

# Bedeutung der lokalen und allgemeinen Risikofaktoren für die Pathogenese der pulmonalen nicht-tuberkulösen Mykobakteriosen bei Nicht-AIDS-Patienten

## Eine Untersuchung der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL)

Significance of Local and General Risk Factors for the Pathogenesis of Pulmonary, Non-Tuberculous Mycobacteriosis in Non-AIDS Patients

A Study by the Scientific Working Group on Therapy for Pulmonary Diseases

(Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten [WATL])

### Autoren

W. Matthiessen<sup>1</sup>, C. Schmidt<sup>1</sup>, S. Rüsich-Gerdes<sup>2</sup>, N. Schönfeld<sup>3</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Fachkrankenhaus Coswig, Zentrum für Pneumologie, Thorax- und Gefäßchirurgie, Lehrkrankenhaus der Technischen Universität Carl Gustav Carus, Dresden

<sup>2</sup> Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Forschungsinstitut Borstel, Borstel

<sup>3</sup> Lungenklinik Heckeshorn, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin

eingereicht 15. 12. 2009  
akzeptiert nach Revision  
10. 2. 2010

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244069>  
Online-Publikation: 23. 4. 2010  
Pneumologie 2010; 64:  
281–290 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Dr. N. Schönfeld**  
Lungenklinik Heckeshorn  
HELIOS Klinikum  
Emil von Behring  
Waltherhöferstr. 11  
14165 Berlin  
Schoenfeld.Berlin@t-online.de

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Entstehung pulmonaler Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) wird durch vorbestehende bronchopulmonale Grundkrankheiten und durch Beeinträchtigung der Immunabwehr begünstigt, auch wenn diese nicht schwergradig ist. Wir untersuchten daher Charakteristika von Patienten mit NTM und die Assoziation von Risikofaktoren bei Infektionen mit und ohne Krankheitswert.

**Methoden:** In einer prospektiven Untersuchung zwischen 1992 und 2003 wurden n = 111 Patienten mit bakteriologischem Nachweis nichttuberkulöser Mykobakterien erfasst. Risikofaktoren (allgemein und lokal-pulmonal) für den Erwerb von NTM wurden dokumentiert und Risikoprofile bzw. Risikoscores erstellt.

**Ergebnisse:** Eine Infektion mit Krankheitswert nach ATS-Kriterien lag in n = 66 Fällen vor. Die häufigsten Spezies unterschieden sich deutlich in den Erkrankungsraten (*M. kansasii* 100%, *M. xenopi* 73%, *M. avium*-Komplex 57%). Ältere Frauen (> 65 Jahre) mit *M. avium*-Komplex waren selten krank. Risikofaktoren waren bei Infektionen mit und ohne Krankheitswert nahezu gleich häufig, Patienten unter 65 Jahren hatten weniger lokale Risiken als Ältere. Fälle mit *M. gordonae* wiesen signifikant weniger lokale Risiken auf als solche mit *M. avium*-Komplex und *M. xenopi*.

**Schlussfolgerungen:** Lokale Risikofaktoren begünstigen bereits das Angehen von Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien und sind nicht erst für die Entstehung von Krankheit nach einer Infektion verantwortlich. Bullöse Lungenveränderungen und Kavernen sowie Bronchiektasen stellen lokale Risikofaktoren dar, können aber auch als Folge einer Mykobakteriose entstehen. Der Begriff der Kolonisation hat neben den Begriffen Infektionen mit und ohne Krankheitswert weiterhin Berechtigung. Bei älteren Frauen mit Nachweis von *M. avium*-Komplex muss man besonders kritisch abwägen, ob eine Krankheit vorliegt.

### Abstract

**Background:** Pre-existing underlying bronchopulmonary diseases and relative impairments of the immune system are risk factors that predispose to the development of pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria (NTM), even if the impairment is not severe.

**Methods:** In a prospective study n = 111 patient diagnoses between 1992 and 2004 were included. The criterion for inclusion was laboratory evidence of non-tuberculous mycobacteria. The local risk factors and general risks were recorded for each case and the total number of risks for each patient was counted. Risk profiles were drawn up and risk scores calculated for different groups.

**Results:** N = 66 patients met the ATS criteria for NTM disease. The disease rates for the most frequent species varied widely (*M. avium* complex 57%, *M. kansasii* 100%, *M. xenopi* 73%). Older women (> 65 years) with *M. avium* complex were rarely ill. The risk factors were almost equally frequent for patients meeting criteria for disease status and those who did not and patients under 65 years of age had fewer local risk factors than older patients. Patients with *M. gordonae* showed fewer local risk factors than patients with *M. avium* complex or *M. xenopi*.

**Conclusions:** Even local risk factors predispose towards infections with mycobacteria and do not only lead to disease after infection. Bullous changes of the lungs, cavities and bronchiectasis are local risk factors, but can also develop as sequelae of mycobacteriosis. There is sufficient evidence to support the continued use of the concept of colonisation alongside those of infection with and infection without disease status. In our region, a thorough evaluation is needed to establish whether older women with *M. avium* complex actually have mycobacteriosis.

## Einleitung

Pulmonale nicht-tuberkulöse Mykobakteriosen (NTMM) und Tuberkulosen unterscheiden sich in vieler Hinsicht. Die Erreger der NTMM kommen ubiquitär vor, sie sind meist wenig pathogen und haben häufig keinen Krankheitswert (Besiedlung der Atemwege mit häufiger oder selten pathogenen Erregern). Eine Krankheit (Mykobakteriose) verläuft gewöhnlich larvierter als eine Tuberkulose.

Die Entstehung einer Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) wird häufig begünstigt durch vorbestehende bronchopulmonale Grundkrankheiten („Terrainfaktoren“) und eine allgemeine Resistenzminderung des Wirts, auch bei Nicht-AIDS-Patienten.

Eine Reihe die Immunabwehr beeinflussender Erkrankungen oder Risiken kommt bei NTMM gehäuft vor. Eklatant ist dies bei der AIDS-Erkrankung. Aber auch geringere Beeinträchtigungen der Immunabwehr wie z.B. Diabetes mellitus, Alkoholkrankheit oder eine Langzeitsteroidtherapie sind hier einzuordnen. Sie lassen sich ebenfalls einer eigenen Kategorie zuordnen und stellen ein anderes Risikoprinzip dar als das der lokalen Grundkrankheiten.

Über die Deskription der Risikofaktoren für eine Infektion mit NTM hinaus ist wenig über deren Einfluss auf die Häufigkeit, mit der eine Mykobakterieninfektion zur Krankheit führt, und den Einfluss auf die Altersstruktur, das Geschlecht der Betroffenen und auf die verschiedenen Mykobakterienspezies bekannt. Mithilfe eines für jeden Infizierten erstellten Risikoprofils und der Ermittlung von Risikoscores für bestimmte Krankheitsgruppen wird in der vorliegenden Untersuchung versucht, die Bedeutung der Risikofaktoren näher zu bestimmen.

## Methodik

### Rekrutierung der Fälle

Im Rahmen eines Protokolls der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL) wurden an der federführenden Klinik, dem Fachkrankenhaus Coswig (FKHC), Patienten rekrutiert. Erfasst wurden HIV-negative Personen mit dem bakteriologischen Nachweis von nicht-tuberkulösen Mykobakterien aus Proben von Sputum, Bronchialabsaugung oder Lungengewebe, unabhängig davon, ob diese Mykobakterien Krankheitswert hatten.

Von 1992 bis Anfang 2004 wurden 111 Fälle *prospektiv* erfasst. Die Fallfindung erfolgte über die mykobakteriologischen Laboratorien der beteiligten Zentren. Neben den konsekutiv erfassten 100 Fällen der federführenden Lungenklinik (FKHC) waren dies 11 Patienten aus zwei anderen Lungenfachkliniken.

Die Ethikkommission der Sächsischen Landesärztekammer, Dresden, beurteilte die Studie und äußerte keine ethischen Vorbehalte.

