangel zu verbessern, um dann effizientere Screeningprogramme etablieren zu können (Chorostowska-Wynimko 2015). Eine gute Schulung ist für in der Basisdiagnostik tätige Ärzte unerlässlich. So auch eine umfassende Aufklärung von potentiell betroffenen Patienten. Die zuverlässige und wenig zeitverzögerte Diagnosestellung des A1AT-Mangels sollte in Zukunft schnell und sicher gewährleistet werden können und somit eine rasche Einleitung adäquater Therapiemaßnahmen möglich sein. Es sollte außerdem bereits in einem frühen Krankheitsstadium evaluiert werden, ob die Kriterien für eine Substitutionstherapie vorliegen (Huber, Schmid-Scherzer et al. 2010).

Um den diagnostischen Algorithmus bei seltenen Erkrankungen, wie dem A1AT-Mangel zu verbessern, sind weitere Studien hinsichtlich potenziell

krankheitsprognostischer Faktoren nötig. Auch der Report von möglicherweise relevanten Einzelfällen, sollte bei seltenen Erkrankungen nicht vernachlässigt werden. Beispielsweise wurde in einer Einzelfallbeschreibung aus dem Jahre 2011 gezeigt, dass eine hohe berufliche Betonstaubexposition in Kombination mit einem A1AT-Mangel und Rauchen eine rasante Verschlechterung der Lungenfunktion herbeiführen kann. Die Progression der Lungenfunktionsverschlechterung verlangsamte sich nach Beendigung der Staub- und Rauchexposition (Zutler, Quinlan et al. 2011). Im geschilderten Einzelfall stellte sich eine Kasuistik dar, die auch gesundheitspolitische Fragen, etwa im Zusammenhang mit einer Berufserkrankung aufwirft. Es bleibt zu eruieren, ob der A1AT-Mangel in Kombination mit verschiedenen anderen Belastungsfaktoren einen signifikant rasanteren Verlauf aufweist.

Bekanntermaßen stellt Rauchen auch für gesunde Individuen einen Risikofaktor für die Entstehung eines Lungenemphysems dar. Durch das Rauchen wird das durch den A1AT-Mangel bereits vorhandene Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen noch verstärkt. Es kommt durch das Rauchen bei beiden Geschlechtern zu einer signifikant früheren respiratorischen Symptomanifestation. Bei Frauen ist allerdings der Unterschied von Nieraucherinnen zu (Ex-)Raucherinnen größer als bei Männern. Die höhere Empfindlichkeit des weiblichen Geschlechts auf Rauchexposition im Vergleich zu Männern (Langhammer, Johnsen et al. 2000) erklärt möglicherweise dieses Ergebnis. Es ist daher besonders wichtig, nach der Diagnosestellung den noch rauchenden A1AT-Mangel-Patienten die absolute Notwendigkeit eines Rauchstopps mit anhaltender Nikotinkarenz nahezu legen. Je höher die Anzahl der Pack Years bei den Patienten unserer Studie war, desto niedriger fiel der erste dokumentierte Tiffeneau-Index aus. Dies kann als Hinweis auf ein bereits fortgeschrittenes Krankheitsstadium (bzw. stärkere Obstruktion) bei der ersten Lungenfunktionsprüfung gewertet werden. Möglicherweise könnte man dieses Ergebnis dahingehend interpretieren, dass Raucher später als Nichtraucher den Arzt aufsuchen und dies mit einem geringeren Gesundheitsbewusstsein dieser Personengruppe begründen. Allerdings gibt es bisher keine Studien, die diese These untermauern.

Infekte

Als Risikofaktor für ein früheres Auftreten einer obstruktiven Ventilationsstörung sind laut einer Studie aus dem Jahr 2006 gehäufte Atemwegsinfekte anzusehen (Mayer, Stoller et al. 2006). Gehäufte respiratorische Infekte führen außerdem zur Progression eines vorhandenen Lungenemphysems. Sie müssen bei vorliegendem A1AT-Mangel daher besonders aggressiv und effektiv behandelt werden (Silverman, Pierce et al. 1989). Eine signifikante Korrelation zwischen Krankheitsprogression und Infekthäufigkeit konnte in unserer Studie allerdings nicht gezeigt werden. Da uns zu den Infekten der einzelnen Patienten nur eingeschränkt schriftliche Daten zur Verfügung standen, war die Frage nach gehäuften Atemwegsinfekten Teil der telefonischen Patientenbefragung.

Allergie

Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem klinischen Vorhandensein einer Allergie und dem Krankheitsverlauf bei A1AT-Mangel. Die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ähnlich hohe Allergieprävalenz in der Studienpopulation (32,4% vs. 28,7%), kann nicht als Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der A1AT-Mangelerkrankung und allergischen Erkrankungen gewertet werden. Eventuell wäre die Darstellung eines solchen Zusammenhangs in einer größeren Population mit einer höheren Prävalenz möglich gewesen. Es ist sinnvoll, in weiterführenden wissenschaftlichen Arbeiten die Frage zu behandeln, ob der mögliche Zusammenhang zwischen Allergie und der Erkrankung an einem A1AT-Mangel ein unabhängiger Prädiktor für den Krankheitsverlauf ist. Möglich ist auch, dass bei Patienten mit A1AT-Mangel ein breiteres Spektrum an Diagnostik zum Einsatz kommt als bei anderen Patienten mit COPD.

FEV₁-Verlust

Der FEV₁-Wert ist seit Jahren der Goldstandard zur Quantifizierung des Lungenemphysems. Der FEV₁-Wert wird allgemein hin als gut reproduzierbar angesehen. In mehreren Studien (Enright, Connett et al. 1995) hatte die Spirometrie, die mit hoher technischer Qualität an verschiedenen Tagen durchgeführt wurde, eine Standardabweichung von ungefähr 100 ml. Dieser Messfehler ist laut ATS/ERS im Vergleich zum jährlichen Abfall des FEV₁ bei lungengesunden Erwachsenen (bis 30 ml) jedoch als groß anzusehen. Auch im Vergleich zu Personen mit A1AT-Mangelerkrankung (durchschnittlich 60 ml) ist dieser Messfehler relevant (Stoller, Snider et al. 2005). Als Surrogatparameter für die pulmonale Obstruktion ist der FEV₁-Wert aufgrund seiner Abhängigkeit von externen Faktoren nicht uneingeschränkt geeignet. Der FEV₁-Wert ist auch abhängig von der Tagesform des Patienten und nicht bedingungslos zur Evaluation des individuellen, pulmonalen Gesundheitsstatus verwendbar (Stoller, Snider et al. 2005, Jones and Agusti 2006). Trotz alledem ist der FEV₁-Wert bisher einer der am besten etablierte Parameter, um die Lungenfunktion quantitativ zu bewerten.

Als Konsequenz auf die Einschränkungen, die mit dem FEV₁-Wert zur Evaluation des Fortschreitens eines Lungenemphysems zusammenhängen, begann die Suche nach sensitiveren und spezifischeren Parametern (Parr and Lara 2017). Schon vor Jahrzehnten wurde vermutet, dass sich der Progress eines Emphysems möglicherweise besser durch wiederholte CT-Messungen der Lungendichte (CT-Densitometrie) beurteilen lässt als durch FEV₁-Messungen. Änderungen der Lungendichte können als ein Zeichen für den emphysematösen Umbau von Lungengewebe gesehen werden (Biernacki, Ryan et al. 1989, Flenley 1990, Stoller, Snider et al. 2005, Parr and Lara 2017). Die CT-Densitometrie zeigt in aktuellen Studien eine Assoziation zu dem weniger sensitiven, aber besser etablierten FEV₁-Wert und hat gleichzeitig eine höhere Sensitivität als Parameter für den Progress des Lungenemphysems (McElvaney, Burdon et al. 2017). Auf Grundlage dieser Erkenntnisse, kann man davon ausgehen, dass die CT-Densitometrie eine Messmethode zur Quantifizierung des Lungenemphysems ist, die in Zukunft eine größere Rolle spielen wird.

