

# Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –  
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –  
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

## **Mit Inhalation von Zigarettenrauch assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen**

Scheidl S

*Journal für Pneumologie 2015; 3 (1), 4-10*

Homepage:

**[www.kup.at/pneumologie](http://www.kup.at/pneumologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

# Journal für Pneumologie

## e-Abo kostenlos

### Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

### Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

### Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

### Das e-Journal

#### Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Mit Inhalation von Zigarettenrauch assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen

S. Scheidl

**Kurzfassung:** Der Zusammenhang zwischen Zigarettenrauch und einer Vielzahl von Erkrankungen ist bekannt und gilt als gesichert. In den industrialisierten Ländern stellt das Rauchen von Zigaretten die stärkste verhinderbare Ursache für Morbidität und vorzeitiges Ableben dar. Jenseits von COPD und Lungenkrebs ist Zigarettenrauch auch verantwortlich für die Entstehung interstitieller Lungenerkrankungen – im Englischen als „smoking-related interstitial lung diseases“ bezeichnet. Die wichtigsten Vertreter dieser potentiell lebensbedrohlichen Lungenerkrankungen sind die „respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease“, die desquamative interstitielle Pneumonie und die pulmonale Langerhanszell-Histiozytose. Obwohl sich die einzelnen Entitäten unterscheiden, sind klinische, radiologische und histologische Überschneidungen untereinander sowie mit der wesentlich häufigeren chronischen Bronchitis und dem Lungenemphysem die Regel. Nicht selten liegen Kombinationen der einzelnen Reaktionsmuster zeitgleich in einem Individuum vor. Diese Verflechtungen und der Umstand, dass den genannten Erkrankungen die schwer zu behandelnde Nikotinabhängigkeit zugrunde liegt, tragen dazu bei, dass eine Differenzierung jenseits der Verlegenheitsdiagnose „Raucherlunge“ oftmals ausbleibt. Eine rechtzei-

tige und akkurate Diagnose wäre jedoch wichtig, da sie therapeutische und prognostische Relevanz hat. In weiterer Folge wird auf die drei wichtigsten Zigarettenrauch-induzierten interstitiellen Lungenerkrankungen, unter Berücksichtigung ihrer Epidemiologie, Klinik, radiologischen und histopathologischen Besonderheiten, Diagnose, sowie Behandlungsmöglichkeiten und Verlauf eingegangen.

**Schlüsselwörter:** Bronchiolitis, desquamativ, Fibrose, Histiozytose, interstitiell, Langerhanszellen, Lunge, Pneumonie, pulmonal, respiratorisch, Zigarettenrauch.

**Abstract: Smoking-related interstitial lung diseases.** Association between cigarette smoking and a broad variety of diseases is known and undisputable. Cigarette smoking remains the most preventable cause of morbidity and premature death throughout the developed world. Beyond COPD and lung-cancer, however, cigarette smoking is also associated with interstitial lung diseases, commonly referred to as smoking-related interstitial lung disease. Prominent representatives of this potentially life-threatening disease process are respiratory bronchiolitis-associated

interstitial lung disease, desquamative interstitial pneumonia and pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Although these entities differ from each other, there is considerable clinical, radiographic, and histopathologic overlap within these diseases, as well as to much more common smoking-related lung conditions, such as chronic bronchitis and emphysema. Quite often combinations of the various patterns of injury can be identified in the same individual. These interrelations taken, and the circumstance of fatalism in the face of difficult-to-treat nicotine addiction may blunt enthusiasm for diagnostic differentiation beyond nonspecific labels such as "smoker's lung". For therapeutic and prognostic reason, early and accurate diagnosis is of utmost relevance. Below, we consider each of the three smoking-related ILD individually, with specific reference to their epidemiology, clinical features, radiographic and histopathologic findings, diagnostic evaluation, as well as treatment and prognosis. **J Pneumologie 2015; 3 (1): 4–10.**

**Key words:** Bronchiolitis, Desquamative, Fibrosis, Histiocytosis, Interstitial, Langerhans' cell, Lung, Pneumonia, Pulmonary, Respiratory, Smoking.

## Abkürzungen:

BAL:	Bronchoalveoläre Lavage	IPF:	Idiopathische pulmonale Fibrose
COPD:	Chronic obstructive pulmonary disease	LAM:	Lymphangioleiomyomatose
CPFE:	Combined pulmonary fibrosis and emphysema	NSIP:	Non-specific interstitial pneumonia
DIP:	Desquamative interstitielle Pneumonie	PLCH:	Pulmonale Langerhanszell-Histiozytose
DLCO:	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid	RB:	Respiratorische Bronchiolitis
EAA:	Exogene allergische Alveolitis	RB-ILD:	Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease
HR-CT:	High-resolution computed tomography	SR-ILD:	Smoking-related interstitial lung disease
IIP:	Idiopathische interstitielle Pneumonie	TBB:	Transbronchiale Biopsie
ILE:	Interstitielle Lungenerkrankung		

