

## » Alveolarproteinose

### Falldarstellung und Übersicht zu einem seltenen Krankheitsbild

#### Zusammenfassung

Der Begriff Alveolarproteinose wurde erstmals von Rosen, Castleman und Liebow 1958 geprägt aufgrund ihrer Erfahrung mit 27 Patienten, bei denen sie eine Ausfüllung der Alveolen durch ein PAS-positives, protein- und phospholipidreiches Material fanden.

**Kasuistik:** Bei einem 37jährigen Patienten trat erstmals 1993 schwere Dyspnoe auf. Als Ursache konnte eine Alveolarproteinose histologisch gesichert werden. Konsekutiv wurden in kurzen Abständen beidseits große Bronchoalveoläre Lavagen (BAL) jeweils in Vollnarkose und seitengetrennter Beatmung durchgeführt, wodurch es zur kompletten Remission kam. Anschließend beobachtete man langsam zunehmende wolkenartige Verschattungen beider Lungen mit funktioneller Verschlechterung. Während dieser Zeit hat der Patient stark geraucht und war an seinem Arbeitsplatz Hartmetallstäuben ausgesetzt. Wegen dieses Rezidivs wurden 2/95 insgesamt 3 forcierte BAL durchgeführt. Hierdurch kam es bald zu einer erneuten Remission. Die BAL-Zytologie zeigte amorphe Massen mit einzelnen PAS-positiven Strukturen und Alveolarmakrophagen mit meist schaumig transformiertem Zytoplasma und PAS-positiven Einschlüssen, hinweisend auf eine ausgeprägte Phagozytose und Überladung durch das intraalveolär anfallende Material. Elektronenmikroskopisch sah man im Zytoplasma der Makrophagen verschiedenste Lamellarkörper als Hinweise auf Phagozytose von Surfactant-Material. Als Hypothesen zur Pathogenese dieses Krankheitsbildes kommen infrage: 1) Überproduktion von Surfactant in die Alveolen. 2) Defekte Clearance mit Imbalance zwischen Produktion und Entfernung von Surfactant. 3) Dysfunktion der Alveolarmakrophagen. Anhand einer Literaturübersicht, welche den derzeitigen Wissensstand reflektiert, werden diese Hypothesen mit besonderer Berücksichtigung tierexperimenteller und molekularbiologischer Ansätze diskutiert.

#### Kasuistik

Anamnese: O.-F. M., ein 37jähriger Patient, hatte eine weitgehend unauffällige frühere Vorgeschichte. Seit 1991 traten Husten und progrediente Belastungsdyspnoe sowie zunehmend weißlich zäher Auswurf auf. 6/1993 erfolgte die Aufnahme in einer auswärtigen Klinik; auskultatorisch fand sich diskret Giemen über beiden Lungen. Blutgasanalytisch sah

U. Wagner, A. Korupp, H. Morr, P. von Wichert  
Medizinische Poliklinik (Leiter Prof. Dr. P. von Wichert),  
Abteilung Pneumologie, Philipps-Universität, Marburg und  
Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen  
(Direktor: Prof. Dr. H. Morr), Greifenstein

man eine deutliche respiratorische Partialinsuffizienz. Radiologisch waren schmetterlingsförmig verteilte, teils interstiell, teils alveolär anmutende Verschattungsbezirke im Bereich beider Lungen zu erkennen. Im Juni 1993 erfolgte die bronchoskopisch-histologische Sicherung einer Alveolarproteinose. Therapeutisch wurden mehrfach Bronchiallavagen mit großen Volumina durchgeführt. Wegen eines im Zusammenhang mit einer Lavage aufgetretenen AV-Blockes III° erfolgte 1993 die Implantation eines VVI-Schrittmachers.

Nach relativ symptomfreiem Intervall kam es seit Januar 1995 erneut zu zunehmender Belastungsdyspnoe mit Lippen- und Akrozyanose, gestörtem Schlaf durch produktiven Husten und Expektorierung weißer Schleims. Zuletzt trat schwere Dyspnoe schon bei 10–20 m ebenerdigem Gehen auf. Deshalb erfolgte am 28. Februar 1995 die stationäre Aufnahme.

Allgemeinanamnese: 8 gesunde Geschwister, ein gesunder Sohn. Zigarettenkonsum von 20–30/Tag seit dem 15. Lebensjahr. Alkoholkonsum von 1–2 Flaschen Bier/Tag.

Berufsanamnese: 1973–77 als Dreher in der Stahlindustrie, Arbeit an einer offenen Drehbank, keine Staubexposition. 1977–1979 Fahrer bei einem Getränkeverlag. Seit 1990 Dreher in einer Walzengießerei mit Arbeiten an einer offenen Drehbank, Exposition gegenüber Hartmetallstäuben.

Körperliche Untersuchung (am 1.3.95): 37jähriger athletischer Patient in reduziertem Allgemeinzustand. Deutliche Lippen- und Akrozyanose. Dyspnoe schon beim Ankleiden. Keine Trommelschlegelfinger oder Uhrnagel. Struma diffusa Grad I. Thorax regelrecht konfiguriert, seitengleich beatmet, mittelständige Lungengrenzen, beidseits ca. 4 cm atemverschieblich. Vesikuläratmen, verschärft über dem rechten Mittelunterfeld. Über beiden Lungen expiratorisches Giemen bei verlängertem Expirium. Herz auskultatorisch und perkutorisch unauffällig. Regelrechte Herzaktion, Frequenz 68/min. Die übrige körperliche Untersuchung war unauffällig.

