

Lungenparenchymerkrankungen

U. Costabel, U. Greinert, A. Günther, F. Grimminger, C. Lange, J. Lohmeyer, J. Müller-Quernheim, A. Prasse, E.W. Russi, W. Seeger, B. Temmesfeld-Wollbrück, H.D. Walmrath, P. Zabel

8.1 Lungenemphysem – 300

- 8.1.1 Definition – 300
- 8.1.2 Morphologische Varianten – 300
- 8.1.3 Pathogenese – 300
- 8.1.4 Diagnostik – 302
- 8.1.5 Therapie – 305
- 8.1.6 Chirurgische Verfahren – 306

8.2 Traumatische Lungenparenchymschädigungen – 310

- 8.2.1 Lungenkontusion – 310
- 8.2.2 Lungenparenchymverletzungen – 311
- 8.2.3 Posttraumatische Schocklunge – 312

8.3 Pneumonie und Abszess – 313

- 8.3.1 Pneumonie – 313
- 8.3.2 Besonderheiten einzelner Pneumonieformen – 327
- 8.3.3 Lungenabszess – 349

8.4 Mykobakteriosen – 351

- 8.4.1 Tuberkulose – 351
- 8.4.2 Nichttuberkulöse Mykobakterien – 366

8.5 Diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen – 373

- 8.5.1 Übersicht – 373
- 8.5.2 Idiopathische interstitielle Pneumonien – 377
- 8.5.3 Exogen-allergische Alveolitis – 384
- 8.5.4 Diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen infolge ärztlicher Maßnahmen – 389
- 8.5.5 Seltene diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen – 394

8.6 Lungenbeteiligung bei Systemerkrankungen – 402

- 8.6.1 Alveoläre Hämorrhagien und pulmonale Vaskulitiden – 402
- 8.6.2 Lungenbeteiligung bei Kollagenosen – 414
- 8.6.3 Speicherkrankheiten – 420
- 8.6.4 Neuroektodermale Krankheiten – 422
- 8.6.5 Entzündliche Darmerkrankungen mit pulmonaler Beteiligung – 422

8.7 Sarkoidose – 424

- 8.7.1 Klinisches Erscheinungsbild – 424
- 8.7.2 Definition – 424
- 8.7.3 Pathologie – 425
- 8.7.4 Pathogenese – 425
- 8.7.5 Diagnostik – 425
- 8.7.6 Verlaufsbeobachtung und Therapieindikation – 429
- 8.7.7 Therapie – 430
- 8.7.8 Prognose – 431

8.1 Lungenemphysem

E. W. Russi

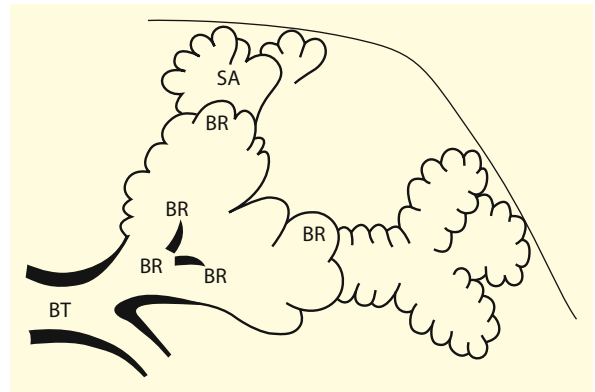
8.1.1 Definition

Das Lungenemphysem ist pathologisch-anatomisch definiert. Man versteht darunter eine irreversible abnorme Erweiterung der lufthaltigen Räume distal der Bronchioli terminales, die mit einer Destruktion der Alveolarepten einhergeht. Neben der chronischen Bronchitis und der Bronchiolitis ist das Lungenemphysem eine der morphologischen Komponenten der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit (COPD). Bei fortgeschrittenen Formen der COPD besteht mit Regelmäßigkeit ein erhebliches Lungenemphysem.

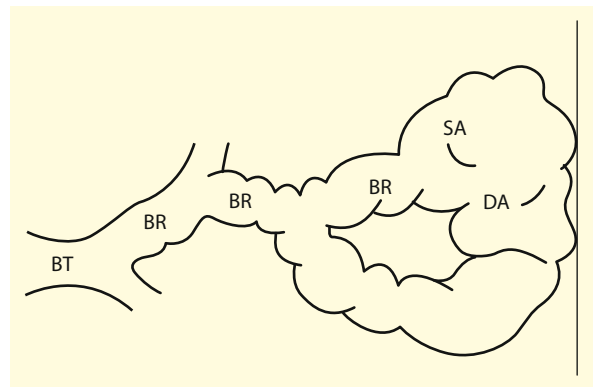
8.1.2 Morphologische Varianten

Falls die Erkrankung nicht sehr stark fortgeschritten ist, können folgende histopathologische Formen des Lungenemphysems unterschieden werden.

- **Proximal azinäres (zentrilobuläres) Emphysem:** Dieser Typ Emphysem geht von den Bronchioli respiratorii aus und bezieht weiter peripher gelegene Abschnitte des Azinus der Lunge mit ein (Abb. 8.1). Diese häufigste Form ist das typische Emphysem des Zigarettenrauchers. Es befällt vorzugsweise die apikal gelegenen Abschnitte der Lunge.
- **Panazinäres (panlobuläres, diffuses) Emphysem:** Bei diesem Typ Emphysem ist der Azinus bzw. der sekundäre Lobulus diffus befallen (Abb. 8.2). Diese Art wird typischerweise bei Patienten mit homozygotem $\alpha 1$ -Antitrypsinmangel beobachtet. Es werden vorzugsweise die basalen Lungenabschnitte betroffen.
- **Paraseptales Lungenemphysem:** Eine weitere Form des Emphysems ist das paraseptale oder distal azinäre Emphysem. Diese Variante des Emphysems ist vorzugsweise in der Nachbarschaft von interlobulären Septen und unterhalb der Pleura visceralis der apikalen Oberlappen lokalisiert.
- **Bullöses Lungenemphysem.** Sind größere Blasen im Rahmen eines generalisierten Lungenemphysems vorhanden spricht man von einem bullösen Lungenemphysem. Eine Bulla ist radiologisch definiert als ein scharf abgegrenzter, mindestens 1 cm durchmessender Hohlraum, der von einer Wand mit einer Dicke von weniger als 1 mm begrenzt ist. Große Bullae können benachbartes Lungengewebe komprimieren. Solche Bullae kommen selten auch ohne generalisiertes Emphysem vor (bullöse Erkrankung der Lunge).



■ **Abb. 8.1.** Zentrilobuläres Emphysem. Das Emphysem geht von den Bronchioli respiratorii (BR) aus; BT Bronchiolus terminalis, SA Sacculus alveolaris



■ **Abb. 8.2.** Panlobuläres Emphysem. Der Azinus ist mehr oder weniger gleichmäßig durch das Emphysem zerstört; BT Bronchiolus terminalis, BR Bronchiolus respiratorius, DA Ductus alveolaris, SA Sacculus alveolaris

Die Unterscheidung zwischen zentrilobulärem und panlobulärem Emphysem ist klinisch von untergeordneter Bedeutung. Die Morphologie des Lungenemphysems lässt sich am besten mittels hochauflösender Computertomographie beurteilen. Morphologische Aspekte spielen vor allem bei der Indikationsstellung für eine chirurgische Volumenreduktion eine wichtige Rolle.

8.1.3 Pathogenese

Nach heutigem Verständnis ist ein Ungleichgewicht zwischen Vorgängen, die das Lungengewebe schädigen (Elastasen, freie Sauerstoffradikale etc.) und Mechanismen, die das Lungengewebe vor diesen Einflüssen schützen (Antielastasen, Antioxidantien etc.) die Grundlage für die Entstehung eines Emphysems.

Nikotinabusus

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Lungenemphysems ist das Inhalieren von Zigarettenrauch. Weitere Risiken sind bestimmte Berufe (Landwirtschaft: organischer Feinstaub) und in Entwicklungsländern die Luftverschmutzung in Innenräumen.

Dringt Rauch in die Lungen ein, entsteht nicht nur eine Entzündung der Bronchien (chronische Bronchitis) und der kleinen Atemwege (Bronchiolitis), sondern es entwickelt sich auch eine Entzündung in den Alveolen (Alveolitis). Die im Zentrum stehende Zelle ist der neutrophile Granulozyt (neutrophile Alveolitis). Im Rahmen der Entzündungsvorgänge werden Sauerstoffradikale und proteolytische Enzyme frei. Die einzige bisher bekannte und klinisch relevante Störung dieser Balance ist der schwere $\alpha 1$ -Antitrypsinmangel.

Proteinaseinhibitormangel

Genetik und Biologie

$\alpha 1$ -Proteinaseinhibitor ($\alpha 1$ -Pi) auch $\alpha 1$ -Antitrypsin genannt, ist ein Serumprotein, das in der Leber synthetisiert wird und über die Blutzirkulation in die Lunge gelangt. $\alpha 1$ -Pi ist der Proteinaseinhibitor mit der höchsten Konzentration im menschlichen Plasma. Eine wichtige Funktion dieses Glykoproteins, das durch ein auf dem Chromosom 14 lokalisiertes Gen (14q 31-31.2) kodiert wird, ist die Hemmung der Neutrophilen-Elastase. Nach heutigem Verständnis besteht bei Patienten mit einem $\alpha 1$ -Pi-Mangel ein Ungleichgewicht zwischen der Neutrophilen-Elastase, die Elastin und andere Bestandteile des Bindegewebes zerstört, und Antielastasen, die davor schützen (Elastase-Antielastase-Hypothese).

Der $\alpha 1$ -Pi-Phänotyp wird durch die unabhängige Expression von 2 elterlichen Allelen bestimmt. $\alpha 1$ -Pi-Varianten entstehen durch Punktmutationen, die mit der Substitution einer einzigen von 394 Aminosäuren einhergehen. Bisher wurden über 100 verschiedene Allele entdeckt. Die häufigsten Phänotypen werden entsprechend ihrer elektrophoretischen Mobilität mit den Buchstaben A bis Z bezeichnet.

Bei 90% der Europäer wird das normale M-Allel gefunden. Der entsprechende Phänotyp ist MM. Mehr als 95% der Personen mit einem schweren $\alpha 1$ -Pi-Mangel sind homozygot für das Z-Allel (als Proteinaseinhibitor PiZZ bezeichnet). Seltener werden Phänotypen mit einem niedrigen Serumspiegel aufgrund eines Pi-SZ-Phänotyps oder gar Patienten mit einem 0-Allel (Pi00, PiZ0) beobachtet.

Als protektiver Schwellenspiegel wird ein $\alpha 1$ -Pi-Spiegel von 11 μM oder 80 mg/dl (35% des Normwerts) angenommen. In [Abb. 8.3](#) ist die Beziehung zwischen dem Proteinaseinhibitor-Phänotyp und der $\alpha 1$ -Pi-Konzentration im Serum dargestellt. Die Bestimmung

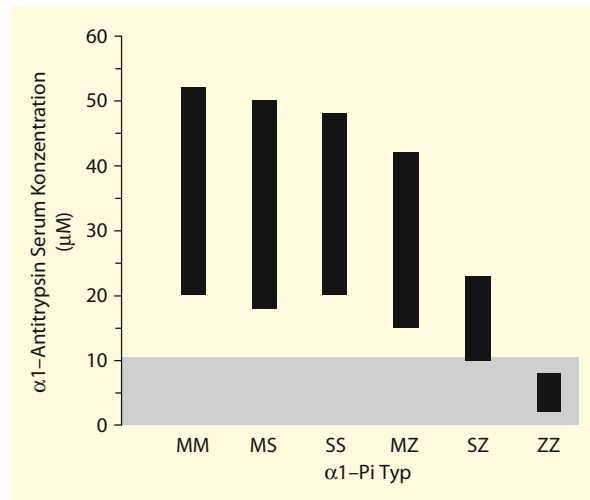


Abb. 8.3. Serumkonzentrationen verschiedener Phänotypen des $\alpha 1$ -Proteinaseinhibitors. 6 Phänotypen, die mögliche Kombinationen des normalen M-Allels, des leicht abnormen S-Allels und des deutlich abnormen Z-Allels darstellen. Die $\alpha 1$ -Antitrypsin-Konzentrationen im schraffierten Bereich liegen unter 11 μM und gehen mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenemphysem einher. Sie entsprechen in der Regel einem ZZ- oder SZ-Pi-Typ

des Phänotyps ist sinnvoll, wenn die Serumkonzentration um oder unter 11 μM liegt. Bei Verdacht auf einen $\alpha 1$ -Pi-Mangel wird deshalb zuerst $\alpha 1$ -Pi quantitativ im Serum bestimmt.

Die Serumweißelektrophorese ist zur Suche eines $\alpha 1$ -Pi-Mangels nicht geeignet, da sie zu wenig sensitiv ist. Liegt der $\alpha 1$ -Pi-Spiegel um oder unter 11 μM oder 80 mg/dl soll mittels isoelektrischer Fokussierung oder durch Genotypisierung in einem Labor, das die nötige Erfahrung besitzt, der $\alpha 1$ -Pi-Phänotyp bzw. -Genotyp bestimmt werden ([Abb. 8.4](#)).

Der ZZ-Phänotyp wird bei Individuen europäischer Abstammung mit einer Prävalenz von 1:1500 bis 1:4000 gefunden. Der $\alpha 1$ -Pi-Mangel ist damit eine der häufigsten genetischen Störungen. Patienten mit einem stark erniedrigten $\alpha 1$ -Pi-Serumspiegel, in der Regel aufgrund einer ZZ-Homozygotie, werden, falls sie Zigaretten rauchen, im Alter zwischen 30 und 40 Jahren aufgrund eines Lungenemphysems kurzatmig. Ein Nichtraucher mit derselben genetischen Störung kann aber durchaus mit nur wenig eingeschränkter Lungenfunktion mehr als 60 Jahre alt werden. Patienten mit heterozygotem $\alpha 1$ -Pi-Mangel vom Typ SZ haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko ein Lungenemphysem zu entwickeln, wenn sie rauchen.

Das bei $\alpha 1$ -Pi-Mangel auftretende Lungenemphysem ist häufig basal besonders ausgeprägt. In 5–10% werden zudem entzündlich bedingte Veränderungen der Bronchien, die ebenfalls vor allem in den Unterlappen lokalisiert sind, gefunden.

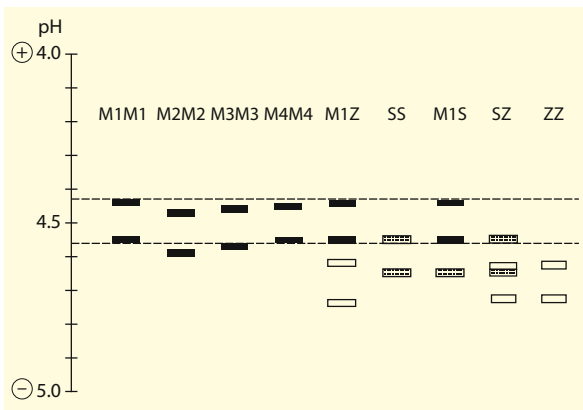


Abb. 8.4. Isoelektrische Fokussierung zur Bestimmung des α1-Proteinaseinhibitor-Phänotyps. Die Phänotypen werden auf einem Dünnschichtpolyamidgel entsprechend ihrem isoelektrischen Punkt aufgetrennt. α1-Antitrypsinvarianten wandern als 2 Hauptbanden. Die Migrationsunterschiede von α1-AT-Allelen sind das Resultat einer Aminosäuresubstitution, die die Ladung und damit den isoelektrischen Punkt ändert. Seren von heterozygoten Individuen mit MZ, MS und SZ bilden ein komplexeres Muster aufgrund des Beitrags der individuellen Allele entsprechend ihrem Phänotyp und ihrer Konzentration

Therapie

Ein Serumspiegel von 80 mg/dl (11 μM) wurde aus den oben genannten Überlegungen als Richtwert für die Substitutionstherapie bei α1-Pi-Mangel gewählt. In der 1987 publizierten Studie von Wewers und Mitarbeitern wurde im Rahmen von wöchentlichen Infusionen von aus Plasma gewonnenem α1-Pi gefunden, dass die Halbwertszeit im Serum rund 4,5 Tage beträgt, keine Antikörper gegen α1-Pi gebildet werden und sowohl im Serum als auch in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit eine wirksame Inhibitorkapazität gegenüber neutrophiler Elastase nachweisbar ist.

Die Ergebnisse dieser Studie bildeten die Grundlage für die Zulassung des gepoolten Plasmakonzentrats (Prolastin®, Talecris) zur Behandlung des schweren α1-Pi-Mangels durch die amerikanische Food and Drug Administration in den USA. Da α1-Pi-Konzentrat aus gepooltem Plasma gewonnen wird, gab es Befürchtungen hinsichtlich der Übertragung von Viren. Prolastin® wird mit 60 °C mindestens 10 h lang wärmebehandelt, um das Risiko einer Infektionsübertragung zu vermindern. Bisher wurden keine durch eine α1-Pi-Infusion verursachten Viruserkrankungen festgestellt.

Rekombinant hergestellter α1-Pi ist ein nichtglykosyliertes Protein von 45.000 kDa, das funktionell Aktivität gegenüber neutrophiler Elastase aufweist. Dieses nichtglykosylierte Produkt hat aber eine zu kurze Halbwertszeit und ist deshalb zur intravenösen Anwendung nicht geeignet. Da nur rund 2% des intravenös verabreichten α1-Pi die Lungen erreichen und der Rest im ganzen Körper

verteilt wird, wurde die inhalative Verabreichung sowohl von α1-Pi-Plasmakonzentraten als auch von gentechnisch hergestelltem α1-Pi untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass 12–15% des eingeatmeten α1-Pi-Aerosols die Lungen erreicht, gut vertragen wird und dass die in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit erreichten Konzentrationen über der zum Schutz erforderlichen Schwelle lagen.

Prognose

Die Frage, ob die aufwendige Substitution mit α1-Pi klinisch wirksam ist, bzw. das weitere Fortschreiten eines Emphysems verzögern kann, wäre streng wissenschaftlich nur mittels prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien, die genügend Patienten einschließen, zu beantworten. Eine solche Studie, die diesen Kriterien standhält, liegt aber nicht vor. Die heute in vielen Ländern geläufige Praxis der α1-Pi-Substitution stützt sich auf den Vergleich des Verlaufs von behandelten Patienten mit historischen Kontrollen.

In absehbarer Zeit wird eine prospektive, doppelblinde und randomisierte Studie abgeschlossen werden, die die Frage nach der Wirksamkeit hoffentlich definitiv klären wird. Zur Beurteilung wird der computertomographisch quantifizierte Verlauf des Schweregrads des Emphysems (CT-Morphometrie) verwendet, ein Parameter, der sensitiver als funktionelle Untersuchungen (z. B. FEV₁) die Progredienz der Erkrankung erfassen kann.

8.1.4 Diagnostik

Klinik

Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem leiden an Atemnot. Mit progredienter Erkrankung nimmt ihre Leistungstoleranz ab. Kurzatmigkeit tritt dann bereits bei leichter körperlicher Belastung wie Anziehen, Duschen etc. auf. Je nach Ausprägung der bronchitischen Komponente leiden die Patienten auch unter Husten und Auswurf. Typisch sind auch gehäufte Exazerbationen, die zusammen mit der durch Atemnot bedingten Einschränkung für die reduzierte Lebensqualität der Betroffenen verantwortlich sind.

Bei einem bestimmten Patienten können meist, gestützt auf klinische, funktionelle und radiologische Befunde die 3 wichtigsten Komponenten der Erkrankung – chronische Bronchitis, Bronchiolitis und Emphysem – anteilmäßig nicht zuverlässig abgeschätzt werden. Nur mittelschwere oder schwere Formen des Lungenemphysems lassen sich mit einiger Zuverlässigkeit aufgrund klinischer Befunde, einer Lungenfunktionsuntersuchung und anhand eines Thoraxröntgenbilds diagnostizieren. »Unverbindlicher« ist deshalb die Diagnose COPD, die sich einfach anhand der spirometrischen Kriterien einer nicht reversiblen Bronchialobstruktion stellen lässt.

8.1 · Lungenemphysem

Bei der klinischen Untersuchung findet sich ein hypersonorer Klopfeschall und tiefstehende, wenig verschiebliche Zwerchfellgrenzen. Das Atemgeräusch ist abgeschwächt, bei einer begleitenden Bronchitis wird Giemen und Pfeifen, bei Sekret in den Atemwegen Rasselgeräusche auskultiert. Beim fortgeschrittenen Lungenemphysem ist das Atemmuster pathologisch. Am fassförmig konfigurierten Thorax setzt bei der Inspiration die auxiliäre Atemmuskulatur an. Bei den häufig ausgesprochen mageren Patienten ist die Tonisierung des M. sternocleidomastoideus, des M. trapezius und allenfalls der M. scaleni gut sichtbar und kann auch palpirt werden.

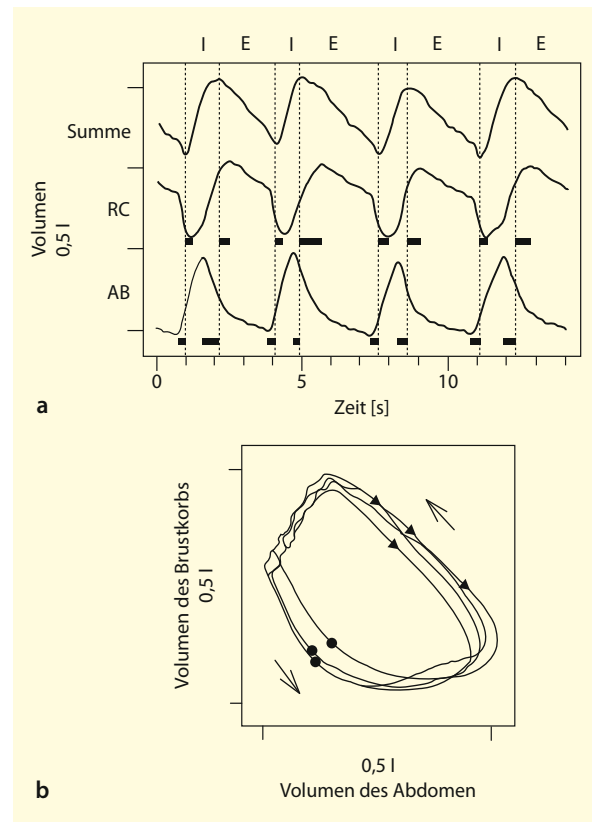
Aufgrund der Lungenüberblähung ist das Zwerchfell abgeflacht. Es kann seiner Funktion als wirksamstem inspiratorischem Muskel nicht mehr nachkommen. Die Kontraktion der Muskelfasern erzeugt entsprechend dem Gesetz nach LaPlace keinen transdiaphragmalen Druck mehr. Nach LaPlace ist der über einer kugelförmigen Wölbung entstehende Druck direkt proportional zur Spannung in der Kugelwand und indirekt proportional zum Durchmesser der Kugel. Bei flachem Zwerchfell ist der virtuelle Radius unendlich. Eine Kontraktion der Zwerchfellmuskulatur erzeugt daher keinen transdiaphragmalen Druck mehr.

Der mittels auxiliärer Muskulatur bei der Inspiration erzeugte intrathorakale Unterdruck lässt an der schlanken Thoraxwand die Einwärtsbewegung der Rippenzwischenräume sichtbar werden. Das Abdomen wölbt sich bei der Einatmung nicht wie normal nach außen, sondern wird in die untere Apertur des Thorax gesogen. Damit kommt es zu gegenläufigen Exkursionen von Thorax und Abdomen. Dieses Atemmuster bezeichnet man als »paradox« (■ Abb. 8.5). Die Ausatmung, ein bei normaler Lungenmechanik passiver Vorgang, wird durch sicht- und tastbare Kontraktion der auxiliären abdominalen Muskulatur unterstützt.

Man kann – bei fortgeschrittenen Formen der Erkrankung – 2 phänotypische Extremvarianten von Patienten mit COPD bzw. einem Lungenemphysem unterscheiden.

Pink Puffer (Typ A). Der normal bis häufig untergewichtige Patient klagt über ausgeprägte Dyspnoe und unproduktiven Reizhusten. Der Gasaustausch ist in Ruhe überraschend wenig oder gar nicht beeinträchtigt: das P_aO_2 ist nur leicht erniedrigt oder normal, das P_aCO_2 ist nicht erhöht. Das Hämoglobin ist normal und der Patient ist nicht zyanotisch. Der mittlere Druck im Lungenkreislauf ist normal oder höchstens leicht erhöht (■ Tab. 8.1). Unter körperlicher Belastung tritt aber eine Hypoxämie auf und die Drücke im kleinen Kreislauf steigen an (=latente pulmonale Hypertonie)

Blue Bloater (Typ B). Der Patient ist übergewichtig und klagt trotz schwerster bronchialer Obstruktion kaum über



■ **Abb. 8.5.** Atemmuster bei schwerem Lungenemphysem. **a** Atemexkursionen von Thorax (RC) und Abdomen (AB) mittels induktiver respiratorischer Plethysmographie aufgezeichnet. Das Atemhubvolumen ist als Summe bezeichnet; I Inspiration, E Expiration. Die Expiration ist im Vergleich zur Inspiration deutlich verlängert. Während einer beträchtlichen Fraktion des Atemzyklus bewegen sich entweder der Thorax (RC) oder das Abdomen (AB) im Vergleich zum Gesamtvolumen paradox (gegenläufige Exkursionen mit horizontalen Balken markiert). **b** Die Asynchronie der Atemexkursion wird durch Auftragen der thorakalen gegenüber den abdominalen Volumenänderungen veranschaulicht. Es entstehen offene Schleifen anstelle der Geraden, die bei perfekter Synchronisation die expiratorischen mit den endinspiratorischen Volumina verbinden würden. (Nach Bloch et al. 1997)

Atemnot. Er hustet häufig und produziert Sputum. Man findet in den arteriellen Blutgasen eine Hypoxämie und eine Hyperkapnie, d. h. eine respiratorische Globalinsuffizienz. Das Hämoglobin ist erhöht, d. h. es besteht eine sekundäre Polyglobulie. Damit fällt der nicht mit Sauerstoff beladene Anteil des zirkulierenden Hämoglobins ins Gewicht, womit eine zentrale Zyanose und damit eine blaue Verfärbung von Haut und Schleimhäuten sichtbar wird. Die Drücke in der Lungenzirkulation sind erhöht, es besteht eine pulmonale Hypertonie. Falls im Schlaf zusätzlich Obstruktionen der oberen Atemwege auftreten und/oder sich die alveoläre Hypoventilation verstärkt, klagt der Patient über eine vermehrte Neigung zum Einschlafen am Tag, vermehrte Müdigkeit, Antriebslosigkeit

Tab. 8.1. Mittelwerte der Lungenfunktions-, CO-Diffusions- und Blutgasanalyse sowie des pulmonalarteriellen Drucks bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem. (Nach Thurnheer et al. 1998)

	l	% Soll	mmHg
FEV ₁	0,80±0,05	27,7±1,75	
TLC	8,85±0,33	142,4±4,13	
RV/TLC	0,65±0,02		
D _l CO		45,2±3,48	
P _a O ₂			66,0±1,3
P _a CO ₂			38,2±1,58
O ₂ -Sättigung		93±0,5	
P _{pas}			31±1
P _{pa}			18±0
P _{pad}			11±1

21 Patienten (15 Männer, 6 Frauen, mittleres Alter: 62±1,9 (42–74) Jahre, alles frühere Raucher, 3 davon mit ZZ α 1-Pi-Mangel)

und Kopfschmerzen. Man spricht dann auch von einem sogenannten »Overlap-Syndrom«.

Sehr viele Patienten können nicht einem dieser beiden Phänotypen zugerechnet werden und gewisse Patienten weisen Aspekte beider Komponenten auf. Pink Puffer und Blue Bloater unterscheiden sich nach heutiger Auffassung nicht durch die ihrer Lungenerkrankung zugrunde liegende Pathologie (Typ A: reines Emphysem; Typ B: v. a. Bronchitis), sondern durch ihre Atemregulation. Der Blue Bloater hat sich an die Hyperkapnie gewöhnt: Ein weiteres Ansteigen des P_aCO₂ führt bei ihm nicht zu einer Steigerung der Ventilation. Die Atemregulation des Blue Bloater wird über den Sauerstoffpartialdruck des arteriellen Bluts reguliert.

Einem Blue Bloater darf deshalb nur unter engmaschiger Überwachung die Konzentration des Sauerstoffs in der eingeatmeten Luft erhöht werden, da sonst eine mit Bewusstseinsverlust einhergehende progrediente Hyperkapnie auftreten kann. Ein nicht abruptes Ansteigen des P_aCO₂ wird aber gut toleriert. Deswegen darf und muss die Hypoxämie auch beim Blue Bloater korrigiert werden. Einer langzeitlichen Sauerstofftherapie steht nichts im Wege.

Lungenfunktion

Das Lungenemphysem ist durch einen Elastizitätsverlust des Lungenparenchyms und durch eine Reduktion der Gasaustauschoberfläche charakterisiert. Daraus ergeben sich die folgenden, für ein Lungenemphysem typischen funktionellen Aspekte.

Die therapieresistente, irreversible Überblähung lässt sich anhand einer erhöhten totalen Lungenkapazität (TLC) und eines erhöhten Residualvolumens (RV) bzw. eines erhöhten RV/TLC-Quotienten diagnostizieren und quantifizieren. Die nicht mobilisierbaren Lungenvolumina werden zuverlässig mit dem Ganzkörperplethysmographen bestimmt. Mittels Messung durch Helium Verdünnung oder Stickstoffauswaschung werden diese Volumina unterschätzt. Die Überblähung nimmt typischerweise bei Steigerung der Ventilation zu (= dynamische Überblähung).

Die bronchiale Obstruktion manifestiert sich vor allem bei der Expiration, die Inspiration ist kaum behindert. Dies kann am besten mittels der Fluss-Volumen-Kurve dokumentiert werden. Die typische, extrem durchhängende Form der expiratorischen Flusskurve wird durch den begleitenden tracheobronchialen Kollaps begünstigt.

Als Ausdruck der verminderten Gasaustauschoberfläche ist die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid eingeschränkt. Aus diesem Grund kommt es bei körperlicher Belastung unter Steigerung des Herzminutenvolumens und damit verringerter Kontaktzeit der Erythrozyten mit der Gasaustauschoberfläche regelmäßig zu einem Absinken des Partialdrucks für Sauerstoff im arteriellen Blut.

Radiologie

Thoraxröntgenbild

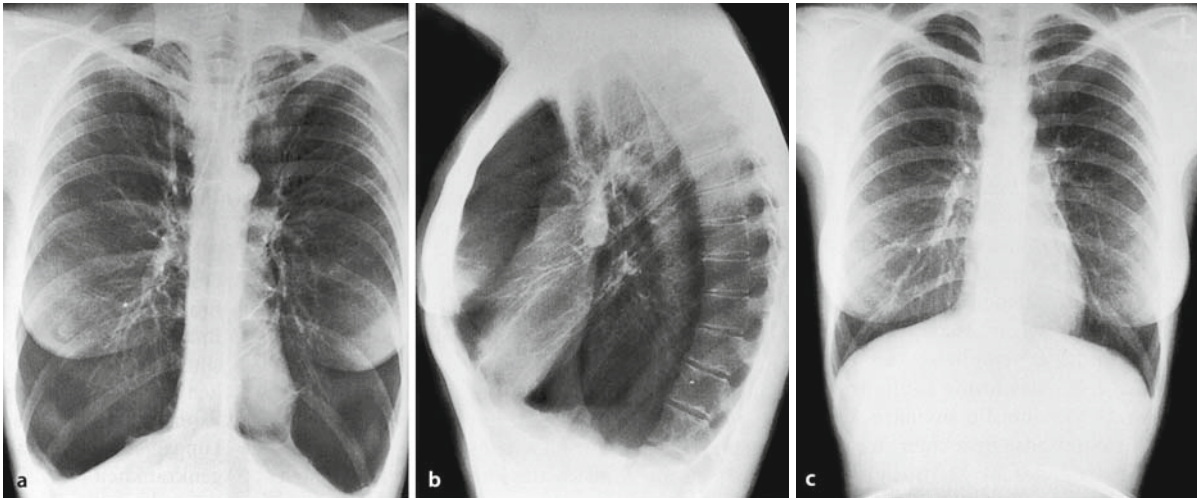
Als Hinweis für eine Lungenüberblähung findet man im Seitenbild ein abgeflachtes Zwerchfell und einen vergrößerten retrosternalen Raum (Abb. 8.6). Durch Rarefizierung der Lungengefäße erscheinen die Lungen vermehrt transparent. Typischerweise werden auch Bullae (Blasen mit einem Durchmesser von >1 cm, die von einer haardünnen Linie begrenzt sind) gefunden. Da selbst bei weit fortgeschrittenen Formen des Lungenemphysems beim häufigen Typ des Pink Puffers keine oder nur eine geringgradige pulmonale Hypertonie besteht, ist der Durchmesser der zentralen Lungenarterien in der Regel normal.

Schwere Formen von Lungenemphysem können mittels konventionellem Thoraxröntgenbild diagnostiziert werden, leichte Ausprägungen sind auf dem Röntgenbild nicht sichtbar. Mittelschwere Formen werden nur in etwas der Hälfte der Fälle radiologisch diagnostiziert.

Computertomogramm

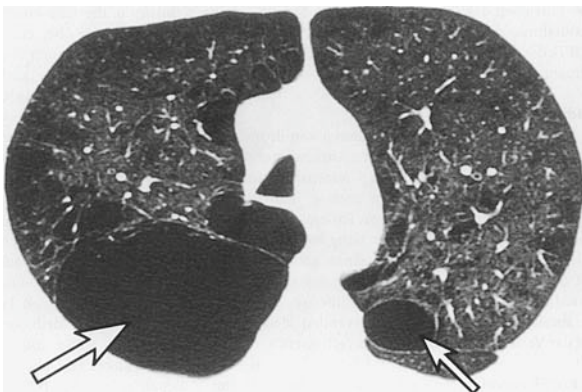
Die heute zuverlässigste Methode, ein Lungenemphysem zu diagnostizieren und seine Ausprägung und Verteilung zu studieren, ist die Computertomographie, insbesondere in hochauflösender Technik (Schnittdicke 1–2 mm; Abb. 8.7).

Man findet eine ausgezeichnete Korrelation zwischen radiologischer Quantifizierung des Emphysems und mor-



■ **Abb. 8.6a–c.** Thoraxröntgenbild einer 42-jährigen Raucherin mit homozygotem ZZ-Pi-Mangel und schwerem Lungenemphysem: FEV₁ 550 (22%), RV/TLC 0,64, TLC 7,5 l (170%), RV 4,8 l (335%), D_LCO 20%, fass-

förmig konfigurierter Thorax. **a** p.-a. **b** Seitlich; das Emphysem ist basal betont (fehlende Gefäßzeichnung), die Zwerchfelle sind nach unten gedrückt und abgeflacht. **c** Normales Röntgenbild im Alter von 21 Jahren



■ **Abb. 8.7.** Computertomogramm eines Lungenemphysems. Heterogenes Emphysem mit einer größeren und einer kleineren Bulla (Pfeile)

phometrischen Untersuchungen am resezierten Gewebe. Das Computertomogramm ist für die Diagnose eines Lungenemphysems bedeutend sensitiver und spezifischer als ein Thoraxröntgenbild. Das Computertomogramm kommt aber nur zur Anwendung, wenn aufgrund der Schwere der Erkrankung und des Leidensdrucks des Patienten eine chirurgische Intervention (Volumenreduktion) diskutiert wird oder um allenfalls begleitende Bronchiektasen und andere krankhafte Veränderungen (peripheres Bronchuskarzinom) zu diagnostizieren.

Perfusionsszintigramm der Lunge

Durch intravenöse Injektion von Makroalbuminpartikeln, an die radioaktives Technetium gekoppelt ist, lässt sich die Verteilung der Lungendurchblutung studieren. Beim ty-

pischen Emphysem des Rauchers sind entsprechend der Ausprägung des Emphysems die Oberlappen vermindert oder gar nicht mehr perfundiert (■ Abb. 8.8). Beim α 1-Pi-Mangel ist in der Regel die Perfusion beider Unterlappen herabgesetzt.

8.1.5 Therapie

Gelingt es dem Raucher, bei dem eine COPD besteht, seine Gewohnheit einzustellen, fällt seine Einsekundenkapazität, unabhängig davon, ob bereits ein gewisses Emphysem besteht, langsamer ab. Das Einstellen des Nikotinabusus ist bisher die einzige Maßnahme, die erwiesenermaßen den Verlauf einer COPD, die üblicherweise mit einem gewissen Emphysem einhergeht, günstig beeinflusst.

Medikamentöse Therapie

Bronchodilatoren. Das Inhalieren von Bronchodilatoren, z. B. eines langwirksamen Anticholinergikums (Tiotropium), eines langwirksamen Betaadrenergikums (Salmeterol, Formoterol) oder einer Kombination beider Substanzen kann die Atemnot bei Anstrengung günstig beeinflussen, obwohl sich die Werte der Lungenfunktion wenig oder gar nicht ändern. Dieser günstige Effekt erklärt sich hauptsächlich durch eine Reduktion der unter körperlicher Belastung zunehmenden dynamischen Überblähung. Es gibt keine Hinweise, dass durch Verabreichung von bronchodilatierenden Medikamenten der Verlauf und die Prognose des Lungenleidens verändert werden.

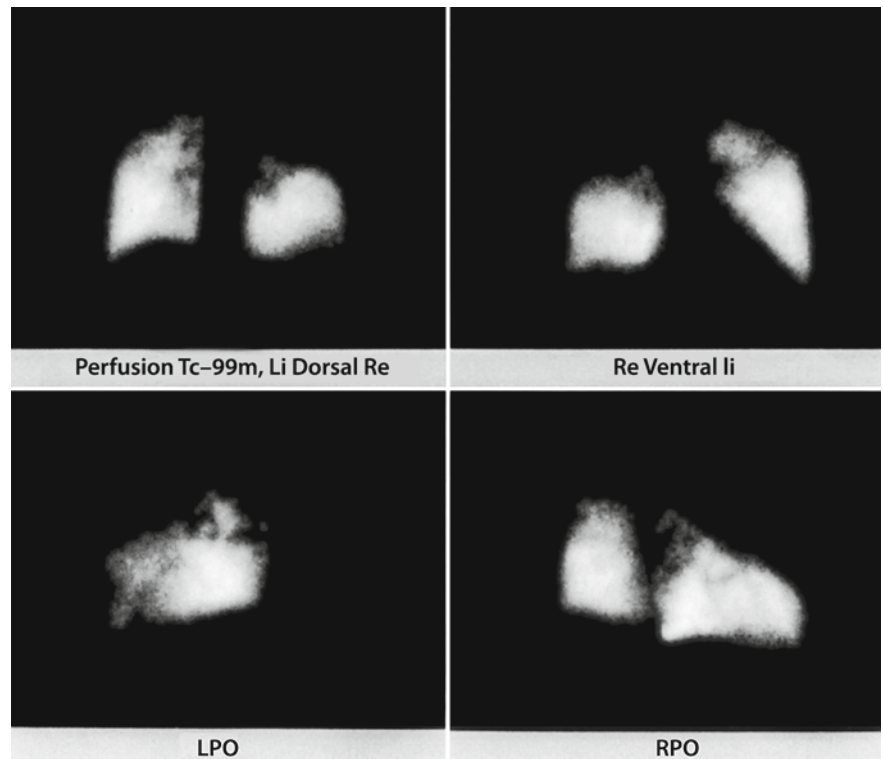


Abb. 8.8. Perfusionsszintigramm. Emphysem bei einem Raucher, das typischerweise die Oberlappen zerstört hat. Die intravenös gespritzten, mit Tc99^m markierten Partikel von Makroalbumin bleiben nur in den Kapillaren von Lungenabschnitten, die noch perfundiert werden, hängen (weiß); *Re* rechts, *Li* links, *LPO* Fechterposition, *RPO* Boxerposition

Kortikosteroide. Sie sind die wirkungsvollsten Entzündungshemmer, die heute im klinischen Einsatz stehen. Kortikosteroide haben keinen Einfluss auf das Lungenemphysem, können aber beim Patienten eine asthmatische Komponente günstig beeinflussen. Bei Patienten mit einer schweren COPD ($FEV_1 < 50\%$ des Sollwerts), bei denen es gehäuft zu Exazerbationen kommen, ist der Langzeiteinsatz eines Kortikosteroids in inhalierbarer Form (topisch; z. B. Budesonid, Fluticasone) gerechtfertigt.

Neue Medikamente. Es gibt experimentelle Hinweise, dass bei Ratten ein durch Elastase verursachtes Lungenemphysem durch Vitamin-A-Säure günstig beeinflusst werden kann. Klinische Studien bei Patienten laufen.

Sauerstoff. Das Atmen von Sauerstoff bzw. die Langzeitsauerstoffbehandlung ist die einzige Therapie, die erwiesenermaßen das Überleben von Patienten mit einer COPD günstig beeinflusst. Indikation und Durchführung dieser Behandlung siehe ► Kap. 7.2.

Rehabilitation

Der günstige Effekt einer strukturierten Rehabilitation ist erwiesen. Die Rehabilitation kann stationär oder ambulant durchgeführt werden und muss ein regelmäßiges körperliches Training umfassen, das anschließend vom Patienten selbst fortgesetzt wird. Obwohl sich dadurch die

Lungenfunktion nicht ändert, lässt sich die körperliche Belastbarkeit verbessern, das Ausmaß der Atemnot reduzieren und damit die Lebensqualität steigern.

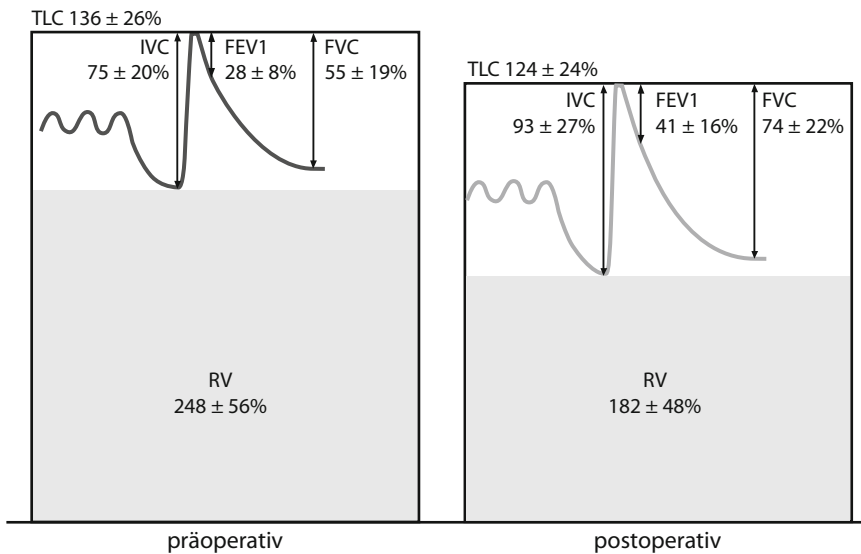
8.1.6 Chirurgische Verfahren

Die einzigen beiden Behandlungsmaßnahmen, die bei Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Lungenemphysem noch infrage kommen, sind die chirurgische Lungenvolumenreduktion und die Lungentransplantation.

Chirurgische Lungenvolumenreduktion

Seit rund 50 Jahren ist bekannt, dass bei Patienten mit schlechter Lungenfunktion, bei denen große, üblicherweise in den Oberlappen gelegene Bullae benachbartes Lungengewebe komprimieren, durch uni- oder nötigenfalls bilaterale chirurgische Resektion der Bullae die Atemnot verringert und die Lungenfunktion verbessert werden kann. Von dieser klassischen Bullachirurgie, die falls einseitig über eine Thorakotomie, falls beidseitig über eine mediane Sternotomie durchgeführt wird, können aber nur wenige Patienten profitieren, da dieser Typ Lungenemphysem mit Riesebullae selten angetroffen wird.

Die Beobachtung ist alt, dass sich im Laufe einer Entzündung, die mit einer Schrumpfung des Lungengewebes



■ **Abb. 8.9.** Verbesserung der Lungenfunktion (Durchschnittswerte u. Standardabweichung) nach 3 Monaten bei 200 Patienten nach bilateraler chirurgischer Volumenreduktion am Universitätsspital Zürich

einhergeht, die Funktion einer Emphysem-lunge bessern kann. Zudem wurde wiederholt beobachtet, dass bei Patienten mit Lungenemphysem, bei denen wegen eines Bronchuskarzinoms ein Lungenlappen reseziert wurde, die postoperative Funktion der Lunge weniger schlecht war, als aufgrund von präoperativen Berechnungen erwartet wurde.

Die Ruhigstellung einer tuberkulös geschädigten Lunge war bis zur Einführung von wirksamen Medikamenten ein verbreitetes Therapiekonzept (Pneumothorax, Thorakoplastik). Eine weitere Methode bestand im Anlegen eines Pneumoperitoneums. Es zeigte sich, dass Patienten, bei denen neben der Tuberkulose ein Emphysem vorlag, nach Anlegen eines Pneumoperitoneums weniger Atemnot verspürten. Die Effekte dieses Eingriffs wurden spirometrisch dokumentiert und schon damals wurde vermutet, dass die Verbesserung der Lungenfunktion durch eine bessere Funktion des Zwerchfells zustande kommt.

Basierend auf diesen Überlegungen begann der Amerikaner Brantigan vor 50 Jahren bei Patienten, die unter einem Emphysem litten, Resektionen durchzuführen. Bei einem großen Teil seiner Patienten beobachtete er nach diesem Eingriff eine Verringerung der Atemnot. Eine relativ hohe perioperative Letalität von rund 15% und eine schlechte funktionelle Dokumentation der Ergebnisse ließen aber diese Operation rasch in Verruf und Vergessenheit geraten.

Große Fortschritte in der Anästhesie und der Operationstechnik motivierten J. Cooper, einen Pionier der Lungentransplantation, das Konzept der Volumenreduktion wieder aufzugreifen und weiter zu entwickeln. Mit diesem Verfahren – chirurgische Lungenvolumenreduktion genannt – kann durch Resektion des am stärksten emphysematös veränderten Lungengewebes ohne weitere

Beeinträchtigung des Gasaustauschs die atemmechanisch ungünstige Überblähung der Lunge reduziert werden. Das Zwerchfell, der wichtigste inspiratorische Atemmuskel, kann sich am Ende der Expiration wieder weiter in den Brustkasten vorwölben und sich anschließend bei größerer Vorspannung besser kontrahieren und damit mehr Kraft erzeugen. Zudem kommt es zu einer Verbesserung der elastischen Retraktion der Lunge, die über eine bessere Ausspannung der nicht durch Knorpel gestützten Atemwege die expiratorische Behinderung des Atemflusses vermindert.

Die chirurgische Volumenreduktion kann über eine mediane Sternotomie, eine Thorakotomie oder mittels videoassistierter Thorakoskopie (»video assisted thoracoscopic surgery«, VATS), uni- oder bilateral durchgeführt werden. Die Lunge wird mittels Klammernähten (»stapler«) abgesetzt. Die funktionellen Resultate sind in geübten Händen bei sorgfältig ausgewählten Patienten hervorragend.

Neben einer eindrucklichen Besserung der Dyspnoe findet man nach der chirurgischen Volumenreduktion eine Zunahme der Einsekundenkapazität, eine Abnahme der Lungenüberblähung (Verringerung des Quotienten zwischen Residualvolumen und totaler Lungenkapazität, Zunahme der Vitalkapazität; ■ Abb. 8.9) und eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Diese kommt größtenteils durch eine Erhöhung der maximalen erreichbaren Ventilation zustande. Der Patient kann unter Belastung bei gleicher Atemfrequenz wieder tiefer durchatmen, da die dynamische Überblähung weniger ausgeprägt ist.

Physiologische Untersuchungen an Patienten, die operiert wurden, belegen eine Zunahme der elastischen Retraktion der Lunge, eine Verbesserung des maximalen inspiratorischen Drucks des Zwerchfells und eine bessere

Synchronisation der Atemexkursionen des Thorax und des Abdomens.

Die positiven Ergebnisse verschiedener prospektiv angelegter Beobachtungsstudien wurden durch eine große randomisierte Studie in den USA, dem »National Emphysema Treatment Trial« (NETT), bestätigt. 1218 Patienten wurden entweder chirurgisch behandelt oder unter konservativer Therapie beobachtet. Es profitierten vor allem Patienten mit einem heterogenen, in den Oberlappen lokalisierten Lungenemphysem und einer stark eingeschränkten Leistungsfähigkeit. Zu Beginn der Studie wurde eine unakzeptabel hohe, nämlich 16%ige perioperative Letalität bei Patienten, die an einem weit fortgeschritten Emphysem (»vanishing lung«) litten, beobachtet. In diese Gruppe gehören Personen mit einem Einsekundenvolumen von <20% des Sollwerts und einem völlig homogenen Lungenemphysem und/oder einer Diffusionskapazität von <20% des Sollwerts.

Es liegt auf der Hand, dass es sich bei der chirurgischen Volumenreduktion um einen palliativen Eingriff handelt und sich nach einer initialen Verbesserung allmählich wieder ein Funktionsverlust einstellt. Viele Patienten profitieren über mehr als 5 Jahre von einer Verbesserung der Atemnot und der günstige Effekt auf die Lungenfunktion lässt sich auch nach Jahren objektivieren. Wir haben zudem Hinweise, dass dieser Eingriff auch einen günstigen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat.

Die Operation kommt auch bei Patienten infrage, die älter als 65 Jahre sind und deshalb nach den heutigen

Richtlinien nicht mehr für eine Lungentransplantation qualifizieren. Bei jüngeren Patienten kann mit diesem Eingriff der Zeitpunkt für eine Lungentransplantation herausgeschoben werden (»bridging procedure«). Ein- und Ausschlusskriterien für eine chirurgische Lungenvolumenreduktion sind in **Tab. 8.2** zusammengefasst.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Methoden entwickelt mit der Absicht, das Volumen überblähter Lungenabschnitte ohne chirurgischen Eingriff zu reduzieren. Bei diesen Verfahren, die man als bronchoskopische Volumenreduktion bezeichnet, werden über ein Bronchoskop Einwegventile in Subsegmentbronchien eingeführt mit dem Ziel, diese Bezirke zu entblähen. Bei einem anderen Verfahren werden überblähte Bezirke, die aus der kollateralen Ventilation ausgeschaltet sind, durch Stents über ausgestanzte Verbindungen in die großen Atemwege entlastet. Diese Verfahren werden erstaunlich nebenwirkungsarm toleriert. Das Ausmaß der funktionellen Verbesserung ist bescheiden und Langzeitresultate mit diesen Verfahren wurden noch nicht publiziert.

