

Die Pathophysiologie des Lungenemphysems – Laënnec (1781–1826) hatte Recht!

The Pathogenesis of Pulmonary Emphysema – Laennec was right!

Autoren

U. Koehler¹, O. Hildebrandt¹, M. Dittrich¹, N. Koehler², A. Weissflog³

Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin, SP Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin, Philipps-Universität Marburg, Marburg
- 2 Fachbereich Gesundheit, Technische Hochschule Mittelhessen, Gießen
- 3 Clinical Research, Thora Tech GmbH, Anwenderzentrum für Medizintechnik, Gießen

eingereicht 15.8.2018

akzeptiert nach Revision 4.9.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0730-0216>

Online-Publikation: 3.12.2018 | Pneumologie 2019; 73: 81–86

© 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, Baldingerstraße 1, 35043 Marburg
koehleru@med.uni-marburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das Lungenemphysem ist definiert als irreversible Erweiterung des Luftraums distal der terminalen Bronchiolen. Die kleinen Atemwege <2mm Durchmesser sind der Bereich,

bei dem es bei Patienten mit einer chronischen obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD) zu einer chronischen Inflammation mit bronchialer Obstruktion kommt. 80–90% der terminalen Bronchiolen sind bei Patienten mit schwergradiger COPD zerstört. Neuere Daten belegen, dass bereits bei leichter bis moderater COPD GOLD 1 und 2 etwa 40% der terminalen und 60% der transitionalen Bronchiolen destruiert sind. Morphologische Zeichen des Emphysems weisen diese Patienten jedoch noch nicht auf. Erst bei einer kritischen Prozentzahl zerstörter terminaler und respiratorischer Bronchiolen scheint es zum Auftreten einer klinischen Symptomatik sowie zur Emphysementstehung zu kommen.

ABSTRACT

Pulmonary emphysema is characterised by irreversible destruction and enlargement of alveolar structure distal to terminal bronchioles. Small conducting airways <2mm in diameter are the major site of chronic airway inflammation and obstruction in COPD patients. 80–90% of the last generation of small conducting airways, the terminal bronchioles, are destroyed in patients with very severe COPD. Recent data showing, that small airways disease is also a pathological feature in patients with COPD GOLD stage 1 and 2. Although 40% of terminal and 60% of transitional bronchioles were destroyed, there was no sign for emphysema. Only a significant loss of terminal and respiratory bronchioles seems to be able to induce pulmonary emphysema and respiratory symptoms.

