

M. Tötsch¹ · J. Guzman² · D. Theegarten¹ · K.W. Schmid¹ · U. Costabel³

¹ Institut für Pathologie und Neuropathologie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum Essen

² Allgemeine, insbesondere Experimentelle Pathologie, Ruhr-Universität Bochum

³ Abteilung Pneumologie/Allergologie, Ruhrländklinik Essen

Bronchoalveoläre Lavage

Wenn man von der Lavage spricht, muss man zwischen einer bronchoalveolären Lavage (BAL), einer Bronchiallavage (bronchiale Spülung) und einer therapeutischen Ganzlungenlavage unterscheiden. Die bronchiale Lavage benötigt relativ kleine Flüssigkeitsmengen von etwa 10–30 ml und hat als Zielsetzung den Nachweis von Tumorzellen bzw. die bakteriologische Diagnostik. Bei Patienten mit einer Alveolarproteinose hingegen werden mit etwa 10–30 l Flüssigkeit ganze Lungenflügel zu therapeutischen Zwecken gespült.

Im Gegensatz zu diesen beiden Methoden steht die BAL. Ihr Ursprung ist in den tierexperimentellen Untersuchungen von Myrvick et al. [27] zu sehen, die 1961 versuchten, mit dieser Methode Alveolarmakrophagen zu erhalten. 1964 folgte unter Einsatz eines starren Bronchoskops die erste Lavage am Menschen [23], 1967 wurde bereits eine Lavage ohne starres Bronchoskop über einen Metras-Ballonkatheter durchgeführt [16]. Die BAL in der heutigen Form mittels eines Fiberglasbronchoskops erfolgte erstmals 1974 durch Reynolds u. Newball [30]. Seit dieser Zeit ist diese Methode als klinisch-diagnostisches Verfahren anerkannt und dient seit den 1980er Jahren auch der Erforschung der Pathogenese verschiedener Lungenerkrankungen.

Indikationen

Die Aufgaben der BAL sind vielfältig. Dies betrifft sowohl die Diagnosestellung bei Infektionskrankheiten wie auch bei infiltrativen/immunologischen Prozessen der Lunge.

Ziel der BAL ist es vor allem, unklare interstitielle Lungenerkrankungen abzu-

klären. Auch bei normalem Röntgenbild sollte bei klinischem Verdacht auf eine Lungenerkrankung oder abnormen Lungenfunktions tests eine BAL in Betracht gezogen werden. Bei manchen Krankheitsbildern wie z. B. bei der exogen allergischen Alveolitis weist die BAL eine höhere Sensitivität auf als die Biopsie. Dies ist bedingt durch die Tatsache, dass das mit der Lavage erfasste Areal in vielen Fällen repräsentativer ist als das auf wenige mm³ begrenzte Areal einer transbronchialen Biopsie (TBB). Des Weiteren kann die BAL auch für Verlaufskontrollen eingesetzt werden sowie für die Diagnose von peripher gelegenen malignen Tumoren, falls sie diffus infiltrierend wachsen.

Lediglich in den Fällen, bei denen nach der BAL eine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, erübrigt sich die Notwendigkeit zur weitergehenden bioptischen Abklärung.

Kontraindikationen

Die Risiken der BAL sind als minimal einzustufen, die Mortalität liegt bei Null, die Komplikationsrate zwischen 0–2,3% [1]. Diese sind passagere segmentale Infiltrate, Bronchospasmus, Fieber meist unklarer Genese in den ersten 24 Stunden und eine passagere Reduktion der Lungenfunktionsparameter. Schwere und späte Komplikationen werden nur bei Patienten mit ausgeprägten Herz- oder Lungenerkrankungen beobachtet. Blutungen sind bei Patienten mit Verbrauchskoagulopathien und bei Thrombozytopenie beschrieben. Wird eine BAL mit einer TBB kombiniert, liegt die Komplikationsrate bei etwa 7% [3].

Risikofaktoren stellen eine ausgeprägte respiratorische Insuffizienz, eine FEV₁% unter 30, eine Prothrombinzeit unter 50%, eine Thrombozytenzahl unter 20.000/ml, eine erhöhte Komorbidität sowie eine bronchiale Hyperreaktivität dar.

Technik

Die Technik der BAL ist nicht standardisiert, es gibt aber eine Vielzahl von Richtlinien, die für den allgemeinen diagnostischen Einsatz gültig sind [9, 20, 25]. Im Regelfall werden etwa 100–300 ml körperwarme, sterile, ungepufferte isotone Kochsalzflüssigkeit (0,9% NaCl) instilliert, da bei einer Flüssigkeitsmenge von weniger als 100 ml fehlerhafte Ergebnisse aufgrund eines zu hohen Anteils von Bronchialsekret und den darin enthaltenen Zellen beobachtet werden. Meist werden Aliquots von 20–50 ml in das zu untersuchende Areal instilliert, hierfür wird meist der Mittellappen oder die Lingula genutzt. Anschließend erfolgt die sofortige Reaspiration der Flüssigkeit, jedoch darf hier kein zu hoher negativer Druck erzeugt werden, um einen Kollaps der peripheren Atemwege oder ein Trauma der Bronchialschleimhaut mit sekundärer Blutung zu verhindern.

Die erste aspirierte Fraktion hat im Regelfall einen geringeren Gesamtzellgehalt als die übrigen und wird von manchen Untersuchern für die Erregerdiagnostik verwendet bzw. gesondert beurteilt, da hier ein erhöhter Anteil an bronchialen Zellelementen gefunden wird. Dies ist für Erkrankungen wie Asthma oder Bronchitis von gesteigertem Interesse. Insgesamt können etwa 40–70% des instillierten Vo-

lumens wieder gewonnen werden. Werte unter 30% werden häufig bei einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und dem Emphysem beobachtet. Bei Rauchern wird im Allgemeinen weniger Volumen zurück gewonnen als bei Nichtrauchern. Die Flüssigkeit sollte in silikonisierten Glas- oder Plastikbehältern gesammelt werden, um ein Anhaften von Zellen an Glasgefäßwänden zu vermeiden.