## ■ Einleitung

Der Zusammenhang zwischen Zigarettenrauch und einer Vielzahl von Erkrankungen ist gesichert. Zigarettenrauch, mit seinen über 6000 Rauchinhaltsstoffen, bleibt die stärkste verhinderbare Ursache für Morbidität und vorzeitiges Ableben in den industrialisierten Ländern [1, 2]. Jenseits von COPD und Lungenkrebs steht das Rauchen von Zigaretten auch mit der Entstehung interstitieller Lungenerkrankungen in Verbindung [3–7], den „smoking-related interstitial lung diseases“ (SR-ILD), gleichwohl dieser Zusammenhang nicht breit im kollektiven

Bewusstsein verankert ist [8]. Zu den wichtigsten Vertretern dieser potentiell lebensbedrohlichen interstitiellen Lungenerkrankungen (ILE) gehören die „respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease“ (RB-ILD) mit ihrer „Maximalvariante“ – der desquamativen interstitiellen Pneumonie (DIP) – sowie die pulmonale Langerhanszell-Histiozytose (PLCH), früher auch als Eosinophiles Granulom oder Histiozytose X bezeichnet. Gemeinsamer histologischer Nenner aller SR-ILD ist die respiratorische Bronchiolitis (RB). Erstmals 1974 beschrieben, ist die RB ein histopathologischer Befund ohne klinische Relevanz, der bei nahezu jedem aktiven und ehemaligen Zigarettenraucher gefunden werden kann [9, 10]. Klassischerweise finden sich in der Biopsie fleckige Ansammlungen pigmentbeladener Makrophagen um die Lumina der respiratorischen Bronchioli mit unterschiedlich ausgeprägter Ausdehnung in die daran angrenzenden Alveolen [4].

**Korrespondenzadresse:** Dr. Stefan Scheidl, FA Lungenheilkunde/FA Innere Medizin, Klinische Abteilung für Pulmonologie der Med. Univ. Klinik Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 20, und Ärztezentrum A-Z Weiz, A-8160 Weiz, Marburgerstraße 29, E-mail: stefan.scheidl@medunigratz.at

Das benachbarte Parenchym zeigt diskrete interstitielle Entzündungszeichen, die peribronchialen Alveolarsepten können leicht verdickt sein [11, 12], es findet sich jedoch keine nennenswerte Fibrose (Abbildung 1).

SR-ILD werden selten diagnostiziert – die Gründe dafür sind mehrschichtig. Obwohl sich die einzelnen Entitäten unterscheiden lassen, weisen alle SR-ILD nicht nur untereinander, sondern auch mit der wesentlich häufigeren chronischen Bronchitis und dem Lungenemphysem, neben der histopathologischen auch klinische und radiologische Überschneidungen auf. Nicht selten liegen Kombinationen der einzelnen Reaktionsmuster zeitgleich in einem Individuum vor [13]. Diese Verflechtungen können zu Verwechslungen führen und der Umstand, dass den genannten Erkrankungen die schwer zu behandelnde Nikotinabhängigkeit zugrunde liegt, trägt dazu bei, dass eine Differenzierung jenseits der Verlegenheitsdiagnose „Raucherlunge“ im manchen Fällen ausbleibt. Eine rechtzeitige und akkurate Diagnose wäre jedoch wichtig, da sie therapeutische und prognostische Relevanz hat.

In weiterer Folge wird auf die wichtigsten SR-ILD, unter besonderer Berücksichtigung ihrer Epidemiologie, Klinik, radiologischen und histopathologischen Besonderheiten, sowie Behandlungsmöglichkeiten und Verlauf eingegangen. Obwohl weiterhin darüber diskutiert wird, ob DIP und RB-ILD unterschiedliche Schweregrade einer Erkrankung darstellen [13–18], wird im Folgenden auf diese Diskussion nicht eingegangen und beide Erkrankungen separat besprochen.

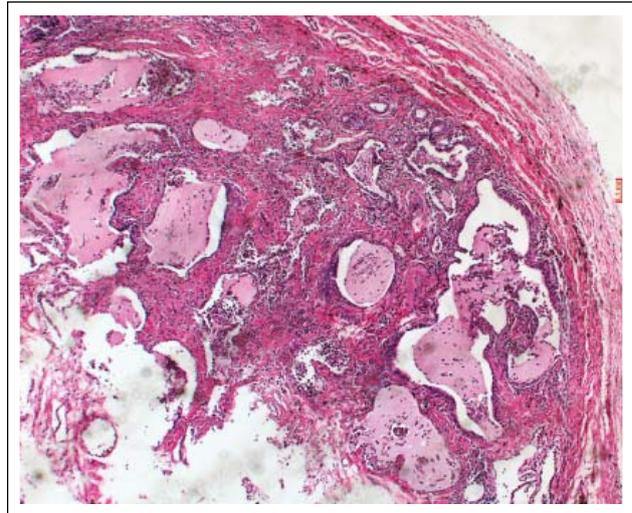
Ein Zusammenhang zwischen der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) und dem Zigarettenrauchen wurde beschrieben [8], ist jedoch insgesamt weit geringer ausgeprägt als bei den übrigen SR-ILD – und wird daher nicht in diesem Artikel behandelt. Eine relativ neue Entität, auf die hier ebenfalls nicht näher eingegangen werden kann, die jedoch kurz erwähnt sei, ist die kombinierte pulmonale Fibrose mit Emphysem (combined pulmonary fibrosis and emphysema – CPFE), die aus radiologischer und histologischer Sicht eine Kombination aus IPF mit UIP, fibrosierender NSIP und RB-ILD/DIP darstellt.

