

Sind die „kleinen Atemwege“ der Schlüssel zum Verständnis von Pathophysiologie und Therapieeffizienz chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen?*

Are Small Airways the Key to Understanding Pathophysiology and Treatment Efficacy in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases?

Autoren

U. Koehler¹, O. Hildebrandt¹, N. Koehler², K. Sohrabi²

Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin, SP Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin, Philipps-Universität Marburg
- 2 Fachbereich Gesundheit, Technische Hochschule Mittelhessen, Gießen

eingereicht 10.7.2018

akzeptiert nach Revision 19.8.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0707-5826> |

Pneumologie 2018; 72: 790–796

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ulrich Koehler, Klinik für Innere Medizin, SP Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin, Philipps-Universität Marburg, Baldingerstraße 1, 35043 Marburg
koehleru@med.uni-marburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Übersichtsarbeit vermittelt Informationen über die Bedeutung der „kleinen Atemwege“ hinsichtlich der Pathogenese chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen, insbesondere der COPD. Die Verzweigungen der Bronchien werden in Generationen eingeteilt. Bis zu den Bronchioli terminales hat das Bronchialsystem eine vorwiegende Luftleitungsfunktion (Generationen 0–16), mit den Bronchioli respiratorii beginnt die eigentliche Respirationszone (Generationen 17–23). Nach heutigem Wissen sind insbesondere die kleinen Atemwege mit einem Durchmesser <2 mm von pathogenetischer Bedeutung, zumal die chronisch protrahiert verlaufende Inflammation hier zu morphologischen und strukturellen Veränderungen sowie zu einer Erhöhung des Atemwegswiderstandes führt. Bei schwergradiger COPD ist eine hochgradige Reduktion und Destruktion der bronchioli terminales festzustellen. Ob es bereits in einem frühen COPD-Stadium zu einem Atem-

wegsremodeling kommt, ist noch unklar. Hinsichtlich der In-vivo-Diagnostik morphologischer und funktioneller Veränderungen der kleinen Atemwege existiert bislang noch kein Goldstandard. Die Mikro-CT eröffnet jedoch neue Optionen der Darstellung von Mikrostrukturen im Bereich der terminalen Bronchiolen. Von therapeutischer Seite stellt sich die Frage, ob und wie eine Optimierung der inhalativen Medikamentendeposition im Bereich der „small airways“ zu erreichen ist.

ABSTRACT

This review presents updated information on small airways in the pathogenesis of chronic obstructive respiratory diseases. The lungs have a branching structure, segmentally divided from trachea down to the alveoli (generations 1–23). Airways can be divided into a conducting (generations 1–16) and a respiratory zone (generations 17–23). Conducting zone is mainly for air transportation, respiratory zone for gas exchange. Increasing attention has been directed to the role of small airways in chronic obstructive respiratory diseases. The small conducting airways <2 mm in diameter are the major site of airway inflammation and obstruction in COPD. It has been shown that the last generation of small conducting airways, the terminal bronchioles, are significantly destroyed in patients with very severe COPD. At what stage in the development of COPD the loss of small airways occurs is not exactly known. The small airways represent the most important target for deposition of inhaled therapeutic particles. Currently there is no gold standard for detecting small airway dysfunction. Techniques such as spirometry and body plethysmography can provide information on air trapping. High-resolution CT enables the diagnosis of pulmonary emphysema and diseases of the large airways. Only micro-CT imaging offers the option to describe microstructure of terminal bronchioles. Impulse oscillometry, gas washout techniques and analysis of exhaled nitric oxide are diagnostic tools which have to be validated for diagnosis and treatment response of small airway diseases.

* Dieser Artikel ist Herrn Prof Peter von Wichert, ehemals Direktor der Medizinischen Poliklinik der Philipps-Universität in Marburg, zum 83. Geburtstag gewidmet.

Einleitung

Die Kenntnis über die Anatomie und Morphologie des Bronchialsystems ist elementar bedeutsam für jegliches Verständnis physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge im Respirationstrakt. Eine veränderte Morphologie der kleinen Atemwege als Folge chronischer Atemwegserkrankungen wie bspw. Asthma oder COPD bedingt funktionelle Beeinträchtigungen, die der therapeutischen Korrektur bzw. Optimierung bedürfen [1–3]. Inhalativ applizierte Medikamente können jedoch nur an dem Ort wirksam sein, an dem eine entsprechend hohe Konzentration an Wirksubstanz deponierbar ist. Für die Effektivität einer Therapie ist es von grundlegender Bedeutung, zu wissen, in welchem Teil des Bronchialsystems inflammatorische und strukturelle Veränderungen zu funktionellen Beeinträchtigungen der Ventilation führen.