Pathologische Laborwerte: Am 1.3.95 (vor BAL): HB 17,9 g/dl, Hämatokrit 54%, Thrombocyten 149 000/mcl, Harnsäure 7,2 mg/dl, Cholesterin 266 mg/dl, Triglyceride 218 mg/dl, GOT 96 U/l, GPT 125 U/l, LDH 842 U/l,  $\gamma$ GT 266 U/l, BSG 2/10 mm n.W. Nach BAL am 30.3.95 fanden sich erwähnenswerte Veränderungen folgender Parameter: Leukozyten 14 100/mcl, GOT 42 U/l, GPT 76 U/l, LDH 662 U/l,  $\gamma$ -GT 157 U/l, BSG 29/55 mm n.W.



**Abb. 1** Röntgen-Thorax p.-a.-Aufnahme vor Therapie (1. 3. 95). [Erläuterungen im Text].



**Abb. 2** Röntgen-Thorax p.-a.-Aufnahme nach Therapie (18. 3. 95). [Erläuterungen im Text].

Bei Aufnahme und im Verlauf im Normbereich befanden sich: Elektrolyte, Kreatinin, Bilirubin, Amylase, Quickwert und Thrombinzeit sowie Blutzuckerwerte nüchtern und im Tagesprofil.

EKG: Indifferenztyp, Sinusrhythmus, Frequenz 95/min., unauffällig, keine Erregungsrückbildungsstörungen, keine Extrasystolen, keine Schrittmacheraktionen.

Thoraxröntgenaufnahme p.-a. (1. 3. 95, vor Therapie) (Abb. 1): Über beide Lungen verteilte, zentral hilär schmetterlingsförmig betonte wolkige und grobfleckige Verschattungsmuster mit überwiegendem alveolären Charakter. Herzsilhouette unauffällig. Permanenter Schrittmacher mit regelrechter Elektrodenlage.

Thoraxröntgenaufnahme p.-a. (nach Therapie, 18. 3. 95) (Abb. 2): Insgesamt deutlicher Rückgang der Verschattungskonfigurationen, mit aber noch deutlichen Residuen. Etwas verstärktes interstitielles Zeichnungsmuster mit Kerley-B- und auch vereinzelt Kerley-A-Linien als Ausdruck offenbar eines geringen iatrogen durch die ausgedehnten Lavagen induzierten interstitiellen Ödems.

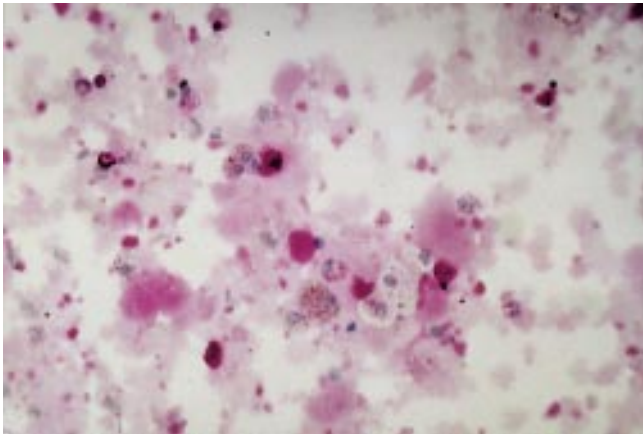
Echokardiographie vom 3. 3. 95 (vor Therapie) sowie 21. 3. 95 (nach Therapie): Insgesamt unauffälliger Befund mit regelrechten Dimensionen und guter rechts- und linksventrikulärer Pumpfunktion. Geringer Reflux über der Tricuspidalklappe bei liegender Schrittmachersonde.

Zytologische Befunde der BAL: Lichtmikroskopisch (Abb. 3, 4) zeigen die H. & E. gefärbten Präparate amorphe eosinophile Massen mit einzelnen polymorphen Alveolarmakrophagen. Die meisten Makrophagen haben ein schaumig transformiertes Zytoplasma mit eosinophilen Einschlüssen, teils granulär, teils auch hyalinartig, die in der PAS-Färbung positiv imponieren. Diese Strukturen sind Hinweise für eine ausgeprägte Phagozytose mit Überladung der Zellen durch das intraalveolär anfallende Material (offenbar Lipoproteine und Zelltrümmer). Zusätzlich enthalten die Makrophagen reichlich Anthrakosepartikel bei chronischer Zigarettenrauchinhalation.

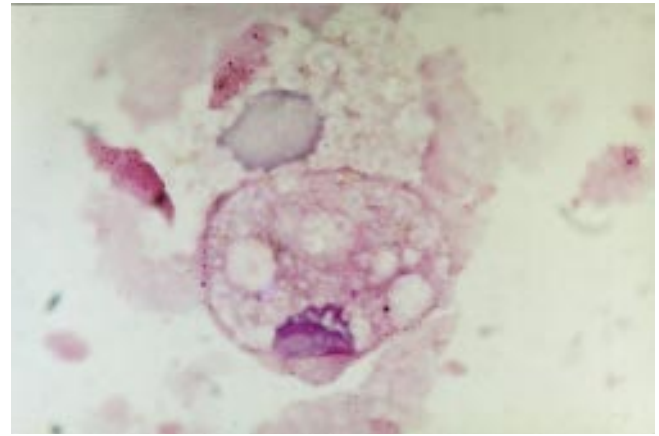
Transmissionselektronenmikroskopisch sieht man innerhalb des Zytoplasmas eines Makrophagen (Abb. 5) verschiedene Lamellarkörper als Hinweise auf Phagozytose von Surfactant-Material sowie Membranen zugrundegegangener Zellen, daneben imponieren elektronendichte Granula. Insgesamt ist das Zytoplasma überladen von phagozytiertem Material.