### ■ RB-ILD – Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease

Auf dem Boden einer RB können starke Zigarettenraucher, vermutlich häufiger als bekannt, eine RB-ILD entwickeln. Diese Entität ist gekennzeichnet durch pulmonale Symptome und/oder Auffälligkeiten in der Bildgebung und durch eine mittels offener Lungenbiopsie histologisch gesicherte RB [11].

#### Epidemiologie und Klinik

Inzidenz und Prävalenz sind nicht bekannt, was auf die eher unspezifische Klinik zurückgeführt wird. Betroffen sind Zigarettenraucher zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr mit einem leichten Überwiegen der Männer und einem durchschnittlichen Zigarettenkonsum von 30 Packungsjahren oder mehr [7]. Es gibt keine typischen klinischen Merkmale, die helfen könnten, eine RB-ILD von anderen nikotinassoziierten Lungenerkrankungen wie der COPD oder dem Lungenemphysem zu unterscheiden [11, 12, 16, 18]. Wie bei allen Erkrankungen, die mit Zigarettenrauchen assoziiert werden, beschreiben



**Abbildung 1:** Mikroskopisches Erscheinungsbild von RB mit pigmentierten Makrophagen, die eine respiratorische Bronchiole ausfüllen und in die umgebenden Lufträume austreten. Hämatoxylin- und Eosin-Färbung, Vergrößerung x 48.

Patienten mit einer symptomatischen RB-ILD typischerweise eine schleichend einsetzende Kurzatmigkeit, die sich zunächst nur bei körperlicher Anstrengung bemerkbar macht, gelegentlich vergesellschaftet mit einem unproduktiven Husten. Inspiratorisches Fibroseknistern soll in der Hälfte der Fälle vorliegen. Trommelschlegelfinger sind selten [8, 19] und sollten stets an alternative oder koinzidentelle Differentialdiagnosen wie DIP, idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) oder Lungenkrebs denken lassen (Abbildung 2). Die Lungenfunktion ist normal oder weist selten eine leichte kombinierte Ventilationsstörung mit einer leicht eingeschränkten Diffusionskapazität auf [7, 11, 12, 18].

#### Radiologie

Das Thorax-Röntgen ist oft unauffällig und wenig hilfreich, um zwischen der asymptomatischen RB und einer klinisch relevanten RB-ILD zu unterscheiden. In beiden Fällen sieht man gelegentlich retikulonoduläre Gerüstvermehrung und eine unspezifische Verdickung der zentralen und peripheren Bronchialwände. Deutlich prominenter als bei



**Abbildung 2:** Trommelschlagelfinger wurden selten bei RB-ILD berichtet, sind aber häufig mit DIP, Tumoren und IPF assoziiert.

der RB findet man bei der RB-ILD mittels hochauflösender Computertomographie (HR-CT) apikal betont zentrilobuläre Noduli, fleckig verteiltes Milchglas sowie eine Verdickung der Bronchialwände. Die gleichen Veränderungen finden sich auch bei der DIP und anderen ILE, insbesondere bei der exogenen allergischen Alveolitis (EAA), und unterscheiden sich hier lediglich im Ausmaß und der Verteilung. Fast immer liegt ein Oberlappen-betontes zentrilobuläres Emphysem vor. Eine ausgeprägte Fibrose ist selten, Honigwaben und Traktionsbronchiektasien kommen nicht vor [7, 17, 20, 21]. Die wichtigsten radiologischen Differentialdiagnosen der RB-ILD sind die EAA, die DIP und die „non-specific interstitial pneumonia“ (NSIP).

### Histologie

*Per definitionem* unterscheiden sich die histopathologischen Veränderungen der RB-ILD nicht von jenen der RB [9]. Kennzeichen sind bronchiolozentrisch betonte Anhäufungen pigmentbeladener Alveolarmakrophagen im peribronchiolären Parenchym unter Aussparung der distal daran anschließenden Alveolarlumina. Im Gegensatz zur RB können interstitielle lymphozytische Inflammation, septale Fibrose und Makrophagenansammlungen, auch abseits vom eigentlichen Fokus der Inflammation, bei der RB-ILD stärker ausgeprägt sein.

### Diagnose

Die Diagnose einer RB-ILD setzt, bei entsprechender Klinik und/oder Bildgebung, neben der passenden Anamnese (i.e. Zigarettenraucher mit vielen Packungsjahren), vor allem den Ausschluss anderer ILEs voraus [7, 17]. Obwohl die endgültige Diagnose einer RB-ILD nur histologisch gestellt werden kann, muss die Entscheidung, die Verdachtsdiagnose RB-ILD mittels offener Lungenbiopsie zu sichern, von Fall zu Fall abgewogen werden. Vor allem bei diagnostischer Unsicherheit und bei ausgeprägten klinischen, radiologischen oder lungenfunktionellen Veränderungen kann eine Lungenbiopsie zur Abgrenzung gegenüber anderen interstitiellen Lungenerkrankungen zielführend sein.

Eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und/oder transbronchialer Biopsie (TBB) wird, außer zum Ausschluss einer relevanten Differentialdiagnose (EAA, Sarkoidose), nicht empfohlen. In der BAL finden sich vor allem pigmentbeladene Makrophagen und wenige Neutrophile. Die Makrophagen weisen goldene, bräunliche oder schwarze Einschlüsse auf, welche auch in Lavagen von Rauchern ohne RB-ILD gefunden werden [22, 23]. Überwiegen von Lymphozyten oder die Anwesenheit von Eosinophilen in der BAL machen eine RB-ILD unwahrscheinlich [16], wären jedoch typisch für eine DIP oder EAA.

### Behandlung und Verlauf

Die RB-ILD ist keine progressive Lungenfibrose und soll eine gute Prognose haben. Da die RB-ILD als gutartige Erkrankung eingestuft wird, gibt es keine klaren Empfehlungen dahingehend, ob, wann und wie behandelt werden soll. Verzicht auf Zigarettenrauchen soll zu einer Besserung führen und wird daher auch empfohlen. Der Zustand der meisten Patienten bleibt stabil oder verbessert sich unter dieser Maßnahme. Bei vielen ehemaligen starken Rauchern sieht man ein Ver-

schwinden der RB nach Monaten bis Jahren. Die Gabe systemischer Kortikosteroide hat nur anekdotisch Wirksamkeit gezeigt [8, 11, 12].

### ■ DIP – Desquamative interstitielle Pneumonie

Die historisch bedingte Bezeichnung „desquamativ“ ist irreführend, da es sich histologisch eigentlich um große Ansammlungen pigmentbeladener Makrophagen handelt und nicht um eine Desquamation von epithelialen Zellen (Pneumozysten), wie ursprünglich angenommen. Mit ähnlichen histopathologischen und radiologischen Mustern und einer ebenso häufigen Assoziation zu Zigarettenrauch wie bei der RB-ILD nimmt man heute an, dass die DIP die Maximalvariante derselben darstellen könnte.

### Epidemiologie und Klinik

Die DIP ist eine sehr seltene Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) und wurde erstmals 1965 beschrieben [24]. Inzidenz und Prävalenz sind nicht bekannt. Betroffenen sind großteils Raucher zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr [12, 18, 25, 26] mit einem deutlichen Überwiegen der Männer (2:1) und einem durchschnittlichen Zigarettenkonsum von 10 Packungsjahren oder mehr. Meist rasch und unerwartet einsetzende Kurzatmigkeit (85–100 %) und Husten (75–80 %) sind die häufigen Vorboten. Bei der Hälfte der Betroffenen sollen basales Fibroseknistern [12, 18, 25] und/oder Trommelschlegelfinger [8, 25, 27] vorkommen. Lungenfunktionell weisen die meisten Patienten eine restriktive Ventilationsstörung mit einer deutlichen Abnahmen der Diffusionskapazität um bis zu 50 % und mehr auf [12, 25], sodass Patienten mit einer fortgeschrittenen DIP bereits in Ruhe hypoxämisch sein können.

Die Diskussion darüber, ob es sich bei der RB-ILD und der DIP um zwei Varianten einer Erkrankung oder doch um zwei gänzlich verschiedene Entitäten handelt, wird dadurch belebt, dass man in ca. 10 % der Fälle bei Nichtrauchern, und sehr selten auch bei Nie-Rauchern [28], eine DIP-ähnliche ILE diagnostizieren kann. Diese tritt meist in Verbindung mit Infektionen oder Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis, aber auch nach Exposition zu Drogen, Medikamenten oder nach Inhalation von Schadstoffen auf [7, 13, 25, 29].

Interessanterweise findet sich eine DIP-ähnliche Lungenfibrose bei Kindern, wo ILE ohnedies selten vorkommen, und stellt hier proportional gesehen eine der am häufigsten diagnostizierten ILE dar. Bei Kindern ist diese DIP-ähnliche Lungenfibrose nicht mit Zigarettenrauch assoziiert und stellt mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine eigene Entität dar [16].

### Radiologie

Das konventionelle Thorax-Röntgen soll in bis zu 22 % der histologisch nachgewiesenen Fälle unauffällig sein und ist daher zu wenig sensitiv und damit nicht zur Diagnosestellung geeignet [3, 30]. In den übrigen Fällen zeigt sich das konventionelle radiologische Bild unspezifisch mit unregelmäßig verteilten Milchglasarealen (35–45 %) bevorzugt in den unteren und peripheren Atemwegsabschnitten. Im HR-CT finden sich

stets beidseits basal und peripher betonte, unregelmäßig-fleckig oder diffus verteilte Milchglasareale [6, 31–33]. Obwohl sich innerhalb der Milchglasareale, in Folge Dilatation distaler Bronchioli und Alveolargänge, kleine zystische Läsionen ausbilden können, sind Honigwabern – als wichtigste differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der IPF – die absolute Ausnahme und beschränken sich dann auf die subpleuralen Abschnitte. Eine milde lokalisierte Fibrose mit retikulärem Muster findet sich in 50 % und ein Lungenemphysem kann vorkommen. Zu den radiologischen Differentialdiagnosen gehören die RB-ILD, EAA, NSIP, aber auch atypische Infektionen wie eine Pneumocystis carinii-Pneumonie.