### Dokumentation

Im federführenden Zentrum wurden alle erfassten Daten anonymisiert ausgewertet. Dokumentiert wurden Alter, Geschlecht, die komplette Anamnese mit Hinblick auf Wohnort (Stadt/Land), Berufsanamnese und begleitende pulmonale und allgemeine Krankheiten. Bei allen Probanden wurden konventionelle Röntgenbilder des Thorax in zwei Ebenen vorgenommen, bei den Patienten mit pathologischen Lungenveränderungen konventionelle Schichtaufnahmen und/oder ein CT des Thorax (nur bei einem

**Tab. 1** Risikofaktoranalyse/Risikokategorien. Jedes Risiko in einer Kategorie wird in den nachfolgenden Abbildungen mit einem Punkt bewertet.

Lokale Risiken
Cavum (erkennbare Resthöhle nach Tuberkulose, infizierte Blase)
Chronisch obstruktive Lungenkrankheit (Emphysem, funktionell bronchiale Obstruktion)
Bronchiektasen (eigenständige Erkrankung)
Fibrosen, Pneumokoniosen, Steinstaubexposition
Residuen nach Tuberkulose (frühere Tuberkulose bakteriologisch gesichert oder radiologisch wahrscheinlich)
Zustand nach Lungenresektion
Allgemeine Risiken
Alkoholkrankheit
Kachexie
Langzeitsteroidtherapie oder andere immunsuppressive Therapie
Immunkrankheit (Rheumatooidarthritis, Kollagenose)
Diabetes mellitus

Teil der Fälle mit hochauflösender Technik). Die klinische Einstufung, ob es sich um eine Infektion mit oder ohne Krankheitswert handelte, wurde nach den ATS-Kriterien in der Fassung von 1990 in einer klinischen Konferenz festgelegt. Im Studienprotokoll wurde Bezug auf die Fassung von 1990 genommen [1]. Praktisch unterschied sich unser Vorgehen nicht von der später veröffentlichten Version der ATS-Kriterien [2].

Bei jedem einzelnen Fall wurden die in **Tab. 1** genannten Risiken registriert, die Summe der Risiken pro Patient gezählt und als Index für diesen Fall aufgeführt. Jeder Patient konnte in mehreren Risikogruppen Risiken aufweisen. Für jeden Patienten wurde ein Risikoprofil erstellt, bestehend aus lokalem Risiko, allgemeinem Risiko und Gesamtrisiko (als Summe von beiden definiert). Für Gruppen wurde eine mittlere Risikohäufigkeit als Risikoscore definiert.

### Bakteriologie

Die bakteriologischen Untersuchungen wurden nach den Standardverfahren durchgeführt. Sie umfassten die Untersuchung der Sekretastriche auf säurefeste Bakterien und die Kultur auf Fest- und Flüssignährböden. Die Speziesbestimmung erfolgte anhand der Wachstumsgeschwindigkeit, der Besonderheit des Wachstumsverhaltens mit biochemischen Tests und über DNA-Sonden.

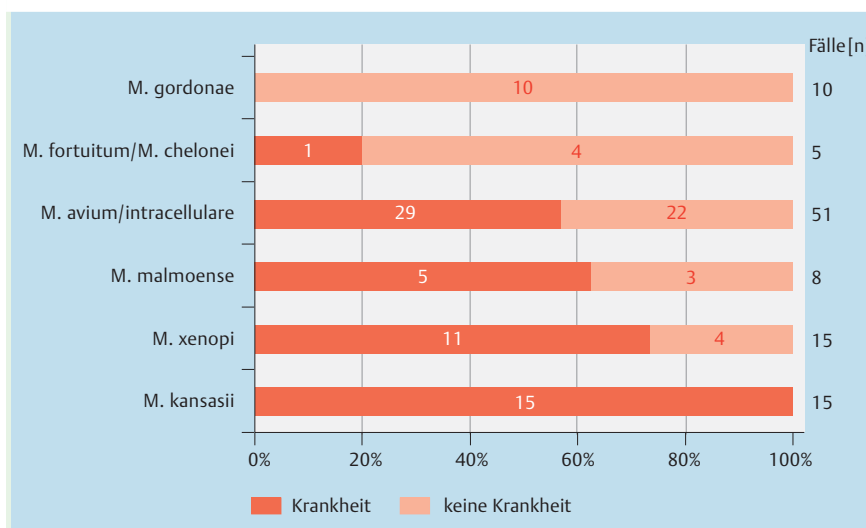
Die Kulturergebnisse und die taxonomische Zuordnung wurden durch das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien in Borstel bestätigt.

### Statistik

Bei den statistischen Untersuchungen wurde das Programm SPSS für Windows in der Version 14 (SPSS Inc. Chicago, USA) eingesetzt. Die durchgeführten Signifikanz-Tests hingen vom Umfang der Test-Variablen und der Kategoriengröße ab. Der Vergleich bei bikategorialen Variablen (z.B. Geschlecht oder Besiedlung/Erkrankung) wurde mit unpaaren t-Tests vorgenommen, oder, wo anwendbar, mit non-parametrischen Mann-Whitney Tests. Entsprechend wurde bei mehr als zwei Kategorien (z.B. den Mykobakterienspezies) eine Einweg-Varianz-Analyse eingesetzt, oder es wurde alternativ stattdessen (speziell im Fall von kleinen unbalancierten Stichprobengrößen) der non-parametrische Kruskal-Wallis-Test vorgenommen. Mögliche Beziehungen zwischen kategorialen Variablen wurden mit der Chi-Quadrat Statistik untersucht und, wenn nötig, mit dem Fischer-Yates Test unterstützt. Für alle Tests galt ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant.

Spezies	n (%)	Infektion ohne Krankheitswert			Infektion mit Krankheitswert		
		w	m	s	w	m	s
<i>M. avium/intracellulare</i>	51 (46)	10	12	22	9	20	29
<i>M. xenopi</i>	15 (14)		4	4		11	11
<i>M. kansasii</i>	15 (14)				2	13	15
<i>M. gordonae</i>	10 (9)	2	8	10			
<i>M. malmoense</i>	8 (7)	1	2	3		5	5
<i>M. fortuitum/M. chelonae</i>	5 (4)	4		4		1	1
<i>M. flavescens</i>	1				1		1
<i>M. celatum</i>	1					1	1
<i>M. simiae</i>	1	1		1			
<i>M. mucogenicum</i>	1					1	1
<i>M. scrofulaceum</i>	1					1	1
<i>M. terrae</i>	1					1	1
<i>M. shimoidei</i>	1	1		1			
Summe		19	26	45	12	54	66
	111						

**Tab. 2** Übersicht über die untersuchten Mykobakterienspezies.



**Abb. 1** Krankheitshäufigkeit der wichtigsten nachgewiesenen Mykobakterienspezies (n = 104).

## Ergebnisse

### Patientenpopulation

Aus den Jahren 1992–2003 waren 111 Fälle auswertbar (FKHC n=100). In der Geschlechtsverteilung überwogen die Männer mit 80 Fällen (72%) (Tab. 2). Bei 41% der Patienten mit einer häufig pathogenen Mykobakterienspezies lag eine Infektion ohne Krankheitswert vor, Frauen und Männer waren dabei ähnlich häufig betroffen. Bei den Erkrankten überwogen die Männer gegenüber den Frauen mit n = 54 vs. 12 (82%). Die Erkrankungsraten der einzelnen Spezies gehen aus Abb. 1 und Tab. 2 hervor. Bei den an *M. avium*-Komplex-Erkrankten fand sich ein etwas geringerer Anteil der Männer mit n = 20 vs. 9 (69%). Bei *M. gordonae* wurde in keinem Fall eine Erkrankung registriert, interessanterweise aber in zwei Fällen gleichzeitig eine bakteriologisch und morphologisch gesicherte Tuberkulose als Doppelinfektion.