Das extrazelluläre Material (Abb. 6) weist verschiedene wirbelartig konfigurierte Lamellarkörper auf, die Surfactant-Material repräsentieren dürften. Daneben finden sich vielfältige granuläre und opaque Strukturen, die proteinreiches Material enthalten dürften. Die völlig elektronendichten, unscharf begrenzten Körperchen stellen Anthrakosepartikel dar.

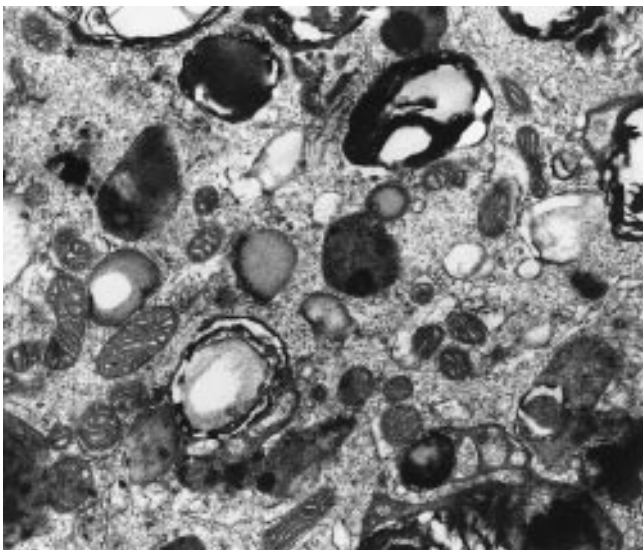
Therapie und klinischer Verlauf: Bei dem Patienten wurde 1993 eine Alveolarproteinose histologisch gesichert und mit Bronchiallavagen beidseits behandelt, wodurch eine weitgehende pulmonale Beschwerdefreiheit erreicht werden konnte. Korrespondierend wurde von 1/94 bis 10/94 ein nahezu unauffälliger Thoraxröntgenbefund dokumentiert. Ab Januar 1995 kam es zu einer langsam progredienten Befundverschlechterung. Während dieses Zeitraumes hat der Patient exzessiv geraucht (20–30 Zigaretten/Tag) und war an seinem Arbeitsplatz wiederum Hartmetallstäuben ausgesetzt. Beim 2/95 diagnostizierten Rezidiv wurden insgesamt 3 Bronchoalveoläre Lavagen durchgeführt: Rechtsseitig am 6. 3. mit 15 l einer 0,9%igen körperwarmen (37 °C) Kochsalzlösung und am 15. 3. 95 mit 25 l. Am 9. 3. 95 wurde die linke Seite mit 32 l lavagiert. Jede dieser Lavagen erfolgte unter Vollnarkose und



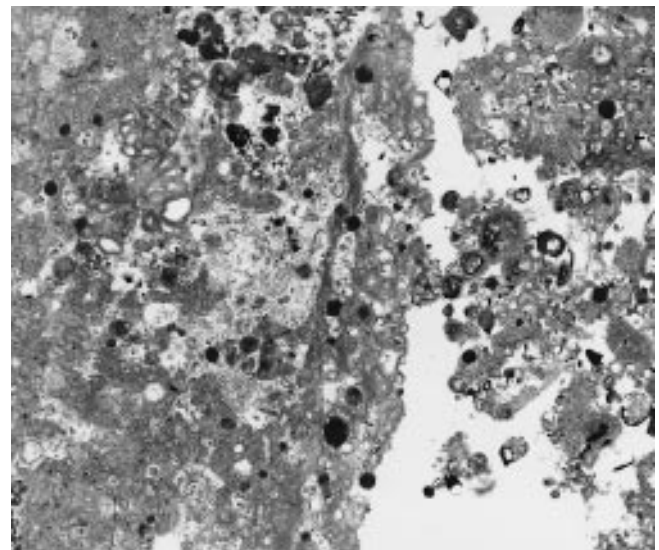
**Abb. 3** BAL-Präparat (H.E., ×400): Eosinophile, tropfenförmige, opaque und diskreter gefärbte Massen. Eingestreut Makrophagen mit schaumig konfiguriertem Plasma. Wenige Lymphozyten und Granulozyten.



**Abb. 4** BAL-Präparat (H.E., ×1000): Makrophage mit schaumig konfiguriertem Plasma. Zart eosinophile amorphe Massen.



**Abb. 5** BAL-Präparat (Transmissionselektronenmikroskopie, ×18 000): Makrophagenteilansicht mit osmiophilen granulären Einschlüssen, neben einigen aufgewundenen Membranstrukturen (lamellar bodies) sowie opaquen Granula und einigen Mitochondrien.



**Abb. 6** BAL-Präparat (Transmissionselektronenmikroskopie, ×10 500): Amorphe Massen mit osmiophilen granulären Einschlüssen, zahlreiche aufgewundene Membranstrukturen (lamellar bodies).

seitengetrenter Beatmung mittels eines Carlens-Tubus. Die direkt posttherapeutische Phase war durch Perioden eines flüchtigen interstitiellen Lungenödems gekennzeichnet. Hieraus resultierte der leichte Abfall der CO-Diffusionskapazität (TLCO) (Tab. 2). Nach Rückbildung des flüchtigen Ödems kam es zu einer raschen klinischen Besserung (Tab. 1 u. 3).