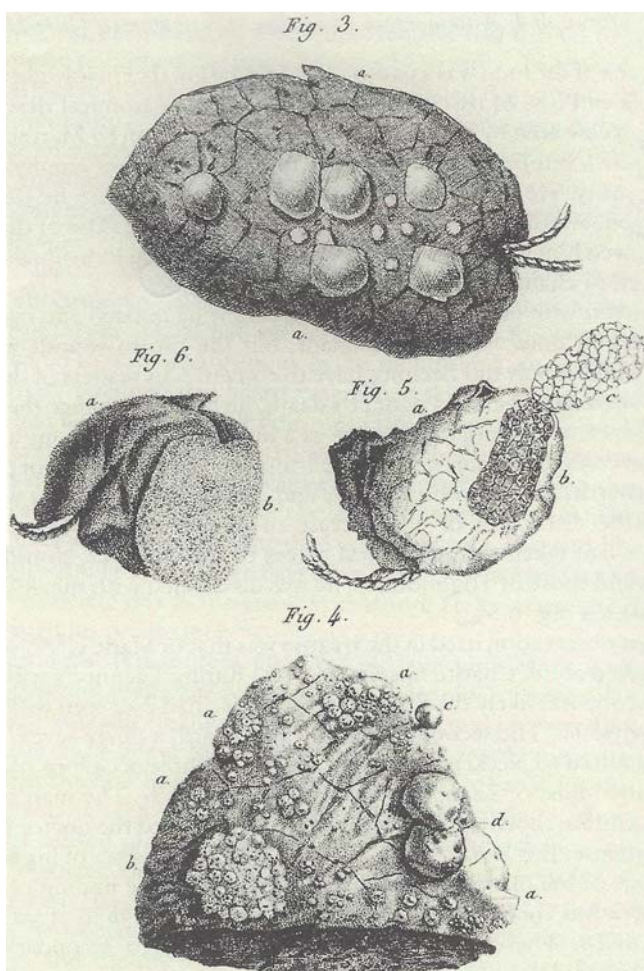
Laënnec's Theorie zum Lungenemphysem

René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826) hat fundamentale Beiträge zur modernen Pneumologie beigetragen (► **Abb. 1**). Er hat nicht nur das Stethoskop erfunden und die unterschiedlichen Auskultationsphänomene beschrieben, sondern auch morphologische Grundlagenforschung betrieben und eine pneumologische Nosologie begründet [1, 2]. Hinsichtlich der Genese des Lungenemphysems war Laënnec davon überzeugt, dass dies auf dem Boden eines wiederholt auftretenden Atemwegkatarrhs entstehen würde. Die kleinen Bronchien seien durch Anschwellung und zähen Schleim verschlossen, wobei die Atemluft durch eine kräftige Inspiration zwar leicht in das Lungengewebe gelange, aber nur schwer wieder

nach außen. Laënnec hat gemutmaßt, dass der höhere Atemwegswiderstand in den kleinen Atemwegen durch die Inspiration zwar überwunden werden könne, die Expirationskräfte jedoch zu schwach seien, um die inspirierte Luft wieder abzuatmen. Aus der Summation der häufigen Überdehnungen resultiere schließlich das Unvermögen der Lunge, aus dem Zustand der Überblähung in den normalen zurückzukehren. Als Folge erhöhter Druckverhältnisse in den Alveolen komme es zu einer mechanischen Schädigung und Rarefizierung der Alveolarsepten. Die Atemwegobstruktion im Bereich der kleinen Atemwege, ausgelöst durch einen Atemwegkatarrh bzw. ein Asthma bronchiale, war für Laënnec der Taktgeber für die Entstehung des Emphysems. In ► **Abb. 2** ist eine emphysematisch



► **Abb. 1** René Théophile Hyacinthe Laennec (1781–1826)
(Quelle Internet: www.de.Wikipedia.org).



► **Abb. 2** Darstellung von Oberfläche und Querschnitt einer emphysematischen Lunge, *Traité* (1819, 1: Plate III).

veränderte Lunge nach einer Zeichnung von Laennec dargestellt.

Laennec hat die Pathologie des Lungenemphysems eindringlich mithilfe physikalischer Untersuchungen erarbeitet und seine Ergebnisse im Falle des Todes des Patienten mit den histologischen Organbefunden verglichen. Er machte bereits eine eindeutige morphologische Trennung zwischen „vesikulärem“ und „interstitiellem Emphysem“. Geht man in die Historie zurück, so existieren jedoch auch schon vor der Zeit Laennecs Beschreibungen, Berichte und Theorien bez. des Lungenemphysems [3–9]. Es ist und bleibt jedoch unbestritten, dass erstmalig mit Perkussion (Leopold Auenbrugger; 1722–1809) und Auskultation (René Théophile Hyacinthe Laennec) Methoden zur Diagnostik des Lungenemphysems zur Verfügung standen. Die physikalischen Zeichen waren ein „hypersonorer Klopfeschall“ und ein „vermindertes Atemgeräusch“.