Im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich acht Jahren war der mittlere FEV₁-Verlust in der Kohorte mit 451,75 ml überraschend gering (53,8 ml/Jahr gemittelt für beide Geschlechter) (s. Abbildung 6). Dieses Ergebnis kann auf verschiedene Einflussfaktoren zurückgeführt werden. Es gab in der Studienpopulation einige Individuen, die im Verlauf eine FEV₁-Zunahme zeigten. Wenn der erste FEV₁-Wert beispielsweise im Rahmen einer Exazerbation erfasst wurde, kann es so zu einer Verzerrung der Daten gekommen sein. Die Lungenfunktionsparameter der Patienten wurden an unterschiedlichen Geräten und in interindividuell unterschiedlichen Gesundheitszuständen gemessen. So ist beispielsweise nicht immer klar eruierbar, ob die letzte Lungenfunktion im Zeitraum einer Exazerbation stattfand oder der Patient tatsächlich eine schlechtere Lungenfunktion im Krankheitsverlauf hat. Weiterhin wurde bei dieser Berechnung auch nicht zwischen den Geschlechtern und unterschiedlichen Lebensführungsstilen, was beispielsweise das Rauchen angeht, unterschieden. Trotzdem wird deutlich, dass der FEV₁-Verlust in der Studienpopulation einerseits deutlich über dem FEV₁-Verlust der lungengesunden Bevölkerung und andererseits auch über dem FEV₁-Verlust von COPD Patienten (25-30 ml/Jahr) liegt (Vestbo and Lange 2016). Der FEV₁-Verlust war bei Personen, die zum Zeitpunkt der Abfrage noch rauchten, signifikant höher. Die Begründung könnte darin liegen, dass Personen, die auch nach Diagnosestellung eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels, gegen ärztlichen Rat weiter Nikotin konsumieren, eventuell auch schon vor der Diagnose starke Raucher waren und eine geringere Krankheitseinsicht bzw. Compliance zeigten, als Patienten, die mit dem Rauchen aufhörten oder nie geraucht hatten. Aktuell rauchende Personen hatten auch einen deutlich höheren FEV₁-Verlust pro Jahr als Exraucher. Die Aussagekraft dieser Berechnung ist durch die geringe Fallzahl (N=2) der aktuell noch rauchenden Patienten und die unterschiedliche Dauer der Beobachtungszeiten allerdings eingeschränkt. Um dennoch überprüfen zu können, ob ein realer Unterschied im FEV₁-Verlust zwischen den Gruppen besteht, müsste man in einer Studie mit größerer Fallzahl aktuell noch rauchender A1AT-Mangel-Patienten im Vergleich zu Exrauchern mit A1AT-Mangel den FEV₁-Verlust berechnen.

Es zeigt sich eine Tendenz, dass Patienten, die mit einem höheren FEV₁ zu Beobachtungsbeginn starteten, auch einen etwas höheren prozentualen FEV₁-Verlust hatten.

Die Gründe für eine solche Beobachtung können vielfältig sein. Zum einen kann eine längere Verlaufsbeobachtung der Grund sein, zum anderen wäre ein fulminanterer Verlauf zu Beginn der Erkrankung eine mögliche Erklärung. Der Grund für einen fulminanteren Verlauf zu Beginn der Erkrankung könnte beispielsweise eine geringere Krankheitseinsicht bei noch guter Lungenfunktion und wenig Symptomatik sein. Die noch gute Lebensqualität hinsichtlich der Erkrankung in frühen Stadien könnte in diesem Zusammenhang einen Grund für eine geringere Krankheitseinsicht und somit weniger Compliance darstellen. Der daraus eventuell resultierende, verspätete oder nicht eintretende Rauchstopp bei vormals rauchenden Patienten, würde bei dieser Gruppe ebenfalls eine hinreichende Erklärung für einen fulminanteren Krankheitsverlauf zu Beginn liefern. Um diese Erklärungsansätze zu prüfen, wären allerdings weiterführende Studien zum Krankheitsverlauf und zum Verhalten der betroffenen A1AT-Mangel-Patienten notwendig. Ein möglicher Ansatz ist dabei die Evaluation von prädiktiven Faktoren für einen verspäteten bzw. nicht eintretenden Rauchstopp.

In aktuellen wissenschaftlichen Arbeiten wurde gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen kindlicher (Passiv-) Rauchexposition und späterem Rauchverhalten besteht. Beispielsweise entwickelten sich Jugendliche mit nikotinabhängigen, rauchenden Eltern laut einer Studie aus dem Jahr 2014 früher als Altersgenossen ohne entsprechendes elterliches Rauchverhalten zu Rauchern oder experimentierten zumindest früh mit dem Rauchen. Ebenso war ihr Rauchverhalten intensiver und die Dauer des Tabakkonsums länger andauernd (Mays, Gilman et al. 2014). In dieser Studie wurde daraus die Schlussfolgerung gezogen, dass die Exposition gegenüber elterlicher Nikotinabhängigkeit einen relevanten Einflussfaktor auf das Rauchverhalten der Nachfahren darstellt.

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass Kinder von solchen Müttern, welche schon während der Schwangerschaft rauchten, 3,5-mal häufiger ebenfalls zu Rauchern wurden, als Kinder von Müttern, die nicht oder nur unregelmäßig geraucht hatten. Dieser Effekt zeigte sich, obwohl die Mütter sechs Jahre nach der Geburt den Nikotinkonsum eingestellt hatten (De Genna, Goldschmidt et al. 2016). Es erscheint sinnvoll, diese Ansätze in weiteren Studien zu verfolgen und als mögliche Faktoren für erschwerte Nikotinkarenz im Zusammenhang mit A1AT-Mangel zu evaluieren.

Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang von höherer Infekthäufigkeit zu einem relevanten Lungenfunktionsparameter. Aus den Ergebnissen dieser Studie ist somit kein prädiktiver Wert der Infekthäufigkeit bei Patienten mit A1AT-Mangel zu ersehen.

Obwohl sich in unserer Studie kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Lungenfunktionsverlust und Änderung des Körpergewichtes, insbesondere nicht zu einem Gewichtsverlust feststellen ließ, ist die Kombination aus der Ernährungstherapie und körperlichem Training, etwa im Rahmen eines Rehabilitationsprogramms sinnvoll (Bals, Koczulla et al. 2007). Es konnte gezeigt werden, dass eine pulmonale Rehabilitationstherapie in Kombination mit Ausdauer- und Krafttraining, sowohl bei COPD-Patienten mit PIMM-Genotyp (Wildtyp), als auch bei COPD-Patienten mit PIZZ-Genotyp (schwerer A1AT-Mangel) verbessernd auf die körperliche Leistungsfähigkeit wirkt (Jarosch, Gehlert et al. 2016). Eine weitere Studie, welche die Wirksamkeit einer Rehabilitationstherapie weiter untermauern könnte, wurde im Jahr 2014 begonnen. Sie untersucht den Einfluss von körperlicher Ertüchtigung, im engeren Sinne von Physiotherapie auf den Krankheitsverlauf von COPD-Patienten (Beekman, Mesters et al. 2014). Die Ergebnisse dieser Studie sind abzuwarten.

Der FEV₁-Verlust zeigte sich in unserer Studienpopulation unabhängig von den Gruppen augmentierter und nicht augmentierter Patienten progredient. In einer kleinen Gruppe von Patienten zeigte sich im Verlauf sogar eine Verbesserung der FEV₁. Alle Patienten mit Verbesserung des FEV₁ waren Frauen, darunter vier nicht augmentierte Patienten sowie eine augmentierte Patientin. Es ist allerdings anzunehmen, dass dieser Effekt dadurch verursacht ist, dass der erste FEV₁-Wert dieser Studienteilnehmerinnen im Rahmen einer Exazerbation gemessen wurde und somit der Ausgangswert falsch niedrig gemessen wurde.