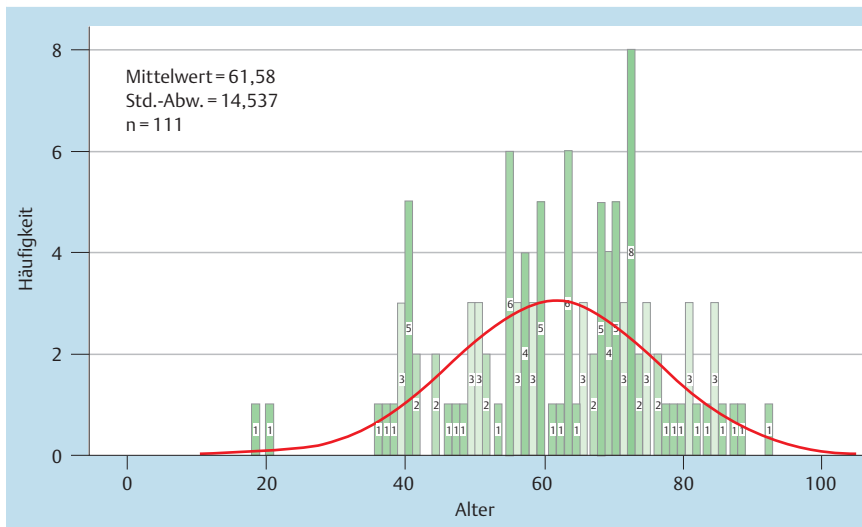
Der Eindruck von zwei Gipfeln in der Altersverteilung (Abb. 2) ließ sich in der statistischen Analyse nicht verifizieren. Es lag eine Normalverteilung vor mit einem Mittelwert bei 61,6 Jahren und einer Standardabweichung von 14537 (Chi-Quadrat-Test). Das mittlere Alter lag bei *M. avium*-Komplex mit 63,4 Jahren und *M. xenopi* mit 64,8 Jahren deutlich höher als das mittlere Alter; bei den Fällen von *M. kansasii* lag es mit 54 Jahren deutlich darunter.

### Risikofaktoren

Bei der kumulativen Erfassung der Risikofaktoren führte unter den **lokalen Faktoren** die COPD (Tab. 3). Die sekundäre Infektion mit NTM nach abgelaufener Tuberkulose war ebenfalls häufig, besonders betroffen war *M. xenopi*. Bei dieser Spezies fanden sich am häufigsten ein kaverner oder zystischer Prozess (Cavum), d.h. postspezifische Höhlen oder Bullae (solche Prozesse wurden röntgenologisch abgegrenzt gegenüber Bronchiektasen). Steinstaubbelastung war am häufigsten bei *M. kansasii* und *M. fortuitum*-Komplex vorhanden.

Bei *M. gordonae* hatten 60% keine lokalen Risiken, insbesondere fand sich keine COPD, die in der Gesamtgruppe der wichtigsten Spezies mit Krankheit in zwei Drittel der Fälle (62/94) vorkam. Alle *M. xenopi*-Fälle hatten lokale Risiken, wobei die COPD dominierte (12/15 Fällen). Die Häufigkeit lokaler Risiken schwankte bei den übrigen Spezies zwischen 60% und 80% aller Fälle. Bei den wichtigsten Spezies mit Krankheit hatten 16/94 (17%) keine lokalen Risiken.

Unter den allgemeinen resistenzmindernden Faktoren (Tab. 4) dominierten Alkoholkrankheit und Langzeittherapie mit Steroiden. Auffällig häufig war die medikamentöse Immunsuppression bei *M. avium*-Komplex zu beobachten. Die Alkoholkrankheit kam besonders häufig bei *M. kansasii* vor.



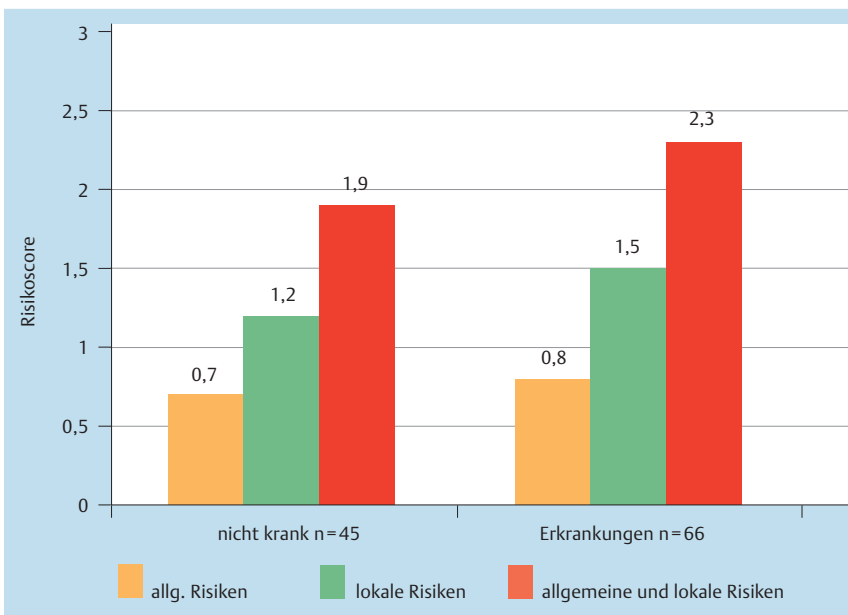
**Abb. 2** Altersverteilung der Patienten im Hinblick auf die untersuchten Spezies.

**Tab. 3** Lokale Risiken (Retentions-, Terrainfaktor) (n = 104). Die selten vorkommenden Spezies (Einzelfälle) sind nicht berücksichtigt. Angaben in [%].

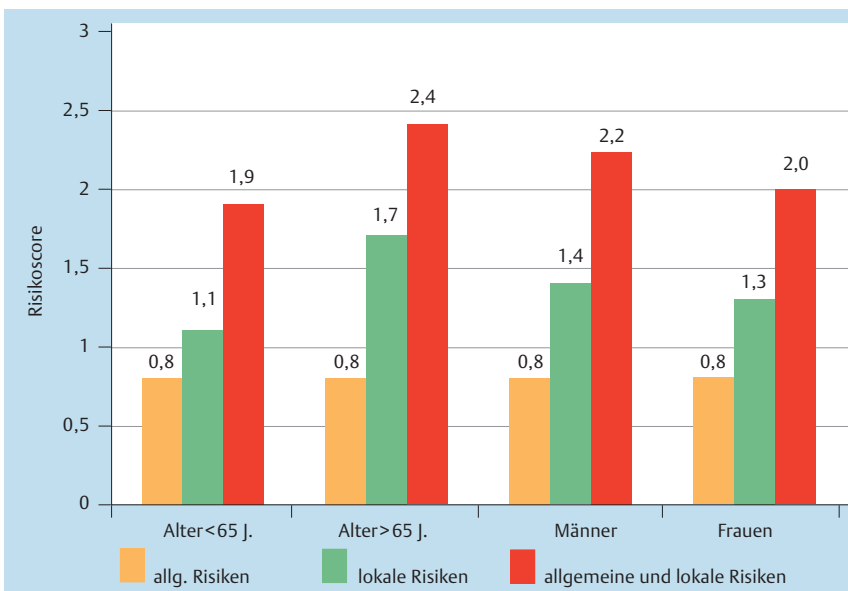
Spezies	M. avium n = 51	M. kansasii n = 15	M. xenopi n = 15	M. fortuitum n = 5	M. malmoense n = 8	M. gordonae n = 10	Σ ohne M. gordonae n = 94
Fibrosen	8	7			13		5
Pneumokoniosen, Steinstaubexposition	12	27		40			14
Zustand nach Lungenresektion	2						1
Bronchiektasen	10						5
Cavum (erkennbare Resthöhle nach Tuberkulose, infizierte Blase u. a.)	12	7	40		13	10	15
postspezifische Residuen, gesamt	35	20	60	20		30	33
postspezifische Residuen ohne Keimnachweis	16	13	20			10	14
postspezifische Residuen mit früherem Keimnachweis	20	7	40	20		20	19
COPD (Emphysem, chron. obstr. Bronchitis)	61	73	80	60	63		66
Häufigkeit lokale	n = 42	n = 13	n = 15	n = 3	n = 6	n = 4	n = 79
Grundkrankheit gesamt	82 %	87 %	100 %	60 %	75 %	40 %	84 %

**Tab. 4** Immunologische Faktoren (n = 104). Die selten vorkommenden Spezies (Einzelfälle) wurden nicht berücksichtigt. Angaben in [%].