### Diskussion

1958 beschrieben Rosen, Castleman und Liebow [1] aufgrund der Erfahrung mit 27 Patienten eine eigenartige Erkrankung, bei der die Alveolen durch ein PAS-positives, lipidreiches, zellarmes Material ausgefüllt waren, ohne Entzündungszeichen aufzuweisen und nannten die Erkrankung Alveolarproteinose. Diese ist sehr selten. Bis 1980 lagen nur etwa 260 Kasuistiken vor mit einer Geschlechtsverteilung von männ-

lich/weiblich = 4/1 [2]; später fand sich keine umfassende Fallsammlung mehr in der Literatur. Zusätzlich wurde später, ca. 1980, bei Neugeborenen eine besondere Form einer Alveolarproteinose entdeckt [3,4].

Die klinischen Symptome sind uncharakteristisch und meist mit zunehmender Belastungsdyspnoe und Zyanose verbunden. Häufig tritt unproduktiver Reizhusten auf. Je nach Schwere und Dauer der Erkrankung werden Uhrglasnägel beobachtet [5,6].

Radiologisch finden sich besonders in beiden Mittelfeldern symmetrische oder asymmetrische („schmetterlingsförmige“) alveoläre Verschattungsmuster, die aber auch diffuser auf beiden Lungen auftreten und in ihrem Ausmaß sehr schwanken können. Die costophrenischen Winkel sind meist aus-

**Tab. 1** Blutgasanalysen.

Ruhe-BGA	vor BAL (28. 2. 95)	nach BAL (27. 3. 95)
PO <sub>2</sub> [mm Hg]	50	59
PCO <sub>2</sub> [mm Hg]	50	34
PO <sub>2</sub> [mm Hg]	70	72
PCO <sub>2</sub> [mm Hg] (unter Applikation von 6 l O <sub>2</sub> /min)	42	39

**Tab. 2** Lungenfunktionsparameter.

Lungenfunktion	vor BAL (28. 2. 95)	nach BAL (13. 3. 95)
VK [l]	4,2 (= 76% der Norm)	3,6 (= 66% der Norm)
FEV <sub>1</sub> [l]	2,3 (= 79% der VK)	2,3 (= 62% der VK)
RAW <sub>t</sub> [kPa l/s]	0,08	0,19
RAW spez. [kPa × s]	0,34	0,51
TGV [l]	4,1 (= 116% der Norm)	2,7 (= 76% der Norm)
TLCO [mmol/min/kPa]	9,7 (= 81% der Norm)	8,8 (= 74% der Norm)

**Tab. 3** Belastungsuntersuchungen.

Belastungs- untersuchungen	vor BAL (3. 3. 95)	nach BAL (13. 3. 95)
Belastungs-EKG Fahrradergometer im Liegen 3 min mit 30 W und 4 min mit 60 W	Abbruch wegen Erschöpfung. Regel- rechtes RR- und Frequenzverhalten, unauffälliges EKG.	Abbruch wegen Ver- gleichbarkeit. Regel- rechtes RR- und Frequenzverhalten, unauffälliges EKG.
Belastungs-BGA (unter Applikation von 6 l O <sub>2</sub> /min)	PO <sub>2</sub> -Abfall von 75 auf 62 mm Hg	PO <sub>2</sub> -Anstieg von 61 auf 72 mm Hg

gespart [5,6]. Wenige Patienten zeigen ein eher noduläres Verschattungsmuster, welches zuerst an andere Differentialdiagnosen denken läßt.

Lungenfunktionsanalytisch findet sich meist eine deutliche restriktive Ventilationsstörung mit Einschränkung von Vitalkapazität, von Compliance, der CO- bzw. Sauerstoff-Diffusionskapazität sowie eine Hypoxämie [5,6].

Die Stellung der Diagnose ist häufig schwierig, da die Symptome und auch die Röntgenbefunde uncharakteristisch sind und deshalb an das seltene Krankheitsbild meist erst sehr spät gedacht wird. Methode der Wahl ist daher die Bronchoskopie mit Bronchoalveolärer Lavage (BAL) und Gewinnung peripherer Lungenbiopsien. Reicht dies nicht zur Diagnose aus, muß eine offene Lungenbiopsie (idealerweise in thorakoskopischer „minimal-invasiver“ Technik) stattfinden. Bei der BAL zeigt sich schon makroskopisch oft ein Charakteristikum in Form einer milchigen Flüssigkeit.

Histologisch sieht man viele Alveolen ausgefüllt mit einem amorphen PAS-positiven Material mit wenigen Makrophagen mit den beschriebenen Einschlüssen. Die Typ-II-Zellen erscheinen hyperplastisch und zeigen ebenfalls solche Einschlüsse. Elektronenmikroskopisch entlarven sich diese als charakteristische „lamellar bodies“ mit reichlich aufgewundenen Membranen. Diese kommen auch in der amorphen Masse vor. Es finden sich keine wesentlichen Veränderungen der Alveolarsepten und nahezu keine entzündlichen Infiltrate.

Also handelt es sich bei dem PAS-positiven Material nicht um überwiegend Proteine, wie ursprünglich vermutet sondern um ein Gemisch aus vorwiegend Lipiden, die dem Surfactant entsprechen mit nur einem ganz geringen Proteinanteil, so daß die Bezeichnung eigentlich „Alveolarlipoproteinose“ lauten müßte [5,7].