Erstmalige Feinstrukturbeschreibung der Lunge durch Ewald R. Weibel und Domingo M. Gomez

Die detaillierte morphometrische Untersuchung der Lungenstruktur geht auf den Österreicher Ewald R. Weibel und den Kubaner Domingo M Gomez zurück [4–6]. Weibel war Anatom und Gomez Kardiologe und Mathematiker. Beide Wissenschaftler haben versucht, die Architektur der menschlichen Lunge zu beschreiben und Morphologie und Funktion in einen Zusammenhang zu bringen. Weibel und Gomez konnten nachweisen, dass die Atemwegsdiameter der Lunge von Generation zu Generation abnehmen, der Gesamtquerschnitt aber exponentiell zunimmt, sodass der Atemwegswiderstand von zentral nach peripher immer kleiner wird. Zuvor hatte der Schweizer Physiologe Fritz Rohrer (1888–1926) aufgrund seiner aerodynamischen Berechnungen noch angenommen, dass die kleinen Atemwege etwa 90% des Atemwegswiderstandes bei der gesunden Lunge ausmachen [7]. Die morphometrischen Untersuchungen von Weibel haben entscheidend zur Beschreibung der Lungenarchitektur und der Mikromorphologie sowie zum Verständnis der Strömungsmechanik beigetragen. Weibel und Gomez haben 1962 in ihrem Artikel „Architektur der menschlichen Lunge“, publiziert in Science, grundlegende Informationen zur anatomischen und funktionellen Struktur der Atemwege beigetragen [4]. Mithilfe eines komplizierten geometrischen Modells kamen die Forscher zu dem Ergebnis, dass die gesunde Lunge aus 300 Millionen Alveolen und einer Lungenoberfläche von etwa 60–90 m² besteht. Neuere Berechnungen gehen von einer Lungenoberfläche bis zu 140 m² aus.

