

Bronchiolitis

Teil 2 – Diagnostischer Zugang und Therapie

Bronchiolitis

Part 2 – Diagnostic Approach and Treatment

Autoren

C. Kroegel¹, P. Haidl², M. Kohlhäufel³, T. Voshaar^{4*}

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 12. 5. 2011
akzeptiert nach Revision
16. 11. 2011

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291532>
Online-Publikation: 27.1.2012
Pneumologie 2012; 66: 78–88
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Claus Kroegel**
Medizinische Klinik I,
Abt. Pneumologie &
Allergologie
Friedrich-Schiller-Universität
Erlanger Allee 101,
07740 Jena
claus.kroegel@med.uni-jena.de

Zusammenfassung



Die Variabilität der Bronchiolitiden im Hinblick auf Ätiologie, Histopathologie, Lungenfunktion, Bildgebung und klinische Präsentation ebenso wie die Überlagerung mit anderen pulmonalen Veränderungen lassen oft nicht unmittelbar eine bronchioläre Erkrankung erkennen. Deshalb sollte die Möglichkeit einer Erkrankung der kleinen Atemwege immer in die differenzialdiagnostischen Überlegungen mit einbezogen werden. Der diagnostische Zugang lässt sich in mehrere Schritte unterteilen: die Schritte 1 (Anamnese und körperliche Untersuchung) und 2 (Röntgen-Thorax und Lungenfunktion) machen auf die Möglichkeit des Vorliegens einer Bronchiolitis aufmerksam. Das HRCT (mit Expirationsschnitten) im Schritt 3 weist anhand der typischen Muster (Blütenzweig- bzw. Tree-in-Bud-Zeichen, unscharf begrenzte zentrilobulär lokalisierte, flau Noduli und/oder Mosaik-Muster [deutlicher erkennbar im expiratorischen CT]) eine bronchiolitische Beteiligung nach und grenzt zugleich die infrage kommende Form der Bronchiolitis ein. Die Diagnose einer Bronchiolitis beruht auf der integrierten Bewertung aller erhobenen Befunde. Eine histologische Diagnostik kann im Zweifelsfall die Diagnostik ergänzen. Die Übersicht erläutert den diagnostischen Zugang beim Verdacht auf Bronchiolitis anhand eines einfachen, klinisch praktikablen Algorithmus.

Abstract



Due to the variability in respect to aetiology, histopathology, lung function, imaging and clinical presentation, as well as overlapping parenchymal processes, bronchiolar disorders are generally difficult to diagnose. Thus, diseases of the small airways should generally be considered in the differential diagnostic approach to respiratory conditions. The diagnostic approach can be divided into several steps: in steps 1 (history and physical examination) and 2 (plain chest radiographs and pulmonary function tests) may point towards a bronchiolar pulmonary process. High-resolution CT (HR-CT) scanning of the chest provides three distinct HR-CT patterns (tree-in-bud sign, ill-defined centrilobular ground-glass nodules and/or pattern of mosaic attenuation, especially visible on expiratory images) which confirm a bronchiolar involvement and help to narrow down a likely diagnosis or more specific bronchiolitic diseases. In inconclusive cases, a histological diagnosis may be required. The paper presents a clinically useful algorithmic approach to diagnosis and differential diagnosis of bronchiolar disorders.

* für die DESA

DESA (Deutsche Expertengruppe Small Airways) sind Dr. Peter Haidl, Prof. Dr. Martin Kohlhäufel, Dr. Dr. Joachim Körner, Prof. Dr. Dr. Claus Kroegel, Manuela Kulle, Dr. Detlef Nachtigall, Dr. Astrid Riebeling, Prof. Dr. Andreas Schmitt, Prof. Dr. Thomas Voshaar

Abkürzungen

▼

ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
BAC	Bronchoalveoläres Karzinom
BOS	Bronchiolitis obliterans-Syndrom
BOOP	Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie
CF	Cystische Fibrose
CHF	Kongestive Herzinsuffizienz
DZS	Dyskinetisches Zilien-Syndrom
EAA	Exogen-allergische Alveolitis (Hypersensitivitätspneumonitis)
DAB	Diffuse Aspirationsbronchiolitis
DIP	Desquamative Interstitielle Pneumonitis
HRCT	Hoch-auflösendes CT
HTLV-1	Humaner T-lymphotropischer Virus Typ I
OP	Organisierende Pneumonie
PLCH	Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose
RB	Respiratorische Bronchiolitis
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis-interstitielle Lungenerkrankung

Einleitung

▼
 Eine Bronchiolitis bezeichnet ein Spektrum von Veränderungen der kleinen Atemwege, die primär oder sekundär bei einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten kann [1]. Lange Zeit fand die bronchioläre Manifestation von pathogenetischen Prozessen der kleinen Atemwege aufgrund der fehlenden diagnostischen Möglichkeiten kaum klinische Berücksichtigung [2]. Mit den Möglichkeiten der modernen Bildgebung (vor allem dem HRCT) sind heute die bronchiolären Erkrankungen als primäre oder sekundäre Krankheitsmanifestation bronchopulmonaler Erkrankungen dem klinischen Alltag zugänglich [3]. Es stellt sich daher die Frage, nach welchen Kriterien Erkrankungen der Bronchioli zu erkennen bzw. diagnostizieren sind, zumal die histopathologische Variabilität nur begrenzt mit der Ätiologie, der klinischen

Präsentation, den radiologischen Veränderungen oder der Lungenfunktion korrespondiert [1–4] und eine klinisch brauchbare Klassifikation nicht existiert [1–3]. Ätiologie, Histopathologie, Lungenfunktion, Bildgebung sowie klinische Präsentation der Bronchiolitiden wurden in Teil 1 der Serie dargelegt. Nachfolgend soll nun ein praktikabler diagnostischer Zugang beim Verdacht auf eine Bronchiolitis anhand eines einfachen klinischen Algorithmus entwickelt werden.

Diagnostischer Zugang bei bronchiolären Erkrankungen

▼
 Der diagnostische Zugang sollte sowohl die Anamnese, den körperlichen Untersuchungsbefund, die Lungenfunktion und die Bildgebung berücksichtigen (► **Abb. 1**) [3]. Erst wenn auf der Grundlage dieser Befunde keine Diagnose möglich ist, wird eine weitergehende Diagnostik erforderlich.

Schritt 1 – Anamnese und körperliche Untersuchung

Anamnese (► **Tab. 1**). Eine detaillierte Anamnese zu den Symptomen, die eine Bindegewebserkrankung (Kollagenose) oder die Exposition gegenüber inhalativen Irritantien, Medikamenten und Bestrahlung erfassen, muss die allgemeine Anamnese ergänzen [3]. Auch der ethnische Hintergrund ist relevant für die Diagnose von bronchiolären Erkrankungen. Die diffuse Bronchiolitis tritt bevorzugt in Japan, China und Korea auf. Bei älteren, bettlägerigen Patienten insbesondere mit oropharyngealer Dysphagie sollte an eine diffuse Aspirationsbronchiolitis (DAB) gedacht werden. Ein akuter Krankheitsbeginn spricht für eine infektiöse, inhalativ-toxische oder medikamentöse Ursache, während ein subakuter Verlauf bevorzugt auf eine organisierende Pneumonie und schleichend bis chronisch einsetzende Beschwerden auf eine atypische Mykobakteriose hindeuten (**Tab. 5**, Teil 1). Anamnestic Hinweise zur Exposition gegenüber inhalativen Noxen finden sich allerdings in nicht mehr als 50%.