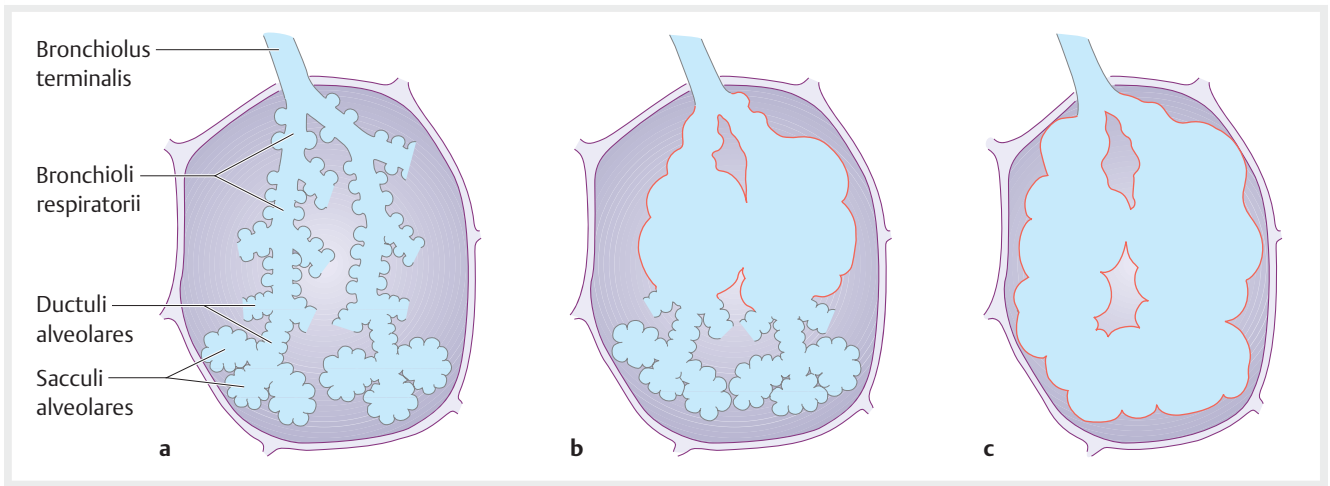
Manche Autoren nahmen ursächlich für das Emphysem eine nicht ausreichende oder behinderte Ausatmung bei verminderter Rückstellkraft der Lunge an, bspw. auf dem Boden eines schwachen Fasergerüsts und/oder einer Ernährungsstörung [3, 4]. Zeitweise wurde das Emphysem als Folge von Veränderungen am knöchernen Thorax (Degeneration der Rippenknorpel) interpretiert [7]. Joseph Skoda (1805–1881), Professor der Medizinischen Klinik in Wien, und eifriger Verfechter der Laennec'schen Auskultationslehre, hat über das Emphysem in der Allgemeinen Wiener medizinischen Zeitung 1861 wie folgt geschrieben: „Es besteht nämlich darin, dass eine vorhandene karrhalische Schwellung der feinsten Bronchien- und Lungenzellen nicht mehr schwindet, und das Zustandekommen des chronischen Emphysems nach sich zieht“ [8].

Der Verdacht, dass eine verstärkte Inspiration bei Blasinstrumentenspielern zu einem mechanisch induzierten Lungenemphysem führt, ließ sich nicht bestätigen. Nikolaus von Jagić (1875–1956), der in Wien unter anderem zum Emphysem und Emphysemherz geforscht hat, konnte bei seinen Untersuchungen mit professionellen Blasinstrumentenspielern zeigen, dass es durch das Blasinstrumentenspielen nicht zu einer dauerhaften Lungenüberblähung kommt [9]. Auch von Jagić hat die Auffassung vertreten, dass länger anhaltende bronchospastische Zustände im jugendlichen Alter, die schleichend verlaufen und sich in leichten dyspnoeischen Zuständen äußern, für die Entwicklung eines Emphysems verantwortlich sind.

1963 wurde das Alpha-1-Antitrypsin als eine weitere Ursache des Lungenemphysems entdeckt [10]. Hierbei kommt es durch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen der neutrophilen Elastase und dem lungenprotektiven Elastasen-Inhibitor Alpha-1-Antitrypsin zu einer zunehmenden Destruktion des Lungengewebes.