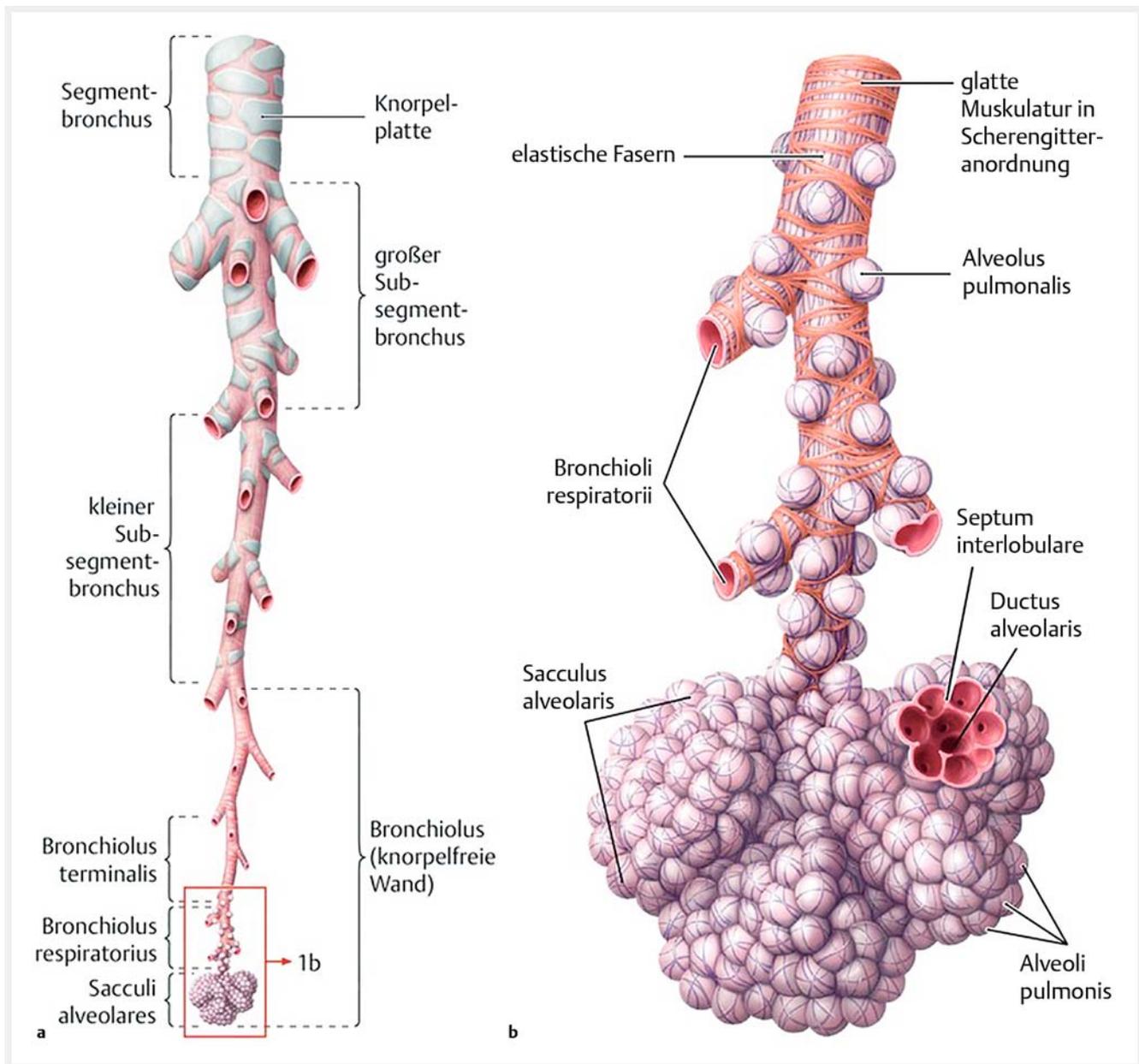
Anatomie des Bronchialsystems

Nach der Funktion werden die tiefen Atemwege in die luftleitende Zone, die Übergangszone mit beginnendem Gasaustausch und die respiratorische Zone unterteilt. Beginnend mit der Trachea teilen sich die Atemwege etwa 23 mal: Zunächst in Bronchien und Bronchiolen, dann in die intraazinären Luftwege [2, 4, 8, 9]. Der Aufzweigungsmodus der Bronchien folgt

dem Prinzip einer unregelmäßigen Dichotomie. Bis zu den terminalen Bronchiolen der 15. Teilungsgeneration hat das Bronchialsystem vorwiegend eine Luftleitungsfunktion. Der Bronchiolus terminalis wird als Stamm des Azinus bezeichnet. Dann schließt sich die Übergangszone, die bereits erste Alveolen aufweist, mit den Bronchioli respiratorii (16.–19. Generation) an. Mit der 20. Aufzweigung beginnen die Alveolargänge, die mit Alveolen dicht besetzt sind. Dieser Bereich wird als eigentliche Respirationszone bezeichnet.

Der Azinus ist als grundlegende funktionelle Einheit des Gasaustausches zu verstehen, sein Durchmesser beträgt etwa 1–2 mm. Die Atemwege innerhalb der Azini haben nicht die rohrartige Konfiguration der konduktiven Bronchiolen, ihre Wand wird von zahlreichen ringförmigen Alveolareingängen gebildet. Zu den Azini gehören alle Alveolen tragenden Anteile des Bronchialsystems. Die menschliche Lunge besteht aus etwa 30 000 Azini. In den Azini findet eine weitere Differenzierung in Bronchioli respiratorii und Ducti alveolares statt. Die Ducti alveolares sind vollständig von Alveolen umgeben. Die am Gasaustausch teilnehmenden Abschnitte machen etwa 90% des Lungenvolumens aus. Dieser hohe prozentuale Anteil vermittelt einen Eindruck über die große Fläche der respiratorischen Zone. Als anatomischer Totraum wird derjenige Anteil des Bronchialsystems bezeichnet, der zwar belüftet ist, in dem aber kein Gasaustausch stattfindet. Weibel und Gomez berechneten für die Bronchioli respiratorii einen Innendurchmesser von 500 µm und einen von 400 bis 450 µm für die Ducti und Sacculi alveolares [4].

In den ► **Abb. 1a, b** und ► **Abb. 2** ist der Aufbau des Bronchialsystems mit den unterschiedlichen Generationen der Bronchien dargestellt. Es erfolgt eine prinzipielle Trennung in die funktionellen Einheiten Lufttransport und Gasaustausch (Diffusion). In ► **Abb. 2** sind die kleinen Atemwege (Bronchioli praeterminales, Bronchioli terminales sowie die Bronchioli respiratorii) besonders gekennzeichnet. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere in diesem Bereich die inflammatorischen Prozesse und strukturellen Veränderungen ablaufen. Während die großen und kleinen Bronchien in ihren Wänden Knorpelspangen zur Stabilisierung des Atemweges aufweisen, verfügen die Bronchiolen, die definitionsgemäß einen Durchmesser von weniger als 1 mm aufweisen, über keinen stabilisierenden Knorpelanteil mehr. Die Faserelemente der Bronchiolen sind mit denen des Lungengewebes verwoben, glatte Muskelfasern herrschen vor, schleimproduzierende Becherzellen sind nicht mehr vorhanden. Ein Kollabieren der Bronchiolen wird verhindert, indem das umgebende Lungengewebe einen radialen Zug auf die kleinen Bronchien ausübt. Entsteht jedoch ein starker Überdruck in den Alveolen, können die Bronchiolen von außen komprimiert werden. Beim Gesunden haben die kleinen Atemwege eine große funktionelle Reserve. Diese funktionelle Reserve wird deutlich reduziert, wenn das System der kleinen Atemwege geschädigt wird. Liegen bereits morphologische Veränderungen in den kleinen Atemwegen vor, so ist der Atemwiderstand erhöht.