Spezies	M. avium n = 51	M. kansasii n = 15	M. xenopi n = 15	M. fortuitum n = 5	M. malmoense n = 8	M. gordonae n = 10	Σ ohne M. gordonae n = 94
Niereninsuffizienz	4						2
Immunkrankheit	12	13	7				10
Kachexie	8	7	13				10
Tumor	10		13	20	25		9
Diabetes mellitus	14	7	7	20		30	12
med. Immunsuppression (vorw. Langzeitsteroid)	45		13		13	10	26
Alkoholkrankheit	10	47	20	20	20	20	20
Häufigkeit immunologische Faktoren gesamt	n = 32	n = 10	n = 8	n = 3	n = 4	n = 5	n = 57
	63 %	66 %	53 %	60 %	50 %	50 %	61 %



**Abb. 3** Mittlerer Risikoscore bei allen Patienten, aufgeschlüsselt nach Infektionen mit und ohne Krankheitswert (n = 111).



**Abb. 4** Mittlerer Risikoscore bei allen Patienten, aufgeschlüsselt nach Alter (unter und über 65 Jahre) und Geschlecht (n = 111).

Jüngere Patienten (unter 65 Jahren) und ältere wiesen gleich häufig allgemeine Risikofaktoren auf (● **Abb. 3**), die Jüngeren hatten aber deutlich weniger lokale Risiken als die Älteren (T-Test, statistisch signifikant). Der Unterschied war beim Gesamtrisiko nicht mehr signifikant.

Frauen hatten tendenziell zwar etwas weniger lokale und allgemeine Risikofaktoren als Männer (● **Abb. 4**), der Unterschied war aber nicht signifikant (T-Test).

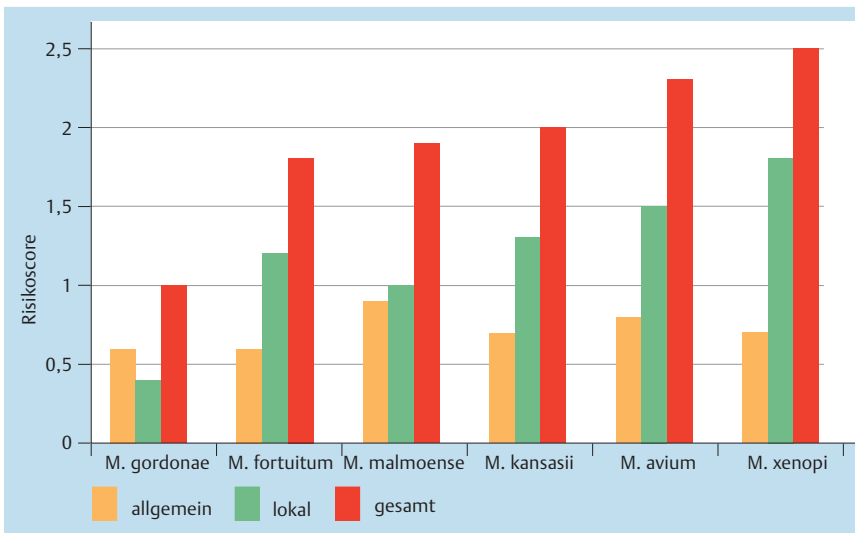
In ● **Abb. 5** sind die häufigsten Spezies in der Reihenfolge der Höhe ihres Gesamtrisikos dargestellt. *M. gordonae* wies das geringste Gesamtrisiko auf, während die übrigen Keime alle relativ hohe lokale Risikofaktoren erkennen ließen. Zwischen den Spezies *M. avium*-Komplex und *M. gordonae* gab es einen signifikanten Unterschied in der Ausprägung von lokalen Risiken ( $p = 0,02$ ), ebenso zwischen *M. xenopi* und *M. gordonae* ( $p = 0,01$ ). Diese Signifikanz konnte im Post-Hoc-Test und bei „nichtparametrischen Tests“ bestätigt werden. Die Einzelvergleiche auf Alpha-Fehler-Niveau erreichen keine Signifikanz (univariate Varianzanalyse).

Die Unterschiede waren bei den allgemeinen Risiken für alle Tests nicht signifikant. Die Unterschiede im Gesamtrisiko waren offensichtlich auf die verschiedene Häufigkeit der lokalen Faktoren zurückzuführen, während die allgemeinen Risiken in etwa gleich hoch waren.

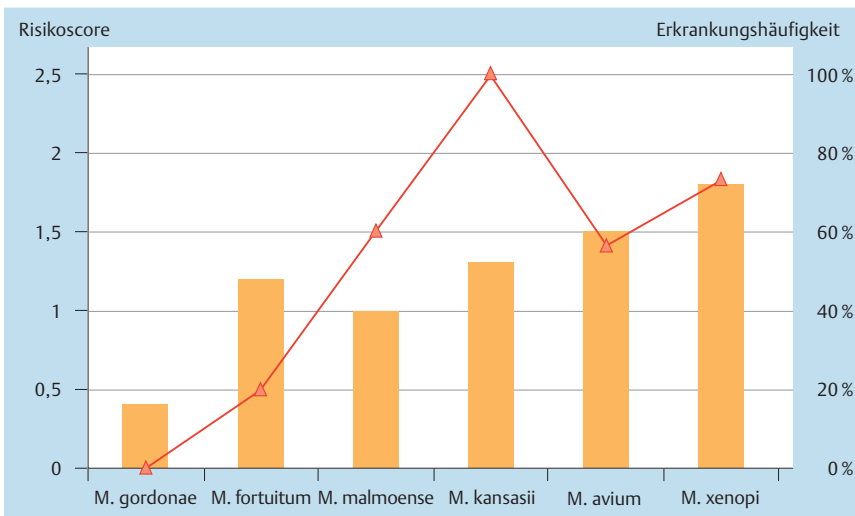
Ein Zusammenhang zwischen der speziesbezogenen Erkrankungshäufigkeit und der Häufigkeit lokaler Risikofaktoren wurde außer bei *M. gordonae* nicht erkannt (● **Abb. 6**).

### Krankheitswert

Die Risikofaktoren der Patienten mit Infektionen ohne Krankheitswert waren gegenüber den Infektionen mit Krankheitswert nahezu gleich häufig (● **Abb. 5**). Lokales, allgemeines und Gesamtrisiko unterschieden sich auch statistisch nicht signifikant (T-Test). Unter dem Gesichtspunkt der Risikoprofile ergaben sich für Infektionen mit und ohne Krankheitswert daher nahezu gleiche Bedingungen. Daher ist für die meisten Risikoanalysen die Gesamtgruppe aller Infizierten herangezogen worden.



**Abb. 5** Mittlerer Risikoscore für lokale und allgemeine Risiken sowie für die Gesamtrisiken bei den häufigsten Mykobakterienspezies.



**Abb. 6** Mittlerer Risikoscore bei den lokalen Risikofaktoren (Säulen) der häufigsten Mykobakterienspezies im Vergleich zu deren Erkrankungshäufigkeit (Linie) (n = 104).

