



# Exogen allergische Alveolitis (Hypersensitivitätspneumonitis)

## Pathogenese, Diagnose und Therapie

Stefan Minder, Laurent P. Nicod

Klinik und Poliklinik für Pneumologie, Inselspital Bern

### Exogen allergische Alveolitis (Hypersensitivitätspneumonitis)

#### Quintessenz

● Die exogen allergische Alveolitis (EAA), auch Hypersensitivitätspneumonitis genannt, stellt eine heterogene Gruppe von immunologisch vermittelten, diffusen Lungenparenchymerkrankungen dar, welche durch wiederholte Inhalation von Mikroorganismen, tierischen Proteinen oder chemischen Stoffen hervorgerufen werden.

● Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Krankheitsbild aus einer durch genetische und Umgebungsfaktoren modifizierten Interaktion zwischen Immunsystem des Exponierten und inhalierten Antigenen resultiert.

● Der Schlüssel zur Diagnose ist meistens eine minutiöse Anamnese. Ein normales konventionelles Thoraxröntgenbild ist zum Ausschluss einer EAA ungenügend, so dass im Verdachtsfall in erster Linie eine hochauflösende Thorax-CT und eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und transbronchialen Lungenbiopsien veranlasst werden sollten.

● Wichtigste therapeutische Massnahme bleibt der Antigenexpositionsschutz, während systemische Kortikosteroide nur in schweren Fällen zum Einsatz kommen. Neue antiinflammatorische, immunoregulatorische und antifibrotisch wirksame Substanzen sind vielversprechende Therapiealternativen für die EAA und andere interstitielle Lungenerkrankungen.

### Alvéolite allergique extrinsèque (pneumopathie d'hypersensibilité)

#### Quintessence

● *L'alvéolite allergique extrinsèque (AAE), ou pneumopathie d'hypersensibilité, forme un groupe hétérogène de pathologies diffuses du parenchyme pulmonaire, de nature immunologique, résultant de l'inhalation répétée de micro-organismes, protéines animales ou substances chimiques.*

● *Des études très récentes montrent que le tableau clinique résulte d'une interaction entre le système immunitaire de la personne exposée et les antigènes inhalés, modifiée par des facteurs génétiques et environnementaux.*

● *La clef du diagnostic est la plupart du temps une anamnèse minutieuse. Une radiographie standard du thorax normale ne suffit pas à exclure une AAE, ce qui fait qu'en cas de suspicion, il faut demander en première intention une TC à haute résolution du thorax et une bronchoscopie avec lavage bronchiolo-alvéolaire et biopsies pulmonaires transbronchiques.*

● *Le traitement le plus important est la prévention de l'exposition aux antigènes, et les corticostéroïdes systémiques ne sont administrés que dans les cas graves. De nouvelles substances anti-inflammatoires, immunorégulatrices et antifibrotiques sont des alternatives thérapeutiques très prometteuses dans l'AAE et d'autres pneumopathies interstitielles.*

Traduction Dr G.-A. Berger

### Exogenous allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis)

#### Summary

● Exogenous allergic alveolitis (EAA), also called hypersensitivity pneumonitis, represents a heterogeneous group of immunologically mediated diffuse diseases of the pulmonary parenchyma caused by repeated inhalation of microorganisms, animal proteins or chemical substances.

● Recent investigations show that the disease results from an interaction between the exposed subject's immune system and inhaled antigens that is modified by genetic and environmental factors.

● The key to diagnosis is usually a careful history. A normal conventional chest x-ray is insufficient to rule out EAA, and thus in suspect cases high-resolution chest CT and bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsies are the primary diagnostic tools.

● The most important therapeutic measure remains protection against exposure to antigens, while systemic steroids should be used only in severe cases. New anti-inflammatory, immunoregulatory and antifibrotic substances are promising therapeutic alternatives for EAA and other interstitial pulmonary diseases.

Translation R. Turnill, MA

\* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 590 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

\* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 591 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Definition und Epidemiologie

Die exogen-allergische Alveolitis (EAA), auch Hypersensitiväts pneumonitis genannt, stellt eine immunologisch vermittelte, entzündliche Erkrankung des Lungenparenchyms und der distalsten Atemwege dar, welche infolge wiederholter Inhalation von verschiedensten Allergenen auftreten kann [1]. Die Krankheitsprävalenz in verschiedenen Studien variiert aufgrund klimatischer, saisonaler und geographischer Faktoren, aber auch sozialer und kultureller Gewohnheiten sowie nicht zuletzt aufgrund unterschiedlich gewählter diagnostischer Kriterien und methodologischer Schwierigkeiten beträchtlich.