Außerdem ergibt sich möglicherweise ein beeinflussender Faktor aus den Indikationen für eine Substitutionstherapie. Sie ist derzeit nur für Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium vorgesehen und inkludiert somit von vorneherein Personen mit schlechterem Gesundheitszustand. Für diese Überlegung spricht die Tatsache, dass der FEV₁-Wert am Ende der Beobachtungszeit bei Patienten ohne Substitution signifikant höher war als in der Vergleichsgruppe, diese also eine bessere Lungenfunktion hatten. Außerdem bestand in der Kategorie FEV₁-Verlust in den Gruppen „Substituiert“ vs. „Nicht substituiert“ kein signifikanter

Unterschied im FEV₁-Verlust. Am ehesten ist somit das bei Indikationsstellung zur Substitutionstherapie bereits fortgeschrittene Krankheitsstadium als Grund für den insgesamt schlechteren Gesundheitsstatus der Patienten unter Substitution zu sehen.

Eine weitere, aber weniger wahrscheinliche Möglichkeit der Interpretation wäre, dass die Substitutionstherapie hinsichtlich der Symptomverbesserung insuffizient wirkt oder, dass schwer betroffene Patienten weniger von einer Augmentationstherapie profitieren. Die Effektivität der Augmentationstherapie wird in Fachkreisen deshalb immer wieder kontrovers diskutiert.

Für die Sinnhaftigkeit einer Augmentationstherapie spricht die Feststellung, dass Patienten, die in Ländern ohne Möglichkeit der Substitutionstherapie leben einen stärkeren FEV₁-Verlust im Krankheitsverlauf haben als A1AT-Mangel-Patienten mit Substitutionsmöglichkeit (Seersholm, Wencker et al. 1997, Chapman, Stockley et al. 2009). Die frühe Diagnosestellung und zeitnahe, indikationsgerechte Einleitung einer entsprechenden Augmentationstherapie kann den akzelerierten Verlust von Lungengewebe und den rapiden FEV₁-Verlust verhindern (Wencker, Fuhrmann et al. 2001).

Eine Studie aus dem Jahr 1998 postuliert, dass durch die Augmentationstherapie nicht nur der FEV₁-Verlust gesenkt werden könne, sondern auch die Mortalität reduziert würde. Diese Effekte ließen sich in selbiger Studie vor allem für die Patientengruppe mit einer basalen FEV₁ von 35-49% des Sollwertes belegen (Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group 1998). Erwähnenswert scheint auch ein Studienergebnis, welches besagt, dass durch eine Augmentation die Häufigkeit und die Schwere von Lungeninfektionen verringert wird und daraus eine geringere Mortalität resultiert (Lieberman 2000).

Im Jahr 2009 zeigte die EXACTLE Studie, dass die CT-Densitometrie ein sensitiverer Parameter für die Progression des Lungenemphysems ist als FEV₁, DLCO und KCO (Dirksen, Piitulainen et al. 2009). Die aktuelle Studienlage macht weiterhin deutlich, dass die Substitutionstherapie die Progression des Lungenemphysems, gemessen mittels CT-Densitometrie, bei Personen mit schwerem A1AT-Mangel verlangsamt und dass auch ein später Beginn mit der Substitutionstherapie noch wirkungsvoll und sinnvoll ist (Chapman, Burdon et al. 2015, McElvaney, Burdon et al. 2017). Somit kann die Wirksamkeit der Substitutionstherapie auf Grundlage neuester Messmethoden als bestätigt angesehen werden.

Genetik

Es besteht eine starke Variation der Progression des Lungenfunktionsverlustes bei Patienten, die einen homozygoten Alpha-1-Antitrypsin-Mangel aufweisen. Auch in unserer Studie gab es große inter- und intraindividuelle Unterschiede im Verlauf der Beobachtung. Diese Unterschiede kann man bisher nicht ausreichend erklären. Es wird eine sogenannte „gene-by-smoking interaction“ diskutiert, die das Einwirken sogenannter „Modifier Gene“ auf den Verlauf der Lungenfunktion beschreibt (DeMeo, Campbell et al. 2009).

Die Möglichkeit zwischen unterschiedlichen SERPINA1-Transkripten differenzieren zu können, könnte zu einem besseren Verständnis der Regulation des Gens und somit auch der daraus entstehenden Krankheiten führen (Matamala, Martinez et al. 2015). Dieses tiefere Verständnis könnte ebenfalls eine Chance zu neuen Therapieansätzen beinhalten.

Leber

Eine relevante Beteiligung der Leber ist bei Patienten mit PIZZ-Genotyp A1AT-Mangel häufig. Auch in unserem Studienkollektiv zeigten sich erhöhte Werte für Transaminasen und der Gamma-Glutamyltransferase. Vor allem die Gamma-GT zeigte stark erhöhte Werte. Die Leberenzyme haben einen prognostischen Wert hinsichtlich des Überlebens und sind assoziiert zu einer möglicherweise notwendigen Lebertransplantation (Pferdmenges, Baumann et al. 2013). Natürlich gibt es auch Unterschiede zwischen den verschiedenen Genotypen des A1AT-Mangels (siehe auch Abbildung 1). So zeigen PIZZ-Genotypen in Studien höhere Leberenzymwerte als Individuen mit PIMM-Genotyp (Tanash, Nystedt-Duzakin et al. 2015).

In unserer Studie fiel auf, dass insbesondere bei Patienten mit kürzerem Beobachtungszeitraum, die Leberwerte über den oberen Referenzwert hinaus erhöht waren. Abgesehen von einer zufälligen Konstellation, gibt es einige Erklärungsansätze für diese Beobachtung. Es könnte sich um eine Momentaufnahme in einer Exazerbation mit besonderer Belastung der Leber handeln, die infolge der Erkrankung selbst oder eventuell als Reaktion auf extraordinary Medikamentenzufuhr entstehen könnte. Zahlreiche Medikamente können eine Erhöhung der Leberenzyme verursachen (s. Tabelle 8). Man könnte auch vermuten, dass eine bessere Compliance oder eine gesündere Lebensweise

bei Patienten, die sich regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unterziehen und somit länger monitorbar sind, ein Grund für weniger erhöhte Leberwerte ist.

In den meisten Fällen wird eine relevante Leberaffektion bei A1AT-Patienten im höheren Alter und bei Nierauchern beobachtet (Stoller, Snider et al. 2005).

Substanzen	
Antibiotika	Penicillin
	Ciprofloxacin
	Nitrofurantion
	Ketoconazol und Fluconazol
	Isoniazid
Antiepileptika	Phenytoin
	Carbamazepin
HMG-CoA-Reduktasehemmer	Simva-, Prava-,Lova-,Atorvastatin
NSAR	
Substanzen unter Missbrauch	Kokain,Alkohol, MDMA, Phencyclidine, Klebstoffe, Chloroform, Trichlorethylen

TABELLE 8: BEISPIEL-MEDIKAMENTE, WELCHE EINE ERHÖHUNG DER LEBERENZYME VERURSACHEN KÖNNEN
Quelle: (Pratt and Kaplan 2000)

Zusammenfassung

Durch diese Studie wurden neue potentielle Einflussfaktoren bezüglich des Krankheitsverlaufes bei A1AT-Mangel-Patienten besser charakterisiert und beschrieben. Ergebnisse einiger anderer Studien konnten bestätigt werden und bereits bekannte Risikofaktoren konnten neu eingeordnet werden.

Der FEV₁-Verlust im Patientenkollektiv verhielt sich im Verlauf linear steigend und war bei aktiven Rauchern signifikant höher als bei Personen, die nicht mehr rauchten. Rauchen ist außerdem mit dem frühen Beginn der Krankheitssymptome einer obstruktiven Lungenerkrankung assoziiert. In der Gruppe starker Raucher (≥ 10 PY) gab es signifikant mehr Infekte im Kindesalter als in der Gruppe der weniger starken Raucher (<10 PY). Signifikante Unterschiede der Gruppen zeigten sich auch in Bezug auf Infekte im Erwachsenenalter.

Eine frühkindliche Rauchexposition kann als mitverantwortlich sowohl für die vermehrten Infekte im Kindesalter, als auch für das spätere exzessive Rauchverhalten gesehen werden. Darüber hinaus ergab sich kein statistisch relevanter Zusammenhang von höherer Infekthäufigkeit zu Lungenfunktionsparametern.