► **Abb. 1 a, b** Der anatomische Aufbau des Bronchialsystems mit Darstellung der luftleitenden und respiratorischen Atemwege. Die präterminalen und terminalen Bronchiolen sowie die Bronchioli respiratorii sind als „small airways“ primär von den inflammatorisch bedingten strukturellen und funktionellen Veränderungen betroffen. Der Lungenazinus ist der funktionelle Endabschnitt der Lunge. Der bronchiolus terminalis wird auch als „Stamm“ des Azinus bezeichnet.

Der Tracheobronchialbaum strömungstechnisch

Es ist unter funktionellen Aspekten von elementarer Bedeutung, dass die am Gasaustausch teilnehmenden Alveolen gleichmäßig belüftet und auch perfundiert werden. Bei der inspiratorisch bedingten Erweiterung der Lunge wird die Atemluft über die Trachea in die beiden Hauptbronchien geleitet und verteilt sich dann über das immer feiner verzweigte Röh-

rensystem des Bronchialbaums. Die Lunge mit dem Tracheobronchialbaum kann strömungstechnisch wie eine Trompete verstanden werden, bei der die Luftgeschwindigkeit im Bereich des Mundstücks am größten ist und am Ende des Trichters ein Minimum erreicht. Im oberen Atemwegsbereich, im Larynx, der Trachea sowie den großen Bronchien liegt eine turbulente Strömung vor, in den kleineren Atemwegen bis hin zu den Alveolen eine laminare Strömung bzw. Diffusion.

Atemwegs- generation		Atemwege
0	Respirationstrakt	Trachea
1	Lunge	Hauptbronchus
2	Lobus	Lappenbronchus
3	Segment	Segmentbronchus
4	Subsegment	Subsegment- bronchus
5	↑ Segment	kleiner Bronchus
10		Bronchiolus
15	↓ ↑	Bronchiolus terminalis
16		Bronchiolus respiratorius
Azinus	↓	Ductus alveolaris
		Sacculus alveolaris
23		Alveolus

► **Abb. 2** Darstellung des Atemwegs von der Trachea bis hin zu den Alveolen. Die Verzweigungen der Bronchien werden in Generationen eingeteilt. Zudem sind die Dimensionen der großen und kleinen Atemwege aufgeführt. Die Bronchioli terminales und respiratorii sowie die präterminalen Bronchien (rot hinterlegt) sind maßgeblich von dem Inflammationsprozess bei COPD und Asthma betroffen.

Definition der kleinen Atemwege

Der Begriff „small airways disease“ wurde Ende der 60er-Jahre von Macklem und Hogg geprägt [8, 10]. Als „small airways“ oder „kleine Atemwege“ werden diejenigen bezeichnet, die distal im Bereich der konduktiven und der respiratorischen Zone liegen und einen Durchmesser von <2 mm aufweisen. Entsprechend der Weibelschen Atemwegs-anatomie ist von 3 Bereichen auszugehen:

1. die großen konduktiven Atemwege der Generationen 1–7
2. die kleineren konduktiven Atemwege (<2 mm Durchmesser) der Generationen 8–15
3. die Lungenazini (<2 mm Durchmesser) der Generationen 16–23 mit den am Gasaustausch teilnehmenden Strukturen

Woolcock hat die Region der kleinen Atemwege als „silent zone“ bezeichnet [11]. Sie hat mit dieser Begrifflichkeit zu verstehen gegeben, dass sich die kleinen Atemwege bei chronisch verlaufenden obstruktiven Atemwegserkrankungen über viele Jahre hinweg „still verhalten“ und sich eine klinische Symptomatik häufig erst dann manifestiert, wenn eine morphologische und funktionelle Schädigung derselben vorliegt. Eine symptomatische Bronchitis bei unauffälliger Lungenfunktion stellt somit vermutlich eine bereits weit fortgeschrittene „small airways disease“ dar, die sich im weiteren Zeitverlauf zu einem Vollbild der COPD entwickelt. Mithilfe der Kathetertechnik konnten Hogg, Macklem und Thurlbeck nachweisen, dass sich die periphere Resistance bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung um den Faktor 4–40 erhöht, die zentrale Resistance jedoch nur geringgradig ansteigt [10]. Bei Lungengesunden macht die periphere Resistance im Mittel lediglich 10–25% des gesamten Atemwegswiderstandes aus, im Falle einer Erkrankung der kleinen Atemwege steigt sie auf Werte bis zu 90%.