Da die Alveolarproteinose in ca. 25% Spontanheilungen zeigt, kann man bei leichten klinischen Verläufen mit einer Therapie abwarten. Schwerere Formen können jedoch unbehandelt letal verlaufen, so daß rechtzeitig interveniert werden muß. Es gibt bisher keine medikamentöse Therapien. Die einzige, aber sehr wirkungsvolle Methode stellt die therapeutische Bronchoalveoläre Lavage dar [5,6]: Hierbei müssen beide Lungen mit jeweils ca. 30–50 Litern physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen.

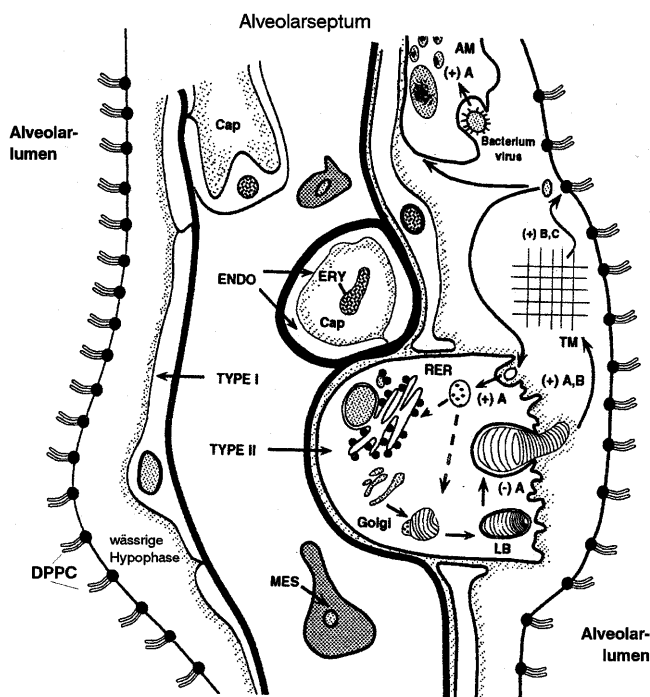
Die pathogenetischen Mechanismen in der Entstehung der Alveolarproteinose sind komplex. Als „Surfactant-Plus-Syndrom“ im Gegensatz zu den „Surfactant-Minus-Syndromen“, dem IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrome) und dem ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome), hat die Alveolarproteinose „Modellcharakter“ in zellbiologischer Hinsicht. Bei diesen Erkrankungen sind bestimmte Teilaspekte des Surfactant-Metabolismus gestört. Deshalb kann man durch die gezielte Analyse dieser Defekte präzisere Erkenntnisse über die zellulären Mechanismen im Surfactant-Stoffwechsel gewinnen.

Ort des Krankheitsprozesses ist die Alveole ohne Beteiligung des Interstitiums. Intraalveolär finden sich die Alveolardeckzellen oder Typ-I-Zellen, die Nischenzellen oder Typ-II-Zellen und die Makrophagen.

Die Typ-I-Zellen kleiden mit ihrem sehr flachen Zelleib die Alveolen tapetenförmig aus. Durch die dünnen, auf der Basalmembran ausgebreiteten, Zellen hindurch findet der Gasaustausch statt [8].

Die Typ-II-Zellen produzieren das Surfactant mit seinen Surfactant-Proteinen A, B, C, D. Einige Arbeiten berichten auch, daß die Clara-Zellen und ganz fraglich auch die nicht Zilien-besetzten Bronchialepithelien zur Synthese befähigt seien (allerdings nicht von SP-C) [8,9].

In den Typ-II-Zellen wird das Surfactant in dichten zweilagigen Lamellen, den Lamellenkörpern (lamellar bodies) gespeichert. Dieser Inhalt wird dann in Richtung auf eine dünne wäßrige Hypophase als Grenze zum Alveolarlumen sezerniert. Dort müssen diese Doppellagen offenbar erst in ein Gitternetz, das sogenannte tubuläre Myelin überführt werden. Anschließend kann sich hieraus erst der Lipid-



**Abb. 7** Surfactant-Umsatz mit Berücksichtigung der zellulären Komponenten und der Surfactant-Proteine (Aus: van Golde et al., 1994 [24]).

Type I: Typ-I-Pneumozyt

Type II: Typ-II-Pneumozyt

ENDO: Endothelzelle

Mes: Bindegewebszelle

ERY: Erythrozyt

Cap: Kapillare

RER: rauhes endoplasmatisches Retikulum

LB: Lamellar body

TM: tubuläres Myelin

AM: Alveolarmakrophage

A, B, C: Surfactant-Proteine (SP-) A, B, C

(-) A: durch SP-A inhibiert

(+) A: durch SP-A stimuliert

(+) A, B: SP-A + SP-B benötigt

(+) B, C: durch SP-B + SP-C stimuliert

DPPC: Di-Palmitoyl-Phosphatidylcholin

Monolayer an der Wasser/Luft-Grenzfläche formieren, der nahezu nur aus Di-Palmitoyl-Phosphatidyl-Cholin (DPPC) besteht (Abb. 7). Diese Moleküle vermögen die Oberflächenspannung so von 70 auf unter 20 mN/m zu senken [10, 11].