Allerdings ließ sich ein positiver Zusammenhang zwischen Rauchexposition und Infekthäufigkeit nachweisen.

Patienten, die angaben, Allergiker zu sein, wurden in unserer Studie häufiger mit A1AT substituiert als Nicht-Allergiker. Augmentierte Patienten litten darüber hinaus deutlich häufiger unter Exazerbationen und es bestand öfter die Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie.

Diese Patientengruppe wies ebenfalls eine geringere körperliche Belastbarkeit auf. Je schlechter die körperliche Belastbarkeit war, desto häufiger hatten die Patienten eine orale Steroidtherapie erhalten. Die Häufigkeit der Steroideinnahmen stand im Zusammenhang mit einer geringeren Sechs-Minuten-Gehstrecke, einem höheren CRP-Wert sowie einem höheren Gewichtsverlust.

Exazerbationen standen weder mit dem FEV₁-Verlust oder anderen relevanten Lungenfunktionsparametern, noch mit der CO-Diffusionskapazität in Zusammenhang. Allerdings ergab sich ein relevantes Ergebnis in Bezug auf die Exazerbationshäufigkeit und auf den FEV₁-Wert am Ende der Beobachtungszeit. Je mehr Exazerbationen pro Jahr ein Patient erlitten hatte, desto niedriger war der

FEV₁-Wert des Patienten am Ende des Beobachtungszeitraumes. Exazerbationen tragen demzufolge offenbar zur schnelleren Krankheitsprogression bei.

Die Leberwerte waren bei den meisten Patienten des Studienkollektivs erhöht. Dies ist ein Hinweis auf eine Leberbeteiligung. Darüber hinaus ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen Leberwerten und Lungenfunktionsparametern oder anderen Prädiktoren. Insbesondere ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zum FEV₁-Verlust darstellen.

Die häufigste Todesursache im Patientenkollektiv war kardiorespiratorisches Versagen. Durchschnittlich lag das Todesalter im Patientenkollektiv mit 58 Jahren deutlich unter der derzeitigen durchschnittlichen Lebenserwartung eines in Deutschland lebenden Menschen.

Lebenslauf

Johanna Becker

Geboren am 30.10.1989 in Bottrop

Schulbildung:

- 1996-2009 an der Freien Waldorfschule Gladbeck e.V. mit Abschluss: Abitur

Studium:

- Oktober 2009 bis Mai 2010
Naturwissenschaftlich orientiertes Vorbereitungsjahr auf das Studium der Humanmedizin in Budapest mit erfolgreichem Abschluss.
- September 2010 bis Juli 2012
Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität Budapest.
Erfolgreicher Abschluss nach vier Semestern: Physikum.
- Januar 2013 bis Juli 2013
Arbeit als studentische OP-Hilfe im Marienhospital Bottrop.
- Februar 2013 bis September 2013.
Arbeit als studentische OP-Hilfe im Evangelischen Krankenhaus Oberhausen.
- 01.10.2013 Fortsetzung des Medizinstudiums im klinischen Studienabschnitt an der Technischen Universität München.
- Oktober 2016 zweites Staatsexamen des Medizinstudiums erfolgreich absolviert.
- Abschluss des Medizinstudiums mit drittem Staatsexamen: Dezember 2017.

Beruf:

- Seit Februar 2018 Ärztin in Weiterbildung im Fachbereich Anästhesiologie und Intensivmedizin im Klinikum Aschaffenburg-Alzenau.

Quellenangaben

(1998). "Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group." Am J Respir Crit Care Med **158**(1): 49-59.

Abboud, R. T., G. T. Ford and K. R. Chapman (2001). "Alpha1-antitrypsin deficiency: a position statement of the Canadian Thoracic Society." Can Respir J **8**(2): 81-88.

Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group, p. b. M. D. S., A. F. Barker, R. G. Crystal, R. A. Robbins, J. M. Stocks, J. K. Stoller, and M. C. Wu (1998). "Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group." Am J Respir Crit Care Med **158**(1): 49-59.

Andreas, S., A. Batra, J. Behr, H. Berck, J. F. Chenot, A. Gillissen, T. Hering, F. Herth, R. Meierjürgen, S. Mühlig, D. Nowak, M. Pfeifer, T. Raupach, K. Schultz, H. Sitter and H. Worth (2008). "Tabakentwöhnung bei COPD - S3 Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin." Pneumologie **62**(05): 255-272.

Bals, R., R. Koczulla, V. Kotke, J. Andress, K. Blackert and C. Vogelmeier (2007). "Identification of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency by a targeted screening program." Respir Med **101**(8): 1708-1714.

Beekman, E., I. Mesters, E. J. Hendriks, J. W. Muris, G. Wesseling, S. M. Evers, G. M. Asijee, A. Fastenau, H. N. Hoffenkamp, R. Gosselink, O. C. van Schayck and R. A. de Bie (2014). "Exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving physical therapy: a cohort-nested randomised controlled trial." BMC Pulm Med **14**: 71.

Beletic, A., A. Dudvarski-Ilic, B. Milenkovic, L. Nagorni-Obradovic, M. Ljujic, V. Djordjevic, D. Mirkovic, D. Radojkovic and N. Majkic-Singh (2014). "Is an integrative laboratory algorithm more effective in detecting alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with premature chronic obstructive pulmonary disease than AAT concentration based screening approach?" Biochem Med (Zagreb) **24**(2): 293-298.

Biedermann, A. and T. Köhnlein (2006). "Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – eine versteckte Ursache der COPD: Überblick über Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie." Dtsch Arztebl International **103**(26): A-1828.

Biernacki, W., M. Ryan and W. MacNee (1989). "Can the quantitative CT scan detect progression of emphysema? [abstract]." Am Rev Respir Dis **131**: A120.

Blanco, I., P. Bueno, I. Diego, S. Perez-Holanda, F. Casas-Maldonado, C. Esquinas and M. Miravittles (2017). "Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update." Int J Chron Obstruct Pulmon Dis **12**: 561-569.

Blanco, I., F. J. de Serres, E. Fernandez-Bustillo, B. Lara and M. Miravittles (2006). "Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of α -1-antitrypsin deficiency in European countries." European Respiratory Journal **27**(1): 77-84.

Bornhorst, J. A., D. N. Greene, E. R. Ashwood and D. G. Grenache (2013). " α 1-Antitrypsin phenotypes and associated serum protein concentrations in a large clinical population." CHEST Journal **143**(4): 1000-1008.

Bradi, A. C., N. Audisho, D. K. Casey and K. R. Chapman (2015). "Alpha-1 antitrypsin deficiency in Canada: regional disparities in diagnosis and management." Copd **12 Suppl 1**: 15-21.

Brantly, M. L., J. T. Wittes, C. F. Vogelmeier, R. C. Hubbard, G. A. Fells and R. G. Crystal (1991). "Use of a Highly Purified α 1-Antitrypsin Standard to Establish Ranges for the Common Normal and Deficient α 1-Antitrypsin Phenotypes." Chest **100**(3): 703-708.

Brebner, J. A. and R. A. Stockley (2013). "Recent advances in alpha-1-antitrypsin deficiency-related lung disease." Expert Rev Respir Med **7**(3): 213-229; .

Brutsche, M. H., S. H. Downs, C. Schindler, M. W. Gerbase, J. Schwartz, M. Frey, E. W. Russi, U. Ackermann-Liebrich and P. Leuenberger (2006). "Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study." Thorax **61**(8): 671-677.

Buist, A. S., B. Burrows, A. Cohen, R. G. Crystal, R. J. Fallat, J. E. Gadek and G. M. Iurino (1989). "Guidelines For The Approach To The Patient With Severe Hereditary Alpha-1-Antitrypsin Deficiency." American Review of Respiratory Disease **140**(5): 1494-1497.