Obstruktive Ventilationsstörungen

COPD

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ist durch eine im Verlauf der Erkrankung voranschreitende, typischerweise nicht oder nur partiell reversible Atemwegsobstruktion definiert. Bei der COPD sind strukturell und funktionell in erster Linie die kleinen Atemwege betroffen [1, 8, 10]. Die Inhalation toxischer Partikel stimuliert eine inflammatorische Immunantwort und einen Remodelingprozess in den terminalen und beginnend in den respiratorischen Bronchiolen. Die obstruierten kleinen Atemwege können durch die aktive Einatmung funktionell noch passiert werden, bei der in Ruhe passiv ablaufenden Expiration verbleibt jedoch ein zunehmender Anteil an Luft im Alveolarbereich und führt langfristig zur Entwicklung eines Lungenemphysems. Pathophysiologisch kommt es zu einem zunehmenden Verlust der elastischen Fasern, einem Schwund der Alveolarsepten sowie einer Reduktion des Kapillarbettes [12, 13]. Die in den Atemwegen protrahiert verlaufende Inflammation bei COPD-Patienten ist mit einem gehäuftem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, deren Pathogenese ebenfalls mit systemischer Inflammation einhergeht, assoziiert. Es lassen sich vermehrt reaktive Sauerstoffspezies, Zellen des Immunsystems, verschiedene Akute-Phase-Proteine und proinflammatorische Zytokine im Blut dieser Patienten nachweisen [14–18].

Asthma bronchiale

Während die COPD eine protrahiert verlaufende chronisch inflammatorische Atemwegserkrankung darstellt, ist das Asthma bronchiale primär durch intermittierend auftretende Atemwegsobstruktionen, zumeist durch Allergenprovokation induziert, gekennzeichnet. Die Lungenfunktion eines Asthmatikers kann in symptomfreien Intervallen völlig normal sein. Ein nicht hinreichend therapiertes und nicht kontrolliertes Asthma kann jedoch zu einer fixierten Obstruktion im Sinne einer COPD führen. Entsprechend der GINA-Kriterien ist es Ziel der Asthma-

behandlung, eine optimale Symptomkontrolle zu erreichen und die Risiken für Exazerbationen, Verschlechterungen der Lungenfunktion, Langzeitfolgen und Nebenwirkungen der Therapie zu minimieren [19]. Obwohl es sehr wirksame Medikamente zur Behandlung des Asthma bronchiale gibt, sind die Ergebnisse der Asthmakontrolle unbefriedigend. Bei deutlich mehr als 50% der Patienten muss das Asthma als nicht bzw. schlecht kontrolliert angesehen werden [20–24]. Beim Asthma bronchiale wird heute von unterschiedlichen Phänotypen, die einer individualisierten Therapie bedürfen, ausgegangen. Es ist zu mutmaßen, dass eine Chronifizierung der Erkrankung auch zu strukturellen und funktionellen Beeinträchtigungen der kleinen Atemwege führt. In welcher Art und Ausprägung das Atemwegsremodeling bei den unterschiedlichen Phänotypen des Asthmas abläuft, ist jedoch noch weitgehend ungeklärt. Hinsichtlich der pathogenetischen Bedeutung der „small airways“ war die Aufmerksamkeit in den letzten Jahren v.a. auf die COPD gerichtet, dies v.a. auch unter dem Aspekt eines kausalen Zusammenhangs zwischen COPD und Emphysem. Vom Asthma bronchiale ist bekannt, dass der inflammatorische Prozess, in Abhängigkeit des Phänotyps, die kleinen und großen Atemwege in unterschiedlichem Ausmaß betreffen kann. Kraft und Mitarbeiter haben bei 11 asthmatischen Patienten mit nächtlicher Symptomatik und 10 asthmatischen Patienten ohne nächtliche Symptomatik zweimalig (04.00 h und 16.00 h) Bronchoskopien mit endo- und transbronchialen Biopsien durchgeföhrt [25]. Bei Patienten mit nächtlichem Asthma fand sich, verglichen mit dem Befund am Tage, eine deutlich erhöhte Anzahl von Eosinophilen und Makrophagen im „alveolar tissue“. Die Abnahme der nächtlichen Lungenfunktion korrelierte signifikant mit der Eosinophilenzahl in der peripher entnommenen Bronchialschleimhautbiopsie. Ein schwer einstellbares sowie ein nächtliches Asthma bronchiale gehen mit einem verstärkten Influx von Entzündungszellen in die kleinen Atemwege einher. Der periphere Atemwegswiderstand steigt mit dem Ausmaß der Inflammation.