Der Begriff Surfactant stellt eine Worthybridbildung aus „surface active agent“ dar [11]. Surfactant setzt sich chemisch zusammen zu ca. 90 bis 95% aus Lipiden. Hierunter zu 78% aus einem Gemisch von Phospholipiden: Diese setzen sich folgendermaßen zusammen [8]: ca. 65% Phosphatidylcholin, ca. 45% gesättigtes = Di-Palmitoyl-Phosphatidylcholin (DPPC) und ca. 20% ungesättigtes Phosphatidylcholin (PC). Ca. 8% Phosphatidylglycerin (PG), ca. 5% anderer Phospholipide wie Phosphatidyläthanolamin, Phosphatidylserin (PS), Phosphatidyl-Inositol (PI). 10% bestehen aus einem Gemisch neutraler Lipide und 2% anderer Lipide. Daneben ca. 10% Proteine, davon: ca. die Hälfte surfactantspezifische Proteine (SP-A, SP-

B, SP-C, SP-D) und ca. die Hälfte Serumproteine (die eventuell auch eine Verunreinigung der Lavage darstellen können).

SP-A ist ein lectinartiges Glycoprotein mit einem Molekulargewicht von 20–36 kDalton. Es wird in den Typ-II-Pneumozyten und Clara-Zellen synthetisiert. Das Monomer besteht aus einer N-terminalen, kurzen Peptidkette mit SH-Gruppen, einem kollagenartigen Körperteil, einer Halsregion und einem Kopfteil mit über 2 Disulfidbrücken aufgewundener Peptidkette, die dem Molekül Lectincharakter verleiht mit Affinität zu Mannose. Zunächst erfolgt die Bildung eines Trimers über Disulfidbrücken, dann die Aggregation über weitere Disulfidbrücken zu einem Octadecamer (6 Trimere) mit Gestalt eines Blumenstraußes. Es hat die Fähigkeit zur Bindung an DPPC und ist wichtig zur Formation des tubulären Myelins zusammen mit SP-B. Es fungiert offenbar als Ligand zu einem postulierten und noch nicht vollständig identifizierten SP-A-Rezeptor an Typ-II-Zellen und hemmt die Surfactant-Sekretion [12, 13]. Neben diesen Funktionen hat SP-A offenbar noch wichtige Aufgaben in der pulmonalen Infektabwehr [14].

SP-D wird in Typ-II-Zellen und in Clara-Zellen synthetisiert [12]. Es hat offenbar seine Hauptfunktion in der Infektabwehr und spielt bei der Surfactant-Funktion keine wesentliche Rolle.

Während SP-A und SP-D hydrophil sind, ist SP-B ein hydrophobes, kleines Protein mit einem Molekulargewicht von 8 kDalton und wird von Chromosom 2 kodiert. Es wird in Typ-II-Zellen und in Clara-Zellen synthetisiert. Es ist nötig zur Formation des tubulären Myelins zusammen mit SP-A [12].

SP-C ist ebenfalls ein hydrophobes, kleines Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 4 kDalton wird von Chromosom 8p kodiert. Es ist offenbar nötig für den Vorgang der Adsorption an die Wasseroberfläche bei der Monolayer-Bildung [12].

Ein normaler Surfactantumsatz erfordert ein Gleichgewicht von Sekretion und Abtransport (Abb. 7). Bei der Surfactant-Clearance werden prozentual [11, 7] ca. 7% über die Atemwege, 10–20% über die Makrophagen und 70–80% über Wiederaufnahme durch die Typ-II-Zellen umgesetzt.

Aus den genannten Daten lassen sich für die Entstehung der Alveolarproteinose folgende Theorien ableiten:

1. Überproduktion von Surfactant in die Alveolen.
2. Defekte Clearance mit Imbalance zwischen Produktion und Entfernung von Surfactant.
3. Dysfunktion der Alveolarmakrophagen.

Aufgrund neuerer Beobachtungen lassen sich Argumente für alle diese Theorien finden:

Zu 1) Überproduktion von Surfactant in die Alveolen

Eine neuere Arbeit [15] konnte zeigen, daß bei Alveolarproteinosepatienten ein alteriertes SP-A vorliegt, welches größere Aggregate als das Octadecamer („Blumenstrauß“) bildet und zur Bildung des tubulären Myelins nicht mehr in der Lage ist, möglicherweise auch nicht mehr als Rezeptorligand wirkt, wodurch möglicherweise eine ungezügelter Surfactant-Sekretion resultiert.

Zu 2) Defekte Clearance mit Imbalance zwischen Produktion und Entfernung von Surfactant

Hierzu sei das Modell der silicainduzierten Alveolarproteinose bei Ratten angeführt, welches von der Arbeitsgruppe um Hook untersucht wurde [7]. Nach intratrachealer Instillation von Silica-Partikeln kam es nach ca. 3 Wochen zur Entwicklung einer Proteinose mit massivstem Anstieg der Phospholipidsynthese und SP-A-Synthese mit folgender Änderung: Anstieg der Synthese um das ca. 12fache, Anstieg der Sekretion um das ca. 7fache und Anstieg der Rückaufnahme um das ca. 5fache: Somit resultiert also eine Netto-Plus-Ansammlung von Surfactant-Material in der Alveole. Obwohl der eigentliche Pathomechanismus der menschlichen Alveolarproteinose noch nicht sicher bekannt ist und auch exogene Noxen hinsichtlich ihres Einflusses nicht sicher eingeschätzt werden können, ist es in diesem Zusammenhang interessant, daß bei Alveolarproteinosepatienten Silica, Zement, Talcum oder Metallstaub gefunden wurden, was an die Beteiligung solcher exogenen Faktoren denken läßt, zumal einige Patienten entsprechende berufliche Expositionen in der Anamnese bieten [7]. Auch unser Patient war erheblich gegenüber Metallstäuben als Dreher in der Metallindustrie exponiert, weshalb der Verdacht auf berufliche Mitverursachung dieses Krankheitsbildes besteht und eine entsprechende berufsgenossenschaftliche Anzeige erstattet wurde. Dennoch konnte bei unserem Patienten kein sicherer kausaler Beweis erbracht werden.