Definition und Emphysemklassifikation

Das Lungenemphysem ist als irreversible Erweiterung und Destruktion der distalen, dem Bronchiolus terminalis anhängenden, Lufträume zu verstehen. Typisch für das Lungenemphysem ist die Irreversibilität der zerstörten Alveolarstruktur. Die Lungenüberblähung, wie sie beim akuten Asthmaanfall zu finden ist, muss als vorübergehender Zustand verstanden werden.



► **Abb. 3** Zentrilobuläres und panlobuläres Lungenemphysem. **a** Azinus der gesunden Lunge. **b** Zentrilobuläres (zentroazinäres) Emphysem: Dilatation und Destruktion der proximalen Azinusanteile (respiratorische Bronchiolen), häufig bei Tabakrauchen, Staubexposition oder im Rahmen chronischer Entzündungen der unteren Atemwege (z. B. chronisch-obstruktive Bronchitis); oberlappenbetont. **c** Panlobuläres (panazinäres) Emphysem: Dilatation und Destruktion aller Azinusanteile, häufig bei α 1-Proteaseinhibitorenmangel; unterlappenbetont. Quellenangabe: Pfeifer M, Schmidt M. Lungenemphysem. In: Arastéh K, Baenkler H, Bieber C et al., Hrsg. Duale Reihe Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. doi:10.1055/b-005-145255.

Man bezeichnet die akute Form der Lungenüberblähung, die man beim Asthma oder auch nach stärkerer körperlicher Anstrengung findet, als *Volumen pulmonum auctum*. Mit der Emphysembildung geht eine Zerstörung der Alveolarwände einher, es kommt zu einer Rarefizierung der Alveolen und des Gefäßbettes und damit zu einer Verringerung der Gasaustauschfläche [11 – 13]. Aus der reduzierten Gasaustauschfläche resultiert eine Verminderung der Diffusionskapazität der Lunge mit Hypoxämie und *Cor pulmonale*. Das in Progredienz begriffene Lungenemphysem führt zu einer Veränderung der statischen und dynamischen Lungenvolumina sowie zu einer Verminderung der elastischen Rückstellkräfte des Lungenparenchyms.

Folgende Faktoren sind somit in unterschiedlicher Ausprägung maßgeblich an der Ausbildung eines Emphysems beteiligt:

- eine persistierende Inflammationsreaktion im Bereich der kleinen Atemwege als Folge der Inhalation von „Noxen“
- ein Alpha-1-Antitrypsinmangel
- eine gestörte mukoziliäre Clearance – Mukusimpaktion
- eine irreversible Obstruktion der kleinen Atemwege
- eine statische Hyperinflation
- eine Verminderung der Rückstellkräfte des Lungenparenchyms
- eine veränderte Thoraxgeometrie mit veränderter Längenspannungsbeziehung der Muskeln und reduzierter Muskelkraft
- bronchopulmonale Infekte

Die unterschiedlichen Subtypen des Lungenemphysems werden anhand der betroffenen Struktur des Azinus definiert (► **Abb. 3**). Das „zentrilobuläre oder zentroazinäre“ Lungenemphysem betrifft den eher proximal gelegenen Anteil des Azinus, das panlobuläre oder panazinäre Lungenemphysem den ge-

► **Tab. 1** Unterschiedliche Formen des Lungenemphysems.

1. kongenitales lobäres Emphysem

seltene angeborene Entwicklungsstörung

2. Altersemphysem

Alterung der Gerüststruktur

3. Sekundär bedingtes Emphysem:

- a) **Zentrilobuläres (zentroazinäres) Emphysem**
typischerweise als Folge einer COPD, Nikotin zumeist Oberlappen betreffend; Extremvariante Blue Bloater
- b) **Panlobuläres (panazinäres) Emphysem**
bei Alpha-1-Antitrypsinmangel; Extremvariante Pink Puffer
- c) **Narbenemphysem**
- d) **Überdehnungsemphysem**
- e) **Interstitielles Emphysem**