### Histologie

Die histopathologischen Veränderungen bei der DIP unterscheiden sich von jenen der RB-ILD und damit auch der RB mehr im Ausmaß als im Wesen [4]. Klassischerweise findet man ausgeprägte Ansammlungen von pigmentbeladenen Makrophagen, die sich diffus und gleichmäßig über den Alveolarraum verteilen [4, 8, 34]. Als Zeichen der interstitiellen Inflammation und Infiltration mit Makrophagen und Eosinophilen sind die Alveolarsepten in unterschiedlichem Ausmaß verdickt. Hinzu kommt eine milde Fibrose sowie eine Hyperplasie der Typ-II-Zellen. Die Integrität der Alveolarräume bleibt gut erhalten und Honigwabern sind sehr selten oder fehlen ganz. Eine fortgeschrittene Fibrose oder Fibroblasten-Foci kommen nicht vor und sollten an andere Diagnosen denken lassen. Obwohl das histologische Bild der späten DIP beinahe pathognomonisch ist, können die beschriebenen Veränderungen in den frühen Phasen der Erkrankung noch sehr diskret ausgeprägt sein und mit einer RB-ILD verwechselt werden.

### Diagnose

An eine DIP kann gedacht werden, wenn klinische Präsentation (rasch einsetzende Kurzatmigkeit, Husten, Trommelschlegelfinger), epidemiologische Aspekte (Zigarettenraucher, männlich, zwischen 40. und 50. LJ) und initiale Untersuchungsergebnisse (restriktive Ventilationsstörung und verminderte DLCO in der Lungenfunktion sowie basal betonte, beidseitige milchglasartige Opazitäten, vermehrte, subpleural betonte, retikuläre Gerüstzeichnung und Lungenemphysem im HR-CT) dafür sprechen. Eine diagnostische Lungenbiopsie wird erst dann empfohlen [14, 16], wenn ein begründeter Zweifel an der Verdachtsdiagnose DIP besteht und eine andere, potentiell aggressivere interstitielle Lungenerkrankung ausgeschlossen werden muss. Eine Bronchoskopie mit BAL und/oder TBB wird, außer aus differentialdiagnostischen Überlegungen, nicht empfohlen.

### Behandlung und Verlauf

Die primäre Behandlung der DIP ist die Beendigung des Zigarettenrauchens, da diese zu einer Aktivitätsabnahme der Erkrankung führen kann [35, 36]. Bei Fortschreiten der Erkrankung mit Zunahme der Beschwerden und Verschlechterung der Lungenfunktion und DLCO erhalten die meisten Patienten zusätzlich systemisch oral Kortikosteroide, obwohl die Wirksamkeit dieser Therapie nicht in randomisierten Studien belegt ist. Initial wird mit 40 bis 60 mg Aprednisonäquivalent/Tag für ein bis zwei Monate begonnen und unter sorgsamem Observanz über 6 bis 9 Monate eine allmähliche Dosisreduktion vorgenommen [16].

Ca. 2/3 aller Patienten mit DIP erreichen unter diesen Maßnahmen eine Stabilisierung oder Verbesserung ihrer Erkrankung, auch eine völlige Genesung ist möglich. In den HR-CT-Verlaufskontrollen dieser Patienten findet sich in bis zu 80 % eine teilweise oder vollständige Auflösung der milchglasartigen Areale [14]. Ca. 1/3 der Patienten verschlechtert sich schlussendlich trotz therapeutischer Intervention und verstirbt [8, 12, 25]. Die 5- und 10-Jahresüberlebensrate beträgt 95,2 % bzw. 69,6 % [7, 25]. Als *ultima ratio* sei noch die Lungentransplantation erwähnt, wobei auch späte Rezidive nach Lungentransplantation [37] berichtet wurden.

### ■ PLCH – Pulmonale Langerhanszell-Histiozytose

Der Begriff Langerhanszell-Histiozytose (früher auch Histiozytosis X oder eosinophiles Granulom) umfasst eine Gruppe von Erkrankungen unklarer Ätiologie, die meist im Kindesalter auftreten und durch die Ansammlung von monoklonalen Langerhanszellen in einem oder mehreren Organsystemen (Knochen, Hypophyse, Haut, Schleimhaut, Lymphknoten, Leber und Lunge) gekennzeichnet ist. Die pulmonale Langerhanszell-Histiozytose (PLCH) ist eine seltene und sporadisch auftretende Erkrankung des Erwachsenenalters mit vorrangig isoliertem Befall der Lungen und nur ausnahmsweise anderer Organe [38]. Typisch ist die Proliferation von polyklonalen Langerhanszellen mit bilateraler Ausbildung von multiplen, peribronchialen, interstitiellen Knötchen, die in weiterer Folge häufig kavieren [33].

### Epidemiologie und Klinik

Da die PLCH in ca. 25 % der Fälle asymptomatisch und mit spontanen Remissionen verlaufen kann, sind die genaue Inzidenz und Prävalenz nicht bekannt und somit schwer abzuschätzen. Die PLCH macht weniger als 5 % aller mittels offener Lungenbiopsie diagnostizierten ILD aus [39]. Betroffen sind vor allem junge Erwachsene zwischen dem 20. und 40. LJ mit gleicher Geschlechtsverteilung [40]. Die bronchioläre Verteilung der Läsionen legt nahe, dass ein inhalatives Antigen an der Entwicklung dieser Erkrankung beteiligt ist und es konnte gezeigt werden, dass Zigarettenrauch ein starker Risikofaktor für die Entstehung der PLCH darstellt [40, 41]. Es verwundert also nicht, dass über 90 % der Patienten mit PLCH Zigarettenraucher sind oder waren [42]. Bei Kindern ist die Lunge nur selten betroffen und das disseminierte Erscheinungsbild lässt vermuten, dass es sich hierbei um eine eigenständige Erkrankung handelt, die nicht mit Zigarettenrauch assoziiert ist und die sich daher von der isolierten PLCH unterscheidet [43].