Lungentransplantation

Das Lungenemphysem stellt heute weltweit die häufigste Indikation für eine bilaterale oder unilaterale Lungentransplantation dar. Eine Transplantation wird bei unter 65-jährigen Patienten dann in Betracht gezogen, wenn nach chirurgischer Volumenreduktion wieder eine die Lebensqualität stark einschränkende Funktionsverschlech-

Tab. 8.2. Ein- und Ausschlusskriterien für eine chirurgische Lungenvolumenreduktion

	Einschluss	Ausschluss
Funktion	<ul style="list-style-type: none"> - $FEV_1 < 35\%$ Soll - $TLC > 125\%$ Soll - $RV/TLC > 0,6$ - 12-Minuten-Gehstrecke <600 m - $VO_2max < 12$ ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> - $P_aCO_2 > 55$ mmHg - $P_{pa} > 35$ mmHg - $D_LCO_{SB} < 20\%$ Soll
Morphologie	<ul style="list-style-type: none"> - Emphysem mit flachem Zwerchfell im Röntgenbild - Emphysem im HR-CT: heterogen > homogen 	<ul style="list-style-type: none"> - Bronchiektasen - »vanishing lung«
Person	<ul style="list-style-type: none"> - Alter <75 Jahre - gute Compliance - hoher Leidensdruck - Nikot-inabstinenz >6 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> - Untergewicht: $BMI < 18$ kg/m² - Übergewicht: $BMI > 30$ kg/m² - emotionale Instabilität - Alkohol-, Drogenabusus
Extrapulmonale Erkrankungen		<ul style="list-style-type: none"> - Koronare Herzkrankheit - Herzinsuffizienz - Nieren-, Herzerkrankung - Osteoporose mit Komplikationen - Lebenserwartung aufgrund eines Malignoms <2 Jahre

FEV_1 , Einsekundenkapazität (% Soll), TLC totale Lungenkapazität, RV Residualvolumen, P_aCO_2 arterieller Kohlendioxidpartialdruck, P_{pa} pulmonaler Mitteldruck, D_LCO_{SB} Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (»single breath«), VO_2max maximale Sauerstoffaufnahme bei Ergometrie; $HR-CT$ hochauflösendes Computertomogramm, »vanishing lung« praktisch kein Lungengewebe mehr vorhanden, BMI »body mass index« (Körpergewicht/Körperlänge²)

terung eingetreten ist oder wenn bei einem weit fortgeschrittenen Emphysem zu wenig Gewebe für eine Resektion vorhanden ist («vanishing lung»).

Der Zeitpunkt für eine Lungentransplantation ist dann gekommen, wenn aufgrund einer stark eingeschränkten Funktion die Lebensqualität nach Ausschöpfung sämtlicher konservativer Therapiemaßnahmen schlecht bleibt.

Der funktionelle Zuwachs ist nach beidseitiger Transplantation größer als nach unilateraler Transplantation. Dieses Verfahren wird deshalb bei jüngeren Patienten bevorzugt. Wider Erwarten kommt es nach einer einseitigen Lungentransplantation selten zu einer funktionell relevanten Verschiebung der verbliebenen Emphysem-lunge zur Gegenseite. Vor allem nach einer beidseitigen Lungentransplantation wird verglichen mit der Volumenreduktion ein bedeutend größerer Funktionszuwachs erreicht.

Zur Verhinderung der Abstoßung muss der Patient lebenslanglich immunsuppressive Medikamente einnehmen und benötigt eine intensive ärztliche Nachbetreuung. Trotzdem kann eine chronische, sich als obliterative Bronchiolitis manifestierende Abstoßung in vielen Fällen nicht verhindert werden. Die Bronchiolitis führt zu einer obstruktiven Ventilationsstörung, die ab einem gewissen Ausmass die körperliche Belastbarkeit der Betroffenen wieder einschränkt.

Die Transplantation verbessert vor allem die Lebensqualität. Da Patienten selbst mit weit fortgeschrittener COPD noch viele Jahre überleben können, tritt der potenziell lebensverlängernde Effekt der Transplantation in den Hintergrund.

Fortgeschrittene Fälle mit COPD und Emphysem sind weltweit die häufigste Indikation für eine Transplantation der Lunge. Dies ist aufgrund der Häufigkeit dieser Erkrankung nicht erstaunlich. An erfahrenen Zentren beträgt heute das 5-Jahres-Überleben bis 70%.

Literatur

Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP (2002) Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 166:675–679

Biernacki W, Gould GA, Whyte K, Flenley DC (1989) Pulmonary hemodynamics, gas exchange, and the severity of emphysema as assessed by quantitative ct scan in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 139:1509–1515

Bloch KE, Li Y, Zhang J, Bingisser R, Kaplan V, Russi EW (1997) Effect of surgical lung volume reduction on breathing patterns in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 156:553–560

Brantigan OC, Mueller EA, Kress MB (1957) A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Surgeon* 23:789–804

Carrell RW, Lomas DA (2002) Mechanisms of disease: alpha1-antitrypsin deficiency – a model for conformational diseases. *New Engl J Med* 346:45–53

Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ et al. (2002) Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg* 74:1663–1666

Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN et al. (1995) Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:106–119

Cooper JD, Patterson GA, Trulock EP, Washington University Lung Transplant Group (1994) Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:460–471

Gaensler EA, Carter MG (1950) Ventilation measurements in pulmonary emphysema treated with pneumoperitoneum. *J Lab & Clin Med* 35:945–959

GOLD (2006) Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD guidelines). November 2006; <http://www.goldcopd.com/>

Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH (1994) Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 344,19:1394–1397

Imfeld St, Bloch KE, Weder W, Russi EW. (2006) The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest* 129:873–878

Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA (2006) Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT – comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 238:1036–1093

Massaro GD, Massaro D (1997) Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nature Medicine* 3:675–677

Maxfield RA (2004) New and emerging minimally invasive techniques for lung volume reduction. *Chest* 125:777–783

National Emphysema Treatment Trial Research Group (2001) Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 345:1075–1083

National Emphysema Treatment Trial Research Group (2003) A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 348:2059–2073

O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA (2001) Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164:770–777

Russi EW, Stammberger U, Weder W (1997) Lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 19:208–218

Sciruba FC, Rogers RM, Keenan RJ et al. (1996) Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 334:1095–1099

Teschler H, Stamatis G, El-Raouf Farhat AA, Meyer FJ, Costabel U, Konietzko N (1996) Effect of surgical lung volume reduction on respiratory muscle function in pulmonary emphysema. *Eur Respir J* 9:1779–1784

Thurnheer R, Bingisser R, Stammberger U, Muntwyler J, Zollinger A, Bloch KE, Weder W, Russi EW (1998) Effect of lung volume reduction surgery on pulmonary hemodynamics in severe pulmonary emphysema. *Eur J Cardiothorac Surg* 13:253–258

Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI (2006) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-third official adult lung and heart–lung transplantation report 2006. *J Heart Lung Transplant* 25:880–892

Tutic M, Lardinois, Imfeld S, Korom S, Boehler A, Speich R, Bloch KE, Russi EW, Weder W (2006) Lung volume reduction surgery as an alternative or bridging procedure to lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 82:208–213

Weder W, Thurnheer R, Stammberger U, Bürge M, Russi EW, Bloch KE (1997) Radiological emphysema morphology is associated with outcome after surgical lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 64:313–320

Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT and Crystal RG (1987) Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 316:1055–1062

8.2 Traumatische Lungenparenchymschädigungen

B. Temmesfeld-Wollbrück

8.2.1 Lungenkontusion

Bei der Lungenkontusion kommt es zur pulmonalen Parenchymverletzung mit umschriebenem intrapulmonalem Hämatom, regional begrenzter interstitieller Ödembildung und nachfolgend zur inflammatorischen Reaktion. In den Kontusionsherden kommt es zum Alveolarkollaps und zur Konsolidierung des Lungengewebes. Daraus kann eine respiratorische Insuffizienz resultieren. Als häufigste Ursache ist das stumpfe Thoraxtrauma (Autounfälle und Stürze, in Kriegszeiten Explosionen und Schussverletzungen) anzusehen.

Umgekehrt kann davon ausgegangen werden, dass bei 34% der Patienten mit stumpfem Thoraxtrauma eine Lungenkontusion besteht. Bei Rippenserienfraktur (≥ 4 Rippen, meist 4.–10. Rippe), instabilem Thorax oder Scapulafraktur liegt die Inzidenz deutlich höher ($>50\%$). Patienten mit Polytrauma haben in 17% der Fälle eine Lungenkontusion. Beim Explosionstrauma sowie bei Kindern und jungen Menschen können trotz Lungenkontusion Thoraxwandverletzungen fehlen.

Diagnostik

Erste Hinweise für das mögliche Vorliegen einer Lungenkontusion ergeben sich aus dem Unfallmechanismus und der körperlichen Untersuchung (Dyspnoe, Hämoptysen, Tachypnoe, Husten, Thoraxschmerzen). Bei den Laborwerten ist insbesondere auf die Entwicklung einer Hypoxämie und Hyperkapnie zu achten. Die Diagnose gründet sich auf diffuse oder fokale Parenchymverdichtungen, die nach 4–6 h im Röntgenthorax nachweisbar werden, aber auch noch mit einer Verzögerung von bis zu 48 h nach dem initialen Ereignis zur Darstellung kommen können. Sie weisen keine segmentale oder lobäre Begrenzung auf.

Differenzialdiagnostisch muss eine Aspiration ausgeschlossen werden, deren radiologische Präsentation ganz ähnlich sein kann. Während sich ödembedingte Verdichtungen rasch zurückbilden können, benötigen Verdichtungen im Zusammenhang mit parenchymalen Einblutungen hierfür deutlich länger.

Die Computertomographie bietet sich als Alternative zur konventionellen Röntgentechnik an. Hiermit können Kontusionsherde mit größerer Sensitivität unmittelbar nach dem Trauma nachgewiesen werden, bevor sie auf der konventionellen Lungenaufnahme zur Darstellung kommen. Zusätzlich verfügt die Computertomographie über eine höhere Sensitivität beim Nachweis von Pneumo- bzw. Hämatothorax und Verletzungen der

Aorta. In in 20–33% der Fälle mit Thoraxtrauma führt sie zu Änderungen im klinischen Management.

Im Vergleich zum Thorax-CT ist die konventionelle Röntgentechnik beim Nachweis knöcherner Thoraxverletzungen dem CT überlegen, das wahre Ausmaß der Kontusion wird jedoch hierbei häufig unterschätzt. Durch die genaue Ermittlung des Kontusionsumfangs ist das CT weiterhin hilfreich bei der Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass der Patient im weiteren Verlauf beatmungspflichtig wird. Während alle Patienten mit einem Umfang der Kontusionen $>30\%$ des Lungenvolumens beatmungspflichtig werden, ist das bei einem Umfang von $<20\%$ nur selten der Fall.

Das Ausmaß der sinnvollen radiologischen Diagnostik muss sich letztlich an der vermuteten Verletzungsschwere und dem klinischen Bild orientieren. Bei Patienten mit geringem Trauma ohne thorakale Symptomatik ist die Mehrzahl der Veränderungen, die nur im CT nachweisbar sind, ohne signifikante klinische Bedeutung. Sie machen keine invasive Therapie erforderlich, sodass die konventionelle Röntgenaufnahme in der Mehrzahl dieser Fälle eine ausreichende Diagnostik darstellt.

In der weiteren Diagnostik ist besonders bei schweren Fällen an den rechtzeitigen Beginn des mikrobiologischen Monitorings des Bronchialsekrets zu denken, da es im weiteren Verlauf häufig zu infektiösen Komplikationen kommt.

Komplikationen und Verlauf

Die Komplikationsrate nach Lungenkontusion ist der Schwere der pulmonalen Traumatisierung proportional, sofern nicht andere schwere, intra- oder extrathorakale Verletzungen klinisch im Vordergrund stehen. Auch das Alter, Vorerkrankungen und die Qualität der Erstversorgung beeinflussen die Komplikationsrate nach Lungenkontusion.

In unkomplizierten Fällen beginnen sich die klinischen und radiologischen Zeichen der Lungenkontusion nach 48–72 h zurückzubilden, ein Vorgang, der nach 7–10 Tagen weitgehend abgeschlossen ist. Zur Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz mit Beatmungspflichtigkeit kommt es in ca. 25% der Fälle. Dem liegt pathophysiologisch ein Ventilations-Perfusions-Mismatch mit intrapulmonalem Shuntfluss und eine Schrankenstörung zugrunde.

Ein Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) entwickelt sich bei 5–20% der Patienten. Das ARDS-Risiko ist in den ersten 24 h am größten und nimmt nach 72 h deutlich ab. Die häufigste Komplikation ist jedoch die Pneumonie, die bei bis zu 50% der Betroffenen auftritt. Hiervon sind im besonderen Maß, jedoch keineswegs ausschließlich, beatmungspflichtige Patienten betroffen.

Die Mortalität von Patienten mit isolierter Lungenkontusion liegt bei 5–10%. Sie steigt an, wenn extrathorakale Verletzungen hinzukommen und kann dann bis 40% be-

tragen. Auch das Vorliegen von instabilem Thorax und/oder Beatmungspflichtigkeit führt zu einem signifikanten Mortalitätsanstieg. Viele Patienten, die die akute Phase überstanden haben, entwickeln langfristig gesehen lungenfunktionelle Defizite. Nachuntersuchungen zeigten bei 75% der Patienten mit fibrösen Veränderungen dauerhafte Einschränkungen der funktionellen Residualkapazität (FRC).

Therapie

Die Evaluation eines optimalen Therapieregimes nach Lungenkontusion ist schwierig, da viele Patienten zusätzliche thorakale und extrathorakale Verletzungen aufweisen. Die Therapie ist im Wesentlichen supportiv. Pharmakologische Therapiestrategien befinden sich noch in der tierexperimentellen Erprobung.

Initial besteht die Notwendigkeit, zusätzliche Verletzungen und einen drainagewürdigen Pneumothorax und/oder Hämatothorax auszuschließen. Thoraxtrauma und Lungenkontusion sollten der chirurgischen Stabilisierung größerer Frakturen nicht im Wege stehen. Alle Patienten mit stumpfem Thoraxtrauma und Lungenkontusion müssen in den ersten Stunden regelmäßig überwacht werden. Blutgasanalysen oder eine Überwachung mittels Pulsoxymeter sind erforderlich, um die Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz frühzeitig zu erkennen. Die Anfertigung einer erneuten Lungenaufnahme nach 6–24 h ist sinnvoll.

Eine prophylaktische Intubation und Beatmung von Patienten mit Lungenkontusion ist nicht angezeigt. Sofern nicht aufgrund der Bewusstseinslage oder des Verletzungsumfangs ohnehin erforderlich, werden nur Patienten mit respiratorischer Insuffizienz intubiert und lungenprotektiv beatmet. Etablierte Strategien zur optimalen Einstellung der Beatmungsparameter existieren nicht. Das betrifft besonders auch die Höhe des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP). Zu Verbesserung der Oxygenierung kann eine zusätzliche Lagerungstherapie beitragen. Eine NO-Beatmung kann in Fällen von relevantem Ventilations-Perfusions-Mismatch die Oxygenierung verbessern. Selten ist eine seitengetrennte Beatmung, eine Hochfrequenzbeatmung oder eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) erforderlich.

Die Mehrzahl der Patienten mit Lungenkontusion, die keine weiteren gravierenden Verletzungen aufweisen, kann konservativ mit Schmerztherapie und intensiver Physiotherapie behandelt werden. Eine gute Bronchialtoilette ist besonders wichtig. Bei Patienten, die auch unter maximaler Therapie ihr Bronchialsekret nicht ausreichend mobilisieren können, sollte ggf. eine Bronchoskopie durchgeführt werden.

Die Effektivität der Physiotherapie wird wesentlich durch eine erfolgreiche medikamentöse Schmerzbehandlung mitbestimmt. Ergänzend kann eine Interkos-

talblockade oder Epiduralanästhesie in Betracht gezogen werden. Die konsequente konservative Therapie bei schwerem Thoraxtrauma mit Lungenkontusion hat in den letzten Jahren zur deutlichen Verminderung der Beatmungspflichtigkeit (von 100 auf 23%) und zur Verbesserung der Überlebensrate (von 60 auf 93,5%) geführt.

Sofern kein Schockzustand vorliegt, ist in Anbetracht der pulmonalen Schrankenstörung eine sparsame Volumentherapie angebracht. Andererseits muss aber auch eine Exsikkose vermieden werden, da es hierunter zu einer Eindickung des Bronchialsekrets mit erschwelter Mobilisierbarkeit sowie zum Abfall des Herzzeitvolumens kommen kann. Beim polytraumatisierten Patient ist zur Steuerung der Volumentherapie unter Umständen ein Pulmonalkatheter zu Kontrolle des linksventrikulären Füllungsdrucks sinnvoll.

Eine prophylaktische antibiotische Abdeckung sollte nur im Fall eines chirurgischen Eingriffs oder bei Einlage von Drainagen durchgeführt werden. Ein regelmäßiges mikrobiologisches Monitoring ist erforderlich. Beim Nachweis signifikanter Infektionszeichen wird eine Antibiotikatherapie nach Antibiogramm eingesetzt. Glukokortikoide haben keinen gesicherten Nutzen.

Literatur

- Allen GS, Coates NE (1996) Pulmonary contusion: a collective review. *Am Surg* 62:895–900
- Cohn SM (1997) Pulmonary contusion: review of the clinical entity. *J Trauma* 42:973–78.
- Klein Y, Cohn SM, Proctor KG (2002) Lung contusion: pathophysiology and management. *Curr Opin Anaesthesiol* 15:65–68

8.2.2 Lungenparenchymverletzungen

Etwa ein Drittel aller Patienten, die in unfallchirurgische Abteilungen eingeliefert werden, weisen Verletzungen des Thorax bzw. intrathorakaler Strukturen auf (■ Tab.8.3). Bei einem hohen Prozentsatz besteht auch eine direkte Verletzung des Lungenparenchyms. Diese entstehen durch penetrierende Thoraxverletzungen, unter Umständen mit Eindringen von Fremdmaterial in das Lungengewebe. Bei geschlossenen Thoraxverletzungen kann das Lungenparenchym durch Knochenfragmente verletzt werden. Auch ein Einreißen von Lungenparenchym im Bereich strangförmiger Adhäsionen ist möglich.

Die häufigsten Folgen einer Lungenparenchymverletzung sind der (Spannungs-)Pneumothorax und Blutungen in die Atemwege, in das Lungenparenchym und/oder in den Pleuraraum. Gegebenenfalls entsteht ein Hämatothorax. Selten kommen intrapulmonale Hämatoembolien vor. Besonders schwerwiegend sind Verletzungen im Bereich der Lungenwurzel mit Bronchusein- oder -abriss und Verletzungen großer intra-

Tab. 8.3. Das »tödliche Dutzend«: Diagnostik und Therapie im Rahmen der unmittelbaren Erstversorgung bzw. der Weiterversorgung

Unmittelbare Erstversorgung	Akute Weiterversorgung
<ul style="list-style-type: none"> – Atemwegsverschluss – Spannungspneumothorax – Massiver Hämatothorax – Perikardtamponade – Offene Thoraxverletzung – Instabiler Thorax 	<ul style="list-style-type: none"> – Aortenruptur – Trachea- bzw. Bronchus-ein- oder -abriss – Herzkontusion – Zwerchfellruptur – Ösophagusruptur – Lungenkontusion

thorakaler Gefäße. Nach Bronchuseinrissen können sich selten systemische Luftembolien und im Verlauf traumatische Lungenzysten entwickeln.

Bei Lungenparenchymverletzungen ist immer auch an das gleichzeitige Vorliegen von Verletzungen anderer thorakaler Organe zu denken. Insbesondere eine Contusio cordis und Intima- bzw. Wandverletzungen der Aorta können entstehen. Im Zusammenhang mit Autounfällen und Schussverletzungen kommen ausgeprägte Zerreißen des Lungenparenchyms unter Umständen mit einem Volvulus oder einer Torsion von Lungenabschnitten vor. Hier bestehen häufig gleichzeitig schwere Thoraxwandverletzungen mit offenem Pneumothorax.

In leichten Fällen heilen Lungenparenchymverletzungen mehrheitlich nach der Einlage einer Pleuradrainage folgenlos ab. In der präklinischen Versorgung der Patienten ist bei begründetem Verdacht auf Vorliegen einer Lungenparenchymverletzung wegen der Gefahr des Spannungspneumothorax die Indikation zur Pleuradrainage durch den Geübten eher großzügig zu stellen.

Blutungen aus dem Lungenparenchym sistieren häufig spontan. In schweren Fällen, insbesondere wenn sie mit Verletzungen großer, intrathorakaler Gefäße oder mit Verletzungen des Bronchialsystems einhergehen, ist die Thorakotomie unumgänglich. Hierbei sollten nach Möglichkeit auch alle erreichbaren thorakalen Fremdkörper entfernt werden.

Literatur

- Boyd AD, Glassman LR (1997) Trauma to the lung. *Chest Surg Clin N Am* 7:263–83
- Stahel PF, Schneider P, Buhr HJ, Kruschewski M (2005) Die Notfallversorgung des Thoraxtrauma. *Der Orthopäde* 34:865–79

8.2.3 Posttraumatische Schocklunge

In der unmittelbaren zeitlichen Folge nach einem extrathorakalen (Poly-)Trauma mit knöchernen Verletzungen und/oder Gewebeerstörung kann es zur Entwicklung

einer sogenannten posttraumatischen Schocklunge kommen. Nachdem ihr Auftreten nicht zwingend an einen vorangegangenen Schockzustand gebunden ist, sollte heute eher von einem posttraumatischen ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) gesprochen werden.

Das posttraumatische ARDS unterscheidet sich in seiner klinischen Präsentation zunächst nicht von einem ARDS anderer Genese. Es handelt sich um ein nicht kardiogenes, interstitielles ggf. auch intraalveoläres Lungenödem, bei dem es durch die vergrößerte Diffusionsstrecke und durch Atelektasen, die eine Perfusions-Ventilations-Fehlverteilung bedingen, zur respiratorischen Insuffizienz bis hin zur Beatmungspflichtigkeit kommt.

Lungenfunktionell ist die funktionelle Residualkapazität ebenso wie die Vitalkapazität bei gestörter pulmonaler Compliance herabgesetzt. Pathogenetisch ist die Aktivierung komplexer humoraler Kaskadensysteme und inflammatorisch kompetenter Zellen von Bedeutung, wodurch es unter anderem zur pulmonalkapillären Wandschädigung mit erhöhter Permeabilität, zu Inbalancen des Surfactantsystems und zu einer Störung der pulmonalen Mikrozirkulation kommt.

Den verschiedenen pathogenetischen Faktoren kommen im Einzelfall eine durchaus unterschiedliche Wertigkeit zu. Eine individualisierte Gewichtung dieser Faktoren ist wegen des Fehlens routinemäßig einsetzbarer, diagnostischer Methodik jedoch bisher nicht möglich.

Im internationalen Schrifttum ist das posttraumatische ARDS nicht als eigene Entität etabliert und gilt als Sonderform des ARDS. Dennoch ist eine Abgrenzung gegenüber dem ARDS anderer Genese (z. B. Pneumonie, Sepsis, Sepsissyndrom) sinnvoll, da erfahrungsgemäß das posttraumatische ARDS eine bessere Prognose aufweist, sofern es nicht zu trauma- oder ventilatorassoziierten, infektiösen (Lungen-)Komplikationen kommt. In der Mehrzahl der Fälle hinterlässt das posttraumatische ARDS keine lungenfunktionellen Residuen; lungenfibrotische Defektheilungen sind selten.

Therapie

Die Therapie muss bereits in der präklinischen Phase einsetzen und umfasst eine effektive notärztliche Versorgung, deren Ausmaß sich an der Schwere des Traumas orientiert. Hierzu zählt unter anderem die behelfsmäßige Stabilisierung von Frakturen, eine adäquate Volumentherapie, die effektive Schmerzbekämpfung und die Sauerstoffsufflation, sofern keine Indikation zur sofortigen Intubation und Beatmung besteht.

Kommt es dennoch zum posttraumatischen ARDS und in dessen Folge zur respiratorischen Insuffizienz, ist eine lungenprotektive, mechanische Beatmung, in leichteren Fällen auch eine nichtinvasive Beatmung angezeigt. Bei der Wahl der Beatmungsparameter sollte in jedem

Fall ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) eingestellt werden. Soweit es das Verletzungsmuster erlaubt, wird eine konsequente Lagerungstherapie empfohlen, durch die es unter Umständen zu dramatischen Verbesserungen der Gasaustauschfunktion kommen kann.

Die Steuerung der Volumentherapie muss der intrapulmonalen Schrankenstörung mit Aufhebung der selektiven Permeabilität und verändertem Reflektionskoeffizienten Rechnung tragen. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck bzw. der linksventrikuläre Füllungsdruck sollte so weit gesenkt werden, wie es bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung eines adäquaten Herzzeitvolumens und ohne Kompromittierung der peripheren Mikrozirkulation möglich ist. In schwereren Fällen ist hierfür ein invasives Monitoring notwendig.

Zur Prophylaxe einer nosokomialen Pneumonie muss eine konsequente Bronchialtoilette durchgeführt werden. Ein regelmäßiges mikrobiologisches Monitoring hilft bei der Detektion ggf. auftretender infektiöser Komplikationen und bei der Auswahl einer angemessenen Antibiose. Eine prophylaktische Antibiotikatherapie ist gerechtfertigt, auch wenn ihr Nutzen beim ARDS nicht durch Studien belegt ist. Antiinflammatorische Therapieansätze z. B. mit Glukokortikoiden sind in der Routinetherapie nicht etabliert und können allenfalls im Sinne einer »Rescue-Therapie« in verzweifelten Einzelfällen in Betracht gezogen werden.

Eine inhalative Therapie mit Stickstoffmonoxid (NO) kann in Fällen mit bereits eskalierten Beatmungsparametern versucht werden. Obwohl für ein unselektioniertes Patientengut mit ARDS die NO-Therapie nicht zu einer Mortalitätsverbesserung geführt hat, ist ein signifikanter Benefit für definierte ARDS-Subgruppen möglich.

In einzelnen Fällen von posttraumatischem Lungenversagen können auch extrakorporale Lungenersatzverfahren in Betracht gezogen werden, z. B. extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) oder interventionale Lung Assist (iLA). Solche Therapieformen bleiben jedoch spezialisierten Zentren vorbehalten.

Literatur

- Kollef MH, Schuster DP (1995) The acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 332:27–37
- Repine JE (1992) Scientific perspective on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 339:466–8
- Macnaughton PD, Evans TW (1992) Management of adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 339:469–72
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. (1994) Report of the american-european consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Int Care Med* 20:225–32
- Artigas A, Bernard GR, Carlet J et al. (1998) The american-european consensus conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Int Care Med* 24:378–98
- Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334–1349

8.3 Pneumonie und Abszess

J. Lohmeyer, D. Walmrath, F. Grimminger, W. Seeger

8.3.1 Pneumonie

Pneumonien sind nach der WHO-Statistik die weltweit häufigsten zum Tode führenden Infektionskrankheiten. Sie stehen an fünfter Stelle aller Todesursachen überhaupt. Trotz potenter Antibiotika stellen sie bei schwerem Verlauf auch in den westlichen Industrieländern nach wie vor eine vitale Bedrohung dar, die angesichts der steigenden Anzahl immuninkompetenter Patienten sogar zunimmt.

Definition

Pneumonien sind entzündliche Erkrankungen des Lungenparenchyms, die durch infektiöse Agenzien (Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen, Helminthen) ausgelöst werden. Sie treten in einer Vielzahl von Erscheinungsformen auf, wobei die wichtigsten Unterscheidungen primär versus sekundär, ambulant erworben versus nosokomial sowie typisch versus atypisch sind. In der Regel haben Pneumonien einen akuten Beginn (Abb. 8.10) und heilen vollständig aus, sie können jedoch auch tödlich verlaufen oder – selten – einen chronischen Verlauf mit bleibendem Gewebeumbau und Funktionsverlust der Lunge nehmen.

Epidemiologie

Die Inzidenz ambulant erworbener Pneumonien im mittleren Erwachsenenalter wird bei erheblicher Dunkelziffer auf ca. 0,3% geschätzt, bei Menschen über 65 Jahren auf ca. 3%, bei Altenheimbewohnern auf 7–8%. Die nosokomiale Pneumonie steht an dritter Stelle der im Krankenhaus erworbenen Infektionen (ca. 0,5–1% aller Krankenhauspatienten). Sie ist die häufigste zum Tode führende nosokomiale Infektion.

Ätiologie und Pathogenese

Die Erreger gelangen zumeist über den Atemtrakt in die Lunge (Tröpfchen- oder Aerosolinhalation, Stäube mit infektiösem Material, Aspiration von oropharyngealem Sekret). Selten ist die Pneumonie Folge einer hämatogenen Aussaat der Erreger mit pulmonaler Absiedlung (z. B. infizierte Thrombose mit Embolisation, Rechtsherzenderkarditis bei intravenösem Drogenabusus) oder einer Ausbreitung per continuitatem von einem benachbarten Fokus (z. B. subphrenischer Abszess).

Zur Entstehung einer Pneumonie müssen die verschiedenen Abwehrmechanismen des Respirationstrakts über-

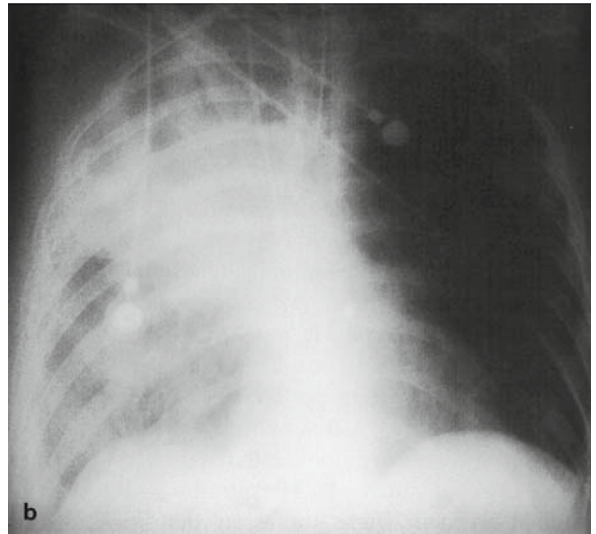
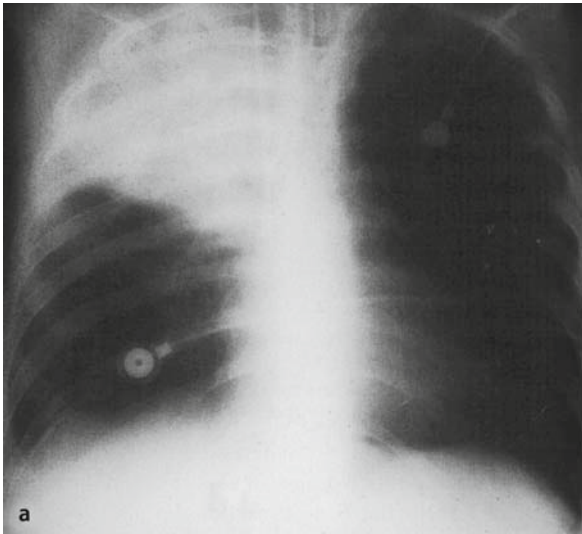


Abb. 8.10a,b. Lobärpneumonie. Ein 30-jähriger Patient erkrankt innerhalb von 24 h mit hohem Fieber (39,6°C), Schüttelfrost, Husten mit gelb gefärbtem Auswurf und Dyspnoe, ohne wesentliche Vorerkrankungen. Bei der körperlichen Untersuchung zeigen sich eine mit 30 Atemzügen/min erhöhte Atemfrequenz sowie eine leichte Lippenzyanose. Über dem rechten Lungenoberfeld finden sich ein abgeschwächter Klopfeschall und ohrnahe feinblasige Rasselgeräusche. Im Blutbild zeigt sich eine Leukozytose von 15.400/µl mit Linksverschiebung.

Die initiale Röntgenaufnahme (a) zeigt eine homogene Verschattung des rechten Lungenoberlappens mit scharfer anatomischer Grenze. Unterhalb des kleinen Lappenspalts sind zunächst keine Infiltrate vorhanden. Die Unschärfe des rechten Zwerchfellappenwinkels weist auf einen kleinen Begleiterguss hin. Im weiteren Verlauf (b) Ausdehnung der entzündlichen Infiltrate auch auf die bisher noch nicht befallenen Lungenlappen. Als verantwortliche Erreger konnten Pneumokokken nachgewiesen werden

wunden werden. Diese umfassen den mukoziliaren Transport, den Hustenreflex, ortsständige Alveolarmakrophagen und dendritische Zellen sowie Granulozyten und Monozyten, die im Kapillarbett der Lunge angereichert sind und rasch in das Interstitium und den Alveolarraum rekrutiert werden können, sowie pulmonale Lymphozytenpopulationen mit spezifischer Immunabwehrfunktion (Abb. 8.11).

Begünstigt wird dieses Geschehen durch zahlreiche prädisponierende Faktoren (Erkrankungen mit allgemeiner Abwehrschwäche und pulmonale Vorerkrankungen) sowie durch auslösende Ereignisse, die in Abb. 8.12 dargestellt sind.

Wird die mikrobielle Invasion überschwellig, prägen typische inflammatorische Prozesse das Lokalgeschehen: Gefäßpermeabilitätserhöhung mit eiweißreicher Ödembildung und zum Teil Fibrin im Alveolarraum, Invasion von Leukozytenpopulationen, die je nach Erreger differieren können, Freisetzung zahlreicher entzündlicher Mediatoren, bei protrahiertem Verlauf Aktivierung von Reparations- und Fibrosierungsprozessen. In der Regel gelingt hierdurch eine Beherrschung und Überwindung der mikrobiellen Ausbreitung, die Entzündungsprozesse klingen ab, Ödem, Fibrin und Zelldetritus werden resorbiert bzw. phagozytiert. Es kommt zu einer Restitutio ad integrum.

In der vorantibiotischen Ära wurde der phasenhafte Verlauf der klassischen Pneumokokkenpneumonie mit

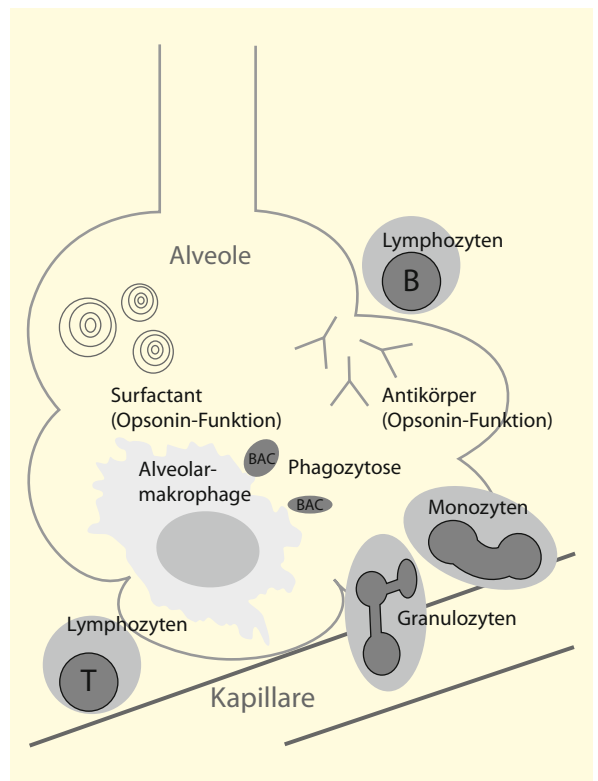
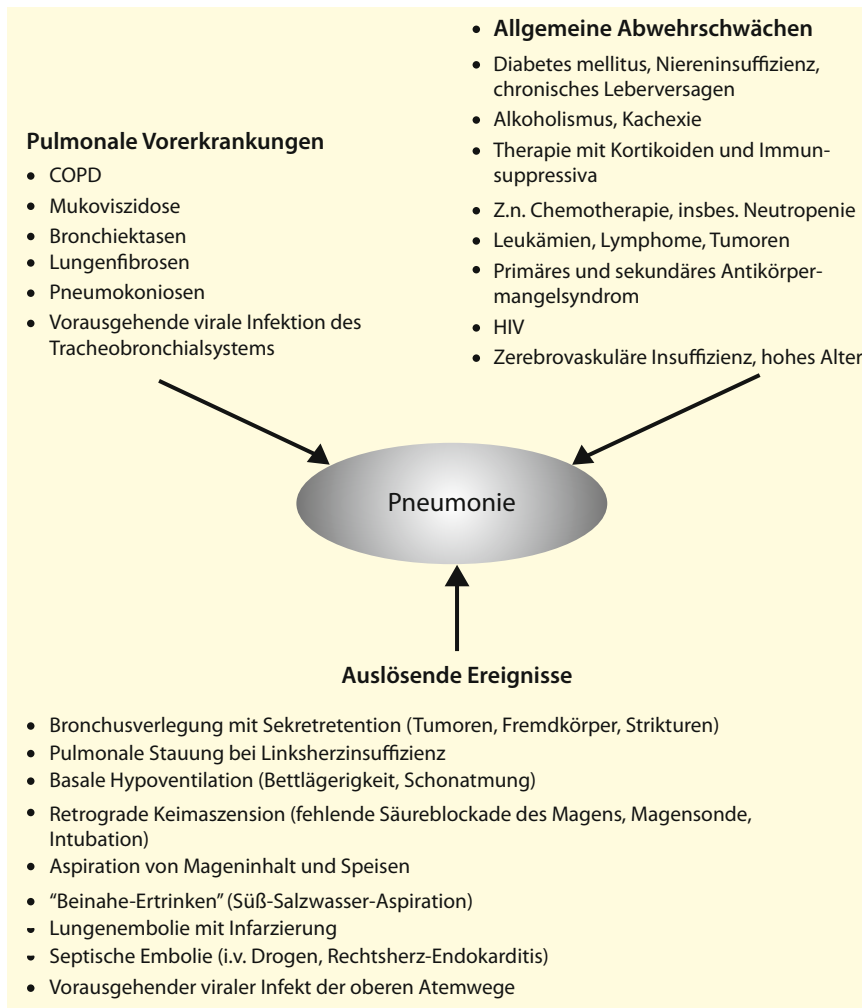


Abb. 8.11. Übersicht der wichtigsten Abwehrmechanismen des Alveolarraums



■ **Abb. 8.12.** Prädisponierende Faktoren und auslösende Ereignisse einer Pneumonie. Die Ursache des gehäufteten Auftretens von Pneumonien nach vorausgehenden viralen Infekten der oberen Luftwege wird insbesondere in einem vorübergehenden Verlust der Flimmerepithelfunktion und somit des mukoziliären Transports gesehen. Als wichtige bakterielle Pneumonien »post influenza« sind z. B. solche durch Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken und Haemophilus influenzae gesichert

eigenen Begriffen für das klinisch-pathologische Bild belegt:

1. Anschoppung (crepitatio indurata),
2. rote Hepatisation,
3. grau-gelbe Hepatisation,
4. Lysis (crepitatio reduci).

Die Ausbreitung der Entzündung in der Lunge ist mit folgenden Problemen verbunden:

- Trotz der Entzündungsvorgänge muss die Lunge den Gasaustausch sicherstellen. Dieses geschieht in der Regel durch Vasokonstriktion (nicht – wie üblich bei Entzündung – Vasodilatation!) in den betroffenen Bezirken (Euler-Liljestrand-Mechanismus). Versagt dieser z. B. durch inflammatorische vasoaktive Mediatoren, kommt es zu einer dramatischen Zunahme des Shuntflusses mit schwerer arterieller Hypoxämie. Diese kann auch auftreten, wenn durch die starke Ausbreitung des Entzündungsgeschehens die Gasaustauschfläche kritisch reduziert wird. In diesen Fällen tritt zunächst

eine Erfordernishyperventilation auf, und die Patienten können bei progredientem Verlauf in der akuten respiratorischen Insuffizienz versterben.

- Über die riesige Gefäßoberfläche der Lunge können Bakterien, mikrobielle Toxine und inflammatorische Mediatoren in die systemische Zirkulation eingeschleppt werden, mit den Folgen einer Sepsis oder eines »systemic inflammatory response syndrome« (SIRS), sodass die Patienten trotz intensivmedizinischer Maßnahmen und ausreichender Oxygenierung zu Tode kommen können (■ Abb. 8.13).

Einteilung

Pneumonien werden nach sehr unterschiedlichen Gesichtspunkten eingeteilt. Logisch erscheint eine Orientierung am Erreger (Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen, Helminthen; allgemeine Übersicht in ■ Tab. 8.4). Diese Klassifikation ist jedoch wegen fehlender schneller Keimidentifikation oftmals nicht praktikabel.

Tab. 8.4. Übersicht einzelner Pneumonieformen und ihrer Erreger

Pneumonieform	Erreger
Pyogene Pneumonien durch grampositive bakterielle Erreger	<ul style="list-style-type: none"> – Streptococcus pneumoniae – Staphylococcus aureus – Streptococcus pyogenes – Streptococcus faecalis
Pyogene Pneumonien durch gramnegative bakterielle Erreger	<ul style="list-style-type: none"> – Haemophilus influenzae – Branhamella (Moxarella) catarrhalis – Neisseria meningitidis – Klebsiella pneumoniae – Pseudomonas aeruginosa, P. cepacia, P. maltophilia – weitere Enterobacteriaceae – Escherichia coli – Serratiaspezies – Enterobacterspezies – Citrobacter – Acinetobacter – Proteus – Providencia – Morganella
Pneumonien durch Anaerobier	<ul style="list-style-type: none"> – Bacteroidesspezies – Fusobakterien – Peptostreptokokken – Anaerobe Streptokokken – Mikroaerophile Streptokokken
Atypische Pneumonien durch bakterielle Erreger	<ul style="list-style-type: none"> – Legionella pneumophila – Weitere Legionellaspezies – Mycoplasma pneumoniae – Coxiella burnetii – Chlamydia psittaci – Chlamydia pneumoniae
Sonderformen der Pneumonien durch seltene bakterielle Erreger	<ul style="list-style-type: none"> – Actinomyces israelii (Haemophilus actinomycetemcomitans) – Norcardia asteroides, n. brasiliensis – Bacillus anthracis – Francisella tularensis – Pasteurella multocida – Yersinia pestis – Brucella abortus – Leptospira icterohemorrhagica – Borrelia duttoni, B. recurrentis – Treponema pallidum
Viruspneumonien	<ul style="list-style-type: none"> – Influenza A, B – Parainfluenza – Adenoviren – Respiratory-Syncytial-(RS-)Viren – Masernviren – Herpes simplex – Varicella zoster – Zytomegalie
Pilzpneumonien	<ul style="list-style-type: none"> – Candida albicans, C. tropicalis – Aspergillus fumigatus – Aspergillus niger, A. flavus, A. terreus, A. nidulans – Mucor, Rhizopus, Absidia – Cryptococcus neoformans – Histoplasma capsulatum – Blastomyces dermatidis – Coccidioides immitis

Pneumonieform	Erreger
Protozoen-pneumonien	<ul style="list-style-type: none"> – Pneumocystis jiroveci – Entamoeba histolytica – Malaria falciparum – Toxoplasma gondii
Pulmonale Infektionen durch Helminthen	<ul style="list-style-type: none"> – Ascaris lumbricoides – Ancylostoma duodenale, Necator americanus – Echinococcus granulosus – Echinococcus multilocularis (alveolaris) – Paragonimusspezies – Schistosoma mansoni, S. japonicum – Strongyloides stercalis – Larva migrans – Wucheria bancrofti, Brugia malayi

8

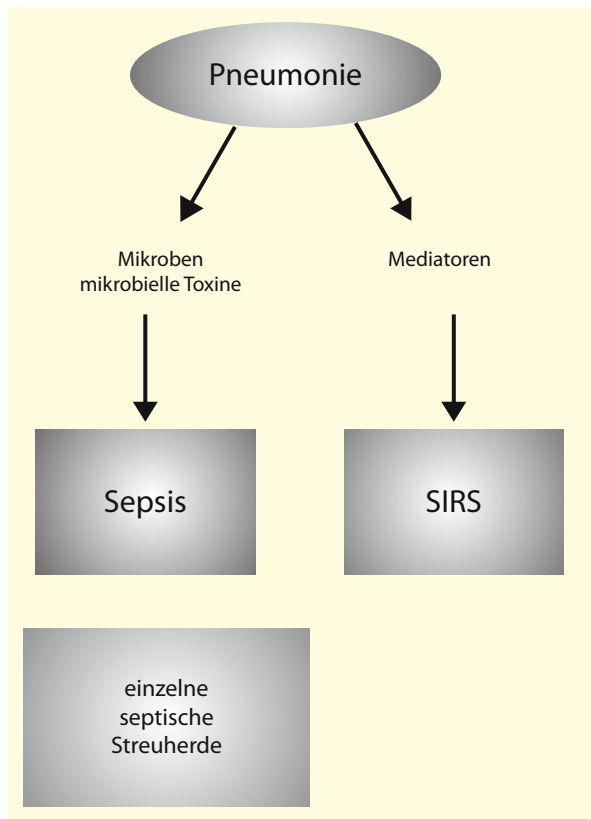


Abb. 8.13. Schwere Pneumonie als Auslöser von Sepsis und SIRS. Durch Übertritt der Mikroben (zumeist Bakterien) und mikrobieller Toxine in das Gefäßkompartiment der Lunge kann eine systemische Sepsis (pneumogene Sepsis) ausgelöst werden. Bei Übertritt inflammatorischer Mediatoren ohne unmittelbare Keiminvasion und/oder Einschwemmung mikrobieller Toxine kann ein klinisch korrespondierendes Geschehen induziert werden, das mit dem Begriff SIRS (»systemic inflammatory response syndrome«) belegt wurde

Klinisch wichtige Einteilungskategorien sind:

- *Primäre* versus *sekundäre Pneumonie*: Bei letzterer finden sich entweder prädisponierende Faktoren, wie z. B. chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD) als pulmonale Vorerkrankung, oder besondere auslösende Ereignisse, wie z. B. Aspirationen (■ Abb. 8.11) oder Immunsuppression.
- *Typische* versus *atypische Pneumonie* (■ Tab. 8.5): Eckpunkte dieser Einteilung sind einerseits die klassische Pneumokokkenpneumonie (s. Kasuistik in ■ Abb. 8.10), andererseits interstitielle Pneumonien (▶ Abschn. 8.5.2). Da sich die Begriffe typisch versus atypisch auf verschiedene Charakteristika beziehen, kann im Einzelfall eine klare Zuordnung schwierig sein.
- *Ambulant* erworbene versus *nosokomiale Pneumonien*: Die Begründung liegt darin, dass aufgrund der Comorbidität der Patienten und des Infektionsspektrums im Krankenhaus mit zum Teil sehr unterschiedlichen Erregern gerechnet werden muss (■ Tab. 8.6).
- Einteilung nach der Röntgenmorphologie: die wesentlichen Gruppen sind *Lobär-* bzw. *Segmentpneumonie*, *Bronchopneumonie* und *interstitielle Pneumonie*.
- Unterteilung in pyogene (eitrige) Pneumonien, atypische Pneumonien und Sonderformen der Pneumonien: Diese Einteilung richtet sich an dominanten Merkmalen der klinischen Erscheinungsform aus.
- *Pyogene Pneumonien*: Vorhandensein granulozytär dominierter Infiltrate mit begleitendem purulenten Sputum (umfasst sowohl Lobär-/Segmentpneumonien als auch Bronchopneumonien); zumeist »typisches« akutes Krankheitsbild (■ Tab. 8.5).
- *Atypische Pneumonien*: radiologisch diffuse interstitielle Zeichnungsvermehrung, Fehlen purulenten Sputums (Charakteristika in ■ Tab. 8.5).
- Sonderformen der Pneumonien: seltene Erreger mit jeweils spezifischer Charakteristik, oftmals chronischer Verlauf und Begrenzung auf bestimmte Expositionsgruppen.

■ Tab. 8.5. Charakteristika der typischen und der atypischen Pneumonie^a

	Typische Pneumonie	Atypische Pneumonie
Beginn	Akut	Langsam
Fieber	Hoch	Mäßig
Schüttelfrost	Häufig	Selten
Kopf- und Gliederschmerzen	Möglich	Typisch
Husten	Stark	Trocken
Allgemeinbefinden	Schwer beeinträchtigt	Beeinträchtigt
Sputum	Viel, eitrig	Wenig, mukulent
Tachypnoe (>30/min)	Häufig	Selten
Tachykardie (>120/min)	Häufig	Selten
Klingende (ohrnahe) Rasselgeräusche	Häufig	Selten
Leukozytose, Linksverschiebung, toxisch Granulationen	Ausgeprägt	Selten, moderat
Lobäres/segmentales Infiltrat im Röntgen	Häufig	Untypisch
Diffuse interstitielle Verschattung	Untypisch	Häufig
Diskrepanz zwischen deutlichem Röntgen- und moderatem klinischem Untersuchungsbefund	Selten	Häufig
Pleuraerguss	Häufig	Selten
Positive Blutkulturen	Ca. 25%	Selten
Neutrophilenerhöhung in der bronchoalveolären Lavage	Ausgeprägt	Moderat
Erreger	Pneumokokken u. a. pyogene Erreger	Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Viren, Coxiella burnetii, Pneumocystis jirovecii

^a Es wird ersichtlich, dass sich die Unterscheidung in typisch und atypisch auf verschiedene Kriterien beziehen kann, die keineswegs immer parallel erfüllt sein müssen.