samen Azinus. In praxi sind die reinen Emphysemtypen selten, zumeist sind sie in Kombinationen vorliegend. In ► **Tab. 1** sind die diversen Formen des Lungenemphysems aufgelistet. Die mit Abstand häufigste Ursache des Lungenemphysems ist das inhalative Rauchen. Aber auch andere inhalative Noxen wie Feinstaub, Gase, Dämpfe, Stäube etc. sind zu berücksichtigen. Als Folge der Inflammation der Bronchialschleimhaut kommt es insbesondere in den „small airways“ zu einer Schleimhautschwellung mit Dys- und Hyperkrinie sowie einer Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur. Die Inspiration ermöglicht zwar eine adäquate Ventilation der Lunge, die passive Expiration ist jedoch nicht ausreichend, um das inhalierte Volumen abzuatmen. Damit bestätigt sich die mechanische Theorie des Lungenemphysems von Laënnec: Zuerst die Bronchialobstruktion, dann das Emphysem! Der Alpha-1-Antitrypsinmangel führt zu einer progredienten Zerstörung des Lungenparenchyms mit Ausbildung eines panlobulären Emphysems [12].

Anatomie und Morphologie des Bronchialsystems

Der Azinus ist als grundlegende funktionelle Einheit des Gasaustausches zu verstehen, sein Durchmesser beträgt etwa 1–2 mm. Zu den Azini, die menschliche Lunge weist davon etwa 30 000 auf, gehören alle Alveolen tragenden Anteile des Bronchialsystems. Dem Bronchiolus terminalis folgt eine Aufteilung in 3 Generationen respiratorischer Bronchiolen. Daran schließen sich die Alveolargänge und die Alveolarsäckchen an. Offene Querverbindungen im Bereich der Alveolen (Kohn'sche Poren) ermöglichen eine kollaterale Belüftung. Die am Gasaustausch teilnehmenden Abschnitte machen etwa 90% des Lungenvolumens aus. 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 [14, 15]. In ► **Abb. 4** sind die kleinen Atemwege (präterminale, terminale bronchioli sowie die Bronchioli respiratorii) besonders gekennzeichnet. In diesem Bereich sind die inflammatorischen Prozesse und strukturellen Veränderungen besonders bedeutsam. Beim Gesunden haben die kleinen Atemwege eine große funktionelle Reserve. Diese funktionelle Reserve wird reduziert, wenn die kleinen Atemwege geschädigt werden. Sind bereits morphologische Veränderungen in den kleinen Atemwegen vorliegend, so ist der Atemwiderstand erhöht.

Obstruktive Ventilationsstörungen und Emphysem

Die Bedeutung der kleinen Atemwege ist bei der Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen jahrzehntlang unterschätzt worden [16]. Die kleinen Atemwege mit weniger als 2 mm Durchmesser machen etwa 90 Prozent des gesamten Lungenvolumens aus. 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 [17]. Die Inhalation toxischer Partikel stimuliert eine inflammatorische Immunantwort und einen Remodelling-Prozess in den terminalen und respiratorischen Bronchiolen. Die obstruierten kleinen Atemwege können durch die aktive Inspiration 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 dann zu einem zunehmenden Verlust der elastischen Fasern, einem Schwund der Alveolarsepten sowie einer Reduktion des Kapillarnetzes [18–20]. Ob und wie eine Chronifizierung des Asthma bronchiale zu strukturellen und funktionellen Beeinträchtigungen der kleinen Atemwege mit der Ausbildung eines Lungenemphysems führt, ist bislang noch weitgehend ungeklärt.

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

► **Abb. 4** Darstellung des Atemwegs von der Trachea bis hin zu den Alveolen. Die Bronchioli terminales und respiratorii sowie die präterminalen Bronchien (rot hinterlegt) sind maßgeblich von dem Inflamationsprozess bei COPD betroffen.