Die BAL wird unter Lokalanästhesie mit Hilfe eines flexiblen Bronchoskops durchgeführt. Auch in allgemeiner Narkose und bei beatmeten Patienten ist die BAL durchführbar, wenn ein starres Bronchoskop oder ein Endobronchialtubus verwendet werden. Um eine Kontamination der Lavageflüssigkeit durch Blut zu vermeiden, darf eine Biopsie oder ein bronchialer Bürstenabstrich erst im Anschluss durchgeführt werden. Eine Entzündung der Atemwege stellt ebenfalls eine Kontaminationsquelle dar. Daher wird in der Regel zuerst eine Therapie mit Antibiotika durchgeführt, damit die inflammatorischen Zellen der Bronchialwege nicht ein entsprechendes Zellbild auf alveolärer Ebene vortäuschen.

Bei nichtfokalen Erkrankungen sind das Differenzialzellbild und die Verteilung der Lymphozytensubpopulationen in den verschiedenen Lappen weitgehend homogen [17, 28]. Daher weist die BAL bei diffusen Lungenerkrankungen eine Aussagekraft für die gesamte Lunge auf. Dennoch wird, wie bereits oben beschrieben, die BAL beim Erwachsenen standardmä-

ßig im Mittellappen bzw. in der Lingula durchgeführt, da hier die Zellausbeute etwa 20% höher ist als in den Unterlappen.

Die BAL des Erwachsenen und des Kindes unterscheiden sich in der Technik, angefangen bei der Größe des Bronchoskops sowie der instillierten Flüssigkeitsmenge und der Interpretation der gewonnenen Befunde – hier ist insbesondere der CD4/CD8-Quotient zu nennen [14]. Des Weiteren erfolgt die BAL aufgrund der anatomischen Gegebenheiten beim Kind häufig im rechten Unterlappen.

Aufarbeitung im Labor

Im Regelfall sollte eine zeitnahe Aufarbeitung der Lavageflüssigkeit erfolgen, da die Kochsalzflüssigkeit nicht das optimale Medium für das Überleben der Zellen darstellt. Als erstes wird das Gesamtvolumen gemessen. Anschließend erfolgt das Abfiltrieren des häufig vorliegenden Schleims mittels Gaze. Dann wird die Lavageflüssigkeit für 10 min bei 500 g zentrifugiert. Die absolute Zellzahl wird mittels eines Hämozytometers anhand einer Resuspension von Zellen nach der ersten Zentrifugation bestimmt. Alternativ kann die Bestimmung der Zellzahl auch an gepoolter nativer Flüssigkeit erfolgen, da jeder Waschschritt zwar die Viabilität der Zellen erhöht, die Gesamtzellzahl jedoch reduziert. Die Gesamtzellzahl wird immer in Bezug zur Lavage gesetzt und auch als Konzentration von Zellen pro Milliliter



Abb. 1 ▲ Immunzytochemische Reaktion mit positiver Darstellung der CD4-positiven Lymphozyten in der BAL

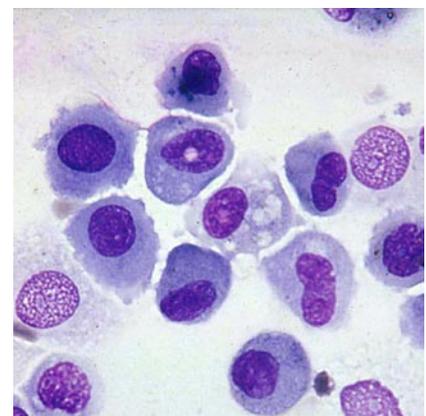


Abb. 2 ▲ Normales BAL-Zellbild eines Nichtrauchers

gewonnener Lavageflüssigkeit angegeben. Die Vitalität der Zellen wird mittels Trypan-Blau ermittelt und beträgt im Normalfall 80–95% [7].

Hier steht eine Anzeige.

M. Tötsch · J. Guzman · D. Theegarten · K.W. Schmid · U. Costabel
Bronchoalveoläre Lavage

Zusammenfassung

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) ist eine etablierte Methode, um mit Hilfe eines Bronchoskops Material von den peripheren Atemwegen wie den terminalen Bronchiolen und den Alveolen zu gewinnen. Bei Beachtung der Standardprotokolle wird sie vom Patienten gut vertragen und spielt daher eine wichtige Rolle bei der Diagnose von interstitiellen Lungenerkrankungen und auch von Infektionskrankheiten. Bei bestimmten Krankheitsbildern wie z. B. der Alveolarproteinose oder einer Langerhans-Zell-Histiozytose erlauben spezifische Befunde, auf eine invasive Diagnostik zu verzichten. Bei anderen Erkrankungen ist in vielen Fällen eine Einengung

der Differenzialdiagnosen möglich. Dennoch kann bis heute häufig nicht gänzlich auf die Biopsie verzichtet werden. Die Kombination beider Methoden erlaubt in Zusammenarbeit mit den klinisch erhobenen Befunden eine zuverlässige Diagnostik sowie die Erforschung der pathologischen Veränderungen bei Entzündungen und fibrosierenden Lungenerkrankungen.

Schlüsselwörter

Lunge · Bronchoalveoläre Lavage (BAL) · Interstitielle Lungenerkrankung · Infektionskrankheiten

Bronchoalveolar lavage

Abstract

Bronchoalveolar lavage (BAL) has become an established method for the diagnosis of infectious and interstitial lung diseases. Using a bronchoscope material from the peripheral airways and alveolar spaces can be obtained. When standard protocols are followed the procedure is generally well tolerated and in combination with clinical tests allows a reliable diagnosis in many cases. Certain clinical entities, e.g. alveolar proteinosis and Langerhans cell histiocytosis can be diagnosed by BAL alone without resorting to invasive diag-

nostic tests. In other diseases, BAL allows to narrow the range of the differential diagnosis. However, biopsies can often still not be avoided completely. A combination of both methods together with the clinical findings represents a powerful tool for diagnosis and research into the pathologic alterations in inflammatory and fibrosing lung diseases.