Inhalation und Erreichbarkeit der kleinen Atemwege

Schlüssel zum Erfolg der antiobstruktiven Therapie ist die Erreichbarkeit der kleinen Atemwege. Eine bedeutsame Reduzierung des erhöhten Atemwegswiderstandes gelingt nur dann, wenn die inhalativ applizierte Medikation die kleinen Atemwege in entsprechender Dosis erreicht. Beim Gesunden nimmt der Querschnitt der Atemwege in Richtung „kleine Atemwege“ exponentiell zu, der Atemwegswiderstand ist vergleichsweise gering. Sind die kleinen Atemwege jedoch strukturell verändert, so steigt der Atemwiderstand an und lässt die Patienten symptomatisch werden. Die Schädigung der kleinen Atemwege scheint aufgrund der funktionellen Reserve lange Zeit kompensierbar. Mit Auftreten erster Symptome wie Dyspnoe, Husten oder Auswurf wird die „silent zone“ zu einer „activated zone“.

Das Haupteinsatzgebiet der Inhalationstherapie ist die Gruppe der obstruktiven Atemwegserkrankungen. Die Vorteile der topischen Behandlung liegen im raschen Wirkungseintritt

am Zielorgan sowie einem günstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis. Retrospektiv stellt die Etablierung antiinflammatorischer Substanzen einen Meilenstein in der Geschichte der Inhalationstherapie dar. Da die Lunge mit ihrer großen Oberfläche ein ideales Resorptionsorgan für Medikamente darstellt, werden die Inhalationstechnologien und die Aerosolapplikation weiterhin im Fokus der Behandlung chronischer Atemwegserkrankungen stehen. Die Lungendepositionsraten inhalativ applizierter Medikamente liegen zwischen 10 und 30% und sind damit vergleichsweise schlecht [26,27]. Ist die Atemmuskulatur bei COPD und Emphysem limitiert, fällt die Medikamentendeposition noch geringer aus. Für die Deposition von Aerosolen in der Lunge sind mehrere Parameter von grundlegender Bedeutung: die Teilchengröße, das Atemzugvolumen, der Atemfluss, die Morphometrie des Atemweges und der Massenausstoß des Aerosolgenerators. Während größere Teilchen bereits an der Wangenschleimhaut, im Pharynx oder Larynx verbleiben, können die kleineren die Peripherie der Atemwege erreichen. Bei kontinuierlicher Aerosolzeugung ist die in der Lunge applizierte Dosis umso größer, je tiefer der Atemzug ist. Um den gesamten funktionellen Totraum zu passieren, muss ein entsprechend großes Atemzugvolumen generiert werden. Nur so ist das Einbringen von Aerosolteilchen in den Bereich der „kleinen Atemwege“ realisierbar. Die Teilchengröße für eine gute Wirkstoffapplikation im Bereich der kleinen Atemwege liegt bei <3–4 µm, ideal ist eine von 2 µm [26,27].

Die Diagnostik der kleinen Atemwege – bislang unzureichend

Die Bedeutung der kleinen Atemwege ist bei der Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen jahrzehntelang unterschätzt worden. Die kleinen Atemwege mit weniger als 2 mm Durchmesser machen etwa 90 Prozent des gesamten Lungenvolumens aus. Entzündungsvorgänge und Gewebeumbauprozesse können in diesem peripheren Bereich mit den herkömmlichen diagnostischen Verfahren nicht ausreichend dargestellt werden. Der Progress inflammatorischer Prozesse und die Konsequenzen, die sich hinsichtlich Stabilität und Funktionalität der kleinen Atemwege ergeben, sind jedoch prognosebestimmend. Bislang existiert kein diagnostischer Goldstandard zur differenzierten Beurteilung der kleinen Atemwege. Neben den radiologischen, lungenfunktionsanalytischen und nuklearmedizinischen Verfahren kommen diagnostisch die Oszillometrie und Gasauswaschverfahren (Multiple Breath Gas Washout; Gas-Mehrfachatemzugs-Auswaschtest) zum Einsatz [28,29]. Zur Beurteilung der Bronchialschleimhaut, des Inflamationsprozesses sowie zur Gewinnung einer Bakteriologie können endo- und transbronchiale Biopsien, Bronchiallavagen und induziertes Sputum durchgeföhrt werden.