■ **Tab. 8.6.** Erregerspektrum der Pneumonie in Abhängigkeit von Begleitumständen und typischen Befunden

Anamnese/Klinik	Wahrscheinlichste Erreger
Abrupter Beginn, schwer krank	Pneumokokken, Legionellen
Langsamer Beginn (Tage), mäßig krank	Mykoplasmen, Chlamydien, Rickettsien, Viren, Pneumocystis jiroveci
Langsamer Beginn über Wochen	Tuberkulose, Aktinomyces
Ambulant erworben	Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien, Branhamella catarrhalis, Viren
Im Krankenhaus erworben (nosokomial)	E. coli, Klebsiellen, Proteus, Serratia, Pseudomonaspezies, Enterobacterspezies, Staphylokokkus aureus (z. T. multiresistente Keime), zusätzlich Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie
Pneumonien bei Immunsuppression (z. B. HIV, Chemotherapie, Transplantation)	Pneumocystis jiroveci, Zytomegalie, Candida, Aspergillen, typische/atypische Mykobakterien, zusätzlich Erreger der nosokomialen Pneumonie
COPD-Patienten	Pneumokokken, Haemophilus, Staphylokokkus aureus und anaerobe, gram-negative Erreger
Mukoviszidose	Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia (früher: Pseudomonas cepacia), Stenotrophomonas maltophilia (früher: Pseudomonas maltophilia), Staphylokokkus aureus
Aspirationspneumonie	Bacteroides, anaerobe Streptokokken, Staphylokokkus aureus, Klebsiellen, Pseudomonaden
Bei Langzeitbeatmung	Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter u. a. nosokomiale Problemkeime, Pilze
Lobär-/Segmentpneumonie im Thoraxröntgen	Pneumokokken
Bronchopneumonie im Thoraxröntgen	Pneumokokken, Haemophilus influenzae
Atypische Pneumonie im Thoraxröntgen	Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien Rickettsien, Pneumocystis jiroveci, Zytomegalie
Abszedierende Pneumonie	Staphylokokkus aureus, Klebsiellen, Anaerobier, Pseudomonaden

Klinik und Diagnose

Symptome

Die Symptome der »Prototypen« sind in ■ Tab. 8.5 wiedergegeben; zwischen diesen Eckwerten bewegen sich nahezu alle Pneumonieformen mit Ausnahme einiger chronisch verlaufender Sonderformen. Spezifika einzelner pneumonischer Krankheitsbilder sind in den nachfolgenden Kapiteln aufgeführt.

! **Wichtig ist, dass ältere Patienten selbst bei der klassischen Lobärpneumonie durch Pneumokokken häufig kein hohes Fieber und keine Leukozytose entwickeln. Sie reagieren vielmehr frühzeitig mit Somnolenz, Exsikkose und Tachykardie.**

Anamnestische Angaben

Wichtig ist die Erfragung von Grunderkrankungen (pulmonal, allgemein) als prädisponierende Faktoren und die Eruierung von besonderen auslösenden Ereignissen (■ Abb. 8.12). Umgebungsinfektionen (Familie, Wohnheime, Arbeitsgemeinschaften), besondere Expositionen (Auslandsaufenthalt, Tierhaltung, Umgang mit Tierprodukten), vorausgehende Antibiotikatherapien und die

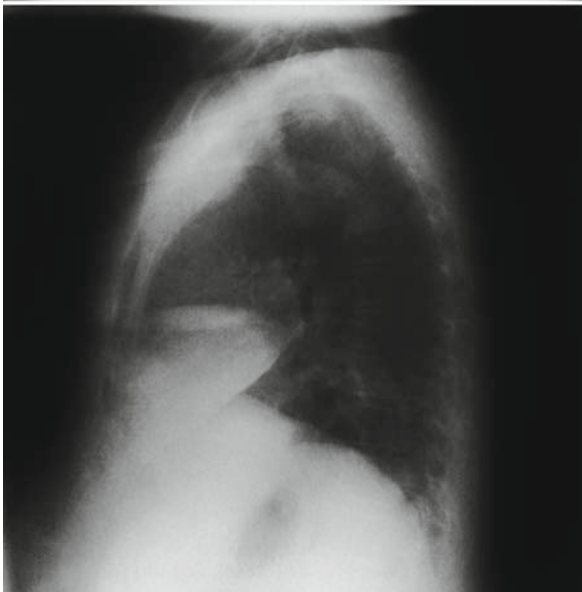
Charakteristik des bisherigen Krankheitsverlaufs (akut/subakut; mit/ohne Auswurf; Fieber und Allgemeinsymptome; extrapulmonale Krankheitsmanifestationen) werden erfragt.

Untersuchungsbefund

Bei der Lobärpneumonie ergibt die Perkussion über dem konsolidierten Areal eine Dämpfung, der Stimmfremitus ist in diesem Bereich verstärkt, auskultatorisch kommen feinblasige (klingende, ohrnahe) Rasselgeräusche zu Gehör, evtl. zusätzliche grobblasige bronchitische Geräusche durch eitriges Sekret in den Atemwegen. Gelegentlich ist Pleurareiben bei Begleitpleuritis nachweisbar. Bei der interstitiellen Pneumonie können diese Befunde nahezu sämtlich fehlen, evtl. ist lediglich ein verschärftes Atemgeräusch (Bronchialatmen) festzustellen. Bei der Bronchopneumonie (s. unten) bestehen Auskultationsbefunde der Infiltration und der Bronchitis typischerweise nebeneinander.

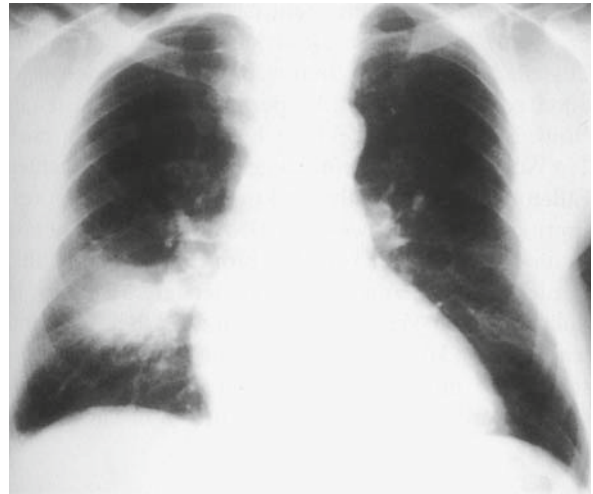
Thoraxröntgen

Homogene Verschattungen der entsprechenden anatomischen Einheit kennzeichnen die Lobärpneumo-



■ **Abb. 8.14.** Mittellappenpneumonie. Homogene dichte Infiltration des Mittellappens, die sich in der seitlichen Projektion am kleinen und großen Lappenspalt scharf demarkiert. In der p.-a.-Projektion ist die Kontur des rechten Vorhofs nicht mehr abgrenzbar, da der infiltrierte Mittellappen hier breitflächig anliegt

nie (■ Abb. 8.10 u. 8.14) und die Segmentpneumonie (■ Abb. 8.15), beides zumeist ausgelöst durch Pneumokokken. Mehrere Lobi bzw. Segmente können nebeneinander betroffen sein. Der Begriff alveoläre Pneumonie beschreibt, dass bei diesen Entitäten der Alveolarraum mit Exsudat ausgefüllt ist. Typisch ist ein positives Bronchopneumogramm (radiologische Negativabbildung der kleinen und größeren Atemwege in diesen sekretgefüllten Arealen). Pathogenetisch wird angenommen, dass



■ **Abb. 8.15.** Segmentale Pneumonie. Die relativ unscharfe Verschattung im rechten Lungenunterfeld weist allein nach kranial eine scharf konturierte Grenze auf. Die Kontur des rechten Vorhofs ist abgrenzbar. Es handelt sich um eine Infiltration des lateralen Mittellappensegmentes. Verursachende Erreger: Pneumokokken



■ **Abb. 8.16.** Pathogenese der Bronchopneumonie. Die Infektion greift über eine primäre Erkrankung des Bronchialraums (Bronchitis) auf das angrenzende Lungenparenchym über

die Erregervermehrung und -ausbreitung nach Inhalation primär im alveolären Kompartiment vonstatten geht.

Eine Bronchopneumonie ist durch herdförmig konfluierende Infiltrate (Exsudate in einzelnen Lobuli und im peribronchialen Gewebe) gekennzeichnet, die über die ganze Lunge verstreut sein können. Sie entstehen durch eine über die Bronchien absteigende Infektion (Bronchitis), die auf das angrenzende Parenchym übergreift (■ Abb. 8.16 u. 8.17).

Die interstitielle Pneumonie, die üblicherweise das radiologische Korrelat der atypischen Pneumonie darstellt (s. unten), imponiert durch interstitielle bzw. retikuläre

Zeichnungsvermehrung oder zarte schleierartige Trübungen, über die gesamte Lunge verteilt oder im Kern akzentuiert, ohne Berücksichtigung der Lappenspalten.

Weitere radiologische Konstellationen, die diagnostisch wegweisend sein können, sind:

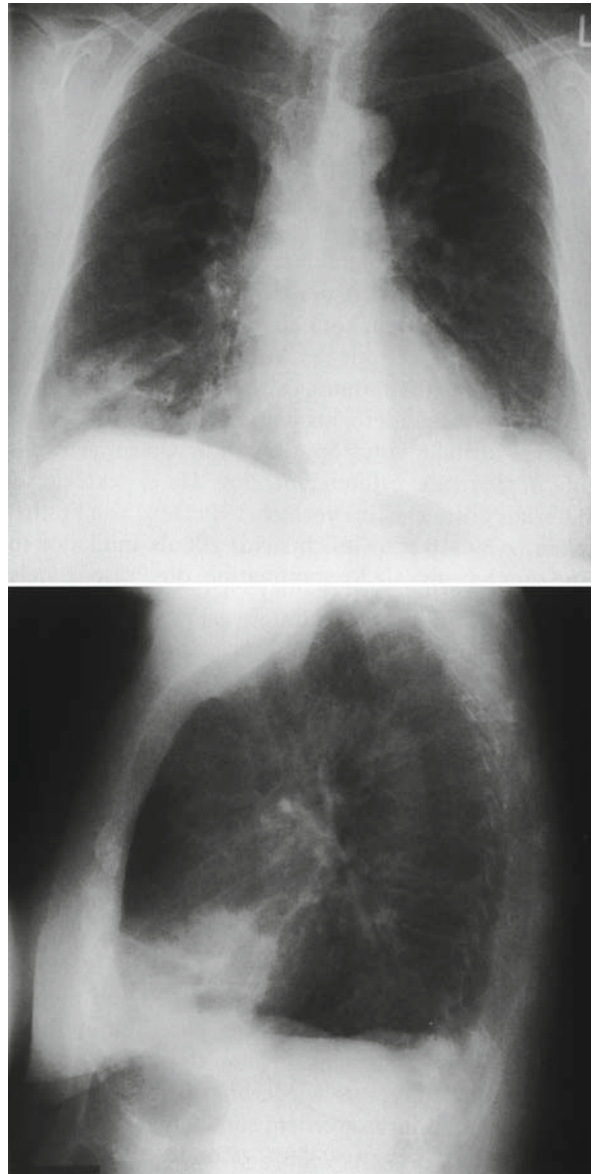
- stationäres segmentales/lobäres Infiltrat ohne Bronchopneumogramm (Verdacht auf poststenotische Pneumonie),
- keilförmige, pleuraständige Infiltrate (Verdacht auf Infarktpneumonie),
- rechtsseitig basalbetonte Infiltrate (Verdacht auf Aspirationspneumonie),
- Infiltrate bei kardialen Stauungszeichen (Verdacht auf Stauungspneumonie),
- Kavitationen als Hinweis auf Nekrosebildung und Einschmelzung (häufig bei Staphylokokken-, Klebsiellen-, Pseudomonas- und Anaerobierinfektionen; zur tuberkulösen Kavernenbildung ▶ Abschn. 8.4.1).

Bei leukozytopenischen Patienten sind die Infiltrate durch eine stark verminderte Rekrutierung inflammatorischer Zellen, vor allem von Granulozyten, oft nur sehr spärlich, sodass das Ausmaß der Pneumonie leicht unterschätzt wird.

Mikrobiologische Diagnostik

An erster Stelle ist die Erregerisolierung aus dem Sputum zu nennen. Hierbei sind allerdings falsch-positive und falsch-negative Befunde zu berücksichtigen. Erstere ergeben sich dadurch, dass viele potenzielle Erreger einer Pneumonie auch bei Gesunden den Nasen-Rachen-Raum besiedeln können (Keimträger), sodass deren Nachweis nicht mit der Verursachung einer Pneumonie identisch sein muss. Falsch-negative Befunde resultieren insbesondere aus der Gewinnung von Mundspeichel anstelle eines Sputums. Zur Orientierung ist eine begleitende Zelluntersuchung des expektorierten Materials hilfreich. Eine vermehrte Präsenz von Epithelzellen (z. B. >10 pro Gesichtsfeld) gilt als Indikator für eine oropharyngeale Kontamination, die Präsenz vieler polymorphkerniger Granulozyten (>25 pro Gesichtsfeld) weist auf die Gewinnung der Probe aus tiefen Atemwegen hin.

Sehr viel aussagekräftiger sind jedoch Materialien, die mittels invasiver Verfahren direkt aus den tieferen Atemwegen gewonnen werden. Zu nennen sind hier das Trachealsekret (transtracheale Aspiration), Bronchialsekret (gewonnen durch bronchoskopische Absaugung und mittels geschützter Bürste) sowie bronchoalveoläre Lavaflüssigkeit (bronchoskopische Gewinnung, möglichst quantitative Auswertung der Keimdichte). Gramfärbung und Mikroskopie des Materials kann bereits vor der Anzucht erste Aufschlüsse geben, in Einzelfällen können Erreger mit der Immunfluoreszenztechnik nachgewiesen werden.



■ **Abb. 8.17.** Bronchopneumonie. Ausgeprägte peribronchovaskuläre Doppelkonturen der basalen Unterlappensegmente rechts, teilweise mit feinfleckig konfluierenden Infiltraten und größeren, flächig konfluierenden Entzündungsherden im Mittellappen. Der kleine Lappenspalt ist nach kaudal getreten und weist ebenso wie die gebündelten Gefäße und Bronchien der basalen Unterlappensegmente auf eine Volumenminderung durch Schleimverstopfung hin

Blutkulturen sollten bei allen schweren Verlaufsformen der Pneumonie vor der Antibiotikatherapie wiederholt gewonnen werden. Positive Blutkulturen werden, abhängig vom auslösenden Erreger, in bis zu 30–50% gefunden. Im begleitenden Pleuraerguss ist die Erregerisolierung (Pleurapunktion und Drainage) seltener erfolgreich, wohl jedoch bei Entwicklung eines Pleuraempyems. In schwerwiegenden Fällen ohne andersartigen Erregernachweis

kommt auch eine Lungenbiopsie (transbronchial, trans-thorakal, thorakoskopisch, offen-chirurgisch) infrage.

Zur Ausweitung der Diagnostik gilt folgende Faustregel: Bei unkomplizierten, ambulant erworbenen Pneumonien ohne Grunderkrankung kann zunächst ein Therapieversuch erfolgen, ein Erregernachweis mit invasiven Techniken wird bei Versagen dieses Versuchs angestrebt. Bei nosokomialen Pneumonien und bei abwehrgeschwächten Patienten ist dagegen primär ein Erregernachweis zur gezielten Therapie anzustreben.

Zu berücksichtigen ist, dass einzelne Erreger zur Anzucht Spezialnährböden erfordern, die zum Teil nur in sehr spezialisierten Zentren zur Verfügung stehen (z. B. Legionellenkultivierung, Kultivierung von atypischen Erregern). Infektionen mit Mykoplasmen, Chlamydien, *Coxiella burnetii* und Viren werden daher in der Regel durch serologischen Antikörpernachweis (IgM-Titer als Hinweis für akute Infektion; IgG-(g)-Titeranstieg nach 2–4 Wochen) wahrscheinlich gemacht, in ausgesuchten Fällen (z. B. Zytomegalie-Infektion bei Immunsuppression) kann ein Nachweis der DNA mittels Polymerase chain reaction (PCR) in der Bronchiallavage geführt werden. Es ist anzunehmen, dass die PCR in Zukunft weiter Verbreitung finden wird. Bei bestimmten Erregern können darüber hinaus einzelne Antigenstrukturen mit immunologischen Methoden nachgewiesen werden (z. B. Pneumokokken- bzw. Legionellenantigene im Urin).

Laboruntersuchungen

Die Laboranalysen erfassen allgemein das Ausmaß des systemischen Entzündungsgeschehens (Blutsenkung, CRP, Leukozytose, Linksverschiebung). Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist bei ausgedehnten Pneumonien in der Regel erhöht, jedoch für differenzialdiagnostische Überlegungen oder Therapieentscheidungen nicht hilfreich.

Bei Hinweisen auf eine respiratorische Insuffizienz ist die Bestimmung der arteriellen oder ersatzweise kapillären Blutgase obligat. Bei Entwicklung eines septischen Krankheitsbilds werden zudem engmaschige Kontrollen von Säure-Base-Haushalt, Laktat, Elektrolyten und von Organfunktionsparametern vorgenommen (z. B. Harnstoff, Kreatinin, Leberwerte).

Komplikationen

Lokale Komplikationen

Die wichtigste lokale Komplikation einer Pneumonie ist die Ausbildung eines Lungenabszesses (s. unten). Häufig findet sich eine Begleitpleuritis mit nachfolgendem Pleuraerguss (Reizerguss, nicht infektiös; s. auch ► Kap. 12). Greift das infektiöse Geschehen auf den Pleuraraum über, kann sich ein Pleuraempyem entwickeln. Breitet sich das durch die Pneumonie getriggerte inflammatorische Geschehen über die ganze Lunge aus, so entsteht ein parap-

neumonisches akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS; s. dort). Bei chronischem Verlauf der Pneumonie kann es zu einer Fibrosierung des betroffenen Lungenareals kommen, die als Karnifizierung bezeichnet wird.

Systemische Komplikationen

Systemische Komplikationen sind die Entstehung septischer Streuherde (z. B. Meningitis, Hirnabszess, Osteomyelitis), die Entwicklung einer pneumogenen Sepsis oder eines SIRS. Bei atypischen Pneumonien finden sich nicht selten extrapulmonale Manifestationen (z. B. ZNS-Befall, Perikarditis und Endokarditis bei Q-Fieber, autoimmun-hämolytische Anämie mit Nachweis von Kälteagglutinen bei Mykoplasmenpneumonie; s. unten).

Therapie

Präventive Maßnahmen

Präventive Maßnahmen haben das Ziel, die Entstehung von Pneumonien bei Risikogruppen zu verhindern. So sollten z. B. COPD-Patienten regelmäßig eine Grippeimpfung erhalten, um Influenzainfektionen vorzubeugen. Bei HIV-Infektion hat sich die Pneumocystis-jiroveci-Prophylaxe mit Cotrimoxazol p. o. bewährt. Patienten mit Knochenmarksuppression nach Chemotherapie können Wachstumsfaktoren der Hämatopoese (G-CSF) erhalten, um die infektionsgefährdende neutropenische Phase zu verkürzen. Bei Mukoviszidosepatienten wird die langfristige Inhalation von Aminoglykosiden zur Verhinderung von Pseudomonaspneumonien als neuer antiinfektöser Ansatz überprüft (s. auch ► Kap. 7.3).

Allgemeine therapeutische Maßnahmen

Allgemeine therapeutische Maßnahmen umfassen körperliche Schonung, Anfeuchtung der Umgebungsluft und ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Mukolytika (systemische Applikation) kommen bei unproduktivem Husten mit Sekreteindickung zum Einsatz, eine antiobstruktive Therapie bei begleitender Bronchospastik. Der Stellenwert einer Aerosolapplikation von Mukolytika ist in der akuten Pneumonie nicht gesichert. Eine bronchoskopische Absaugung bei Mukusretention oder Bronchusverlegung mit Atelektasenbildung kann in Einzelfällen notwendig sein. Bei quälendem trockenem Reizhusten kann der vorübergehende Einsatz von Antitussiva auf Kodeinbasis sinnvoll sein.

Die Thromboseprophylaxe folgt den üblichen Kriterien. Atemgymnastik mit Hilfestellung beim Abhusten (Lagerungsdrainage, Klopfmassagen, Vibration) ist vor allem indiziert bei vorbestehenden Strukturveränderungen der Lunge mit Tendenz zur Sekretretention (z. B. Bronchiektasen), Schwäche des Hustenstoßes (z. B. postoperative Pneumonie) und Störung des Hustenreflexes (z. B. bei neurologischen Erkrankungen).

Die O₂-Zufuhr erfolgt entsprechend den kapillären bzw. arteriellen Blutgasen. Bei ausgeprägter, durch nasale O₂-Zufuhr nicht korrigierbarer Hypoxämie sowie bei beginnender hypoxischer Organschädigung und zunehmender atemmuskulärer Erschöpfung des Patienten ist die rechtzeitige Augmentierung der Spontanatmung (nichtinvasiv mittels Maskentechnik) bzw. bei deren Versagen die maschinelle Beatmung erforderlich (s. auch ► Kap. 15.3).

Wünschenswert wäre, insbesondere bei Immunsupprimierten, eine Verstärkung der körpereigenen Abwehr. »Colony stimulating factors« wie G-CSF werden zur Verkürzung der neutropenischen Phase nach aggressiver Chemotherapie und bei Neutropenien als Grunderkrankung eingesetzt. Ihr Stellenwert in der Behandlung der Pneumonie wird derzeit untersucht. Granulozyteninfusionen haben sich nicht als hilfreich erwiesen.

Therapie mit Antibiotika

Wenn immer möglich sollte eine antibiotische Therapie gezielt nach Antibiogramm erfolgen, jedoch muss in der Regel ohne bzw. vor Kenntnis des Erregers mit der Antibiotikatherapie begonnen werden. Dieses ist insbesondere bei Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien ohne Grunderkrankung ausreichend: Hier richtet sich die kalkulierte Antibiotikatherapie ohne Keimnachweis nach dem zu vermutenden Erreger (■ Tab. 8.6 u. 8.7). Bei hospitalisierten Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie ist die sofortige Einleitung einer kalkulierten antibiotischen Therapie entscheidend für die Prognose, jedoch sollte vor der ersten Antibiotikagabe die Asservierung von tief expektoriertem Sputum zur mikrobiologischen Untersuchung erfolgen. Wenn möglich sollte ein Grampräparat, gegebenenfalls auch ein Legionellen- bzw. Pneumokokken-Antigenschnelltest im Urin zur schnellen Orientierung angefertigt werden.

Eine nosokomiale Pneumonie oder eine Pneumonie bei Abwehrschwäche verlangt vor Beginn der Antibiotikatherapie in der Regel eine invasive mikrobiologische Diagnostik (z. B. Bronchoskopie). Danach wird mit einer kalkulierten Therapie abhängig von dem klinischen Bild und den Umständen begonnen, um später dann bei Kenntnis des Erregers und seiner Resistenzlage gezielt zu behandeln.

Bei der Auswahl der Antibiotika ist bakteriziden Substanzen zumeist der Vorzug zu geben, insbesondere bei schweren Verlaufsformen und vorbestehender Immunschwäche. Vom Schweregrad der Pneumonie und begleitenden Vorerkrankungen ist es auch abhängig, ob zunächst eine orale Therapieform gewählt wird oder ob initial mit einer intravenösen Antibiotikatherapie begonnen wird, die dann nach wenigen Tagen bei Besserung des klinischen Zustandsbilds in eine orale Therapieform überführt werden kann.

Als Regel für die Dauer der Antibiotikatherapie bei Pneumonie gilt, dass sie bei ambulant erworbenen Pneumonien 5 Tage, bei Vorschäden 8–10 Tage erfordert. Die Antibiotikatherapie sollte beendet werden, wenn Fieberfreiheit besteht und das CRP unter 30 mg/l liegt. Die Auswahl der Antibiotika berücksichtigt folgende Gesichtspunkte:

- Begleitumstände und typische Befunde der Pneumonie, die das Erregerspektrum einengen (■ Tab. 8.6),
- Vorliegen/Nichtvorliegen von Erregernachweis und Antibiogramm,
- Schweregrad der Pneumonie,
- Begleiterkrankungen, die hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils bedeutsam sind (z. B. Niereninsuffizienz, Störungen der Leberfunktion, Hämostasestörungen),
- Alter des Patienten,
- Interaktion der Antibiotika mit evtl. vorhandener Basismedikation,
- vorbestehende allergische Reaktionen auf Antibiotikapplikationen (müssen gezielt erfragt werden!).

Bei Therapieversagen unter der initialen Antibiotikatherapie oder Entwicklung eines bedrohlichen Krankheitsbildes wird eine Umsetzung bzw. Eskalation der Therapie vorgenommen. In diesen Fällen sollte unbedingt eine mikrobiologische Diagnostik angestrebt werden (falsche initiale Einschätzung des Erregers? Keimwechsel? Zusätzliche Superinfektion?). Empfohlen wird in diesen Situationen der Einsatz von Antibiotikakombinationen (z. B. Breitspektrum-β-Lactam plus Aminoglykosid; bei Verdacht auf Staphylokokken zusätzlich Clindamycin oder Glykopeptid; bei Verdacht auf atypische Erreger zusätzlich Makrolide oder Chinolone). Der Wechsel auf ein Carbapenem erfolgt in lebensbedrohlichen Situationen, der Beginn einer antimykotischen Therapie bei begründetem Verdacht auf invasives Pilzwachstum.

Therapieleitlinien für bestimmte allgemeine Pneumoniekonstellationen werden nachfolgend besprochen. Einzelheiten zu spezifischen Pneumonieformen sind den nachfolgenden Spezialkapiteln zu entnehmen. Vorschläge zur Antibiotikaauswahl sind in ■ Tab. 8.7 aufgeführt.

Ambulant erworbene Pneumonien

Eine S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der unteren Atemwegsinfektionen (2006) hat erstmals einen von allen infektiologischen Fachgesellschaften gemeinsam getragenen Standard zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) gesetzt. Das Sterberisiko von Patienten mit CAP lässt sich mittels eines einfachen Scores zuverlässig abschätzen (CRB-65; C=Konfusion, Bewusstseinseinschränkung, R=Atemfrequenz >30/min, B=diastolischer Blutdruck ≤60 mmHg, 65=Alter ≥65 Jahre). Weist ein Patient keines der CRB-65-Zeichen auf, so kann er grundsätzlich ambulant behandelt werden, Komorbiditäten sind jedoch zu beachten.

Tab. 8.7. Vorschläge zur Antibiotikatherapie bei Pneumonien mit bekanntem Erreger (Auswahl)

Erreger	Mittel ersten Wahl	Alternative oder bei Versagen
Pneumokokken	Penicillin G, Amoxicillin	Makrolide, Cephalosporine I/II, Clindamycin, Gyrasehemmer
Haemophilus influenzae	Ampicillin (evtl. in Kombination mit β -Laktamasehemmer)	Cephalosporin I/II, Makrolide, Chinolone, Cotrimoxazol
Staphylococcus aureus	Flucloxacillin, Clindamycin	Cephalosporin I/II, Glykopeptide, Linezolid
E. coli	Cephalosporin II/III (evtl. in Kombination mit Aminoglykosid), Chinolone	Ampicillin (evtl. in Kombination mit β -Laktamasehemmer), Carbapeneme, Aztreonam
Klebsiellen	Cephalosporin II/III (evtl. in Kombination mit Aminoglykosid)	Carbapeneme, Chinolone, Ampicillin/ β -Laktamasehemmer
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim + Aminoglykosid	Carbapeneme, Chinolone
Proteus mirabilis	Ampicillin/ β -Laktamasehemmer	Cephalosporin II/III, Chinolone/Carbapeneme, Cotrimoxazol
Serratiaspezies	Carbapeneme	Chinolone, Cephalosporine nach Antibiogramm
Anaerobier	Ampicillin/ β -Laktamasehemmer	Clindamycin, Metronidazol, Carbapeneme
Legionellen	Makrolidantibiotika (evtl. in Kombination mit Rifampicin)	Chinolone (hoch dosiert)
Pneumocystis jiroveci	Cotrimoxazol (hoch dosiert)	Pentamidin
Mykoplasmen	Doxycyclin, Makrolide	Chinolone
Chlamydien	Doxycyclin	Makrolide, Chinolone
Rickettsien	Doxycyclin, Chinolone	Cotrimoxazol, Makrolide
Candidaspezies	Amphotericin B (evtl. + 5-Flucytosin)	Fluconazol, Voriconazol
Aspergilluspezies	Voriconazol	Caspofungin

Makrolide: z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin

Glykopeptide: Vancomycin, Teicoplanin

Cephalosporine der 1. Generation (Ceph I): Cefazolin und Sehadzedon

Cephalosporine der 2. Generation (Ceph II): z. B. Cefotiam, Cefamandol, Cefuroxim, Cefoxitin

Cephalosporine der 3. Generation (Ceph III): z. B. Ceftriaxon, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefmenoxim

Chinolone: z. B. Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Fleroxacin, Trovafloxacin

β -Laktamasehemmer: Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam

Aminoglykoside: Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin; Amikazin in Einzelfällen bei Resistenz gegen die anderen Aminoglykoside

Carbapeneme: Imipenen/Cilastatin und Meropenem

Das Keimspektrum, insbesondere bei typischer Symptomatik, wird nach wie vor durch Pneumokokken beherrscht, für die in Deutschland aufgrund der noch akzeptablen Resistenzlage (Stand 1999) Penicillin G bzw. Aminopenicilline weiterhin die erste Wahl darstellen. Ist radiologisch nicht das Bild einer Lobär-/Segmentpneumonie vorhanden, müssen bei ambulant erworbenen Pneumonien auch Erreger wie Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Branhamella catarrhalis, Legionellaspezies sowie Viren als häufige Erreger in Betracht gezogen werden, und zwar um so mehr, je »atypischer« das Krankheitsbild verläuft.

Bei älteren Patienten, insbesondere aus Alten- und Pflegeeinrichtungen und solchen mit vorbestehenden wesentlichen Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Alkoholismus) sind auch Staphylokokken und Klebsiellen zu erwägen. Bei nicht bekanntem Erreger richtet sich die kalkulierte Antibiotikatherapie zunächst jedoch nach dem häufigsten Erregerspektrum.

Therapierichtlinien. Bei ambulant erworbenen Pneumonien kann bei der Antibiotikaauswahl wie folgt vorgegangen werden:

- Patienten unter 60 Jahre, keine Grunderkrankung, nicht hospitalisierungspflichtig: Aminopenicillin (Amoxicillin);
- Patienten über 60 Jahre oder mit Grunderkrankung, nicht hospitalisiert: Breitspektrumpenicillin/ β -Laktamasehemmer oder Cephalosporin der 2. Generation oder Fluorchinolon;
- hospitalisierte Patienten mit milder bzw. mäßig schwerer Verlaufsform der ambulant erworbenen Pneumonie: Breitspektrumpenicillin/ β -Laktamasehemmer, ggf. plus Makrolid oder Cephalosporin der 2. Generation, ggf. plus Makrolid oder Fluorchinolon;
- hospitalisierte Patienten mit Risiko einer Infektion durch *P. aeruginosa* oder schwerer Form der ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP): pseudomonasaktives Betalaktam, ggf. plus Makrolid oder Fluorchinolone (Levofloxacin oder Ciprofloxacin plus pneumokokken- und *S. aureus*-wirksames Antibiotikum).

Atypische Pneumonien

Bei ambulant erworbenen Pneumonien, die radiologisch das Bild einer diffusen, beidseitigen, interstitiellen Zeichnungsvermehrung bieten in Kombination mit den klinischen Kriterien einer atypischen Pneumonie (■ Tab. 8.5), kommen vor allem Mykoplasmen, Chlamydien, Rickettsien (*Coxiella burnetii*) sowie Legionellen (häufig auch mit schwerem Krankheitsverlauf) in Betracht. In diesen Fällen ist die kalkulierte Gabe von Makrolidantibiotika die sicherste Wahl, zumal auch andere übliche Erreger einer ambulant erworbenen Pneumonie erfasst werden. Bei HIV-Patienten muss bei entsprechendem Krankheitsbild jedoch immer an *Pneumocystis jirovecii*, bei Immunsupprimierten an Zytomegalie gedacht werden, die jeweils spezifische Therapiestrategien erfordern (s. unten).

Aspirationspneumonie

Ätiologie. Aspirationspneumonie wird verursacht durch Übertritt von Mageninhalt (Magensäure, Speisereste) oder Bestandteilen aus der Mundhöhle in den Tracheobronchialbaum infolge einer Störung des Schluckreflexes. Auslösende Faktoren sind:

- eingeschränktes Bewusstsein (Trunkenheit, Intoxikation, Narkose, Kreislaufkollaps),
- neurologische Störungen des Schluckvorgangs (Hirnfarkt, multiple Sklerose etc.),
- Ösophagusveränderungen (Stenosen, Divertikel, Fisteln zur Trachea).

Es resultiert eine Irritation des Lungenparenchyms (Salzsäure!), oft begleitet von einer bakteriellen Mischinfektion, wobei sowohl grampositive Erreger (Staphylokokken, Streptokokken), gramnegative Keime (*E. coli*, *Proteus*, Klebsiellen, Pseudomonaden; v. a. bei Aspirationspneumonien von Krankenhauspatienten) als

auch Anaerobier (*Bacteroides*, anaerobe Streptokokken) relevant sein können.

Klinik. Typische Symptome sind Fieber, Husten, Brustschmerzen (begleitende Pleuritis) und Auswurf (schleimig, eitrig, faulig oder auch blutig). Gasaustauschstörung, Dyspnoe und mögliche Beatmungspflichtigkeit hängen von der Größe des betroffenen Areal ab. Im weiteren Verlauf neigen Aspirationspneumonien zur Nekrosenbildung und Abszedierung, ebenso kann eine komplizierende Empyembildung drohen. Bei chronisch rezidivierender Aspiration kann sich eine interstitielle Fibrose entwickeln.

Diagnose. Die Diagnose ergibt sich aus der Anamnese und der Qualität des aus der Lunge abgesaugten Materials, ggf. kann ein pH-Teststreifen dessen Säuregehalt dokumentieren. Radiologisch zeigen sich entzündliche Infiltrate verbunden mit Atelektasen bzw. Dystelektasen aufgrund von Bronchusverlegungen (bevorzugt rechts basal bei Aspiration im Stehen; bevorzugt dorsal bei Aspiration im Liegen).

Therapie. Therapeutisch steht initial ein möglichst weitgehendes Absaugen des aspirierten Materials mittels Bronchoskopie im Vordergrund. Eine ausführliche Lavage wird in dieser Situation kontrovers diskutiert, da einerseits eine vollständigere Entfernung des aspirierten Materials möglich ist, es andererseits jedoch zu einer weiteren Ausbreitung durch die zusätzlich instillierte Flüssigkeit kommen könnte. Auch im späteren Verlauf kann die Entfernung von verbliebenem bronchusobstruierendem Material mittels Bronchoskopie sinnvoll sein. Bei nicht bedrohlich erscheinender Aspirationspneumonie kann ein Breitspektrumpenicillin (Ampicillin; bei Verdacht auf Pseudomonasbeteiligung alternativ Piperacillin) plus β -Laktamasehemmer zur Therapie verwendet werden. Bei ausgedehnten Aspirationen und/oder Entwicklung einer schweren Pneumonie kann ein Cephalosporin der 3. Generation plus Clindamycin gegeben werden. Bei Entwicklung eines lebensbedrohlichen Krankheitsbildes wird die Therapie um ein Aminoglykosid erweitert oder es erfolgt ein Wechsel auf Chinolone oder Carbapeneme.

Nosokomiale Pneumonie

Pneumonien gehören zu den wichtigsten nosokomialen Infektionen, mit der Gefahr der Entwicklung eines lebensbedrohlichen Krankheitsbildes. Verglichen mit den ambulant erworbenen Pneumonien ist das zu berücksichtigende Keimspektrum sehr viel breiter und schließt insbesondere Enterobacteriaceae sowie Problemkeime des betreffenden Krankenhausbereichs ein (Pseudomonaden, methicillinresistente Staphylokokken). Aus diesen Gründen sollte vor Beginn einer Antibiotikatherapie in der

Regel eine invasive Diagnostik (Bronchoskopie, Biopsien) zur Asservierung des/der Erreger(s) vorgenommen werden. Danach wird mit einer kalkulierten Chemotherapie begonnen, die später bei Kenntnis des Erregers und seiner Resistenzlage ggf. korrigiert wird. In der Übersicht sind die üblichen Erreger bei bestimmten Grunderkrankungen dargestellt.

Nosokomiale Pneumonie bei bestimmten Grunderkrankungen

- Diabetiker und Patienten mit Niereninsuffizienz: häufig Infekte mit Staphylokokken
- Patienten mit zerebralen Eintrübungen und Schluckstörungen: Aspirationsereignisse berücksichtigen (s. oben)
- lange Antibiotikaaamnese: vermehrtes Auftreten von *Pseudomonas aeruginosa*, methicillinresistenten Staphylokokken, Pilzen
- Steroide: Pseudomonaden, Staphylokokken, Pilze
- intravenöser Drogenabusus: Staphylokokken (z. B. bei Rechtsherzendokarditis)
- Immunsuppression und Beatmung: s. unten.

Eine kalkulierte Therapie kann sich an nachfolgenden Leitlinien orientieren, sollte jedoch auch immer besondere Resistenzsituationen des jeweiligen Krankenhauses berücksichtigen.

Frühzeitig auftretende Pneumonie, mäßiger Schweregrad. Beginnt die Pneumonie innerhalb der ersten 3–5 Tage nach Krankenhausaufnahme, so ist in der Regel, insbesondere bei fehlenden besonderen Risikofaktoren, mit den üblichen Erregern einer ambulant erworbenen Pneumonie zu rechnen (s. oben). Hiernach richtet sich dann die Therapie.

Späterer Pneumoniebeginn. Bei Auftreten der Pneumonie nach 3–5 Tagen Krankenhausaufenthalt müssen zusätzlich Enterobakterien (Klebsiellen, *E. coli*, Enterobacterspezies, *Proteus*) sowie Staphylokokken in das mögliche Erregerspektrum einbezogen werden. Auch Legionelleninfektionen können im Krankenhaus erworben werden. Die kalkulierte Therapie kann folgendermaßen beginnen: Breitspektrumpenicillin/ β -Laktamaseinhibitor oder Cephalosporin der 2. Generation evtl. in Kombination mit Clindamycin, evtl. in Kombination mit einem Makrolidantibiotikum. Mit einem Infektionswechsel auf lokale Problemkeime, z. B. Pseudomonaden, Acinetobacterspezies und methicillinresistente Staphylokokken muss gerechnet werden. Deren Therapie ist an vorhergehende Erregerisolierung mit Erstellung eines Antibioграмms gebunden.

Schwere nosokomiale Pneumonie. Diese ist gekennzeichnet durch ausgedehnte/rasche radiologische Ausbreitung, zunehmende respiratorische Insuffizienz sowie Entwicklung einer Sepsis oder eines SIRS. Auch hier gilt, dass eine Erregerisolierung in jedem Fall angestrebt werden sollte. Die Therapie kann wie folgt begonnen werden: Breitspektrumpenicillin/ β -Laktamaseinhibitor plus Aminoglykosid plus Makrolid oder Cephalosporin der 3. Generation plus Aminoglykosid plus Clindamycin. Alternativ ist in diesen Fällen ein frühzeitiger Einsatz von Chinolonen oder Carbapenemen zu erwägen.

Beatmungspneumonie

Durch die Intubation werden Abwehrmechanismen des oberen Respirationstrakts ausgeschaltet (Mukoziliarapparat, Hustenreflex). Insbesondere bei Magensäureblockade (Stressulkusprophylaxe) und Magensonde (Schienung) sind eine bakterielle Überwucherung des Magens und retrograde Keimaszension mit Übertritt in den Bronchialbaum leicht möglich. Hinzu kommt die oftmals gestörte Promotorik des Darms bei Intensivpatienten. Bei mehr als 14-tägiger Beatmung tritt eine Beatmungspneumonie bei mehr als der Hälfte der Patienten auf, bei einer Letalität von ebenfalls über 50%!

Prophylaktisch bedeutsam sind der Erhalt der Magensäuerung (z. B. Stressulkusprophylaxe mit Sucralfat), die Förderung der propulsiven Motorik des Magen-Darm-Trakts (Bevorzugung der enteralen gegenüber der parenteralen Ernährung; ggf. Einsatz von Prokinetika wie Metoclopramid, Cisaprid), eine gute oropharyngeale Hygiene und die regelmäßige Überwachung des Keimspektrums im Bronchialsekret, um ggf. gezielt mit Antibiotika zu behandeln. Die selektive Darmdekontamination mit nichtresorbierbaren Antibiotika ist wegen des Risikos von Resistenzbildungen umstritten.

Wenn eine Antibiotikatherapie ohne Kenntnis des Erregers erfolgen muss, sollten bei einer Beatmungspneumonie auch *Pseudomonas aeruginosa*, Klebsiellen und Anaerobier mitbehandelt werden, z. B. mit Cefprozid plus Aminoglykosid plus Clindamycin (zu Alternativen ■ Tab. 8.7). Eine vorherige (bronchoskopische) Keimasservierung sollte immer angestrebt werden.

Bei Langzeitbeatmung kommt es zunehmend häufig, oft innerhalb weniger Tage, zur Besiedlung mit *Candida albicans* mit Nachweis in den Sekreten des Tracheobronchialbaums und/oder in der bronchoalveolären Lavage. Die Unterscheidung zwischen Besiedlung und Infektion als Entscheidungsbasis für eine systemische antimykotische Therapie ist schwierig (s. Pilzpneumonie). Im diagnostischen »Graubereich« (wiederholter Nachweis von *Candida albicans*, persistierendes Fieber trotz Antibiotikatherapie, radiologisch unveränderte Infiltrate, jedoch kein bioptischer Nachweis einer Candidaschleimhautinvasion) wird zunehmend niedrig dosiertes Amphotericin

B inhalativ verwendet (z. B. 2-mal täglich 10 mg als alveolargängiges Aerosol via Inspirationsschenkel des Beatmungsgeräts).

Die Wirksamkeit dieses Vorgehens, das zunächst bei immunsupprimierten Patienten entwickelt wurde, ist für die Prophylaxe bzw. die frühzeitige Behandlung einer unter Beatmung und Antibiotikagabe auftretenden Pilzpneumonie jedoch bislang nicht gesichert. Auch hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils dieser Anwendungstechnik sind noch viele Fragen offen.

Pneumonie bei Immunsuppression

Pneumonien bei Patienten z. B. mit Leukämie, HIV, Organtransplantation und Granulozytopenie sind immer als lebensbedrohlich zu betrachten. Bei Neutropenien ist zudem zu bedenken, dass durch die nur begrenzte Rekrutierung von Granulozyten auch bei schweren Infektionen der Lunge pulmonale Infiltrate häufig fehlen, ebenso die purulente Sputumproduktion und Granulozyten in der bronchoalveolären Lavage.

Bei immunsupprimierten Patienten kommt neben den üblichen Keimen eine Vielzahl von Pneumonieerregern in Betracht. Deshalb sollte vor Beginn einer Antibiotikatherapie unbedingt eine gezielte Erregerdiagnostik (auch Bronchoskopie) angestrebt werden. Bei der Behandlung sollte durch Antibiotikakombinationstherapien ein breites Erregerspektrum erfasst werden, z. B. Breitspektrumpenicillin/Penicillinasehemmer plus Aminoglykosid oder Cephalosporin der 3. Generation plus Clindamycin oder Carbapenempräparat plus Aminoglykosid. Bei febrilen Neutropenien ist frühzeitig (3. Tag) eine mögliche (evtl. sekundäre) Pilzinfektion mit zu berücksichtigen (s. unten). Darüber hinaus ist bei diesen Patienten mit seltenen Pneumonieerregern zu rechnen, die spezielle Diagnostik- und Therapiestrategien erfordern (z. B. *Pneumocystis jiroveci*, Zytomegalie, diverse Mykobakterien; s. unten).

Prognose

Die Letalität einer außerhalb des Krankenhauses erworbenen bakteriellen Pneumonie bei einem jüngeren immunkompetenten Patienten liegt unter 5%. Eine nosokomiale Pneumonie, die bei einem intubierten und beatmeten neutropenischen Patienten auf der Intensivstation auftritt, hat dagegen eine Letalität von >80%. Die individuelle Prognose bewegt sich innerhalb dieses Spektrums, wobei Vorerkrankungen, Immunstatus, auslösendes Ereignis, Patientenalter sowie verantwortlicher Erreger wesentliche Determinanten sind. Prognostische Parameter, die bereits bei Diagnosestellung auf einen ungünstigen Verlauf der Pneumonie hinweisen, sind die rasche Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz, begleitende Zeichen von Sepsis und SIRS sowie sehr hohe oder sehr niedrige Leukozytenzahlen.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostische Überlegungen erlangen eine hohe Dringlichkeit, wenn ein Lungeninfiltrat trotz Therapie mit Antibiotika persistiert. Hierbei können folgende Diagnosen vorliegen:

- **Bronchialkarzinom:** Ein intraluminal wachsender Tumor kann zur Retentionspneumonie führen. Das Alveolarzellkarzinom kann radiologisch als »Pneumonie« imponieren.
- Bei HIV Patienten können pneumonieähnliche Infiltrate durch ein pulmonales *Kaposi-Sarkom* hervorgerufen werden.
- Ein primär pulmonal-interstitiell sich ausbreitendes *Lymphom* kann mit einer (interstitiellen) Pneumonie verwechselt werden (ausgeprägte mediastinale Lymphknotenvergrößerung beachten!).
- Auch eine *Lymphangiosis carcinomatosa* kann eine interstitielle Pneumonie imitieren.
- Ein *Lungeninfarkt* nach Lungenembolie kann eine Sekundärinfektion in dem betroffenen Areal nach sich ziehen. Bei Infarktpneumonien besteht meist eine auffallend verzögerte Heilung aufgrund der vorliegenden Perfusionsstörung.
- *Eosinophile »Pneumonie«:* Trotz der Verwendung des Begriffs Pneumonie ist diese nicht infektiös verursacht, die Diagnose verlangt eine Bronchoskopie und Lavage, die Therapie besteht aus der Gabe von Glukokortikoiden.
- *Interstitielle Lungenerkrankungen* wie exogen-allergische Alveolitis, rasche Verlaufsform einer idiopathischen Lungenfibrose (Hammon-Rich). Diese müssen gegenüber atypischen Pneumonien abgegrenzt werden.
- *Kardiogenes Lungenödem:* Mit rasch wechselnden, beidseitigen Flüssigkeitseinlagerungen ohne wesentliche begleitende lokale oder systemische inflammatorische Reaktion kann ein kardiogenes Lungenödem infiltrative Prozesse vortäuschen. Ähnliches gilt für die diffuse pulmonale Einlagerung bei Überwässerung, z. B. im Rahmen einer Niereninsuffizienz (»fluid lung«). Da diese Konstellationen gleichzeitig prädisponierende Faktoren für eine Pneumonie darstellen, kann die Abgrenzung gegenüber einer (sekundären) Pneumonie im Einzelfall schwierig sein.
- *Akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS):* Dieses ist definiert als akute inflammatorische Reaktion der Lunge mit beidseitiger Flüssigkeitseinlagerung bzw. Zeichnungsvermehrung, getriggert durch extrapulmonale Auslöser (z. B. Sepsis, Schock und Massentransfusion) oder pulmonale Auslöser (z. B. Magensaftaspiration, Rauchgasinhalation). Findet eine solche diffuse inflammatorische Reaktion der Lunge als Reaktion auf eine primäre Pneumonie statt, dann ist die Abgrenzung zwischen Pneumonie und

ARDS oft problematisch. Vor diesem Hintergrund hat die letzte Consensus-Konferenz zur Definition des ARDS vorgeschlagen, primäre Pneumonien bei beidseitig auftretenden Infiltraten und hinreichendem Schweregrad der Gasaustauschstörung ($P_aO_2/FiO_2 < 250$ mmHg) dem ARDS zuzurechnen (► Kap. 8.7). Es bleibt gegenwärtig noch offen, ob zwischen der inflammatorischen Reaktion der Lunge und einem systemischen Geschehen (z. B. Sepsis), einer lokalen chemischen Irritation (Aspiration, Inhalation) und einer pulmonalen Infektion (=Pneumonie) genügend pathogenetische Gemeinsamkeiten bestehen, um diese Reaktionen unter der Definition ARDS zu subsumieren.

Therapieresistente Infiltrate müssen bronchoskopisch abgeklärt werden: Die gezielte Probenentnahme durch Spülung, bronchoalveoläre Lavage, Bürste und Biopsie sichert in aller Regel die Diagnose. Bei Verdacht auf Infarzierung werden Perfusionsszintigraphie, Spiral-CT oder eine pulmonale Angiographie veranlasst.

8.3.2 Besonderheiten einzelner Pneumonieformen

In Ergänzung der allgemeinen Ausführungen zu Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie der Pneumonie werden im Folgenden nur spezifische Aspekte zu den einzelnen Pneumonieformen herausgestellt.

Pyogene Pneumonien durch grampositive bakterielle Erreger

Wesentliche aerobe, grampositive Erreger einer eitrig-pneumonischen Form einer Lobär- bzw. Segmentpneumonie oder einer Bronchopneumonie sind Pneumokokken, Staphylokokken und Streptokokken.

Pneumokokkenpneumonie (*Streptococcus pneumoniae*)

Pneumokokken stellen die klassischen Erreger einer typischen Pneumonie mit Ausbildung lobärer bzw. segmentaler Infiltrate dar (► Abschn. 8.3.1). Das radiologische Bild kann jedoch auch als Bronchopneumonie imponieren. Bei Beatmungspflichtigkeit oder septischem Verlauf ist die Letalität immer noch sehr hoch. Metastatische Infektionen entfernter Organe können auftreten.

Epidemiologie. Pneumokokken sind die häufigsten Erreger ambulant erworbener Pneumonien. Sie können bei einem hohen Prozentsatz gesunder Erwachsener den Oropharyngealraum besiedeln (Schätzungen gehen bis zu 50%, vermehrt in engen Wohn- und Lebensverhältnissen).

Die Übertragung erfolgt aerogen von Mensch zu Mensch, mit Erkrankungsmaximum in den Wintermonaten. Oftmals gehen virale Infekte der oberen Luftwege der Erkrankung voraus; Pneumokokken sind die häufigsten Erreger einer »Post-Influenza-Pneumonie«. Es besteht zudem erhöhte Empfänglichkeit für Patienten mit prädisponierenden Faktoren (► Abb. 8.12).