Keywords

Lung · Bronchoalveolar lavage (BAL) · Interstitial lung disease · Infectious disease

Das Differenzialzellbild kann am May-Grünwald-Giemsa-(MGG-)gefärbten Ausstrich oder am Zytozentrifugationspräparat erhoben werden. Vereinzelt wurde auch der Einsatz der Bildanalyse für die Bestimmung des Differenzialzellbildes beschrieben [26]. Zumindest 600 Zellen werden in der MGG-Färbung ausgezählt, da Mastzellen in einer Diff-Quick-Färbung nicht erfasst werden. Bei Tumorverdacht kann auch eine Papanicolaou-Färbung eingesetzt werden. Die Präsenz von Zylinderepithelzellen oder Plattenepithelzellen wird lediglich vermerkt, beeinflusst aber die Interpretation nicht. Liegen aber mehr als 5% epitheliale Zellen vor, so muss von einer Kontamination durch bronchiale Zellen ausgegangen werden. Eine Interpretation der BAL für die Diagnose diffuser interstitieller Lungenerkrankungen ist in diesem Fall nicht sinnvoll.

Zusätzlich wird von Costabel [6] die Herstellung von mindestens 3 ungefärbten Objektträgern empfohlen, um sekundär auftretende Fragestellungen mittels Spezialfärbungen wie Berliner-Blau, PAS, Versilberung, Toluidinblau, Sudan oder Ziehl-Neelsen abklären zu können.

Folgende Zusatzuntersuchungen können routinemäßig durchgeführt werden:

- Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Infektion wird am ungefilterten Ausgangsmaterial die Erregerdiagnostik inklusive Kultur durchgeführt.
- Die quantitative Bestimmung von Asbestkörperchen. Weiterhin ist eine exakte Staubanalyse mit der energiedispersiven Röntgenmikroanalyse im Rasterelektronenmikroskop möglich.
- Die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen mittels Immunzytochemie (■ **Abb. 1**), Immunfluoreszenz oder Durchflusszytometrie. Letzteres ist mitunter problematisch, da für das periphere Blut etablierte Standardmethoden nicht immer an der BAL angewandt werden können [19]. Des Weiteren ist für die Durchflusszytometrie eine Mindestanzahl von 1 Mio. Zellen für eine adäquate Analyse erforderlich. Ebenso stellt die Eigenfluoreszenz der Makrophagen ein Problem dar. Dennoch ist die Durchflusszytometrie ein geeignetes Instrument zur Bestimmung

Tab. 1 Differenzialzellbild in der BAL. (Mod. nach [6])

Diagnose	Gesamtzellzahl	Makrophagen [%]	Lymphozyten [%]	Neutrophile [%]	Eosinophile [%]	CD4/CD8-Quotient
Kind	10±11	81±13	16±12	2±3	0,4±0,6	0,1–1,9
Nichtraucher	7±3	92±4	7±3	1±1	0,1±0,3	1,1–3,5
Raucher	23±12	96±3	3±2	1±1	0,4±0,6	0,5–1,5
Sarkoidose	16±17	55±21	41±21	3±5	1±1	5,0±5,0
Exogen allergische Alveolitis	34±22	18±10	78±10	2±2	1±1	1,0±0,7
Idiopathische Lungenfibrose	14±11	66±23	15±15	14±16	5±5	1,4±1,4
COP/BOOP	14±9	39±19	44±19	10±13	6±8	0,6±0,5
Chronische eosinophile Pneumonie	18±22	27±18	22±18	6±6	46±22	0,9±0,6

COP chronische organisierende Pneumonie, BOOP Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie.

des CD4/CD8-Quotienten oder von Lymphommarkern [22]. Indikation für diese Untersuchungen sind erhöhte Lymphozytenprozentanteile sowie eine Langerhans-Zell-Histiozytose. Routinemäßig werden CD3, CD4, CD8, CD20, ein T-Zell-Aktivierungsmarker sowie bei Verdacht auf eine Langerhans-Zell-Histiozytose CD1a bestimmt.

- Lösliche Komponenten können ebenfalls nachgewiesen werden. Entsprechend der Empfehlungen der „ERS Task Force“ wird hierbei der Anteil an azellulären Komponenten in Relation zur Menge (ml) an gewonnener BAL-Flüssigkeit angegeben, um einen Vergleich verschiedener Studien zu ermöglichen [20].

Interpretation

Die BAL sollte immer im Kontext mit dem Krankheitsverlauf, den klinisch und radiologisch erhobenen Befunden sowie den Laborwerten stehen.

Im Vordergrund steht die zytomorphologische Beurteilung, da nicht nur das Differenzialzellbild, sondern u. a. auch die Morphologie der Makrophagen (schaumig bei der exogen allergischen Alveolitis, monomorph bei der Sarkoidose), der Nachweis von Partikeln (Asbestkörperchen) oder die Präsenz maligner Zellen richtungsweisend sein können.

Beim gesunden Erwachsenen wird das Zellbild von 80–90% Alveolarmakrophagen dominiert (■ Abb. 2). Im Regelfall finden sich lediglich 5–15% Lymphozyten, 1–3% Neutrophile sowie weniger als 1% Eosinophile bzw. Mastzellen (■ Tab. 1).