### Besonderheiten bei *M. avium*-Komplex

Die größte Gruppe mit *M. avium*-Komplex ließ sich detaillierter analysieren. Infektionen ohne Krankheitswert unterschieden sich auch hier nicht hinsichtlich der Risikofaktoren gegenüber den Infektionen mit Krankheit (Abb. 7; fehlende statistische Signifikanz im T-Test), daher wurden auch diese beiden Gruppen gemeinsam analysiert. Ältere (ab 65 Jahren) hatten signifikant mehr Risiken als Junge (T-Test:  $p = 0,03$ ). Dieses Ergebnis war auf die Ausprägung der lokalen Risiken zurückzuführen (T-Test:  $p = 0,03$ ; non-parametrischer Mann-Whitney Test). Die Unterschiede bei den allgemeinen Risiken waren nicht signifikant ( $p = 0,35$ ). Ältere und Jüngere mit *M. avium*-Komplex-Infektionen ohne Krankheitswert unterschieden sich gegenüber den Erkrankten nicht in der Ausprägung lokaler Risiken (univariate bifaktorielle Varianzanalyse). Männer und Frauen hatten eine gleiche Ausprägung ihrer lokalen Risiken, ebenso wenig jüngere und ältere Frauen und jüngere und ältere Männer (univariate bifaktorielle Varianzanalyse).

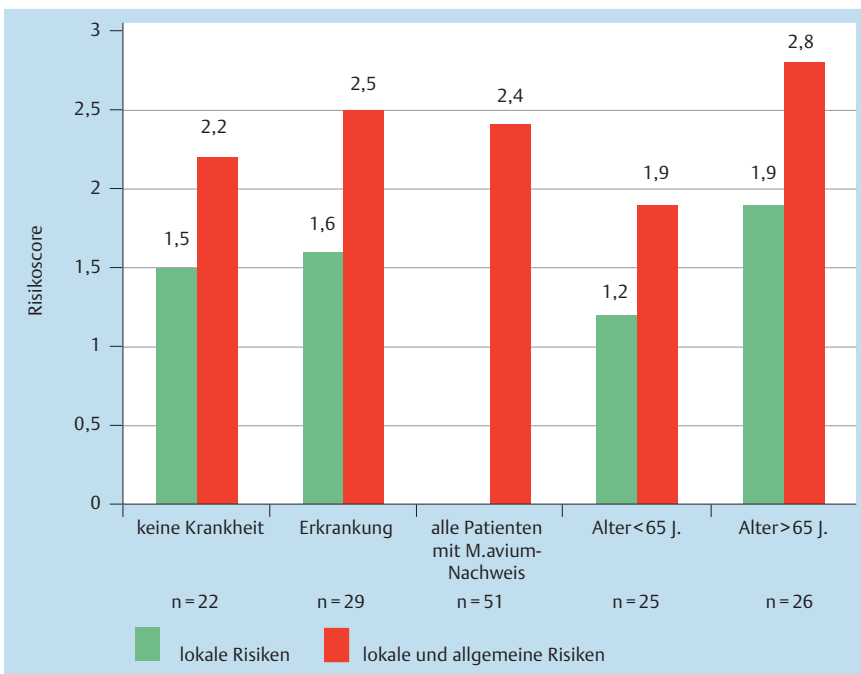
Die Altersverteilung bei allen Avium-Infizierten folgte wie bei der Gesamtgruppe einer Normalverteilung. Wenn man die Altersverteilung bei Männern und Frauen zur Krankheitshäufigkeit in Beziehung setzt, fällt ein Unterschied zwischen beiden Geschlechtern auf (Abb. 8). Bei den jüngeren Männern bis 64 Jahren im

Vergleich zu den älteren war die Krankheitshäufigkeit mit 9/14 (64%) gegenüber 10/17 (59%) nicht wesentlich verschieden (Chi-Quadrat Test). Hingegen waren bei den jüngeren Frauen 8/10 krank gegenüber nur 1/9 bei den älteren. Im Box-Whisker-Plot (Abb. 8 b) zeigte sich bei den Frauen ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen ohne und mit Erkrankung. Auch der non-parametrische Fisher-Yates Test zeigte bei Frauen ein signifikantes Ergebnis, d. h. es wird eine ungleichmäßige Verteilung zwischen Infektionen ohne und mit Erkrankung bei jüngeren gegenüber älteren Frauen bestätigt.

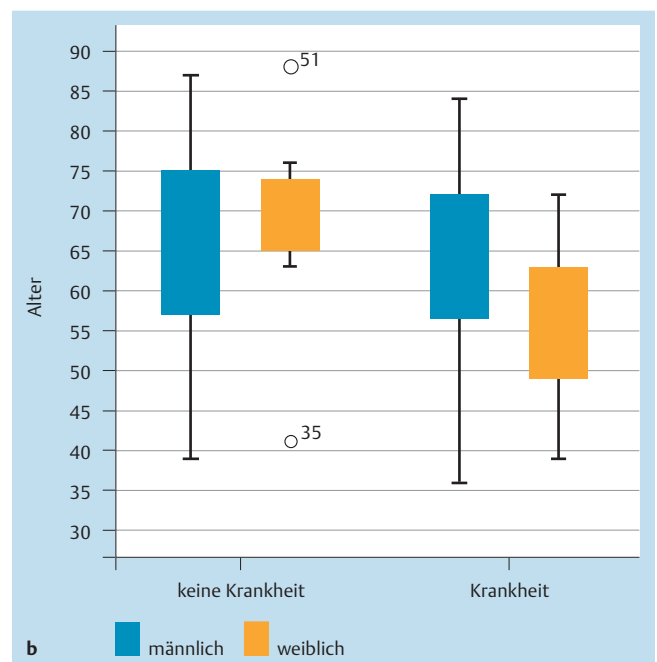
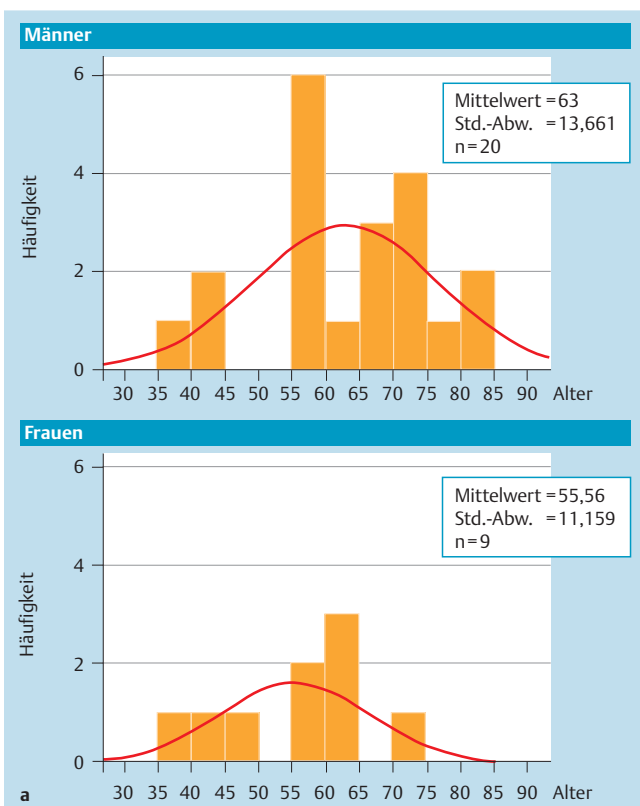
### Diskussion

#### ▼ Morbidität

Die Kenntnis der Häufigkeit, mit der wir bei einem bestimmten Keimnachweis Krankheit, also eine Mykobakteriose, erwarten können, kann ein wichtiger Beitrag für die Entscheidung sein, ob wir behandeln müssen oder nicht. Für die Definition der Morbidität haben wir dabei in unsere Analyse die Kategorien „Infektionen mit und ohne Krankheitswert“ entsprechend den im Untersuchungszeitraum geltenden ATS-Kriterien [1] übernommen und damit sowohl Patienten mit häufiger pathogenen Mykobak-



**Abb. 7** Mittlerer Risikoscore bei *M. avium*-Infektionen. Vergleich von Infektionen mit und ohne Krankheitswert und Vergleich der Altersgruppen (n = 51).