Neueste diagnostische Erkenntnisse

Die Beurteilung der kleinen Atemwege stellt unverändert ein großes Problem dar, wohingegen die computertomografische Quantifizierung eines Lungenemphysems bzw. der großen Atemwege seit vielen Jahren etabliert ist. Rückschlüsse über das Ausmaß der Beteiligung kleiner Atemwege können radiologisch über das „air-trapping“ gezogen werden, wobei eine reduzierte Lungendichte im Vergleich zu gesunden Arealen imponiert. In vivo kann eine Strukturauflösung von <500 µm trotz Weiterentwicklung radiologischer Verfahren mit Mehrschichtaufnahmen und verkürzter Rotationszeit noch nicht erreicht werden. Goldstandard zur Visualisierung und Vermessung von Strukturen <200 µm sind die Histomorphometrie sowie die Mikro-Computertomografie in der Ex-vivo-Forschung [21–25].

Tanabe et al. konnten 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 [23]. Verglichen mit Kontrollpersonen fand sich eine deutliche Reduktion der Anzahl terminaler Bronchien sowie eine Zunahme der Wanddicke der noch verbliebenen (prä)terminalen Bronchiolen. Das Remodelling der terminalen Bronchiolen wiederum wird als Voraussetzung für die Ausbildung eines Emphysems angesehen [22, 23, 25]. Koo et al. haben sich in ihrer aktuell publizierten Studie mit der Frage auseinandergesetzt, ob und wie die Destruktion der terminalen und transitionalen (1. respiratorische Generation) Bronchiolen in zeitlichem Zusammenhang mit der Emphysementstehung steht [24]. Bei 34 Patienten wurden eine Lobektomie, eine Pneumektomie oder eine Lungentransplantation aus unterschiedlichen Gründen durchgeführt. 10 Patienten hatten eine COPD GOLD 1, 8 eine COPD GOLD 2 und 6 Patienten eine COPD GOLD 4. 10 Patienten, Raucher mit normaler Lungenfunktion, dienten als Kontrolle. Die entnommenen Gewebeproben wurden mittels Mikro-CT und histologisch analysiert. Die Autoren konnten nachweisen, dass die terminalen Bronchiolen gegenüber den Kontrollen bei den Patienten mit GOLD 1 um 40%, GOLD 2 um 44% und GOLD 4 um 68% reduziert waren. Bei den transitionalen Bronchiolen waren die Effekte noch extremer, hier lag die Reduktion bei 56% versus 59% versus 90%. Die Studie belegt eindrucksvoll und erstmalig, dass es bereits bei Patienten mit moderatem COPD Befund GOLD 1 und 2 zu einer substantiellen Verminderung an Bronchiolen kommt. Ein Lungenemphysem war CT-morphologisch nur bei Patienten mit einer COPD GOLD 4 nachweisbar. Somit ist es wahrscheinlich, dass es erst ab einem gewissen Schädigungsgrad der kleinen Atemwege zur Manifestation respiratorischer Symptome und auch eines Emphysems kommt. Hier dürfte die große funktionelle Reserve der kleinen Atemwege Bedeutung innehaben. McDonough et al. konnten zeigen, dass im Vergleich zu Kontrollpatienten die Anzahl der terminalen Bronchiolen bei 7 Patienten mit schwergradiger COPD GOLD IV und einem panlobulären Emphysem um 72% reduziert war, bei 4 Patienten mit COPD GOLD 4 und einem zentrilobulären Emphysem um 89% [12].