Methylnaphtalen, ein Bestandteil des Zigarettenrauches, verursacht bei Mäusen sowohl bei intratrachealer als auch bei parenteraler subkutaner Gabe eine Typ-I-Pneumozyten-Schädigung, Proliferation von Typ-II-Zellen mit Überproduktion von Surfactant, Schwellung zu „Ballonzellen“ und schließlich Ruptur mit Ausgießung der Zelltrümmer in die Alveole [16]. Dieser Aspekt könnte bei unserem Patienten ebenfalls von Bedeutung sein.

Weiterhin fand sich tierexperimentell eine Entwicklung einer Alveolarproteinose bei Katzen, die gegenüber Dieselabgasen exponiert wurden, wobei ebenfalls Methylnaphtalen als mögliches kausales Agens diskutiert wurde [17].

Zudem konnte tierexperimentell und auch bei Untersuchungen entsprechend exponierter Patienten festgestellt werden, daß amphiphile Medikamente wie Amiodaron oder Chlorpheniramin nebst einer großen Anzahl weiterer Substanzen in der Lage sind, Phospholipidosen in wechselndem Ausmaß bis hin zur Vollform der Alveolarproteinose zu induzieren. Solchen Medikamenten scheint die Fähigkeit zur Phospholipase-Hemmung, besonders PLA1 und 2 sowie teils auch PLC gemeinsam zu sein [7,18]. Eine solche Medikamentenanamnese war bei unserem Patienten nicht zu eruieren.

Zu 3) Dysfunktion der Alveolarmakrophagen

Einer amerikanischen Arbeitsgruppe [19,20] gelang die Etablierung eines Granulozyten Makrophagen-Colony Stimulierenden Faktor (GM-CSF) defizienten transgenen Mäusestammes. An diesem Tiermodell fand sich das typische histologische Bild der Alveolarproteinose, wobei die Gabe von GM-CSF dann zur Beseitigung der Symptomatik führte. Offenbar ist GM-CSF für die Makrophagenfunktion nötig, da das Phäno-

men nur den Makrophagen zugeschrieben werden mußte. Die Typ-II-Zell-Funktionen und Surfactant-Synthese oder -Sekretion waren nicht alteriert. Bei einem Patienten mit Alveolarproteinose fand sich analog zu den GM-CSF defizienten transgenen Mäusen eine fehlende GM-CSF-Sekretion. Der große Unterschied zu den transgenen Mäusen lag aber darin, daß die GM-CSF Gen-Expression normal war, aber die Proteinsekretion komplett fehlte. Folglich muß der Defekt auf der Translations- oder Sekretionsebene liegen [21].

Bei der kongenitalen Alveolarproteinose, welche an Neugeborenen beobachtet wurde [22,23], findet sich eine frameshift-mutation 121Ins2, wodurch es zu einem Defekt der SP-B Produktion kommt mit Fehlen von funktionsfähigem SP-B. Als Folge kann kein tubuläres Myelin mehr formiert werden. Dies unterstreicht, daß das tubuläre Myelin lebensnotwendig ist. Einzige Therapie ist die frühzeitige Transplantation, andernfalls verläuft die Krankheit tödlich. Die höchste Überlebenszeit betrug 150 Tage. Ob ein SP-B-Defekt in der Pathogenese der Alveolarproteinose Erwachsener eine Rolle spielt, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

Man muß offensichtlich die kongenitale Alveolarproteinose und die Alveolarproteinose bei GM-CSF-Defizienz als primäre Formen von den sekundären Formen unterscheiden, deren Pathogenese bisher ungeklärt ist. Möglicherweise könnte sich die Zahl der primären Formen erhöhen, wenn z.B. eine konnatale Alteration des SP-A oder konnatale Enzymdefekte von Phospholipasen nachgewiesen würden. Bisher gibt es nur tierexperimentelle Modelle bzw. nur Beschreibungen eines alterierten SP-A bei einigen Erkrankten. Die in der Literatur referierten Alveolarproteinosen Erwachsener dürften somit eher multifaktoriell bedingt und den sekundären Formen zuzuordnen sein.

Auch unsere Kasuistik des 37jährigen Patienten ist in dieser Weise zu betrachten. Dieser Patient war starker Raucher und war beruflich gegenüber Hartmetallstäben exponiert. Obwohl kein sicherer kausaler Zusammenhang besteht, müssen diese Punkte im gedanklichen Konzept möglicher kausaler Faktoren bedacht werden, ohne daß man sie als sichere kausale Faktoren benennen könnte.

Unsere Fallbeschreibung schildert den Verlauf der seltenen Erkrankung und eine erfolgreiche Therapie. In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, die verschiedenen pathogenetischen Facetten der Erkrankung zu beleuchten. Hierbei wird deutlich, daß bisher trotz tieferer molekularbiologischer Einblicke in die Pathogenese dennoch keine Alternative zur recht primitiven Behandlungsmethode der großen bronchoalveolären Lavage existiert. Es klafft also zwischen modernen molekularbiologischen Analysemethoden und der einzigen archaischen, mechanistischen Therapiemöglichkeit eine geradezu „historische Lücke“. Gegenstand künftiger Forschungsansätze sollte die Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten sein.