**Abb. 8 a** Altersverteilung bei Erkrankten mit *M. avium*-Infektionen. Vergleich der Geschlechter. **b** Beziehung zwischen Altersverteilung und Krankheitsstatus bei *M. avium*-Infektionen aufgeschlüsselt nach Geschlechtern. Mediane, Interquartilabstände, Minimum- und Maximumwerte.

terien als auch solche, die bei *nicht* massiv Immunsupprimierten praktisch nie eine Krankheit verursachen (z. B. *M. gordonae*), eingeschlossen. Die wichtigsten Ergebnisse werden im Folgenden kurz erläutert:

Patienten mit *M. kansasii*-Nachweis sind fast immer krank. Dies wurde von anderen schon früh berichtet [3,5], wenn auch die Erkrankungsrate in den USA etwas niedriger liegt [4]. Verantwortlich für diese erhebliche Morbidität könnte eine höhere Virulenz dieser Erreger im Vergleich zu den anderen nicht-tuberkulösen Mykobakterien sein. Überwiegend sind Männer betroffen [5,6]

(bei uns 87%), und die Patienten sind im Mittel jünger als die Patienten der Gesamtgruppe aller an NTM Erkrankten [5,7]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen in den USA [4] lag bei unseren *M. xenopi*-Fällen ebenfalls häufig eine Mykobakteriose vor (in den USA ein Viertel gegenüber drei Vierteln der Fälle bei uns), wobei es sich bei unseren Fällen ausschließlich um Männer handelte. Sowohl bei *M. kansasii* als auch bei *M. xenopi* war der vorherrschende Risikofaktor das Lungenemphysem, möglicherweise als Folge des häufigeren Zigarettenrauchens bei den Männern.

Wir haben wie andere Autoren [6,9] *M. fortuitum* und *M. chelonae* gemeinsam betrachtet und als *M. fortuitum*-Komplex bezeichnet. Wenn diese Spezies im Respirationstrakt nachgewiesen wird, sind die Patienten nur selten krank [4,12].

Für *M. fortuitum* sind dafür möglicherweise selbstlimitierende Infektionen [10] verantwortlich, wie wir sie auch selbst beobachtet haben. Die Infektion lief wie ein tuberkulöser Primärkomplex ab und heilte ohne Symptome folgenlos ab (unveröffentlicht). Auch scheint eine vorübergehende Kolonisation [11] möglich zu sein. Patienten können sich durch definierte Infektionsquellen (Reservoirs) anstecken und vorübergehend zu Ausscheidern werden, ohne krank zu sein [13]. Der Keim erwies sich bei Alkoholkranken als relativ kontagiös (2/16 Exponierten wurden innerhalb von 24 Stunden mit der Methodik der Restriktions-Längenanalyse positiv).

Für *M. chelonae*, aber auch für viele Fälle von *M. fortuitum*, spielt die Problematik der Aspiration von kontaminiertem Speisebrei infolge Ösophagus- und Magenerkrankungen eine Rolle [9,14,15]. Man kann annehmen, dass der Schweregrad der Regurgitationen und die Folgeschäden durch Gewebnekrosen in der Lunge maßgeblich dafür sind, ob eine Mykobakteriose entsteht.

*M. malmoense* kam bei uns relativ häufig vor, wobei die Krankheitsrate höher als in anderen Berichten war [16]. Häufige Risikofaktoren sind pulmonale Grundkrankheiten wie chronische Bronchitis, maligne Tumoren, Alkoholkrankheit und medikamentöse Immunsuppression [17].

Bei *M. gordonae* wurde bisher fast ausschließlich bei AIDS-Kranken selten eine Mykobakteriose beobachtet [18,19]. Immerhin führt tierexperimentell eine Instillation von lebenden oder abgetöteten *M. gordonae* in die Lunge von Ratten zur Ausbildung von Granulomen, wobei die Erreger aus den Granulomen eliminiert werden [20]. Nach unserer Kenntnis gibt es jedoch lediglich zwei glaubhaft geschilderte Fälle mit Ausbildung einer Mykobakteriose, bei denen keine AIDS-bedingte Immunbeeinträchtigung vorlag [21–23]. Selbst wenn in einer einzelnen Untersuchung [24] bei der Mehrzahl der Patienten pulmonale und/oder allgemeine Risikofaktoren vorlagen (16 von 19 Fällen), ließ sich bei diesen Patienten keine Mykobakteriose durch *M. gordonae* nachweisen. Auch wir haben in keinem Fall eine eigenständige Erkrankung registriert; zwei unserer Fälle waren jedoch wegen einer gleichzeitig bestehenden bakteriologisch und morphologisch gesicherten Tuberkulose eingewiesen worden.

## Risikofaktoren

Eine Quantifizierung der lokalen und allgemeinen Risiken wurde in der Literatur bisher nicht versucht. Die Aufstellung eines Risikoprofils für jeden einzelnen Patienten mit Zählung der Risiken und die daraus abgeleitete Bildung von Risikoscores für bestimmte Patientengruppen stellt nach unserer Auffassung einen sinnvollen Ansatz dar. Dabei ergeben sich bestimmte Probleme, die im Folgenden besprochen werden sollen.

### Lokale Risikofaktoren

In unserer Untersuchung wurde jede Höhlenbildung, gleichgültig, ob es sich um eine Kaverne in einem Infiltrat oder um eine dünnwandige Kaverne handelte, aber auch alle Bronchiektasen bei Bronchiektasenkrankheit oder Mukoviszidose als lokale Risikofaktoren eingestuft. Gegen diese Betrachtungsweise könnte man einwenden, dass Mykobakterien selbst Kavernen und Bronchiektasen verursachen können.

So werden bei *M. kansasii*- und *M. xenopi*-Infektionen Kavernen innerhalb von Infiltraten beobachtet, von denen anzunehmen ist, dass sie ähnlich wie bei der Tuberkulose durch Kolloquationsnekrose mit anschließender Entleerung über den Ableitungsbronchus entstanden sind. Beschrieben wird auch, dass infolge von NTM-Infektionen Bronchiektasen entstehen können [35–38].

Andererseits werden dünnwandige, wenig reaktive, blasenartige Kavernen beobachtet [6,30,31], die als sekundär infizierte Emphysemblasen, Resthöhlen oder anders entstandene Blasenbildungen zu verstehen sind [6]. Dies korrespondiert mit der besonderen Häufung von Emphysem und COPD (etwa 80% der Fälle), die wir bei unseren Patienten mit *M. kansasii* und *M. xenopi* beobachtet haben. Ebenso werden Bronchiektasen bei Bronchiektasenkrankheit oder Mukoviszidose häufiger durch NTM besiedelt, wobei *M. avium* am häufigsten vorkommt und Diabetes mellitus und Corticosteroidtherapie Kofaktoren darstellen [32–34].

Sowohl für Kavernen als auch für Bronchiektasen gilt demnach, dass eine Mykobakteriose (Infektion mit Krankheitswert) die Veränderungen verursachen können, Lungenstrukturveränderungen wie vorbestehende Kavernen und Bronchiektasen aber selbst im Sinne eines lokalen Risikofaktors (Retentionsfaktors) das Angehen einer Infektion mit NTM. Wenn man sich dieses Dualismus bewusst ist, bleibt die Betrachtung der Strukturveränderungen als Risikofaktor berechtigt, der gegebenenfalls auch im Sinne einer Selbstverstärkung des Infektionsprozesses wirksam ist.

Regionale Besonderheiten spielen bei der Art der lokalen Risikofaktoren in dem jeweiligen Patientenkollektiv eine Rolle. Das Einzugsgebiet unserer Untersuchung umfasst einen Teil des sächsischen Erzgebirges; Steinstaubexpositionen im Bergbau und in steinverarbeitenden Betrieben kamen daher gehäuft vor (in 24/111 Fällen).

Unsere Patienten mit *M. kansasii* und *M. xenopi*-Infektionen wiesen besonders häufig eine COPD auf. Dabei fanden wir in beiden Gruppen überwiegend Männer, und die Patienten waren häufig in der Metallindustrie, der chemischen Industrie und dem Bauhandwerk (21/111 Fällen) tätig, also mit Faktoren belastet, die wiederum die COPD begünstigen. Gleiche Ergebnisse finden sich in der Literatur [39].