## Pathogenese

Das simplizistische Modell der «Immunkomplexkrankheit» wurde zugunsten des Konzepts der «komplexen Immunkrankheit» aufgegeben [1]. Am Anfang steht der inhalierte Partikel. Ob dieser als Allergen wirkt oder nicht, wird in erster Linie durch seine Antigenstruktur, aber auch durch seinen *Durchmesser*, seine Inertheit und seine fehlende Degradierbarkeit festgelegt. Lediglich Teilchen bzw. als Vehikel dienende Aerosoltröpfchen mit einem Durchmesser von rund 1–5 µm gelangen in die respiratorischen Bronchiolen und Alveolen, wo sie von Antigenpräsentierenden Zellen erkannt werden. Beispielsweise besitzen Aerosoltröpfchen aus Ultraschallverneblern einen idealen Durchmesser und sind als Transportvehikel von EAA-auslösenden Keimen gefürchtet. Inhalierte Partikel mit kleinerem Durchmesser werden wieder ausgeatmet, während solche mit grösserem Durchmesser in den proximalen Atemwegen an die

Schleimhaut adsorbiert werden. In der respiratorischen Zone kommt es zu einer komplexen, bislang nur teilweise verstandenen Immunantwort, welche – stark vereinfacht – einer kombinierten Immunkomplex- (Typ III) und Zellgebundenen (Typ IV) Hypersensitivitätsreaktion entspricht, in welcher Antigenpräsentierende Zellen und der T-Lymphozyt zentrale Rollen einnehmen (Abb. 1 [2]). Inhalierte Antigene werden durch Alveolarmakrophagen und wahrscheinlich dendritische Zellen phagozytiert und präsentiert. Einerseits wird dadurch über Stimulation von B-Lymphozyten eine Immunkomplexvermittelte Reaktion mit Komplementaktivierung und Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und T-Lymphozyten induziert, welche in einer Frühphase nach Antigen-Exposition zu einer neutrophilen Alveolitis und zum Alveolarschaden führt. Andererseits kommt es, durch Stimulation von T-Lymphozyten und Th1-gewichteter Zytokin-Ausschüttung, zur lymphozytären Alveolitis mit Ausbildung von Granulomen. Abhängig von der Art und dem Ausmass der weiteren Antigen-Exposition kann die Alveolitis abheilen oder aber in eine Lungenfibrose bzw. in ein Lungenemphysem übergehen.

Die Tatsache, dass lediglich 1–15% aller Exponierten eine allergische Alveolitis entwickeln, lässt vermuten, dass prädisponierende genetische und Umgebungsfaktoren eine entscheidende pathogenetische Rolle spielen (Tab. 1 [3]). Seit längerer Zeit ist beispielsweise bekannt, dass Raucher ein signifikant geringeres Risiko für die Entwicklung einer EAA haben. Die Resultate einer kürzlich publizierten Studie weisen nun darauf hin, dass einige *MHC-Klasse-II-Antigene* die Entwicklung einer Taubenzüchterlunge begünstigen und andere die Empfindlichkeit gegenüber Taubenantigenen herabsetzen. *Polymorphismen der TNF- $\alpha$ -Promotorregion* scheinen eine wichtige Rolle für die genetische Prädisposition dieser granulomatösen Krankheit zu spielen, stellt doch TNF- $\alpha$  ein für die Granulombildung entscheidendes Zytokin dar. Beispielsweise wurden Patienten mit Vogelhalterlunge, welche das TNF-2-(308)-Allel exprimieren, nach kürzerer Expositionszeit krank und zeigten eine stärkere Entzündungsreaktion [3]. TNF- $\alpha$ -Promotor-Polymorphismen finden sich auch unter Patienten mit Farmerlunge, welche z.B. häufiger

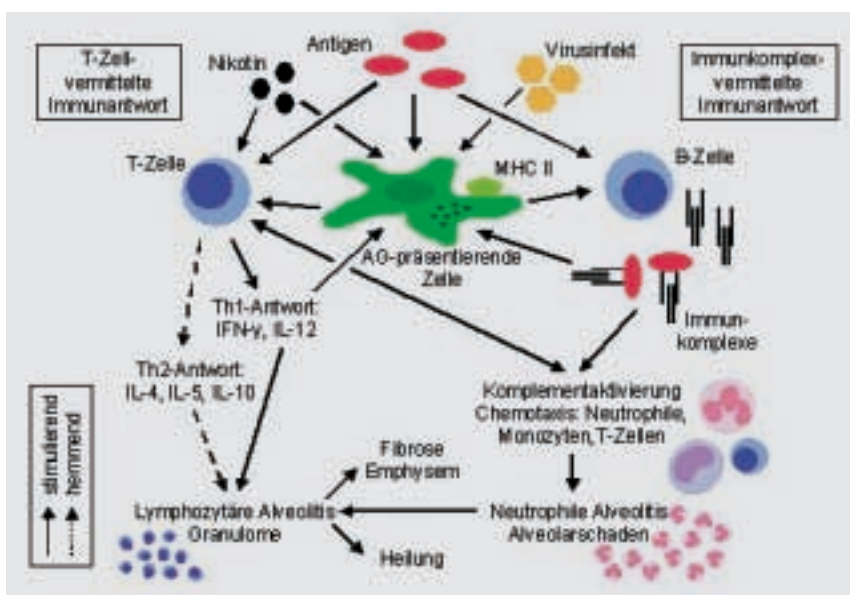



Abbildung 1. Pathogenese der exogen-allergischen Alveolitis (adaptiert von [2]).