Der CD4/CD8-Quotient beträgt 1,1–3,5. Der Raucher weist im Gegensatz dazu eine deutliche Größenzunahme der Makrophagen mit Einschluss von Lipid, Lipofuscin sowie bräunlichen Pigmentdepots im Zytoplasma (Rauchereinschlusskörperchen) auf (■ Abb. 3). Die Zunahme der absoluten Zellzahl ist beim Raucher auf eine bis zu 10-fache Vermehrung der Makrophagen zurückzuführen. Parallel dazu kommt es zu einer Reduktion des CD4/CD8-Quotienten.

Ein normales Zellbild schließt bestimmte Erkrankungen wie eine exogen allergische Alveolitis, eine eosinophile Pneumonie oder alveoläre Hämorrhagie mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

Diagnose durch BAL

Bestimmte Zellbilder sind in der Interpretation eindeutig und erlauben häufig den Verzicht auf eine Biopsie. Es sind dies:

Die Alveolarproteinose: Bereits makroskopisch kann aufgrund des milchigen Aspekts der Lavageflüssigkeit dieser Verdachtsbefund erhoben werden. Die definitive Diagnose stützt sich auf den Nachweis von charakteristischen, nichtzellulären, PAS-positiven, rundlichen bis ovalen Strukturen, die Konglomerate von Surfactant-Phospholipiden darstellen, eingelagert in ein den ganzen Ausstrichhintergrund bedeckendes amorph-feinkörniges proteinreiches Material.

Diffuse maligne Infiltrate werden in etwa 60–90% der Fälle nachgewiesen [34]. Die besten Resultate werden beim bronchoalveolären Karzinom bzw. bei einer Lymphangiosis carcinomatosa eines Adenokarzinoms sowie beim Lymphom er-

zielt [33]. Differenzialdiagnostisch muss bei den ersten beiden Krankheitsbildern eine Hyperplasie von Pneumozyten II mit Atypien, wie sie u. a. bei einem diffusen Alveolarsschaden auftritt, abgegrenzt werden. Bei lokalisierten Prozessen werden die Biopsie bzw. andere zytologische Techniken für die Diagnosestellung bevorzugt.

Der Nachweis von *Mineralstaub* weist zwar die Exposition, nicht aber die Erkrankung nach. Dies gilt sowohl für Quarzstaub wie für Asbestkörperchen. Letztere können mittels einer speziellen Filtrationstechnik quantifiziert werden. Sie werden in Anzahl von Körperchen/ml BAL-Flüssigkeit angegeben. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine gute Korrelation mit dem Nachweis im Lungengewebe besteht. Werden Werte von mehr als 1,0/ml ermittelt, so liegt eine Asbestexposition vor, die ausreicht, eine pulmonale Asbestose zu induzieren. Für den Nachweis einer Berylliose wird ein Transformationstest der BAL-Lymphozyten durchgeführt.

Eosinophile Infiltrate zeigen einen Anteil von eosinophilen Granulozyten in der Differenzialzytologie von mehr als 25%, wenn das betreffende Segment lavagiert wurde. Bei der eosinophilen Pneumonie können zwischen 20–90% Eosinophile beobachtet werden. Parallel dazu können eine geringgradige Lymphozytose und eine geringe Vermehrung an Plasmazellen gefunden werden [24].

Die diffuse *alveoläre Blutung* kann bereits relativ früh durch eine blutige Lavageflüssigkeit (■ Abb. 4) und die Präsenz von Erythrozytenfragmenten (■ Abb. 5, großes Bild) im Zytoplasma der Makrophagen nachgewie-

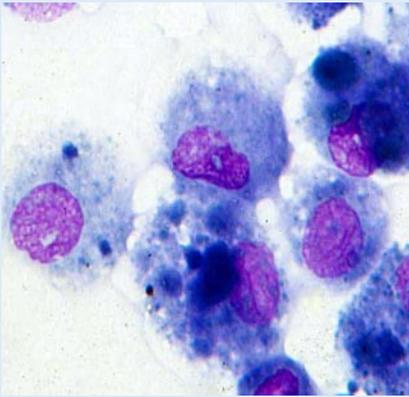


Abb. 3 ▲ BAL-Zellbild eines Rauchers

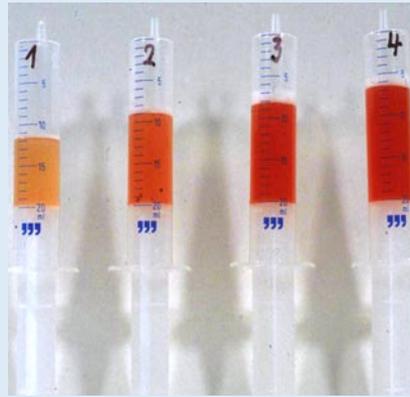


Abb. 4 ▲ BAL bei alveolärer Hämorrhagie: makroskopischer Aspekt der zunehmend blutigeren Lavageflüssigkeit in den verschiedenen Aliquots

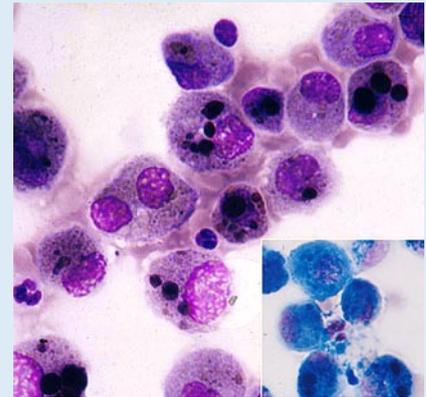


Abb. 5 ▲ BAL bei alveolärer Hämorrhagie: zahlreiche Makrophagen mit Erythrozytenfragmenten im Zytoplasma (so genannte Herzfehlerzellen; MGG-Färbung). Kleines Bild: Hämosiderin-beladene Makrophagen bei schwerer Blutung (Berliner-Blau-Färbung)