Klinische Symptomatik. Zumeist findet sich die typische klinische Symptomatik einer Pneumonie mit akutem Beginn (z. T. perakut innerhalb weniger Stunden), hohem Fieber, vielfach Schüttelfrost (► Tab. 8.5), initial oftmals rostfarbenes Sputum, später purulent. Abhängig vom Ausmaß der pulmonalen Infiltrate, aber auch von der Fähigkeit der Lunge zur Optimierung der Perfusions-Ventilations-Verteilung, kann sich eine rasch progrediente respiratorische Insuffizienz bis hin zur Beatmungspflichtigkeit entwickeln. Folgende Begleiterkrankungen einer Pneumokokkenpneumonie können auftreten:

- Herpes labialis, als unspezifisches Merkmal einer schweren Infektion,
- Pleuraerguss (initial Pleuritis mit Pleuraschmerzen bei über 50% der Patienten),
- Pleuraempyem,
- eitrige Perikarditis (Ausbreitung meist per continuitatem),
- septische Metastasen, z. B. Meningitis/Enzephalitis, Osteomyelitis, Myokarditis, Arthritis; die Symptome der Infektionen dieser Organe können sich unter Umständen erst nach dem Abklingen der Pneumonie bemerkbar machen,
- Bakteriämie, Sepsis: das Auftreten einer Bakteriämie (positive Blutkulturen) und insbesondere die Entwicklung des Vollbilds einer pneumogenen Sepsis verschlechtern die Prognose quoad vitam erheblich. Patienten nach Splenektomie sind durch ein fulminant verlaufendes septisches Krankheitsbild mit sehr hoher Letalität bedroht (OPSI-Syndrom; »overwhelming postsplenectomy infection«).

Diagnostik. Es findet sich der typische körperliche Untersuchungsbefund einer Lobär- oder Bronchopneumonie. Bei ambulant erworbener Pneumonie mit radiologischer Manifestation einer lobären bzw. segmentalen Pneumonie (► Abb. 8.10, 8.14, 8.15) und typischer klinischer Symptomatik ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Pneumokokkenpneumonie auszugehen. Pneumokokken können jedoch auch das radiologische Bild einer Bronchopneumonie induzieren. Der Erregernachweis gelingt meist im Sputum, selten sind invasivere Verfahren der Erregerasservierung notwendig (z. B. Bronchoskopie). Bei bis zu 30% der Patienten mit Pneumokokkenpneumonie werden die Erreger aus wiederholt abgenommenen Blutkulturen isoliert. Charakteristisch sind ausgeprägte

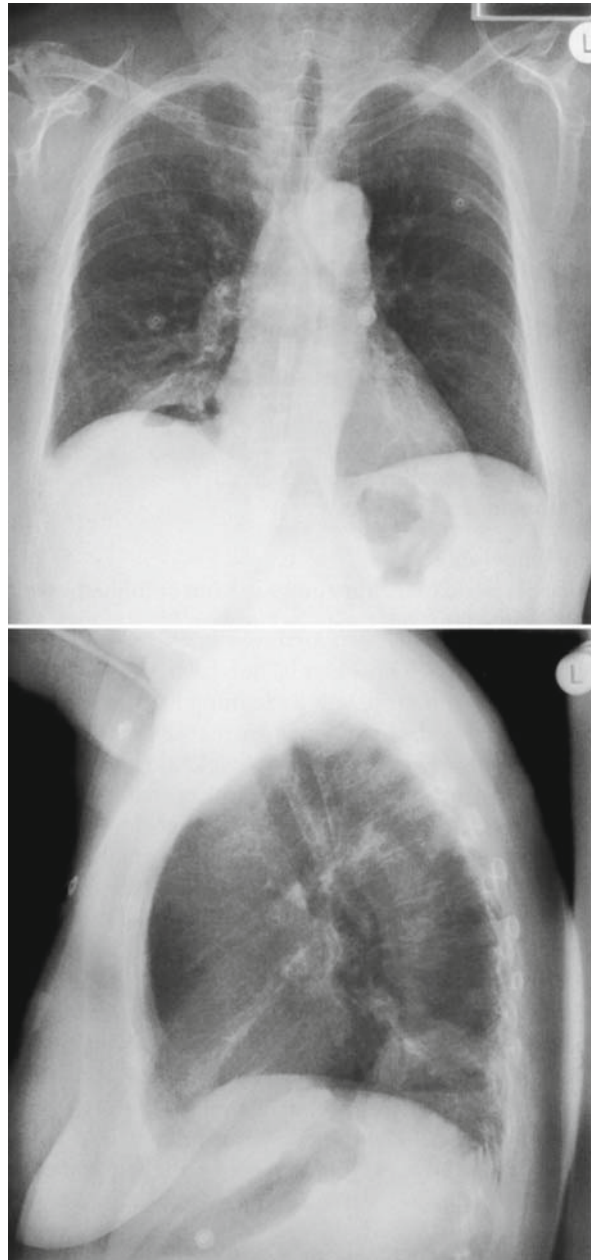
Leukozytose (15.000–25.000/ μl), Linksverschiebung und toxische Granulationen der Leukozyten. Eine Neutropenie (<3000/ μl) signalisiert eine schwerwiegende Infektion mit schlechter Prognose.

Prophylaxe und Therapie. Es existiert ein Impfstoff (»Pneumovax«), der die wichtigsten Polysaccharidkapselantigene der Pneumokokken enthält und einen 70–80%igen Impfschutz für bakteriämische Pneumokokkenpneumonien über 3–5 Jahre bei jungen gesunden Erwachsenen gewährleistet. Bei geimpften Personen im Alter über 65 Jahre konnte eine 45%ige Reduktion des Risikos für eine gesicherte Pneumokokkenpneumonie demonstriert werden. Die Indikation wird insbesondere bei Patienten mit prädisponierenden pulmonalen (z. B. COPD) und extrapulmonalen Erkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Immunschwäche, Zustand nach Splenektomie; ■ Abb. 8.12) gesehen. Für die Therapie sind Penicillin G oder Aminopenicilline Antibiotika der ersten Wahl (■ Tab. 8.7), solange die bisherige niedrige Resistenzquote für Pneumokokken in Deutschland weiterbesteht. Alternativen (z. B. bei Allergien) sind Makrolide (Cave: zunehmende Resistenz in Deutschland), Cephalosporine, Clindamycin und Glykopeptide.

Prognose. Bei adäquater antibiotischer Therapie ist bei Patienten ohne prädisponierende Grunderkrankung die Prognose gut: Innerhalb von 48 h nach Beginn der antibiotischen Behandlung bessert sich in der Regel das klinische Bild, das Fieber kann über mehrere Tage persistieren. Die vollständige Rückbildung der radiologischen Befunde kann Wochen in Anspruch nehmen. Lungenfunktionell gelingt in der Regel eine Restitutio ad integrum. Wenn bei progredienter respiratorischer Insuffizienz beatmet werden muss, aber auch bei Bakteriämie und Sepsis steigt die Sterblichkeitsrate deutlich an. Schätzwerte gehen von einer Letalität von über 20% bei Patienten mit schwerer Pneumokokkenpneumonie aus. Bei über 70-jährigen Patienten mit ausgedehnter Pneumokokkenpneumonie und Bakteriämie steigt trotz optimaler Therapie die Letalität auf über 50% an. Eine statistisch erhöhte Sterblichkeit besteht bei folgenden Bedingungen: prädisponierende Grunderkrankung (pulmonal oder extrapulmonal), fortgeschrittenes Lebensalter, Neutropenie, Leukozytose >20.000/ μl , Befall mehrerer Lungenlappen, Sepsis, Beatmungspflichtigkeit, begleitende extrapulmonale Infektionen (septische Absiedlungen).

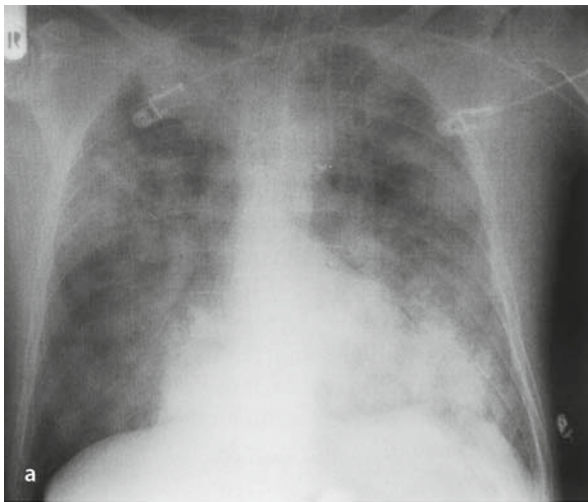
Staphylokokkenpneumonie (*Staphylococcus aureus*)

Epidemiologie. Eine Staphylokokkenpneumonie kann ambulant erworben sein (dann häufig als sekundäre Pneumonie nach vorausgehenden viralen Atemwegsinfekten), sie tritt jedoch häufig auch nosokomial auf, z. B.

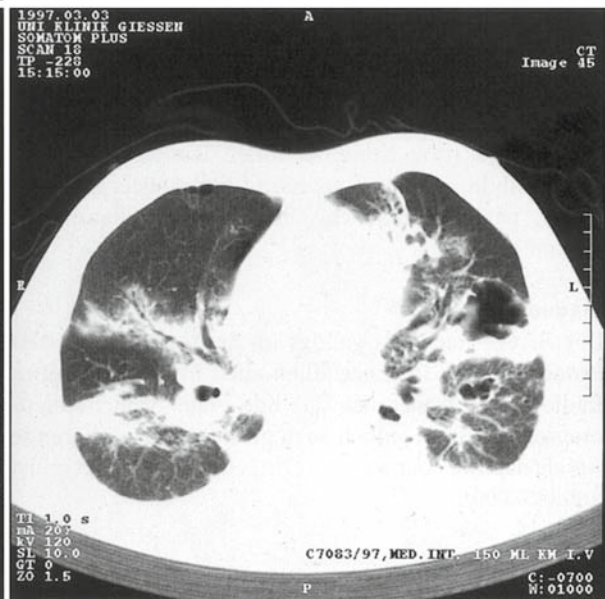
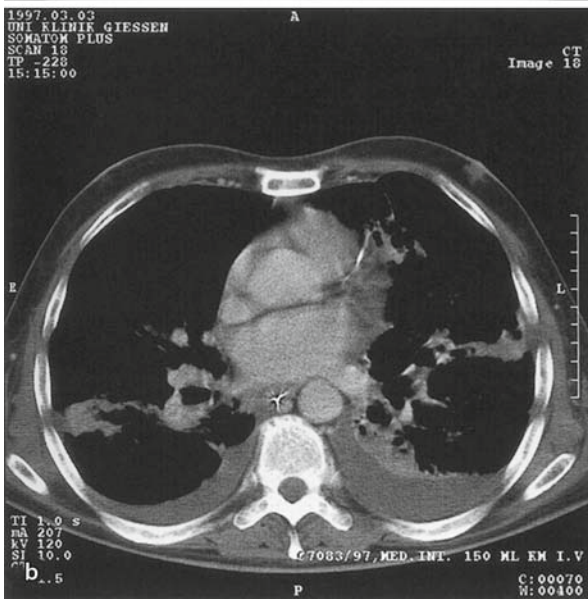


■ **Abb. 8.18.** Staphylokokkenpneumonie mit Abszedierung. Im posteriobasalen Unterlappensegment rechts findet sich eine relativ scharf begrenzte segmentale Verschattung mit Flüssigkeitsspiegel und Lufthaube. Trotz des breiten Kontakts der entzündlichen Infiltration zur dorsalen und diaphragmalen Pleura hat sich nur ein winziger Pleuraerguss ausgebildet. Darüberhinaus sind in der rechten Lunge vereinzelt einige kleine entzündliche Fleckschatten zu erkennen

als Mischinfektion nach Aspiration. Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, dass ein hoher Prozentsatz der Mitarbeiter eines Krankenhauses Staphylokokkenkolonien in den Nasen(neben)räumen trägt, ohne selbst erkrankt zu sein. Staphylokokken sind zudem wichtigste



■ **Abb. 8.19a,b.** Multiple Staphylokokkenherde bei Rechtsherzendo-karditis. **a** Thorax im Liegen: grobfleckig konfluierende Entzündungsherde beidseits. Die Einzelherde sind erheblich größer als die azinären Herde am Beginn einer Bronchopneumonie. Die Aufnahme im Liegen lässt keine Einschmelzungshöhlen erkennen, da der Höhleninhalt noch nicht vollständig abgehustet ist. **b** Computertomographie: Die korrespondierenden Schichten im Weichteil- und Lungenfenster zeigen Pleuraergüsse beidseits, ein durchgängiges Bronchialsystem, wenn auch mit Kaliberschwankungen und Wandverdickungen, sowie unregelmäßig konfigurierte Nekrosehöhlen in der linken Lunge, teils mit dünnerer, teils mit dickerer Wand. Die Infiltrationsbezirke orientieren sich nur teilweise an den großen Bronchien und Gefäßen und weisen in der Regel keine anatomischen Grenzen auf



Pneumonieerregger bei Patienten mit i.v.-Drogenabusus und Rechtsherzendo-karditis sowie bei Patienten mit infiziertem zentralem Venenkatheter (hämatogener Infektionsweg). Diabetiker, Patienten mit Niereninsuffizienz, Patienten mit zerebralen Eintrübungen, solche unter chronischer Steroidtherapie sowie Patienten mit COPD neigen vermehrt zu Staphylokokkenpneumonien. Staphylokokken sind zudem ein Problemkeim (chronische Besiedlung der Atemwege) bei Patienten mit Mukoviszidose und Bronchiektasen. Im Krankenhausbereich und nach längerer Antibiotikatherapie ist mit dem Auftreten von methicillinresistenten Staphylokokken zu rechnen.

Klinische Symptomatik. Bei transtrachealem Infektionsweg (Tröpfcheninfektion, Aspiration) beginnt die klinische Symptomatik meist typisch mit akutem, hohem Fieber und purulentem Auswurf (■ Tab.8.5). Bei häma-

togenen Infektionen steht häufig die Grunderkrankung im Vordergrund (z.B. Endokarditis, Sepsis) und die respiratorischen Symptome sind zunächst trotz radiologisch nachweisbarer multipler Infiltrate eher diskret. Als Komplikation können Abszedierungen, Pleuraempyem sowie septische Metastasen (z.B. Meningoenzephalitis) auftreten. Bei respiratorischer Insuffizienz und Sepsis ist die Letalität beträchtlich.

Diagnostik. Radiologisch dominiert nach transtrachealer Infektion zumeist das Bild einer Bronchopneumonie mit Ausbreitung von zentral nach peripher, wobei eine starke Tendenz zur Nekrosenbildung und Abszedierung auffällig ist (■ Abb.8.18). Multifokale Infiltrate prägen das Bild nach hämatogener Infektion, z.B. im Rahmen einer Rechtsherzendo-karditis (■ Abb.8.19). Staphylokokken sind Prototypen einer abszedierenden Pneumonie.

Eine ausgeprägte Leukozytose mit Linksverschiebung ist typisch. Der Erregernachweis gelingt in Sputum, Bronchialsekret und Lavage, unter Umständen auch in Blutkulturen.

Prophylaxe und Therapie. Prophylaktische Maßnahmen umfassen die strikte Einhaltung der Hygieneregeln bei der Pflege von Venenkathetern, die Isolierung von Patienten mit Nachweis methicillinresistenter Staphylokokken und die regelmäßige Überwachung des Sputums bei Patienten mit Mukoviszidose und Bronchiektasen, um bei wiederholtem Staphylokokkennachweis frühzeitig antibiotisch behandeln zu können. Nasenabstriche der ärztlichen Mitarbeiter und des Pflegepersonals zur Erkennung von Infektionswegen im Krankenhaus sind insbesondere bei vermehrtem Auftreten von nosokomialen Infektionen mit methicillinresistenten Staphylokokken erforderlich.

Behandelt wird mit penicillinasefesten Staphylokokkenpenicillinen, alternativ mit Clindamycin oder Glykopeptiden (■ Tab.8.7). Resistenzen im Antibiotogramm des isolierten Erregers müssen beachtet werden. Bei Staphylokokkenpneumonie mit schlechter Heilungstendenz und persistierender respiratorischer Insuffizienz sind Abszedierungen zu befürchten, sodass oft zusätzlich zu wochenlanger Antibiotikatherapie Drainagebehandlungen und operative Revisionen des nekrotischen Bezirks durchgeführt werden müssen (► Abschn.8.3.3).

Prognose. Nekrotisierend-abszedierende Pneumonien heilen mit Narbenbildung aus, meist bei zufriedenstellender Lungenfunktion. Bei Beatmungspflichtigkeit, pneumogener Sepsis, Pleuraempyem und ausgedehnter Abszedierung ist die Letalität sehr hoch.

Streptokokkenpneumonie (*Streptococcus pyogenes*, *S. faecalis*)

Epidemiologie. Im Gegensatz zu der epidemisch auftretenden Streptokokkenangina und -pharyngitis sind ambulante Pneumonien durch *Streptococcus pyogenes* eher selten. Meist geht eine virale Infektion der oberen Atemwege voraus. Gesunde Erwachsene sind oft Träger von β -hämolisierenden Streptokokken im Nasopharyngealbereich. Enterokokken kommen ubiquitär vor, zu Pneumonien führen sie nur selten, außer zu nosokomialen Pneumonien nach längerer Antibiotikatherapie. Prädisponiert sind vor allem Patienten mit Beatmung oder Immunsuppression. Enterokokken können zudem an einer Mischinfektion nach Aspiration beteiligt sein.

Klinische Symptomatik. Die Symptomatik entspricht bei beiden Erregern meist derjenigen einer typischen Pneumonie (■ Tab.8.5) mit akutem Beginn, hohem Fieber und produktivem Husten. Komplizierende Pleuraempyembildung ist möglich, selten eitrige Perikarditis.

Diagnostik. Radiologisch besteht zumeist das Bild einer Bronchopneumonie. Der Erregernachweis gelingt in Sputum, Bronchialsekret und Lavage, bei schwerem Krankheitsverlauf auch in Blutkulturen. Serologische Verfahren (z. B. Antistreptolysintiter) sind für die Diagnostik einer akut auftretenden Pneumonie aufgrund der Latenz des Titeranstiegs nicht hilfreich.

Prophylaxe und Therapie. Bei *Streptococcus pyogenes* ist Penicillin G Mittel der Wahl, alternativ Cephalosporine, Makrolide und Clindamycin. Enterokokken werden vorrangig mit Ampicillin, alternativ mit Glykopeptiden behandelt. Bei glykopeptidresistenten Enterokokken müssen strikte Hygienemaßnahmen eingehalten werden.

Prognose. Bei Empyem und eitriger Perikarditis ist die Letalität sehr hoch, ebenso bei Immunsupprimierten.

Pyogene Pneumonien durch gramnegative bakterielle Erreger *Haemophilus influenzae*-Pneumonie

Epidemiologie. *Haemophilus influenzae* ist ein wichtiger Erreger bakterieller Atemwegserkrankungen bei Kindern. In den letzten Jahren ist seine Bedeutung für ambulant erworbene Pneumonien bei Erwachsenen erkannt worden. Eine chronische Kolonisation der Atemwege findet sich insbesondere bei COPD-Patienten. Die Infektion erfolgt aerogen (Tröpfcheninfektion) mit bevorzugter Erkrankung von Patienten mit prädisponierenden Grunderkrankungen (■ Abb.8.12).

Klinische Symptomatik. Die Krankheit beginnt meist akut mit typischer Symptomatik einer Pneumonie (Fieber, Husten, purulentes Sputum; ■ Tab.8.5), jedoch sind auch subakute Verläufe bekannt. Komplikationen wie Abszess- und Empyembildung sowie septische Metastasierung sind selten, parapneumonische Ergussbildung können vorkommen.

Diagnostik. Der Erregernachweis gelingt im Sputum oder mittels Bronchoskopie, in Einzelfällen auch in der Blutkultur. Radiologisch findet sich das Bild einer Bronchopneumonie, es können jedoch auch größere konsolidierende Areale nachweisbar werden. Die Leukozytose liegt meist unter 20.000/ μ l.

Therapie. Als Standard der antibiotischen Therapie wird Ampicillin (evtl. in Kombination mit β -Laktamaseinhibitor) angesehen. Alternativen sind Cephalosporine, Makrolide, Chinolone und Cotrimoxazol (■ Tab.8.7).

Prognose. Die Prognose ist sehr gut, wenn keine wesentlichen Grunderkrankungen oder eine Sepsis vorliegen.

Pneumonie durch *Branhamella (Moxarella) catarrhalis*

Epidemiologie. *Moxarella catarrhalis* ist Teil der nasopharyngealen Flora vieler Erwachsener und wurde deswegen lange als apathogen betrachtet. Diese gramnegativen Diplokokken (Ähnlichkeiten mit *Neisseria meningitidis*) können jedoch eine (zumeist ambulant erworbene) Pneumonie hervorrufen, vor allem bei Patienten mit einer COPD (weitere prädisponierende Grunderkrankungen in [Abb. 8.12](#)).

Klinische Symptomatik. Die Krankheit verläuft subakut, oftmals gehen einige Tage mit Husten und zunehmender Dyspnoe der Entwicklung von purulentem Sputum voraus, das Fieber liegt meist unter 39 °C.

Diagnostik. Im Röntgenbild findet sich in der Regel eine Bronchopneumonie. Konsolidierende Areale und Pleuraergüsse können auftreten; die Entwicklung von Abszessen, Empyem oder extrapulmonalen Manifestationen ist jedoch sehr selten. Im Blutbild findet sich eine mittelgradige Leukozytose. Beim Erregernachweis im Sputum und im Bronchialsekret sind Kontaminationen mit der Mundflora zu vermeiden.

Therapie. Ampicillin plus β -Lactamaseinhibitor oder Cephalosporine der 2. oder 3. Generation sind Mittel der Wahl. Alternativen sind Chinolone, Cotrimoxazol oder Doxycyclin.

Prognose. Die Prognose ist gut. Bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen können Todesfälle auftreten.

Pneumonie durch *Neisseria meningitidis*

Epidemiologie. *Neisseria meningitidis* kann als Besiedler der nasopharyngealen Flora bei Gesunden auftreten und selten, bei epidemischen Ausbrüchen in geschlossen lebenden Populationen (z. B. Militärausbildung) häufiger, eine Pneumonie auslösen. Die Übertragung erfolgt mittels Tröpfcheninfektion. Die Erkrankung der Lunge ist unabhängig von der Entwicklung einer Meningokokkenmeningitis und -sepsis.

Klinische Symptomatik. Die klinischen Symptome entsprechen denen einer typischen Pneumonie ([Tab. 8.5](#)).

Diagnostik. Radiologisch sieht man ein bronchopneumonisches Bild, jedoch sind auch Verläufe mit konsolidierendem Befall einzelner Lungenlappen beschrieben worden. Die gramnegativen Diplokokken werden im Sputum und im Bronchialsekret nachgewiesen (*Cave:* Kontamination mit Mundflora).

Prophylaxe und Therapie. Penicillin G ist das Antibiotikum der ersten Wahl. Alternativen sind Cephalosporine

der 3. Generation. Bei nachgewiesener Meningokokkeninfektion sollte bei Kontaktpersonen eine kurzzeitige Chemoprophylaxe durchgeführt werden (bislang 3 Tage Rifampicin; moderne Alternativen sind Chinolone oder Ceftriaxon als Einmalgabe).

Prognose. Bei adäquater Behandlung verläuft die Pneumonie in aller Regel gutartig.

Pneumonie durch *Klebsiella pneumoniae*

Epidemiologie. *Klebsiella pneumoniae* ist der »klassische« Erreger einer Pneumonie durch gramnegative Stäbchenbakterien (sog. Friedländer-Pneumonie). Sie kann einerseits ambulant erworben werden, wobei neben den üblichen Prädispositionen ([Abb. 8.12](#)) Alkoholismus und höheres Lebensalter besonders zu nennen sind. Klebsiellenpneumonien gehören aber auch zu den wichtigen nosokomialen Erkrankungen. Die Infektion erfolgt in der Regel transtracheal nach vorausgehender oropharyngealer Kolonisation mit diesem Erreger. Eine solche Kolonisation ist für ca. 30% der ambulanten Alkoholiker beschrieben worden und findet sich im Krankenhausbereich insbesondere bei Patienten mit schwerer Grunderkrankung, eingetrübter Bewusstseinslage, Motilitätsstörungen des Magen-Darm-Trakts und bei künstlicher Beatmung.

Klinische Symptomatik. Zumeist akuter Beginn der Erkrankung mit typischer Symptomatik der Pneumonie und schwerem Krankheitsbild ([Tab. 8.5](#)). Häufig ausgeprägte purulente Sputumproduktion, zum Teil blutig tingiert, Hämoptoe ist möglich.

Diagnostik. Neben einem bronchopneumonischen Bild können auch lobäre Konsolidierungen im Röntgenbild des Thorax nachweisbar sein. Bei Prädisponierten kann sich ein dramatisch verlaufendes ARDS entwickeln ([Abb. 8.20](#)). Ausgeprägte Nekrosenbildung mit Entstehung auch multipler Abszesse ist möglich, im Extremfall kann es zur Gangrän eines ganzen Lungenlappens kommen. Meist findet sich eine deutliche Leukozytose. Bei Neutropenie ist die Prognose besonders ungünstig. Der Erregernachweis gelingt im purulenten Sputum; bei über 20% der Fälle finden sich positive Blutkulturen.

Prophylaxe und Therapie. Cephalosporine der 2. oder 3. Generation in Kombination mit Aminoglykosiden sind die Mittel der ersten Wahl. Alternativen sind Carbapeneme und Chinolone. Bei ausgeprägter Nekrotisierung eines Lungenlappens kann die chirurgische Resektion zur Beherrschung des Krankheitsbilds notwendig werden. Zu beachten ist das jüngst beobachtete Auftreten von multi-resistenten *Klebsiella* Stämmen mit »Extended Spectrum Betalaktamasen« (ESBL).

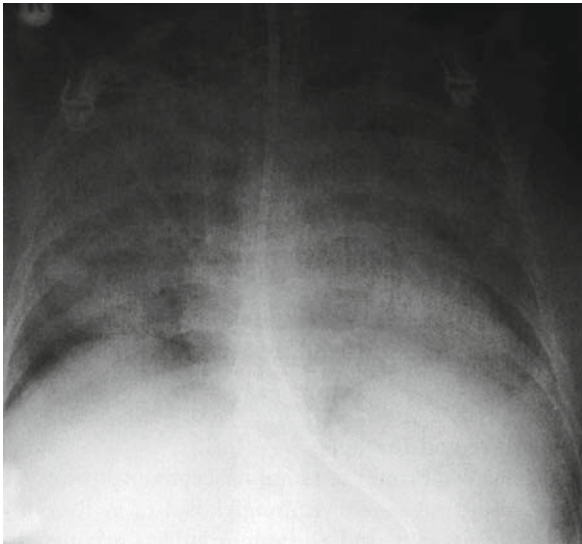


Abb. 8.20. Schweres parapneumonisches ARDS bei Klebsiellenpneumonie. Sehr dichte, nahezu homogene Infiltration beider Lungen, lediglich in den lateralen Zwerchfellrippenwinkeln ist noch eine restliche Belüftung zu erkennen. In den zentralen Lungenabschnitten beidseits deutliches Luftbronchogramm als Hinweis auf eine vollständige Ausfüllung der benachbarten Alveolen mit Flüssigkeit

Prognose. Die Letalität bei immunkompromittierten Patienten und Alkoholikern ist trotz adäquater Antibiotikatherapie hoch. Bei nekrotisierenden Formen muss mit Defektheilung gerechnet werden.

Pneumonie durch *Pseudomonas aeruginosa*

Epidemiologie. *Pseudomonas aeruginosa* ist bei Patienten mit Antibiotikavorbehandlung der wichtigste Erreger einer nosokomialen Pneumonie. Gefürchtet wird die Persistenz multiresistenter *Pseudomonas*stämme im intensivmedizinischen Bereich (Nasskeim). Darüber hinaus können *Pseudomonaden* den Oropharynx vor allem bei immunsupprimierten Patienten kolonisieren. Die Keimaspiration aus dem Oropharynx ist dann der entscheidende Infektionsweg. *Pseudomonas*infektionen werden zudem über das Pflegepersonal übertragen (Hände, Tröpfcheninfektion). Auch Infektionen über Hautwunden sind möglich (z. B. bei Verbrennungspatienten).

Klinische Symptomatik. Es findet sich ein typisches Erkrankungsbild mit Fieber, zum Teil Schüttelfrost und purulentem Sputum. Abszessbildungen und Entwicklung eines Empyems kommen vor. Bei Patienten unter Chemotherapie und anderen Formen der Immunsuppression, kann es zu schweren »toxischen« Krankheitsbildern bis hin zur Entwicklung einer fulminanten Sepsis kommen.

Diagnostik. Radiologisch findet sich meist das Bild einer Bronchopneumonie mit beidseitigen Infiltraten, häufig

mit Nekrotisierung und Abszessen. Der Keimnachweis erfolgt im Sputum und Bronchialsekret. Wiederholte Blutkulturen erlauben die Erfassung von *Pseudomonas*bakteriämien. Der Nachweis von *Burkholderia cepacia* (früher: *Pseudomonas cepacia*) oder *Stenotrophomonas maltophilia* (früher: *Pseudomonas maltophilia*) ist meist Folge eines zu häufigen Einsatzes von Carbapenemen.

Prophylaxe und Therapie. Mittel der Wahl sind *Pseudomonas*cephalosporine (z. B. Ceftazidim) mit einem Aminoglykosid (z. B. Tobramycin). Alternativen sind Chinolone oder Carbapeneme (■ Tab. 8.7). Es sollten immer Antibiotogramme angefertigt werden und nach 1–2 Wochen Therapie muss mit Resistenzen gerechnet werden. Ein restriktiver Antibiotikaeinsatz und eine konsequente Krankenhaushygiene sind entscheidend zur Vermeidung problematischer Resistenzentwicklungen in den Abteilungen.

Prognose. Bei beatmeten Patienten mit *Pseudomonas*pneumonie und septischem Verlauf ist die Letalität sehr hoch. Die Auswahl geeigneter Antibiotika (nach Antibiotogramm!) ist von erheblicher Bedeutung.

Pneumonie durch weitere *Enterobacteriaceae*

Epidemiologie. Die Bedeutung der *Enterobacteriaceae* als Pneumonieerreger nimmt seit Jahren zu. Dies gilt insbesondere für nosokomial erworbene Pneumonien. Bei beatmeten Patienten auf der Intensivstation ist das Risiko am höchsten. Der Infektionsweg erfolgt in der Regel via retrograder Keimaszension aus dem Magen-Darm-Trakt, pharyngealer Kolonisation und nachfolgender Aspiration. Wichtigste Risikofaktoren sind schwere Grunderkrankungen, eingetrübte Bewusstseinslage und künstliche Beatmung. Darüber hinaus können Pneumonien mit *Enterobacteriaceae* auch durch Tröpfcheninfektion erworben werden, z. B. über das betreuende Personal und über kontaminierte Vernebler. Hämatogene Infektionswege sind extrem selten. Häufige Erreger sind *Escherichia coli*, *Serratiaspezies*, *Enterobacterspezies*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Providencia* und *Morganella*.

Klinische Symptomatik. Meist findet sich eine typische Pneumoniesymptomatik (Fieber, z. T. Schüttelfrost, ausgeprägtes Krankheitsgefühl, Husten mit purulentem Sputum). Schwere Krankheitsverläufe treten insbesondere bei Patienten mit prädisponierenden Grunderkrankungen auf (■ Abb. 8.12). Hämatogene Absiedlungen in entfernte Organe kommen vor.

Diagnostik. Radiologisch überwiegen bronchopneumonische Bilder, mit beidseitigen Infiltraten. Begleitergüsse sind möglich, Abszedierungen und Empyembildung eher selten. Entscheidend ist die mikrobiologische Diagnos-

tik des Sputums oder Bronchialsekrets. Mischinfektionen finden sich vor allem nach Aspirationen. Blutkulturen sind gelegentlich positiv.

Prophylaxe und Therapie. Die Antibiotikatherapie erfolgt gezielt nach Antibiogramm (■ Tab. 8.7). In vielen Fällen stellen Kombinationen aus Breitspektrumpenicillin und Aminoglykosid sowie Cephalosporin und Aminoglykosid die Therapie der ersten Wahl dar. Hygienemaßnahmen im Krankenhaus, Vermeidung von Aspirationsereignissen und die Überwachung der oropharyngealen Flora bei gefährdeten Patienten dienen der Prophylaxe.

Prognose. Die Letalität ist abhängig von der Schwere der Grunderkrankung, dem Alter des Patienten und dem septischen Verlauf.

Pneumonien durch Anaerobier

Epidemiologie. Eine Vielzahl anaerober Bakterien besiedelt den oberen Respirationstrakt des Menschen unter physiologischen Bedingungen. Die Aspiration oropharyngealer Flora ist bei der Pathogenese einer Anaerobierpneumonie der entscheidende Infiltrationsweg. Auslösende Konstellationen sind:

- Bewusstseinsstörungen (Trunkenheit, Intoxikation, Narkose, Kreislaufkollaps),
- neurologische Störungen des Schluckakts (Hirnfarkt, multiple Sklerose etc.),
- Ösophagusveränderungen (Stenosen, Divertikel, Fisteln zur Trachea, Refluxerkrankung).

Aspirationsereignisse können aber auch bei völlig Gesunden im Schlaf auftreten (Mikroaspirationen). Die Menge und Virulenz der aspirierten Erreger (häufig Mischinfektionen) sowie die pulmonalen Abwehrmechanismen entscheiden darüber, ob aus solchen Aspirationsereignissen eine Pneumonie resultiert oder ob sie inapparent verlaufen. Seltener Ursachen einer Anaerobierpneumonie sind Parodontosen mit erheblicher Zunahme der Anaerobierdichte in gingivalen Taschen bzw. Abszessen sowie Bronchiektasen mit chronischer Anaerobierbesiedlung. Die hämatogene Entstehung einer Anaerobierpneumonie ist eine Rarität.

Klinische Symptomatik. Nach ausgedehnten Aspirationen kommt es zu einer akuten typischen Symptomatik mit Fieber, Husten, Brustschmerzen (begleitende Pleuritis) und Auswurf (schleimig, eitrig, faulig oder auch blutig). Bei wiederholten Aspirationen kleinerer Mengen kann jedoch auch die Charakteristik einer protrahiert verlaufenden oder einer chronisch-rezidivierenden Pneumonie im Vordergrund stehen (mäßig erhöhte Temperaturen, Husten über Wochen, Gewichtsverlust, Entwicklung einer

Anämie). Gasaustauschstörung, Dyspnoe und mögliche Beatmungspflichtigkeit hängen von der Größe des pneumonischen Areal ab.

Folgende Entwicklungen können eine Anaerobierpneumonie komplizieren:

- Entstehung einer ausgedehnten nekrotisierenden Pneumonie mit Zerstörung eines größeren Lungenareals, die in der Regel mit einem schwersten Krankheitsbild assoziiert ist,
- Entstehung multipler Lungenabszesse,
- ausgedehnte Empyembildung.

Bei chronisch-rezidivierender Aspiration über Jahre, bei der immer von einer wesentlichen Beteiligung von Anaerobiern auszugehen ist, kann sich eine interstitielle Fibrose entwickeln.

Diagnostik. Röntgenmorphologisch zeigen sich bronchopneumonische Infiltrate, bevorzugt rechts basal bei zugrunde liegender Aspiration im Stehen, bevorzugt dorsal bei Aspirationen im Liegen. Bei Bronchusverletzungen nach Aspirationen finden sich Atelektasen bzw. Dystelektasen. Nekrosenbildungen, Abszedierungen und Empyembildung können radiologisch sowie ggf. im CT erkannt werden.

Der *mikrobiologische Nachweis* einer Anaerobierpneumonie ist dadurch erschwert, dass aufgrund des normalen Vorkommens von Anaerobiern in der oropharyngealen Flora eine Sputumdiagnostik in der Regel nicht aussagekräftig ist. Zur gezielten Erregergewinnung sind invasive Verfahren erforderlich (Bronchoskopie, transtracheale und transpulmonale Aspiration). Für die Anzüchtung von Anaerobiern werden geeignete Transportmedien und spezifische Kultivierungsverfahren benötigt. Häufige Erreger sind Bacteroidesspezies, Fusobakterien, Peptostreptokokken sowie anaerobe und mikroaerophile Streptokokken. Vielfach finden sich Mischinfektionen, auch mit Nichtanaerobiern (im letzteren Fall kann eine Anaerobierbeteiligung leicht übersehen werden).

Prophylaxe und Therapie. Bei dokumentierter akuter Aspiration steht initial ein bronchoskopisches Absaugen des aspirierten Materials im Vordergrund. Bei weniger bedrohlichen Bildern ohne gesicherten Erregernachweis kann ein Breitspektrumpenicillin wie Ampicillin in Kombination mit einem β -Laktamasehemmer als erste Wahl der Therapie vorgeschlagen werden. Bei massiver Aspiration und ausgedehnter Pneumonie wird eine Kombination aus Reservepenicillin und β -Laktamasehemmern gegeben oder ein Reservecephalosporin in Kombination mit Clindamycin. Carbapeneme sind eine weitere Alternative. Die Rezidivprophylaxe ist entscheidend für die weitere Prognose (z. B. die Sanierung paradentaler Infektionsherde).

Prognose. Anaerobierpneumonien nehmen auch bei adäquater Antibiotikatherapie oft einen protrahierten Verlauf (Persistenz von aspiriertem Material in den distalen Atemwegen, Neigung zur Nekrosenbildung). Bei multipler Abszedierung, ausgedehnten Nekrosen und bei Empyemen ist die Letalität beträchtlich.

Atypische Pneumonien durch bakterielle Erreger Pneumonie durch *Legionella pneumophila*

Epidemiologie. *Legionella pneumophila* wurde erst 1970 im Rahmen des Ausbruchs einer Pneumonie bei einem amerikanischen Legionärstreifen identifiziert. Heute ist bekannt, dass dieser Erreger sowohl sporadisch auftretende als auch epidemische Infektionen verursachen kann. Die Übertragung erfolgt als Aerosol, wobei als Quellen Befeuchtungsanlagen, Duschen, Klimaanlageanlagen und zahlreiche technische Einrichtungen in Betracht kommen. Da der Keim sein Reservoir in Wasservorräten (auch im Krankenhaus!) hat, kann eine Legionellenpneumonie auch als nosokomiale Pneumonie auftreten. Infektionsketten konnten in Kliniken, auch bei beatmeten Patienten, nachgewiesen werden. Die in [Abb. 8.12](#) aufgeführten Grunderkrankungen disponieren bei entsprechender Exposition für eine Legionellose. Der prozentuale Anteil der Legionellenpneumonie innerhalb der ambulant erworbenen Pneumonien unterliegt in Deutschland großen regionalen Schwankungen (0,1–10%). Bei bis zu 10% der Bevölkerung finden sich serologische Hinweise auf eine frühere Auseinandersetzung mit Legionellen, meist ohne anamnestische Hinweise auf eine durchgemachte apparente Infektion.

Klinische Symptomatik. Das Spektrum der Infektion mit *Legionella pneumophila* und einigen Nonpneumophilialegionellen (s. unten) reicht von asymptomatischer Serokonversion über grippeähnliche Bilder (Pontiac-Fieber) bis hin zu akut verlaufenden Pneumonien, unter Umständen mit beträchtlicher Letalität. Die Inkubationszeit beträgt 2–10 Tage. Der Pneumonie gehen meist grippeähnliche Symptome voraus (starke Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien, Fieber bis über 40°C). Initial zeigt sich ein trockener Husten und das Bild entspricht einer atypischen Pneumonie ([Tab. 8.5](#)). Es kann aber auch zur Entwicklung von purulentem Sputum kommen. Mitunter kommt es zu pleuritischen Schmerzen, selten zu ausgedehnten Ergüssen, fast nie zum Empyem.

Extrapulmonale Manifestationen sind:

- gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Erhöhung der Leberwerte),
- renale Symptome (Proteinurie, mikroskopische Hämaturie, selten akutes Nierenversagen),
- neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Krampfanfälle, umschriebene neurologische Ausfälle),

- Elektrolytveränderungen (Hyponatriämie aufgrund überschießender ADH-Sekretion, Hypophosphatämie),
- relative Bradykardien.

Bei schwerem Verlauf muss beatmet werden.

Diagnostik. Radiologisch imponiert oft eine diffuse interstitielle Zeichnungsvermehrung im Sinne einer atypischen Pneumonie, jedoch können auch umschriebene lobäre und (multiple) segmentale Verschattungsmuster auftreten. Kleine Pleuraergüsse sind häufig, Empyem- und Abszessbildung dagegen selten.

Laborchemisch findet sich meist eine Leukozytose mit Linksverschiebung. Eine Leukopenie signalisiert einen schweren Verlauf. Der direkte mikrobiologische Nachweis ist schwierig. Zur Anwendung können kommen: direkte Immunfluoreszenzfärbung von Legionellenantigenen in Sputum, Bronchialsekret und Bronchiallavage, Nachweise von Legionellen-DNA mittels PCR in denselben Materialien sowie Kultur oder Nachweis auf Spezialnährböden. Breite Verwendung findet der Legionellenantigennachweis im Urin, der eine hohe Spezifität und Sensitivität besitzt und auch noch einige Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie positiv bleibt. Serologische Titeranstiege sichern im weiteren Verlauf die Diagnose, können jedoch sehr verzögert (mehrere Wochen) auftreten. Neben *Legionella pneumophila* kommen zahlreiche andere Legionellaspezies als Ursache einer Legionellenpneumonie in Betracht, unter anderem *Legionella dumoffii*, *Legionella jordanis*, *Legionella wadsworthii*, *Legionella gormanii*, *Legionella longbeachae* und *Legionella micdadei*.

Prophylaxe und Therapie. Makrolidantibiotika, bei schwerem Verlauf in Kombination mit Rifampicin, werden als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Gute Alternativen sind Chinolone in hoher Dosis. In der Regel muss über mindestens 3 Wochen behandelt werden. Bei schwerwiegenden Verläufen mit progredienter respiratorischer Insuffizienz kommen nichtinvasive und invasive Beatmungsverfahren zum Einsatz. Bei epidemischen Ausbrüchen sollte die Infektionsquelle zur Verhütung weiterer Infektionen identifiziert werden.

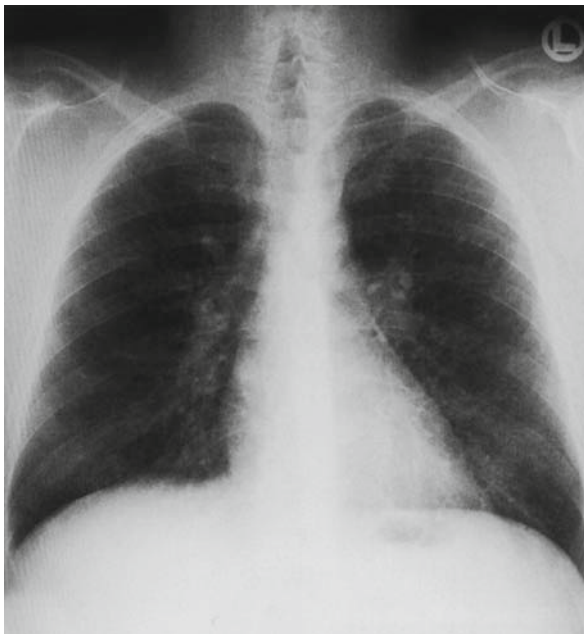
Prognose. Letal verlaufende Pneumonien kommen auch bei Patienten ohne prädisponierende Grunderkrankung vor. Die Patienten entfiebern meist innerhalb weniger Tage nach Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie, verbunden mit einem Rückgang der Allgemeinsymptome. Die pneumonischen Veränderungen bilden sich oft nur sehr langsam, evtl. erst nach mehreren Wochen, zurück. Neurologische Störungen bestehen mitunter über Monate. Bei langwierigem Verlauf können restriktive Veränderungen der Lungenfunktion zurückbleiben.

Pneumonie durch *Mycoplasma pneumoniae*

Epidemiologie. *Mycoplasma pneumoniae* ist der häufigste Erreger atypischer Pneumonien. Die Infektion erfolgt mittels direkter Übertragung (Tröpfcheninfektion) bei Kontakt mit Erkrankten. Zeitgleiche Pneumonien mehrerer Mitglieder einer Wohngemeinschaft kommen vor. Die Inkubationszeit beträgt 8–20 Tage.

Klinische Symptomatik. In der Regel finden sich die Symptome einer atypischen Pneumonie (■ Tab. 8.5), oft in Kombination mit den Zeichen einer oberen Atemwegsinfektion (Pharyngitis, Bronchitis). Im Vordergrund steht meist ein hartnäckiger, trockener Husten. Extrapulmonale Symptome sind vor allem Übelkeit, Durchfall sowie ein Exanthem. In einigen Fällen entwickelt sich eine durch Kälteagglutinine induzierte Autoimmunhämolyse.

Diagnostik. Radiologisch findet sich eine diffuse interstitielle Zeichnungsvermehrung, oft bei normalem Auskultationsbefund (■ Abb. 8.21). Die Infiltrate können jedoch auch segmental oder (multi-)lobär verteilt sein. Pleuraergüsse und hiläre Lymphknotenverbreiterungen sind selten. Laborchemisch besteht meist eine moderate Leukozytose; Kälteagglutinine sind mitunter nachweisbar.



■ **Abb. 8.21.** Mykoplasmenpneumonie. In beiden Lungen diffus verteiltes, teils retikulonoduläres, teils fleckig azinäres Verschattungsmuster. Es ist für die Mykoplasmenpneumonie charakteristisch, dass sie je nach Stadium und Schweregrad der Erkrankung auf das Interstitium beschränkt bleiben kann oder aber in eine Exsudation in die Lufträume (Azini) übergeht. Im Fall dieses 42-jährigen Patienten, der sich mit Fieber und unproduktivem Husten vorstellte, fand sich zudem eine deutliche hämolytische Anämie, verursacht durch einen hohen Kälteagglutinin-titer (1:1024)

Die Anzüchtung der Erreger (Sputum, Bronchialsekret) ist nur auf Spezialnährböden möglich. Die (retrospektive) Diagnose beruht meist auf serologischen Verfahren.

Prophylaxe und Therapie. Tetrazykline und Makrolidantibiotika sind Chemotherapeutika der ersten Wahl, alternativ Chinolone. Isolierungsmaßnahmen von Patienten mit frischen Infektionen sind zur Unterbrechung der Infektionskette angezeigt.

Prognose. Die Mykoplasmenpneumonie verläuft meist selbstlimitierend mit sehr guter Prognose und vollständiger Restitutio ad integrum. Beatmungspflichtigkeit und letale Verläufe sind sehr selten, am ehesten noch bei Immunsupprimierten.

Q-Fieber-Pneumonie (*Coxiella burnetii*)

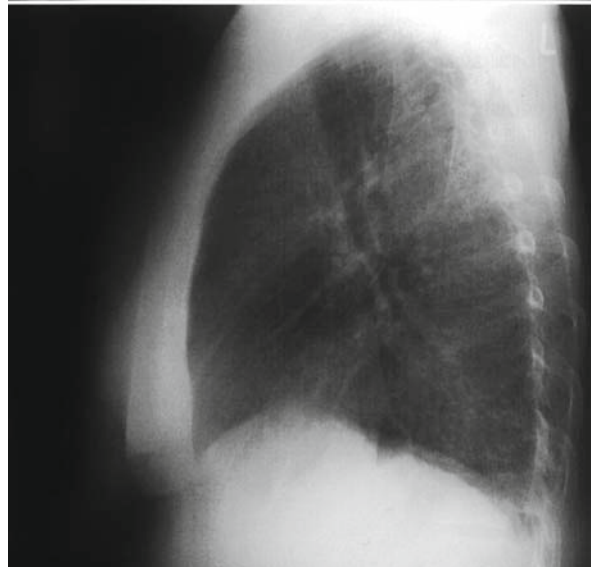
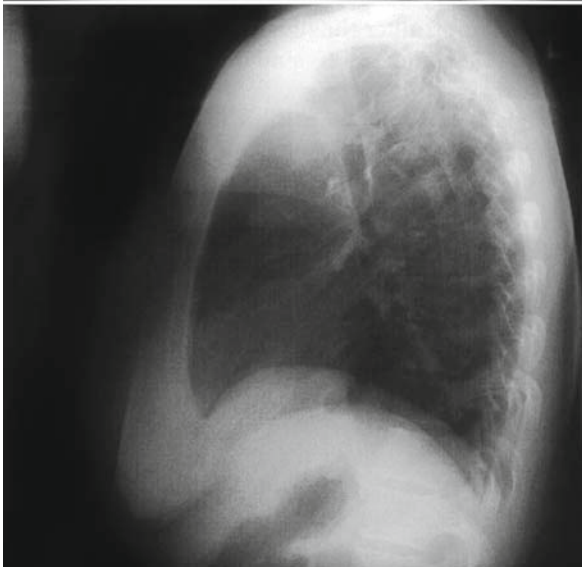
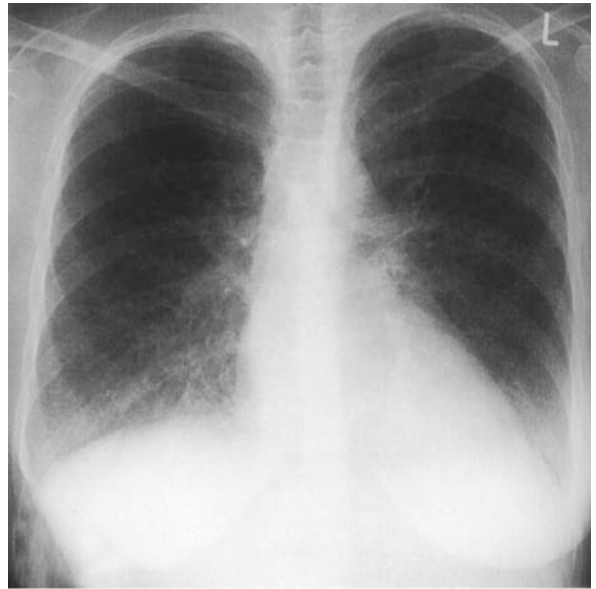
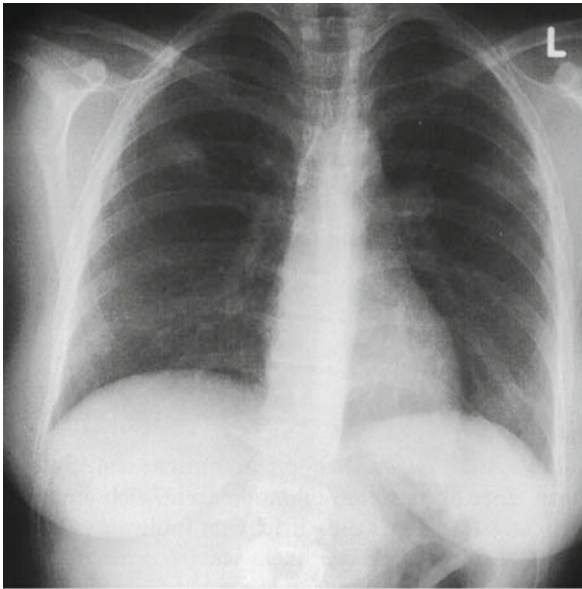
Epidemiologie. Q-Fieber ist eine Zoonose. *Coxiella burnetii* (zu den Rickettsien gehörig) infiziert eine Vielzahl von Haustieren und wild lebenden Tieren. Von epidemiologischer Bedeutung sind im deutschen Sprachraum vor allem infizierte Schafherden. Die Erreger werden mit Urin, Kot und Milch ausgeschieden. In der tierischen Plazenta sind sie oft in extrem hohen Konzentrationen enthalten. *Coxiella burnetii* ist sehr resistent gegen Eintrocknung, sodass neben exponierten Berufsgruppen auch völlig Unbeteiligte über vom Wind weit verbreitete erregerhaltige Stäube infiziert werden können. Sporadisch auftretende endemische Infektionen finden sich nach längerer Trockenheit im Umfeld erkrankter Schafherden. Die Inkubationszeit beträgt meist 2–4 Wochen.