Tabelle 1. Faktoren, welche die Entwicklung einer exogen-allergischen Alveolitis modifizieren.

Patientenfaktoren	Umgebungsfaktoren
Zigarettenrauchen	Antigen: Struktur, Konzentration, Expositionsdauer
Alter	Partikelgrösse (Aerosol)
HLA Haplotyp	Immunomodulation
Zytokin-Polymorphismus	(Virusinfektion, bakterielle Lipopolysaccharide)

das TNF- $\alpha$ 2-Allel aufweisen, welches mit einer erhöhten Expression von TNF- $\alpha$  assoziiert ist [4]. Als zusätzlicher begünstigender Faktor für das Auftreten einer EAA werden *virale Infektionen* postuliert. Für diese Hypothese sprechen der vermehrte Nachweis von Influenzavirusproteinen in Alveolarmakrophagen von EAA-Patienten und die Beobachtung, dass etliche Patienten mit EAA über eine vorangegangene Virusinfektionen bzw. über initiale grippale Symptome berichten [5]. Eine durch die Virusinfektion induzierte, erhöhte Kapazität von Alveolarmakrophagen (und wahrscheinlich dendritischen Zellen) zur Antigenpräsentation könnte der zugrundeliegende, EAA-begünstigende Mechanismus sein.

### Verschiedene Typen der EAA

Bis heute wurden über 300 verschiedene Antigene bzw. Spielarten der EAA beschrieben. Mehrheitlich handelt es sich um thermophile Mikroorganismen, tierische Proteine (Vögel, Säugtiere) und chemische, als Haptene wirkende, niedermolekulare Substanzen (Tab. 2 ) . Nicht in jedem Fall kann das auslösende Allergen identifiziert werden. Ein feuchtes und – im Falle von thermophilen Mikroorganismen – warmes Milieu können das Wachstum von EAA hervor-

rufenden Bakterien und Pilzen begünstigen. Beispielsweise sind Wasserbehälter von Warmluftbefeuchtern oder (Ultraschall-) Kaltvernebler, ungenügend gewartete Schwimmbecken und Dampfbäder, hölzerne (Sauna-)Wasserkübel, feucht gelagerte Korkplatten sowie durch Wassereintritt geschädigtes Mauerwerk, Tapeten, Mobiliar oder Teppiche bekannte Reservoirs solcher Keime.

Die wahrscheinlich häufigste Form der EAA weltweit stellt die Vogelhalter- bzw. Vogelzüchterlunge dar. Sie wird vorwiegend unter Vogelliebhabern, welche Wellensittiche, Kanarienvögel, Tauben, aber auch Finken halten, gefunden. Aus einer breiten Palette von Vogelproteinen sind es vor allem die in respiratorischen Sekreten und gastrointestinalen Exkrementen ausgetretenen IgA und Mucine, welche Vogelfedern kontaminieren und als Krankheitsauslöser angeschuldigt werden. Das höchste Sensibilisierungspotential scheinen Proteine von Wellensittichen, Kanarienvögeln und Tauben zu haben. Als Variante der Vogelhalterlunge ist die Duvetlunge zu nennen, welche auf kontaminierte Daunenzurückzuführen ist.

Eine ebenfalls häufige und gut studierte Form der EAA stellt die Farmerlunge dar. Sie tritt vorwiegend in Regionen mit feucht-kaltem Klima und kurzen Sommern sowie in Landwirtschafts-


**Tabelle 2. Beispiele verschiedener EAA-Formen sowie deren auslösende Antigene.**

Krankheit	Antigen	Antigenquelle
<b>Mikroorganismen</b>		
Farmerlunge	Thermoactinomyces vulgaris Saccharopolyspora rectivirgula Absidia corymbifera Eurotium amstelodami	schimmeliges Heu schimmelige Silage
Befeuchterlunge	Thermoactinomyces vulgaris Thermoactinomyces sacchari Thermoactinomyces candidus	kontaminierte Luftbefeuchter (vor allem Ultraschallvernebler) kontaminierte Wasserreservoirs kontaminierte Zierbrunnen usw.
Käsewäscherlunge	Penicillium casei	schimmelige Käserinde
Pilzzüchterlunge	Thermoactinomyces sacchari	schimmelige Komposterde
Saunalunge	Aureobasidium pullulans	kontaminierter Saunawasserkübel bzw. Saunaaufgusswasser
Metallbearbeitungslunge	Mycobacterium immunogenum	Metallkühlwasser
<b>Tierische Proteine</b>		
Vogelhalter-/züchterlunge	Verschiedene Vogelproteine (IgA, Mucine aus Exkrementen)	Wellensittiche, Kanarienvögel, Tauben, Hühner, Truthähne
Tierhändlerlunge	Verschiedene Tierproteine (u.a. Urinproteine)	Ratten, Wüstenrennmäuse
Laborantlunge	Verschiedene Tierproteine (u.a. Urinproteine, «Tierfellstaub»)	Verschiedene Labortiere
<b>Chemische Stoffe</b>		
Chemiearbeiterlunge	Isocyanate Anhydride	Polyurethanschaum-Schaumstoff-Herstellung Sprayfarben Zweikomponentenklebstoffe
Epoxidharzlunge	Phthalsäureanhydrid	erhitzte Epoxidharze
Pyrethrum Pneumonitis	Pyrethrum (aus Chrysanthemen- blüten extrahiertes Stoffgemisch)	Insektizide