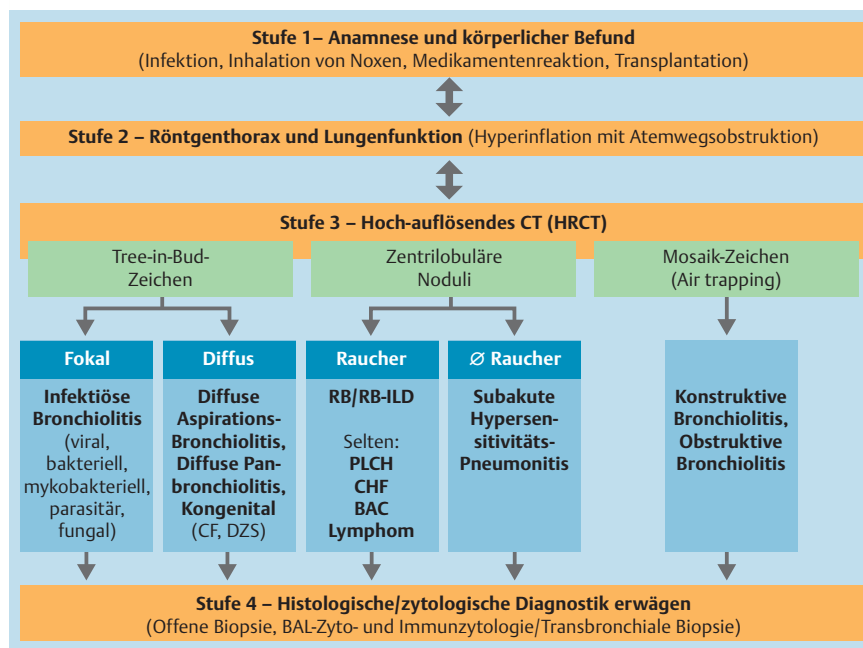


Abb. 1 Diagnostischer Algorithmus bei V. a. Bronchiolitis (BAC, bronchoalveoläres Karzinom; CF, zystische Fibrose; CHF, Herzinsuffizienz; DZS, dyskinetisches Zilien-Syndrom; PLCH, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose; RB-ILD, respiratorische Bronchiolitis-interstitielle Lungenerkrankung).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Anamnestischer Hinweis	Ätiologische Faktoren	Mögliche bronchioläre Erkrankung
Inhalative Noxen/Irritantien/ Stäube	Rauchen, Feuerrauch, SO ₂ u. a. Gase	RB-ILD, DIP
Hereditäre Erkrankungen	genetische Faktoren	CF, dyskinetisches Ziliensyndrom
Krankheitsbeginn	akuter vs. subakuter vs. chronischer Verlauf	<i>akut</i> : Infektion, Inhalation von Noxen, Einnahme von Medikamenten <i>allmählich</i> : organisierende Pneumonie, (atypische) Mykobakteriosen
Systemerkrankungen/ Kollagenosen	immunologische Faktoren	rheumatoide Arthritis Sjögren-Syndrom Sclerodermie
Infektionen	Viren, Bakterien (Mykobakterium pneumoniae), Pilze	bakterielle Pneumonie, interstitielle Pneumonitis, Mykobakteriose
Ethnische Faktoren	aus Japan, Korea und China stammende Menschen	DAP
Medikamentös	D-Penicillamin, Gold	BOOP
Immobilisation/neurologische Defekte	Aspiration	chronische Aspirationsbronchiolitis
Immunologisch	IgE- oder IgG-vermittelte Erkrankungen	Asthma bronchiale ABPA

ABPA: allergische bronchopulmonale Aspergillose, CF: zystische Fibrose.

Tab. 1 Anamnestisch relevante Informationen bei V. a. bronchioläre Erkrankungen mit dominierendem Tree-in-Bud-Muster.

Schritt 2 – Röntgen-Thorax und Lungenfunktion

Röntgen-Thoraxübersicht und Lungenfunktion bieten mögliche Verdachtsmomente (siehe oben). Veränderungen (pulmonale Überblähung, diskret verstärktes retikulonoduläres Muster) können jedoch fehlen oder sind unspezifischer Natur [7,8]. Die Lungenfunktion zeigt überwiegend eine nur wenig reversible obstruktive Ventilationsstörung bzw. Überblähung (infektiöse, follikuläre konstruktive Bronchiolitis oder DPB) [9]. Eine restriktive oder gemischte obstruktive/restriktive Ventilationsstörung findet sich bevorzugt bei exogen allergischer Alveolitis (EAA), respiratorischer Bronchiolitis (RB), respiratorischer Bronchiolitis-interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD) und organisierender Pneumonie (OB) [3,8]. Zudem besteht in den letztgenannten Fällen eine reduzierte Diffusionskapazität. Die integrierte Bewertung dieser Befunde kann zum Verdacht auf Vorliegen einer Bronchiolitis führen.

Schritt 3 – HRCT (mit Expirationsschnitten)

Bleibt der Verdacht auf Vorliegen einer Bronchiolitis bestehen, sollte im nächsten Schritt ein HRCT durchgeführt werden. Allerdings wird im klinischen Alltag oft nicht primär an eine Bronchiolitis gedacht und erfolgt eher zufällig bei Anfertigung eines HRCT. Erfolgt kein HRCT, werden bronchiolitische Zeichen in der Regel übersehen. Zudem lassen sich die typischen bronchiolitischen Veränderungen im üblichen Inspirations-CT (selbst mit HRCT-Schnitten) weniger deutlich darstellen als in Expiration-Aufnahmen, was insbesondere für das Mosaik-Muster gilt (s. u.). Daher ist bei V. a. eine Bronchiolitis also primär die Durchführung eines HRCTs mit Expirationsschnitten anzustreben. Die wichtigsten im Rahmen bronchiolärer Erkrankungen auftretenden Veränderungen im HRCT lassen sich in drei distinkte Muster unterteilen (s. o.) [7,8,10]:

1. Zentrilobuläre Linien und noduläre Verdichtungen (Tree-in-Bud-Zeichen)
2. Unschärf abgegrenzte zentrilobuläre Milchglasstrübung ohne Blütenzweig-Zeichen
3. Mosaik-Muster, insbesondere im Expirations-CT erkennbar

Je nach vorherrschendem Muster kommen verschiedene Erkrankungen in Betracht (☛ **Abb. 1**).

Schritt 3A – Tree-in-Bud-Muster

Von den oben dargestellten Veränderungen im HRCT ist das Blütenzweig-Zeichen (☛ **Abb. 2**) am häufigsten. Es ist definiert als eine Akkumulation scharf begrenzter Noduli, die sich in Verbindung mit einer zentrilobulären Verästelung (Branching) oder tubulären Strukturen bilden. Tree-in-Bud-Zeichen resultieren aus einem bronchiolären Exsudat oder Mukusausgüssen (Mucoid-Impaction) mit oder ohne zusätzliche Beteiligung der angrenzenden Alveoli (☛ **Abb. 3**). Die häufigste Differenzialdiagnose für dieses Zeichen bildet die infektiöse Bronchiolitis [11].

Andere Erkrankungen, die mit einem Blütenzweig-Zeichen einher gehen, sind immunologische Erkrankungen, wie die allergische bronchopulmonale Aspergillose, kongenitale Erkrankungen wie die zystische Fibrose oder das dyskinetische Ziliensyndrom,

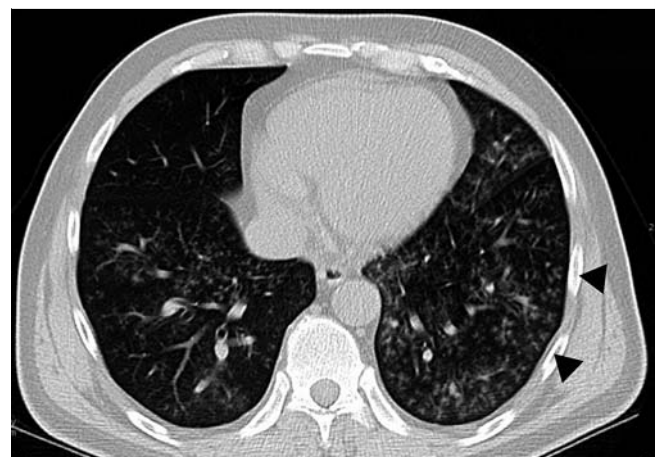


Abb. 2 Fokale rechts-betonte zentrilobuläre Noduli und Tree-in-Bud-Zeichen bei einem 53-jährigen Patienten mit Aspergillus-Pneumonie und pseudomembranöse Tracheobronchitis-Bronchiolitis.

