

Journal für Pneumologie

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

Kleine Atemwege - Achillesferse der Lunge?

Hogg JC

Journal für Pneumologie 2017; 5 (Sonderheft 1), 10-11

Homepage:

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.

Kleine Atemwege – Achillesferse der Lunge?*

J. C. Hogg



J. C. Hogg

■ Geschichte der kleinen Atemwege

Der Terminus „kleine Atemwege“ wurde verwendet, um kleinere Bronchien und Bronchiolen mit einem Durchmesser < 2 mm zu beschreiben. Atemwege dieses Durchmessers finden sich ab der 4. Generation der Aufzweigungen.

1915 berechnete der Schweizer Physiologe Fritz Rohrer, dass die kleinen Luftwege in normalen menschlichen Lungen den größten Atemwiderstand aufweisen. Diese Ansicht dominierte die Physiologie bis in die 1960er-Jahre.

Macklem und Mead teilten 1967 die Atemwege anhand neuer Techniken entsprechend des Widerstandes in Komponenten proximal und distal von zwei Millimeter Durchmesser ein [1]. Sie konnten zeigen, dass die kleinen Atemwege mit einem Durchmesser < 2 mm für weniger als zehn Prozent des gesamten Atemwegswiderstands im Respirationstrakt verantwortlich sind. Darauf folgende Untersuchungen ergaben, dass dieselben Atemwege, die bei normalen Lungen so wenig Widerstand aufwiesen, bei Erkrankungen wie beispielsweise COPD zur Hauptlokalisierung der Obstruktion werden [2].

Basierend auf diesen und anderen Beobachtungen führte Mead ein neues Paradigma ein, nach dem die kleinen Atemwege als eine „stille“ Zone dargestellt wurden, in der sich eine Krankheit über viele Jahre ausbreiten kann, ohne vom Erkrankten oder vom Arzt wahrgenommen zu werden [3].

■ Frühe Therapie wertvoll

Der Gasaustausch hängt von der physikalischen Bewegung der Gase ab und stellte eine Kombination von Fluss und Diffusion dar. Der Gasfluss hängt vom Druckgradienten ab, der durch die respiratorische Muskulatur erzeugt wird. Die Diffusion hängt vom Konzentrationsgradienten ab, der während der Atmung durch die Aufnahme von Sauerstoff und die Abgabe von Kohlendioxid erzeugt wird. Während größere atmosphärische Partikel, die das größte Momentum des Flusses erzeugen, in den größeren Atemwegen hängen bleiben, können kleine Partikel die peripheren kleinen Verzweigungen erreichen. Neuere Daten legen nahe, dass die graduelle Zerstörung präterminaler, terminaler und transitionaler Bronchiolen über die Zeit für die respiratorische Insuffizienz mitverantwortlich sind.

Mithilfe der Mikro-Computertomografie (Mikro-CT) können anatomische Strukturen mit einem Durchmesser von 10–15

μm dargestellt werden – so auch terminale Bronchiolen bzw. deren Zahl.

Eine Untersuchung an COPD-Patienten der Kategorie GOLD 4 im Vergleich zu Kontrollen mittels Mikro-CT konnte zeigen, dass die Zahl der terminalen Bronchiolen mit einem Durchmesser $< 489 \mu\text{m}$ bei COPD-Patienten um 72 bis 89 Prozent reduziert war. Die Zerstörung dieser Bronchiolen trat bereits zu einem Zeitpunkt auf, an dem das Emphysem auf einem Routine-High-Resolution-CT (HRCT) noch nicht sichtbar war [4]. Anhand weiterer Untersuchungen über die Zeit kann eine eventuelle Entwicklung einer Erkrankung bei solchen Patienten festgestellt werden.

Aber bereits in den GOLD-Stadien 1 und 2 kann eine deutliche Reduktion der Zahl von terminalen Bronchiolen nachgewiesen werden [5]. GOLD-1-Patienten, bei denen die FEV1/FVC-Ratio knapp unter 0,7 liegt und die FEV1 normal ist, weisen bereits eine Reduktion von etwa 40 Prozent ihrer kleinen Atemwege auf. Zum Stadium GOLD 2 gibt es keine große Differenz. Diese Veränderungen sind deutliche Indikatoren dafür, dass eine Therapie in diesem Stadium der Erkrankung wertvoll sein kann, um einen weiteren Verlust von Atemwegen zu vermeiden.