zonen mit Milchwirtschaft und geringem Mechanisierungsgrad auf. Als Folge der ungünstigen Witterungsbedingungen wird Heu, Stroh und Futtergetreide in noch feuchtem Zustand eingelagert. Durch einen Autofermentationsprozess kommt es zur Temperaturerhöhung im Lagerfutter und dadurch zur Vermehrung verschiedener thermophiler Mikroorganismen. Typischerweise in der zweiten Hälfte der Heufütterungsperiode (auf der nördlichen Halbkugel zwischen Januar bis März) werden Landwirte während des Futterbereitstellens massiv gegenüber diesen thermophilen Keimen exponiert. Als Endemiegebiete gelten gewisse Gegenden von Canada, Finnland, der Norden von Schottland, aber auch die Voralpen inklusive Emmental und Entlebuch. Durch gezielte Information der Landwirte, Teilsubstitution des Tiertrockenfutters durch Silage, Installation von Trockengebläsen auf Heuböden und Automatisierung der Viehfütterung ist die Farmerlunge in der Schweiz seltener geworden.

### Klinik

Klinisch wird zwischen einer akuten, subakuten und chronischen Verlaufsform unterschieden, welche in erster Linie durch die Dauer und das Ausmass der Antigen-Exposition bestimmt wird. Die *akute* EAA tritt typischerweise 4 bis 8 Stunden nach einer Antigen-Exposition auf und manifestiert sich mit plötzlich auftretendem Krankheitsgefühl, Glieder- und Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Atemnot sowie trockenem bis leicht produktivem Husten. Das Krankheitsbild wird nicht selten mit einer Grippe oder einer Pneumonie verwechselt. Falls keine erneute Exposition auftritt, nehmen die Beschwerden in den nächsten Tagen kontinuierlich ab. *Subakute* Formen der EAA weisen eine ähnliche, jedoch nicht derart abrupt auftretende Symptomatik wie die akute EAA auf. Es bestehen fließende Übergänge zur bzw. Mischformen mit der *chronischen* EAA, welche sich mit schleichend progredienter Atemnot, chronischem Husten, starker Müdigkeit und Gewichtsverlust manifestiert und zu irreversiblen Lungenschädigungen füh-

ren kann. Während beispielsweise chronische Formen der Taubenzüchterlunge häufig in einer Lungenfibrose resultieren, weisen Patienten mit fortgeschrittener Farmerlunge mehrheitlich ein Lungenemphysem auf [6]. Die Gründe für diese unterschiedlichen Folgeschäden sind unklar, Antigendiversität und zusätzlich inhalierte Schadstoffe (multiple inhalative Noxen bei Landwirten) sind denkbare Erklärungen. Je nach Verlaufsform der EAA ist die Differentialdiagnose sehr unterschiedlich (Tab. 3 )

### Diagnose

Der Schlüssel zur Diagnose ist im allgemeinen der klinische Verdacht. Dieser basiert neben einer Reihe von unspezifischen Symptomen auf einer stattgehabten bzw. anhaltenden Allergen-Exposition. In einer kürzlich publizierten Studie wurde eine sechs Kriterien umfassende klinische Vorhersageregul zur Diagnose der EAA entwickelt. Dieses Kriterien-Sextett (1. Exposition gegenüber einem bekannten Auslöser, 2. rezidivierende, anfallsartige Symptome, 3. 4 bis 8 Stunden nach Exposition auftretende Symptome, 4. Gewichtsabnahme, 5. inspiratorische Rasselgeräusche, 6. positive Präzipitine), welches bisher lediglich für die Farmerlunge und die Vogelhalterlunge ausreichend validiert wurde, erlaubt in ausgewählten Fällen die Diagnosestellung einer EAA ohne invasive Abklärungen, wie Bronchoskopie oder chirurgische Lungenbiopsie [7]. In allen anderen Fällen bleibt die EAA-Diagnostik ein oft anspruchsvolles Puzzle-Spiel, in welchem eine minutiöse Umgebungs- und Berufsanamnese in der Regel eine unverzichtbare Voraussetzung für die korrekte Diagnose und die Identifikation des auslösenden Allergens ist (Tab. 4 )