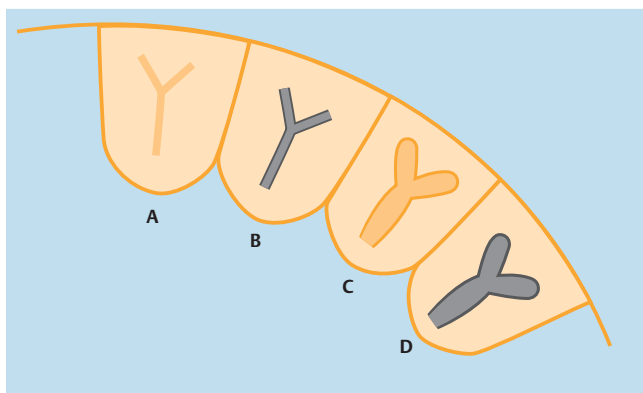


Abb. 3 Schematische Darstellung der den direkten Zeichen einer Bronchiolitis zugrunde liegenden Veränderungen. (a) Physiologische Situation. Die Bronchioli sind im CT nicht erkennbar. (b) Mit Exsudat gefüllte Bronchioli. (c) Dilatierte Bronchioli mit verdickter Wand und durch Mukusaussgüsse obliteriertem Lumen (Air trapping). (d) Dilatierte gefüllte Bronchioli mit verdickter Wand und obliteriertem Lumen.

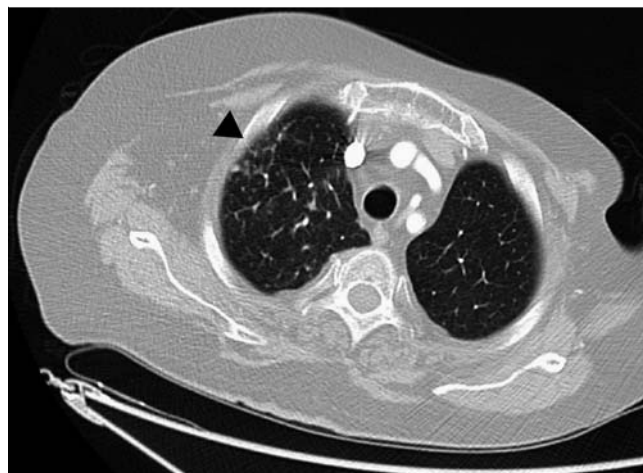


Abb. 4 Fokale Bronchiolitis mit verdickten lobulären Septen, Tree-in-Bud-Zeichen und zentrilobulären Noduli (Pfeilspitze) im rechten Oberlappen bei einer 71-jährigen Patientin mit offener Tuberkulose.

Tab. 2 Bronchioläre Erkrankungen mit dominierendem Tree-in-Bud-Muster.

	Klinische Präsentation	Ursachen und/oder assoziierte Erkrankungen	HRCT-Befund	Histologischer Befund
Fokale Verteilung				
Infektion (Virusinfekte, Tuberkulose, atypische Mykobakteriosen, AIDS)	Giemen mit Zeichen einer Atemwegsinfektion	viral, bakteriell, parasitär, mykobakteriell, mykotisch	Tree-in-Bud-Muster, zentrilobuläre Noduli, dichte Konsolidierungen	akute oder chronische Entzündung der Bronchioli mit Nekrose und Ablösung des Epithels
Neoplasma	Zeichen einer Obstruktion der oberen Atemwege (Heiserkeit, Stridor)	juvenile laryngotracheo-bronchiale Papillomatose (selten)	Tree-in-Bud-Muster, zentrale multiple zystische oder solide Noduli	Akkumulation neoplastischer Proliferate innerhalb der Alveolen bis hin zu großen kavernösen Läsionen
Diffuse Verteilung				
Kongenitale Erkrankungen (CF, dyskinetisches Zilien-Syndrom)	rezidivierender purulenter Husten, bronchiale Hyperreagibilität	genetische Prädisposition, Systemerkrankung	Tree-in-Bud-Muster, Bronchialwandverdickung, Bronchiektasen, Bronchioloektasen	unspezifische entzündliche Infiltrate in den Bronchioli, (ggf. Elektronenmikroskopie)
Immunologische Erkrankungen (ABPA)	Husten, Fieber, Giemen, rezidivierende obstruktive Episoden	Asthma bronchiale	Tree-in-Bud-Muster, zentrale Bronchiektasen, Mukoid-Impaction, Bevorzugung der Oberlappen	bronchiale Mukusaussgüsse, eosinophile Infiltration, bronchozentrische Granulomatose
Diffuse Aspirations-Bronchiolitis	unspezifisch, variabel	ältere Menschen, bettlägerig, neurologische Defekte	Tree-in-Bud-Muster, zentrilobuläre Noduli	Fremdkörper, Riesenzell-Reaktion
Idiopathische diffuse Panbronchiolitis	vor allem bei Erwachsenen japanischer Herkunft, subakuter Beginn mit Husten und Dyspnoe	assoziierte Sinusitis, HLABw54-Antigen	Tree-in-Bud-Muster, verdickte, erweiterte Bronchien, zentrilobuläre Noduli,	bronchioläre Infiltration aus Lymphozyten, Plasmazellen und schaumigen Makrophagen („Schaumzellen“)

ABPA, allergische bronchopulmonale Aspergillose, CF, zystische Fibrose; DIP, desquamative interstitielle Pneumonitis.

die juvenile laryngotracheo-bronchiale Papillomatose, DAB und DPB [8,10,12–14]. Die wichtigsten klinischen, radiologischen und histopathologischen Veränderungen der Erkrankungen mit Tree-in-Bud-Veränderungen sind in **Tab. 2** dargestellt.

In Abhängigkeit von der Ausdehnung bzw. Verteilung des Tree-in-Bud-Zeichens werden fokale und diffuse Formen unterschieden [3,4].

Fokales Tree-in-Bud-Muster. Der Prototyp eines fokalen Tree-in-Bud-Zeichens bildet die akute infektiöse Bronchiolitis. Symptomatische akute Bronchiolitiden sind beim Erwachsenen relativ selten und werden entweder durch virale oder bakterielle Infektionen verursacht [15,16]. Zu anderen Erkrankungen mit lokalisierten Baumknospen-Zeichen gehören vor allem chronische In-

fektionen, einschließlich AIDS, Tuberkulose und atypische Mykobakteriosen (**Abb. 4**, **Tab. 2**).

Ein lokalisiertes Tree-in-Bud-Zeichen, das auf eine Lungenhälfte begrenzt ist oder vorwiegend den Lungenapex betrifft, findet sich bevorzugt bei *Mycobacterium tuberculosis*-Infektionen. Ursache hierfür ist bevorzugte Manifestation der Infektion im Oberlappen. Im Gegensatz dazu ist das Blütenzweig-Zeichen bei atypischen Mykobakteriosen vor allem im Mittellappen und in der Lingula lokalisiert [3,17]. Schließlich tritt das Tree-in-Bud-Muster mit oder ohne zentrilobuläre Verdichtungen oder Bronchiektasen im Rahmen der rheumatoiden Arthritis und des Sjögren-Syndroms fokal auf.

Tab. 3 Bronchioläre Erkrankungen mit dominierenden zentrilobulären Noduli.

