

TIPS AUS DER KLINIK

Lungenemphysem durch
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Christchurch - Bei 10% aller Europäer besteht im Lungengewebe ein genetisch bedingtes Defizit an Alpha-1-Antitrypsin. Dadurch kommt es im Verlauf von entzündlichen Prozessen zu einer überschießenden Aktivität proteolytischer Enzyme wie z.B. der Leukozyten-Elastase. Die beschleunigte Proteolyse, die auch durch Rauchen und Luftverschmutzung ausgelöst werden kann, hat frühzeitigen Verlust der pulmonalen Elastizität zur Folge.

Alpha-1-Antitrypsin (α_1 -AT) ist ein relativ kleines, in den verschiedenen Geweben recht gut bewegliches Polypeptid. Es hat ein Molekulargewicht um 50000 Dalton und besteht aus 394 Aminosäuren mit drei Kohlenhydrat-Seitenketten. Die Struktur von α_1 -AT stimmt zu ungefähr einem Drittel mit der von Antithrombin III und auch von Ovalbumin überein.

Zusammen bilden diese Proteine eine „Superfamilie“, die sich vor mindestens 500 Millionen Jahren vom ursprünglichen Proteinase-Inhibitor abgezweigt haben soll. Im Vergleich zu dem spezifisch die Gerinnungsproteine hemmenden Antithrombin III handelt es sich jedoch bei α_1 -AT um einen ziemlich breit wirkenden Protease-Heminstoff. Er inhibiert alle Serin-Proteinasen, am meisten jedoch die Leukozyten-Elastase.

Synthese in der Leber

Synthetisiert wird α_1 -AT in der Leber, wo es ins Plasma abgegeben wird. Die Halbwertszeit beträgt sechs Tage. Bei Entzündungen, aber auch Östrogen-Applikation kann die normale α_1 -AT-Konzentration im Plasma (1 bis 2 g/L) als Folge einer vermehrten Synthese des Proteins auf das Vierfache steigen. Der einzige Inhibitor, der im Blut mit einem noch höheren Spiegel als das α_1 -AT vorliegt, ist das Alpha-2-Makroglobulin. Beide wirken sozusagen als „suizidale“ Eiweiße, die als Komplex mit dem Proteinase-Substrat schließlich vom retikulo-endothelialen System aufgenommen und abgebaut werden.

Der Mangel an α_1 -AT führt dazu, daß der normale altersbedingte Elastizitäts-

verlust der Lunge beschleunigt wird. Dieser Effekt kann auch im Tierversiment durch Verabreichen von Elastase als Aerosol hervorgerufen werden. Dementsprechend ist die Affinität von α_1 -AT für die Leukozyten-Elastase am höchsten. In absteigender Reihe folgen Chymotrypsin, Katherpsin G, anionisches Trypsin, kationisches Trypsin, Plasmin und Thrombin.

Das im reaktiven Teil des α_1 -AT enthaltene Methionin wird relativ leicht zu einem das gesamte Protein inaktivierenden Sulfoxid oxidiert. Derartige Einflüsse, wie die von Phagozyten freigesetzten Sauerstoff-Radikale, können also die antiproteolytische Wirkung des α_1 -AT bei entzündlichen Vorgängen hemmen.

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ist ein neu erkannter Mechanismus zur Ursache des altersbedingten, auch durch Entzündungsprozesse oder Umweltfaktoren ausgelösten Elastizitätsverlusts der Lunge, des überaus häufigen Lungenemphysems also.

Besagte Faktoren scheinen ein zwischen proteolytischen und antiproteolytischen Faktoren bestehendes Gleichgewicht zugunsten der elastischen Fasern der Pulmones zu verschieben. Das ist besonders nachteilig, wenn bezüglich der antiproteolytischen Faktoren, wie Alpha-1-Antitrypsin, ein genetischer Defekt vorliegt; das ist bei ungefähr 10% aller Europäer der Fall. Es sind also im wahrsten Sinne „atemberaubende“ Dinge, die hier geschehen und das gefürchtete Lungenemphysem in einem neuen Licht erscheinen lassen.

Wenn sich im Gewebe um einen Fremdkörper herum ein Abszeß bildet, setzen die angesammelten Leukozyten bakterizide O_2 -Radikale und proteolytische Enzyme (Elastase, Katherpsin G) frei. Durch solche Fermente wird der Abbau des umliegenden Bindegewebes begünstigt; damit wird der Fremdkörper beweglicher und läßt sich dann leichter ausstoßen.

Dieser Verflüssigung des Gewebes setzen die Proteinase-Inhibitoren wie das α_1 -AT eine Grenze, welche allerdings durch den hemmenden Einfluß der Sauerstoff-Radikale auf den Proteinase-Inhibitor verschoben werden kann. Die Labilität des α_1 -AT gegenüber oxidativen Einflüssen vermag demnach das zwischen Proteinase und

Proteinase-Inhibitor erreichte Gleichgewicht nachteilig zu beeinflussen.

Von den Patienten mit einem α_1 -AT-Defizit sterben 60% an Lungenkrankheiten und 14% an Leberschaden (Zirrhose). Die bei α_1 -AT-Mangel auftretenden Defekte des pulmonalen Gewebes lassen sich direkt auf einen Rückgang der Inhibitor-Konzentration im Plasma beziehen. Besonders den im Falle von α_1 -AT-Defizit beobachteten Elastizitätsverlust der Lunge kann man auf eine übermäßige Proteolyse beziehen. Der Endpunkt dieser Elastizitätseinbuße ist das irreversible Emphysem. Freilich können nur 1 bis 2% sämtlicher Emphyseme direkt auf einen α_1 -AT-Mangel zurückgeführt werden.

Todfeind Zigarettenrauch

Als wichtigster pathogenetischer Faktor für das pulmonale Emphysem gilt starker Zigarettenkonsum. In Lungengewebe, das Zigarettenrauch ausgesetzt ist, treten in vermehrter Anzahl lungenspezifische Phagozyten, die alveolären Makrophagen auf. Aktivierte Makrophagen setzen proteolytische und chemotaktische Faktoren frei, die weitere Leukozyten anlocken.

Durch den oxidierenden Effekt des Zigarettenrauchs und der aus den Leukozyten freigesetzten O_2 -Radikale fällt die α_1 -AT-Aktivität lokal ab. Als Folge davon überwiegt die Elastase mit entsprechendem Elastizitätsverlust des Gewebes.

In dieser Richtung besonders benachteiligt zu sein scheinen die Träger eines genetisch bedingten α_1 -AT-Mangels, vor allem, wenn sie rauchen. Dann verringert sich die Lebenserwartung gegenüber dem Nichtraucher mit α_1 -AT-Defizit um 20 Jahre!

C. R.

Carrell, R. W. (Molecular Pathology Laboratory, Pathology Department, Christchurch Hospital, Christchurch, New Zealand) et al. Nature 298: 329-334, 1982



Werner

„Lesen, nicht sicher aufbewahren!“