Insbesondere im Falle von chronischen Verlaufsformen der EAA besteht oft keine offensichtliche Assoziation zwischen Allergenexposition und Krankheitsentwicklung. Obwohl sich bei Patienten mit EAA verschiedene charakteristische Veränderungen nachweisen lassen, existiert bislang kein eigenständiges klinisches, bildgebendes oder laboranalytisches Kriterium, welches isoliert die Diagnose einer EAA erlaubt. Die in verschiedenen älteren Publikationen veröffentlichten diagnostischen Richtlinien für die EAA entsprechen lediglich der Meinung eines Experten bzw. einer Expertengruppe und wurden nicht prospektiv an einer Patienten-Kohorte überprüft. Genaue Zahlen zur Sensitivität und Spezifität der meisten diagnostischen Instrumente fehlen. Hauptgründe hierfür sind die niedrige Krankheitsprävalenz, die Variabilität von auslösendem Agens und klinischer Präsentation sowie insbesondere das Fehlen eines wenig invasiven, diagnostischen Goldstandards. In der *klinischen Untersuchung* lassen sich beidseitige, basal betonte inspiratorische Rassel-

**Tabelle 3. Differentialdiagnose der exogen-allergischen Alveolitis.**


<b>Akute Formen</b>
respiratorische Infektionen, v.a. Viren, Mykoplasmen «organic dust toxic syndrome» toxische Pneumonitiden
<b>Subakute Formen</b>
infektiöse und nicht infektiöse granulomatöse Lungenerkrankungen – z.B. TB, Histoplasmose, Sarkoidose, Pneumokoniosen nicht granulomatöse Lungenerkrankungen – z.B. Lymphoid interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, non specific interstitial pneumonia
<b>Chronische Formen</b>
Lungenfibrosen – z.B. idiopathische Lungenfibrose



**Tabelle 4. Abklärungen bei Verdacht auf exogen-allergische Alveolitis.**

Anamnese und evtl. Besichtigung (Arbeitsplatz, Wohnung, Umgebung)
Exposition gegenüber einem bekannten Auslöser*
Rezidivierende, anfallsartige respiratorische und allgemeine Symptome*
4 bis 8 Stunden nach Exposition auftretende Symptome*
Gewichtsabnahme*
Klinischer Status
Inspiratorische Rasselgeräusche*
Blutanalytik
Differentialblutbild, CRP, evtl. BSR
Präzipitine (spezifische IgG)*
Bildgebende Verfahren
Thoraxröntgenbild
Hochauflösende Computertomographie des Thorax
Lungenfunktionsprüfung
Plethysmographie
CO-Diffusionskapazitäts-Bestimmung
Arterielle Blutgasanalyse
Bronchoskopie
Bronchoalveoläre Lavage
Transbronchiale Lungenbiopsien
Evtl. thorakoskopische Lungenbiopsie

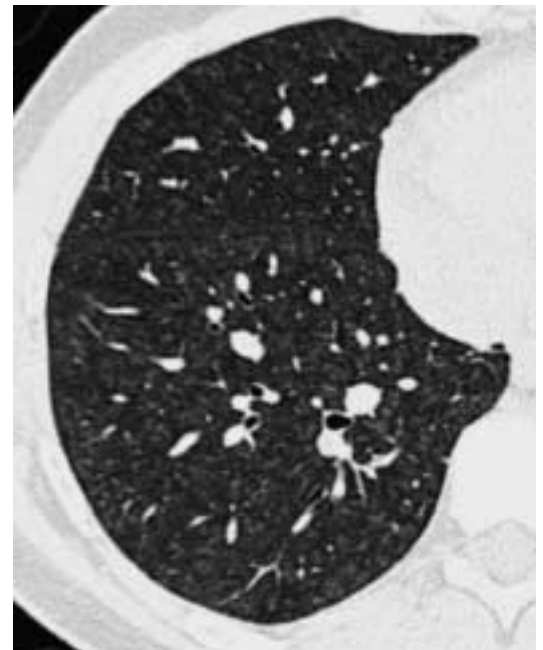
\* Diagnosekriterien nach Lacasse et al. [6]

geräusche sowie gelegentlich (als Ausdruck der Bronchiolitis) ein inspiratorisches Quieken auskultieren. Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel, Zyanose und Zeichen des Cor pulmonale finden sich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Die *Lungenfunktionsprüfung* hilft differentialdiagnostisch im allgemeinen nicht weiter, hingegen erlaubt sie, die funktionellen Konsequenzen der EAA auf Atemmechanik und Gasaustausch zu quantifizieren. Typischerweise lassen sich eine restriktive Ventilationsstörung, allenfalls kombiniert mit einem Airtrapping, sowie eine eingeschränkte CO-Diffusionskapazität nachweisen. In bis zu 40% der Fälle findet sich zudem eine obstruktive Komponente. Diese ist entweder Ausdruck einer chronisch obstruktiven Bronchitis, welche durch wiederholte Inhalation von irritativem Feinstaub bedingt ist (Durchmesser der inhalierten Partikel >10 µm, siehe oben) oder Folge von emphysematösen Lungenschädigungen im Rahmen einer fortgeschrittenen EAA. Der Nachweis einer Bronchialobstruktion schliesst eine EAA also keineswegs aus. Abhängig davon, inwiefern eine Alveolitis oder eine Fibrose vorliegt, finden sich auf dem konventionellen *Thoraxröntgenbild* homogene, azinäre, retikulonoduläre oder kombinierte Transparenzmuster (Abb. 2 .