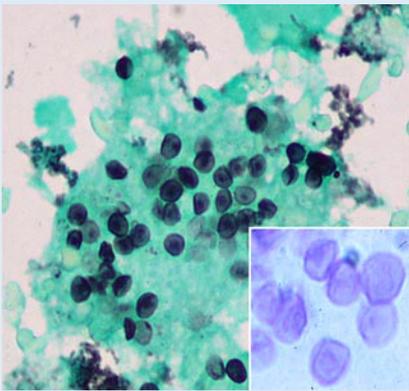


Abb. 6 ▲ *Pneumocystis-carinii*-Haufen in der BAL (Grocott-Färbung). Kleines Bild: Toluidinblau-Färbung

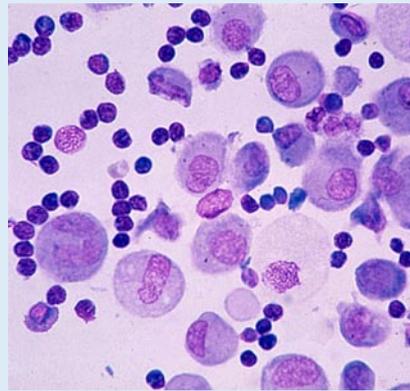


Abb. 7 ▲ BAL-Lymphozytose bei Sarkoidose

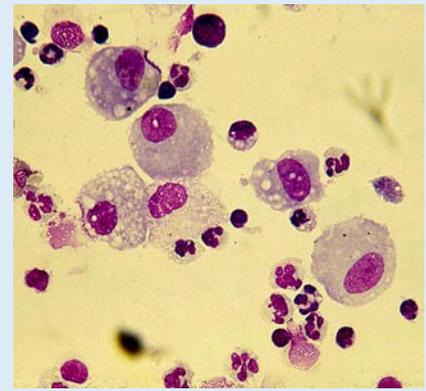


Abb. 8 ▲ Deutliche Neutrophilenvermehrung in der BAL bei idiopathischer Lungenfibrose

sen werden. Hämosiderin-beladene Makrophagen treten frühestens 48 Stunden nach erfolgter Blutung auf. In schweren Fällen zeigen bis zu 90% der Makrophagen entsprechende Depots (■ **Abb. 5**, *kleines Bild*). Ursachen sind ein Goodpasture-Syndrom, eine Wegener-Granulomatose, andere Vaskulitiden, eine idiopathische pulmonale Hämosiderose, Kollagenosen, eine chronische Lungenstauung bei Herzerkrankungen und medikamenteninduzierte Schäden [32]. Hämorrhagien werden auch nach Transplantation (Lungen und Knochenmark) beobachtet. Die Anwendung des Golden-Scores für die Bestimmung des Schweregrades der Erkrankung erfolgt nur noch sporadisch [18].

Differenzialdiagnostisch muss von einer diffusen alveolären Blutung eine exo-

gene Genese der *Eisenablagerung* bei entsprechender Berufsexposition wie z. B. beim Schweißer abgegrenzt werden. In diesem Fall würden die Partikel eine unregelmäßige Kontur aufweisen [7].

Eine (exogene) *Lipidpneumonie* durch Trauma bzw. Injektion oder Inhalation von lipidhaltigen Substanzen kann durch den Nachweis von entsprechenden Depots im Zytoplasma der Alveolarmakrophagen durch die Oil-red-O- oder Sudan-Färbung nachgewiesen werden [4].

Langerhans-Zellen können rein morphologisch von Alveolarmakrophagen nicht mit Sicherheit abgegrenzt werden. Finden sich in der BAL eines Rauchers immunzytochemisch mehr als 4% CD1a-positive Zellen, wird dies als ein Hinweis für das Vorliegen einer *Langerhans-Zell-Histiozytose* (Histiozytosis X) gewertet

[8]. Inwieweit Langerin als Marker der Histiozytosis X in der BAL eingesetzt werden kann, muss noch überprüft werden. Auf eine bioptische Abklärung kann bei charakteristischem CT-Bild in Kombination mit dem BAL-Befund verzichtet werden.

Infektionskrankheiten

Der Nachweis von Infektionserkrankungen spielt bei immunsupprimierten Patienten mit HIV-Infektion oder bei Organtransplantierten eine immer größere Rolle. Neben mikrobiologischen Untersuchungen kann bereits in vielen Fällen an der BAL eine effiziente und kostengünstige Erregerdiagnostik durchgeführt werden (Gram, Grocott, PAS).

Bakteriell induzierte Pneumonien sind durch reichlich neutrophile Granulozyten und phagozytierte Bakterien charakterisiert. Eine Infektion durch Mykobakterien kann in der Kultur mit einer Sensitivität von mehr als 80% nachgewiesen werden. Weitere Nachweismethoden sind neben der Ziehl-Neelsen-Färbung die Polymerasekettenreaktion (PCR). *Pneumocystis carinii* kann mit Hilfe der Grocott- oder der Toluidinblau-Färbung mit einer Sensitivität von 95% gefunden werden (Abb. 6; [24]). Im Gegensatz dazu ist bei Zytomegalievirus (CMV) trotz Vorliegen von virusassoziierten Zellveränderungen zwischen einer CMV-Besiedelung und einer CMV-Infektion zu unterscheiden. Der Nachweis von Pilzhypen bzw. Sporen muss immer im Kontext zur Klinik interpretiert werden, da eine Kontamination aus der Mundflora nicht ausgeschlossen werden kann. Die Präsenz von reichlich Granulozyten bei gleichzeitigem Fehlen von Platteneithelzellen aus der Mundhöhle ist jedoch ein starkes Argument gegen das Vorliegen einer Kontamination. Im Gegensatz dazu ist das Vorliegen von Aspergillusshyphen und *Cryptococcus neoformans* nahezu immer pathognomonisch.