### Allgemeine Risikofaktoren

Die nachgewiesenen allgemeinen resistenzmindernden Faktoren entsprechen in ihrer Häufigkeit dem Spektrum, das in vielen Studien gefunden wurde. Die Dominanz von Alkoholkrankheit und Langzeittherapie mit Steroiden wird vielfach beschrieben. Die konventionell erfassbaren allgemein resistenzmindernden Faktoren diskriminieren nicht zwischen unterschiedlichen Patientengruppen. Da sie auch bei Nicht-AIDS-Patienten offensichtlich von großer Bedeutung für die Entstehung von Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien sind, müssten wohl verfeinerte Methoden herangezogen werden, mit denen die Beeinträchtigung der zellulären Immunität besser erfasst werden könnte. Solche Methoden standen für die vorliegende Arbeit nicht zur Verfügung.

### Vergleiche der Risiken bei Infektionen mit und ohne Krankheitswert

Bei unseren Patienten unterschieden sich die Risikoscores bei Infektionen mit und ohne Krankheitswert statistisch nicht signifikant voneinander. Lokale Risikofaktoren treten bei Infektionen mit und ohne Krankheitswert also offenbar etwa gleich häufig



auf. Dies wird von anderen Autoren bestätigt. So fand Simor [41] bei 26 *M. xenopi*-Fällen (n = 19 ohne Krankheit, n = 9 mit Krankheit) keinen Unterschied hinsichtlich der pulmonalen Risikofaktoren. Risikofaktoren begünstigen daher bereits das *Angehen* einer Infektion und die Risikofaktoren sind nicht erst für die Entstehung von Krankheit *nach* einer Infektion verantwortlich. Die Bedeutung der Risikofaktoren für potenziell krankmachende Infektionen wird unterstrichen durch den Befund, dass Patienten mit den extrem selten krankmachenden *M. gordonae*-Infektionen gegenüber den übrigen NTM-Infektionen kaum Risikofaktoren aufwiesen.

Der verantwortliche Mechanismus für die Begünstigung einer Infektion durch lokale Faktoren könnte die verminderte bronchiale Clearance sein [42]. So kann eine erfolgreiche Therapie einer reversiblen Atemwegsobstruktion Keime, die vor der Therapie nur eine blande Infektion mit Mykobakterien verursacht hatten, wieder eliminieren (Therapie durch sog. *Bronchialhygiene* [43,44]). Man könnte daraus folgern, dass pathogenetisch die *Retention von Keimen* der Infektion vorausgeht.

Das *Konzept der Infektionen mit und ohne Krankheitswert* ist für die Beschreibung vieler Situationen geeignet, berücksichtigt aber nicht den dennoch möglichen Umstand einer *Kolonisierung*. Diese saprophytäre Kolonisierung führt zu wiederholter Isolierung nicht-tuberkulöser Mykobakterien, ohne dass klinisch oder radiologisch eine aktive Krankheit nachgewiesen werden kann. Ob aus dieser Kolonisierung eine Infektion mit Krankheit werden kann, erscheint unsicher, wird aber gelegentlich berichtet [25]. Das Spektrum der verschiedenen Auswirkungen einer massiven Keimexposition bei einer größeren Gruppe Exponierter ließ sich an einer *M. xenopi*-Endemie in Pécs in Ungarn erkennen [40]. Hochinfektioser Staub aus einer ausgetrockneten Kläranlage führte im Windschatten des Klärbeckens zu einer hohen Zahl von Infizierten: 73 Patienten (52 asymptomatisch, 21 mit Krankheit) wurden zu Ausscheidern. Vierzehn der 21 Patienten mit Krankheit wiesen typische pulmonale Risikofaktoren auf (nur bei diesen gezählt). Ein Teil der Betroffenen konnte die Bakterien ohne Therapie wieder eliminieren. Einige primär asymptomatische Patienten entwickelten später eine Mykobakteriose innerhalb von 1–4 Jahren, die blande Infektion war also teilweise ein Vorstadium der Erkrankung.

Gewichtige zusätzliche Argumente für die Berechtigung der Kategorie Kolonisierung finden sich in der Literatur:

Tomashefski et al. [26] fanden bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) trotz mehrfachen Keimnachweises *ante mortem* autopsisch keinerlei granulomatöse Gewebsreaktion. Histologische Kriterien für eine Mykobakteriose waren dabei nekrotisierende epitheloidzellige Granulome, die sich bei Autopsie *nur* bei den auch klinisch Erkrankten fanden. Dies könnte zumindest bei CF-Patienten darauf hindeuten, dass eine lokale Vermehrung der Erreger durch Retention ohne jegliche Zeichen der Infektion stattfinden kann.

Bei Nicht-CF-Bronchiektasen wurden in einer Bronchoskopiestudie [27] nur bei 8/13 kulturell *M. avium*-Komplex-positiver Patienten Granulome gefunden, was ebenfalls auf die Möglichkeit der alleinigen Besiedlung hinweist, auch unter dem Vorbehalt falsch negativer bronchoskopisch-bioptischer Befunde.

Nosokomiale Pseudoausbrüche pulmonaler Mykobakteriosen mit *M. gordonae* sind mehrfach beschrieben worden [28,29]. Dabei war jeweils der Nachweis von Mykobakterien im Magensaft auf bakterielle Kontamination des Trinkwassers zurückzuführen. Auch nach unserer Erfahrung war die früher häufig vorgenommene Untersuchung des Magensafts zur Tuberkulosefallfindung

oft durch falsch-positive Befunde belastet, die auf eine Kolonisation des Magens mit *M. gordonae* zurückzuführen waren. Denkbar ist auch, dass bei einem endobronchialen Nachweis von *M. gordonae* ein gastroösophagealer Reflux eine Rolle spielt.

Ein Pseudoausbruch von *M. fortuitum* mit vorübergehender Kolonisation des Respirationstraktes durch Keime aus einer kontaminierten Eismaschine wird von Gebo et al. [11] berichtet. Der Begriff der Kolonisation hat neben den Begriffen Infektionen mit und ohne Krankheitswert also weiterhin Berechtigung.

### **M. avium-Komplex**

Unsere Patienten mit Nachweis von *M. avium*-Komplex waren wie die in den USA [4,8] gegenüber den Fällen mit *M. kansasii*- und *M. xenopi*-Infektionen seltener krank. Dies traf besonders auf die älteren Frauen zu (● **Abb. 8**). Bei älteren Frauen mit Nachweis von *M. avium*-Komplex muss man daher besonders kritisch abwägen, ob eine Krankheit vorliegt. Außerdem waren bei uns die erkrankten Frauen jünger als die Männer. Ältere und jüngere unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer lokalen Risikofaktoren, unabhängig davon, ob sie krank waren oder nicht.

Die in der Literatur beschriebene Gruppe der relativ jüngeren Frauen mit Krankheit ohne lokale Risikofaktoren [45] war in unserem Kollektiv nicht zu finden, da lediglich bei zwei Patientinnen keine lokalen Risikofaktoren identifiziert werden konnten und sogar nur bei einer dieser beiden Patientinnen eine Erkrankung vorlag. Ebenso wenig fanden sich Fälle, auf die die Definition des Lady Windermere-Syndroms [46–48] zutrifft, welches durch vorwiegenden Befall von Lingula und Mittellappen, retikulonodulären Aspekt im konventionellen Röntgenbild und bronchiolitisch-bronchiektatische Ausbreitung im CT gekennzeichnet ist [49].

### **Fazit**

Durch die Risikofaktoranalyse konnten wir klären, dass bei NTM-Infektionen lokale Retentionsfaktoren bereits die Infektion begünstigen. Die Analyse erweiterte die Kenntnisse über die Morbidität der am häufigsten pathogenen NTM. Die Klärung der Begriffe Kolonisation und Infektion mit und ohne Krankheitswert stellt eine Hilfe bei der klinischen Beurteilung eines bakteriologischen NTM-Nachweises dar. Damit lässt sich einer vorschnellen Zuordnung der aus dem Bakteriennachweis allein abgeleiteten Diagnose „Mykobakteriose“ mit den Folgen der Über- oder Untertherapie vorbeugen.