Klassischerweise tritt die Alveolitis basal betont auf, während die EAA-assoziierte Lungenfibrose mehrheitlich in den Oberlappen zu beobachten ist. Das Thoraxröntgen kann jedoch auch normal ausfallen, selbst wenn beträchtliche lungenfunktionelle Einschränkungen vorliegen. Es ist somit zum Ausschluss einer EAA ungenügend. In diesen Fällen kann die *hochauflösende*

**Abbildung 2.**

32jährige Patientin mit akuter Form einer Befeuchterlunge. Die konventionelle Thoraxröntgenbildaufnahme zeigt basal beidseitig flauere Lungenparenzenzminderungen mit Unschärfezeichnung von Zwerchfell und Herzkontur (angedeutetes Silhouetten-Phänomen).

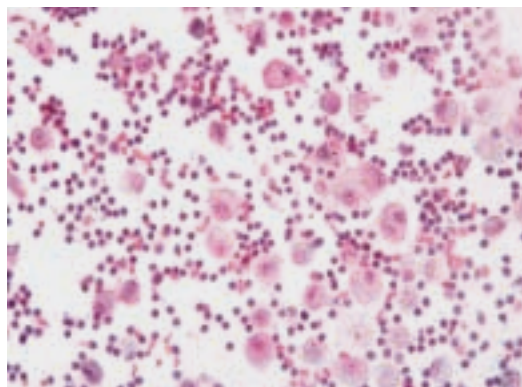
**Abbildung 3.**

27jährige Patientin mit subakuter Form einer Vogelhalterlunge. Die hochauflösende Computertomographie zeigt zentrilobulär betonte Milchglasstrübungen.

*Computertomographie*, welche eine geschätzte Sensitivität von gut 90% aufweist, weiterhelfen. Ihr Stellenwert in der EAA-Diagnostik wurde nie genauer studiert. Typischerweise lassen sich Areale mit zentrilobulär betonten Milchglasstrübungen (Abb. 3 ) neben Abschnitten mit Zeichen des Airtrappings (Expirationsaufnahme!) nachweisen. Auch können, abhängig vom Krankheitsstadium, unscharf begrenzte Mikronoduli und fibrotische Veränderungen gefunden werden.

Der Nachweis von Rheumafaktoren und die nach akuten Episoden zu beobachtende transiente Erhöhung der *Entzündungsparameter* sind unspezifisch und helfen differentialdiagnostisch kaum weiter. Die Relevanz der *Präzipitine* in der EAA-Diagnostik ist umstritten. Zudem zweifeln einige Autoren ihre pathogenetische Bedeutung an und werten sie als immunologisches Epiphänomen. Präzipitine lassen sich auch im Serum von gesunden Personen nachweisen und belegen lediglich eine stattgehabte Exposition, welche normalerweise bereits durch eine umfassende Anamnese aufgedeckt wird. Sie können über Monate bis Jahre nach Expositionsende im Serum persistieren. Auch wenn in einer kürzlich erschienenen, methodologisch nicht über jeden Zweifel erhabenen Arbeit (retrospektive Untersuchung, Standardisierung) über eine hohe Sensitivität und Spezifität der Präzipitine in der Diagnostik der Vogelhalterlunge berichtet wird [8], scheint es unwahrscheinlich, dass künftig diagnostisch zuverlässige Präzipitin-Kits kommerziell erhältlich sein werden, welche die Mehrheit des riesigen, dynamischen und regional häufig unterschiedlichen EAA-Antigen-Spektrums berücksichtigen. Der vergleichsweise geringe diagnostische Nutzen der bisher erhältlichen Präzipitin-Kits wird denn auch durch die Studie von Lacasse et al. [7] bestätigt.

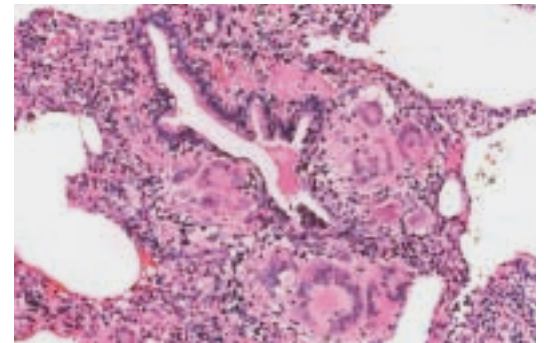
Das für die EAA sensitivste Diagnostikum ist die *bronchoalveoläre Lavage* (BAL), welche immer noch zu wenig genutzt wird. Von allen interstitiellen Lungenerkrankungen weist die EAA die ausgeprägteste BAL-Lymphozytose (30 bis 80% der Gesamtzellzahl) auf. Häufig liegt eine Prädominanz der CD8-positiven Lymphozyten mit Erniedrigung des CD4/CD8-Quotienten vor. Dieser Befund ist für die EAA jedoch nicht obligat und scheint von der Art des verursachenden Antigens, dem Zeitpunkt des letzten Antigen-Kontaktes und einem gleichzeitig bestehenden Nikotinabusus abzuhängen. In den ersten ein bis drei Monaten nach Antigen-Exposition lässt sich auch ein erhöhter Mastzellen-Anteil (>1%) nachweisen, welcher in Kombination mit einer Lym-