Beim Kind liegen im Allgemeinen dieselben Infektionskrankheiten wie beim Erwachsenen vor, aber sie sind meist seltener [13]. Die Toxoplasmose wird beim Kind nahezu nie beobachtet, gleiches gilt für die Kryptokokkose. Atypische Mykobakterien werden hingegen beim Kind häufig gefunden.

Differenzialdiagnostisch müssen von den Infektionserkrankungen ähnliche Krankheitsbilder wie eine alveoläre Blutung, medikamenteninduzierte Veränderungen der Lunge sowie maligne Erkrankungen abgegrenzt werden [2].

BAL zur Sicherung der Diagnose

Bei mehreren diffusen Lungenparenchymerkrankungen kann mit Hilfe der BAL das differenzialdiagnostische Spektrum eingengt werden. Häufig kann aufgrund des vorliegenden Zellbildes zwischen einer fibrosierenden Lungenerkrankung (Neutrophilenvermehrung) und einer granulomatösen bzw. medikamentenin-

duzierten Erkrankung unterschieden werden (Lymphozytenvermehrung).

Der Anstieg der einzelnen Zellpopulationen ist jedoch nicht eindeutig einem Krankheitsbild zuzuordnen (Tab. 2). Die Bestimmung des CD4/CD8-Quotienten erlaubt es jedoch, die Diagnose weiter einzugrenzen, da ein niedriger Quotient im akuten Stadium einer exogen allergischen Alveolitis, bei bestimmten medikamenteninduzierten Lungenerkrankungen, bei einer Silikose, bei HIV-Infektion sowie bei einer chronischen organisierenden Pneumonie (COP; Synonym: Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie/BOOP), gefunden wird. Ein CD4/CD8-Quotient von mehr als 3,5 hingegen erlaubt bei entsprechendem klinischen Bild die Diagnose einer Sarkoidose. Dieser Bezug zur Klinik ist von hoher Bedeutung, da auch andere Krankheitsbilder mit erhöhter Ratio einhergehen können. Es sind dies die Berylliose, die Asbest-induzierte Alveolitis, der M. Crohn sowie Kollagenosen. Vereinzelt sind auch Tuberkulosen und exogen-allergische Alveolitiden mit erhöhtem CD4/CD8-Quotient beschrieben.

Folgende Krankheitsbilder können mit einer hohen diagnostischen Sicherheit eingegrenzt werden (Details in Tab. 1):

Sarkoidose. In etwa 90% der Fälle findet sich ein charakteristisches Zellbild mit einer Lymphozytose (Abb. 7). Lediglich in einem sehr fortgeschrittenen Stadium werden sowohl eine Vermehrung von neutrophilen Granulozyten als auch von Mastzellen beobachtet. Mehr als die Hälfte aller Fälle weisen einen CD4/CD8-

Tab. 2 Differenzialzellbild in der bronchoalveolären Lavage. (Mod. nach [6])

Lymphozytose:	<ul style="list-style-type: none"> · Sarkoidose · Exogen allergische Alveolitis · Chronische Berylliose · Tuberkulose · Kollagenosen · Medikamenteninduzierte Pneumonie · Silikose · M. Crohn · HIV-Infektion · Viruspneumonie
Neutrophilenvermehrung:	<ul style="list-style-type: none"> · Idiopathische Lungenfibrose (evtl. mit Eosinophilie) · Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP) · Akute interstitielle Pneumonie (AIP) · ARDS · Bakterielle Pneumonie · Kollagenosen · Asbestose · Wegener-Granulomatose · Diffuse Panbronchiolitis · Transplantatassoziierte Bronchiolitis obliterans · Idiopathische Bronchiolitis obliterans
Eosinophilie:	<ul style="list-style-type: none"> · Eosinophile Pneumonie · Churg-Strauss-Syndrom · Hypereosinophilen-syndrom · Allergische bronchopulmonale Aspergillose · Idiopathische Lungenfibrose · Medikamenteninduzierte Reaktion
Gemischtes Zellbild:	<ul style="list-style-type: none"> · BOOP · Kollagenosen · Nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)

Hier steht eine Anzeige.

Tab. 3 Differenzialzellbild bei medikamenteninduzierter Alveolitis. (Mod. nach [11])

Lymphozytose:	Methotrexat Azathioprin Cyclophosphamid Bleomycin Vincristin Nitrofurantoin Minocyclin Gold Sulfasalazin Amiodaron Acebutulol Atenolol Propranolol Flecainid Diphenylhydantoin Nilutamid
Neutrophilenvermehrung:	Bleomycin Busulfan Minocyclin Amiodaron
Eosinophilie:	Bleomycin Nitrofurantoin Co-trimoxazol Penicillin Sulfasalazin Minocyclin L-Tryptophan
Hämorrhagie:	D-Penicillamin Amphotericin B Zytotoxische Medikamente
Zytotoxische Reaktion:	Bleomycin Methotrexat Nitrosurea Busulfan Cyclophosphamid

Quotienten von mehr als 3,5 auf, in etwa 15% der Fälle wird aber ein Wert von unter 1,0 beschrieben. Somit weist die BAL bei der Sarkoidose eine Sensitivität von 55% und eine Spezifität von 95% auf [12], die Biopsie zeigt eine Sensitivität von 60–80%. Daher wird oft die BAL mit einer Biopsie kombiniert, um eine Sensitivität von 90% zu erzielen [36]. Bei inaktiver Sarkoidose ist der CD4/CD8-Quotient meist im Normbereich. Inwieweit die Präsenz von Neutrophilen ein Indikator einer schlechten Prognose darstellt ist bis heute umstritten.