Chapman, K. R., J. G. Burdon, E. Piitulainen, R. A. Sandhaus, N. Seersholm, J. M. Stocks, B. C. Stoel, L. Huang, Z. Yao, J. M. Edelman and N. G. McElvaney (2015). "Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet **386**(9991): 360-368.

Chapman, K. R., J. G. Burdon, E. Piitulainen, R. A. Sandhaus, N. Seersholm, J. M. Stocks, B. C. Stoel, L. Huang, Z. Yao, J. M. Edelman, N. G. McElvaney and R. T. S. Group (2015). "Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet **386**(9991): 360-368.

Chapman, K. R., R. A. Stockley, C. Dawkins, M. M. Wilkes and R. J. Navickis (2009). "Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis." COPD **6**(3): 177-184.

Chorostowska-Wynimko, J. (2015). "Targeted screening programmes in COPD: how to identify individuals with alpha1-antitrypsin deficiency." Eur Respir Rev **24**(135): 40-45.

Churg, A., J. Dai, K. Zay, A. Karsan, R. Hendricks, C. Yee, R. Martin, R. MacKenzie, C. Xie, L. Zhang, S. Shapiro and J. L. Wright (2001). "Alpha-1-antitrypsin and a broad spectrum metalloprotease inhibitor, RS113456, have similar acute anti-inflammatory effects." Lab Invest **81**(8): 1119-1131.

Churg, A., S. Zhou and J. L. Wright (2012). "Series "matrix metalloproteinases in lung health and disease": Matrix metalloproteinases in COPD." Eur Respir J **39**(1): 197-209.

Consortium, A. (2004). "European Commission: Tobacco or health in the European Union—past, present and future." Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

Cox, D. W. (1978). "Genetic variation of alpha 1-antitrypsin." Am J Hum Genet **30**(6): 660-662.

Cox, D. W., A. M. Johnson and M. K. Fagerhol (1980). "Report of Nomenclature Meeting for alpha 1-antitrypsin, INSERM, Rouen/Bois-Guillaume-1978." Hum Genet **53**(3): 429-433.

Criece, C. P., X. Baur, D. Berdel, D. Bosch, M. Gappa, P. Haidl, K. Husemann, R. A. Jorres, H. J. Kabitz, P. Kardos, D. Kohler, H. Magnussen, R. Merget, H. Mitfessel, D. Nowak, U. Ochmann, W. Schurmann, H. J. Smith, S. Sorichter, T. Voshaar and H. Worth (2015). "Leitlinie zur Spirometrie

Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie[Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]." Pneumologie **69**(3): 147-164.

Crystal, R. G. (1990). "Alpha 1-antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. Genetic basis and strategies for therapy." Journal of Clinical Investigation **85**(5): 1343.

CTS., C. T. S. (1992). "Current status of alpha-1-antitrypsin replacement therapy: recommendations for the management of patients with severe hereditary deficiency. Ad Hoc Committee on Alpha-1-Antitrypsin Replacement Therapy of the Standards Committee, Canadian Thoracic Society." Cmaj **146**(6): 841-844.

Daemen, M. A., V. H. Heemskerk, C. van't Veer, G. Denecker, T. G. Wolfs, P. Vandenabeele and W. A. Buurman (2000). "Functional protection by acute phase proteins alpha(1)-acid glycoprotein and alpha(1)-antitrypsin against ischemia/reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation." Circulation **102**(12): 1420-1426.

Dawkins, P. A., C. L. Dawkins, A. M. Wood, P. G. Nightingale, J. A. Stockley and R. A. Stockley (2009). "Rate of progression of lung function impairment in alpha1-antitrypsin deficiency." Eur Respir J **33**(6): 1338-1344.

De Genna, N. M., L. Goldschmidt, N. L. Day and M. D. Cornelius (2016). "Prenatal and Postnatal Maternal Trajectories of Cigarette Use Predict Adolescent Cigarette Use." Nicotine Tob Res **18**(5): 988-992.

de Serres, F. and I. Blanco (2014). "Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease." J Intern Med.

de Seynes, C., C. Ged, H. de Verneuil, N. Chollet, M. Balduyck and C. Raheison (2017). "Identification of a novel alpha1-antitrypsin variant." Respir Med Case Rep **20**: 64-67.

DeMeo, D. L., E. J. Campbell, M. L. Brantly, A. F. Barker, E. Eden, N. G. McElvaney, S. I. Rennard, J. M. Stocks, J. K. Stoller, C. Strange, G. Turino, R. A. Sandhaus and E. K. Silverman (2009). "Heritability of lung function in severe alpha-1 antitrypsin deficiency." Hum Hered **67**(1): 38-45.

DeMeo, D. L. and E. K. Silverman (2004). " α 1-Antitrypsin deficiency · 2: Genetic aspects of α 1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk." Thorax **59**(3): 259-264.

Dirksen, A., E. Piitulainen, D. G. Parr, C. Deng, M. Wencker, S. B. Shaker and R. A. Stockley (2009). "Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency." Eur Respir J **33**(6): 1345-1353.

Doll, R., R. Peto, J. Boreham and I. Sutherland (2004). "Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors." Bmj **328**(7455): 1519.

Dowson, L. J., P. J. Guest and R. A. Stockley (2001). "Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline." Am J Respir Crit Care Med **164**(10 Pt 1): 1805-1809.

Eden, E., J. Hammel, F. N. Rouhani, M. L. Brantly, A. F. Barker, A. S. Buist, R. J. Fallat, J. K. Stoller, R. G. Crystal and G. M. Turino (2003). "Asthma features in severe alpha1-antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry." Chest **123**(3): 765-771.

Eden, E., D. Mitchell, B. Mehlman, H. Khouli, M. Nejat, M. H. Grieco and G. M. Turino (1997). "Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency." Am J Respir Crit Care Med **156**(1): 68-74.

Edmonds, B. K., J. A. Hodge and R. L. Rietschel (1991). "Alpha1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: Case report and review of the literature." Pediatric dermatology **8**(4): 296-299.

Ehlers, M. R. (2014). "Immune-modulating effects of alpha-1 antitrypsin." Biol Chem **395**(10): 1187-1193.

Eid, M., M. Gollwitzer and M. Schmitt (2010). Statistik und Forschungsmethoden.

Elzouki, A.-N. and S. Eriksson (1996). "Risk of hepatobiliary disease in adults with severe [alpha] 1-antitrypsin deficiency (PiZZ): is chronic viral hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma?" European journal of gastroenterology & hepatology **8**(10): 989-994.

Enright, P. L., J. E. Connett, R. E. Kanner, L. R. Johnson and W. W. Lee (1995). "Spirometry in the Lung Health Study: II. Determinants of short-term intraindividual variability." Am J Respir Crit Care Med **151**(2 Pt 1): 406-411.

Eriksson, S. Alpha-1-antitrypsin deficiency: natural course and therapeutic strategies, Dordrecht; London; Kluwer Academic; 1999.

Eriksson, S., J. Carlson and R. Velez (1986). "Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha1-antitrypsin deficiency." New England journal of medicine **314**(12): 736-739.

Eriksson, S. and C.-B. Laurell (1963). "A new abnormal serum globulin al-antitrypsin." Acta Chem Scand A **17**: 150-153.

Fagerhol, M. K. and C. B. Laurell (1967). "The polymorphism of "prealbumins" and alpha-1-antitrypsin in human sera." Clin Chim Acta **16**(2): 199-203.

Fagerhol, M. K. and C. B. Laurell (1970). "The Pi system-inherited variants of serum alpha 1-antitrypsin." Prog Med Genet **7**: 96-111.

Fähndrich, S., N. Bernhard, P. M. Lepper and R. Bals (2016). "Genetische Prädisposition für die COPD Alpha-1-Antitrypsin-Mangel rechtzeitig erkennen und behandeln." PneumoNews **2/2016**: 53-56.

Fahndrich, S., C. Herr, T. Greulich, M. Seibert, P. M. Lepper, N. Bernhard, C. Lutzow, C. Vogelmeier and R. Bals (2015). "Sex differences in alpha-1-antitrypsin deficiency lung disease-analysis from the German registry." Copd **12 Suppl 1**: 58-62.