**Abbildung 4.** BAL mit ausgeprägter Lymphozytose und erniedrigtem Anteil der Alveolarmakrophagen. Vergrößerung 40×.

phozytose für eine EAA wahrscheinlich hochspezifisch ist (Differentialdiagnose: organisierende Pneumonie [9]). Ferner können auch Schaumzellen, Plasmazellen sowie in fortgeschrittenen Fällen eine Vermehrung der Eosinophilen beobachtet werden, während eine erhöhte Neutrophilen-Zahl in den ersten 48 Stunden nach Antigen-Exposition sowie im Falle fibrotischer Veränderungen zu finden ist. Eine normale BAL schliesst eine EAA hingegen mit hoher Sicherheit aus.

Im weiteren sei darauf hingewiesen, dass sich auch in der BAL von asymptomatischen, exponierten Personen eine Lymphozytose nachweisen lässt, ohne dass dieser Befund eine klinische oder prognostische Bedeutung zu haben scheint. Anhand von *transbronchialen oder thorakoskopischen Lungenbiopsien* lässt sich eine klassische, jedoch nicht beweisende Trias aus interstitiellen lymphozytären Infiltraten, unscharf begrenzten Granulomen und in Bronchiolen hineinragende Bindegewebspolypen (BOOPoid-Läsionen) nachweisen (Abb. 5 [6]). Ein fortgeschrittenes, fibrosierendes Krankheitsstadium kann oft nicht von anderen Formen der Lungenfibrose abgegrenzt werden. Die Anwendung von *Provokationstests* im klinischen Alltag wird aufgrund fehlender Standardisierung (keine standardisierten Antigene, hohe Diversität der klinischen Manifestation, fehlende Definition einer positiven Reaktion) bislang nicht empfohlen.



**Abbildung 5.** Ausgedehnte lymphozytäre, interstitielle Infiltrate und unscharf begrenztes, Bronchiolus-assoziiertes Granulom.

Insgesamt bleibt zu hoffen, dass die Grundlagen- und klinische Forschung uns in naher Zukunft ein potentes und nicht bzw. wenig invasives diagnostisches Instrument zur Verfügung stellt. Beispielsweise ist es denkbar, dass in Serum, BAL oder Breath condensate nachgewiesene Zytokinmuster mit bestimmten Formen von interstitiellen Pneumopathien korreliert werden können.

## Therapie

Wichtigster therapeutischer Schritt ist ein möglichst umfassender Antigen-Expositionsschutz. Vogelhalter sollten beispielsweise dazu motiviert werden, ihr geliebtes Federvieh abzugeben – was erfahrungsgemäss nur selten geschieht – sowie allfällig durch Vogeldreck kontaminierte Spannteppiche usw. zu entfernen. Kann die Allergen-Quelle nicht beseitigt werden, sollte, wie am Beispiel der Farmerlunge bereits erwähnt wurde, die Inhalation von Antigenen durch Reduktion der Antigenmenge sowie effizienten Schutz der Atemwege (vorzugsweise durch einen Frischlufthelm) möglichst geringgehalten werden.

Besteht eine Arbeitsplatz-assoziierte Allergen-Exposition, muss ein Arbeitsplatzwechsel erwogen werden. Unter gewissen Voraussetzungen kann die SUVA im Rahmen der beruflichen Vorsorge eine Nichteignung für bestimmte Tätigkeiten verfügen.

Vom unkritischen Einsatz von *systemischen Kortikosteroiden* muss abgeraten werden. Sie werden lediglich im Falle ausgeprägter respiratorischer Beschwerden oder erheblicher lungenfunktioneller Einschränkungen empfohlen. Einerseits stellt der klinische Verlauf unter Antigen-Karenz ein wichtiges diagnostisches Kriterium dar, welches im Falle diagnostischer Zweifel nicht durch die Gabe eines Steroides verschleiert werden sollte. Andererseits fehlen bislang Hinweise, dass eine kurzfristige Behandlung mit Kortikosteroiden die Krankheitsprognose verbessert [10]. Der Nutzen einer systemischen Langzeitsteroidtherapie bei Patienten mit anhaltender Allergen-Exposition wurde bisher nie untersucht.

Mehrere in letzter Zeit publizierte Fallberichte und eine kleine Serie lassen vermuten, dass zur Behandlung der EAA auch *inhalative Kortikosteroide* wirksam sind [11]. Deren breiter Einsatz kann aufgrund der bislang lediglich geringen Erfahrungen aktuell nicht empfohlen werden.