	Klinische Präsentation	Ursachen und/oder assoziierte Erkrankungen	HRCT-Befund	Histologischer Befund
Immunologische Erkrankungen (EAA)	subakuter Beginn mit Unwohlsein, Dyspnoe, Fieber, akuter, subakuter und/oder chronischer Verlauf	Inhalation von organischen und anorganischen Stäuben	flaue (verwaschene) zentrilobuläre Noduli, Low attenuation und Mosaik-Perfusion, Tree-in-Bud-Muster (selten)	herdförmige peribronchioläre, lymphozytäre Infiltration, schwach ausgebildete Granulome
Respiratorische Bronchiolitis (RB/RB-ILD)	z. T. unauffällig, im fortgeschrittenen Stadium Sclerophonie, Trommelschlegelfinger, Husten, Dyspnoe, subakuter bis chronischer Verlauf	Rauchen	unscharf begrenzte, flau zentrilobuläre Noduli, Betonung der Oberlappen	pigmentierte Makrophagen (Fe-negativ (Ceroid-Makrophagen) interstitielle bzw. peribronchioläre Entzündung
Follikuläre Bronchiolitis	Husten und Dyspnoe (z. T. schwer), Hypoxämie, akuter bis subakuter Verlauf	Kollagenosen (Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis), Immundefizienz Mykoplasmen-Infektion	diffus und bilateral zentrilobuläre Noduli	peribronchiale Lymphozytenaggregate
Mineralstaub-Bronchiolitis	fortschreitende Dyspnoe, chronischer Verlauf	Inhalation von anorganischem Staub, Asbest, Talkum, Aluminiumoxid, Silikat, Kohle	unscharf begrenzte, panazinär zentrilobuläre Noduli, Kalzifikationen	peribronchioläre Infiltration pigmenthaltiger Makrophagen
Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose	Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Pneumothorax, chronischer Verlauf	immunvermittelt, vor allem bei Rauchern, Bevorzugung des weiblichen Geschlechts	zentrilobuläre Noduli, Makronoduli, exzentrische und bizarr geformte Zysten	interstitielle Zellinfiltration aus Langerhans-Zellen, Lymphozyten, Makrophagen und Fibroblasten

ABPA, Allergische bronchopulmonale Aspergillose, CF, zystische Fibrose.

Diffuses Tree-in-Bud-Muster. Das diffuse Tree-in-Bud-Zeichen wird vor allem bei der DAB, der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA), der diffusen Bronchiolitis, infektiösen Erkrankungen (☛ **Abb. 2**) und kongenitalen Erkrankungen beobachtet (☛ **Tab. 2**). Die DAB geht mit rezidivierenden Episoden einer Bronchorrhoe, Bronchospasmus und Dyspnoe einher und beruht auf einer diffusen bronchiolären Entzündung infolge chronisch-rezidivierender Aspiration [13]. Sie tritt vor allem bei älteren, bettlägerigen Patienten mit neurologischen Defekten, Demenz oder oropharyngealer Dysphagie auf [17–19]. Die DPB ist eine seltene Form der Bronchiolitis vor allem des Erwachsenen in Japan und Korea und wird durch eine bronchioläre Entzündung unbekannter Ursache charakterisiert [19]. Sie bevorzugt Männer mittleren Alters und Nichtraucher. Nahezu alle Betroffenen leiden an einer chronischen Sinusitis. Histopathologisch finden sich Hinweise für eine akute und chronische Entzündung, die mit einem bronchiolären Wandödem, einem luminalen Exsudat oder einer Mukusakkumulation (☛ **Abb. 3**) sowie mit Nekrose und Ablösung der Epithelzellen einhergeht. Ein weiteres Charakteristikum ist die Akkumulation „schaumiger“ Makrophagen (sog. „Schaumzellen“) innerhalb des peribronchiolären Interstitiums [14].

Der Nachweis zentraler Bronchiektasen in Verbindung mit einem gleichmäßig diffus verteilten Tree-in-Bud-Muster wird gewöhnlich in Patienten mit ABPA beobachtet. Dagegen spricht ein diffuses Tree-in-Bud-Muster ohne Bronchiektasen eher für eine DPB (☛ **Tab. 2**).

Schritt 3B – Unscharf begrenzte zentrilobuläre Noduli

Dominieren im HRCT unscharf begrenzte zentrilobulär gelegene Verdichtungen ohne Tree-in-Bud-Muster, sind andere Erkrankungen wahrscheinlich [1] (☛ **Tab. 3**).

Das klassische Beispiel dieser HRCT-Veränderungen bildet die subakute exogen-allergische Alveolitis (EAA). Die EAA ist eine Erkrankung, die meist bei Nichtrauchern auftritt und auf einer Immunreaktion gegen organische und anorganische Antigene mit diffuser Entzündung des Lungenparenchyms und der terminalen

Bronchioli beruht. Das HRCT gilt gegenwärtig insbesondere zur Diagnose einer subakuten HP als diagnostisch wegweisend, da unscharf begrenzte, diffus verteilte zentrilobuläre Noduli seltener vorkommen. Diese Veränderungen sind daher in Verbindung mit einer passenden Klinik oft für eine Diagnose ausreichend. Neben den direkten Zeichen findet sich im expiratorischen HRCT auch ein Mosaik-Muster als Hinweis für ein Air trapping, was auf den weniger betroffenen sekundären Lobuli im Rahmen der chronisch fibrotischen Grunderkrankung beruht [10, 20]. Bei Rauchern sollte bei Nachweis von zentrilobulären Noduli in erster Linie eine RB-ILD (histologisch: RB) erwogen werden [21–23] (☛ **Abb. 5**). Nur selten finden sich vergleichbare Veränderungen in vaskulären oder Mineralstaub-induzierten Erkrankungen [2, 8]. Die unscharf begrenzten zentrilobulären Noduli sind kleiner als bei der EAA, bevorzugen die Oberlappen und kommen lokal gehäuft vor [24]. Oft ist bei einer RB-ILD gleichzeitig ein Emphysem vorhanden, was die Symptome der Bronchiolitis überdeckt und deren Abgrenzung erschwert.

Die *pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose* (PLCH) ist eine seltene Erkrankung bevorzugt junger erwachsener Frauen und bei Rauchern. Hierbei imponieren die zentrilobulären Noduli schärfer begrenzt und treten vor allem im frühen Stadium der Erkrankung auf [3]. Häufiger treten die zentrilobulären Noduli in Verbindung mit den charakteristischen, bizarr geformten, dickwandigen Zysten auf (☛ **Abb. 6**), die typischerweise die Lungenbasis aussparen und von denen einige kavernöse Noduli darstellen [25].

Die Differenzialdiagnose von unscharf begrenzten zentrilobulären Noduli (sowohl fokale als auch diffus) umfasst ein Spektrum verschiedener seltener Erkrankungen. Hierzu gehören die follikuläre Bronchiolitis (z.B. bei Mykoplasmen-Infektion), die Mineralstaub-Bronchiolitis, die Infektion mit dem humanen T-lymphotropischen Virus Typ I, frühe virale Infektionen oder das multifokal oder lobär auftretende bronchiolalveoläre Karzinom [20, 25, 26].

Bei Patienten mit Infektionen durch das *humane T-lymphotropische Virus Typ I* (HTLV-1) sind vor allem zentrilobuläre Noduli neben verdickten bronchovaskulären Bündeln zu erkennen. Die