Exogen allergische Alveolitis. Die exogen allergische Alveolitis (EAA) weist meist die höchste Gesamtzellzahl und die höchste Anzahl an Lymphozyten in der BAL auf, in der Regel mehr als 50%. Zu-

sätzlich kann im Gegensatz zur Sarkoidose bereits früh eine Zunahme von Neutrophilen, Eosinophilen und Mastzellen vorliegen [21]. Ein normales Zellbild oder ein isolierter Anstieg an Neutrophilen oder Eosinophilen schließt eine EAA aus. Akute Schübe der EAA gehen mit einem Anstieg an Neutrophilen für den Zeitraum von einer Woche einher. Anschließend wird eine deutliche Lymphozytenvermehrung beobachtet. Bleibt diese Situation bestehen, liegt noch keine Allergenkarrenz vor. Immunzytologisch ist eine Vermehrung von CD4⁺-T-Zellen wie auch von CD8⁺-T-Zellen nachweisbar, wobei letztere deutlich überwiegen und in der Regel zu einem reduzierten CD4/CD8-Quotient führen [5]. Die Zahl an aktivierten HLA-DR⁺-T-Zellen ist hoch. Das Zellbild in Zusammenschau mit der Klinik und den anderen erhobenen Parametern erlaubt im Regelfall den Verzicht auf eine diagnostische Biopsie, die lediglich eine Sensitivität von etwa 60% aufweist.

Medikamenteninduzierte Alveolitis. Die Verdachtsdiagnose einer medikamenteninduzierten Alveolitis kann bei entsprechender Anamnese und Ausschluss anderer Lungenerkrankungen mit Hilfe der BAL abgesichert werden. Bestimmte Medikamente bzw. Wirkstoffe können zu einer Zunahme von Entzündungszellen (Tab. 3), aber auch zu einer diffusen alveolären Blutung führen. Meist wird jedoch eine Lymphozytenvermehrung mit einem Absinken des CD4/CD8-Quotienten beobachtet. Amiodaron-Einnahme führt zu charakteristischen Phospholipiddepots im Zytoplasma der Makrophagen mit feinvakuoligen Veränderungen, unabhängig ob eine Lungenbeteiligung vorliegt oder nicht.

Idiopathische Lungenfibrose. Die idiopathische Form der Lungenfibrose geht in bis zu 90% mit einer Vermehrung an Neutrophilen einher (Abb. 8), ein Parallelanstieg an Eosinophilen kann in bis zu 60% beobachtet werden. Dieses Zellbild wird eher bei einer UIP oder AIP beobachtet, also 2 Krankheitsbildern mit eher schlechter Prognose, wobei die AIP die ausgeprägtere Neutrophilenvermehrung aufweist. Im Gegensatz dazu liegt in etwa 20% der Lungenfibrosen eine Lym-

phozytenvermehrung vor. Dies scheint aber eher auf die prognostisch günstigere NSIP zuzutreffen [9]. Zusammenfassend muss jedoch festgestellt werden, dass eine Neutrophilenvermehrung eher als unspezifisch angesehen werden muss (Tab. 2).

Kryptogene organisierende Pneumonie. Die kryptogene organisierende Pneumonie (COP; Synonym: idiopathische Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie/BOOP), weist ein gemischtes Zellbild auf. Bei entsprechender Symptomatik kann nach erfolgtem Ausschluss einer Infektion bzw. einer malignen Erkrankung bei einer Lymphozytose von mehr als 20% (Differenzialdiagnose zur idiopathischen Fibrose), einem Anteil an Eosinophilen zwischen 2–25% und einem CD4/CD8-Quotienten unter 1,0 die Verdachtsdiagnose einer COP gestellt werden. Immunzytochemisch kann auch ein Anstieg aktivierter HLA-DR⁺-T-Zellen gefunden werden [10]. Differenzialdiagnostisch muss eine *eosinophile Pneumonie* abgegrenzt werden, die mehr als 25% Eosinophile aufweist und im Gegensatz zur COP mehr Eosinophile als Lymphozyten zeigt.

Die Effizienz für die Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen wird von Fend et al. [15] für die BAL mit 65%, die TBB mit 68% und für die Kombination BAL und TBB mit 80% angegeben. Die Spezifität ist für die BAL mit 61% gering und für die TBB sehr hoch [15]. Bei der kryptogenen organisierenden Pneumonie haben die BAL und die TBB eine gleich hohe Spezifität von 63 bzw. 64% [29]. Bei passender Klinik und entsprechendem BAL-Befund kann sowohl bei der Sarkoidose wie bei der exogen allergischen Alveolitis auf eine Biopsie verzichtet werden.

Aktivitätsbeurteilung

Die zellulären Befunde der BAL sind prinzipiell geeignet, die immunologische Aktivität einer interstitiellen Lungenerkrankung aufzuzeigen. So finden sich bei klinisch aktiver Sarkoidose im Durchschnitt höhere Lymphozytenprozentsätze und CD4/CD8-Quotienten als bei inaktiver Erkrankung. Bei der idiopathischen Lungenfibrose sind im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, wie beispielsweise

se durch eine HR-CT erfasst, die Neutrophilen-Eosinophilen-Prozentsätze höher als in den früheren Stadien. Daraus hatte man anfangs geschlossen, dass diese Veränderungen auch eine prognostische Aussagekraft besitzen und etwas zur Therapieindikation beitragen würden. Diese Hoffnungen sind jedoch bislang enttäuscht worden, da sich im Einzelfall aus einem hochpathologischen BAL-Befund allein keine Therapieindikation ableiten lässt. Bei idiopathischer interstitieller Pneumonie (IPF/UIP, idiopathische NSIP, DIP usw.) lässt allerdings ein erhöhter Lymphozytenprozentsatz eine bessere Prognose erwarten, als wenn nur die Granulozyten vermehrt sind [31, 35].