Die Morphologie ist eine beschreibende Methode, die auf der Darstellung von Strukturen mittels Bildern beruht. Zur funktionellen Beurteilung reichen strukturelle Beschreibungen jedoch in der Regel nicht aus. Informationen über Anzahl, Längenverhältnisse, Durchmesser und Volumina von Gewebeanteilen sind ebenfalls von Bedeutung. Zur Beurteilung der Anato-

mie des Bronchialsystems wurden traditionell Ausgussmodelle des Bronchialsystems angefertigt, Schnitte durch Mikrodissektion angefertigt und Strukturen unter Licht- und Elektronenmikroskopen vermessen. In der bildgebenden Diagnostik der Atemwege kommen Verfahren wie die Computertomografie (CT), die hochauflösende CT sowie die Lungenzintigrafie zum Einsatz. Während die Diagnose und computertomografische Quantifizierung eines Lungenemphysems bzw. der großen Atemwege seit vielen Jahren etabliert ist, bereitet die Beurteilung der kleinen Atemwege unverändert Probleme. Rückschlüsse über das Ausmaß der Beteiligung kleiner Atemwege lassen sich radiologisch über das „Air Trapping“ ziehen. Radiomorphologisch imponiert eine reduzierte Lungendichte im Vergleich zu gesunden Arealen. Trotz Weiterentwicklung radiologischer Verfahren mit Mehrschichtaufnahmen und verkürzter Rotationszeit kann eine Strukturauflösung von $<500\mu\text{m}$ in vivo noch nicht erreicht werden. Goldstandard zur Visualisierung und Vermessung von Strukturen $<200\mu\text{m}$ sind die Histomorphometrie sowie die Mikro-Computertomografie in der Ex-vivo-Forschung. In den letzten Jahren hat sich die Mikro-Computertomografie, mit der Mikrostrukturen dreidimensional dargestellt und morphometrisch vermessen werden können, weiterentwickelt. So konnten Tanabe und Mitarbeiter bei Patienten mit COPD Grad IV und einem pan- bzw. zentrilobulären Emphysem mittels Mikro-CT nachweisen, dass es im Krankheitsverlauf zu einer zunehmenden Destruktion der präterminalen und terminalen Bronchiolen kommt. Verglichen mit Kontrollpersonen kommt es zu einer deutlichen Reduktion der Anzahl terminaler Bronchiolen sowie einer Zunahme der Wanddicke der noch verbliebenen (prä-)terminalen Bronchiolen. Das Remodeling der terminalen Bronchiolen wiederum wird als Voraussetzung für die Ausbildung eines Emphysems angesehen [30,31].

Für den klinischen Alltag wird ein Verfahren benötigt, mit dem Veränderungen der kleinen Atemwege in einem frühen Stadium erkannt werden können. Mittels der Bodyplethysmografie können Air Trapping und Hyperinflation gemessen werden. Die Erhöhung statischer Volumina tritt häufig als Folge chronischer Ventilationsstörungen auf. Der Verschluss der kleinen Atemwege bedingt eine Erhöhung der funktionellen Residualkapazität (FRC), des Residualvolumens (RV) sowie der Totalen Lungkapazität (TLC). Das RV oder der Quotient aus RV und TLC sind Parameter, die auf eine funktionelle Beeinträchtigung der kleinen Atemwege hinweisen können. Bei der Spirometrie wird der Parameter FEF_{25-75} als Hinweis auf das Vorliegen einer peripheren Obstruktion genutzt. Die Aussagekraft ist jedoch eher begrenzt. Allenfalls bei normalem FEV1 kann der FEF_{25-75} hinweisend für eine periphere Flusslimitation sein. Die Impulsoszillometrie (IOS) gilt als sehr sensitive Methode zur Objektivierung und Differenzierung von zentraler und peripherer Atemwegsobstruktion [32]. Mittels IOS können Erkrankungen der kleinen Atemwege früher als mit der Spirometrie oder Bodyplethysmografie erkannt werden. Die IOS ist im klinischen Alltag vergleichsweise unproblematisch einsetzbar. Bei der IOS werden der Ruheatmung des Patienten impulsförmige Schwingungen überlagert. Die ausgesandten Schwingungen werden dann im Bronchialsystem reflektiert und analysiert. Periphere und zentrale Atemwegsobstruktion sind durch den spezifischen

