

# Journal für Pneumologie

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

## Aspekte der „Small Airway Disease“ in Asthma und COPD

Lambers C

*Journal für Pneumologie 2013; 1 (1), 9-10*

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.

# Aspekte der „Small Airway Disease“ in Asthma und COPD

Ch. Lambers

**Zusammenfassung:** COPD und Asthma sind Erkrankungen, die lungenfunktionell gekennzeichnet sind durch eine obstruktive Limitation der Ventilation. Die Pathogenese ist weiterhin nur unzureichend geklärt und die derzeit bestehenden Therapieoptionen und Konzepte bieten Raum für Verbesserungen. Daher besteht gesteigertes Interesse an der Erkrankung der kleinen Atemwege, der „small airway disease“. Diesbezüglich gibt es einige neue Aspekte, welche die Beteiligung der kleinen Atemwege an der klinischen Expression von Asthma und COPD näher erklären. Ein wesentlicher Faktor scheint neben dem

Inflamations-Netzwerk der kontinuierliche Umbau der Atemwege, das „Remodelling“, zu sein, welches bis zur peribronchiolären Fibrosierungsreaktion reicht. Dennoch besteht weiterhin ein großer Bedarf an klinischen Studien, um diese möglichen Zusammenhänge zu untersuchen.

**Summary: Aspects of small airway disease in asthma and COPD.** COPD and asthma are characterized by limitation of the airflow resulting in airway obstruction. The pathological processes are poorly understood and cur-

rent treatment options are still having space for improvements. Recently, there is increasing interest in small airway disease. Some new insights were obtained to characterize the contribution of the small airway to asthma and COPD. A possible important central mechanism beside the inflammation concept could be the ongoing airway remodelling resulting in peribronchiolar fibrosis. Thus, there is still need for good designed clinical studies to further investigate the correlation between small airway disease and remodelling.

**J Pneumologie 2013; 1 (1): 9–10**

## ■ Einleitung

Obstruktive Ventilationsstörungen wie COPD und Asthma sind Erkrankungen mit einer hohen und in Zukunft steigenden Prävalenz, mit hohem sozialen und ökonomischen Einfluss. Die diagnostische Charakterisierung der Erkrankungsentitäten erfolgt mittels lungenfunktioneller Parameter, welche eine Reduktion der Atemflusswerte, speziell des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde ( $FEV_1$ ) im Verhältnis zur forcierten Vitalkapazität (FVC), zeigt. Relevant ist hierbei auch die Messung der Reversibilität mittels Bronchospasmodolysetest. Allerdings ist diese Diagnostik als alleiniges Kriterium seit Jahren in der Diskussion; insbesondere zeigt die COPD eine krankheitsspezifische Heterogenität, die allein lungenfunktionell nicht erklärbar scheint. Daher wurde rezent die Klassifizierung der COPD nach der „Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD)“ um funktionelle, klinisch relevante Parameter (wie Exazerbationshäufigkeit) ergänzt ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).

Aus diesem Grund rückte in den letzten Jahren das Konzept der Erkrankung der kleinen Atemwege, die „small airway disease“ in den Fokus. Hierbei geht man davon aus, dass ein chronischer Entzündungsprozess (Inflammation) die gesamte Atemwegspерipherie in Mitleidenschaft zieht, vom zentralen zu den peripheren kleinen Atemwegen („small airway“, SA, definiert als Atemwege mit einem internen Durchmesser  $< 2$  mm) [1]. Diesbezüglich findet sich in den letzten Jahren ein gesteigertes Interesse, welches eine Entwicklung weg vom bloßen Konzept zu einem neuen Verständnis der kleinen Atemwege in der Entwicklung von Asthma und COPD geführt hat.

Betrachten wir die Ergebnisse der großen Therapiestudien der letzten Jahre (Uplift, Torch), so konnte hier kein eindeutiger

Überlebensvorteil für eine inhalative oder systemische Therapie gezeigt werden. Parallel dazu kam es zur Entwicklung neuer Inhalationsapplikatoren (Devices), die mit ihrem optimierten Distributionsprofil spezifischer auf die kleinen Atemwege zielen [2, 3]. Es wäre daher zu vermuten, dass sowohl die Optimierung der Inhalatortechnik auf der einen, als auch medikamentöse Neuentwicklungen auf der anderen Seite einen Einfluss auf die Therapie von Asthma und COPD haben werden.

Lungenfunktionell wirkt sich die Obstruktion der kleinen Atemwege auf die Verteilung der Ventilation im Sinne eines Verschlusses der kleinen Atemwege aus, was zum so genannten „air-trapping“, dem Festhalten von Luft in postobstruktiven Arealen führt.