Flenley, D. C. (1990). "Diagnosis and follow-up of emphysema." The European respiratory journal. Supplement **9**: 5s-8s.

framinghamheartstudy.org Framingham Heart Study.

Gibson, G. J., R. Loddenkemper, Y. Sibille and B. Lundback (2013). The European lung white book: respiratory health and disease in Europe, European Respiratory Society.

Goldstein, S. and P. Reddy (2012). "Tolerance without toxicity? alpha1-antitrypsin as a novel alternative to immunosuppression." Expert Rev Clin Immunol **8**(5): 397-399.

Greulich, T. and C. F. Vogelmeier (2016). "Alpha-1-antitrypsin deficiency: increasing awareness and improving diagnosis." Ther Adv Respir Dis **10**(1): 72-84.

Harris, C. C., A. Primack and M. H. Cohen (1974). "Elevated alpha1-antitrypsin serum levels in lung cancer patients." Cancer **34**(2): 280-281.

Hartert, M., m. Senbaklavaci, B. Gohrbandt, B. M. Fischer, R. Buhl and C.-F. Vahl (2014). "Lung Transplantation." Dtsch Arztebl International **111**(7): 107-116.

Hill, A. T., E. J. Campbell, D. L. Bayley, S. L. Hill and R. A. Stockley (1999). "Evidence for excessive bronchial inflammation during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZ)." Am J Respir Crit Care Med **160**(6): 1968-1975.

Huber, F., K. Schmid-Scherzer, F. Wantke, S. Frantal and M. Kneussl (2010). "Alpha1-antitrypsin deficiency in Austria: analysis of the Austrian Alpha1-international-registry database." Wiener klinische Wochenschrift **122**(13): 390-396.

Hunt, J. M. and R. Tudor (2012). "Alpha 1 anti-trypsin: one protein, many functions." Curr Mol Med **12**(7): 827-835.

Hutchison, D. (1998). "α 1-Antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z." Respiratory medicine **92**(3): 367-377.

James K. Stoller, M. D., M.S., Co-Chair Gordon L. Snider, M.D., Co-Chair Mark L. Brantly, M.D., M. D. Robert J. Fallat, M. D. Robert A. Stockley, D.Sc, M. D. Gerard M. Turino, Co-Chair Nikolas Konietzko, M.D., Co-Chair Asger Dirksen, M.D., M. D. Edward Eden, M. D. M. L. Robert J. Fallat, M.D. Jan Stolk, M.D. Charlie Strange, M.D., M. D. Sten Eriksson, Ph.D., Chair Albert Propst, M.D., M. D. Tomas Sveger, Ph.D. Jeffrey Teckman, M.D, M. D. Henry J. Silverman, M.A., Co-Chair, P. D. Evan DeRenzo, Co-Chair, P. D. S. E. E. Frederick J. de Serres, J.D. Robert J. Fallat, M.D., P. D. R. R. S. C. Daniel Mullins, Ph.D. Tomas Sveger, M.D., Ph.D. Robert Wachbroit, Ph.D. John W. Walsh, M. D. M. Y. Benjamin S. Wilfond, Ph.D., D. D. S. Karen Flynn, E. A. E. Alligood and A. f. t. t. A.-A. D. T. F. o. t. C. P. Assembly. (2003). "American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency." Am J Respir Crit Care Med **168**(7): 818-900.

Janciauskiene, S., S. Larsson, P. Larsson, R. Virtala, L. Jansson and T. Stevens (2004). "Inhibition of lipopolysaccharide-mediated human monocyte activation, in vitro, by alpha1-antitrypsin." Biochem Biophys Res Commun **321**(3): 592-600.

Janciauskiene, S. M., I. M. Nita and T. Stevens (2007). "Alpha1-antitrypsin, old dog, new tricks. Alpha1-antitrypsin exerts in vitro anti-inflammatory activity in human monocytes by elevating cAMP." J Biol Chem **282**(12): 8573-8582.

Jarosch, I., S. Gehlert, D. Jacko, R. Koczulla, M. Wencker, T. Welte, W. Bloch, S. Janciauskiene and K. Kenn (2016). "Pneumologische Rehabilitation bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: Einfluss der Substitutionstherapie." Pneumologie **70**(S 01): V94.

Jones, P. W. and A. G. N. Agusti (2006). "Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease." European Respiratory Journal **27**(4): 822-832.

Kerstjens, H. A., B. Rijcken, J. P. Schouten and D. S. Postma (1997). "Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies." Thorax **52**(9): 820-827.

Koczulla, R., N. Bittkowski, J. Andress, T. Greulich, S. Schroth, V. Kotke, C. Vogelmeier and R. Bals (2008). "[The German registry of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency--a source for research on patient care]." Pneumologie **62**(11): 655-658.

Kohansal, R., P. Martinez-Camblor, A. Agustí, A. S. Buist, D. M. Mannino and J. B. Soriano (2009). "The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **180**(1): 3-10.

Kohnlein, T., K. Schmidt-Scherzer, T. Greulich and R. Bals (2014). "[Expert statement for augmentation therapy in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency]." Pneumologie **68**(7): 492-495.

Köhnlein, T. and T. Welte (2008). "Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment." The American Journal of Medicine **121**(1): 3-9.

Koulmanda, M., M. Bhasin, Z. Fan, D. Hanidziar, N. Goel, P. Putheti, B. Movahedi, T. A. Libermann and T. B. Strom (2012). "Alpha 1-antitrypsin reduces inflammation and enhances mouse pancreatic islet transplant survival." Proc Natl Acad Sci U S A **109**(38): 15443-15448.

Kreienbrock L., S. S. (1995). "Epidemiologische Methoden. ." Gustav Fischer Verlag Stuttgart; Jena; New York 1995: 150.

Lanari, M., S. Vandini, F. Adorni, F. Prinelli, S. Di Santo, M. Silvestri and M. Musicco (2015). "Prenatal tobacco smoke exposure increases hospitalizations for bronchiolitis in infants." Respir Res **16**: 152.

Langen, U., R. Schmitz and H. Steppuhn (2013). "Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland." Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz **56**(5): 698-706.

Langhammer, A., R. Johnsen, J. Holmen, A. Gulsvik and L. Bjermer (2000). "Cigarette smoking gives more respiratory symptoms among women than among men The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT)." Journal of Epidemiology and Community Health **54**(12): 917-922.

- Larsson, C. (1978). "Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, Pi Z." Acta medica scandinavica **204**(1-6): 345-351.
- Lewis, E. C., M. Mizrahi, M. Toledano, N. Defelice, J. L. Wright, A. Churg, L. Shapiro and C. A. Dinarello (2008). "alpha1-Antitrypsin monotherapy induces immune tolerance during islet allograft transplantation in mice." Proc Natl Acad Sci U S A **105**(42): 16236-16241.
- Lewis, E. C., L. Shapiro, O. J. Bowers and C. A. Dinarello (2005). "Alpha1-antitrypsin monotherapy prolongs islet allograft survival in mice." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(34): 12153-12158.
- Li, Y., M. J. Krowka, Y. Qi, J. A. Katzmann, Y. Song, Y. Li, S. J. Mandrekar and P. Yang (2011). "Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, serum alpha 1-antitrypsin concentration, and non-small cell lung cancer survival." J Thorac Oncol **6**(2): 291-295.
- Lieberman, J. (2000). "Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data." Chest **118**(5): 1480-1485.
- Lisowska-Myjak, B., G. Sygitowicz, B. Wolf and J. Pachecka (2001). "Serum alpha-1-antitrypsin concentration during normal and diabetic pregnancy." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **99**(1): 53-56.
- Lyon, M. J. (2010). "Metabolic panniculitis: alpha-1 antitrypsin deficiency panniculitis and pancreatic panniculitis." Dermatol Ther **23**(4): 368-374.
- Matamala, N., M. T. Martinez, B. Lara, L. Perez, I. Vazquez, A. Jimenez, M. Barquin, I. Ferrarotti, I. Blanco, S. Janciauskiene and B. Martinez-Delgado (2015). "Alternative transcripts of the SERPINA1 gene in alpha-1 antitrypsin deficiency." J Transl Med **13**: 211.
- Mayer, A. S., J. K. Stoller, S. Vedal, A. J. Ruttenber, M. Strand, R. A. Sandhaus and L. S. Newman (2006). "Risk factors for symptom onset in Pi*Z alpha-1 antitrypsin deficiency." Int J Chron Obstruct Pulmon Dis **1**(4): 485-492.
- Mays, D., S. E. Gilman, R. Rende, G. Luta, K. P. Tercyak and R. S. Niaura (2014). "Parental smoking exposure and adolescent smoking trajectories." Pediatrics **133**(6): 983-991.
- McElvaney, N. G., J. Burdon, M. Holmes, A. Glanville, P. A. Wark, P. J. Thompson, P. Hernandez, J. Chlumsky, H. Teschler, J. H. Ficker, N. Seersholm, A. Altraja, R. Makitaro, J. Chorostowska-Wynimko, M. Sanak, P. I. Stoicescu, E. Piitulainen, O. Vit, M. Wencker, M. A. Tortorici, M. Fries, J. M. Edelman and K. R. Chapman (2017). "Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE)." Lancet Respir Med **5**(1): 51-60.