Klinische Symptomatik. Typisch sind hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgien und ausgeprägte Kopfschmerzen. Ein Teil der Patienten entwickelt eine atypische Pneumonie mit trockenem Husten als führendes Symptom. Zudem können sich Konjunktivitis, Perikarditis, Endokarditis und Hepatitis entwickeln.

Diagnostik. Radiologisch zeigen sich pneumonische Infiltrate in Form einer diffusen retikulonodulären Zeichnungsvermehrung oder flauer umschriebener Infiltrate (■ Abb. 8.22). Der direkte Erregernachweis ist schwierig. Die Diagnose wird aus dem serologischen Titeranstieg gestellt, da Anzüchtungen in der Routine nicht möglich sind; Verfahren unter Nutzung von PCR-Techniken zum Q-Fieber-Genomnachweis sind in der Entwicklung.

Prophylaxe und Therapie. Tetrazykline sind Mittel der ersten Wahl. Alternativen sind Makrolide und Chinolone.

Prognose. Die Prognose ist gut, in seltenen Fällen kann es zu einem chronischen Q-Fieber kommen (Endokarditis!)



■ **Abb. 8.22.** Q-Fieber-Pneumonie. In beiden Lungen finden sich in Höhe des Aortenbogens unscharf begrenzte rundliche Verschattungen von 3–4 cm Größe, die nicht die Dichte homogener Rundherde besitzen, sondern nur eine herdförmige, milchglasartige Verschattung hervorrufen. Zusätzlich weist eine streifige bis dreieckige Verschattung im linken Lungenunterlappen auf eine basale Dystelektase hin. Die relativ strahlentransparenten und scharf begrenzten Rundherde sind für die Q-Fieber-Pneumonie charakteristisch und können eine Ausdehnung von bis zu 20 cm erreichen

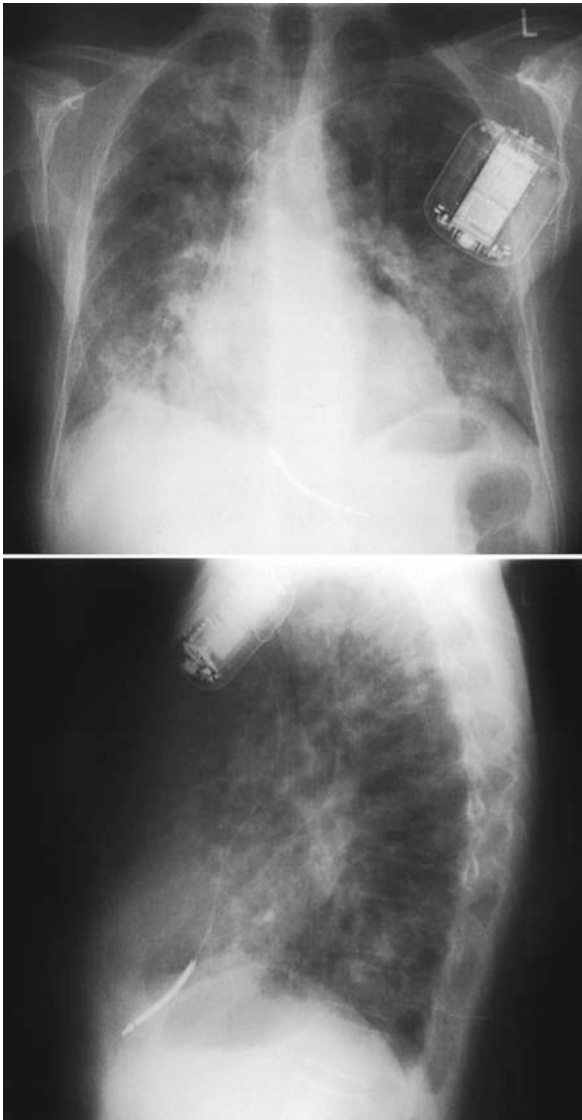
■ **Abb. 8.23.** Psittakosepneumonie. Über beide Lungen diffus verstreute, infolge Weichteilüberlagerung basal etwas deutlicher zu erkennende Schleier bis milchglasartige Verschattung mit zusätzlichen kleinknotigen interstitiellen Herden ohne wesentliche retikuläre Komponente. Azinäre Verschattungen, die auf eine Exsudation in den Luftraum hinweisen würden, sind an keiner Stelle zu erkennen

Psittakose (*Chlamydia psittaci*)

Epidemiologie. *Chlamydia psittaci*, ein obligat intrazellulärer Parasit, wird durch Inhalation von getrockneten Exkrementen infizierter Vögel akquiriert. Da es sich zumeist um Wellensittiche und Papageien handelt, entstand der Begriff Psittakose. Die Bezeichnung Ornithose berücksichtigt den Tatbestand, dass auch andere

wild lebende und Zuchtvögel mit diesen Chlamydien infiziert sein können. Übertragungen von Mensch zu Mensch sind selten. Die Inkubationszeit beträgt 1–2 Wochen.

Klinische Symptomatik. Meist besteht das Bild einer atypischen Pneumonie mit trockenem Husten und Fieber



■ **Abb. 8.24.** Pneumonie durch *Chlamydia pneumoniae*. In beiden Lungen ungleichmäßig verteilte und ungleichmäßig dichte entzündliche Infiltrate, die mit einer milchglasartigen Verschattung beginnen und dann in grobfleckige Konsolidierungszonen übergehen. Die grobfleckigen Verdichtungen sind perihilar und basal betont. Bei den Fleckschatten handelt es sich um eine Kombination aus interstitiellen Infiltraten, Exsudationen in den azinären Luftraum sowie um Mikroaeroklasten

sowie häufig ausgeprägten Kopf- und Gelenkschmerzen (■ Tab. 8.5). Mitunter entwickelt sich eine respiratorische Insuffizienz oder eine Hämoptoe, selten eine Enzephalitis oder Hepatitis.

Diagnostik. Radiologisch findet sich eine diffuse interstitielle Zeichnungsvermehrung mit Betonung der basalen Lungenabschnitte (■ Abb. 8.23). Anzüchtungen der Chlamydien aus Sputum und Bronchialsekret sind nur in

Speziallabors möglich. In der Regel wird die Erkrankung serologisch gesichert.

Prophylaxe und Therapie. Tetrazykline werden für 2 Wochen gegeben. Makrolide und Chinolone sind Alternativen. Prophylaktische Maßnahmen betreffen die Vogelhaltung und die Isolierung infizierter Tiere.

Prognose. Bei adäquater Behandlung ist die Prognose sehr gut, letale Verläufe kommen aber vor.

Pneumonie durch *Chlamydia pneumoniae*

Epidemiologie. *Chlamydia pneumoniae* sind obligat intrazelluläre Parasiten, früher als TWAR bezeichnet. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch. Etwa 10% der ambulant erworbenen Pneumonien werden durch diesen Erreger verursacht.

Klinische Symptomatik. Häufig zeigt sich eine mild verlaufende atypische Pneumonie (■ Tab. 8.5).

Diagnostik. Anzüchtungen der Chlamydien aus Sputum und Bronchialsekret sind Speziallabors vorbehalten. In der Regel wird die Erkrankung serologisch durch Nachweis eines signifikanten IgM-Titers, eines hohen IgG-Titers oder eines IgG-Titeranstiegs um mehr als das 4-fache gesichert. Radiologisch findet sich meist eine diffuse interstitielle Zeichnungsvermehrung mit Betonung der basalen Lungenabschnitte, jedoch kommen auch azinäre Verschattungsmuster vor (■ Abb. 8.24).

Therapie. Tetrazykline sind Mittel der Wahl. Makrolide und Chinolone sind gute Alternativen.

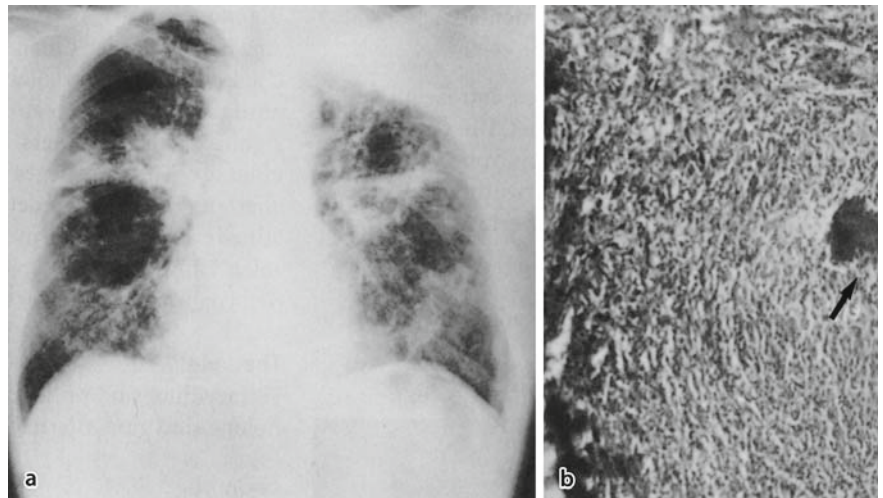
Prognose. Die Prognose ist sehr gut. Bei Patienten mit schwerer Grunderkrankung sind Todesfälle beschrieben.

Sonderformen der Pneumonien durch seltene bakterielle Erreger

Pneumonie durch *Actinomyces israelii*

Epidemiologie. Diese grampositiven Bakterien (früher als Pilze angesehen) kommen als harmlose Besiedler des Oropharynx unter physiologischen Bedingungen vor. Bei lokaler Gewebeanvasion (z. B. nach Schleimhautverletzungen bei mangelhafter Mundhygiene) können im zervikofazialen Bereich chronisch-granulierende Entzündungen entstehen. Durch Aspiration können Aktinomyzeten in die Lunge geraten (vermehrt bei Parodontose) und dort ebenfalls chronische Granulationen mit Einschmelzung provozieren.

Abb. 8.25a,b. Lungenaktinomykose. Aktinomyzespneumonie bei einem 56-jährigem Mann mit alter inaktiver Lungentuberkulose. **a** Status nach Thorakoplastik links. **b** Die Diagnose wurde durch Lungenbiopsie gestellt. Zu sehen ist die typische Aktinomyzesdrüse



Klinische Symptomatik. Langsame Entwicklung (z. T. über Wochen) mit Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, meist Husten mit wenig Auswurf, unter Umständen pleuritischen Beschwerden. Bei ausgedehnter Gewebedestruktion und lokaler Fibrosierung kommt es zu einer chronischen respiratorischen Insuffizienz. Typische schwefelfarbene Drusen (Sulfurgranula, ca. 2 mm großes Aktinomyzesgeflecht) können expektoriert werden.

Diagnostik. Die radiologischen Befunde sind variabel, abhängig von Verteilung, Ausdehnung und Chronizität des pulmonalen Befalls (Beispiel in **Abb. 8.25**). Ausgedehnte Narbenbildung, aber auch Einschmelzung mit Kavitation, Destruktion benachbarter Strukturen (z. B. Thoraxwandpenetration) und Empyembildung kommen vor. Laborchemisch finden sich chronische Entzündungszeichen und Infektanämie. Die Diagnose wird durch mikroskopische Untersuchung abgehusteter Drusen, Kulturverfahren (Sputum, Bronchialsekret, Pleuraexsudat) und histopathologische Untersuchung bronchoskopisch oder transkutan gewonnener Biopsien gesichert. Häufig liegt eine Mischinfektion mit *Haemophilus actinomycetemcomitans* oder *Bacteroides*spezies vor.

Therapie. Standardtherapie ist eine hoch dosierte intravenöse Penicillin-G-Applikation (z. B. 3-mal 10 Mio. Einheiten pro Tag) über 4–6 Wochen, gefolgt von oraler Penicillingabe über Monate. Bei dokumentierten Mischinfektionen wird die Therapie entsprechend erweitert (z. B. zusätzliche Gabe eines β -Laktamasehemmers). Bei Penicillinallergie kann alternativ Clindamycin gegeben werden. Ausgedehnte Pleuraempyeme sollten drainiert werden. Bei schweren destruierenden oder penetrierenden Prozessen muss zusätzlich chirurgisch vorgegangen werden.

Prognose. Bei adäquater Behandlung ist die Prognose gut, allerdings können je nach Ausmaß und Chronizität des Prozesses funktionelle Einschränkungen zurückbleiben.

Nokardienpneumonie (*Nocardia asteroides*, *N. brasiliensis*)

Epidemiologie. Nokardien kommen in weiter Verbreitung vor, auch als Saprophyten des oberen Respirationstrakts. Infektionen der Lunge sind meist auf immunkompromittierte Patienten beschränkt.

Klinische Symptomatik. Der Verlauf ist subakut mit mäßigem Fieber, Gewichtsverlust, allgemeiner Schwäche und Husten über Wochen. In Einzelfällen sind jedoch auch akute pneumonische Verläufe beschrieben. Hämatogene Streuungen mit multipel lokalisierten Abszessen (z. B. Gehirn, Haut) kommen vor. Die Symptomatik und der begleitende extrapulmonale Organbefall erinnern an die Tuberkulose.

Diagnostik. Radiologisch findet man ein bronchopneumonisches Bild, zum Teil mit konsolidierten Arealen, Kavitationen, Abszessbildungen und Pleuraergüssen. Die Diagnose beruht auf dem mikroskopischen Nachweis der Erreger im Sputum und Bronchialsekret, ihrer (zeitaufwendigen) Anzüchtung und der Untersuchung von histologischem Material.

Therapie. Trimethoprim/Sulfamethoxazol gilt als Antibiotikum der ersten Wahl, alternativ Imipenem, ggf. plus Amikacin. *Nocardia asteroides* (in Europa) ist oft nur mit Carbapenemen behandelbar. Die Therapie muss über Wochen bis Monate fortgeführt werden. Drainagen von Abszessen und Empyemen können erforderlich sein.

Prognose. Bei fulminant verlaufender Infektion und bei ausgeprägter Immunschwäche ist die Letalität beträchtlich.

Milzbrandpneumonie (*Bacillus anthracis*)

Epidemiologie. *Bacillus anthracis* infiziert vor allem große Pflanzenfresser wie Schafe, Kühe und Pferde. Eine Infektion des Menschen erfolgt bei direktem Kontakt oder bei Kontakt mit Tierprodukten, zumeist durch Inhalation der sporenbildenden Stäbchen, seltener durch Hautverletzungen. Gefährdet sind exponierte Berufsgruppen (Tierärzte, Gerber, tierverarbeitende Industrie).

! Milzbrandpneumonie ist als Berufskrankheit anerkannt.

Klinische Symptomatik. Die Krankheit beginnt meist abrupt mit dem klinischen Bild einer typischen Pneumonie (■ Tab. 8.5), mitunter nach vorausgehenden uncharakteristischen bronchitischen Beschwerden. Septische Verläufe sind möglich. Die pulmonale Form der Milzbrandinfektion verläuft meist schwerwiegender als die gastrointestinale oder die kutane Form.

Diagnostik. Erregernachweis im Sputum und Bronchialsekret (Fluoreszenzfärbung, Anzüchtung). Radiologisch können unterschiedliche Manifestationsformen der Pneumonie auftreten; Pleuraergüsse sind häufig.

Prophylaxe und Therapie. Penicillin G ist Mittel der ersten Wahl. Fluorchinolone sind Alternativen. Prophylaktische Maßnahmen beziehen sich auf die Beherrschung der Infektionsausbreitung bei Haustieren. Bei exponierten Berufsgruppen ist evtl. eine Impfung sinnvoll.

Weitere Infektionserkrankungen

Francisella tularensis, *Pasteurella multocida*, *Yersinia pestis*, *Brucella abortus*, *Leptospira icterohemorrhagica*, *Borrelia duttoni* und *B. burgdorferi*, *Treponema pallidum* sind relativ seltene Erreger von Infektionskrankheiten. Bei ihnen stehen die allgemeinen Infektionszeichen im Vordergrund. Pneumonische Verlaufsformen können in Einzelfällen auftreten (s. infektiologische Lehrbücher).

Viruspneumonien

Influenzapneumonie (Influenza A und B)

Epidemiologie. Die Influenza Typ A repräsentiert einen wichtigen viralen Erreger des menschlichen Respirationstrakts. Weltweite Epidemien durch diesen Erreger werden vor allem durch die kontinuierliche Variation seiner Antigenstrukturen ermöglicht. Die »spanische« Influenzapandemie 1918 forderte weltweit ca. 20–40 Mio. Todesopfer! Vital gefährdet sind vor allem Kinder und Patienten über 60 Jahre sowie immunkompromit-

tierte Patienten. Die Erkrankungsmaxima liegen in den Wintermonaten. Die Übertragung erfolgt mittels Tröpfcheninfektion mit 1–4 Tagen Latenz bis zum Beginn respiratorischer Symptome. Die Erkrankung wird meist ambulant erworben, ein nosokomiales Auftreten einer Influenza A und seltener Influenza B in Zeiten einer Epidemie ist aber möglich. Sporadische Übertragungen von hochpathogenen aviären Influenza-A-Viren (H5N1, Vogelgrippe) auf den Menschen können letal verlaufende Pneumonien auslösen.

Klinische Symptomatik. Ort der primären Affektion durch Influenza A und B ist die Schleimhaut des unteren Respirationstrakts mit Schädigung (Nekrose) der bronchialen Epithelzellen. Dementsprechend stehen trockener Husten und tracheobronchiale Reizzustände zunächst im Vordergrund, verbunden mit Fieber, Kopfschmerzen und Myalgien. Bei vorbestehender chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung kann es zu einer erheblichen Aggravierung der Symptome kommen. Otitis media, Sinusitis und Pseudokrapp (Kinder) können auftreten, selten sind gastrointestinale und zentralnervöse Manifestationen. Ein kleiner Teil der Patienten einwickelt darüber hinaus eine akute Pneumonie, unter Umständen mit blutigem Sputum aufgrund einer hämorrhagischen alveolären Exsudatbildung. Der Schweregrad der direkten viralen Lungenparenchymerkrankung reicht von einer leichtgradigen interstitiellen Infiltration bis hin zu ausgedehnten konsolidierenden Pneumonien mit gravierender respiratorischer Insuffizienz. Die Entwicklung von purulentem Sputum ist Hinweis auf eine sekundäre bakterielle Pneumonie (häufig Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, Staphylokokken).

Diagnostik. Der Verdacht auf eine Influenzapneumonie entsteht, wenn in Epidemiezeiten typische grippale Symptome mit den Charakteristika einer interstitiellen Pneumonie (■ Tab. 8.5) kombiniert sind. Influenzaschnelltests stützen die Diagnose, die direkte Virusanzüchtung aus Sputum, Bronchialsekret und Abstrichen sowie der Nachweis mittels PCR sind zumeist Speziallabors vorbehalten. Durch serologische Tests kann im weiteren Verlauf die Infektion gesichert werden. Die Diagnostik der sekundären bakteriellen Pneumonie stützt sich auf entsprechende mikrobiologische Befunde im Sputum und Bronchialsekret.

Prophylaxe und Therapie. Die jährliche Impfung mit inaktivierten Influenzavakzinen wird vor allem für Risikopersonen und Exponierte empfohlen. Der Impfstoff muss immer wieder dem viralen Antigenshift angepasst werden. Die Immunogenität ist bei älteren Patienten und solchen mit chronischen Grunderkrankungen eingeschränkt; gegenwärtig wird von einer Effektivität der Impfung kaum

über 50% für die Zeitdauer von 1 Jahr ausgegangen. Geimpft werden sollten Patienten mit chronischen prädisponierenden Grunderkrankungen (z. B. COPD, kardiale und renale Erkrankungen, Diabetiker, Patienten mit Morbus Addison, Patienten unter Immunsuppression), ältere Patienten in Wohngemeinschaften oder Altenheimen sowie ggf. Personen, die beruflich vielfachem Personenkontakt ausgesetzt sind. Die ersten Neuraminidasehemmer Oseltamivir (als orales Präparat) und Zanamivir (als inhalatives Präparat) wurden kürzlich zugelassen. Beide Substanzen wirken bei frühzeitiger Anwendung durch Verkürzung der Virusausscheidungsdauer und schnellere Besserung der klinischen Symptome als bei unbehandelten Patienten. Sie sind auch gegen hochpathogene aviäre Influenzaviren (H5N1) wirksam.

Prognose. Bei manifester Influenzapneumonie auch ohne sekundäre bakterielle Pneumonie ist die Letalität mitunter beträchtlich.

Pneumonie durch Parainfluenzaviren

Epidemiologie. Parainfluenzaviren gehören zu den wichtigen Erregern einer akuten Laryngotracheobronchitis bei Kindern. Im Erwachsenenalter rufen sie eher milde Atemwegsinfektionen hervor. Im Gegensatz zu den Influenzaviren sind Parainfluenzaviren antigenetisch stabil. Sie werden durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch übertragen, mit einer Inkubationszeit von ca. 3–6 Tagen. In geschlossenen Wohngemeinschaften sind kleine Epidemien möglich.

Klinische Symptomatik. Bei Kindern kommt es zu Fieber, verbunden mit Rhinitis, Pharyngitis, Laryngitis und Bronchitis. Bei COPD-Patienten kann eine Aggravierung der Symptomatik provoziert werden. Bei immunsupprimierten Patienten kann sich eine atypische Pneumonie entwickeln (■ Tab. 8.5).

Diagnostik. Der Diagnose dient ein direkter Virus- oder Antigennachweis aus nasopharyngealem und bronchialem Sekret in Speziallaboratorien. Die Diagnosesicherung erfolgt meist serologisch.

Therapie. Eine spezifische antivirale Therapie der Parainfluenzapneumonie ist nicht bekannt.

Pneumonie durch Adenoviren

Epidemiologie. Adenoviren führen zu fieberhaften Atemwegsinfektionen mit Rhinitis, Pharyngitis und Bronchitis. Die begleitende Konjunktivitis prägte den Begriff pharyngokonjunktivales Fieber. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Menschen sind das natürliche Reservoir von Adenoviren. Epidemische Ausbrüche in Lebensgemeinschaften, auch in Krankenhäusern, sind be-

schrieben. In den Sommermonaten können adenovirale Infektionen auch über kontaminiertes Wasser akquiriert werden.

Klinische Symptomatik. Neben der nichtpneumonischen Form mit Rhinitis, Pharyngitis und Tracheobronchitis kann es zu viralen Pneumonien kommen, meist in Form einer atypischen Pneumonie (■ Tab. 8.5). Fatale Verläufe mit ausgedehnter Infiltration des Lungenparenchyms sind vor allem bei Patienten mit Immunschwäche beschrieben. Hier erfolgt eine disseminierte Streuung der Adenoviren über die alveoläre Oberfläche.

Diagnostik. Ein direkter Virus- oder Antigennachweis aus nasopharyngealen und bronchialen Sekreten ist in Speziallaboratorien möglich. Die Diagnose kann durch serologische Verfahren gesichert werden.

Therapie. Eine spezifische antivirale Therapie von Adenovirusinfektionen ist nicht bekannt. Die Gabe von Ribavirin und Immunglobulinen ist umstritten.

Pneumonie durch Respiratory-syncytial-Viren

Epidemiologie. Respiratory-syncytial-(RS-)Viren sind die wichtigsten viralen Erreger der akuten Bronchiolitis und viraler Pneumonien im Kindesalter. Das Erkrankungsmaximum liegt in den Wintermonaten. Die Übertragung erfolgt mittels virushaltiger Aerosole, mit Inkubationszeiten von 2–8 Tagen.

Klinische Symptomatik. Im Erwachsenenalter können RS-Viren eine grippeähnliche Allgemeinerkrankung, Bronchitis, eine Exazerbation eines vorbestehenden Asthma bronchiale oder einer COPD sowie in seltenen Fällen eine atypische Pneumonie auslösen (■ Tab. 8.5). Schwere Verläufe finden sich vor allem bei Immunsupprimierten.

Diagnostik. Der Virus- oder Antigennachweis in Sekreten des Respirationstrakts ist möglich, ebenso serologische Verfahren.

Therapie. Bei RS-Virus-induzierter Bronchiolitis und Pneumonie im Kindesalter wird Ribavirin in Aerosolform gegeben. Auch bei Erwachsenen mit RS-Viren-Pneumonie kann diese Therapie versucht werden.

Masernpneumonie

Epidemiologie. Trotz Masernimpfung sind über 10% der jungen Erwachsenen seronegativ und somit für Maserninfektionen empfänglich. Masernviren sind hochkontagiös und werden auf dem Aerosolweg übertragen. Die übliche Inkubationszeit von 9–14 Tagen kann bei Erwachsenen verlängert sein. Das respiratorische und konjunktivale

Epithel stellt die Eintrittspforte dar. Maserninfektionen führen zu lebenslanger Immunität.

Klinische Symptomatik. Die Prodromi sind Fieber, Appetitlosigkeit, ausgeprägtes Krankheitsgefühl und trockener Husten. Dann kommt es zu den typischen Hauterscheinungen und der Infektion des Respirationstrakts mit Bronchitis und in einigen Fällen zu einer Pneumonie mit multilobär verteilten retikulonodulären Infiltraten. Bei Patienten mit Störungen der zellulären Immunität (z. B. HIV) und bei Schwangeren sind letale Verläufe beschrieben. Meist findet sich eine Leukopenie, bei bakterieller Superinfektion (in bis zu 50% der Fälle) eine Leukozytose. Begleitende Komplikationen sind Otitis media, Sinusitis, Enzephalitis und Hepatitis.

Diagnostik. Die Diagnose wird meist klinisch gestellt (Exposition, typisches Exanthem). Masernviren können aus Sekreten des Respirationstrakts während der Prodromalphase und bis zu einigen Tagen nach Beginn des Exanthems isoliert werden. Die rasche Entwicklung von IgM-Antikörpern kann für die serologische Diagnostik genutzt werden.

Prophylaxe und Therapie. Eine antivirale Therapie ist nicht gesichert. Die Applikation von Ribavirin (als Aerosol und intravenös) und von Immunglobulinen bei manifester Pneumonie kann versucht werden. Bei Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko (z. B. seronegative Schwangere) wird eine Postexpositionsprophylaxe mit Immunglobulinen erwogen. Der Nutzen der prophylaktischen Masernimpfung ist gesichert.

Herpes-simplex-Pneumonie

Epidemiologie. Herpes-simplex-Virus vom Typ 1 (HSV 1), seltener HSV 2, kann zu Infektionen des Respirationstrakts führen. Herpes-simplex-Pneumonien nehmen zu, bedingt durch die wachsende Zahl immunsupprimierter Patienten. Die Viruspartikel, die in den Herpesbläschen enthalten sind, können über direkten Kontakt oder durch Tröpfcheninfektion die Schleimhaut des Oropharynx und der Atemwege infizieren.

Klinische Symptomatik. Akute Gingivostomatitis und Pharyngitis sind die typischen Manifestationen einer primären HSV-1-Infektion. Bei Immunsupprimierten (z. B. HIV) kommt es zu schmerzhaften chronischen Schleimhauterosionen des Mundes und des oberen Respirationstrakts. Die Herpes-simplex-Pneumonie entsteht entweder per continuitatem infolge herpetischer tracheobronchialer Läsionen oder auf hämatogenem Weg, ausgehend von mukokutanen Herpesläsionen anderer Lokalisation. Dementsprechend steht radiologisch eine multifokale oder diffuse Infiltration des Lungenpa-

renchyms im Vordergrund. Histologisch finden sich eine Invasion inflammatorischer Zellen, ein hämorrhagisches Exsudat und Parenchymnekrosen. Klinisch stehen Husten, Dyspnoe und zum Teil ausgeprägte respiratorische Insuffizienz im Vordergrund. Im Extremfall entwickelt sich das Vollbild eines schwersten beatmungspflichtigen ARDS.

Diagnostik. Bei Immunsupprimierten mit einer atypischen Pneumonie (■ Tab. 8.5) muss im Zusammenhang mit herpetischen Schleimhautläsionen an Herpes-simplex-Pneumonie gedacht werden. Die definitive Diagnose erfordert die Virusanzüchtung oder den Nachweis von viralem Antigen oder von HSV-Genom im Bronchialsekret oder in der Lavage.

Therapie. Aciclovir und Foscarnet sind etablierte Virustatika mit guter Wirksamkeit bei HSV-Pneumonie (hoch dosierte intravenöse Therapie). Eine Empfindlichkeitstestung angezüchteter Herpes-simplex-Viren sollte angestrebt werden. Bei ARDS muss überbrückend beatmet werden. Bei rezidivierenden mukokutanen Herpes-simplex-Affektionen vor Beginn einer Immunsuppression kann die prophylaktische Gabe von Aciclovir oder Famciclovir erwogen werden.

Prognose. Eine Restitutio ad integrum ist bei adäquater Therapie möglich, jedoch sind fatale Verläufe bei immunsupprimierten Patienten nicht selten.

Varizella-zoster-Pneumonie

Epidemiologie. Ausgehend von den Hautläsionen bei Varizellen, seltener bei Herpes zoster, erreichen diese Viren der Herpesgruppe auf dem Luftweg das respiratorische Epithel von Kontaktpersonen, über dessen Infektion mit nachfolgender Virämie die Erkrankungskette perpetuiert wird. Die Varizelleninfektion im Kindesalter und der Herpes zoster der Erwachsenen werden in der Regel nicht von wesentlichen respiratorischen Symptomen begleitet. Die Varizellenpneumonie ist eine Komplikation bei Varizellerinfektion im Erwachsenenalter, meist wenige Tage nach Auftreten des Exanthems. Varizellen in der Schwangerschaft führen bei etwa 10% der Betroffenen zu einer schweren Pneumonie (s. auch ► Kap. 15.7). Bei Patienten mit Störungen der zellulären Immunität sind schwerste pneumonische Verläufe beschrieben. Bei diesen Patienten kann sich eine Varizellenpneumonie auch im Rahmen eines Herpes zoster entwickeln.

Klinische Symptomatik. Das Bild einer atypischen Pneumonie steht im Vordergrund (■ Tab. 8.5), Hämoptoe ist möglich. Die Schwere von Exanthem und Pneumonie korrelieren nicht immer. Radiologisch finden sich diffuse

retikulonoduläre Infiltrate. Hiluslymphknotenvergrößerungen und Pleuraergüsse treten auf, interstitielle Kalzifizierungen können als Residuen zurückbleiben.

Diagnostik. Das typische Exanthem lässt an die Diagnose denken. Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch den Virus- oder Antigennachweis. Serologische Verfahren sind verfügbar.

Prophylaxe und Therapie. Die sofortige intravenöse Applikation von Aciclovir ist lebensrettend. Bei schwerer respiratorischer Insuffizienz muss beatmet werden. Immunsupprimierte mit Kontakt zu Varizellenerkrankten können prophylaktisch mit Aciclovir oder Famciclovir behandelt werden.

Pneumonie durch Zytomegalieviren

Epidemiologie. Zytomegalieviren (CMV) sind Viren der Herpesgruppe, die bei organtransplantierten und immunsupprimierten Patienten wichtige Pneumonieerreger sind. Bis zum mittleren Erwachsenenalter erleidet der überwiegende Teil der Population westlicher Industrieländer eine zumeist asymptomatische Zytomegalieinfektion, mit nachfolgender langanhaltender CMV-Ausscheidung in verschiedenen Körpersekreten (Viruspersistenz) und positivem Antikörpernachweis (IgM in der frischen Phase; IgG lebenslang). Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt durch engen persönlichen Kontakt. Unter Bedingungen der Suppression der zellulären Immunität kann es zu einer CMV-Erkrankung kommen, und zwar zum einen durch Reaktivierung einer vorbestehenden latenten CMV-Infektion und zum anderen durch Neuinfektion mit diesem Virus in bislang CMV-seronegativen Patienten.

Klinische Symptomatik. Erkrankungen durch Zytomegalieviren umfassen im Erwachsenenalter unter anderem mononukleoseähnliche Krankheitsbilder, die CMV-Hepatitis, bei HIV-Infizierten eine CMV-Retinitis sowie vor allem bei Transplantierten ein fieberhaftes Krankheitsbild mit Allgemeinsymptomen und einer Leukopenie. Zwei Formen der CMV-Pneumonie sind beschrieben: eine Form mit beidseitigem »miliarem« Verschattungsmuster durch hämatogene Streuung und eine Form mit beidseits diffus interstitiellem Verschattungsmuster (reaktivierte latente CMV-Infektion). Übergänge zwischen diesen beiden Formen sind beschrieben. Nach Knochenmarkstransplantation (vor allem am 30. Tag) stellt die CMV-Pneumonie die häufigste Pneumonieform dar. Die Letalität ist hoch. Auch nach Lungentransplantationen und bei HIV-Patienten im Stadium Aids finden sich CMV-Pneumonien. Die klinische Symptomatik entspricht einer atypischen Pneumonie (■ Tab. 8.5), in vielen Fällen mit rascher Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz.

Diagnostik. Bei Disponierten mit einer atypischen Pneumonie muss an das Vorliegen einer CMV-Pneumonie gedacht werden. Die Diagnose wird durch Virusgenomnachweis (PCR) aus der bronchoalveolären Lavage oder transbronchialen Biopsien gestützt, allerdings mit der Einschränkung, dass eine CMV-Persistenz ohne CMV-Pneumonie nicht abgegrenzt werden kann. Andere Ursachen interstitiell-alveolärer Entzündungsprozesse müssen bedacht werden, z. B. »Graft-« versus »Host-Reaktion«, Pneumocystis-carinii-Infektionen, Superinfektion mit Bakterien oder Pilzen. Da die Virusanzüchtung schwierig ist, werden Verfahren zum viralen Antigennachweis und zum CMV-Genom-Nachweis (PCR) bevorzugt. Darüber hinaus können in Lungenbiopsien typische nukleäre (Eulenaugenzellen) und zytoplasmatische virale Einschlusskörperchen nachgewiesen werden. Serologische Verfahren (CMV-IgM-, CMV-IgG-Titeranstieg) sind diagnostisch hilfreich.

Prophylaxe und Therapie. Als CMV-wirksame Virustatika stehen Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir und Foscarnet zur Verfügung. Bei lebensbedrohlicher Pneumonie wird zusätzlich CMV-Hyperimmunglobulin gegeben. Bei seronegativen Empfängern ist die Verwendung von seropositiven Blutprodukten und seropositiven Spenderorganen zu vermeiden. Bei Hochrisikopatienten sind Chemoprophylaxen (Valganciclovir) in Erprobung.

Prognose. Pneumonien durch Zytomegalieviren sind immer als lebensbedrohlich anzusehen. Durch die jetzt verfügbaren Virustatika konnte die Letalität jedoch deutlich gesenkt werden.

Pneumonie durch SARS-Coronavirus (SARS-CoV)

Seit 2003 ist SARS (»severe acute respiratory syndrome«) als weitere Form der Pneumonie zu bedenken, die durch SARS-assoziiertes Coronavirus verursacht wird. SARS hatte sich 2002 von der chinesischen Provinz Guangdong zunächst in China und dann rasch weltweit verbreitet (8500 Erkrankungsfälle und über 800 Todesfälle in rund 30 Ländern). Schließlich war es durch einen effektiven Infektionsschutz aus der humanen Population wieder eliminiert worden. Das tierische Reservoir besteht aber weiter (wahrscheinlich Zibetkatzen), deshalb sind weiter erhöhte Wachsamkeit für die rasche Erkennung eines erneuten Ausbruchs und eine entsprechende Infektions-epidemiologische Surveillance geboten (vgl. Homepage des Robert-Koch-Instituts, www.rki.de).

Pilzpneumonien

Pilzpneumonien findet man in Europa vor allem bei Patienten mit Immunsuppression (■ Abb. 8.12) oder längerer Antibiotikatherapie. Als Erreger dominieren Candida al-

bicans, *Aspergillus fumigatus*, *Mucormycosis* und *Cryptococcus neoformans*. Die in Nordamerika endemischen Mykosen Histoplasmose, Blastomykose und Kokzidioidomykose spielen dagegen in Europa keine wesentliche Rolle und werden an dieser Stelle nicht weiter berücksichtigt.

Eine Infektion mit Kryptokokken setzt voraus, dass die für die Abwehr dieser Erreger essenziellen T-Zell-Funktionen gestört sind (prototypische Erkrankung: HIV). *Aspergillus* und *Mucor* sind ubiquitär vorkommende Hyphen niedriger Virulenz, die bei Läsionen der natürlichen Schleimhautbarrieren und/oder des phagozytären Systems in die Lage versetzt werden, eine lokale oder gar systemische Infektion hervorzurufen (z. B. Neutropenie, langandauernde Steroidtherapie, zytostatische Therapie).

Candida albicans ist Teil der normalen pharyngealen und gastrointestinalen Flora, dessen Gewebeeinvasion (Lokalinfektion, hämatogene Ausbreitung) unter physiologischen Bedingungen sowohl durch die Barrierefunktion der Mukosa als auch durch Phagozytenfunktionen und zelluläre Immunitätsmechanismen verhindert wird.

Candidapneumonie

Epidemiologie. Candidaorganismen (z. B. *Candida albicans*, *C. tropicalis*) kommen ubiquitär vor und existieren unter physiologischen Bedingungen als Teil der normalen Flora des Oropharyngeal- und des Gastrointestinaltrakts. Schleimhautläsionen einerseits und Störungen der Phagozytenfunktionen (z. B. Neutropenie, Steroidmedikation) sowie der T-Zell-Funktion (z. B. HIV) ermöglichen Gewebeeinvasion und hämatogene Aussaat. Dieses wird gefördert durch vorausgehende breite Anwendung von Antibiotika mit der Folge vermehrten Candidawachstums in der zuvor mikrobiell dominierten Flora. Eine Infektion der Lunge kann auf hämatogenem Weg erfolgen, aber auch durch Aspiration aus dem Oropharynx.

Klinische Symptomatik. Bei Disposition können Candidaspezies eine eitrige Pneumonie induzieren, mit bronchopneumonischer oder lobärer Anordnung der Infiltrate im Röntgenbild. Purulentes Sputum, Fieber, Dyspnoe und respiratorische Insuffizienz prägen das klinische Bild. Meist findet sich eine Leukozytose, außer bei neutropenischen Patienten.

Diagnostik. Bei Candidapneumonien sind im Sputum, Bronchialsekret und Bürstenabstrich Candidahyphen leicht nachweisbar (Mikroskopie, Anzüchtung). Die Abgrenzung einer Infektion von einer Kolonisation ist jedoch schwierig. Bei neu auftretenden Infiltraten unter Antibiotikatherapie ohne Bakterien- und Candidanachweis kann die Frage der Gewebeeinvasion unter Umstän-

den durch Biopsien (i. d. R. transbronchial) geklärt werden. Ein Candidanachweis in Blutkulturen ist Hinweis auf eine systemische Streuung (Differenzialdiagnose: Katheterinfektion). Der Candidaantigentest und andere serologische Verfahren sind bisher nicht ausreichend verlässlich.

Prophylaxe und Therapie. Amphotericin B oder Flucanazol sind Mittel der Wahl. Bei schwerwiegenden Infektionen kann zur Erhöhung der Amphotericindosis und zur Begrenzung von Nebenwirkungen die liposomale Darreichungsform Verwendung finden, bei flucanazolresistenten Candidastämmen sind Voriconazol und Caspofungin Therapiealternativen. Bei Nachweis von *Candida* im Sputum oder Bronchialsekret wird bei gefährdeten Personen oft probatorisch behandelt (zytopenische Patienten, beatmete Patienten unter Langzeitantibiotikagabe), ohne dass eine Gewebeeinvasion im Sinne einer Pneumonie gesichert ist. Alternativ werden hier die prophylaktische Aerosolapplikationen niedriger Amphotericindosen oder die frühe Gabe oralen Flucanazols erprobt.

Prognose. Die Letalität der Candidapneumonien ist hoch, insbesondere bei schweren Grunderkrankungen und ausgeprägter Immunsuppression.

Pulmonale Aspergillusinfektionen

Aspergillen kommen ubiquitär dort vor, wo Zersetzung von organischen Materialien stattfindet, gefördert durch Feuchtigkeit. Vor allem *Aspergillus fumigatus* ist für menschliche Erkrankungen relevant, in sehr seltenen Fällen *A. niger*, *A. flavus*, *A. terreus* und *A. nidulans*. Im Bereich der Lunge können Aspergillen im Wesentlichen 5 Krankheitsformen hervorrufen:

- Hypersensitivitätspneumonitis (exogen-allergische Alveolitis) mit Immunreaktion auf inhalierte Aspergillenantigene,
- allergische bronchopulmonale Aspergillose (s. ► Kap. 3),
- Aspergillom (Myzetom),
- chronische nekrotisierende pulmonale Aspergillose,
- akute invasive Aspergillose.

Aspergillom. Hierbei handelt es sich um ein Konglomerat aus Aspergillenmyzel, das in präexistenten Hohlräumen der Lunge wächst, bevorzugt in abgeheilten tuberkulösen Kavernen. Mehr als 10% der tuberkulösen Kavernen mit einer Größe >2,5 cm werden im Laufe der Jahre mit einem Aspergillom besiedelt.

Eine *klinische Symptomatik* kann vollständig fehlen (Zufallsentdeckung bei Routineaufnahmen), durch lokale Invasion von Gefäßen können jedoch triviale bis massive Hämoptysen provoziert werden. Diese treten im Verlauf mehrerer Jahre bei mehr als 50% der Patienten auf. Die

Größe der Aspergillome kann über Jahre stabil bleiben, sie können aber auch wachsen oder spontan regredieren.

Die *Diagnose* wird radiologisch anhand des typischen Befunds einer mobilen Masse in einer präformierten

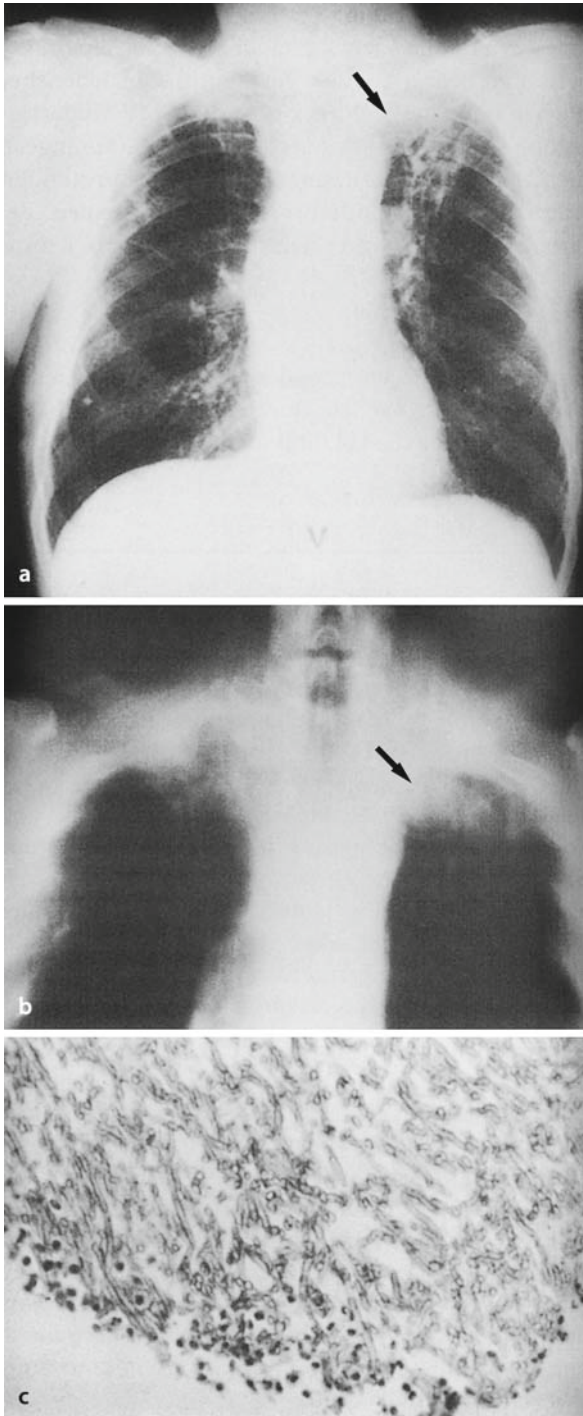


Abb. 8.26a–c. Aspergillom. **a** Typischer röntgenologischer Befund bei einem Aspergillom im linken Oberlappen bei alter kaverner Oberlappentuberkulose und rezidivierender Hämoptoe. **b** Schichtaufnahme. **c** HE-Präparat der Biopsie nach chirurgischer Entfernung

Höhle mit umgebender Luftsichel gestellt (▣ Abb. 8.26). Eine CT-Darstellung kann die morphologischen Verhältnisse präzisieren. In der Regel sind Aspergillen im Sputum nachweisbar und die Patienten weisen hochtitrige Antikörper gegen *Aspergillus fumigatus* oder (in seltenen Fällen) andere Aspergilluspezies auf.

Die *Therapie* der Wahl besteht angesichts des möglicherweise letalen Blutungsrisikos in der chirurgischen Resektion. Dem steht jedoch oft die sehr eingeschränkte Operabilität der betroffenen Patienten entgegen. Therapievorsuche mit Amphotericin B (systemisch appliziert oder lokal instilliert) sind nur in Einzelfällen erfolgreich gewesen. Für Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol (oral verfügbare Antimykotika mit guter Wirksamkeit gegen Aspergillen) liegen noch keine ausreichenden Untersuchungen vor. Bei massiver Hämoptoe kann eine Embolisation der zuführenden Gefäße versucht werden. Hierbei kommt der bronchial-arteriellen Versorgung der Höhlenwand oft größere Bedeutung zu als der Blutversorgung über das pulmonal-vaskuläre System. Bei wandständigen Prozessen können Gefäße der Thoraxwand beteiligt sein.

Chronisch nekrotisierende Aspergillose. Bei dieser Variante des Aspergilloms kommt es vor allem bei immunsupprimierten Patienten zum Fungusball, durch progrediente Aspergilleninvasion zu einer langsam fortschreitenden Zerstörung der umliegenden Strukturen des Lungenparenchyms, in seltenen Fällen auch der Thoraxwand. Diagnostik und Therapie entsprechen dem Aspergillom.

Akute invasive Aspergillose. Bei Immunsupprimierten, insbesondere bei zytostatikainduzierter Myelosuppression, kann sich eine akute Aspergilleninfiltration des Lungenparenchyms entwickeln.

Die *klinische Symptomatik* entspricht meist der einer akuten bakteriellen Pneumonie (▣ Tab. 8.5); neben Husten und Fieber finden sich oft pleuritische Beschwerden. Durch Einwachsen des Pilzes in Blutgefäße können multiple hämorrhagisch infarzierte Areale mit nachfolgender Nekrosenbildung und Kavitation entstehen.

Die *Diagnose* ist bei klinischer Symptomatik und Aspergillennachweis im Sputum naheliegend, sollte jedoch durch eine transbronchiale Biopsie oder eine bronchoalveoläre Lavage abgesichert werden. Radiologisch zeigt sich meist ein bronchopneumonisches Bild, jedoch kommen auch lobär und segmental begrenzte Infiltrate vor.

Die *Therapie* basiert auf der hoch dosierten Gabe von Amphotericin B in liposomaler Form oder von Voriconazol. Eine Therapiealternative ist Caspofungin. Hierdurch gelingt in einigen Fällen die Sanierung des ansonsten letal verlaufenden Krankheitsbilds. Persistie-

rende Infiltrate und/oder Höhlenbildungen müssen im weiteren Verlauf evtl. chirurgisch saniert werden. Posaconazol ist für die Prophylaxe bei Hochrisikopatienten zugelassen.

Mucormykose

Mucor, Rhizopus und Absidia sind ubiquitär vorkommende Pilze, die nur bei ausgeprägter Immunsuppression (z. B. Verlust von Phagozytenpopulationen und Schleimhautbarrierefunktionen bei zytostatischer Therapie hämatologischer Patienten) eine Infiltration des Lungenparenchyms hervorrufen können. Das klinische Bild entspricht weitgehend der akuten invasiven Aspergillose, auch pulmonale Infarzierungen aufgrund von einer Gefäßinvasion sind beschrieben. Eine Therapie mit liposomalem Amphotericin B, Voriconazol oder Posaconazol kann versucht werden.

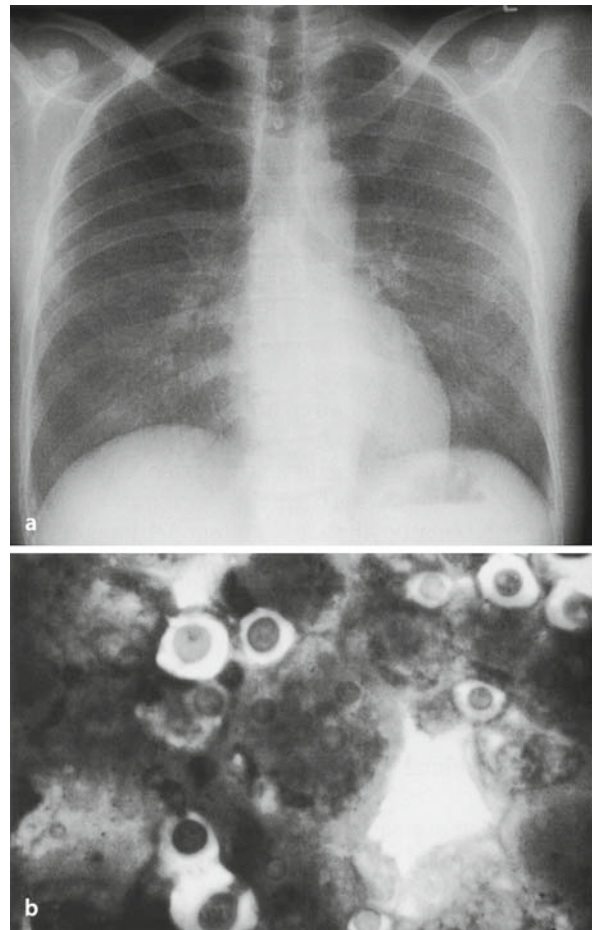
Pneumonie durch *Cryptococcus neoformans*

Epidemiologie. *Cryptococcus neoformans* ist weltweit verbreitet. In eingetrocknetem Zustand gelangt dieser Pilz über staubhaltige Aerosole in die Lunge als primären Ort der Infektion. Aufgrund ihrer Kapselbildung sind Kryptokokken phagozytoseresistent, sie können aber über T-Zell-abhängige Abwehr eliminiert werden. Bei T-Zell-Defekten (z. B. HIV im Stadium Aids) kommt es zu lokalem Wachstum in der Lunge und zu einer hämatogenen Streuung.