Verlauf von Resistance R und Reactance X bei unterschiedlichen Messfrequenzen differenzierbar. Die Gasauswaschtests stellen eine sensitive Methode zur Erfassung von inhomogener Ventilation und Air Trapping in den kleinen Atemwegen dar. Man unterscheidet Einfach- und Mehrfachauswaschtests, wobei letztere komplexeren Fragestellungen in der Forschungsanwendung vorbehalten sind. Die exhalierete alveoläre NO-Konzentration stellt eine einfache und nicht invasive Methode zur Beurteilung der Atemwegsinflammation dar. NO wird sowohl in den distalen als auch proximalen Atemwegen gebildet. Eine Differenzierung hinsichtlich der Lokalisation proximale/distale Atemwege ist nicht möglich.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erkrankung der kleinen Atemwege muss als Frühform der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen angesehen werden. Die morphologischen Veränderungen bleiben anfangs lange „unentdeckt“ (silent zone), da sie wegen des atemmechanischen Verhaltens mit der derzeit zur Verfügung stehenden Funktionsdiagnostik nicht zu erfassen sind und über Jahre hinweg symptomlos bleiben. Kenntnisse über die Morphologie des Bronchialsystems sowie des Azinus als funktioneller Einheit sind Grundlage für das Verstehen physiologischer und pathophysiologischer Abläufe von Gastransport und -austausch. Die Mikro-Computertomografie eröffnet neue Optionen der Darstellung von Mikrostrukturen im „kleinen Atemwegsbereich“. Von therapeutischer Seite stellt sich die Frage, ob und wie perspektivisch eine verbesserte Medikamentendeposition in den kleinen Atemwegen erreicht werden kann. Bei der COPD steht natürlich die Meidung inhalativer Noxen unverändert im Vordergrund.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Hogg JC, Pare PD, Hackett TL. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev* 2017; 97: 529–552
- [2] Hogg JC, Hackett TL. Structure and Function Relationships in Diseases of the Small Airways. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: (Suppl. 01): 18–25
- [3] Bonini M, Usmani OS. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015; 9: 281–293
- [4] Weibel ER, Gomez DM. Architecture of the Human Lung. *Science* 1962; 137: 577–585
- [5] Weibel ER. Morphometrische Analyse von Zahl, Volumen und Oberfläche der Alveolen und Kapillaren der menschlichen Lunge. *Zeitschrift für Zellforschung* 1962; 57: 648–666

- [6] Weibel ER. A retrospective of lung morphometry: from 1963 to present. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305: 405–408
- [7] Rohrer F. Der Strömungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluss der unregelmässigen Verzweigung des Bronchialsystems auf den Atmungsverlauf in verschiedenen Lungenbezirken. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie* 1915; 162: 225–299
- [8] Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355–1360
- [9] Usmani OS, Singh D, Spinola M et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respiratory Medicine* 2016; 116: 19–27
- [10] Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22: 395–401
- [11] Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in small airways. *J Clin Invest* 1969; 48: 1097–1106
- [12] Usmani OS. Unravelling the Small Airways: Structure-Function-Treatment Relationships in Asthma and COPD. *Respiration* 2012; 84: 1–3
- [13] Baraldo S, Turato G, Saetta M. Pathophysiology of the Small Airways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2012; 84: 89–97
- [14] Suzuki M, Sze MA, Campbell JD et al. The cellular and molecular determinants of emphysematous destruction in COPD. *Sci Rep* 2017; 7: 9562
- [15] McDonough JE, Yuan R, Suzuki M et al. Small-Airway Obstruction and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 1567–1575
- [16] Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J* 2006; 28: 219–242
- [17] Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzalez G et al. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 32–35
- [18] Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 26–33
- [19] Global Initiative for Asthma Management and Prevention (GINA). Guideline. www.ginasthma.org
- [20] Usmani OS. Small Airways Dysfunction in Asthma: Evaluation and Management to Improve Asthma Control. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6: 376–388
- [21] Guenter K, Boeselt T, Kroenig J et al. Die Asthmakontrolle bei Erwachsenen und Kindern muss optimiert werden! *Pneumologie* 2018; doi:10.1055/a-0629-4242 [im Druck]
- [22] Buhl R, Bals R, Baur X et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2017; 71: 849–919
- [23] Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB et al. Clinical management of asthma in 1999: The Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802–807
- [24] Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *Primary Care Respiratory Medicine* 2014; 24: 14009
- [25] Darquenne C. Aerosol Deposition in Health and Disease. *J of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2012; 25: 140–147
- [26] Mursina L, Groß V, Librizzi D et al. Pilot Project: Improved Lung Deposition via a New Nasal Inhalation Procedure. *Pneumologie* 2015; 69: 469–476
- [27] Kraft M, Pak J, Martin RJ et al. Distal Lung Dysfunction at Night in Nocturnal Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1551–1556
- [28] Husemann K, Haidl P, Kroegel C et al. Lung Function Diagnostics for the Small Airways. *Pneumologie* 2012; 66: 283–289
- [29] McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *European Clinical Respiratory Journal* 2014; 1: 25898
- [30] Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M. Small Airway Obstruction in COPD. New Insights Based on Micro-CT Imaging and MRI Imaging. *Chest* 2013; 143: 1436–1443
- [31] Tanabe N, Vasilescu DM, McDonough JE et al. Micro-Computed Tomography Comparison of Preterminal Bronchioles in Centrilobular and Panlobular Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 630–638
- [32] Lipworth BJ, Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respiratory Medicine* 2018; 139: 106–109