### **Anmerkungen**



Wir danken den folgenden Kollegen für ihre Beteiligung an der Studie (Patientenrekrutierung):

Prof. Dr. med. R. Bonnet, Klinik für Pneumologie, Zentralklinik Bad Berka, 99437 Bad Berka, Robert Koch-Allee 9

Prof. Dr. med. E. W. Schmidt, Klinikum Chemnitz, 09114 Chemnitz, Wittgensdorferstr. 159

Wir danken Herrn V. Küchen (ARGUS GmbH, Statistik und Informationssysteme in Umwelt und Gesundheit, Berlin) für die statistische Analyse.

## Interessenkonflikte



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Wallace RJ, O'Brian R, Glassroth J. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Official Statement of the American Thoracic Society (ATS). *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 940–953
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416
- Ahn CH, Hurst GA. The treatment of disease due to *Mycobacterium kansasii*. *Sem Resp Med* 1981; 2: 228–232
- O'Brian RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease in the United States. Results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1007–1014
- Ahn CH, Lowell JR, Onstad GD et al. A demographic study of disease due to *Mycobacterium kansasii* or *M. intracellulare-avium* in Texas. *Chest* 1979; 75: 120–125
- Bass JB Jr, Hawkins EL. Treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1439–1441
- Dailoux M, Abalain ML, Laurain C et al. and the French Mycobacteria Study Group. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur Respir J* 2006; 28: 211–215
- Reich J, Johnson RE. *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease. Incidence, presentation, and response to therapy in a community setting. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1381–1385
- Tsakamura M. *Mycobacterium fortuitum* infections in man. *Iryo* 1983; 37: 343–351
- Grange JM. Other mycobacterial diseases. In: Grange JM (eds). *Current topics in infection; no 1: Mycobacterial diseases*. London: Arnold, 1980: 80–89
- Gebo KA, Srinivasan A, Perl TM et al. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium fortuitum* on a human immunodeficiency virus ward: transient respiratory tract colonization from a contaminated ice machine. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 32–38
- O'Brian RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease in the United States. Results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1007–1014
- Burns DN, Wallace JR, Schultz ME et al. Nosocomial outbreak of respiratory tract colonization with *Mycobacterium fortuitum*: demonstration of the usefulness of Pulsed-Field Gel Electrophoresis in an epidemiological investigation. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1153–1159
- Burke DS, Ullian RB. Megaesophagus and pneumonia associated with *Mycobacterium chelonae*. A case report and a literature review. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 1101–1107
- Hadjiladis D, Adlaka A, Prakash UB. Rapidly growing mycobacterial lung infection in association with esophageal disorders. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 45–51
- Buchholz UT, Mc Neil MM, Keyes LE et al. *Mycobacterium malmoense* infections in the United States, January 1993 through June 1995. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 555–558
- Henriques B, Hoffner SE, Petrini B et al. Infection with *Mycobacterium malmoense* in Sweden: Report of 221 cases. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 596–600
- Lessnau K-D, Milanese S, Talavera W. *Mycobacterium gordonae*: A treatable disease in HIV-positive patients. *Chest* 1993; 104: 1779–1785
- Gracia J de, Vidal R, Martin N et al. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium gordonae*. *Tubercle* 1989; 70: 135–137
- Fasske E, Schröder K-H. Granulomatous pulmonary reactions after instillation of *Mycobacterium gordonae*. *Med Microbiol Immunol* 1989; 178: 149–161
- Gößwald A. Klinik, Diagnostik, Therapie und Verlauf pulmonaler Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien bei HIV-negativen Patienten in Berlin 1986–1998. Diss. med. Berlin: Freie Universität, 2004
- Schönfeld N. The mycobacterial mystery. *Eur Respir J* 2006; 28: 1076–1078
- Assi MA, Berg JC, Marshall WF et al. *Mycobacterium gordonae* pulmonary disease associated with a continuous positive airway pressure device. *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 249–252
- Eckburg PB, Buadu EO, Stark P et al. Clinical and chest radiographic findings among persons with sputum culture positive for *Mycobacterium gordonae*: a review of 19 cases. *Chest* 2000; 117: 96–102
- Wilson R, Abdallah S. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. In: Wilson R (ed). *Tuberculosis*. *Eur Respir Mon* 1997; 4: 247–272
- Tomashefski JF Jr, Stern RC, Demko CA et al. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. An autopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 523–528
- Tanaka E, Amitani R, Niimi A et al. Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2041–2046
- Lalande V, Barbut F, Varnerot A et al. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium gordonae* associated with water from refrigerated fountains. *J Hosp Infect* 76; 2001: 76–79
- Rioux C, Lesprit P, Legrand P et al. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (43rd: 2003: Chicago, Ill.). *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 2003; 43: abstract no. K-1436
- Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH et al. Radiographic manifestations of pulmonary *Mycobacterium kansasii* infections. *Am J Roentgenol* 1978; 131: 985–993
- Hollings NP, Wells AU, Wilson R et al. Comparative appearances of nontuberculous mycobacteria species: a CT study. *Eur Radiol* 2002; 12: 2211–2217
- Fowler SJ, French J, Screaton NJ et al. Nontuberculous mycobacteria in bronchiectasis: Prevalence and patient characteristics. *Eur Respir J* 2006; 28: 1204–1210
- Olivier KN, Weber DJ, Lee JH et al. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 835–840
- Giron RM, Domingo D, Buendia B et al. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 560–565
- Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I et al. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. *Eur Respir J* 2005; 25: 324–328
- Kim TS, Koh WJ, Han J et al. Hypothesis on the evolution of cavitary lesions in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection: thin-section CT and histopathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 1247–1252
- Obayashi Y, Fujita J, Suemitsu I et al. Successive follow-up of chest computed tomography in patients with *Mycobacterium avium-intracellulare complex*. *Respir Med* 1999; 93: 11–15
- Maycher B, O'Connor R, Long R. Computed tomographic abnormalities in *Mycobacterium avium complex* lung disease include the mosaic pattern of reduced lung attenuation. *Can Assoc Radiol J* 2000; 51: 3–102
- Skorodin M, Zvetina J, King F et al. Pulmonary function in patients with *Mycobacterium kansasii* lung infection. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131: A231
- Szabó I, Kiss KK, Várna I. Epidemic pulmonary infection associated with *Mycobacterium xenopi* indigenous in sewage-sludge. *Acta Microbiol Acad Sci Hung* 1982; 29: 263–266
- Simor AE, Salit IE, Vellend H. The role of *Mycobacterium xenopi* in human disease. *Am Rev Resp Dis* 1984; 184: 435–438
- Matthiessen W, Schönfeld N, Mauch H. Non-tuberculous mycobacterial infection as a complication of Swyer-James syndrome. *Dtsch Med Wschr* 1993; 118: 139–144
- Baily WC. Treatment of atypical antimycobacterial disease. *Chest* 1983; 84: 625–628
- Ahn CH, Lowell JR, Onstad GD et al. Elimination of *Mycobacterium intracellulare* from sputum after bronchial hygiene. *Chest* 1979; 76: 480–482
- Prince DS, Peterson DD, Steiner RM et al. Infection with *Mycobacterium avium complex* in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989; 32: 863–868
- Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium complex* pulmonary infection presenting as isolated lingular or middle lobe pattern: the Lady Windermere syndrome. *Chest* 1992; 101: 1605–1609
- González AO, Sánchez J, Rodríguez PJM. Lady Windermere Syndrome. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 295–295
- Kasthoori JJ, Liam CK, Wastie ML. Lady Windermere syndrome: an inappropriate eponym for an increasingly important condition. *Singapore Med J* 2008; 49: e47
- Lynch DA, Simone PM, Fox MA et al. CT features of pulmonary *Mycobacterium avium complex* infection. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 353–360