Klinische Symptomatik. Die häufigste klinische Manifestation ist die Kryptokokkenmeningitis bei HIV-Patienten. In seltenen Fällen kommt es zu einer ausgedehnten Kryptokokkenpneumonie mit Husten, Fieber, pleuritischen Schmerzen und respiratorischer Insuffizienz. Das radiologische Bild ist variable und reicht von einzelnen oder multiplen, umschriebenen Herden bis hin zu diffusen, beidseitigen Infiltrationen (■ Abb. 8.27).

Diagnostik. Ein Kryptokokkennachweis im Sputum ist nicht beweisend (Differenzialdiagnose: Kolonisation). Der Nachweis in der bronchoalveolären Lavage besitzt eine höhere Aussagekraft. Der histologische Nachweis einer Gewebeeinfiltration (transbronchiale Biopsie) sollte angestrebt werden. Der Nachweis von Kryptokokken oder von Kryptokokkenantigenen im Liquor zeigt die systemische Streuung an.

Prophylaxe und Therapie. Amphotericin B (evtl. kombiniert mit 5-Flucytosin) und Fluconazol sind bei Kryptokokkenpneumonien Mittel der Wahl. Nach überstandener Infektion ist eine orale Sekundärprophylaxe (Fluconazol oder Voriconazol) obligat bei fortbestehender schwerer Immunsuppression (unter 200 CD4-Zellen/ μ l Blut).



■ **Abb. 8.27a,b.** Kryptokokkenpneumonie. **a** Thoraxaufnahme eines HIV-Patienten mit schwerster beidseitiger Kryptokokkenpneumonie in Begleitung einer Kryptokokkenmeningitis. Diffuse überwiegend milchglasartige Verschattung mit einem zusätzlichen sehr feinen retikulonodulären Muster. **b** In der bronchoalveolären Lavage ließen sich massenhaft Kryptokokken nachweisen

Protozoenpneumonien

Pneumocystispneumonie

Epidemiologie. Die taxonomische Einordnung von *Pneumocystis jiroveci* ist unklar (Protozoon oder Pilz). Der Erreger ruft bei immunsupprimierten Menschen sowie bei mehreren Tierspezies eine nahezu ausschließlich auf die Lunge begrenzte Infektion hervor. Der pulmonale Tropismus dieser im Alveolarraum extrazellulär wachsenden Parasiten könnte in einer besonderen Interaktion mit dem pulmonalen Surfactantsystem begründet sein. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch. Eine asymptomatische *Pneumocystis-jiroveci*-Besiedlung bereits in der Kindheit mit Persistenz der Erreger im alveolären Kompartiment wird vermutet. Bei Entwicklung einer Immunschwäche könnte es dann zu einer unkontrol-

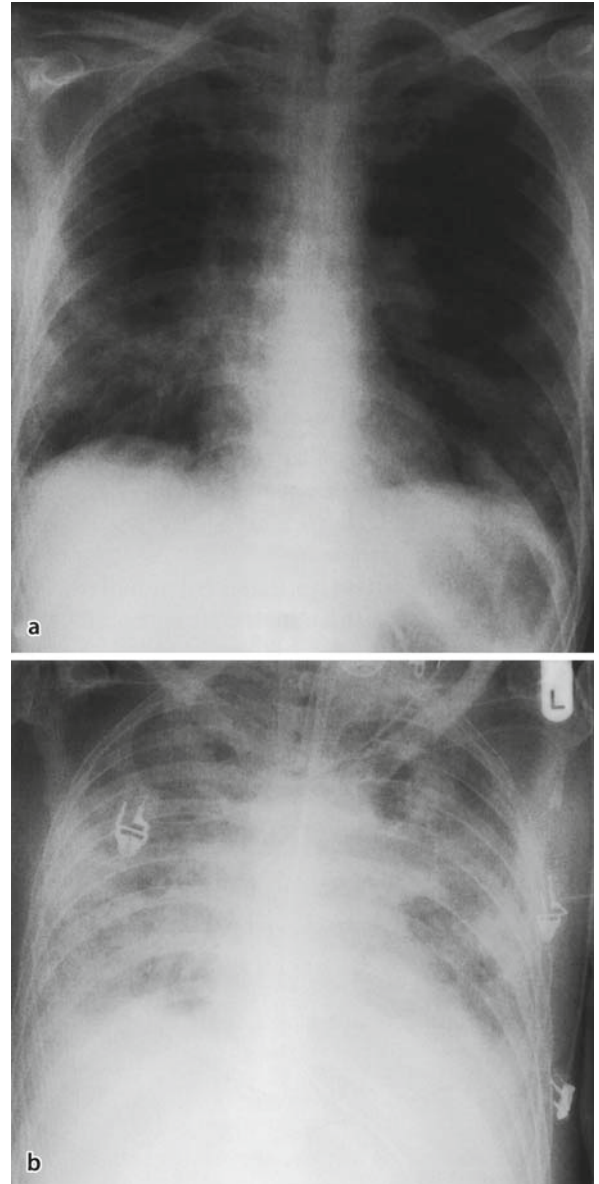
lierten Vermehrung kommen, mit der Konsequenz einer sich diffus ausbreitenden Pneumonie. Alternativ könnte der Pneumocystis-Pneumonie (PCP) jedoch auch eine kurz zurückliegende inhalative Übertragung zugrunde liegen. Prädisponierende Grunderkrankungen sind HIV im Stadium Aids, Myelosuppression durch zytostatische Therapie, Immunsuppression bei Transplantation, chronische Kortikoidtherapie und Kachexie. Mehr als 65% aller HIV-Patienten im Stadium Aids entwickeln zumindest einmal eine PCP.

Klinische Symptomatik. Das klinische Bild entspricht weitgehend dem einer atypischen Pneumonie mit unproduktivem Husten, Fieber und Dyspnoe als führenden Symptomen (■ Tab.8.5). Dem manifesten Krankheitsbild geht eine über Wochen schleichend zunehmende Dyspnoe voraus. Werden in diesem Zeitraum Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt, so ist ein erniedrigter CO-Transfer bereits bei minimalen oder gar fehlenden radiologischen Veränderungen nachweisbar, ferner eine zunehmende restriktive Ventilationsstörung. Regelmäßige Bestimmungen des CO-Transfers wurden deshalb als Screeningtest bei HIV-Patienten vorgeschlagen, sie besitzt jedoch ebenso wie eine Galliumszintigraphie keine ausreichende Spezifität für eine PCP. Im Vollbild der PCP kann sich schnell eine schwere respiratorische Insuffizienz entwickeln. Radiologisch findet sich bei manifestem Krankheitsbild eine meist diffuse interstitiell-alveoläre Zeichnungsvermehrung, bei hinreichender Dichte des Verschattungsmusters ein positives Bronchopneumogramm. Pleuraergüsse sind selten (■ Abb. 8.28).

Diagnostik. Der mikroskopische Erregernachweis in der bronchoalveolären Lavage ist das diagnostische Standardverfahren. Auch transbronchiale Biopsien besitzen eine hohe Sensitivität und Spezifität, die Gewinnung der Biopsale ist jedoch häufig mit Komplikationen verbunden (Pneumothorax, Blutung). Alternativ kann ein PC-Nachweis im »provozierten Sputum« (vorausgehende Inhalation hypertoner Kochsalzlösung) versucht werden. Dieses Verfahren besitzt jedoch eine geringere Sensitivität als die Lavage oder die Biopsie. Serologische Verfahren sind bisher nicht hilfreich, der Nachweis und die Quantifizierung von PC-Genomen in Sputum oder BAL (PCR) könnte jedoch künftig von Bedeutung sein.

Prophylaxe und Therapie. Behandelt wird mit hoch dosiertem Cotrimoxazol (als Infusion). Die Alternative (z. B. bei Sulfonamidallergie, Sulfonamidunverträglichkeit, Therapieversagen) besteht in der intravenösen Zufuhr von Pentamidin, das weitgehend die gleiche Wirksamkeit, jedoch deutlich ausgeprägtere Nebenwirkungen besitzt. Weitere Substanzen mit Wirksamkeit gegen Pneumo-

cystis jiroveci sind Dapson/Trimethoprim, Clindamycin/Primaquin und Atovaquon. Bei schwerer PCP wird zur Suppression der ausgeprägten pulmonalen Entzündungsreaktionen Prednisolon in hoher Dosis gegeben, um das Ausmaß der respiratorischen Insuffizienz bis zum Wirkungseintritt der spezifischen Therapie zu begrenzen.



■ **Abb. 8.28a,b.** Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (HIV-Patient). **a** Die Erkrankung manifestiert sich im Röntgenbild zunächst als flächige schleierartige Trübung, die dann in ein retikulonoduläres Verschattungsmuster übergeht. Diese zunächst interstitiellen Infiltrate sind perihilär und basal besonders deutlich. **b** Im späteren Verlauf wird die interstitielle Verschattung durch alveoläre Exsudatbildung überlagert. Zusätzlich finden sich herdförmige Zonen von kleinen Atelektasen und fokalen Überblähungen. Bei einer solchen Progression der Erkrankung lassen sich die radiologischen Veränderungen nicht von einem schweren ARDS unterscheiden

Häufig sind nichtinvasive oder invasive Beatmungsformen dennoch nicht zu umgehen. Die Behandlungsdauer beträgt mindestens 3 Wochen.

Bei HIV-Patienten mit CD4⁺-Lymphozyten von unter 200/μl wird zur Prophylaxe niedrig dosiertes Cotrimoxazol gegeben, ebenso zur Metaphylaxe nach überstandener PCP. Bei Unverträglichkeit oder Allergie wird Pentamidin als Aerosol (z. B. einmal pro Monat) appliziert. Inhalativ schlecht erreichbare Bezirke der Lunge sind jedoch weniger geschützt. Außerdem entfällt bei Pentamidin der systemische Schutz gegen die Toxoplasmoosenzephalitis. Weitere Alternativen sind Dapson und Pyrimethamin.

Prognose. Unbehandelt führt die PCP bei HIV-Patienten fast immer zum Tod. Bei anderen Patientengruppen ist die Prognose etwas günstiger. Die frühzeitige Erkennung einer PCP ist prognostisch von Bedeutung. Die Letalität einer beatmungspflichtigen PCP liegt bei HIV-Patienten noch deutlich über 50%.

Weitere pulmonale Protozoeninfektionen

Amöbiasis. Entamoeba histolytica kann nach oraler Aufnahme (kontaminierte Lebensmittel) zur Amöbenruhr führen. Über Schleimhautnekrosen gelangen die Erreger mitunter in die Blutbahn. Die hämatogene Streuung erfolgt bevorzugt in die Leber und in das Gehirn, seltener in die Lungen. Radiologisch findet man multiple Infiltrate mit Neigung zur Abszedierung. Viel häufiger kann ein Amöbenabszess der Leber

- über eine »Nachbarschaftsreaktion« eine sterile Pleuraergussbildung provozieren,
- durch Ruptur in den Pleuraraum ein Empyem zur Folge haben sowie
- durch Ruptur in das rechte Lungenunterfeld eine konsolidierende Infiltration mit Abszessbildung provozieren, im Rahmen derer auch eine hepatopulmonale Fistel entstehen kann.

Fieber, Husten und rechtsseitige Thoraxschmerzen prägen dann das klinische Bild. Bei hepatopulmonaler Fistel findet sich eine auffällig dunkle Sputumproduktion. Die Diagnose ergibt sich aus der Anamnese, dem Nachweis eines Leberabszesses (Sonographie) und dem radiologischen Befund, unterstützt durch einen positiven serologischen Befund. In seltenen Fällen gelingt der Nachweis der Amöbentrophozoiten im Sputum. Metronidazol ist Mittel der Wahl. Drainagen oder Resektionen sind nur selten notwendig.

Malaria. Bei 3–10% aller Infektionen mit Malaria falciparum entwickeln sich pulmonale Manifestationen, die von mäßigem Husten bis zu einem letal verlaufenden ARDS reichen. Mikroembolisationen in der pulmonalen

Zirkulation durch parasitenbefallene Erythrozyten, aber auch die Aktivierung von humoralen und neuronalen Mediatorsystemen und die Induktion einer disseminierten intravasalen Gerinnung werden als zugrunde liegende pathogenetische Mechanismen angesehen. Die pulmonal-kapilläre Permeabilitätserhöhung hat eine diffuse proteinreiche Ödembildung in der Lunge zur Folge. Radiologisch zeigen sich ARDS-typische interstitiell-alveoläre Infiltrate. Das klinische Bild ist durch progrediente respiratorische Insuffizienz gekennzeichnet, häufig kompliziert durch sekundäre (nosokomiale) Pneumonien. Neben der adäquaten Malariatherapie (s. infektiologische Lehrbücher) ist oft eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich.

Toxoplasmose. Toxoplasma gondii kann bei Immunsupprimierten neben Lymphknotenbefall und zerebralen Infektionen mitunter auch zu Myokarditis, Perikarditis, Hepatitis sowie einer interstitiellen Pneumonie führen. Radiologisch findet sich dann eine diffuse retikulonoduläre Zeichnungsvermehrung, aber auch lokale Infiltrate, Kavitationen und Pleuraergüsse wurden beschrieben. Die Diagnose erfolgt durch Erregernachweis in der bronchoalveolären Lavage oder transbronchialen Lungenbiopsie, unterstützt durch serologische Verfahren. Sulfadiazin und Pyrimethamin sind Mittel der Wahl, alternativ Clindamycin und Makrolidantibiotika.

Pulmonale Infektionen durch Helminthen

Askariasis

Klinik und Pathogenese. Die Ascaris-lumbricoides-Infektion wird durch Ingestion von mit Wurmeiern kontaminierten Lebensmitteln erworben. Die im Dünndarm schlüpfenden Larven erreichen über den Blutstrom das Lungenkapillarbett, penetrieren in den Alveolarraum, werden nach einem weiteren Entwicklungsschritt via Bronchialbaum wieder in den Pharynx transportiert und erneut verschluckt. Im Darm produziert der nun erwachsene Wurm Eier, die mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Die Lungenpassage verläuft zumeist asymptomatisch, gelegentlich jedoch mit Husten, Bronchokonstriktion, Dyspnoe, thorakalen Missempfindungen und mäßigem Fieber über mehrere Tage. In seltenen Fällen wird blutig tingiertes Sputum bemerkt. Mitunter kommt es zu flüchtigen Erythemen.

Diagnostik. Radiologisch zeigen sich fleckige Infiltrate, die »wandern«, konfluieren oder rasch flüchtig sind (Löffler-Infiltrat). Im Blut findet sich eine Eosinophilie und IgE-Erhöhung; auch im Sputum sind Eosinophile häufig nachweisbar. Die Diagnose kann durch Larvennachweis im Tracheobronchialsekret, Lavage oder Magensaftaspirat mitunter gesichert werden. Der Nachweis von Wurmeiern im Stuhl ist häufig positiv.

Therapie. Die Behandlung erfolgt mit Mebendazol oder Pyrantel. Falls erforderlich werden Bronchodilatoren und Kortikoide symptomatisch eingesetzt.

Hakenwürmer

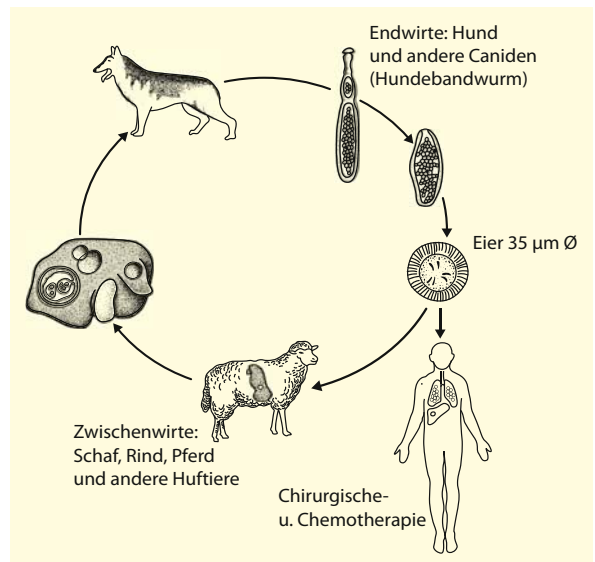
Ankylostoma duodenale und Necator americanus kommen unter feucht-warmen Bedingungen (z. B. Tropen, Bergwerk) vor. Ihre Larven penetrieren die Haut. Wie Ascaris lumbricoides durchlaufen sie eine Lungenpassage mit entsprechender pulmonaler Symptomatik. Die Behandlung erfolgt mit Mebendazol oder Pyrantel.

Echinokokken

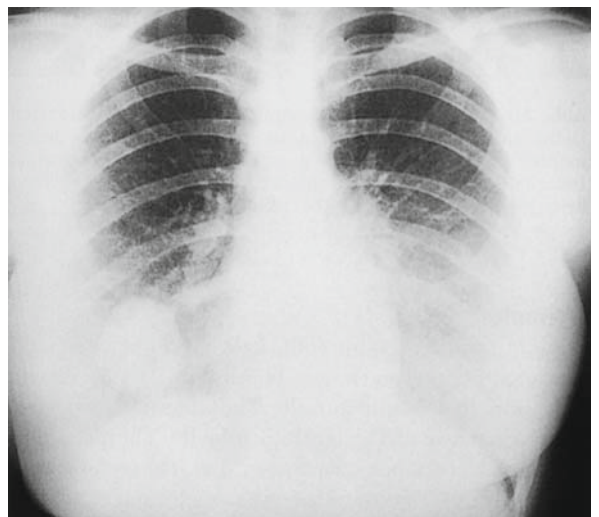
Epidemiologie. Echinococcus granulosus und E. multilocularis (alveolaris) besiedeln als Endwirte den Darm von Caniden. Die Ingestion der Eier führt beim Menschen zur Entwicklung von Larven, die die Darmwand durchbrechen und über die Pfortader in die hepatische Zirkulation gelangen. Von dort erfolgt die hämatogene Streuung in die Lungenstrombahn und dann unter Umständen in den großen Kreislauf (Abb. 8.29). Je nach Spezies kommt es in den befallenen Organen zur Bildung unilokulärer (E. granulosus) oder alveolärer Zysten (E. multilocularis). Die Infektionsgefahr ist in ländlichen Gebieten mit hohem Tierbestand naturgemäß höher als in städtischen Gebieten.

Klinische Symptomatik. Die sphärischen Zysten (zystische Hydatiden) des Echinococcus granulosus rufen meist nur eine geringe Entzündungsreaktion hervor. Der Patient ist oft völlig asymptomatisch, es können sich aber auch Verdrängungssymptome bemerkbar machen (Hustenreiz, Dysphagie, Vena-cava-superior-Syndrom, Horner-Syndrom). Entleert sich der Zysteninhalt bei Ruptur der Zysten in einen Bronchus, sind oft bedrohliche Hämoptoe oder ein anaphylaktischer Schock Ausdruck einer allergischen Reaktion auf den zuvor weitgehend abgekapselten Zysteninhalt. Dabei kann es auch zu einer disseminierten Aussaat der Zysten in die Lunge mit multiplen Abszessbildungen kommen. Die alveolären Hydatiden des Echinococcus multilocularis weisen in der Regel ein lokal invasives gewebedestruierendes Wachstum auf, welches an Tumorwachstum erinnert. Zusätzlich zu den beschriebenen Symptomen der zystischen Hydatiden kann sich hierdurch eine progrediente respiratorische Insuffizienz entwickeln. Bei Wachstum per continuitatem aus der Leber in das Lungenparenchym können sich ein subphrenischer Abszess sowie eine bronchobiliäre Fistel entwickeln.

Diagnostik. Radiologisch imponieren die zystischen Hydatiden als homogene rundliche Prozesse, zum Teil mit Atelektasenbildung des umliegenden Lungengewebes und Verdrängungsphänomenen (Abb. 8.30). Wandver-



■ **Abb. 8.29.** Infektionszyklus des Echinococcus granulosus. Der mithilfe seiner 4 Saugnäpfe und Hakenkränze tief in den Dünndarmkrypten des Hundes sitzende Wurm gibt mit seinem Kot die Eier ins Freie ab. Die Infektion des Menschen erfolgt direkt durch Hundekontakt oder durch kontaminierte Feldprodukte. Nach Andauung der Embryonalschale wird die hexakanthe Onkosphäre (Hakenlarve) im Duodenum des Zwischenwirts (Schaf) oder des Menschen freigesetzt. Anschließend gelangt sie unter Zurücklassung des Hakenkranzes in das Kapillarnetz der Mukosa und erreicht über das Pfortadersystem die Leber. Selten wird dieses Ziel auch lymphogen erreicht. Kommt es in diesem ersten Filter zur Arretierung, so wandelt sich die Larve in die Zyste (Finne) um. Von dort kommt es zur hämatogenen Aussaat z. B. in die Lunge (2. Kapillarnetz). Die Infektionskette schließt sich, wenn der Endwirt (Hund) finnenhaltiges Fleisch frisst. Es ist falsch, den Menschen als Zwischenwirt zu bezeichnen, denn für die Entwicklung des Hundebandwurms bedeutet der Mensch eine Sackgasse. Die Entwicklung bleibt im Finnenstadium stehen, da normalerweise menschliches Fleisch von den Endwirten (Caniden) nicht gefressen wird



■ **Abb. 8.30.** Echinokokkenzyste im rechten Unterfeld. Eosinophilie (10%); postoperative Kontrolle: KBR-Reaktion nach 6 Monaten negativ

kalkungen können nach längerem Verlauf eintreten. Bei Ruptur finden sich Luftsichel und bronchiale Aussaat. Die alveolären Hydatiden imponieren als unregelmäßig begrenzter gewebeinvasiver Prozess. Sonographie (Bestätigung des zystischen Inhalts) und CT (exakte Darstellung der Morphologie) sind ergänzende bildgebende Verfahren. Sonographisch sollte bei Verdacht auf Echinokokkose immer nach Zysten in der Leber gesucht werden. Eine Punktion der Zysten muss wegen der Gefahr anaphylaktischer Reaktionen oder einer Streuung des infektiösen Materials unterbleiben. Die serologischen Tests sind meist positiv. Eosinophilie und IgE-Erhöhung sind häufig.

Prophylaxe und Therapie. Die Zysten sollten – wenn möglich – reseziert werden. Hierbei sollte eine Streuung des Zysteninhalts strikt vermieden werden. Mebendazol oder Albendazol werden perioperativ oder bei Inoperabilität gegeben. Die Prophylaxe besteht in der Wurmsanierung von Haustieren (Hunde) und der Vermeidung fäkal-oralen Ingestionen.

Weitere pulmonale Helmintheninfektionen

Diese betreffen vorwiegend tropische Erkrankungen. Paragonimiasis ist eine durch Trematoden der Gattung Paragonimus hervorgerufene Helminthose. Pulmonale Infiltrate mit Eosinophilie und Hämoptoe sowie Abszesse der Lunge können auftreten. Bei der Schistosomiasis (*Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*) kann neben der portalen und pulmonalen Hypertonie durch die Einschwemmung der Eier mit begleitender Granulombildung auch eine Infiltratbildung im Lungenparenchym auftreten.

Strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*) führt zu einem ersten Infektionszyklus ähnlich dem der Hakenwürmer, die anschließende Autoinfektion zu einer lebenslangen Perpetuierung des Infektionszyklus. Flüchtige pulmonale Infiltrate wie bei Askariasis, aber auch massive Lungeninfiltrate bis hin zum ARDS prägen das klinische Bild.

Larva migrans visceralis kommt bei Hunden und Katzen vor und kann bei 30% der befallenen Menschen zu pulmonalen Infiltraten führen, klinisch mit Symptomen einer Pneumonie sowie eines Asthma bronchiale. Filarien (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*) führen zur tropischen Eosinophilie sowie zu eosinophilen Infiltraten in der Lunge mit begleitender obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung. Die Eosinophilie im peripheren Blutbild kann extrem sein.

8.3.3 Lungenabszess

Definition

Der Lungenabszess ist ein nekrotischer Lungenbezirk mit eitrigem Inhalt. Bei direkter Verbindung mit dem Luft

führenden System können Spiegelbildungen auftreten. Bei multiplem Auftreten kleiner Abszesse im Rahmen einer Pneumonie wird der Begriff nekrotisierende Pneumonie verwendet.

Ätiologie und Pathogenese

Die häufigsten Ursachen sind Aspiration (Nekrosen durch Magensäure, Anaerobierinfektion) und pyogene Pneumonien mit Erregern, die lytische Prozesse auslösen können (Staphylokokken, Klebsiellen, Anaerobier, Pseudomonaden; zur Tuberkulose ► Abschn. 8.4.1). Bei pulmonaler Nokardiose und Aktinomykose sowie im Rahmen pulmonaler Pilz- oder Parasiteninfektionen kann es ebenfalls, wenn auch seltener, zur Abszessbildung kommen.

Die Tendenz zur Nekrosenbildung kann auch durch lokale Minderperfusion bedingt sein (z. B. Infarkt pneumonie nach Lungenembolie). Ebenso kann eine Abszessbildung von Bronchiektasen und persistierenden poststenotischen Pneumonien (z. B. Bronchialkarzinom, Konglomerattumor bei Silikose) ausgehen. Multiple Lungenabszesse können bei septischer Embolie auftreten (z. B. infizierte Thrombophlebitis, i.v.-Drogenabusus, Trikuspidalendokarditis).

Symptome

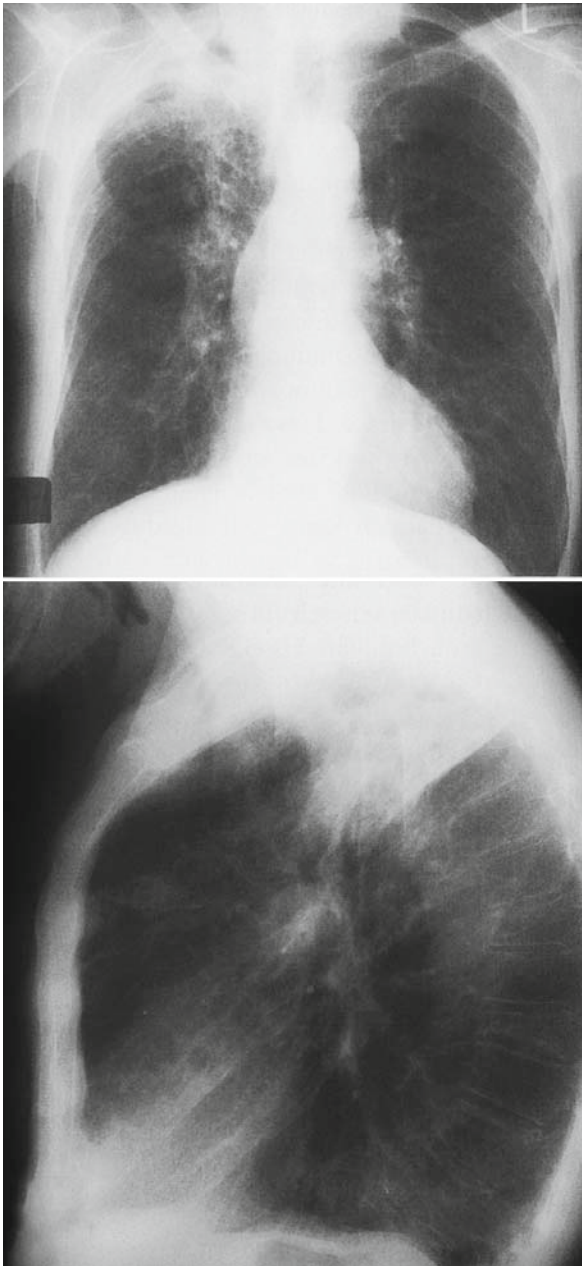
Klinisch kommt es zu ausgeprägtem Krankheitsgefühl mit Fieber, zum Teil mit Schüttelfrost, oftmals zu Thoraxschmerzen durch pleurale Mitbeteiligung, Husten und Auswurf von zum Teil eitrig-fauligem Material. Es besteht oft ein putrider Foetor ex ore. Bei längerem Verlauf findet sich ein konsumierendes Krankheitsbild mit Gewichtsabnahme.

Diagnostik

Der Untersuchungsbefund zeigt eine lokale Dämpfung oder lokalisierte pneumonietypische Rasselgeräusche. Über großen Abszesshöhlen ist ggf. amphorisches Atmen auskultierbar. Nach langem Verlauf können Trommelschlegelfinger und erheblicher Gewichtsverlust auftreten. Vonseiten der Laborwerte sind Leukozytose mit Linksverschiebung, beschleunigte Senkung und CRP-Erhöhung nachweisbar. Röntgenologisch findet sich eine rundliche Verschattung, die entweder weitgehend homogen ist oder bei Anschluss an das Bronchialsystem eine Spiegelbildung aufweist (■ Abb. 8.18 u. 8.31). Die Computertomographie zeigt weitere Details, wie z. B. Abszessgröße, Nekrosezonen (nicht Kontrastmittel aufnehmend) und Anbindung an Nachbarschaftsstrukturen.

Die Bronchoskopie ist bei Verdacht auf lokale Ursachen (z. B. Bronchusverlegung durch Tumor oder as-

piriertes Material) obligat, ansonsten hilfreich zum Erregernachweis. Die mikrobiologische Untersuchung von Sputum oder bronchoskopisch gewonnenem Sekret kann bei fehlendem Anschluss des Abszesses an das Bronchialsystem negativ sein. Hier kann dann eine transthorakale Abszesspunktion erfolgen. Bei septischem Bild sollten Blutkulturen abgenommen werden.



■ **Abb. 8.31.** Abszedierende Pneumonie bei Lungenemphysem. Dichte Infiltration des apikalen und posterioren Oberlappensegments rechts mit scharfer Begrenzung am großen Lappenspalt. Innerhalb der konfluerten Infiltrate finden sich mehrere Flüssigkeitsspiegel als Zeichen der Abszedierung

Komplikationen

Bei Durchbruch in den Pleuraraum kommt es zum Empyem. Massive Hämoptysen sind möglich. Lungenabszesse können septisch streuen (z. B. Hirnabszess).

Therapie

Die Antibiotikatherapie sollte kalkuliert nach den zu erwarteten Erregern erfolgen (► Abschn. 8.3.1). Wesentlich günstiger ist die gezielte Therapie nach erfolgtem Erregernachweis. Die antimikrobielle Therapie muss über mehrere Wochen erfolgen. Bei Therapieresistenz sollte eine transthorakale Abszessdrainage versucht werden, evtl. verbunden mit lokaler Antibiotikainstillation, ansonsten die chirurgische Sanierung. Bei vitaler Bedrohung muss unverzüglich reseziert werden.

Verlauf und Prognose

Die Letalität beträgt ca. 5%. Bei großen (>6 cm) oder multiplen Abszessen ist sie höher, ferner bei prolongierten Verläufen, bakteriellen Mischinfektionen, Immuninkompetenz oder hohem Lebensalter.

Differenzialdiagnose

Bei homogener Verschattung müssen Tumore der Lunge abgegrenzt werden (fehlende schwere Entzündung). Ein intrapulmonaler Hohlraum, evtl. mit Ausbildung eines Luft-Flüssigkeit-Spiegels, lässt differenzialdiagnostisch an ein nekrotisierendes Bronchialkarzinom, eine tuberkulöse Kaverne sowie nekrotische Areale bei Vaskulitis (typisch Morbus Wegener!) denken.

Literatur

- ATS, Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care* 171:388-416
- Bauer TT, Ewig S, Marre R et al.; The CAPNETZ Study Group (2006) CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 260: 93-101
- Davies SF, Sarosi GA (1994) Infectious diseases of the lung/fungal infections. In: Murray JF, Nadel JA (ed) *Textbook of respiratory medicine*, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, pp 1161–1200
- Fanta CH, Pennington JE. (1989) Pneumonia in the immunocompromised host. In: Pennington JE (ed) *Respiratory infections: diagnosis and management*, 2nd edn. Raven, New York, pp 221–240
- Feldmann C, Ross S, Mahomed AG, Omar J, Smith C (1995) The aetiology of severe community-acquired pneumonia and its impact of initial, empiric, antimicrobial chemotherapy. *Respir Med* 89:187–192
- Fine MJ, Auble TE, Yeale DM et al. (1997) A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 336:243–250
- Finegold SM (1989) Aspiration pneumonia, lung abscess and empyema. In: Pennington JE (ed) *Respiratory infections: diagnosis and management*, 2nd edn. Raven, New York, pp 264–275

- Flückiger U, Battegay M, Laifer G (2007) Diagnostik bei ambulant erworbener Pneumonie. *Internist* 48:468-475
- Fraser DW, RF Tsai, Orenstein W (1997) Legionnaires disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 297: 1189-1197
- Fraser RG, Paré JA, Paré PD, Fraser RS, Genereux GP (eds) (1989) *Infectious diseases of the lungs*, 3rd edn. Saunders, Philadelphia
- Gerberding JL, Sande MA (1994) Infectious diseases of the lungs/general principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA (ed) *Textbook of respiratory medicine*, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, pp 963-976
- Hayden FG, Gwaltney, Jr JM (1994) Infectious diseases of the lungs/viral infections. In: Murray JF, Nadel JA (ed) *Textbook of respiratory medicine*, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, pp 977-1035
- Höffken G, Lorenz J, Kern W et al. (2005) S3-Leitlinie zu ambulant erworbener Pneumonie und tiefen Atemwegsinfektionen. *Pneumologie* 59:612-664
- Hopwell PC, Bloom BR (1994) Infectious diseases of the lungs/tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: Murray JF, Nadel JA (ed) *Textbook of respiratory medicine*, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, pp 1094-1160
- Johnson CC, Finegold SM (1994) Infectious diseases of the lungs/pyogenic bacterial pneumonia, lung abscess, and empyema. In: Murray JF, Nadel JA (ed) *Textbook of respiratory medicine*, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, pp 1036-1093
- Lode H, Schaberg T, Raffenberg M (1997) Therapie der nosokomialen Pneumonie. *Dtsch Med Wochenschr* 122:93-96
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 44: 27-72
- Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN (1996) Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 101:508-515
- Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P (1994) Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. (French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit). *Chest* 105: 1487-1495
- Pennington JE (1989) Community-acquired pneumonia and acute bronchitis. In: Pennington JE (ed) *Respiratory infections: diagnosis and management*, 2nd edn. Raven, New York, pp 159-170
- Pennington JE (1989) Hospital-acquired pneumonia. In: Pennington JE (ed) *Respiratory infections: diagnosis and management*, 2nd edn. Raven, New York, pp 171-186
- Pennington JE (1989) Opportunistic fungal pneumonias: aspergillus, mucor, candida, torulopsis. In: Pennington JE (ed) *Respiratory infections: diagnosis and management*, 2nd edn. Raven, New York, pp 443-456
- Petersen C, Mills J (1994) Infectious diseases of the lungs/parasitic infections. In: Murray JF, Nadel JA (ed) *Textbook of respiratory medicine*, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, pp 1201-1244
- Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M et al. (1996) Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1450-1455
- Roig J, Domingo C, Morera J (1994) Legionnaires disease. *Chest* 105:1817-1825
- Schaberg T, Dalhoff K, Lorenz J, Mauch H, Wilkens H, Witt C (1997) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur Diagnostik der ambulant erworbenen Pneumonie. *Pneumologie* 51:69-77
- Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I et al. (2006) Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population. The EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 43: 860-868

8.4 Mykobakterien

Die im folgenden Kapitel verwendeten Abkürzungen sind in der Übersicht zusammengestellt.

Glossar

- ATS: American Thoracic Society
- BAL: bronchoalveoläre Lavage
- BCG: Bacille Calmette Guérin
- BTS: British Thoracic Society
- CFP-10: culture filtrate protein 10
- ESAT-6: early secreted antigenic target 6
- EPTB: extrapulmonale Tuberkulose
- LTBI: latente Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*
- MAC: *Mycobacterium avium* complex
- MTB: *Mycobacterium tuberculosis*
- NAT: Nukleinsäureamplifikationstest-Technologien
- NTM: nichttuberkulöse Mykobakterien
- PCR: Polymerase-Kettenreaktion
- PPD: purified protein derivate
- TB: Tuberkulose
- THT: Tuberkulinhauttest
- TIGRA: T-cell Interferon- γ release assay

8.4.1 Tuberkulose

C. Lange, U. Greinert, P. Zabel

Definition

Mycobacterium tuberculosis (MTB) ist ein unbewegliches, nicht sporenbildendes, aerobes, stäbchenförmiges Bakterium der Familie *Mycobacteriaceae*. Der MTB-Komplex umfasst außerdem: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canetti*, *M. microti* und *M. pinnipedii*. Die Organismen des MTB-Komplexes sind die Erreger der Tuberkulose, wobei neben humanen Infektionen auch Paarhufer (*M. bovis*), Nagetiere (*M. microti*) und Robben (*M. pinnipedii*) als Reservoir dieser Bakterien dienen.

Die Tuberkulose ist nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine meldepflichtige Krankheit (Erkrankung und Todesfall). Der feststellende Arzt ist nach § 6 Abs. 1 IfSG verpflichtet, die Erkrankung sowie den Tod an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose zu melden, auch wenn ein bakteriologischer Nachweis nicht vorliegt. In der Praxis wird somit jeder Fall meldepflichtig, bei dem eine antituberkulöse Kombinationstherapie eingeleitet wurde. Nach § 26 ff. IfSG führen die Gesundheitsämter bei Patienten mit ansteckender Tuberkulose »Umgebungsuntersuchungen« zur Identifikation möglicher weiterer latenter

Infektionen mit MTB (LTBI) und aktiver Tuberkuloseerkrankungen durch. Die Tuberkulose ist außerdem eine anzeigepflichtige Berufskrankheit; diese Meldung erfolgt an die staatlichen Gewerbeaufsichtsämter.

Pathogenese

Die Infektion mit MTB geschieht aerogen durch Tröpfcheninhalation. Der Verlauf der Infektion ist von der Menge der inkorporierten Bakterien, deren Virulenz und der Immunkompetenz des Individuums abhängig.

Nach der Aufnahme in die Alveolarmakrophagen können sich die Bakterien im Phagosom der Zellen vermehren und sich somit einer effektiven Wirtsabwehr entziehen. Unter optimalen Bedingungen beträgt die Reproduktionszeit 15 h. Als Reaktion auf die Infektion werden mit lebenden Mykobakterien infizierte Makrophagen durch T-Lymphozyten und andere immunkompetente Zellen in einem Granulom inaktiviert. Die Vermehrung der Mykobakterien erfolgt im Granulom unter anaeroben oder mikroaeroben Bedingungen sehr langsam.

Als Ausdruck einer lokalen Immunreaktion gegen MTB werden TH1-Zytokine wie Interferon- γ (IFN- γ), Interleukin-2, Interleukin-12 und Tumornekrosefaktor α (TNF- α) von MTB-spezifischen T-Zellen gebildet, von deren Aktivität auch die Aufrechterhaltung der Granulome abhängig ist. Eine Reaktivierung der einmal erworbenen Infektion mit MTB zur aktiven Tuberkulose ist praktisch lebenslang möglich. Allerdings entwickeln nur ca. 5–10% der Personen mit LTBI im Verlauf ihres Lebens eine aktive Tuberkulose.

Genetische Studien weisen darauf hin, dass vor allem Menschen mit angeborenen Defekten der IL-12/IFN- γ Achse anfällig für die Entwicklung einer Tuberkuloseerkrankung sind. Darüber hinaus gibt es wahrscheinlich eine Vielzahl einzelner Genpolymorphismen, deren Auftreten die Wahrscheinlichkeit, eine Tuberkulose zu entwickeln, steigert.

Die Bedeutung von TNF- α für die Aufrechterhaltung der Granulome und Kontrolle der MTB-Infektion wurde in jüngster Vergangenheit durch die sehr hohe Anzahl von Tuberkulosereaktivierungen unter neuen Therapieformen der rheumatoiden Arthritis, des Morbus Crohn und der Psoriasis mit mononukleären Antikörpern gegen TNF- α eindrucksvoll belegt. Daher ist vor Beginn solcher Therapien unbedingt eine Diagnostik zum Ausschluss einer LTBI durch einen THT und einen TIGRA (s. unten) notwendig. Es ist unklar, ob durch eine erfolgreiche Therapie tatsächlich alle vermehrungsfähigen Mykobakterien im Menschen abgetötet werden können.

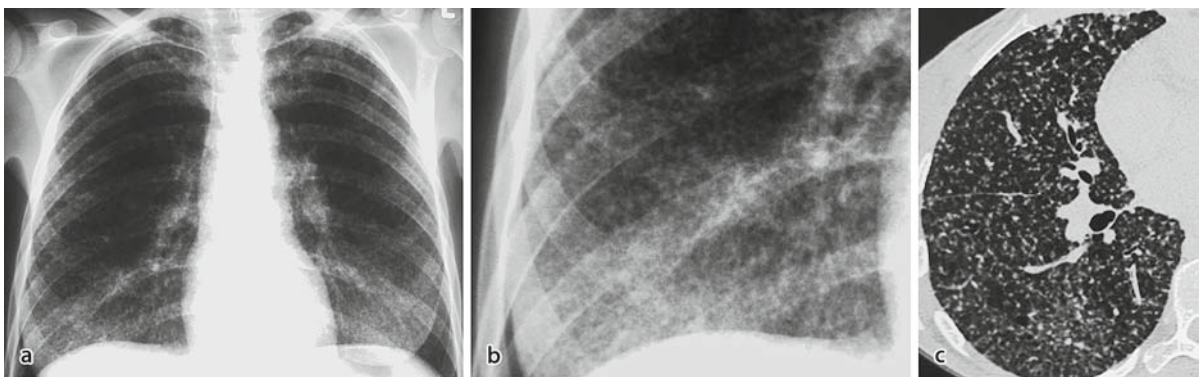
Anatomische Verlaufsformen

Primärkomplex. Die lokale Abwehrreaktion an der Eintrittspforte (Primärherd) und in den regionalen Drainagelymphknoten wird Primärkomplex genannt.

Postprimärtuberkulose. Der Primärkomplex kann durch Fibrosierung, Verkalkung und Verknöcherung ausheilen oder durch Kavernenbildung, bronchogene, hämatogene und lymphogene Streuung der Primärtuberkulose fortschreiten (sog. Postprimärtuberkulose).

Miliartuberkulose. Die Streuung kann unmittelbar oder nach langen (lebenslangen) Intervallen geschehen. Die hämatogene Streuung in alle Organe bezeichnet man aufgrund der makroanatomischen Analogie der Läsionen mit Hirsekörnern (*Milium effusum*) als Miliartuberkulose (■ Abb. 8.32). Röntgenologisch handelt es sich um einen Summationseffekt.

Simonsche Spitzenherde. Sie entstehen durch hämatogene Streuung in die Lungenoberfelder. Die *Pleuritis exsudativa* entsteht durch hämatogene/lymphogene Streuung vorwiegend in die Pleura parietalis. Die *Meningitis tuber-*



■ Abb. 8.32a–c. Junge Patientin mit Lupus erythematoses disseminatus und Miliar-TB. a Röntgenthorax. b Detailausschnitt. c HR-CT des rechten Unterfelds

culosa ist vorwiegend in den basalen Hirnhäuten lokalisiert. *Haut-, Nieren-, Geschlechtsorgan-, Skelett-, Gelenk-, Perikard- und andere Organtuberkulosen* sind vor allem hämatogener Genese.

Epidemiologie

Laut aktuellen Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist ca. ein Drittel der Weltbevölkerung mit MTB infiziert. Das Risiko einer aktiven Erkrankung ist abhängig von der Virulenz der Bakterien und der individuellen Resistenzlage. Es ist in den beiden ersten postinfektiösen Jahren am höchsten. Die meisten Tuberkulosefälle treten aktuell in Südostasien und Afrika auf. In Afrika ist die Zunahme an Tuberkulosefällen eng mit der HIV-Epidemie verknüpft.

In Deutschland wurden im Jahr 2004 6583 Neuerkrankungen gemeldet. Das entspricht einer Inzidenz von 8 Fällen pro 100.000 in der Bevölkerung. Die Inzidenz der Tuberkulose unter den ausländischen Staatsbürgern lag bei 30,6 pro 100.000 und war damit 5,5-mal so hoch wie bei den deutschen Staatsbürgern (5,5/100.000). Etwa 30–40% der Erkrankungen entstehen durch akute Infektionen, während die übrigen Fälle auf Reaktivierungen zurückzuführen sind.

Im Jahr 2004 waren 13,9% der von Menschen isolierten Tuberkulosebakterien unempfindlich gegenüber mindestens einem der 5 Standardmedikamente zur Behandlung der Tuberkulose. Die Anzahl der multiresistenten Erreger (Definition der Multiresistenz: mind. Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampizin) betrug 2,5% und ist tendenziell steigend. Die tuberkulosebedingte Mortalität ist mit 0,3 Fällen pro 100.000 in Deutschland sehr gering (3,7% der Tuberkulosepatienten verstarben an der Tuberkulose).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Tuberkulose sind unter anderem: HIV-Infektion, Silikose, Diabetes mellitus, chronisches Nierenversagen, Hämodialyse, Gastrektomie, jejuniolealer Bypass, Nierentransplantation, Herztransplantation, Kopf-Hals-Karzinome, Therapie mit TNF- α -Antikörpern und eine längerfristige Therapie mit Kortikosteroiden (>15 mg Prednisolonäquivalent/Tag) und/oder anderen immunsuppressiv wirksamen Medikamenten.

Diagnostik

Sputumdiagnostik

Die mikrobiologische Diagnose der Lungentuberkulose beruht auf der klassischen Färbung von bronchopulmonalen Materialien (alternativ auch von Magensaft bei Kleinkindern oder Patienten, die kein Sputum produzieren können) nach den Methoden von Ziehl-Neelsen oder Kinyoun zum mikroskopischen Nachweis säurefester

ter Stäbchen, mykobakterieller Kulturuntersuchung auf Fest- und Flüssignährböden und dem Nachweis mykobakterieller Erbsubstanz mittels Nukleinsäureamplifikationstechniken.

Die Sputum- bzw. Bronchialsekretmikroskopie führt nur in etwa der Hälfte der kulturell gesicherten Fälle zum Nachweis säurefester Stäbchen (22–78% Sensitivität). Der Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum wird quantifiziert (+ bis ++++). In diesem Fall spricht man von »offener Tuberkulose«. Da zum mikroskopischen Nachweis säurefester Stäbchen ca. 5000–10.000 Bakterien/ml Sputum bzw. Bronchialsekret vorhanden sein müssen, können auch Patienten mit »geschlossener Tuberkulose« unter Umständen andere Personen infizieren.

Zur Routinediagnostik gehören 3 morgendliche Sputumproben von 2–5 ml an aufeinander folgenden Tagen. Der diagnostische Zugewinn durch eine 3. Probe ist gegenüber den ersten 2 Proben gering. Durch Inhalation physiologischer oder hypertoner (3–4%ig) Kochsalzlösung (sog. »induziertes Sputum«) kann die diagnostische Ausbeute der Sputummikroskopie gesteigert werden.

Beim Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum oder Bronchialsekret ist eine Bronchoskopie zur weiteren Diagnosesicherung in der Regel nicht notwendig. In allen übrigen Fällen sollte zur Diagnose der zugrunde liegenden Erkrankung eine Bronchoskopie mit Sekretgewinnung, BAL und transbronchialer Biopsie für mykobakterielle und nicht mykobakterielle mikrobiologische Untersuchungen und zur histopathologischen Untersuchung durchgeführt werden. In den meisten Fällen werden dabei in Deutschland andere Erkrankungen als eine Tuberkulose diagnostiziert.

Nukleinsäureamplifikationstest-Technologien (NAT)

Zur raschen Differenzierung der Tuberkulose gegenüber anderen mykobakteriellen Infektionen sollte in Zweifelsfällen, z. B. bei Patienten mit Bronchiektasen, bei denen Infektionen mit *M. avium complex* (MAC) gehäuft auftreten, ein Nukleinsäureamplifikationstests (z. B. Polymerasekettenreaktion; PCR) durchgeführt werden. Ein positiver MTB-NAT-Befund bei Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum ist annähernd beweisend für das Vorliegen einer aktiven Tuberkulose.

Bei fehlendem Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum oder im Bronchialsekret liegt die Sensitivität der MTB-spezifischen NAT zwischen 60 und 90% und ist damit höher als bei der Sputummikroskopie. Die Spezifität des Verfahrens ist bei der Verdachtsdiagnose einer Reaktivierung einer Tuberkulose allerdings eingeschränkt, da mykobakterielle Genprodukte auch Jahre nach einer aktiven Lungentuberkulose noch aus bronchopulmonalen Materialien nachweisbar sein können.

Leider sind die NAT-Verfahren, die in verschiedenen Labors verwendet werden, bislang nicht einheitlich und

somit nicht unmittelbar vergleichbar. Dennoch sind Nukleinsäureamplifikationstests heute ein wichtiger Baustein in der Tuberkulosediagnostik, der allerdings im Zusammenhang mit der klinischen Präsentation der Patienten und den übrigen mikrobiologischen und immunologischen Untersuchungsergebnissen kritisch gewertet werden muss. Eine eindeutige Empfehlung zum allgemeinen Einsatz von NAT zur Tuberkulosediagnostik besteht derzeit nicht.

Kulturelle Nachweisverfahren

Zum kulturellen Nachweis werden Mykobakterien nach DIN 58943 (Teil 3) sowohl auf 2 festen Nährmedien (z. B. Löwenstein-Jensen, Middelbrook 7H10) und in einem Flüssigmedium (z. B. MGIT) kultiviert. Für eine positive Kultur werden für feste Nährböden Keimzahlen von 10^2 – 10^3 /ml und für flüssige Medien von 10^1 – 10^2 /ml benötigt. Bei mikroskopisch positivem Befund kann das Wachstum von Mykobakterien durchschnittlich nach 8 Tagen (Flüssignährmedien) bzw. 20 Tagen (Festmedien) nachgewiesen werden. Bei mikroskopisch negativem Befund dauert der kulturelle Erregernachweis im Durchschnitt 15 Tage (Flüssigmedium) bzw. 29. Tage (Festmedium).