Die klinische Präsentation ist vielfältig: Kurzatmigkeit, Husten und thorakaler Schmerz sind die Leitsymptome [42, 44]. Zusätzliche Beschwerden wie Fieber, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Anorexie, Gewichtsverlust oder Hämoptysen kommen vor [42, 44]. Etwa 10 % der Betroffenen haben einen Pneumothorax als Erstmanifestation, welcher beidseitig und schließlich auch rezidivierend auftreten kann [45]. Eine eingeschränkte Belastbarkeit spiegelt in erster Linie eine konsekutive pulmonale vaskuläre Dysfunktion wider [42, 46]. Bei 5–15 % der Erwachsenen mit PLCH finden sich zusätzlich extrapulmonale Manifestationen [47] mit Befall der Knochen

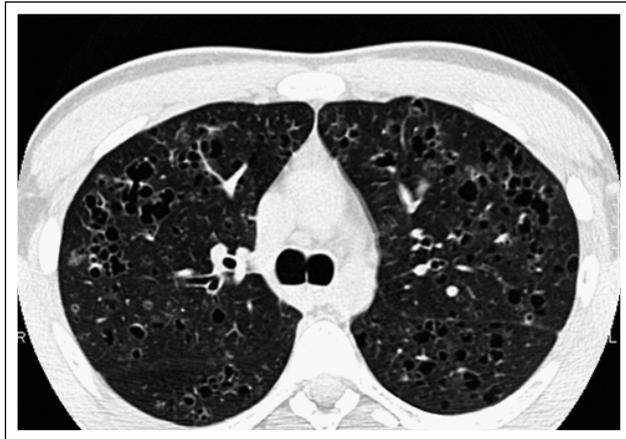


Abbildung 3: Typisches HR-CT-Bild einer späten PLCH

(Schädel, Rippen, Becken), der Hypophyse (sekundärer Diabetes insipidus) und der Haut [42, 48, 49]. Der physikalische Status ist meist normal [40] und in der Lungenfunktion findet man am ehesten eine Einschränkung der DLCO, wobei Restriktion, Obstruktion und kombinierte Ventilationsstörungen beschrieben sind [37, 42, 48, 49].

### Radiologie

In frühen Stadien kann das Thorax-Röntgen noch unauffällig sein, im späteren Verlauf finden sich noduläre und retikulonoduläre Muster mit Betonung der mittleren und oberen Lungenfelder, die Lungenbasen und die costophrenischen Winkel bleiben typischerweise ausgespart [38]. Das HR-CT ist sensitiv und spezifisch für die Diagnose einer PLCH (Abbildung 3) und bestätigt die Betonung der oberen Lungenabschnitte sowie die Aussparung der basalen Anteile [42]. Initial finden sich zahlreiche solide Granulome, die mit der Zeit kavieren und die sich danach allmählich in dickwandige Zysten umwandeln. In späteren Stadien überwiegen dann dünnwandige Zysten, die schließlich konfluieren können und zu dem typischen, eher unruhigen Bild führen [50]. Die unregelmäßige und mitunter komplexe Struktur sowie die Aussparung der basalen Lungenabschnitte sind wichtige Merkmale zur Unterscheidung gegenüber der Lymphangiomyomatose [44] – einer radiologisch relevanten Differentialdiagnose.

### Histologie

Histologisch sind frühe Formen der PLCH gekennzeichnet durch interstitielle, zelluläre, die Bronchioli umscheidende Infiltrate, die sich zunächst aus lockeren Ansammlungen von Langerhanszellen (ein Subtyp Antigen-präsentierender dendritischer Zellen), Lymphozyten, Makrophagen, Eosinophilen (daher die frühere Bezeichnung eosinophiles Granulom), Plasmazellen und Fibroblasten zusammensetzen und mit der Zeit zu Granulomen werden [44, 51]. Aus den ursprünglich überwiegend zellulären Läsionen werden zunächst zellulär-fibrotische Läsionen und in weiterer Folge ausschließlich fibrotische Knötchen, welche meist sternförmig konfiguriert sind und miteinander in Verbindung stehen. Die späteren Kavitationen innerhalb der Knötchen entstehen entweder aus dem Lumen eines umschiedenen Bronchiolus oder entwickeln sich *de novo* infolge der anhaltenden Inflammation innerhalb der Granulome [52]. Durch Hyperinflation kommt es mit der Zeit zu einer Vergrößerung der luftgefüllten Räume und zur Ausbil-

dung einer Honigwaben-ähnlichen Struktur [48]. Die einzelnen Infiltrate sind zunächst unterschiedlichen Alters und können über eine längere Zeit in verschiedenen Stadien nebeneinander vorkommen [44]. Im späteren Verlauf finden sich überwiegend Fibroblasten, assoziiert mit Fibrose und Ablagerung von Kollagen, und im Endstadium finden sich nur noch ausgeprägte fibrotische Veränderungen ohne Langerhanszellen.