Fazit für die Praxis

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) hat sich in der Grundlagenforschung interstitieller Lungenerkrankungen als Instrument zum Aufdecken neuer pathogenetischer Zusammenhänge etabliert. Weit wichtiger ist jedoch ihre Bedeutung als diagnostische Standarduntersuchung bei allen unklaren interstitiellen Lungenveränderungen, auch bei infektiöser Genese. Eine pulmonale Alveolarproteinose, Langerhans-Zell-Histiozytose, eine diffuse alveoläre Blutung, diffuse maligne Infiltrate oder eine Staubexposition können mittels der BAL nachgewiesen werden. Eine Lungenbiopsie ist in diesen Fällen meist unnötig. Bei anderen Erkrankungen, wie z. B. der Sarkoidose oder der exogen allergischen Alveolitis kann bei entsprechender Klinik und radiologischem Befund ebenfalls in vielen Fällen die Diagnose gestellt werden bzw. zumindest das differenzialdiagnostische Feld stark eingeschränkt werden. Ist dies nicht ausreichend, kann durch die Kombination von BAL und Biopsie ein Befund in mehr als 80% aller Fälle erhoben werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. M. Tötsch



Institut für Pathologie und Neuropathologie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum Essen
Hufelandstraße 55, 45122 Essen
martin.toetsch@uk-essen.de

Interessenkonflikt. Keine Angaben

Literatur

- BAL Cooperative Group Steering Committee (1990) Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 141: 5169–5202
- Baughman RP, Dohn MN, Frame PT (1994) The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med* 97: 515–522
- Baughman RP, Drent M (2001) Role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 22: 331–341
- Benzer A, Ofner D, Totsch M, Klima G (1994) Early diagnosis of fat embolism syndrome by automated image analysis of alveolar macrophages. *J Clin Monit* 10: 213–215
- Costabel U (1988) The alveolitis of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 1: 5–9
- Costabel U (1994) Atlas der bronchoalveolären Lavage. Thieme, Stuttgart
- Costabel U, Guzman J (2003) Bronchoalveolar lavage. In: Gobson GJ, Geddes DM, Costabel U et al. (eds) *Respiratory Medicine*. 3rd edn. Saunders, London, pp 438–448
- Costabel U, Guzman J (1996) Die klinische Bedeutung der bronchoalveolären Lavage. *Atemw Lungenerkrankungen* 22: 110–114
- Costabel U, Guzman J (2001) Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 7: 255–261
- Costabel U, Teschler H, Guzman J (1992) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): The cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 5: 791–797
- Costabel U, Uzaslan E, Guzman J (2004) Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 25: 25–35
- Costabel U, Zaiss AW, Guzman J (1992) Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 9: 211–214
- Blic J de, McKelvie P, Le BM et al. (1987) Value of bronchoalveolar lavage in the management of severe acute pneumonia and interstitial pneumonitis in the immunocompromised child. *Thorax* 42: 759–765
- Blic J de, Midulla F, Barbato A et al. (2000) Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 15: 217–231
- Fend F, Mikuz G, Ott G, Rothmund J (1989) Diagnostic value of combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy. *Pathol Res Pract* 184: 312–317
- Finley TN, Swenson EW, Curran WS (1967) Broncho-pulmonary lavage in normal subjects and patients with obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 66: 651–658
- Garcia JG, Wolven RG, Garcia PL, Keogh BA (1986) Assessment of interlobar variation of bronchoalveolar lavage cellular differentials in interstitial lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 133: 444–449
- Golde DW, Drew WL, Klein HZ et al. (1975) Occult pulmonary haemorrhage in leukemia. *Brit Med J* 11: 166–168
- Harbeck RJ (1998) Immunophenotyping of bronchoalveolar lavage lymphocytes. *Clin Diagn Lab Immunol* 5: 271–277
- Haslam PL, Baughman RP (1999) Report of ERS Task Force: Guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. *Eur Respir J* 14: 245–248
- Haslam PL, Dewar A, Butchers P et al. (1987) Mast cells, atypical lymphocytes, and neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. Comparison with other interstitial lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 135: 35–47
- Jamnik R, Sideroff G, Puelacher C et al. (1991) Bronchoalveoläre Lavage und Tuberkulose: Vergleich zwischen Immunzytologie und Klinik. *Mitt Öst Sanit Verwalt* 92: 253–254
- Keimowitz RI (1964) Immunoglobulins in normal human tracheobronchial washings. A qualitative and quantitative study. *J Lab Clin Med* 63: 54–59
- Klech H, Hutter C (1990) Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): report of the European Society of Pneumology Task Force on BAL. *Eur Respir J* 3: 937–974
- Klech H, Pohl W (1989) Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the ERS Task Group. *Eur Respir J* 2: 561–585
- Mairinger T, Gschwendtner A, Toetsch M et al. (1996) Automated cell differentiation of bronchoalveolar lavage samples with two-step image analysis. *Anal Quant Cytol Histol* 18: 453–460
- Myrvik QN, Leake ES, Farris B (1961) Studies on pulmonary alveolar macrophages from the normal rabbit: A technique to procure them in a high state of purity. *J Immunol* 86: 128–132
- Peterson MW, Nugent KM, Jolles H et al. (1988) Uniformity of bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 137: 79–84
- Poletti V, Cazzato S, Minicuci N et al. (1996) The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 9: 2513–2516
- Reynolds HY, Newball HH (1974) Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. *J Lab Clin Med* 84: 559–573
- Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M (1981) Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 124: 1–8
- Schnabel A, Csernok E, Braun J, Gross WL (2000) Activation of neutrophils, eosinophils, and lymphocytes in the lower respiratory tract in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 399–405
- Schwaiger A, Prior C, Weyrer K et al. (1991) Non-Hodgkin's lymphoma of the lung diagnosed by gene rearrangement from bronchoalveolar lavage fluid: a fast and noninvasive method. *Blood* 77: 2538–2539
- Semenzato G, Poletti V (1992) Bronchoalveolar lavage in lung cancer. *Respiration (Suppl 1)* 59: 44–46
- Turner-Warwick M, Haslam PL (1987) The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 135: 26–34
- Winterbauer RH, Lammert J, Selland M et al. (1993) Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 104: 352–361