Im mikrobiologischen Labor wird von jedem Erstisolat eines MTB-Stamms die Antibiotikaresistenz der Mykobakterien gegenüber den Standardmedikamenten erfasst. Die Empfindlichkeitsprüfung wird noch einmal wiederholt, wenn nach 2- bis 3-monatiger Therapie wei-

terhin lebende Mykobakterien in den biologischen Proben nachgewiesen werden können.

Die Kulturbefunde werden als negativ bewertet, wenn nach 6 Wochen im Flüssigmedium bzw. nach 8 Wochen im Festmedium kein Wachstum registriert wird.

Durch Nukleinsäureamplifikationstests können die Spezies des MTB-Komplex von den häufigsten nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) unterschieden werden. Seltene Spezies können durch Gensequenzierung identifiziert werden. Diese Verfahren werden z. B. vom Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien in 23845 Borstel (Tel. 0 45 37–18 82 13) angeboten.

Die Sensitivität der mikrobiologischen Diagnostik hängt von der sachgerechten Einsendung des Untersuchungsmaterials ab (■ Tab. 8.8).

In schätzungsweise 20–30% der Fälle einer pulmonalen Lungentuberkulose lassen sich keine Mykobakterien in der Kultur von Sputum bzw. Bronchialsekret nachweisen. In diesen Fällen stützt der histopathologische Nachweis verkäsender Granulome in Verbindung mit einem positiven Tuberkulinhauttest oder Interferon- γ -Testverfahren die Verdachtsdiagnose einer Tuberkulose.

Serologischer Testverfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen Mykobakterien haben bislang keinen Stellenwert in der Klinik. Andere diagnostische Verfahren, z. B. der Nachweis einer Tuberkulose durch einen »Fin-gerabdruck« unterschiedlicher Serumproteine, befinden sich in der klinischen Entwicklung.

■ Tab. 8.8. Biologisches Material zur Tuberkulosediagnostik (Lange et al. 2006)

Material	Menge (ml)	Aufbewahrung	Bemerkung
Sputum	2–5	Nativ	3-mal, morgens nüchtern, darf bis zu 4 h gesammelt werden
Reizsputum	2–5	Nativ	Nach Inhalation von 0,9 oder 3%iger NaCl-Lösung; nach Bronchoskopie
Bronchialsekret und BAL	2–5	Nativ	
Magensaft	≥ 2	In 1–2 ml Phosphatpuffer (Trinatriumphosphat)	Nur wenn kein Sputum gewonnen werden kann (z. B. Kleinkinder)
Biopsien, OP-Präparate		In 0,9%iger NaCl-Lösung, nicht in Formalin!	
Pleurapunktat, Aszites	20	Nativ	
Liquor	2–3	Nativ	Möglichst vor Beginn der antituberkulösen Therapie
Urin	30	Nativ	3-mal; jeweils erster Morgenurin; am Vorabend Flüssigkeitsrestriktion
Stuhl		Nativ	
Blut	5–10	In Heparin oder Zitrat, nicht in EDTA!	Nur bei HIV-Patienten
Knochenmark		In Heparin oder Zitrat, nicht in EDTA!	Nur bei HIV-Patienten; sowohl Stanze als auch Aspirat geeignet

Radiologische Diagnostik

Bei Patienten mit tuberkulosetypischen Symptomen wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust sollte unter der Verdachtsdiagnose einer Tuberkulose unverzüglich ein Röntgenbild des Thorax angefertigt werden. Darüber hinaus ist ein Röntgenbild des Thorax im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen indiziert, wenn Kontaktpersonen eines Indexpatienten bereits einmal an einer Tuberkulose erkrankt waren, bei bekannter positiver Tuberkulin-Hauttest-Reaktion (oder wenn der THT nicht abgelesen bzw. verweigert wird), massiver Exposition gegenüber MTB, immunsupprimierten Patienten, Personen aus Herkunftsländern mit hoher Tuberkuloseinzidenz und Personen, die eine Chemoprophylaxe wahrnehmen möchten.

Typische radiologische Veränderungen der Tuberkulose betreffen vor allem die apikalen und posterioren Segmente der Lungenoberlappen (■ Abb. 8.33). Es finden sich häufig dickwandige Hohlraumbildungen mit infiltrativen Beherdungen der Nachbarschaft sowie fibronoduläre Infiltrate und/oder irreguläre Verschattungen von variabler Dichte. Die radiologischen Veränderungen bei der Tuberkulose sind nicht sicher gegenüber anderen Mykobakteriosen, anderen Infektionen, z. B. Norkadiosen und Aktinomykosen, der Wegener-Granulomatose, der Sarkoidose und manchen Bronchialkarzinomen abzugrenzen. Die Ausprägung der Infiltrate hängt vom Immunstatus der Patienten ab. Im Initialstadium können sich die Beherdungen der Darstellung in der Routine-Röntgenthoraxaufnahme entziehen, sodass in Zweifelsfällen immer ein thorakales Computertomogramm (TCT) angefertigt werden sollte (■ Abb. 8.34).

Tuberkulin-Hauttest

Der Tuberkulin-Hauttest (THT) geht auf eine Entwicklung von Robert Koch im 19. Jahrhundert zurück. Felix Mendel und Charles Mantoux führten zu Beginn des 20. Jahrhunderts den THT in Deutschland und Frank-

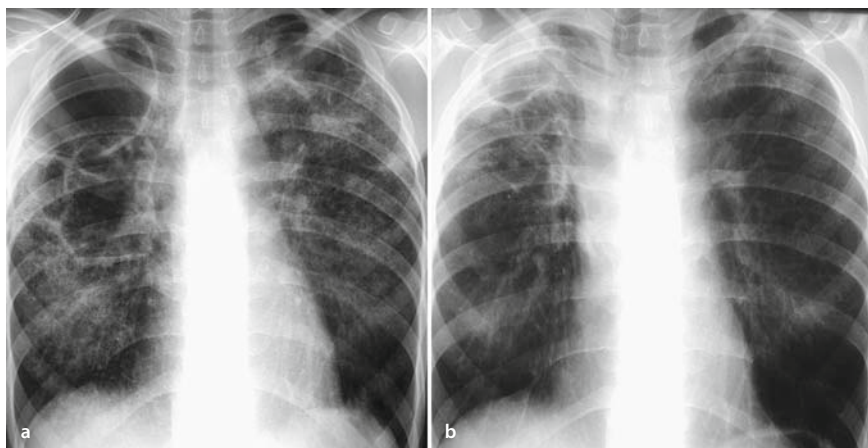
reich ein. Die immunologischen Grundlagen der THT-Reaktion sind bis heute nicht vollständig geklärt. Die Interpretation des THT ist in Situationen mit niedriger Infektionsprävalenz wie in Deutschland schwierig, daher sollte der Test nur gezielt eingesetzt werden.

Der THT ist bis heute die Standarduntersuchung zur Diagnostik einer Infektion mit MTB. Eine positive Reaktion im THT unterscheidet allerdings nicht zwischen einer LTBI und einer aktiven Tuberkulose. In der Bundesrepublik Deutschland ist seit August 2005 für den THT das Tuberkulin RT 23 SSI des Statens Serum Instituts (Kopenhagen, Dänemark) zugelassen. Die Standarddosis des RT 23 Tuberkulins beträgt 2 TU/0,1 ml (entsprechend 0,04 µg Tuberkulin PPD RT23). Diese Dosierung entspricht etwa 10 Einheiten des bis dahin verwendeten GT 10 Behring und 5 internationalen Einheiten des in den USA verwendeten »purified protein derivative-standard« (PPD-S) in einem Volumen von 0,1 ml.

Die Testung erfolgt mittels streng intradermaler Injektion über eine 27-G-Nadel an der Volarseite des Unterarms. Die Reaktion beginnt 5–6 h nach Injektion und erreicht nach 48–72 h ihr Maximum. Bei stärkerer Reaktion kann es auch zu Blasenbildung und Nekrosen kommen. Die Induration sollte nach 48–72 h quer zur Unterarmachse (z. B. mit der Kugelschreiber-Methode, ■ Abb. 8.35) gemessen werden. Nur die Induration, nicht das Erythem, wird als spezifische Reaktion gemessen und in Millimeter (mm) dokumentiert.

Eine positive Reaktion im THT zeigt die immunologische Auseinandersetzung des Organismus mit den Mykobakterien an. Bei bestehendem immunologischem Gedächtnis gegenüber MTB können nach Kontakt mit einem MTB-spezifischen Antigen MTB-spezifische T-Zellen (Gedächtniszellen) proliferieren und eine Allergie vom Spättyp auslösen. Eine Infektion mit MTB führt in der Regel nach 2–12 Wochen zu einem positiven Testergebnis.

Ob eine Reaktion im THT auftritt und wie stark diese Reaktion ausfällt, hängt unter anderem vom BCG-



■ **Abb. 8.33a,b.** Röntgenthorax einer 19-jährigen Patientin mit pansensibler Lungentuberkulose. **a** Bei Diagnosestellung. **b** Nach 8 Monaten Therapie. Auch 4 Monate nach Therapieeinleitung noch Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum, kulturell allerdings nach 2,5 Monaten bereits negativ Befunde

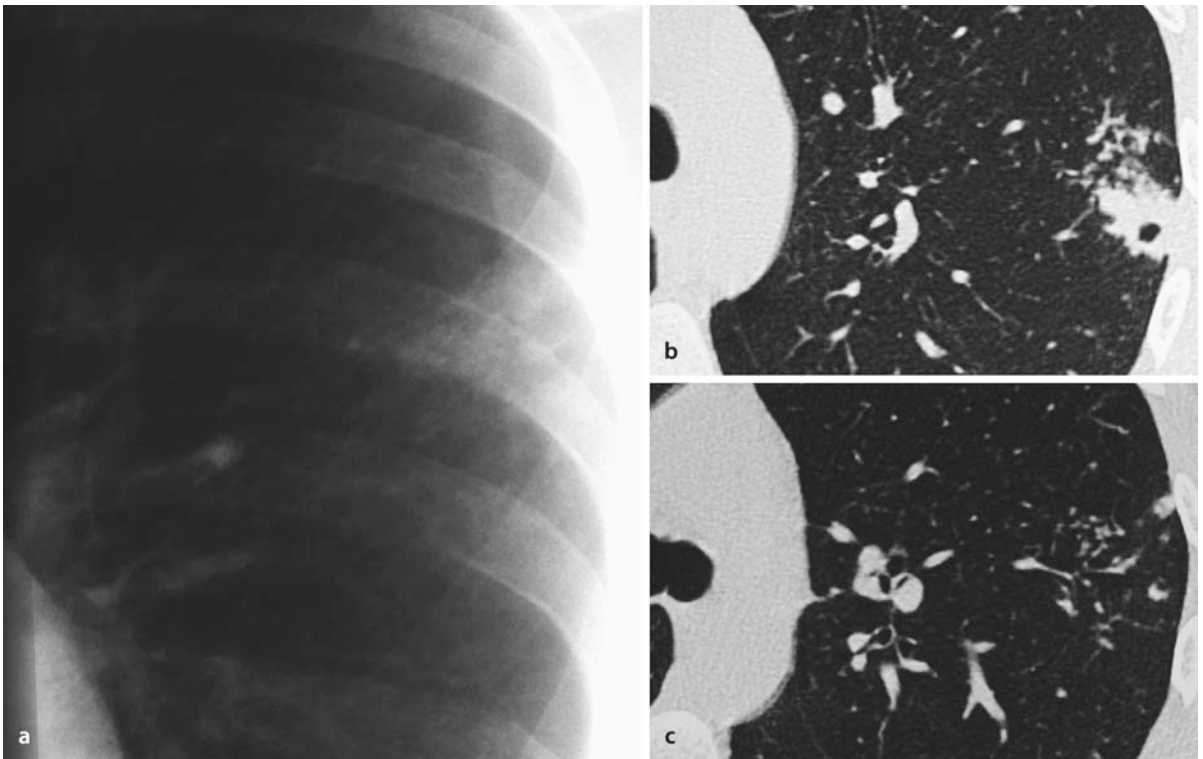


Abb. 8.34a–c. a Röntgenthoraxausschnitt: uncharakteristisches umschriebenes, teils noduläres Infiltrat im linken Lungenoberfeld. b Das HR-CT zeigt eine Einschmelzung mit verdickter Wandung und ent-

zündliche Steuherden in der Nachbarschaft (»tree-in-bud«). c Weitere entzündliche Herde mit Knötchen

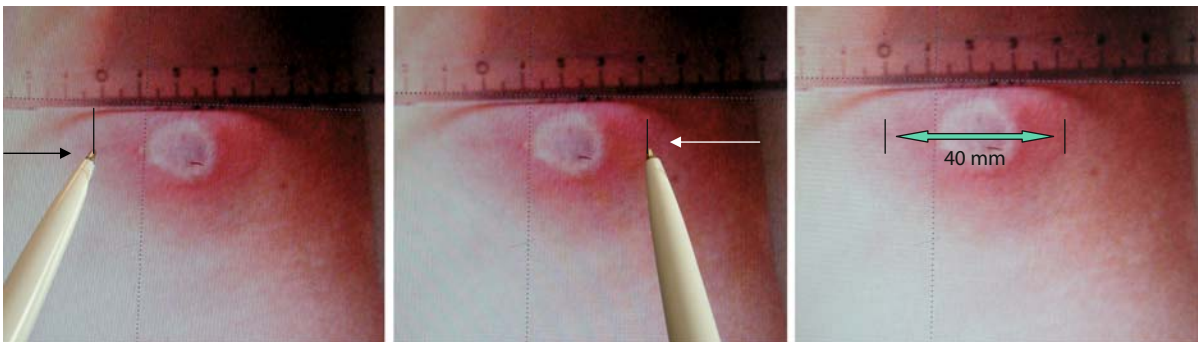


Abb. 8.35a–c. Ablesen eines ulzerierenden, positiven, intrakutanen Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux an der Volarseite des Unterarms mit der »Kugelschreibermethode«. a b Der Kugelschreiber fährt über

die Haut zum Testareal hin und stoppt am Rande der Induration. c Nach Markierung der Grenzen der Induration kann die Messung quer zur Achse des Unterarms erfolgen (Angabe in mm)

Impfstatus (Bacille Calmette Guérin) und der individuellen Immunkompetenz der getesteten Person ab. Daher variieren die Kriterien der Interpretation eines positiven Testergebnisses je nachdem, welcher Risikogruppe der Proband angehört. Bei Personen der Hochrisikogruppen, die z. B. Kontakt zu Personen mit ansteckender Tuberkulose hatten, Personen mit einer HIV-Infektion und bei anderen Immunsupprimierten gilt eine Induration beim THT größer als 5 mm als positiv.

Bei Personen aus Ländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz, i.v.-Drogenabhängigen, Bewohnern von Hochrisikoeinrichtungen wie Gefängnissen, Krankenhäusern etc. gilt eine Induration größer als 10 mm als positiv. Bei Fehlen von Risikofaktoren, bewertet man eine Induration größer als 15 mm als positiv (Tab. 8.9). Die klinische Relevanz dieser Grenzwerte ist allerdings fraglich. Der THT liefert nur eine indirekte Diagnose einer LTBI und kann in Populationen mit hoher Rate an BCG-geimpften

Tab. 8.9. Kriterien für einen positiven Tuberkulin-Hauttest in Abhängigkeit von der Risikokonstellation

Induration ≥ 5 mm	Induration ≥ 10 mm	Induration ≥ 15 mm
<ul style="list-style-type: none"> – HIV-positive Personen – Personen mit kürzlichem TB-Kontakt – Fibrotische Veränderungen im Röntgenthorax passend zu einer abgelaufenen TB – Patienten mit Organtransplantaten u. a. Immunsupprimierte (z. B. >15 mg Prednison über >1 Monat) 	<ul style="list-style-type: none"> – Kürzlich eingereiste Personen (<5 Jahre) aus Ländern mit hoher TB-Prävalenz – i.v.-Drogenabhängige – Beschäftigte* und Bewohner von Hochrisikoeinrichtungen: Gefängnisse, Pflegeheime, Krankenhäuser u. ä. Einrichtungen der Krankenversorgung, Wohngemeinschaften für AIDS-Patienten oder für Obdachlose – Personal in mykobakteriologischen Laboratorien – Personen mit besonderen Risikofaktoren: Silikose, Diabetes mellitus, chron. Niereninsuffizienz, einige hämatologische Erkrankungen (z. B. Leukämien, Lymphome), Malignome (Karzinome von Kopf, Hals und Lungen), Gewichtsverlust $>10\%$ vom Idealgewicht, Z. n. Gastrektomie oder ileojejunalem Bypass – Kinder <4 Jahre oder Kleinkinder, Kinder und Heranwachsende mit Exposition gegenüber Erwachsenen aus Hochrisikokategorien 	<p>Personen ohne Risikofaktoren für eine TB</p>

* Für Personen mit niedrigem Risiko, die bei Beschäftigungsantritt getestet werden, gilt eine Induration ≥ 15 mm als positiv.

Personen (s. unten) oder bei Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) zu falsch-positiven Testergebnissen führen.

Nachteile des THT sind, dass die Patienten nach 48-72 h erneut zum Ablesen erscheinen müssen. Die Interpretation der Hautveränderung ist außerdem schwierig und unterliegt, je nach Untersucher, individuellen Schwankungen und damit großer Subjektivität, was Auswirkungen auf die Spezifität und Sensitivität und damit auf den Vorhersagewert des Testergebnisses hat. Bei immunsupprimierten Patienten (z. B. unter systemischer Kortikosteroidtherapie, HIV-Infektion, Hämodialyse, Chemotherapie), bei akuten oder kurz zurückliegenden schweren Virusinfektionen (z. B. Masern, Röteln, Windpocken und Influenza), bei einer gleichzeitig vorliegenden Sarkoidose oder bei älteren Menschen kann der THT falsch-negativ ausfallen. Patienten mit tuberkuloseverdächtigen Symptomen oder klinischen Befunden sollten daher auch bei negativem THT weiter untersucht werden.

Insgesamt ist die Interpretation des THT in unserer Bevölkerung mit niedriger Tuberkuloseinzidenz problematisch. Bei nicht gegen BCG geimpften Personen mit einem Risiko für eine Infektion mit MTB ist die Durchführung eines THT aber weiterhin als ein Baustein der Tuberkulosedagnostik indiziert.

T-cell Interferon- γ release Assay (TIGRA)

Durch den Nachweis einer Interferon- γ -Produktion unmittelbar nach Kontakt mit MTB-spezifischen Antigenen können sowohl im ELISPOT (direkter Nachweis) als auch im ELISA (indirekter Nachweis) tuberkulosespezifische Gedächtniszellen (T-Lymphozyten) z. B. im Blut innerhalb von 24 h identifiziert werden. Wie beim THT handelt es sich hierbei um immunologische Testverfahren.

Die Tests verwenden Antigene aus der RD1 (»region of difference 1«) im Genom von MTB, die im THT und bei anderen Mykobakterien nicht vorkommt (mit der Ausnahme von *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*; es gibt Kreuzreaktionen mit *M. leprae*). Hierbei handelt es sich um das »early secreted antigenic target 6 kDa« (ESAT-6) und das »culture filtrate protein 10 kDa« (CFP-10) sowie um TB 7.7 (nur ELISA),

Für den ELISA (Quantiferon-Gold-Test; Celles-tis) wird Venenblut mit MTB-spezifischen Antigenen (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7) in vorbereiteten Röhrchen inkubiert (als positive Kontrolle dient Phytohämagglutinin, als negative Kontrolle ein leeres Röhrchen). Nach Inkubation über Nacht wird das gesamte Interferon- γ im Serum durch einen monoklonalen Antikörper markiert und die Konzentration durch Messung der Absorption bei einer bestimmten Wellenlänge im Photometer ermittelt.

Im ELISPOT (T-SPOT.TB; Oxford Immunotec) wird aus dem peripheren Blut eine definierte Menge von 250.000 mononukleärer Zellen isoliert und anschließend in Mikrotiterplatten gemeinsam mit Antigen (ESAT-6, CFP-10) inkubiert (als positive Kontrolle dient erneut Phytohämagglutinin, als negative Kontrolle ein leerer Ansatz). Am Boden der Mikrotiterplatten befindet sich ein Rasen aus monoklonalen Antikörpern gegen Interferon- γ , welches dort gebunden wird, wo sich jeweils die antigenspezifische Zellen befinden. Das am Boden der Platten gebundene Interferon- γ kann mit einem zweiten Antikörper sichtbar gemacht werden. Die Anzahl der Punkte (Spots) entspricht der Anzahl antigenspezifischer Zellen pro 250.000 mononukleärer Zellen. Der Nachweis von mehr als 5 Interferon- γ produzierenden Zellen gegenüber der unstimulierten Kontrolle gilt als positiver Befund, wenn sich mindestens doppelt so viele Spots in

dem antigenspezifischen Ansatz befinden, wie in dem unstimulierten Ansatz (Abb. 8.36).

Durch Verwendung MTB-spezifischer Antigene sind die Sensitivität und die Spezifität der TIGRA höher als beim THT. Bei Tuberkuloseumgebungsuntersuchungen korrelieren sowohl der ELISPOT als auch der ELISA besser mit der Exposition zum Indexpatienten als der THT. Außerdem sind die Ergebnisse beider Testsysteme unabhängig vom BCG-Impfstatus. Individuen mit einer LTBI werden deshalb mit den TIGRA-Testsystemen besser identifiziert als mit dem THT.

Da der THT aktuell preislich günstiger ist als ein TIGRA-Test und nur selten THT-negative/TIGRA-positive Fälle bei immunkompetenten Personen auftreten, ist die kostengünstigste Variante für die Umgebungsuntersuchung ein THT, gefolgt von einem TIGRA als Bestätigungstest. Es sollte keine Entscheidung zu einer Chemoprophylaxe aufgrund des THT-Ergebnisses alleine mehr getroffen werden.

In der Diagnose der aktiven Tuberkulose lag die Sensitivität der TIGRA in der größten bislang durchgeführten Kopf-an-Kopf-Studie bei 70,1% (ELISA) bzw. 95,4% (ELISPOT). Im Vergleich dazu lag die Sensitivität des THT in dieser Studie bei 66,7%. Die Überlegenheit des ELISPOT gegenüber dem ELISA wurde vor allem bei im-

munsupprimierten Patienten (n=29) deutlich (Sensitivität des ELISA=62%, Sensitivität des ELISPOT=97%). Allerdings ist in der klinischen Routine die Durchführung des ELISA zum jetzigen Zeitpunkt mit deutlich geringerem Aufwand verbunden.

Die Spezifität der TIGRA in Populationen mit einem geringen Risiko für eine Infektion mit MTB liegt im Mittel aller Studien bei immunkompetenten Patienten über 90%. Dies ist ein deutlicher Vorteil gegenüber dem THT. Allerdings müssen diese Ergebnisse noch bei immunsupprimierten Patienten validiert werden. Die aktuelle Studienlage erlaubt keine sichere Aussage darüber, ob die bislang gewonnenen Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität der Interferon- γ -Testverfahren zur Diagnose einer Infektion mit MTB auch auf Patienten mit einer HIV-Infektion oder einer anderen Form der Immundefizienz zutreffen.

Da bei der aktiven Tuberkulose MTB-spezifische Zellen klonal expandieren und an den Ort der Infektion rekrutiert werden, können diese Zellen im ELISPOT auch aus dem Pleuraerguss (bei der tuberkulösen Pleuritis) oder in der BAL (bei der pulmonalen Tuberkulose in den Fällen unklarer pulmonaler Beherdungen bei Patienten ohne Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum) im akuten Krankheitsstadium nachgewiesen werden.

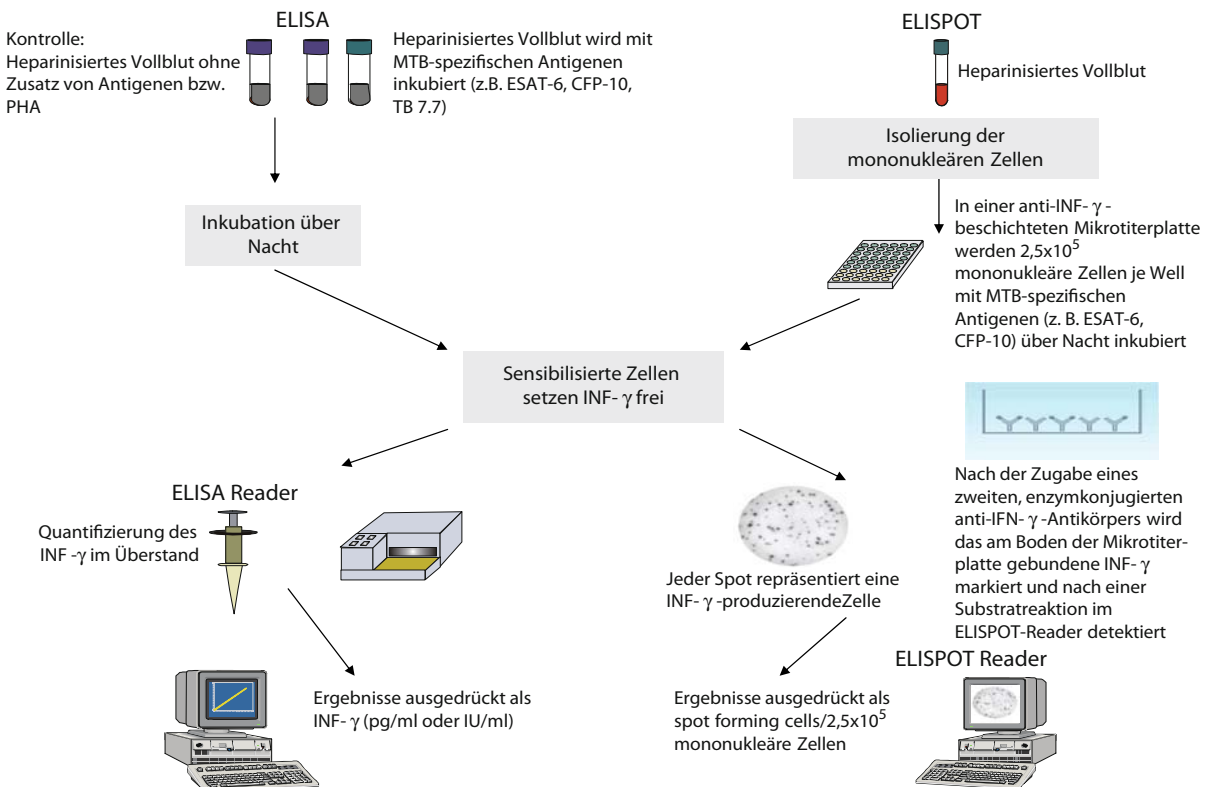


Abb. 8.36. Überblick über die Interferon- γ -Testtechnologie. PHA Phytohämagglutinin

Impfung gegen Bacille Calmette Guérin (BCG)

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurde eine Schutzimpfung gegen die Tuberkulose entwickelt. Der Impfstoff besteht aus lebenden, attenuierten Bakterien von *M. bovis* vom Stamm Bacille Calmette Guérin (BCG). Die BCG-Impfung ist aktuell die weltweit am häufigsten verwendete Vakzine überhaupt. Eine erfolgreich durchgeführte BCG-Impfung führt in der Regel nach 6–8 Wochen zu einem positiven THT.

Die Impfung kann bei Kindern schwere Verlaufsformen wie eine tuberkulöse Meningitis verhindern, bietet jedoch keinen Schutz vor einer Erkrankung im Erwachsenenalter. Sie wird z. B. im Niedriginzidenzland Deutschland von der ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut seit 1998 nicht mehr empfohlen. Zwischen der Zeitspanne nach einer BCG-Impfung und der Größe der THT-Reaktion besteht keine lineare Beziehung.

Behandlung der latenten Infektion mit MTB (LTBI)

Das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose empfiehlt in einer Stellungnahme aus dem Jahr

2004, dass alle Personen im Alter von 6–50 Jahren, bei denen aufgrund der Ergebnisse im THT davon auszugehen ist, dass eine LTBI vorliegt, unverzüglich eine Therapie der LTBI mit Isoniazid 300 mg/Tag (max. 5 mg/kgKG) über 9 Monate durchgeführt werden soll. In der Praxis werden diese Empfehlungen allerdings in Deutschland bislang kaum umgesetzt.

Es wird empfohlen vor der Entscheidung zur Chemoprophylaxe immer einen TIGRA als Bestätigungstest durchzuführen.

Therapie der aktiven Tuberkulose

Patienten mit gesicherter Tuberkulose und solche mit dem dringenden klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer Tuberkulose und weitgehendem Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen sollten mit einer Kombinationstherapie unter Einsatz der sogenannten Erstrang- oder Standardmedikamente Isoniazid (INH [internationale Abkürzung: H]), Rifampicin (RMP [R]), Pyrazinamid (PZA [Z]) und Ethambutol (EMB [E]) therapiert werden.

In der *Initialphase* wird über einen Zeitraum von 2 Monaten mit einer 4-fach-Therapie empirisch behandelt (Tab. 8.10 u. 8.11). Sollten vor Ablauf der Initialphase die Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung des jeweiligen Tuberkulosestamms vorliegen, kann bei fehlendem Nachweis von Resistenzen die EMB-Medikation zu diesem Zeitpunkt beendet werden.

Nach der 2-monatigen Initialphase schließt sich die 4-monatige *Kontinuitätsphase* mit einer täglichen 2-fach-Therapie mit RMP und INH an. Die Therapiedauer bleibt insgesamt auf 6 Monate begrenzt, sofern bei dokumentierter radiologischer Rückbildung auch bakteriologisch nach der 2-monatigen Initialphase keine positiven kulturellen Befunde mehr vorliegen. Bei Unverträglichkeit oder Resistenz gegenüber Einzelsubstanzen ist eine verlängerte Therapie erforderlich.

Tab. 8.10. Dosierung der Standardmedikamente zur Behandlung der Tuberkulose (Erwachsene, tägliche Einnahme)

Substanz	Dosis (mg/kgKG)	Minimal- und Maximaldosis (mg)
Isoniazid (INH)	5	200–300
Rifampicin (RMP)	10	450–600
Pyrazinamid (PZA)	25	1500–2500
Ethambutol (EMB)	15–25	800–2000
Streptomycin (SM)	15	600–1000

Tab. 8.11. Therapieregime der Tuberkulose

Indikation	Initialphase		Stabilisierungsphase	
	Dauer (Monate)	Medikamente	Dauer (Monate)	Medikamente
Neue mikroskopisch oder kulturell positive Fälle	2	INH, RMP, PZA, EMB	4	INH, RMP
Kulturell negative Fälle	2	INH, RMP, PZA, EMB	4	INH, RMP
INH-Intoleranz/Resistenz	2	RMP, EMB, PZA	7	RMP, EMB
RMP-Intoleranz/Resistenz	2	INH, EMB, PZA, SM	16	INH, EMB
PZA-Intoleranz/Resistenz	2	INH, RMP, EMB	7	INH, RMP
Schwangerschaft	2	INH, RMP, EMB, (PZA)	7 (4)	INH, RMP
Wiederholungsbehandlung	3	INH, RMP, PZA, EMB, (SM)	5	INH, RMP, EMB

Dosierung und Applikation der Standardmedikamente

Die Dosierung der Standardmedikamente erfolgt bezogen auf das Körpergewicht des Patienten. Die Tagesdosen werden üblicherweise per os morgens gleichzeitig vor dem Frühstück eingenommen. In der Initialphase sind die Medikamente täglich zu applizieren, in der Kontinuitätsphase können mit einer intermittierenden Therapie (2- oder 3-mal wöchentlich) theoretisch vergleichbare Heilungsraten erzielt werden. In der Praxis sollte aber immer eine tägliche Medikamenteneinnahme angestrebt werden.

Nach Empfehlung der WHO soll die Therapie der Tuberkulose direkt überwacht erfolgen, d.h. dass das Schlucken der Medikamente von einer Pflegeperson beobachtet werden muss (*DOT= directly observed therapy*). In Studien konnte gezeigt werden, dass hierdurch ein Therapieversagen, Rückfälle und auch Fälle mit therapieinduzierter Medikamentenresistenz deutlich seltener auftreten. Auch für Deutschland gilt, dass bei jeglichem Zweifel an der Therapieadhärenz eine überwachte Therapie durchgeführt werden muss.

Von der intermittierenden Medikamentenapplikation sollte nur dann Gebrauch gemacht werden, wenn sich die tägliche Medikamentengabe nicht realisieren lässt und eine intermittierende Medikamenteneinnahme überprüfbar ist. Höchstdosen der Medikamente werden in [Tab. 8.10](#) vorgegeben. Bei der intermittierenden Gabe in der Kontinuitätsphase wird für INH eine Dosiserhöhungen erforderlich, ebenso für EMB und PZA, falls RMP

nicht gegeben werden kann. INH sollte aufgrund des erhöhten Risikos einer peripheren Neuropathie immer in Kombination mit Vitamin B₆ verabreicht werden (Kombinationspräparate).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Antituberkulotika

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) können durch jedes der Standardantituberkulotika vermittelt werden ([Tab. 8.12](#)).

Übelkeit. Bei Übelkeit, die häufig in den ersten Therapiewochen auftritt, kann alternativ entweder die Medikamenteneinnahme mit dem Frühstück oder auch die abendliche Einnahme aller Medikamente versucht werden. Allerdings ist eine schlechtere Resorption möglich. Keinesfalls ist eine Dosisreduktion unter der Vorstellung einer besseren Verträglichkeit vorzunehmen.

Hautveränderungen. Sie treten teils mit Juckreiz initial häufig auf, sind meist über INH oder PZA vermittelt und können durch die vorübergehende Gabe von Antihistaminika meist günstig beeinflusst werden. Bei generalisierten erythematösen Hautveränderungen, die in Verbindung mit Fieber und Schleimhautveränderungen auftreten, müssen zunächst alle Medikamente abgesetzt werden. Bei weniger dringlicher Behandlungsindikation kann die Rückbildung der Hautveränderungen, sofern diese nicht länger als 2 Wochen in Anspruch nimmt, abgewartet wer-

Tab. 8.12. Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Standardmedikamente zur Behandlung der Tuberkulose

Substanz	Häufig	Selten	Sehr selten
Isoniazid (INH)	Transaminasenerhöhung, Akne	Hepatitis, kutane UAW, Polyneuropathie	Krampfanfälle, Vertigo, Optikusneuritis, Bewusstseinsstörungen, hämolytische und aplastische Anämie, Agranulozytose, Lupusreaktion, Arthralgien, Gynäkomastie
Rifampicin (RMP)	Transaminasenerhöhung, Cholestase, Rotfärbung von Körperflüssigkeiten (Kontaktlinsen)	Hepatitis, kutane UAW, Übelkeit, Thrombopenie, Fieber, »flu-like«-Syndrom	Anaphylaxie, hämolytische Anämie, akutes Nierenversagen, Wirkungen auf das zentrale und periphere Nervensystem (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo, Ataxie, Verwirrtheit, Adynamie, Sehstörungen)
Pyrazinamid (PZA)	Transaminasenerhöhung, Übelkeit, Erbrechen, Flush-Syndrom, Myopathie, Arthralgie, Hyperurikämie	Hepatitis, kutane UAW	Gicht, Photosensibilisierung, sideroblastische Anämie
Ethambutol (EMB)		Retrobulbäre Neuritis, Arthralgie, Hyperurikämie	Kutane UAW, Transaminasenerhöhung, Polyneuropathie
Streptomycin (SM)		Gleichgewichtsstörung, Tinnitus, Hörverlust, kutane UAW	Nierenfunktionseinschränkungen, Agranulozytose, aplastische Anämie, Anaphylaxie, neuromuskuläre Blockade, Atemdepression, Parästhesien, Dermatitis exfoliativa, Kontaktallergie (Pflegepersonal)

den, um dann eine Reexposition beginnend mit RMP als Monotherapie für 2–3 Tage durchzuführen sowie in der Folge INH und danach PZA nach jeweils 2–3 weiteren Tagen zu ergänzen. Bei guter Verträglichkeit ist die Notwendigkeit der zusätzlichen Gabe von EMB kritisch zu prüfen. Petechiale Hautveränderungen können Ausdruck einer RMP-vermittelten Thrombozytopenie sein. Sollte sich der Verdacht bestätigen, ist eine Reexposition mit RMP zu vermeiden.

Medikamentenfieber. Das Medikamentenfieber, bei dem der Patient trotz hoher Temperaturen meist relatives klinisches Wohlbefinden zeigt, kann im Verlauf jeder Tuberkulosetherapie auftreten. Ein Absetzen der Medikamente führt in der Regel nach 24–48 h zu einer Entfieberung. Anschließend sollten die Behandlung zunächst mit einzelnen Präparaten und in einschleichender Dosierung wieder aufgenommen werden. Kommt es dabei erneut zu Fieber, darf das auslösende Medikament nicht weiter verwendet werden.

Arthralgien. Sie treten häufiger unter Therapie mit PZA auf, sind meist nicht Ausdruck einer Gicht und können mit nichtsteroidalen Antiphlogistika unter Fortsetzung der PZA-Medikation erfolgreich behandelt werden.

Hepatotoxische Reaktionen. Sie treten in bis zu 20% der Behandlungsfälle auf. Wenn klinische Symptome fehlen und das 5-fache des Normwerts für die GPT (AST) nicht überschritten wird, sollten zunächst nur engmaschige Laborkontrollen erfolgen. Wird dieser Grenzwert überschritten oder liegt bei mehr als 3-facher GPT-Erhö-

eine hierauf zu beziehende klinische Symptomatik vor, sollten die potenziell hepatotoxischen Medikamente INH, RMP und PZA abgesetzt werden. Bei einer Therapiepause von >2 Wochen kann intermittierend ggf. mit EMB, SM und Moxifloxacin behandelt werden.

Bei Unterschreiten des Doppelten des GPT-Referenzwerts kann ein erneuter Therapieaufbau mit den einzelnen Standardmedikamenten im Wochenintervall erfolgen, auch hier beginnend mit RMP, dann INH. Werden diese beiden Medikamente vertragen, sollte im Fall einer zuvor ausgeprägten hepatotoxischen Reaktion eine Reexposition mit PZA als der dann vermeintlich verursachenden Substanz unterbleiben.

In der Regel steht eine Erhöhung der Transaminasen eher in Verbindung mit einer INH-Toxizität, während Zeichen der Cholestase mit einer Erhöhung von γ -GT, alkalischer Phosphatase und/oder des Bilirubins eher RMP-vermittelt sind.

Medikamenteninteraktionen. Unter RMP-Medikation sind Interaktionen mit Erniedrigung der Serumkonzentrationen der Begleitmedikation zu beachten, während INH zur Kumulation einzelner Medikamente (z. B. Antiepileptika) führen kann (■ Tab. 8.13).

Therapieüberwachung bei der Lungentuberkulose

Neben einer direkt observierten Therapie müssen *laborchemische Kontrolluntersuchungen* im Hinblick auf Blutbild, Leberenzyme, Kreatinin und Harnsäure schon vor Therapieeinleitung erfolgen, um potenzielle Nebenwirkungen der Therapie abzuschätzen. Bei unauffälliger Laborchemie wird unter Therapie eine Kontrolle der obi-

■ Tab. 8.13. Arzneimittelinteraktionen der Standardmedikamente

Substanz	Spiegel erhöht durch	Spiegel gesenkt durch	Erhöht den Serumspiegel von	Senkt den Serumspiegel von
Isoniazid	– Prednisolon – Protionamid (PTH)		– Phenytoin – Carbamazepin – Cumarine – Diazepam – Protionamid (PTH)	– Enfluranen – Azolen
Rifampicin	– Cotrimoxazol	– Paraaminosalicylsäure (PAS) – Ketokonazol		– Cumarine – Azolen – Orale Kontrazeptiva – Glukokortikoide – Diazepam – Phenytoin – Theophyllin – Digoxin – Digitoxin – Methadon – Proteaseinhibitoren – Ciclosporin
Ethambutol		– Antazida		

gen Parameter nach 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen empfohlen.

Weitere Möglichkeiten einer Überprüfung der Medikamenteneinnahme bestehen über den Nachweis einer rötlichen Verfärbung des Urins als Hinweis auf die Einnahme von RMP wie auch über den Nachweis von INH-Metaboliten über Urinstix (z. B. BBL TAXO INH-Strip, Becton Dickinson and Company, Sparks MD 21152, USA).

Bei Patienten mit inadäquater radiologischer Befundrückbildung unter korrekter Medikamenteneinnahme oder Hinweisen für eine eingeschränkte enterale Medikamentenresorption kann eine Indikation zur *Bestimmung der Serumkonzentrationen* von Antituberkulotika bestehen. Blutentnahmen 2 und 6 h nach oraler Medikation sind zu empfehlen, da der 2-h-Wert Hinweise über die wahrscheinlichen Spitzenkonzentrationen und der 6-h-Wert Erkenntnisse über Rate und Vollständigkeit der Resorption liefert. Auf schnelles Zentrifugieren und Einfrieren der Serumproben ist zu achten, da einige Medikamente – insbesondere INH und PTH – bei Raumtemperatur instabil sind. Bei unsachgemäßer Probenaufbereitung können falsch-niedrige Serumkonzentrationen gemessen werden.

Bei Einsatz von EMB sollte vor Therapieeinleitung und unter Therapie in 4- bis 6-wöchigen Intervallen eine ophthalmologische Untersuchung im Hinblick auf Nebenwirkungen erfolgen. Treten unter einer EMB-Therapie Störungen des Farbsehens auf, muss das Medikament unverzüglich abgesetzt werden.

Unter der Behandlung mit Streptomycin (SM) sind Prüfungen des Gleichgewichtsinns und des Hörvermögens vor Therapiebeginn sowie unter Therapie in 2- bis 8-wöchigen Abständen je nach Vorschädigung oder Grad der Gefährdung indiziert.

Bakteriologische Kontrollen einer Lungentuberkulose sollten bei initial positivem mikroskopischem Befund z. B. 2-wöchentlich erfolgen, um die Sputumkonversion und somit die Rückläufigkeit der Infektiosität zu dokumentieren, bevor dies durch die kulturellen Befunde mit größerer Latenz bestätigt wird. Besonders wichtig ist bei der kavernösen Lungentuberkulose die Dokumentation kulturell negativer Befund zum Abschluss der Initialphase. Patienten mit fehlender Negativierung zu diesem Zeitpunkt zeigen nach einer Gesamttherapiedauer von 6 Monaten vermehrt Therapieversagen. In diesen Fällen ist eine Verlängerung der Kontinuitätsphase auf 7 Monate erforderlich.

Röntgenologische Kontrolluntersuchungen sollten in 6- bis 8-wöchigen Intervallen bis zum Abschluss der Therapie durchgeführt werden. Nach Abschluss der Therapie sollte innerhalb von 6 Monaten und anschließend abhängig vom Ausmaß der radiologischen Residuen ggf. jährlich über mehrere Jahre eine Röntgenthorax-Verlaufskontrolle erfolgen

Spezielle Behandlungssituationen

Extrapulmonale Tuberkulosen

Prinzipiell unterscheidet sich die medikamentöse Therapie der extrapulmonalen Tuberkulose nicht von der der Lungentuberkulose. Auch in diesen Fällen ist eine 6-monatige Kombinationstherapie ausreichend, wenn keine Antibiotikaresistenzen vorliegen.

Bei der *Pleuratuberkulose* sollte zusätzlich eine möglichst vollständige Ergussdrainage mit nachfolgender intensiver physikalischer Therapie erfolgen, um das Auftreten einer Pleuraschwartenbildung zu minimieren. Das *tuberkulöse Pleuraempyem* bedarf einer längerfristigen Drainagetherapie. Bei einer Pleuraverdickung auf bis zu 2 cm können wiederholte Streptokinase- oder Varidase®-Instillationen zur Verschmälerung der Schwarte versucht werden. In Abhängigkeit von Schwere und Verlauf der Erkrankung können thoraxchirurgische Interventionen als Früh- oder Spätdekontamination erforderlich werden.

Lymphknotentuberkulosen treten meist zervikal, weniger häufig mediastinal und selten axillär oder inguinal auf. Multilokuläre Lymphknotentuberkulosen sind allerdings möglich. Atypische Verläufe mit Größenzunahme der Lymphknoten unter Therapie, Fistelbildung und der Notwendigkeit chirurgischer Interventionen kommen bei peripherem Lymphknotenbefall vor, sodass längere Therapiezeiten resultieren können. Auch nach vermeintlich kompletter Exstirpation eines tuberkulösen Lymphknotens muss eine 6-monatige Chemotherapie erfolgen.

Die *Urotuberkulose* erfordert den Ausschluss einer Harnabflussstörung über die Ultraschalldiagnostik oder das Ausscheidungsurogramm. Bei Nachweis eines Harnaufstaus z. B. im Rahmen einer nicht seltenen, meist distalen Ureterstenose muss der Harnabfluss durch eine Ureterschienung sichergestellt werden.

Bei *Knochen- und Gelenktuberkulosen* kann in der Regel bei frühzeitiger Diagnosestellung und Einleitung einer medikamentösen Therapie eine chirurgische Intervention und eine bleibende Funktionsstörung vermieden werden. Die lumbale Spondylodiscitis (Morbus Pott) kann oft allein medikamentös erfolgreich behandelt werden. Pathologische Veränderungen der Brustwirbelsäule mit Wirbelkörperkompression, Achsenabweichungen und Auftreten neurologischer Symptome stellen dringende Indikationen für die zusätzliche operative Intervention dar. Paravertebrale Abszesse können je nach Lokalisation transkutan drainiert werden oder bedürfen einer zusätzlichen chirurgischen Behandlung. In jedem Fall ist eine frühzeitige Konsultation eines erfahrenen Neurochirurgen notwendig.

Die Diagnose der *Abdominaltuberkulose* wird bei klinischem Verdacht durch typische Befunde in der Computertomographie gestützt und meist bioptisch gesichert. Eine 6-monatige Standardtherapie ist auch in diesem Falle bei pansensiblen Mykobakterien ausreichend. Das

trifft auch auf die *intestinale Tuberkulose* zu, die meist die Ileozökalregion, seltener das Colon befällt und oft als entzündliche Darmerkrankung anderer Genese (M. Crohn) verkannt wird. Stenosierende Veränderungen mit Ileus-symptomatik können auch unter antituberkulöser Therapie eine chirurgische Intervention erforderlich machen.

Zur Behandlung der *tuberkulösen Perikarditis* wird die zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden empfohlen, durch die neben einer Senkung der Mortalität auch eine Perikardiotomie signifikant seltener erforderlich wird (Empfehlung: 60 mg Prednisolonäquivalent für 4 Wochen, dann 30 mg für 4 Wochen, dann 15 mg für 2 Wochen und 5 mg für 1 Woche).

Die Therapie von *Tuberkulosen des Zentralnervensystems* muss frühzeitig im Krankheitsverlauf eingeleitet werden, da mit zunehmender neurologischer Symptomatik häufiger mit Defektheilungen zu rechnen ist. Die ZNS-Penetration von INH, PZA, Streptomycin, Moxifloxacin, Protionamid, Cycloserin, Linezolid und Protionamid ist gut

Rifampizin wird nur zu 5–25% der Serumspiegel in den Liquor resorbiert. Ethambutol hat nur geringfügige Aktivität im ZNS. Aktuell gibt es außer einer Verlängerung der Behandlungsdauer der Standardtherapie auf insgesamt 12 Monate (2–3 Monate Initialtherapie, 9–10 Monate Kontinuitätstherapie) keine besonderen Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung der ZNS-Tuberkulose. Nach unserer Ansicht sind Therapieregime, die die ZNS-Penetration der Medikamente berücksichtigen, vorzuziehen. Evidenzbasiert ist die Empfehlung der zusätzlichen Gabe von Kortikosteroiden über 6 Wochen, beginnend z. B. mit 12 mg Dexamethason für 3 Wochen und ausschleichender Dosierung über weitere 3 Wochen. Komplikationen unter Therapie, wie z. B. ein nicht kommunizierender Hydrozephalus, stellen Indikationen für ein neurochirurgisches Management dar.

Bei der *Miliartuberkulose* und anderen *disseminierten Tuberkulosen* gilt die 6-monatige Standardtherapie als ausreichend, sofern keine gleichzeitige Tuberkulose des ZNS oder der Meningen vorliegt. Im Zweifel sollte aber eine 12-monatige Therapie erfolgen.

Die Gabe von *Kortikosteroiden* bei der Lungentuberkulose wird nicht generell empfohlen, kann aber bei initialer respiratorischer Insuffizienz oder bei Miliartuberkulose zu schnellerer Entfieberung, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme führen, ohne dass nachteilige Wirkungen nachweisbar sind.

Tuberkulose und HIV-Infektion

Die Tuberkulose stellt bei nachgewiesener HIV-Infektion eine AIDS-definierende Erkrankung dar und ist bei fortgeschrittener Immunsuppression zunehmend häufiger extrapulmonal lokalisiert. Patienten mit einer Koinfektion von MTB und HIV sollten in jedem Fall von einem

mit der Behandlung beider Erkrankungen gut vertrauten Arzt behandelt werden. Aufgrund zahlreicher möglicher Medikamenteninteraktionen unter einer 4-fach-Therapie der Tuberkulose und 3-fach-Therapie der HIV-Infektion sollte wenn möglich auf eine synchrone Behandlung beider Infektionen verzichtet werden.

Bei gleichzeitiger Diagnosestellung ist in aller Regel zunächst nur die Tuberkulose therapiepflichtig. Bei klinisch stabilen Patienten mit >100 CD4-Zellen/ μ l sollte daher erst die Tuberkulosetherapie abgeschlossen sein, bevor die antiretrovirale Therapie begonnen wird. Auch bei Patienten mit <100 CD4-Zellen/ μ l empfehlen wir zunächst die Initialphase der Tuberkulosetherapie abzuwarten, bevor eine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird. Als Therapiedauer werden 6–9 Monate empfohlen, in jedem Fall sollte die Behandlung 4 Monate über den Zeitpunkt der kulturellen Konversion hinaus andauern.

Tuberkulose und Leberinsuffizienz/Hepatitis

Die Behandlung einer Tuberkulose bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz oder einer floriden Hepatitis kann problematisch sein, da die wichtigsten Tuberkulosemedikamente INH, RMP und PZA potenziell hepatotoxisch sind. Ein Therapieversuch mit INH und/oder RMP sollte aber angestrebt werden. Ethambutol, SM und Cycloserin sind nicht hepatotoxisch. Renal eliminierte Gyrasehemmer kommen als weitere Kombinationspartner in Betracht. Zumindest muss eine 3-fach-Therapie angestrebt werden.