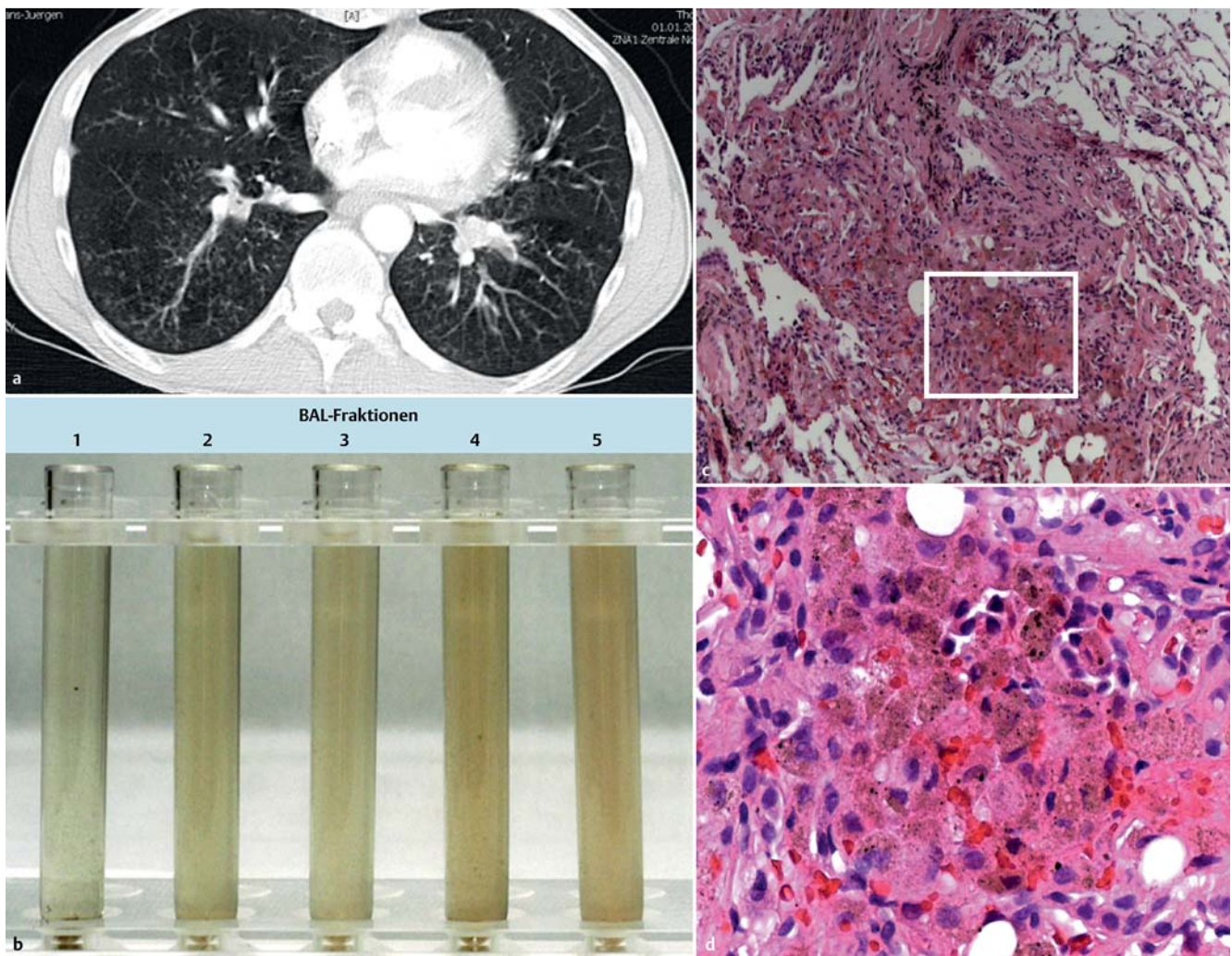


Abb. 5 Respiratorische Bronchiolitis-interstitielle Lungenerkrankung (RB-ILD). (a) Computertomogramm, mit zentrilobulären Noduli sowie vereinzelt Tree-in-Bud-Zeichen. (b) Die 5 sukzessiven Fraktionen der zurückgewonnenen BAL-Flüssigkeit zeigt eine zunehmende bräunlich schmutzige Trübung. (c und d) Die transbronchiale Biopsie durch das rechte 6er-Segment zeigt histologisch eine intra- und peribronchioläre Akkumulation von Makrophagen mit Fe-negativen Einschlüssen („Raucher“- oder Ceroid-Makrophagen).

zentrilobulären Noduli korrespondieren mit der Intensität der lymphozytischen Infiltration der Wand respiratorischer Bronchiolen und des peribronchiolären Interstitiums [20]. Dagegen sind fokale zentrilobuläre Noduli beim bronchoalveolären Karzinom selten.

Die *follikuläre Bronchiolitis* ist definiert als eine lymphoide Hyperplasie als Folge eines extrinsischen Immunstimulus oder einer alterierten systemischen Immunreaktion. In den meisten Fällen bleibt die Ursache unbekannt (idiopatisch) oder sie tritt in Verbindung mit einer Kollagenose (insbesondere Rheumatoide Arthritis (Abb. 7) und Sjögren-Syndrom), Immundefizienz-Syndromen (z. B. AIDS) und pulmonalen Infektionen (Viren, atypische Bakterien) auf [27]. Im HRCT zeigen sich vor allem zentrilobuläre und peribronchiale Noduli mit einem Durchmesser von 3 mm (1 bis 12 mm). Histologisch ist sie durch hyperplastische Lymphoidfollikel mit reaktivem Keimzentrum entlang der bronchovaskulären Bündel charakterisiert [9].

Erkrankungen durch Mineralstaub (*Mineralstaub-Bronchiolitis*) treten als Folge der Inhalation verschiedener anorganischer Stäube (Asbest, Eisenoxid, Aluminiumoxid, Talkum, Glimmer, Silikate und Kohle) auf [3], wobei sich, wie bei anderen Bronchiolitiden, Bronchiolitis und parenchymatöse Manifestation überlagern

können und eine Abgrenzung erschweren. Im frühen Stadium der Erkrankung zeigt das HRCT flau, unscharf begrenzte zentrilobuläre Verdichtungen. Diese bevorzugen die dorsalen und basalen Bereiche der Lunge, was mit der gravitationsabhängigen Faserdeposition zu erklären ist. Histologisch findet sich eine durch die Partikel ausgelöste bronchioläre Entzündung mit peribronchialer Infiltration staubbelasteter Makrophagen [4]. Die wichtigsten klinischen, radiologischen und histopathologischen Charakteristika dieser Erkrankung werden in Tab. 5 dargestellt.

Vergleichbar der Differenzialdiagnose der Patienten mit einem Tree-in-Bud-Muster ist es möglich, dass die Kombination von anamnestischen oder klinischen Hinweisen (z. B. positive Virus-Serologie oder -Kultur, Rauchen) und charakteristischen HRCT-Veränderungen zur Diagnose ausreichen und eine weiterführende Diagnostik unnötig machen. Das gilt meist für Erkrankungen, wie die subakute EAA, RB-ILD, PLCH und die Mineralstaublung. In anderen Fällen mit unscharf definierten zentrilobulären Noduli ist eine invasivere Diagnostik in Form einer transbronchialen (Bronchoskopie) oder offenen Biopsie (VATS) erforderlich. Gelegentlich ist eine Differenzial- bzw. Immunzytologie bronchoalveolärer Zellen (BAL) hilfreich.

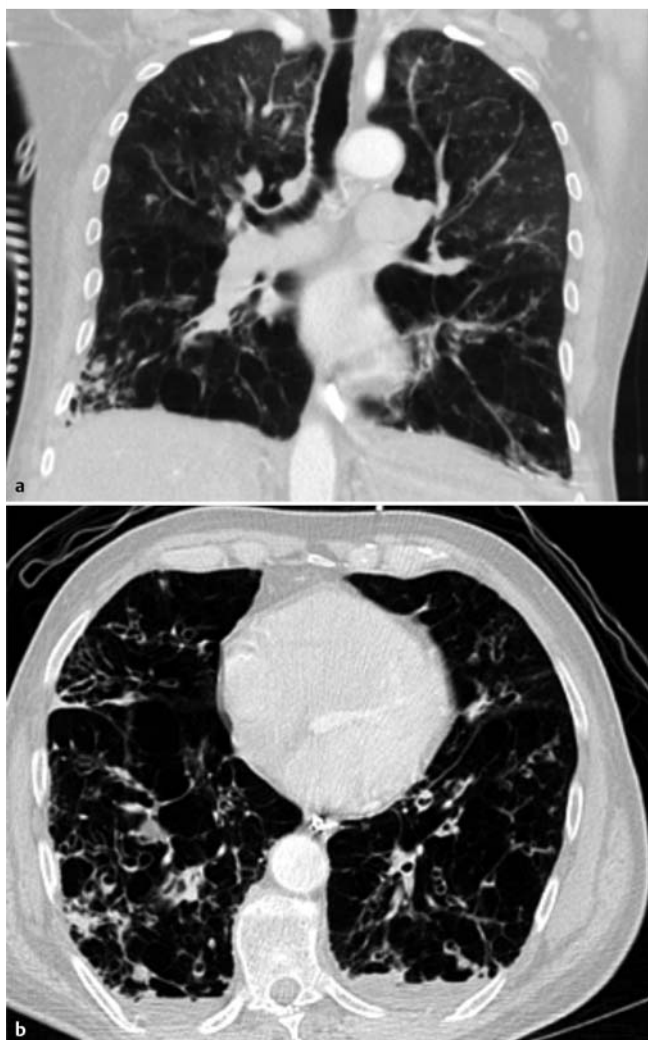


Abb. 6 Fortgeschrittene pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose eines 72-jährigen Mannes. (a) Im Sagittalschnitt finden sich zentrilobuläre Noduli und Mosaik-Muster bevorzugt im weniger stark destruierten Oberlappen. (b) Der Transversalschnitt zeigt bizarr geformte Zysten in den Unterlappen bds. Dazwischen ist die Lunge mit dünnwandigen Zysten durchsetzt.