McElvaney, N. G., J. K. Stoller, A. S. Buist, U. B. Prakash, M. L. Brantly, M. D. Schluchter and R. D. Crystal (1997). "Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group." Chest **111**(2): 394-403.

McEvoy, C. E., K. E. Ensrud, E. Bender, H. K. Genant, W. Yu, J. M. Griffith and D. E. Niewoehner (1998). "Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease." Am J Respir Crit Care Med **157**(3 Pt 1): 704-709.

McLean, C., C. M. Greene and N. G. McElvaney (2009). "Gene targeted therapeutics for liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency." Biologics **3**: 63-75.

Mota, A., A. Sahebghadam Lotfi, A. R. Jamshidi and S. Najavand (2014). "Alpha 1-antitrypsin activity is markedly decreased in Wegener's granulomatosis." Rheumatol Int **34**(4): 553-558.

Mullins, C. D., J. Wang and J. K. Stoller (2003). "Major components of the direct medical costs of alpha1-antitrypsin deficiency." Chest **124**(3): 826-831.

Needham, M. and R. Stockley (2004). " α (1)-Antitrypsin deficiency • 3: Clinical manifestations and natural history." Thorax **59**(5): 441-445.

Needham, M. and R. A. Stockley (2005). "Exacerbations in {alpha}1-antitrypsin deficiency." Eur Respir J **25**(6): 992-1000.

Nita, I., C. Hollander, U. Westin and S. M. Janciauskiene (2005). "Prolastin, a pharmaceutical preparation of purified human alpha1-antitrypsin, blocks endotoxin-mediated cytokine release." Respir Res **6**: 12.

Nita, I. M., D. Serapinas and S. M. Janciauskiene (2007). "alpha1-Antitrypsin regulates CD14 expression and soluble CD14 levels in human monocytes in vitro." Int J Biochem Cell Biol **39**(6): 1165-1176.

Orens, J. B., M. Estenne, S. Arcasoy, J. V. Conte, P. Corris, J. J. Egan, T. Egan, S. Keshavjee, C. Knoop, R. Kotloff, F. J. Martinez, S. Nathan, S. Palmer, A. Patterson, L. Singer, G. Snell, S. Studer, J. L. Vachery and A. R. Glanville "International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation." The Journal of Heart and Lung Transplantation **25**(7): 745-755.

Pan, S., L. Huang, J. McPherson, D. Muzny, F. Rouhani, M. Brantly, R. Gibbs and R. N. Sifers (2009). "Single nucleotide polymorphism-mediated translational suppression of endoplasmic reticulum mannosidase I modifies the onset of end-stage liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency." Hepatology **50**(1): 275-281.

- Papaoiannou, A. I., S. Loukides, K. I. Gourgoulianis and K. Kostikas (2009). "Global assessment of the COPD patient: Time to look beyond FEV₁?" Respiratory Medicine **103**(5): 650-660.
- Parr, D. G. and B. Lara (2017). "Clinical utility of alpha-1 proteinase inhibitor in the management of adult patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency: a review of the current literature." Drug Design, Development and Therapy **11**: 2149-2162.
- Pelt, W. v., G. J. Borsboom, B. Rijcken, J. P. Schouten, B. C. v. Zomeren and P. H. Quanjer (1994). "Discrepancies between longitudinal and cross-sectional change in ventilatory function in 12 years of follow-up." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **149**(5): 1218-1226.
- Perez-Holanda, S., I. Blanco, M. Menendez and L. Rodrigo (2014). "Serum concentration of alpha-1 antitrypsin is significantly higher in colorectal cancer patients than in healthy controls." BMC Cancer **14**: 355.
- Pferdmenges, D. C., U. Baumann, A. Muller-Heine, T. Framke and E. D. Pfister (2013). "Prognostic marker for liver disease due to alpha1-antitrypsin deficiency." Klin Padiatr **225**(5): 257-262.
- Piitulainen, E. and T. Sveger (2002). "Respiratory symptoms and lung function in young adults with severe alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZZ)." Thorax **57**(8): 705-708.
- Pott, G. B., E. D. Chan, C. A. Dinarello and L. Shapiro (2009). "Alpha-1-antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood." J Leukoc Biol **85**(5): 886-895.
- Pratt, D. S. and M. M. Kaplan (2000). "Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients." New England Journal of Medicine **342**(17): 1266-1271.
- Purkayastha, P., J. W. Klemke, S. Lavender, R. Oyola, B. S. Cooperman and F. Gai (2005). "Alpha 1-antitrypsin polymerization: a fluorescence correlation spectroscopic study." Biochemistry **44**(7): 2642-2649.
- Rabe, K. F., S. Hurd, A. Anzueto, P. J. Barnes, S. A. Buist, P. Calverley, Y. Fukuchi, C. Jenkins, R. Rodriguez-Roisin, C. van Weel and J. Zielinski (2007). "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary." Am J Respir Crit Care Med **176**(6): 532-555.
- Rachelefsky, G. and D. K. Hogarth (2008). "Issues in the diagnosis of alpha 1-antitrypsin deficiency." J Allergy Clin Immunol **121**(4): 833-838.
- Reid, M. B. (2001). "COPD as a muscle disease." Am J Respir Crit Care Med **164**(7): 1101-1102.

Sanders, K. J., A. E. Kneppers, C. van de Bool, R. C. Langen and A. M. Schols (2016). "Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: new insights and therapeutic perspective." J Cachexia Sarcopenia Muscle **7**(1): 5-22.

Sandford, A. and E. Silverman (2002). "Chronic obstructive pulmonary disease • 1: Susceptibility factors for COPD the genotype–environment interaction." Thorax **57**(8): 736-741.

Sandhaus, R. A. (2004). "alpha1-Antitrypsin deficiency . 6: new and emerging treatments for alpha1-antitrypsin deficiency." Thorax **59**(10): 904-909.

Schroth, S., R. Koczulla, C. Herr, T. Greulich, E. M. Walthers, C. Vogelmeier and R. Bals (2009). "Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: Diagnose und Therapie der pulmonalen Erkrankung." Pneumologie **63**(06): 335-345.

Seemungal, T. A., G. C. Donaldson, E. A. Paul, J. C. Bestall, D. J. Jeffries and J. A. Wedzicha (1998). "Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease." Am J Respir Crit Care Med **157**(5 Pt 1): 1418-1422.

Seersholm, N., M. Wencker, N. Banik, K. Viskum, A. Dirksen, A. Kok-Jensen and N. Konietzko (1997). "Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group." Eur Respir J **10**(10): 2260-2263.

Sherrill, D. L., M. D. Lebowitz, R. J. Knudson and B. Burrows (1991). "Smoking and Symptom Effects on the Curves of Lung Function Growth and Decline." American Review of Respiratory Disease **144**(1): 17-22.