## Literatur

- <sup>1</sup> Rosen SH, Castleman BC, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *New Engl J Med* 1958; 258: 1123 – 1142
- <sup>2</sup> Bedrossian CWM, Luna MA, Conclin RH, Miller WC. Alveolar proteinosis as a consequence of immunosuppression: a hypothesis based on clinical and pathologic observations. *Hum Pathol* 1980; 11 (Suppl.): 527 – 535
- <sup>3</sup> Coleman M, Dehner LP, Sibley RK et al. Pulmonary alveolar proteinosis: an uncommon cause of chronic neonatal respiratory distress. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 583 – 586
- <sup>4</sup> Hamvas A, Cole FS, deMello DE, Moxley M, Whitsett JA, Colten HR, Noguee LM. Surfactant protein B deficiency: antenatal diagnosis and prospective treatment with surfactant replacement. *J Pediatr* 1994; 125: 356 – 361
- <sup>5</sup> Claypool WD. Pulmonary alveolar proteinosis. In: AP Fishman (Hrsg). *Pulmonary diseases and disorders*. 2nd ed. New York McGraw-Hill: 1988: 893 – 900
- <sup>6</sup> Prakash UBS, Barham SS, Carpenter HA, Dines DE, Marsh HM. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: Experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 499 – 518
- <sup>7</sup> Hook GER. Alveolar proteinosis and phospholipidoses of the lungs. *Toxicol Path* 1991; 19: 482 – 513
- <sup>8</sup> Hawgood S. Surfactant: Composition, structure, and metabolism. In: RC Crystal, JB West et al. (Hrsg). *The Lung*, 2nd ed.. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. 557 – 571
- <sup>9</sup> Mason RJ, Shannon JM. Alveolar type II cells. In: RC Crystal, JB West et al. (Hrsg) *The Lung*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. 543 – 556
- <sup>10</sup> Batenburg JJ. Biosynthesis, secretion, and recycling of surfactant components. In: C Lenfant (Hrsg.). *Lung Biology in health and disease*, vol. 84, Surfactant therapy for lung disease (B Robertson and HW Tausch, Hrsg.). New York: Marcel Dekker, 1995. 47 – 73
- <sup>11</sup> Hamm H, Fabel H, Bartsch W. The surfactant system of the adult lung: physiology and clinical perspectives. *Clin Invest* 1992; 70: 637 – 657
- <sup>12</sup> Kuroki Y, Voelker DR. Pulmonary surfactant proteins. *J Biol Chem* 1994; 269: 25943 – 25946
- <sup>13</sup> Golde van LMG, Casals C. Metabolism of Lipids. In: RC Crystal, JB West et al. (Hrsg.). *The Lung*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. 9 – 18
- <sup>14</sup> Iwaarden van F, Welmers B, Verhoef J, Haagsman HP, Golde van LMG. Pulmonary surfactant protein A enhances the host-defence mechanism of rat alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 2: 91 – 98
- <sup>15</sup> Hattori A, Kuroki Y, Hatoh T, Takahashi H, Shen H-Q, Suzui Y, Akino T. Surfactant protein A accumulating in the alveoli of patients with pulmonary alveolar proteinosis: Oligomeric structure and interaction with lipids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 608 – 619
- <sup>16</sup> Murata Y, Emi Y, Denda A, Konishi Y. Ultrastructural analysis of pulmonary alveolar proteinosis induced by methylaphtalene in mice. *Exp Toxic Pathol* 1992; 44: 47 – 54
- <sup>17</sup> Plopper CG, Hyde DM, Weir AJ. Centriacinar alterations in the lungs of cats chronically exposed to diesel exhaust. *Lab Invest* 1989; 49: 391 – 399
- <sup>18</sup> Martin WJ, Kachel DL, Vilen T, Natatajan V. Mechanism of phospholipidosis in amiodarone pulmonary toxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 272 – 278
- <sup>19</sup> Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, Ream B, Rashid A, Bronson T, Dickersin GR, Bachurski CJ, Mark EL, Whitsett J, Mulligan RC. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994; 264: 713 – 716
- <sup>20</sup> Huffman JA, Hull WM, Dranoff G, Mulligan RC, Whitsett JA. Pulmonary epithelial cell expression of GM-CSF corrects the alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *J Clin Invest* 1996; 97: 649 – 655
- <sup>21</sup> Tchou-Wong KM, Harkin TJ, Chi C, Bodkin M, Rom WN. GM-CSF gene expression is normal, but protein release is absent in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1999 – 2002
- <sup>22</sup> Noguee LM, deMello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *New Engl J Med* 1993; 328: 406 – 410
- <sup>23</sup> Noguee LM, Garnier G, Dietz H, Singer L, Murphy AM, deMello DE, Colten HR. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 1994; 93: 1860 – 1863
- <sup>24</sup> van Golde LMG, Batenburg JJ, Robertson B. The pulmonary surfactant system. *NIPS* 1994; 9: 13 – 20

Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Wagner

Medizinische Poliklinik, Abteilung Pneumologie  
Philipps-Universität  
Baldingerstraße  
D-35033 Marburg (Germany)

E-mail: wagnerul@mail.uni-marburg.de