Abb. 7 Röntgen-Thorax-Übersicht (a) und CT-Transversalschnitt in Höhe der Hauptcarina (b) von einer 81-jährigen Patientin mit rheumatoider Arthritis unter Anti-TNF-alpha-Therapie. Die Röntgen-Thorax-Übersicht zeigt eine zentral betonte retikulonoduläre Zeichnung. Das CT zeigt eine Verbreiterung des Interstitiums mit Traktionsphänomenen (*), diffusen zentrilobulären Noduli (Pfeil) sowie Tree-in-Bud-Zeichen (Pfeilspitze).

Schritt 3C – Mosaik-Muster

Bei Patienten mit einer überwiegend obstruktiven Bronchiolitis zeigt das HRCT das charakteristische Zeichen einer mosaikförmigen Milchglastrübung (► **Abb. 8**). Die unterschiedlichen Dichten beruhen auf Perfusionsunterschieden infolge hypoxischer Vasokonstriktion. Die mosaikartige Perfusion in Verbindung mit anderen Erkrankungen ist jedoch unspezifisch und wird ebenso bei verschiedenen pulmonalen und kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet. Tritt die Mosaikperfusion ohne andere Erkrankung isoliert auf, ist sie spezifischer und spricht für eine konstriktive Bronchiolitis, eine exogen-allergische Alveolitis, ein Asthma bronchiale oder für chronisch-rezidivierende Thromboembolien. Die konstriktive Bronchiolitis nach Lungentransplantation ist mit 50% die häufigste Ursache des Mosaik-Musters [5]. Sie wird als Manifestation einer Graft-versus-Host-Erkrankung bei 10% der Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation beobachtet (28). Seltener tritt eine konstriktive Bronchiolitis bei Kollagenosen auf (v. a. rheumatoide Arthritis) (26). In einigen Fällen ist die Behandlung mit D-Penicillinamin oder die Inhalation von Stickstoffdioxid (Siloarbeiter) Ursache einer Giftgas-assoziierten

konstruktiven Bronchiolitis. Andere toxische Gase umfassen Chlor, Schwefeldioxid, Ammonium und Phosgen (**Tab. 1 u. Tab. 4, Teil 1**). Gelegentlich findet sich keine erkennbare Ursache (kryptogene konstriktive Bronchiolitis). Die meisten Fälle zeigen eine ausgeprägte irreversible Atemwegsobstruktion und einen fulminanten Verlauf der Erkrankung.

Das Headcheese-Zeichen mit drei nebeneinander vorliegenden Lungendichten [1, 3] spricht für eine gemischt obstruktive, infiltrative Erkrankung, wie sie vor allem bei der HP zu finden ist. Dagegen tritt es bei der respiratorischen Bronchiolitis, der follikulären Bronchiolitis oder viralen Bronchiolitis nur sehr selten auf.

Mithilfe der direkten und indirekten Bronchiolitis-Zeichen in Verbindung mit anamnestisch-klinischen Hinweisen lässt sich bereits in einigen Fällen die Diagnose einer Bronchiolitis stellen (siehe oben). Alle übrigen Erkrankungen mit unscharfen zentrilobulären Noduli ohne typische Anamnese, serologische Hinweise und/oder eine Raucheranamnese erfordern eine weitergehende Diagnostik einschließlich einer Bronchoskopie mit BAL sowie transbronchialer Biopsie und/oder einer offenen Biopsie.

Tab. 4 Empirische medikamentöse Therapie der Bronchiolitis.

Medikamente	Indikation	Dosierung
Orale Kortikosteroide	Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS)	z. B. 250 mg Methylprednisolon über 7 Tage, dann langsame Reduktion auf eine Erhaltungsdosis über 3 bis 6 Monate, bei Rezidiv Dosiserhöhung
Orale Kortikosteroide	Bronchiolitis obliterans-organisierende Pneumonie (BOOP), idiopathische Therapie-refraktäre Formen ¹	z. B. 40 mg Methylprednisolon über 4 Wochen, dann langsame Reduktion auf eine Erhaltungsdosis ab Monat 7 über weitere 6 Monate, ab Monat 13 ausschleichen. bei Rezidiv erneute orale Kortisontherapie
Inhalative Kortikosteroide ²	idiopathische Therapie-refraktäre Formen	klein-partikuläre Darreichungsformen über mindestens 3 Monate (auch parallel mit oralen Kortikosteroiden)
Makrolide	Bronchiolitis obliterans-Syndrom (BOS), RSV-Bronchiolitis, Mykoplasmen-Bronchiolitis, BOOP/COP, DPB	<i>Azithromycin</i> – 250 mg alle 2 Tage (3x wöchentlich) oral <i>Clarithromycin</i> : – 250 – 500 mg 2x tgl. (oder 1000 mg 1x tgl. oral Therapiedauer – akute Bronchiolitis, RSV- oder Mykoplasmen-Infektion: über 1 – 3 Monate, – BOOP/COP: über 1 Jahr, – BOS: über mehrere Jahre
Virostatika	Virus-induzierte Bronchiolitis	CMV: – Ganciclovir (5 mg/kg 2x tgl. i. v.) oder – Valganciclovir (900 mg 2x tgl. P.o.) HSV: – Aciclovir (400 mg 3x tgl.) – Valaciclovir (1000 mg 2x tgl.) – Famciclovir (500 mg 3x tgl.) Therapiedauer – je nach zugrunde liegender Erkrankung und Verlauf bzw. Virämie
Beta-2-Mimetika	obstruktive Ventilationsstörung	je nach Medikament 2-mal tgl. 1 bis 2 Hübe

¹ Abgesehen von der BOOP/COP und dem BOS liegen wenige bzw. keine Erfahrungen für die orale Kortisontherapie vor.

² Die Bedeutung der inhalativen Kortikosteroide für die Therapie einzelner Bronchiolitiden ist noch nicht hinreichend belegt.

Schritt 4 – Invasivere Diagnostik (Biopsie)

Zur invasiveren Diagnostik gehören die Differenzial- und Immunzytologie der BAL-Zellen sowie die Histologie.

Differenzial- und Immunzytologie bronchoalveolärer Zellen. Zur Differenzial- und Immunzytologie bronchoalveolärer Zellen liegen nur wenige Untersuchungen vor. Eine hohe Gesamtzahl ($>25 \times 10^6/\text{mL}$) mit Lymphozytose ($>40\%$), leichter Eosinophilie (1–6%) und Neutrophilie (3–9%) sowie einer deutlichen Expansion der $\text{CD}103^+\text{CD}4^+$ T-Lymphozyten spricht für das Vorliegen einer EAA. Eine Vermehrung $\text{CD}1a$ -exprimierender BAL-Zellen (Langerhans-Zellen) und der Expression des S-100-Proteins erlaubt die definitive Diagnose einer *Langerhans-Zell-Histiozytose* (Abb. 6).

Im Rahmen der *Respiratorischen Bronchiolitis/Desquamative Bronchiolitis* (RB-ILD/DIP) fällt bei aktiven Rauchern oft bereits makroskopisch eine gelb-bräunliche („schmutzige“) Farbe der Lavageflüssigkeit auf (Abb. 5). Sie wird durch einen hohen Anteil pigmentbeladener Makrophagen verursacht, die nicht auf eine Eisenablagerung (wie bei pulmonaler Hämorrhagie), sondern auf Ceruid (Abbauprodukt von Lipiden) zurückgeht. Zudem findet sich eine Vermehrung der B-Zellen sowie der NK- und/oder NKT-Zellen (unveröffentlicht). Bei der kryptogenen obliterativen Bronchiolitis (COB) des Erwachsenen besteht eine Neutrophilie ($>25\%$ der Granulozyten, Norm: $<3\%$) mit leichter Eosinophilie und einer relativen Vermehrung der $\text{CD}8^+\text{T}$ -Lymphozyten.