Silverman, E. K., J. A. Pierce, M. A. Province, D. C. Rao and E. J. Campbell (1989). "Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates." Annals of internal medicine **111**(12): 982-991.

Sinden, N. J. and R. A. Stockley (2013). "Proteinase 3 activity in sputum from subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD." Eur Respir J **41**(5): 1042-1050.

Smith, R. A., S. E. Wienke and M. K. Baker (2014). "Classifying married adults diagnosed with alpha-1 antitrypsin deficiency based on spousal communication patterns using latent class analysis: insights for intervention." J Genet Couns **23**(3): 299-310.

Steiner, S. J., S. K. Gupta, J. M. Croffie and J. F. Fitzgerald (2003). "Serum levels of α 1-antitrypsin predict phenotypic expression of the α 1-antitrypsin gene." Digestive diseases and sciences **48**(9): 1793-1796.

Stern, L. D. (2013). "Alpha-1 antitrypsin deficiency, a corporate perspective." COPD **10** Suppl 1: 54-56.

Stoller, J. K. and L. S. Aboussouan "α1-antitrypsin deficiency." The Lancet **365**(9478): 2225-2236.

Stoller, J. K., R. A. Sandhaus, G. Turino, R. Dickson, K. Rodgers and C. Strange (2005). "Delay in Diagnosis of α1-Antitrypsin Deficiency: A Continuing Problem." Chest **128**(4): 1989-1994.

Stoller, J. K., G. L. Snider, M. L. Brantly, R. J. Fallat, R. A. Stockley, G. M. Turino, N. Konietzko, A. Dirksen, E. Eden, M. Luisetti, J. Stolk and C. Strange (2005). "[American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency]." Pneumologie **59**(1): 36-68.

Stoller, J. K., G. L. Snider, M. L. Brantly, R. J. Fallat, R. A. Stockley, G. M. Turino, N. Konietzko, A. Dirksen, E. Eden, M. Luisetti, J. Stolk and C. Strange (2005). "American Thoracic Society/European Respiratory Society: Standards in Diagnostik und Therapie bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel." Pneumologie **59**(01): 36-68.

Stone, H., A. Pye and R. A. Stockley (2014). "Disease associations in alpha-1-antitrypsin deficiency." Respir Med **108**(2): 338-343.

Stone, P. J., S. M. Morris, K. M. Thomas, K. Schuhwerk and A. Mitchelson (1997). "Repair of elastase-digested elastic fibers in acellular matrices by replating with neonatal rat-lung lipid interstitial fibroblasts or other elastogenic cell types." American journal of respiratory cell and molecular biology **17**(3): 289-301.

Szumilas, M. (2010). "Explaining Odds Ratios." Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry **19**(3): 227-229.

Tager, I. B., M. R. Segal, F. E. Speizer and S. T. Weiss (1988). "The Natural History of Forced Expiratory Volumes: Effect of Cigarette Smoking and Respiratory Symptoms." American Review of Respiratory Disease **138**(4): 837-849.

Tanash, H. A., M. Nystedt-Duzakin, L. C. Montero, T. Sveger and E. Piitulainen (2015). "The Swedish alpha1-Antitrypsin Screening Study: Health Status and Lung and Liver Function at Age 34." Ann Am Thorac Soc **12**(6): 807-812.

Tanash, H. A., G. C. Riise, M. P. Ekstrom, L. Hansson and E. Piitulainen (2014). "Survival benefit of lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden." Ann Thorac Surg **98**(6): 1930-1935.

Tawara, I., Y. Sun, E. C. Lewis, T. Toubai, R. Evers, E. Nieves, T. Azam, C. A. Dinarello and P. Reddy (2012). "Alpha-1-antitrypsin monotherapy reduces graft-versus-host disease after

experimental allogeneic bone marrow transplantation." Proc Natl Acad Sci U S A **109**(2): 564-569.

Teschler, H. (2015). "Long-term experience in the treatment of alpha1-antitrypsin deficiency: 25 years of augmentation therapy." Eur Respir Rev **24**(135): 46-51.

Tobin, M. J., P. J. Cook and D. C. Hutchison (1983). "Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association." Br J Dis Chest **77**(1): 14-27.

Traulsen, J. B. (1994). "[Panniculitis associated with severe alpha 1-antitrypsin deficiency]." Ugeskr Laeger **156**(10): 1474-1475.

Turhan Caglar, F. N., V. Ksanski, V. Polat, I. Urgan, A. Kural, S. Ciftci, B. Demir, M. Ugurlucan, F. Akturk and O. Karakaya (2016). "The Association Between alpha1-Antitrypsin and Coronary Artery Ectasia." Angiology.

Vestbo, J. and P. Lange (2016). "Natural history of COPD: Focusing on change in FEV1." Respirology **21**(1): 34-43.

Vijayasaritha, K. and R. A. Stockley (2012). "Relationship between frequency, length, and treatment outcome of exacerbations to baseline lung function and lung density in alpha-1 antitrypsin-deficient COPD." Int J Chron Obstruct Pulmon Dis **7**: 789-796.

Walker, I. D., J. F. Davidson, P. Young and J. A. Conkie (1975). "Effect of anabolic steroids on plasma antithrombin III, alpha2 macroglobulin and alpha1 antitrypsin levels." Thrombosis et diathesis haemorrhagica **34**(1): 106-114.

Wedzicha, J. A. and G. C. Donaldson (2003). "Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." Respiratory Care **48**(12): 1204-1215.

Wencker, M., N. Banik, R. Buhl, R. Seidel and N. Konietzko (1998). "Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group." Eur Respir J **11**(2): 428-433.

Wiesbaden, S. B. (2016). "Sterbetafel 2012/2014

Methoden- und Ergebnisbericht zur laufenden Berechnung von Periodensterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer."

Wouters, E. F. (2002). "Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD." Thorax **57**(12): 1067-1070.

Yang, P., Z. Sun, M. J. Krowka, M. C. Aubry, W. R. Bamlet, J. A. Wampfler, S. N. Thibodeau, J. A. Katzmann, M. S. Allen, D. E. Midthun, R. S. Marks and M. de Andrade (2008). "Alpha1-

antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk." Arch Intern Med **168**(10): 1097-1103.

Zutler, M., P. J. Quinlan and P. D. Blanc (2011). "Alpha-1-antitrypsin deficient man presenting with lung function decline associated with dust exposure: a case report." J Med Case Rep **5**: 154.

Eidesstattliche Versicherung

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema: „Retrospektive Analyse der Langzeitverläufe von Patienten mit homozygotem Alpha1-Antitrypsin-Mangel hinsichtlich des Lungenfunktionsverlaufs und dessen Beeinflussung durch prädefinierte, individuelle Merkmale und Risikofaktoren“, handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Ort, Datum, Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. Hautmann, der meine Dissertation betreut und begutachtet hat. Ich danke Ihm für die hilfreichen Denkanstöße und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit. Herr Prof. Hautmann war immer erreichbar und stets äußerst zuverlässig und freundlich in der Beantwortung jedweder wissenschaftlichen Frage. Ich schätze mich wirklich glücklich einen solchen Doktorvater gefunden zu haben.

Ich möchte mich ebenfalls sehr herzlich bei Herrn Dr. Weber und Herrn Dr. Henke für ihre wertvollen Anregungen, die konstruktive Kritik und die stetige Hilfsbereitschaft bedanken. Ohne sie wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Meinem Freund Matthias danke ich besonders für den starken emotionalen Rückhalt über die Dauer meines gesamten Studiums sowie die verlässliche Unterstützung bei meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Ich möchte ich mich bei meinen Eltern Ursula und Hans bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für mich haben.

Abschließend gebührt auch meinen lieben Freundinnen, insbesondere Julia, Lisa, Marielena und Rebecca sowie meiner restlichen Familie und meinen Geschwistern besonderer Dank. Ich konnte mich stets auf sie verlassen und auf hilfreiche Unterstützung sowie wertvolle Ablenkung zur rechten Zeit bauen.