## ■ Small Airway Disease bei Asthma

Trotz des oben erwähnten gesteigerten Interesses zur „small airway disease“ (SAD) besteht dennoch zur Zeit nur eine unbefriedigende Studienlage bezüglich der zugrunde liegenden Pathologie zu diesem Thema. Die meisten Studien an Asthmatikern konnten eine inflammationsbedingte Verdickung der SA im Epithelium, der Submukosa und der Muscularis zeigen. Diese Verdickungen verändern zunehmend den laminaren Fluss der Atemluft. Zusätzlich wird der Atemwegs-Radius auch durch die Akkumulation von Entzündungszellen und ansteigendem muko-inflammatorischen Exsudat vermindert. Neben der Infiltration mit inflammatorischen Zellen (Eosinophile / T-Lymphozyten) und einer Verdickung der „Smooth-muscle-cell“-Schicht wird aber auch eine Veränderung der extrazellulären Matrix beschrieben, welche möglicherweise durch einen Wachstumsfaktor (Transforming Growth Factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) zu einer Fibrosierungsreaktion in den Atemwegen führt [4].

Auch könnte eine veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, auch „airway remodelling“ genannt, zur Bronchokonstriktion führen. Eine neuere Studie konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass die experimentell indu-

Aus dem Department für Pulmologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** Dr. Christopher Lambers, Innere Medizin II/ Department für Pulmologie, Medizinische Universität Wien/ AKH, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: [christopher.lambers@meduniwien.ac.at](mailto:christopher.lambers@meduniwien.ac.at)

zierte Bronchokonstriktion bei Asthmatikern alleine, insbesondere ohne Auslösen der klassischen Inflammationskaskade, signifikante strukturelle Veränderungen der Atemwege nach sich zieht. Daher unterstützen diese Ergebnisse auch, dass eine Bronchokonstriktion epithelialen Stress induziert und konsekutiv eine Gewebeantwort initiiert, welche zu strukturellen Veränderungen der Atemwege führen könnte [5].

### ■ Small Airway Disease bei COPD

Im direkten Vergleich zur SAD bei Asthma scheint die Tatsache, dass bei COPD eine Inflammation der kleinen Atemwege vorliegt, generell akzeptiert zu sein. Schaut man nun aber genauer auf die Lokalisation der pathologischen Kennzeichen der COPD, so findet man diese in den SA und dem Lungenparenchym. Umbauprozesse der kleinen Atemwege (peribronchioläre Fibrosierung und Hypertrophie der glatten Muskelschichten – „smooth muscle layer“), sowie Destruktion der Gewebematrix führen zu den patho-mechanistischen Umbauzeichen des Lungenemphysems [6]. Der SA in der COPD wurde in diesem Zusammenhang intensiv untersucht, wobei sich zeigte, dass die Inflammation ein wesentlicher Faktor der SAD ist. Besonders fand sich in diesen Untersuchungen die Bedeutung der Lymphozyten, insbesondere der CD8+ T-Zellen sowie B-Zellen in der Wand der „small airways“. Da diese Zellakkumulationen auch mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) einhergingen, scheinen sie eine zentrale Rolle in der Pathogenese der COPD einzunehmen [6]. Interessanterweise deuten einige Studien darauf hin, dass der Umbauprozess („Remodelling“) der kleinen Atemwege in dem fein orchestrierten Inflammations-Reaktions-Netzwerk mindestens gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen, der wichtigste Prädiktor der COPD-Progression sein könnte. Allerdings sind die zugrundeliegenden Mechanismen dieser Pathogenese nur spärlich untersucht und verstanden [7].

Ein Erklärungsmodell richtet sich auch hier an die zentrale Rolle des TGF- $\beta$ . Daten zeigen, dass sowohl allein die Wirkung von Zigarettenrauch selbst zu einer direkten Freisetzung von TGF- $\beta$  führt, auch kann die (durch chronische inhalative Noxen aktivierte) Inflammationskaskade konsekutiv zu einer

TGF- $\beta$ -Freisetzung führen, beides resultierend in peribronchiolärer Fibrose und Verdickung der kleinen Atemwege, was sich klinisch in einem Abfall der Lungenfunktion manifestiert.

### ■ Diskussion

Die Forschung der letzten Jahre konnte uns näher an ein belastbares Erklärungsmodell zum Verständnis der pathologischen Mechanismen von Atemwegserkrankungen wie COPD oder Asthma führen. Die Atemwege erscheinen krankheitsentitätsspezifisch individuell betroffen zu sein, wobei neben der Heterogenität der einzelnen Erkrankung das Zusammenspiel der Pathomechanismen eine gemeinsame Verbindung darstellt. Die Inflammationskaskade scheint nicht allein die strukturellen Veränderungen des Lungenparenchyms zu verantworten, das „airway remodelling“ resultierend in einer peribronchiolären Fibrosierung der kleinen Atemwege scheint hier ein wesentlicher Zusatzaspekt zu sein, welcher aber noch weiterer Untersuchungen bedarf, um das Verständnis hierfür zu intensivieren.

Aus klinischer Sicht könnten diese besprochenen Erklärungsmodelle einen wesentlichen Einfluss auf Therapiekonzepte, Therapiedauer, Zusammensetzung der therapeutischen Einzelkomponenten und die Neuentwicklung von Medikamenten und Applikationsformen haben.

### Literatur:

1. Van den Berge M, ten Hacken NH, Cohen J, Douma WR, Postma DS. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. *Chest* 2011; 139: 412–23.
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–89.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–54.
4. Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 23–33.
5. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2006–15.
6. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 1567–75.
7. Rennard SI. Chronic obstructive pulmonary disease: linking outcomes and pathobiology of disease modification. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 276–80.

# 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](#)