Histologie. In vielen Fällen reicht die integrierte Interpretation von HRCT-Befund und Anamnese, körperlichem Befund und Lungenfunktion für die Diagnose aus, sodass eine biopsische Sicherung nur in Einzelfällen erforderlich ist [3]. Alle übrigen Fälle be-

dürfen zur Diagnose eine Bronchoskopie einschl. BAL und transbronchialer Biopsie. Allerdings sind wie bei interstitiellen Erkrankungen die mittels transbronchialer Biopsie gewonnenen Gewebeproben zur histologischen Diagnose meist unzureichend, sodass eine offene Lungenbiopsie anzustreben ist, die jedoch ihrerseits nicht immer zu einer histologischen Diagnose führt [1, 3, 4]. Hierfür ist einer der drei folgenden Gründe verantwortlich:

1. Die Verteilung Bronchiolitis-assoziiierter Veränderungen ist oft heterogen bzw. fokal betont. Deshalb sollten Biopsien auf der Grundlage des HRCT-Befundes aus verschiedenen betroffenen Lungenarealen entnommen werden, wobei der HRCT-Befund für die Auswahl der Bereiche hilfreich sein kann (Tab. 3).
2. Verschiedene histologische Typen einer Bronchiolitis können nebeneinander vorkommen [1]. Auch deshalb ist es erforderlich, Gewebe aus mehreren Arealen zu entnehmen. Bei einer BO nach Herz-/Lungentransplantation wird eine transbronchiale Biopsie an mindestens 5 verschiedenen Stellen empfohlen [29].
3. Schließlich können die Veränderungen nur diskret ausgeprägt sein, sodass auch mithilfe der Biopsie eine morphologische Charakterisierung nicht möglich ist.

In den histologisch nicht zu sichernden Fällen mit Bronchiolitis sollten die anamnestischen, klinischen und radiologischen Befunde in einem Konsil nochmals sorgfältig analysiert und interdisziplinär besprochen werden.

Tab. 5 Zusammenfassung der wichtigsten Bronchiolitiden mit Ätiologie, assoziierten HRCT-Veränderungen, Histologie und Differenzialdiagnosen.

Bronchiolitis-Typ	Ursache oder assoziierte Erkrankung	HRCT-Befund	Histologie	Differenzialdiagnosen
Entzündlich (z. T. partiell reversibel)				
Infektiös	– akute oder chronische Infektion (Viren, <i>Mycoplasma</i> , Mykobakterien)	– zentrilobuläre Noduli, – Tree-in-Bud-Muster	transmurale, entzündliche Infiltration der Bronchioli	– exogen-allergische Alveolitis (EAA)
Exogen-allergische Alveolitis	– inhalierte organische oder anorganische Substanzen	– unscharf begrenzte, zentrilobuläre Noduli, – Mosaik-Trübung, – Milchglastrübung	bronchiolär und peribronchioläre lymphoplasmazytische Infiltration (± Granulozyten)	– respiratorische Bronchiolitis
Respiratorische Bronchiolitis (mit oder ohne interstieller Beurteilung)	– Nikotinabusus (Rauchen)	– zentrilobuläre Noduli, – Milchglastrübung	intra- und peribronchioläre Akkumulation von pigmentierten Makrophagen (Ceroid-Makrophagen)	– EAA – desquamative interstielle Pneumonitis (DIP)
Folikuläre und lymphozytische Bronchiolitis	– Sjögren-Syndrom, – rheumatoide Arthritis, – Immundefizienz	– Tree-in-Bud-Muster, zentrilobuläre Noduli	intra- und peribronchioläre Lymphoidzellakkumulation	– zelluläre Bronchiolitis, – Panbronchiolitis
Panbronchiolitis	– idiopathisch	– Tree-in-Bud-Muster – Bronchioloektasen – Bronchiektasen	transmurale, entzündliche Infiltration der Bronchioli, „Schaumzellen“, Bronchioloektasen	– zelluläre Bronchiolitis, – follikuläre Bronchiolitis, – Mukoviszidose, – Mykobakteriosen
Bronchiektasen	– zystische Fibrose, – post-infektiös, – post-stenotisch	– Tree-in-Bud-Muster, – zentrilobuläre Noduli, – Air trapping, – Bronchioloektasen	entzündliche und/oder fibrotische Bronchiolitis	– andere Ursachen der Bronchiolitis
Fibrotisch (irreversibel)				
Konstriktive Bronchiolitis	– postinfektiös, – inhalative Noxen, – Transplantation, – kryptogen (idiopathisch), – Kollagenose – Medikamente	– Mosaik-Muster – Bronchiektasen, – Mosaik-Muster bzw. Air trapping bei Expirations-CT	Verengung oder Obliteration des bronchiolären Lumens durch progressive Entzündung und Fibrosis	– schweres Asthma, – panlobuläres Emphysem, – neuroendokrine Hyperplasie

Therapie bronchiolärer Erkrankungen

Abgesehen vom Bronchiolitis obliterans-Syndrom nach Lungentransplantation und in gewissem Umfang auch der BOOP/COP existieren nur wenige Studien, die das günstigste therapeutische Vorgehen bei Bronchiolitis belegen. Daher sind die Empfehlungen empirisch, beruhen auf Einzelfällen und variieren z. T. erheblich von Zentrum zu Zentrum. Grundsätzlich besteht die Behandlung aus einer

- ▶ anti-entzündlichen und
- ▶ anti-obstruktiven und
- ▶ ggf. antibiotischen Therapie [3, 6].

Die Therapie mit oralen Kortikosteroiden wird beim BOOP/COP zunächst über ein Jahr durchgeführt [30]. Bei den nicht seltenen Rezidiven (bis zu 50%) muss die Behandlung wieder aufgenommen werden. Bei Manifestation eines BOS ist initial eine hochdosierte Kortisontherapie sinnvoll (► **Tab. 4**). Die Bedeutung inhalativer Kortikosteroide für die Behandlung von BOOP/COP, ebenso wie der BOS und anderer Formen der Bronchiolitis ist nicht bekannt. Bis zum Beweis ihrer fehlenden Wirksamkeit sollte jedoch eine inhalative Behandlung bevorzugt mit Bronchioli-gängigen Medikamenten (klein-partikuläre Darreichungsformen) durchgeführt werden [31].

Neben inhalativen und oralen Kortikosteroiden spricht ein Teil der Bronchiolitiden (DPB, COB) auf eine Langzeittherapie mit niedrig-dosierten Makroliden (Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin) an [32] (► **Tab. 4**). Während eine anti-entzündliche Therapie bei nahezu allen Bronchiolitis-Formen durchgeführt

wird, besteht darüber hinaus eine Indikation zur anti-obstruktiven Behandlung nur bei Nachweis einer (reversiblen) Atemwegs-obstruktion (weitere Details zur Therapie siehe nachfolgende Artikel der Serie).

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Moderne diagnostische Techniken und ein verbessertes pathogenetisches Verständnis haben in den letzten Jahren die Identifikation der Bronchiolitiden verbessert, sodass sie heute in der klinischen Praxis zunehmend als Erkrankung diagnostiziert werden. Die Unterscheidung der einzelnen Formen einer Bronchiolitis bedarf der integrierten Bewertung von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Lungenfunktion und HRCT (bevorzugt in Expiration) (► **Tab. 5**). Dabei ist generell zu berücksichtigen, dass

- ▶ verschiedene Ursachen einer Bronchiolitis ähnliche histopathologische Veränderungen hervorrufen können,
- ▶ der gleiche histopathologische Typ der Bronchiolitis bei verschiedenen Erkrankungen vorkommt,
- ▶ Bronchiolitiden im Zusammenhang mit bekannten Erkrankungen (Tuberkulose, Sarkoidose, Kollagenosen) sekundär auftreten, sie aber auch als einzige Manifestation primär imponieren können,
- ▶ bronchiolitische Veränderungen im HRCT (zentrilobuläre Noduli, Tree-in-Bud, Mosaik-Muster) bei verschiedenen Bronchiolitiden vorkommen und eine gewisse differenzialdiagnostische Differenzierung zulassen,