### Diagnose

Obwohl die WHO eine Lungenbiopsie zur sicheren Diagnose empfiehlt, erlaubt das typische radiologische Bild in den meisten Fällen eine Diagnose auch ohne Lungenbiopsie. Die Diagnose wird heute basierend auf dem HR-CT-Befund im Einklang mit den klinischen Befunden gestellt. Nur bei diagnostischer Unsicherheit wäre eine offene Lungenbiopsie indiziert und hätte dann auch die größte Aussagekraft [48]. Der Nachweis von CD-1a und S-100, zwei Antigenen auf der Zelloberfläche der Langerhanszellen, stellt hierbei ein hilfreiches Instrument dar und unterstützt die Diagnose einer PLCH mit einer hohen Spezifität [37] bei ansonsten niedriger Sensitivität [47]. Liegt der Anteil der CD-1a-positiven Zellen nämlich unter 5 %, kommen auch andere ILEs in Frage (Sarkoidose, andere SR-ILDs). Aufgrund des fleckigen Verteilungsmusters gelingt eine diagnostische Sicherung mittels TBB nur in 10–40 % [46]. Der elektronenmikroskopische Nachweis der Bierbeck-Granula, pathognomonisch für Langerhanszellen, hat keine diagnostische Relevanz.

### Verlauf und Behandlung

Die Entwicklung einer PLCH ist sehr variabel, weshalb es auch keine einheitliche (und verlässliche) Therapieempfehlung gibt. Es scheint so, als hätten Ausmaß und Schwere der initial mittels Bildgebung und Lungenfunktion ermittelten pulmonalen Veränderungen eine prognostische Relevanz [48, 53, 54]. Wie bei allen SR-ILDs sollte als primäres therapeutisches Ziel eine sofortige Beendigung des Zigarettenrauchens forciert werden. Neben einer Verzögerung des Krankheitsverlaufes wurden unter dieser Maßnahme nicht nur eine deutliche Regredienz des radiologischen Befundes, sondern auch komplette Remissionen beschrieben [38, 55]. Der Benefit oraler Kortikosteroide bleibt unklar [38, 53, 54]. Bei Patienten mit progressiver Erkrankung oder Multiorganbeteiligung ohne Besserung trotz Beendigung des Zigarettenrauchens und Gabe systemischer Kortikosteroide wurden verschiedene Chemotherapeutika (Vinblastin, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Methotrexat, Etoposid und Cladribin) jeweils ohne nennenswerten positiven Effekt verabreicht [38]. Als supportive Maßnahme kommt bei Patienten mit rezidivierenden Pneumothoraces die Pleurodese in Frage. In Ausnahmefällen sollte bei schwerer pulmonaler Einschränkung auch eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden, gleichwohl zu bedenken ist, dass in einigen Fällen die PLCH in der transplantierten Lunge erneut aufgetreten ist [55]. Ein Fortschreiten der PLCH hin zu einer ausgeprägten Lungenfibrose oder gar zum Tode sind sehr ungewöhnlich [48, 54].

Ein Faktor, der allerdings immer mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, ist die pulmonale Hypertonie. Weit häufiger als bei anderen chronischen Erkrankungen der Lunge können Patienten mit fortgeschrittener PLCH eine schwere pulmonale Hypertonie entwickeln [57, 58], welche auf eine in-

trinsische Erkrankung der Gefäße zurückgeführt wird und durch eine diffuse Vaskulopathie der Pulmonalarterien und Interlobärvenen gekennzeichnet ist.

## ■ Zusammenfassung

Individuell und kollektiv sind die SR-ILD (PLCH, RB-ILD und DIP) seltene Erkrankungen. Ihre klinischen, histopathologischen und radiologischen Befunde sind oft unspezifisch und stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Überschneidungen der Befunde Zigarettenrauch-assoziiierter Erkrankungen mit anderen interstitiellen Lungenerkrankungen sind die Regel und erschweren eine exakte und vor allem rechtzeitige Diagnose. Diagnostische Sicherheit erlangt man mit einer offenen Lungenbiopsie. Der mikroskopische Nachweis von Alveolarwandzerstörung bei Patienten mit RB, dem gemeinsamen Nenner aller SR-ILD, unterstützt die Annahme, dass diese Form der Bronchiolitis ein Vorläufer des zentrilobulären Lungenemphysems ist. Der zugrunde liegende pathogenetische Mechanismus, der bewirkt, dass sich aus einem durch Zigarettenrauch initial gesetzten bronchoalveolären Epithelschaden schließlich eine ILD entwickelt, bleibt unklar.

Klar hingegen ist, dass die RB-ILD und DIP nicht mehr als idiopathische interstitielle Pneumonien einzustufen sind, sondern ursächlich nahezu ausschließlich mit der Inhalation von Zigarettenrauch assoziiert werden können. Die daraus resultierende therapeutische Konsequenz ist die Raucherentwöhnung, die den Krankheitsverlauf der meisten SR-ILD positiv beeinflussen soll. Alle anderen Therapien, einschließlich der Lungentransplantation, haben, von Ausnahmen und Nebenwirkungen abgesehen, keinen anhaltenden Effekt gezeigt. Um Betroffenen rechtzeitig helfen zu können, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, diese Diagnosen frühzeitig und richtig zu stellen, nach Möglichkeit interdisziplinär unter Einbindung von Radiologie, Pathologie und Pulmonologie.