Diese Daten legen nahe, dass der primäre Pathomechanismus des Lungenemphysems in der Obliteration und dem Verlust von terminalen und respiratorischen Bronchiolen zu finden ist. Durch die Reduktion und Destruktion der Bronchiolen kommt es zu einem erhöhten Atemwegswiderstand, einer nicht effektiven Expiration sowie einer Hyperinflation. Der Hyperinflationsdruck führt langfristig zu einer mechanischen Schädigung der Alveolen sowie einer Rarefizierung der Alveolarsepten und Kapillaren. Der Begriff „small airways disease“ wurde Ende der 60er Jahre von Macklem und Hogg geprägt [19, 26]. Als „small airways“ werden diejenigen Atemwege bezeichnet, die einen Durchmesser von <2 mm aufweisen. In erster Linie sind die terminalen und respiratorischen Bronchiolen betroffen. Hogg et al. konnten mithilfe der Kathetertechnik 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 [19]. 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%.

ZUSAMMENFASSUNG

Laënnec hat schon vor mehr als 200 Jahren gemutmaßt, dass das Lungenemphysem auf dem Boden eines chronischen Entzündungsprozesses der kleinen Atemwege (Bronchialkatarrh, Asthma) entsteht. Berücksichtigt man die aktuellsten Erkenntnisse von Mikro-CT-Morphologie und Histologie, so muss man das theoretische Emphysemkonstrukt dieses großartigen Klinikers und Forschers als bestätigt ansehen. Vergleichbar den Nierenerkrankungen (zunehmender Verlust der Funktionseinheiten) zeigen sich auch bei der Lunge relevante Funktionseinschränkungen mit klinischer Manifestation, interessanterweise erst in einem progredientem Stadium der Bronchiolendestruktion.

Interessenkonflikt

U. Koehler: Löwenstein Medical, Sanofi, GSK, Boehringer Ingelheim, IfM, UCB Biosciences.

Die anderen Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Laënnec RTH. De l'auscultation médiate, ou, traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration. Paris: Brosson et Chaudé; 1819
- [2] Duffin J. To see with a better eye. A life of RTH Laennec. 1st ed. Princeton University Press; 1998
- [3] Rosenblatt MB. Emphysema: Historical Perspective. Bull N Y Acad Med 1972; 48: 823–841
- [4] Heppleston AG, Leopold JG. Chronic Pulmonary Emphysema. Am J Med 1961; 31: 279–291
- [5] McLean KH. The Pathogenesis of Pulmonary Emphysema. Am J of Med 1958: 62–74
- [6] Skoda J. Abhandlung über Perkussion und Auskultation. Wien: Verlag von L. W. Seidel und Sohn; 1864
- [7] Freund WA. Über Wechselbeziehungen zwischen Lunge und Thorax beim Emphysem. Deutsch Med Wochenschr 1911; 27: 1254
- [8] Skoda J. Lungenemphysem. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1861; 45: 367–369
- [9] Jagic N, Lipiner J. Lunge und Atmung bei Bläsern. Wien klin Wschr 1919; 32: Nr. 26/27
- [10] Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1963; 15: 132–140
- [11] Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V. Pathogenesis of Emphysema. From Bench to the Bedside. Am Thorac Soc 2008; 5: 475–477
- [12] 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
- [13] Berg K, Wright JL. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Pathol Lab Med 2016; 140: 1423–1428
- [14] Weibel ER, Gomez DM. Architecture of the Human Lung. Science 1962; 137: 577–585

- [15] Weibel ER. Morphometrische Analyse von Zahl, Volumen und Oberfläche der Alveolen und Kapillaren der menschlichen Lunge. *Zeitschrift für Zellforschung* 1962; 57: 648–666
- [16] Koehler U, Hildebrandt O, Koehler N et al. Sind die „kleinen Atemwege“ der Schlüssel zum Verständnis von Pathophysiologie und Therapieeffizienz chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen? *Pneumologie* 2018; 72: 790–796
- [17] Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 26–33
- [18] 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
- [19] 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
- [20] Usmani OS, Singh D, Spinola M et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir Med* 2016; 116: 19–27
- [21] McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Res J* 2014; 1: 25898
- [22] 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
- [23] 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
- [24] Koo HK, Vasilescu DM, Booth S et al. Small Airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 591–602
- [25] Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22: 395–401
- [26] 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