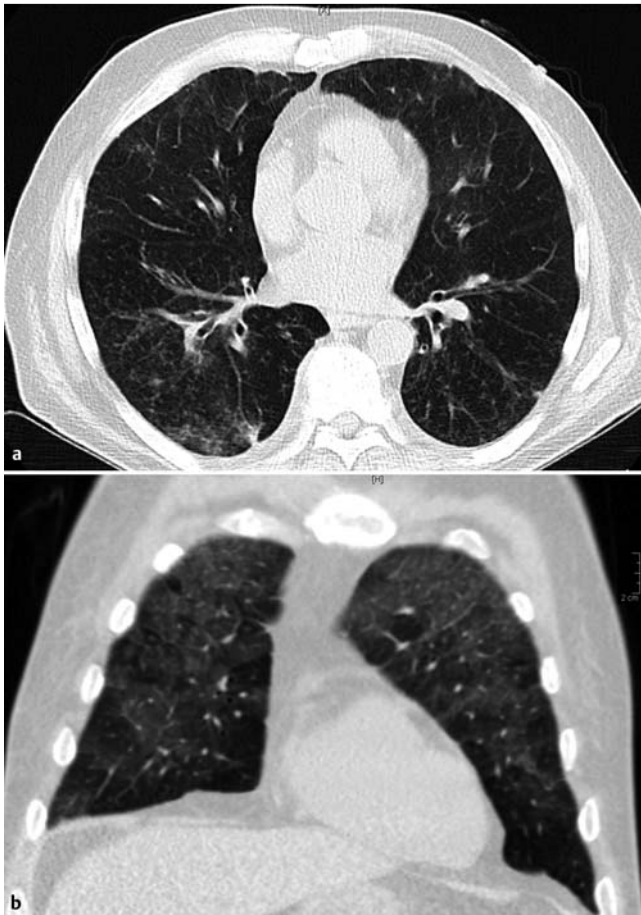


Abb. 8 Mosaik-Muster im Transversalschnitt (a) und Sagittalschnitt (b) eines 66-jährigen Patienten mit Husten und progressiver Dyspnoe auf dem Boden einer Pn. jiroveci-Pneumonie und RSV-Infektion bei B-CLL.

- ▶ eine pathologische Diagnose nicht für einen Typ der Bronchiolitis spezifisch ist und die Diagnose nur im Zusammenhang mit dem klinischen Kontext und der Bildgebung gestellt werden kann.

Die Etablierung der Bronchiolitiden als eigenständige (primäre) oder begleitende (sekundäre) Erkrankungen in der pneumologischen Praxis schließt die Lücke zwischen Erkrankungen der größeren Atemwege auf der einen Seite und dem Lungenparenchym bzw. Alveolen auf der anderen. Sie gibt damit pathologischen Prozessen der Lunge einen Namen, die bisher oft übersehen, nicht diagnostiziert oder falsch interpretiert wurden.

Interessenkonflikt



Die Autoren sind Mitglieder der DESA (Deutsche Expertengruppe Small airways) ebenso wie Dr. Dr. Joachim Körner, Manuela Kulle, Dr. Detlef Nachtigall, Dr. Astrid Riebeling und Prof. Dr. Andreas Schmitt, alle Mitarbeiter der Fa. Chiesi Hamburg. C. Kroegel, P. Haidl, M. Kohlhäufl und T. Voshaar haben Vortragshonorare von diversen Herstellern von Inhalationssystemen erhalten.

Institute

- ¹ Medizinische Klinik I, Abt. Pneumologie & Allergologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena
- ² Fachkrankenhaus Kloster Grafenschaft GmbH, Abteilung Pneumologie II, Schmallebenberg
- ³ Klinik Schillerhöhe, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
- ⁴ Medizinische Klinik III, Schwerpunkt Pneumologie, Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin; Interdisziplinäres Lungenzentrum; Stiftung Krankenhaus Bethanien für die Grafenschaft Moers

Literatur

- 1 Kroegel C, Haidl P, Kohlhäufl M et al. für die DESA. Bronchiolitis. Teil 1 – Grundlagen, Ätiologie und Klassifikation. *Pneumologie* 2012; 66: 28–38
- 2 Aziz Z, Hansell DM. HRCT – Pathologic correlation in small airways diseases. In: Gourtsouyannis N, Ros P eds. *Radiologic-pathologic correlations from head to toe – Understanding the manifestation of disease*. Heidelberg: Springer; 2005: 135–151
- 3 Devakonda A, Suhail S, Sung A et al. Bronchiolar disorders. A clinical-radiological Diagnostic algorithm. *Chest* 2010; 137: 938–951
- 4 Calgle PT, Roggil VL. Pathology of small airways. In: Dail and Hammar's pulmonary pathology. Heidelberg: Springer; 2008: 886–910
- 5 Barbareschi M, Cavazza A, Calabrese F et al. Small airways diseases. *Pathologica* 2010; 102: 489–505
- 6 Lynch JP, Sagger R, Suh RD et al. Bronchiolar disorders. In: *Pulmonary arterial hypertension and interstitial lung diseases*. Heidelberg: Springer; 2009: 111–138
- 7 Webb RW, Higgins CB. *Thoracic Imaging: Pulmonary and Cardiovascular Radiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams' Wilkins; 2004: 357
- 8 Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Rossi SE et al. Imaging of small airways disease. *J Thorac Imaging* 2009; 24: 285–298
- 9 Allen TC. Pathology of small airways disease. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 702–718
- 10 Hansell DM. Computed tomography of diffuse lung disease: functional correlates. *Eur Radiol* 2001; 11: 1666–1680
- 11 Aquino SL, Gamsu G, Webb WR et al. Tree-in-bud pattern: frequency and significance on thin section CT. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 594–599
- 12 Matsuse T, Oka T, Kida K et al. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. *Chest* 1996; 110: 1289–1293
- 13 Giménez A, Bagué S. Unusual primary lung tumors: a radiologic-pathologic overview. *Radiographics* 2002; 22: 601–619
- 14 Collins J, Blankenbaker D, Stern EJ. CT patterns of bronchiolar disease: what is "tree-in-bud"? *Am J Roentgenol* 1998; 171: 365–370
- 15 Andersen P. Pathogenesis of lower respiratory tract infections due to Chlamydia, Mycoplasma, Legionella and viruses. *Thorax* 1998; 53: 302–307
- 16 Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1917–1928
- 17 Fujita J, Ohtsuki Y, Suemitsu I et al. Pathological and radiological changes in resected lung specimens in Mycobacterium avium intracellulare complex disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 535–540
- 18 Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 611–622
- 19 Iwata M, Colby TV, Kitaichi M. Diffuse panbronchiolitis: diagnosis and distinction from various pulmonary diseases with centrilobular interstitial foam cell accumulations. *Hum Pathol* 1994; 25: 357–363
- 20 Okada F, Ando Y, Yoshitake S et al. Clinical/pathologic correlations in 553 patients with primary centrilobular findings on high-resolution CT scan of the thorax. *Chest* 2007; 132: 1939–1948
- 21 Hidalgo A, Franquet T, Giménez A et al. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 2006; 16: 2463–2470
- 22 Goeckjan G. Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD). *Pneumologie* 2003; 57: 278–287
- 23 Beasley MB. Smoking-related Small airway disease – a review and update. *Adv Anat Pathol* 2010; 17: 270–276
- 24 Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 145–151

- 25 *Raaf S, Amchentsev A, Vlahos I* et al. Pictorial essay: multinodular disease: a high-resolution CT scan diagnostic algorithm. *Chest* 2006; 129: 805–815
- 26 *Patsios D, Roberts HC, Paul NS* et al. Pictorial review of the many faces of bronchioloalveolar cell carcinoma. *Br J Radiol* 2007; 80: 1015–1023
- 27 *Howling SJ*. Follicular bronchiolitis: thin section CT and histologic findings. *Radiology* 1999; 212: 637–642
- 28 *Estenne M, Hertz MI*. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 440–444
- 29 *Stewart S, Fishbein MC, Snell GI* et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 1229–1242
- 30 *Epler GR*. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, 25 years: a variety of causes, but what are the treatment options? *Expert Rev Respir Med* 5: 353–361
- 31 *Haidl P, Kroegel C, Kohlhäufel M* et al. Therapie der kleinen Atemwege: Grundlagen und Möglichkeiten. *Pneumologie* 2012: in Druck
- 32 *Friedlander AL, Albert RK*. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest* 2010; 138: 1202–1212