Bekanntlich treten verschiedene entzündliche Erkrankungen, wie beispielsweise die Colitis ulcerosa und die exogen-allergische Alveolitis, bei Rauchern seltener auf. *Nikotin* besitzt immunmodulatorische und antifibrotische Eigenschaften. Es hemmt die Lymphozyten-Proliferation, die Zytokin-Produktion (IL-1, TNF, IL-6, IL-12) von Makrophagen, die Expression von kostimulierenden Molekülen (CD28, CTLA-4) durch T-Lymphozyten sowie die Fibroblasten-Proliferation. In vitro und im Tiermodell konnte kürzlich gezeigt werden, dass Nikotin die entzündliche Antwort gegenüber *Saccharopolyspora*

*rectivirgula*, einem Allergen, welches für die Induktion der Farmerlunge verantwortlich ist, reduziert [12]. Die Euphorie über den möglichen therapeutischen Einsatz des lipophilen Nikotins, welches die Blut-Hirn-Schranke passiert, wird durch das erhebliche Abhängigkeitspotential dieser Substanz gedämpft. Sollte ein verwandtes Molekül mit ähnlichen immunsupprimierenden Eigenschaften, jedoch ohne Liquorgängigkeit gefunden werden, könnte dieses möglicherweise eine interessante Therapiealternative für die EAA und andere entzündliche Lungenkrankungen darstellen. Zigarettenrauch birgt weitere immunmodulatorische Eigenschaften: Beispielsweise kann er die Apoptose von Alveolarmakrophagen begünstigen und via Veränderung des Redoxstatus die Expression und Aktivität von Matrixmetalloproteinasen beeinflussen [13].

Aufgrund der zentralen Rolle von TNF- $\alpha$  in der Genese von granulomatösen Entzündungen scheinen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren ein Potential zur Therapie von subakuten und chronischen Formen der EAA zu bergen (Ausnahme: Mykobakterien-assoziierte EAA). Zur Zeit fehlen jedoch diesbezügliche klinische Erfahrungen.

## Prognose

Die Prognose der EAA ist ausserordentlich variabel und hängt von der Art des verursachenden Antigens, der Vermeidbarkeit einer weiteren Allergen-Exposition, von bereits vorhandenen Lungenparenchymschädigungen und dem Raucherstatus ab. Kann in einem Frühstadium der Krankheit eine konsequente Expositionsprophylaxe eingehalten werden, darf von einer normalen Lebenserwartung ausgegangen werden. So haben Patienten mit akuter Vogelhalterlunge im allgemeinen eine gute Prognose, während chronische Verlaufsformen in eine prognostisch ungünstige Lungenfibrose einmünden können. Demgegenüber haben Landwirte mit Farmerlunge eine insgesamt bessere Prognose, auch wenn sie in ihrem landwirtschaftlichen Betrieb bleiben. Während Rauchen einen gewissen Schutz vor einer EAA-Entwicklung bietet, zeigen Raucher mit einer EAA einen schwereren klinischen Verlauf.

Wir danken Herrn Dr. W. Bauer, Lindenhofspital Bern, für die kritische Durchsicht der Arbeit sowie Herrn Dr. M. Gugger und Herrn Dr. H. Loosli, Pathologie Inselspital, für die freundliche Überlassung der histo- und zytopathologischen Bilder.

**Literatur**

- 1 Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001;18:81S-92S.
- 2 Ando M, Suga M, Kohrogi H. A new look at hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:299–304.
- 3 Camarena A, Juarez A, Mejia M, Estrada A, Carrillo G, et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphism in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1528–33.
- 4 Schaaf BM, Seitzer U, Pravica V, Aries SP, Zabel P. Tumor necrosis factor-alpha -308 promotor gene polymorphism and increased tumor necrosis factor serum bioactivity in farmer's lung patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:379–82.
- 5 Dakhama A, Hegele RG, Laflamme G, Israël-Assayag E, Cormier Y. Common respiratory viruses in lower airways of patients with acute hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1316–22.
- 6 Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytönen H, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Partanen K, Terho EO. Long-term risk of emphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:662–5.
- 7 Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:952–8.
- 8 Toubas D, Aubert D, Villena I, Foudrinier F, Chemla C, Pinon JM. Use of co-immunoelectrodiffusion to detect presumed disease-associated precipitating antibodies, and time-course value of specific isotypes in bird-breeder's disease. *J Immunol Methods* 2003;272:135–45.
- 9 Semenzato G, Bjermer L, Costabel U, Haslam PL, Olivieri D, Trentin L. Clinical role of bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. *Eur Respir Rev* 1992;2:69–74.
- 10 Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:3–5.
- 11 Ramirez A, Sansores R, Chapela R, Salas J, Carrillo G, Selman M. Inhaled beclomethasone versus oral prednisone: a clinical trial in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A605.
- 12 Blanchet MR, Israël-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:903–9.
- 13 Aoshiba K, Tamaoki J, Nagai A. Acute cigarette smoke exposure induces apoptosis of alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L1392–1401.

Korrespondenz:  
Dr. Stefan Minder  
Oberarzt  
Klinik und Poliklinik  
für Pneumologie  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
[stefan.minder@insel.ch](mailto:stefan.minder@insel.ch)