■ Remodelling-Prozesse

Die Ergebnisse des Mikro-CTs können auch mit der Histologie assoziiert werden. Auf diese Weise kann die Zellzahl beispielsweise von Eosinophilen, Makrophagen oder Lymphozyten in einem bestimmten Volumen von Bronchiolargewebe bestimmt werden.

So konnte festgestellt werden, dass mit höherem Destruktionsgrad der Bronchiolen die Zahl von Makrophagen und CD4-Zellen im Bronchiolargewebe deutlich erhöht waren [6]. Im Sinne des Remodellings nahm im Vergleich zu Kontrollen bei COPD das gesamte Bronchialvolumen deutlich zu, wobei dies vor allem auf den Anstieg des Anteils von Kollagenvolumen zurückzuführen ist.

Bei zunehmender Destruktion der Bronchiolen kommt es auch im Alveolargewebe zu einer signifikanten Zunahme von Makrophagen, CD4-Zellen, CD8-Zellen, B-Zellen und eosinophilen Zellen. Auch im alveolären Gewebe findet ein progressives Remodeling statt, bevor die Erkrankung am CT mit freiem Auge erkannt werden kann.

Zusammenfassend bestehen die pathologisch-histologischen Veränderungen, die in dieser Studie beobachtet wurden, in einer Infiltration von inflammatorischen Immunzellen, allen voran Lymphozyten und Makrophagen mit vermehrter Bildung von tertiären lymphatischen Organen und exzessivem Gewebsremodelling. Dieses Muster wurde in einer großen Bandbreite von Erkrankungsstadien beobachtet. Welche Rolle die

*Vortrag von Dr. James C. Hogg, Prof. em., Department of Pathology & Laboratory Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Kanada. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2017

se Muster für die Pathogenese der COPD spielt, muss erst erforscht werden.

Mikro-CT und Histologie können in weiterer Folge mit der Genexpressionsanalyse verlinkt werden. So fand eine Studie 127 Gene, deren Expression signifikant mit der Schwere des Emphysems im Mikro-CT assoziiert war [7]. Präliminäre Daten sprechen dafür, dass die Gene, die u.a. mit CD4-Zellen, B-Zellen und Makrophagen assoziiert sind, etwa 80 Prozent der Expressionssignatur für ein Emphysem erklären.

■ Rolle des Immunsystems

Das angeborene Immunsystem setzt sich aus einem Spektrum von evolutionären alten hämatopoetischen Zelltypen zusammen, die dendritische Zellen, Monozyten und Makrophagen inkludieren [8]. Darüber hinaus existiert eine relativ rezent beschriebene Gruppe von drei angeborenen lymphozytischen Zellen (ILC1-3), die miteinander und mit NK- und LTi-Zellen des angeborenen Immunsystems interagieren, und so die adaptive Immunantwort ohne präsentierendes Antigen stimulieren.

Darüber hinaus scheinen ILC1-Zellen die Entwicklung der Th1-Antwort zu kontrollieren, die ILC2-Zellen die Th2-Antwort und die ILC3-Zellen die Th17-Antwort.

Hoggs Arbeitshypothese besagt, dass durch inhalative Reizstoffe wie Rauchen an der Lunge ein massiver Stimulus des angeborenen Immunsystems erfolgt. Dieser sensibilisiert den Organismus dahingehend, auf Auto- oder Fremdantigene zu antworten, die bis zu diesem Zeitpunkt ignoriert wurden.

Darüber hinaus postuliert Hogg, dass ein späteres Wiederauftreten dieser Antigene die Immunantwort initiiert, die für die chronische Erkrankung verantwortlich ist – und zwar sowohl für die Reduktion der Lungenfunktion bei COPD als möglicherweise auch für akute Exazerbationen.

Literatur:

1. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22: 395–401.
2. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355–60.
3. Mead J. The lung's „quiet zone“. *N Engl J Med* 1970; 282: 1318–9.
4. 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.
5. Hackett TL. unpublished observations.
6. Suzuki M. unpublished data.
7. Campbell JD, McDonough JE, Zeskind JE et al. A gene expression signature of emphysema-related lung destruction and its reversal by the tripeptide GHK. *Genome Med* 2012; 4: 67–83.
8. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 2015; 517: 293–301.

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](#)