## ■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur:

1. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 861–5.
2. Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use. *N Engl J Med* 1994; 330: 907–80.
3. Baumgarten KB, Samet JM, Sittley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242–8.
4. Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking-related lung diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21: 11–35.
5. Mastora I, Remy-Jardin M, Sobaszek A, Boulenguez C, Remy J, Edme JL. Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results. *Radiology* 2001; 218: 695–702.
6. Remy-Jardin M, Edme JL, Boulenguez C, Remy J, Mastora I, Sobaszek A. Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 2002; 222: 261–70.

7. Moon J, du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 54: 1009–14.
8. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122–32.
9. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291: 755–8.
10. Fraig M, Shreeshu U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 647–53.
11. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880–4.
12. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial

lung disease and its relationship to desquamate interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1373–80.

13. Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamate interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. *Chest* 2003; 124: 1199–205.
14. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multi-disciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
15. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, Rassi D, Colby TV, Hansell DM, et al. Desquamate interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004; 45: 275–82.
16. Davies G, Wells AU, du Bois RM. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamate interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25: 717–26.
17. Heynemann LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Müller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamate interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 1617–22.
18. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, et al. Desquamate interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178–84.
19. Scheidl S, Kovacs G, Stacher E, Popper H, Olschewski H. A 55-year-old craftsman with dyspnea and clubbing: a case report. *Cases J* 2009; 2: 8579.
20. Holt RM, Schmidt RA, Godwin JD, Raghu G. High resolution CT in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 46–50.
21. Gruden JF, Webb WR. CT findings in a proved case of respiratory bronchiolitis. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 44–6.
22. King TE Jr. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1993; 14: 693–8.
23. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction: accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 833–8.
24. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamate interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965; 39: 369–404.
25. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamate interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801–9.
26. Katzenstein A-LA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301–15.
27. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 770–7.
28. Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1322–8.
29. Selman M. The spectrum of smoking-related interstitial lung disorders: the never-ending story of smoke and disease. *Chest* 2003; 124: 1185–7.
30. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Müller NL. De-

quamatve interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993; 187: 787–90.

31. Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z, Chang CJ, Rosenstreich DL. Decreased tobacco-glycoprotein-induced lymphocyte proliferation in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 145–50.
32. McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Wehnt WD, Fishback NE. The alphabet soup revisited: the chronic interstitial pneumonias in the 1990s. *Radiographics* 1996; 16: 1009–33.
33. Travis WD, Colby TV, Koss MN, Müller NL, Rosado-de-Christenson M, King TE Jr. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. *Armed Forces Institute of Pathology and American Registry of Pathology*; Washington, DC, 2001.
34. Katzenstein A-LA, Askin FB. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease, 3rd ed. W. B Saunders; Philadelphia, 1997.
35. Kitaichi M. Desquamate interstitial pneumonia: an idiopathic interstitial pneumonia with a possibility of spontaneous regression. *Intern Med* 1997; 36: 672–3.
36. Matsuo K, Tada S, Kataoka M, Thévenet F, Boudard C, Wiesendanger T, et al. Spontaneous remission of desquamate interstitial pneumonia. *Intern Med* 1997; 36: 728–31.
37. Barberis M, Harari S, Tironi A, Lambertico P. Recurrence of primary disease in a single lung transplant recipient. *Transplant Proc* 1992; 24: 2660–2.
38. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1969–78.
39. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlation in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30: 411–25.
40. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484–90.
41. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans' cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999; 85: 2278–90.
42. Harari S, Comel A. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 253–62.
43. Arico M, Girschikofsky M, Genereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, Emile JF, et al. Langerhans' cell histiocytosis in adults: report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2341–8.
44. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003; 123: 1673–83.
45. Minghini A, Trogdon SD. Recurrent spontaneous pneumothorax in pulmonary histiocytosis X. *Am Surg* 1998; 64: 1040–2.
46. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 426–35.
47. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000; 55: 405–16.
48. Travis WD, Borok Z, Roush JH, Zhang J, Feuerstein I, Ferrans VJ, et al. Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X): a clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 971–86.
49. Delobbe A, Durier J, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of survival in pulmonary Lan-

gerhans'cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur Respir J* 1996; 9: 2002–6.

50. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valejre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology* 1997; 204: 497–502.

51. Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983; 14: 847–56.

52. Harari S, Sabolla L, De Juli E, Ziglio G, Soresi E. High resolution CT (HRCT) in histio-

cytosis X (Hx): diagnosis and staging [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A329.

53. Basset F, Corrin B, Spencer H, Lacroix J, Roth C, Soler P, et al. Pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 811–20.

54. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of lung: clinical aspects of primary pulmonary histiocytosis in the adult. *Medicine* 1981; 60: 385–96.

55. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452–55.

56. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, Thévenet F, Boudard C, Wiesendanger T, et al. Relapsing pulmonary Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 288–91.

57. Harari S, Simonneau G, De Juli E, Brenot F, Cerrina J, Colombo P, et al. Prognostic value of pulmonary hypertension in patients with chronic interstitial lung disease referred for lung or heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 460–3.

58. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 216–23.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)