Die Therapiedauer richtet sich dann nach den Kombinationspartnern und sollte sich z. B. bei einer Kombination aus RMP, EMB und einem Gyrasehemmer über 12–18 Monate erstrecken. Regime ohne INH und RMP bedürfen einer Behandlungsdauer von 18–24 Monaten! Laborkontrollen sind bei Leberinsuffizienz in der initialen Phase in mindestens wöchentlichen Intervallen erforderlich.

Bei einer wahrscheinlich alkoholtoxisch bedingten Erhöhung der Leberenzyme im Serum könnte z. B. eine Therapie mit RMP, EMB und SM unter kurzfristiger Kontrolle der Leberenzyme begonnen werden. Bei rückläufigen Serumspiegeln als Folge der Alkoholkarenz können dann die Medikamente INH und PZA meist ohne Probleme in das Therapieregime eingeführt werden.

Tuberkulose und Niereninsuffizienz

Bei der Niereninsuffizienz können die überwiegend hepatisch eliminierten Medikamente INH und RMP ohne Einschränkung gegeben werden, auch für PZA und EMB gilt im Fall einer leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörung die tägliche Applikation in der üblichen Dosis. Bei höhergradiger Niereninsuffizienz werden die letztgenannten Medikamente 3- oder 2-mal wöchentlich in der Standarddosis verabreicht (■ Tab. 8.14). Bei Hämö-

■ Tab. 8.14. Dosierungen und Dosierungsintervalle antituberkulöser Medikamente bei Niereninsuffizienz

Substanz	Dosis (mg/kgKG)	GFR (ml/min)		
		80–30	30–10	<10
Isoniazid	5	Täglich	Täglich	Täglich
Rifampicin	10	Täglich	Täglich	Täglich
Pyrazinamid	30	Täglich	3-mal/Woche**	2-mal/Woche**
Ethambutol	25	Täglich	3-mal/Woche	2-mal/Woche*
Streptomycin	15	Spiegel*	Spiegel*	Spiegel*

*Serumspiegelbestimmungen: Ethambutol 2–6 mg/l 2 Stunden nach Einnahme; Streptomycin <4 mg/l vor der nächsten Dosis

** Die WHO empfiehlt auch bei diesen Graden der Niereninsuffizienz die tägliche Gabe.

GFR glomeruläre Filtrationsrate

dialysepatienten sollten die Medikamente 6–8 h vor einer Dialyse oder direkt im Anschluss verabreicht werden. Eine Reduktion der Einzeldosis muss vermieden werden, da die Serumspiegelspitzenwerte als notwendig für eine suffiziente Therapie erachtet werden.

Tuberkulose während Schwangerschaft und Stillzeit

Eine bestehende Schwangerschaft stellt keine Kontraindikation für den Beginn einer Tuberkulosetherapie mit den Standardmedikamenten INH, RMP und EMB dar. Bezüglich der Therapie mit PZA sind die Empfehlungen der verschiedenen internationalen Fachgesellschaften uneinheitlich. Bei Einsatz aller 4 Medikamente ist die Therapiedauer von 6 Monaten ausreichend, bei Einsatz der 3-fach-Therapie ohne PZA muss über 9 Monate therapiert werden. Kontraindiziert sind Aminoglycoside inklusive Streptomycin, Gyrasehemmer und Reservemedikamente.

Unter der Einnahme von antituberkulösen Erstlinienmedikamenten kann in aller Regel gestillt werden. Dementsprechend bieten die vom Säugling aufgenommenen Substanzen keinen Schutz vor einer Tuberkuloseerkrankung. Unter INH-Therapie sollten Mutter wie Kind mit Vitamin B₆ substituiert werden.

Therapieversagen und Rückfall

Ein Therapieversagen liegt vor, wenn unter 4-monatiger korrekt durchgeführter Therapie noch positive Sputumkulturen gewonnen werden. Ein Rückfall ist definiert als ein erneuter kultureller oder mikroskopischer Nachweis von Tuberkulosebakterien nach abgeschlossener, erfolgreicher Therapie. In beiden Fällen muss der fehlende Behandlungserfolg durch den erneuten kulturellen Nachweis von Tuberkulosebakterien gesichert werden und es muss eine erneute Sensitivitätstestung des aktuellen Erregerstamms veranlasst werden.

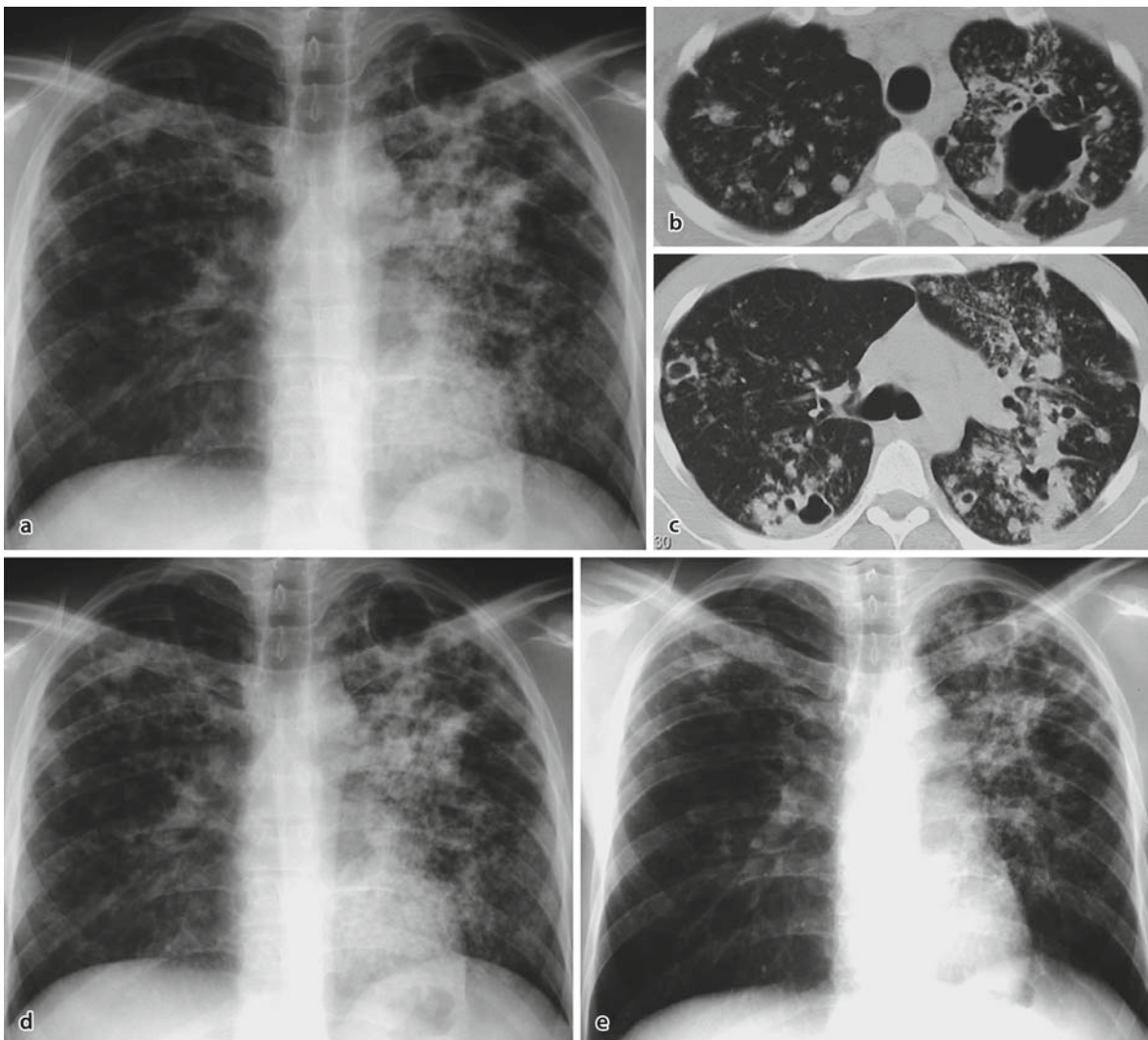
Bei dringlicher Behandlungsindikation muss bis zum Vorliegen der Resistenzdaten mit mindestens 3 Medikamenten behandelt werden, die das bisherige Therapieregime nicht enthalten (z. B. mit Capreomycin, Protionamid und Moxifloxacin). Die Therapiedauer hängt von der Medikamentenauswahl nach Kenntnis der Sensitivitätstestung ab.

Die resistente Tuberkulose

Eine stattgehabte antituberkulöse Therapie, der Kontakt zu Patienten mit resistenter Tuberkulose oder die Herkunft einer Person aus einem Land mit gehäuften Auftreten resistenter Tuberkulosen sind Risikofaktoren für das Auftreten einer medikamentenresistenten Tuberkulose (■ Abb. 8.37). Die Resistenz einzelner Stämme von MTB gegenüber den Standardmedikamenten führt bei Unkenntnis dieses Sachverhalts zu Therapieversagen und zur Induktion zusätzlicher Medikamentenresistenzen der Erreger. Daher muss an jeder Erstkultur eines Patienten eine Sensitivitätstestung durchgeführt werden und das Therapieregime der Erregerempfindlichkeit angepasst werden.

Neben der Einfachresistenz (meist gegenüber INH oder SM), der Mehrfachresistenz (z. B. gegenüber INH und SM) der MDR-TB (»multiple drug resistant tuberculosis«, Multiresistenz; Resistenz gegenüber zumindest INH und RMP) wird die XDR-TB (»extended drug resistant tuberculosis«, Resistenz gegenüber der 5 Erstlinienmedikamente plus einem injizierbaren Medikament und einem Gyrasehemmer) unterschieden.

Bei Nachweis resistenter Tuberkulosebakterien sollen die in vitro als unwirksam getesteten Medikamente nicht eingesetzt werden und die Initialtherapie sollte mit mindestens 3 wirksamen Erstlinienmedikamenten durchgeführt werden. Im Fall multiresistenter Erreger sollten möglichst 4–6 Medikament mit nachgewiesener Wirksamkeit verabreicht werden.



■ **Abb. 8.37a–e.** 38-jähriger Patient mit Hepatitis-C- und HIV-Infektion (700 CD4⁺-Zellen/ μ l) und multiresistenter Lungentuberkulose (MDR-TB). Resistenz der Erreger gegenüber INH, RMP, EMB, SM und Prothionamid! **a** Röntgenthorax p.a. Bekannte links-betonte exsudative kavernöse Tuberkulose mit bronchogener Aussaat. **b** Thorax-CT mit Darstellung der links-apikalen Kaverne mit bronchogenen Streuherden sowie azinonoduläre Herde rechts. **c** Thorax-CT in Höhe der

Hauptkarina mit Darstellung weiterer dickwandiger Kavernen in den apikalen Unterlappensegmenten, azinonodulärer Herde und mäßiger Pneumonie der Lingula. **d, e** Therapie mit PZA, Terizidon, Moxifloxacin, Capreomycin und Linezolid; nach 3 Monaten Negativierung der Sputumkulturen. **d** Röntgenthorax zu Therapiebeginn (10/2003). **e** Röntgenthorax 6 Monate später mit Rückbildungstendenz der Infiltrate ubiquitär und Verkleinerung der Kaverne im linken Spitzenfeld

Bei Einsatz von Reservemedikamenten (■ Tab. 8.15) ist häufiger mit Unverträglichkeiten oder toxischen Nebenwirkungen zu rechnen, auf die im Langzeitverlauf auch bei neueren Wirkstoffen mit antituberkulöser Wirksamkeit wie dem Linezolid zu achten ist. Bei ganz überwiegendem Befall nur einer Lunge sollte bei Multiresistenz auch eine Lobektomie oder eine Pneumonektomie erwogen werden, sofern zusätzlich medikamentös behandelt werden kann.

Die Prognose einer Erkrankung durch (multi-)resistente Erreger ist abhängig von der Ausdehnung des Lungenbefalls bei Diagnosestellung, dem Ausmaß der

Medikamentenresistenz, der Verfügbarkeit und Verträglichkeit der antituberkulös wirksamen Medikamente, der Therapieadhärenz des Patienten und der medizinischen Kompetenz der Therapeuten. Wichtig ist es, das Risiko für eine mögliche Resistenz frühzeitig einzuschätzen und Fehler in der medikamentösen Therapie, wie z. B. das Hinzufügen eines einzelnen Medikaments zu einem nicht wirksamen Therapieregime, zu vermeiden.

Die Therapie von Patienten mit einer multiresistenten Tuberkulose sollte nur in Zentren mit entsprechender Erfahrung eingeleitet werden.

■ Tab. 8.15. Reservemedikamente in der Tuberkulosetherapie

Substanz	Standarddosis (mg)	Dosis in Bezug auf Körpergewicht (mg/kgKG)	Maximaldosis (mg)	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Protionamid				
Ohne INH	1-mal 1000 p.o./i.v.	15	1500	GI-Unverträglichkeit, Hepatitis, Leukopenie, kutane UAW
Mit INH	1-mal 500 p.o./i.v.	7,5		
Amikacin	1-mal 1000 i.v.	15–20	1000	Wie Streptomycin
Kanamycin	1-mal 1000 i.v.	15–20	1000	Wie Streptomycin
Capreomycin	1-mal 1000 i.m./i.v.	20	1000	Wie Streptomycin
Terizidon	3-mal 250 p.o.	12–15	4-mal 250	Psychosen, Depression, Neurotoxizität, GI-Unverträglichkeit
Ofloxacin	2-mal 400 p.o.	10	800	GI-Unverträglichkeit, Psychosen, Unruhe, Sehnenruptur; <i>Cave</i> Antazida
Levofloxacin	1-mal 500–750 p.o.		750	Wie Ofloxacin
Ciprofloxacin				
<50 kgKG	2-mal 500 p.o.	20		Wie Ofloxacin
>50 kgKG	2-mal 750 p.o.	20		
Sparfloxacin	1-mal 200–300 p.o.		400	Phototoxizität, Unruhe, QT-Verlängerung, Sehnenruptur
Moxifloxacin	1-mal 400 p.o./i.v.		400	wie Ofloxacin
Rifabutin	1-mal 300 p.o.	5	450	Uveitis, Hepatitis, Transaminasenerhöhung, Leukopenie, Thrombopenie, Rotfärbung von Körperflüssigkeiten
Paraaminosalicylsäure (PAS)	1-mal 12.000 i.v.	200	16.000 i.v.	Exantheme, Fieber, Hepatitis, Ödeme
Thioacetazon	1-mal 150 p.o.	2–2,5	150	Schwindel, toxische Epidermolyse (kontraindiziert bei HIV-Infektion)
Clofazimin	1-mal 300 p.o.		300	Rotfärbung der Haut, Übelkeit, Schwindel
Linezolid	2-mal 600 p.o./i.v.		1200	Myelosuppression, Thrombozytopenie, irreversible Neuropathie

8.4.2 Nichttuberkulöse Mykobakterien

U. Greinert, C. Lange

Definition

Als nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) werden aktuell mehr als 100 weitere Mykobakterienspezies neben den Erregern des MTB-Komplexes und *M. leprae* beschrieben. Die älteren Bezeichnungen wie »atypische Mykobakterien«, »ubiquitäre Mykobakterien«, »Umweltmykobakterien« oder »MOTT-(Mycobacteria other than tuberculosis)« werden noch häufig synonym verwendet.

Nichttuberkulöse Mykobakterien besitzen eine weite Verbreitung und kommen natürlicherweise in Böden und Gewässern vor. Einzelne Arten, wie beispielsweise *M. avium* complex (MAC), *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. gordonae* und *M. fortuitum* werden häufig aus Leitungswasser in Haushalten und in Schwimmbädern oder Aquarien isoliert. Die Fähigkeit zum Überleben in Biofilmen und die Unempfindlichkeit gegenüber Chlorierung und Ozonbehandlung von Wasser stellen einen wichtigen Selektionsfaktor für diese Mykobakterien dar.

Inhalativ oder per Ingestion werden diese Bakterien vom menschlichen Organismus aufgenommen und können über Haut- und Schleimhautbarrieren zu Infektionen

führen. Allerdings sind im Gegensatz zu MTB die Vertreter der NTM nicht als obligat pathogen zu betrachten. Aus ärztlicher Sicht muss daher jeweils zwischen einer Kontamination des Untersuchungsmaterials, einer Kolonisation oder einer Infektion eines Patienten unterschieden werden. In der klinischen Praxis ist dies oft schwierig.

Die mikrobiologische Differenzierung der einzelnen Spezies, die über viele Jahre mittels biochemischer Testverfahren durchgeführt wurde, konnte im vergangenen Jahrzehnt durch molekularbiologische Techniken wie der NAT revolutioniert werden. Auch die Speziesdifferenzierung gelingt mithilfe molekularbiologische Techniken mittlerweile innerhalb weniger Tage nach kulturellem Wachstum des Erregers.

Das klinische Spektrum von Erkrankungen durch NTM ist vielseitig. Am häufigsten treten chronische bronchopulmonale Erkrankungen durch NTM, seltener lokalisierter Lymphadenitiden, zumeist bei Kindern unter 5 Jahren, auf. Infektionen mit NTM können Auslöser von Haut- und Weichteilinfektionen, einer Otitis media sowie skelettaler Infektionen mit Tendosynovitis oder Osteomyelitis sein.

Die »schnell wachsenden Mykobakterien« *M. abscessus*, *M. chelonae* und *M. fortuitum* sind meist im Rahmen katheterassoziiertes Fremdkörperinfektionen, von Wundinfektionen oder nach chirurgischen Eingriffen nachzuweisen.

Das Auftreten von Infektionen durch NTM ist bei Patienten mit hämatopoetischen Stammzelltransplantationen oder Organtransplantationen dramatisch erhöht. Gerade bei diesen Risikopatienten muss bei Auftreten infektiöser Komplikationen unbedingt auch an eine mykobakterielle Infektion gedacht werden.

Im Folgenden sollen die pulmonalen Erkrankungen durch NTM näher betrachtet werden.

Pulmonale Erkrankungen durch NTM

Lungenerkrankungen durch NTM werden in den meisten Regionen der Erde seltener diagnostiziert als Erkrankungen durch MTB-Komplex. Allerdings gibt es einzelne Regionen in den USA, in denen eine pulmonale Infektion mit *M. kansasii* häufiger als eine Infektion mit MTB anzutreffen ist. Daten für einzelne europäische Regionen, z. B. für Irland, Skandinavien oder Frankreich, zeigen, dass die Inzidenz von pulmonalen NTM-Infektionen zwischen ca. 0,5 und 2 Fällen pro 100.000 variiert. In Deutschland beträgt das Verhältnis von pulmonalen Erkrankungen durch MTB versus NTM schätzungsweise 10–20 zu 1. Im Unterschied zur Tuberkulose gelten Infektionen durch NTM nicht als ansteckend und sind nach dem IfsG nicht meldepflichtig. Es gibt derzeit kein etabliertes Surveillance-System zur Einschätzung der Häufigkeit von klinisch bedeutsamen Infektionen durch NTM.

Tab. 8.16. Häufigkeit der Isolierung von NTM-Spezies im Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien (NRZ) in Borstel im Jahr 2005 sowie klinische Bedeutung der Erregerspezies

Spezies	Häufigkeit der Isolierung	Klinische Bedeutung
<i>M. avium</i> complex	345	Pulmonale Infektionen, Lymphadenitiden
<i>M. gordonae</i>	301	Nicht pathogen
<i>M. fortuitum</i> complex	132	Meist Weichteilinfektionen, selten Lungenerkrankungen
<i>M. kansasii</i>	57	Bei Nachweis immer lungentypisch
<i>M.-chelonae</i> -Gruppe	37	Häufig Wund- oder Weichteilinfektion, seltener Lungenerkrankungen; Lungenerkrankungen bei zystischer Fibrose
<i>M. xenopi</i>	34	Selten Lungenerkrankungen, häufig Kontamination (Leitungswasser)
<i>M. malmoense</i>	26	Pulmonale Infektion
<i>M. marinum</i>	21	Immer Hautinfektion
<i>M. szulgai</i>	16	Selten pulmonale Infektion
<i>M. celatum</i>	12	Infektion pulmonal oder disseminiert bei AIDS

Pulmonale Erkrankungen durch NTM werden vornehmlich bei Patienten mit vorbestehenden Lungenerkrankungen wie schwergradiger COPD, α -1-Proteinaseinhibitormangel, Pneumokoniosen, Pectus excavatum, Kyphoskoliose und allen Erkrankungen, die mit Bronchiektasenbildung einhergehen, diagnostiziert. Vor allem Patienten mit einer zystischen Fibrose (CF) sind mit zunehmendem Lebensalter vermehrt von NTM-Infektionen (v. a. MAC und *M. abscessus*) betroffen. Dabei ist die Abgrenzung einer Kolonisation von einer echten Infektion nicht immer einfach. Aufgrund der vorbestehenden pulmonalen anatomischen Defekte bei der fortgeschrittenen CF ist eine Eradikation der Mykobakterien oft schwierig.

Die am häufigsten aus pulmonalen Untersuchungsmaterialien isolierten NTM sind MAC, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. celatum* und *M. simiae*. Unter den schnell wachsenden Mykobakterien (*M. abscessus*, *M. chelonae* und *M. fortuitum*) treten mehr als drei Viertel aller pulmonalen Infektionen durch *M. abscessus* auf. Der Nachweis von *M. gordonae* aus biologischen Materialien ist mit großer Wahrscheinlichkeit als Kontamination oder Kolonisation zu werten, da eine Erkrankung durch diese Bakterien bislang nicht belegt ist (Tab. 8.16).

Die Diagnose einer pulmonalen Infektion durch NTM verlangt neben dem wiederholten Erregernachweis das Vorliegen pathologischer pulmonaler Veränderungen, d. h. den Nachweis kaverner, infiltrativer oder nodulär-bronchiektatischer Strukturauffälligkeit. Die Diagnose einer NTM-Infektion kann auch über den histologischen Nachweis granulomatöser Veränderungen aus transbronchialen Biopsien in Verbindung mit positiven Kulturen aus der Biopsie, aus Sputum und/oder einer BAL bzw. Bronchialsekret gestellt werden. Zur Steigerung der Sensitivität in der Diagnose einer NTM-Infektion sollte daher in Zweifelsfällen immer eine Bronchoskopie mit Entnahme transbronchialer Biopsien zur histopathologischen und mikrobiologischen Untersuchung erfolgen.

Klinische Symptome

Die klinische Symptomatik der Patienten ist in der Regel uncharakteristisch. Die meisten Patienten sind in den ersten Wochen bis Monaten der Infektion asymptomatisch, sodass nur über Routine-Röntgenthoraxaufnahmen auffällige pathologische Befunde in der Lunge festgestellt werden. Bei länger andauernder Infektion stellt sich ein chronischer Husten mit vermehrter Sputumproduktion ein. Hämoptysen treten nur selten auf. Bei fortgeschrittenen pulmonalen Infektionen durch NTM treten auch typische Symptome der Tuberkulose wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust auf.

Mikrobiologische Diagnostik

Die Diagnostik bei einem möglichen Vorliegen einer pulmonalen NTM-Infektion unterscheidet sich nicht wesentlich von der Tuberkulosedagnostik (► Abschn. 8.4.1).

Bei Verdacht auf eine pulmonale NTM-Infektion sollten ebenfalls 3 Sputumproben an aufeinander folgenden Tagen abgenommen und untersucht werden. Gegebenenfalls sollte das Sputum ebenfalls induziert werden. Beim Nachweis säurefester Stäbchen kann innerhalb von einem Tag durch Nukleinsäureamplifikationstest eine Tuberkulose von einer Infektion durch NTM differenziert werden. Sind mehr als 2 der 3 Sputumproben mikroskopisch positiv und zeigen jeweils einen negativen MTB-NAT, so ist eine Infektion mit NTM sehr wahrscheinlich. Der einmalige Nachweis von humanpathogenen NTM aus üblicherweise sterilen Körperregionen (Organpunktate, Perikarderguss, Aszites, Pleurapunktat) macht eine Infektion mit diesem Erreger hochwahrscheinlich.

Für die mikrobiologische Diagnostik ist es sehr hilfreich, dem untersuchenden Labor Details über die Patienten und die biologischen Proben mitzuteilen, da hier eine spezielle Erwartung im Hinblick auf einzelne Erregernachweise gegeben ist. Durch Modifikation der Kul-

tivierungsbedingungen kann in Einzelfällen eine höhere diagnostische Ausbeute erzielt werden. So werden z. B. Erregernachweise im Hinblick auf *M. marinum* und *M. ulcerans* bei Kultivierung unter 30°C durchgeführt, *M. xenopi* bei 45°C.

Die Differenzierung einzelner NTM-Spezies erfolgt mit molekularbiologischen Techniken, die auf in-vitro-Amplifikationsmethoden spezifischer Nukleinsäuresequenzen beruhen. Mit Gensonden kann aus einer positiven Kultur eine Differenzierung zwischen *MAC* und *M. kansasii* und *M. gordonae* neben *MTB*-Komplex erfolgen. Mit DNA-Streifentests lassen sich 16 bzw. 30 unterschiedliche Mykobakterienspezies charakterisieren. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der DNA-Sequenzierung eines bestimmten Bereichs des Gens der mykobakteriellen ribosomalen 16S RNA, mit der eine genaue Identifizierung aller bekannten und auch noch nicht valide charakterisierten Mykobakterienspezies möglich ist.

Radiologische Befunde

Eine radiologische Abgrenzung pulmonaler Infektionen durch NTM von der Lungentuberkulose oder anderen Erkrankungen, die mit fibronodulären Veränderungen und/oder Hohlrumbauproduktionen der Lungen einhergehen, ist nicht möglich (■ Abb. 8.38). Formell lassen sich 2 radiologische Verlaufsformen unterscheiden. Zum einen finden sich auch bei den pulmonalen Infektionen durch NTM fibrokavitäre Veränderungen, die im Allgemeinen in den Lungenoberfeldern gehäuft auftreten (■ Abb. 8.39). Eine stattgehabte Tuberkulose mit persistierender Hohlrumbauproduktion kann den Ausgangspunkt für eine aktive Erkrankung durch NTM darstellen.

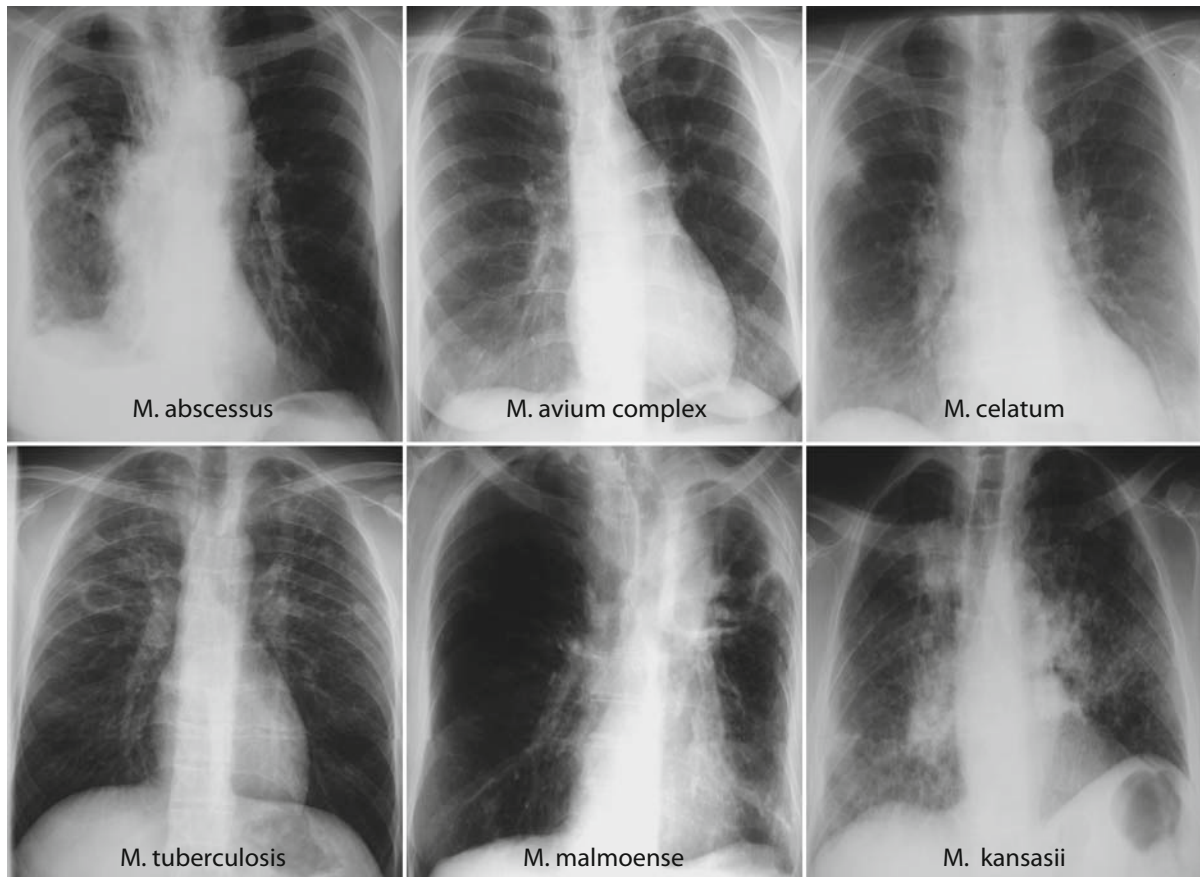
Eine zweite über die Röntgenthoraxuntersuchung häufig nicht hinreichend diagnostizierbare Variante pathologischer pulmonaler Veränderungen stellt das Bild der nodulären Bronchiektasie dar (■ Abb. 8.40). Hierbei handelt es sich um Veränderungen mit nodulären und kleinnodulären Strukturen, die häufig die Lungenunterfelder, bevorzugt Mittellappen und Lingula, befallen können und zusätzlich zu bronchiektatischen Veränderungen abgrenzbar sind. Vielfach handelt es sich bei den Patienten um ältere Frauen ohne vorbestehende pulmonale Erkrankung und ohne Nikotinabusus (sog. »Lady Windermere Syndrom«). Ein Immundefekt konnte bei diesen Patienten bislang nicht beschrieben werden.

Neben diesen »klassischen Verlaufsformen« (■ Tab. 8.17) gibt es auch untypische Manifestationen wie solitäre Herdbefunde oder mediastinale Lymphadenopathien (häufiger im Kindesalter als bei Erwachsenen).

Feinnoduläre disseminierte pulmonale Herdsetzungen und Milchglasverschattungen im CT-Thoraxbild können nach inhalativer Exposition gegenüber *MAC*-hal-

tigen Aerosolen, z. B. aus Dusch- oder Badewasser («hot tub lung»), auftreten. Hierbei handelt es sich um eine Hypersensitivitätspneumonitis wie bei der exogen-allergischen Alveolitis. Neben einer Expositionsvermeidung

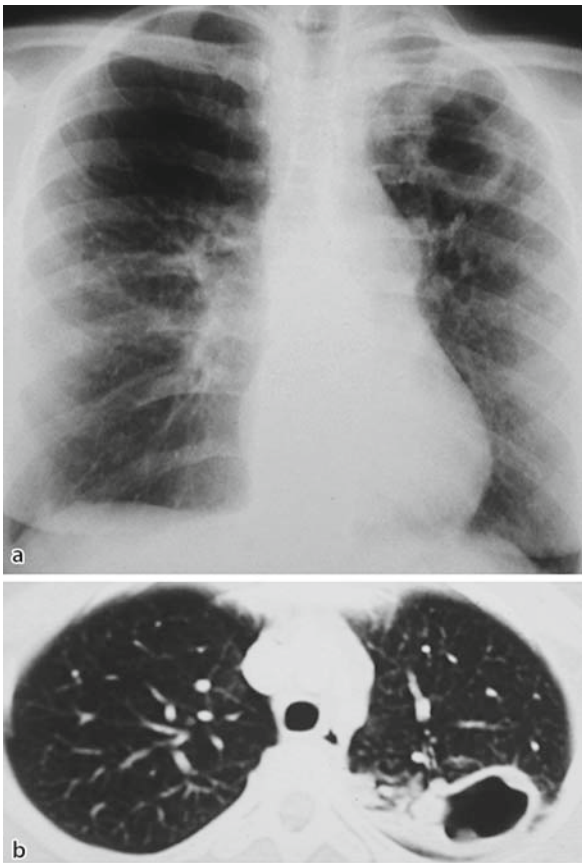
sind Behandlungserfolge unter alleiniger Therapie mit Kortikosteroiden, unter antimykobakteriellen Therapien oder auch unter kombinierter antimykobakterieller und immunsuppressiver Therapie beschrieben.



■ **Abb. 8.38a–f.** Thoraxaufnahmen von 6 Patienten mit pulmonalen Erkrankungen durch unterschiedliche Mykobakterienspezies. Ein Rückschluss auf den Krankheitserreger ist auf dem Boden der radiologischen Befunde nicht sicher möglich!

■ **Tab. 8.17.** Charakteristika der pulmonalen Manifestationen der M.-avium-Infektion

Charakteristikum	Fibrokavitärer Typ der M.-avium-Infektion	Mikronodulär-bronchiektatischer Typ der M.-avium-Infektion
– Alter	– Alle Altersstufen	– 40–70 Jahre
– Geschlecht	– Überwiegend männlich	– Überwiegend weiblich
– Rauchgewohnheiten	– Raucher oder Exraucher	– Nichtraucher
– Andere Lungenerkrankungen	– Immer	– Sehr selten
– Chronische Bronchitis	– Seit Jahrzehnten	– Über 2–5 Jahre vor Diagnose der M.-avium-Infektion
– Röntgenthorax	– Lungenerkrankung mit apikalen, TB-typischen Läsionen, teils Kavernen	– Infiltrate in der Lingula oder dem Mittellappen, selten Kavernen
– HR-CT der Lunge	– Meist keine neuen Aspekte	– Zylindrische Bronchiektasen mit subpleuralen Noduli oder Mikronoduli



■ **Abb. 8.39a,b.** *M. avium*-Infektion (fibrokavitärer Typ) bei einer jungen, immunkompetenten Patientin. **a** Röntgenthorax mit großem, hohlraumbildendem Infiltrat im linken Lungenoberfeld. **b** Thorax-CT ohne Informationsgewinn

Therapie von Infektionen durch NTM

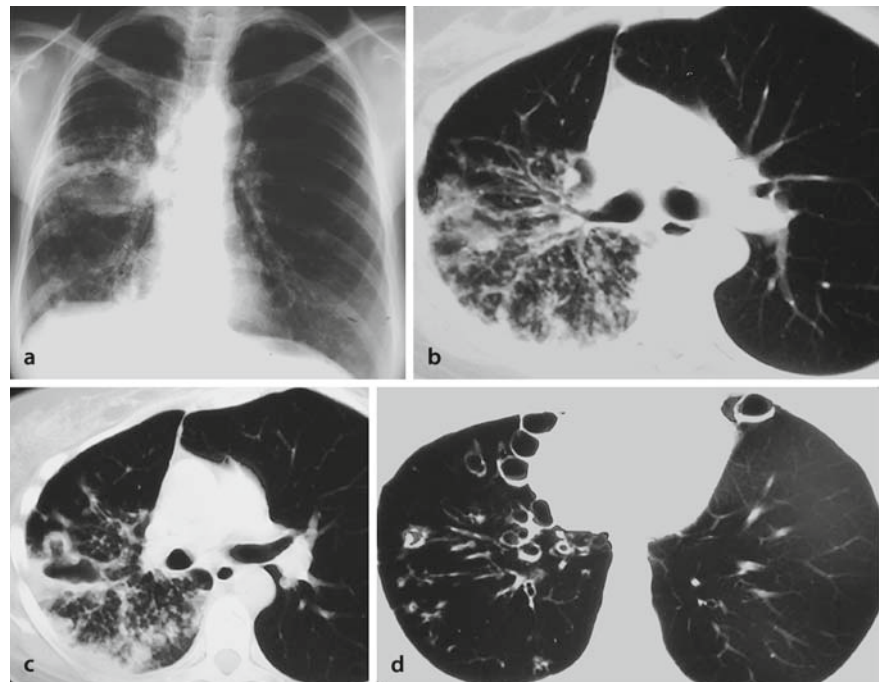
Die Entscheidung zur Therapie einer pulmonalen Infektion durch NTM sollte immer dann fallen, wenn:

- pathologische pulmonale Veränderungen über die bildgebende Diagnostik erfasst worden sind,
- ein möglichst reproduzierter Nachweis einer humanpathogenen Mykobaktérienspezies geführt wurde,
- andere pathogene Keime, insbesondere MTB, nicht identifiziert wurden.

In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik sollte auch der reproduzierte Nachweis von NTM aus bronchopulmonalen Materialien bei auch nur diskreten pathologischen pulmonalen Veränderungen überlegt werden, da aus Verlaufsuntersuchungen bekannt ist, dass sich ohne Therapie zunehmende pathologische Veränderungen, insbesondere mit Ausprägung nodulärer Strukturen und auch Bronchiektasen, einstellen können. Es besteht die Hoffnung, dass durch eine möglichst frühzeitige Therapie einer ungünstigen Entwicklung entgegengewirkt werden kann.

Das Konzept der »Kolonisation des Tracheobronchialsystems«, z. B. durch MAC, ist mittlerweile weitgehend verlassen worden. In Einzelfällen ist bei reproduzierbarem Bakteriennachweis und gänzlich unauffälligen Befunden der bildgebenden Diagnostik an eine Kontamination über Trink- oder Leitungswasser zu denken. Daher sollte die Probenentnahme zur mikrobiologischen Diagnostik noch vor dem Zähneputzen und vor dem Trinken von Flüssigkeiten erfolgen.

Die Datenlage über die Dauer der antibiotischen Therapie und über die optimale Wahl der Medikamente



■ **Abb. 8.40a–d.** 50-jährigen, immunkompetenten Patientin mit *M. avium* Infektion (nodulär-bronchiektatischer Typ). **a** Röntgenthorax. **b–d** Thorax-CT

einer Kombinationsbehandlung ist noch sehr unsicher (■ Abb. 8.41).

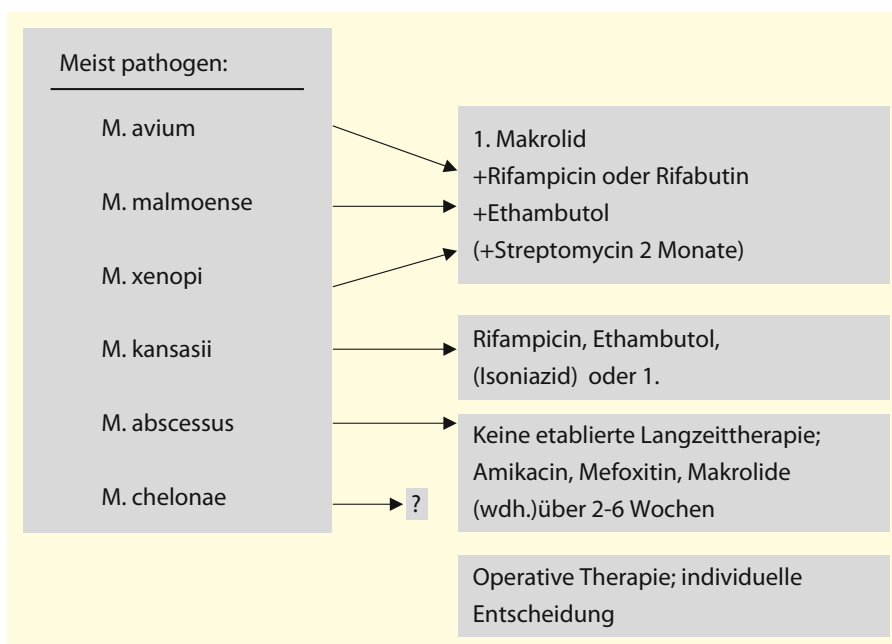
Ansprechraten der Kombinationsbehandlung der Infektion durch MAC liegen im Mittel unter 70%. Die empfohlene Therapie umfasst eine Kombinationsbehandlung bestehend aus einem Makrolid (Clarithromycin oder Azithromycin), Rifabutin und/oder Rifampizin sowie Ethambutol. Die zusätzliche Gabe von Streptomycin über die ersten 2 Monate, insbesondere bei kaverneröser Lungenerkrankung, wird durch die American Thoracic Society (ATS) ausgesprochen. Vergleichende Therapiestudien über die

Wirksamkeit unterschiedlicher Kombinationsregime, insbesondere unter Einbeziehung makrolidhaltiger Antibiotika, liegen nicht vor. Dennoch besteht der Eindruck, dass insbesondere der Einsatz von Makroliden essenziell für einen größtmöglichen Behandlungserfolg ist (■ Tab. 8.18).

Infektionen durch *M. malmoense*, *M. szulgai* und *M. xenopi* sollten in gleicher Weise wie die MAC-Infektion behandelt werden. Auch die Behandlung der Erkrankungen durch diese Mykobakterien sollte 12 Monate über den Zeitpunkt der kulturellen Konversion hinaus durchgeführt werden.

■ Tab. 8.18. Therapie der pulmonalen *M.-avium*-Infektion. Diese Therapie ist auch bei *M. kansasii* wirksam (alternativ hier INH, RMP und EMB)

Klinisches Syndrom	Behandlung	Therapiedauer
Noduläre Läsion		
Infiltrative/invasive pulmonale Erkrankung	Clarithromycin (500 mg 2-mal tgl.) oder Azithromycin (250–600 mg tgl.) + Ethambutol (15–25 mg tgl.) + Rifabutin (300 mg tgl.) oder Rifampicin (600 mg tgl.) Streptomycin (1 g i.m. 3- bis 5-mal pro Woche für 6–12 Wochen) oder Amikacin (7,5–15 mg/kg i.v. tgl.) zusätzlich initial bei kaverneröser Erkrankung	Bis 12 Monate nach kultureller Negativierung
»Salvage«-Therapie	Clarithromycin oder Azithromycin + Amikacin + Levofloxacin oder Moxifloxacin Interferon- γ (100 μ g 3-mal pro Woche per inhal. oder s.c.) in Einzelfällen wirksam	



■ Abb. 8.41. Therapie von Infektionen durch NTM

Eine Sonderstellung im Hinblick auf die Therapieindikation stellt *M. kansasii* dar. Es wird von vielen Experten die Auffassung vertreten, dass (analog zu MTB) bereits der einmalige Nachweis dieses Erregers als Ausdruck einer pulmonalen Infektion zu werten ist. Die Behandlung einer *M.-kansasii*-Infektion hat eine ausgesprochen günstige Prognose. Bei mehr als 90% der Betroffenen kann eine Ausheilung durch eine antimykobakterielle Therapie erreicht werden. Die vermutlich wirksamste Kombination besteht aus der Gabe eines Makrolids (Clarithromycin oder Azithromycin), Rifampizin und Ethambutol. Auch die Behandlung mit Rifampizin und Ethambutol als Zweifachkombination oder als Dreifachkombination mit zusätzlich Isoniazid führt zu hohen Erfolgsraten (Empfehlung der British Thoracic Society). Die Behandlung sollte üblicherweise 12 Monate über den Zeitpunkt der kulturellen Negativierung hinaus durchgeführt werden. *M. kansasii* ist typischerweise gegenüber Isoniazid und Pyrazinamid resistent.

Die Behandlung von pulmonalen Infektionen durch »schnell wachsenden Mykobakterien« ist besonders schwierig. Eine Infektion durch *M. abscessus* gilt praktisch als unheilbar, wenn eine chirurgische Resektion bei fehlender lokal begrenzter Herdsetzung oder Inoperabilität der betroffenen Patienten nicht möglich ist. Das empfohlene Therapieregime besteht aus Clarithromycin oder Azithromycin, Amikacin und Imipenem und muss i.v. (in der Regel über einen Port) appliziert werden. *M. abscessus* ist gewöhnlich resistent gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Cefoxitin, Cephalotin, Ciprofloxacin, Doxycyclin, Erythromycin, Sulfamethoxazol und Tobramycin.

Etwa 15% der pulmonalen Infektionen durch »schnell wachsende Mykobakterien« werden durch *M. fortuitum* verursacht. *M. fortuitum* ist gewöhnlich empfindlich gegenüber Fluorochinolonen, Cefoxitin, Imipenem, Sulfamethoxazol, Amikacin und Doxycyclin, allerdings resistent gegenüber den Makrolidantibiotika.

M. chelonae verursacht sehr selten pulmonale Infektionen und ist wie *M. abscessus* äußerst resistent gegenüber Antibiotika.

Therapieversagen

Häufige Ursache des Therapieversagens bei mykobakteriellen Erkrankungen ist neben einer Antibiotikaresistenz der Bakterien eine unzureichende Therapieadhärenz der Patienten. Lange Therapiezeiten und die Menge der einzunehmenden Tabletten erschweren den Therapieerfolg. Oft führen Medikamentenunverträglichkeiten zur Notwendigkeit der Modifikation des Therapieregimes, sodass eine weniger effiziente Medikamentenkombination verordnet werden muss.

Chirurgische Behandlung

Bei Nachweis lokalisierter pulmonaler Veränderungen, wie beispielsweise einseitiger Hohlraumbildungen, muss differenzialtherapeutisch bei fehlender Rückbildungstendenz innerhalb der ersten Therapiemonate die Frage nach einer chirurgischen Resektion des betroffenen Lungenareals gestellt werden. Auch die nachgewiesene Noncompliance des Patienten oder das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch ein oder mehrere antimykobakteriell wirksame Medikamente muss die Frage einer chirurgischen Therapie aufwerfen. Kontrollierte klinische Studien zur operativen Therapie liegen nicht vor. Aus verschiedenen Zentren wird über günstige Behandlungsergebnisse mit langjähriger Rezidivfreiheit und Heilung nach thoraxchirurgischen Eingriffen berichtet.

Immuntherapie

Bei Therapieversagen der oben empfohlenen Behandlungsregime und fehlender chirurgischer Therapieoption wird nach Salvage-Strategien gesucht. Kombinationen antimykobakteriell wirksamer Medikamente mit immunmodulatorisch wirkenden Zytokinen, beispielsweise subkutan oder inhalativ appliziertem Interferon- γ , sind bislang nicht validierte experimentelle Behandlungsverfahren.

Literatur

- American Thoracic Society (1997) Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 156:S1–25
- Casanovala JL, Abel L (2002) Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol* 20: 581–620
- Corbett EL, Marston B et al. (2006) Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet* 367(9514):926–37
- Cox H, Kebede Y et al. (2006) Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: impact of drug resistance. *PLoS Med* 3(10):e384
- Daley CL, Griffith DE (2002) Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Clin Chest Med* 23:623–32
- Diel R, Ernst M et al. (2006) Avoiding the effect of BCG-vaccination in detecting MTB infection with a blood test. *Eur Respir J* 28:16–23
- Dye C (2006) Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 367(9514):938–40
- Ellis SM, Hansell DM (2002) Imaging of Non-tuberculous (Atypical) Mycobacterial Pulmonary Infection. *Cin Radiol* 57:661–9
- Ewer K, Deeks J et al. (2003) Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 361(9364):1168–73
- Ferrara GM, Losi et al. (2006) Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet* 367(9519):1328–34
- Field SK, Fisher D, Cowie RL (2004) Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest* 126:566–81

- Field SK, Cowie RL (2006) Lung disease due to more common nontuberculous mycobacteria. *Chest* 129:1653–72
- Garcia Garcia JM, Palacios Gutierrez JJ et al. (2005) Respiratory infections caused by environmental mycobacteria. *Arch Bronconeumol* 41(4):206–19
- Greinert U, Zabel P (2003) Tuberculosis-current therapeutic principles. *Internist* 44(11):1394–405
- Greinert U, Schlaak M, Rüscher, Gerdes S et al. (2000) Low in vitro production of interferon-gamma and tumor necrosis factor alpha in HIV-seronegative patients with pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *J Clin Immunol* 20:445–52
- Hallstrand TS, Ochs HD, Zhu Q et al. (2004) Inhaled IFN- γ for persistent nontuberculous mycobacterial pulmonary disease due to functional INF- γ deficiency. *Eur Respir J* 24:367–70
- Henry MT, Inamdar L, O’Riordan et al. (2004) Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J* 23:741–6
- Jafari C, Ernst M et al. (2006) Rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis by bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot. *Am J Respir Crit Care Med* 174(9):1048–54
- Kim JS, Tanaka N, Newell JD et al. (2005) Nontuberculous mycobacterial infection: CT scan findings, genotype, and treatment responsiveness. *Chest* 128:3863–9
- Konietzko N (2000) Pulmonary Mycobacterium avium infections in no immunosuppressed patients: a new disease? *Pneumologie* 54:454–7
- Lange C, Schaaf B et al. (2004) HIV and lung. *Pneumologie* 58(6): 416–27
- Lange C, Schaberg T et al. (2006) Current position regarding the diagnosis of tuberculosis. *Dtsch Med Wochenschr* 131(7):341–7
- Lange CG, Schieferstein C et al. (2007) Tuberculosis. *HIV medicine* 2007. www.hivmedicine.com 15:1–14
- Marras TK, Daley CL (2002) Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 23:553–67
- Marras TK, Wallace jr. RJ, Koth LL et al. (2005) Hypersensitivity pneumonitis reaction to Mycobacterium avium in household water. *Chest* 127:664–71
- Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474–81
- Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ jr et al. (2003) Nontuberculous Mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167:828–34
- Pai M, Riley LW et al. (2004) Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 4(12):761–76
- Richeldi L (2006) An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 174(7):736–42
- Robert Koch Institut (2005) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2003. Robert Koch Institut, Berlin
- Schaberg T, Forssbohm M et al. (2001) Guidelines for drug treatment of tuberculosis in adults and childhood. *Pneumologie* 55(11):494–511
- Schaberg T, Hauer B et al. (2004) Latent tuberculosis infection: recommendations for preventive therapy in adults in Germany. *Pneumologie* 58(4):255–70
- Schaberg T, Hauer B et al. (2004) Recommendations for personal respiratory protection in tuberculosis. *Pneumologie* 58(2):92–102
- Sokal JE (1975) Editorial: Measurement of delayed skin-test responses. *N Engl J Med* 293(10):501–2
- Waller EA, Roy A, Brumble L et al. (2006) The expanding spectrum of Mycobacterium avium Complex-associated pulmonary disease. *Chest* 130:1234–41
- WHO (2005) Report: Global Tuberculosis Control – Surveillance, Planning, Financing. World Health Organization, Genf

8.5 Diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen

A. Günther

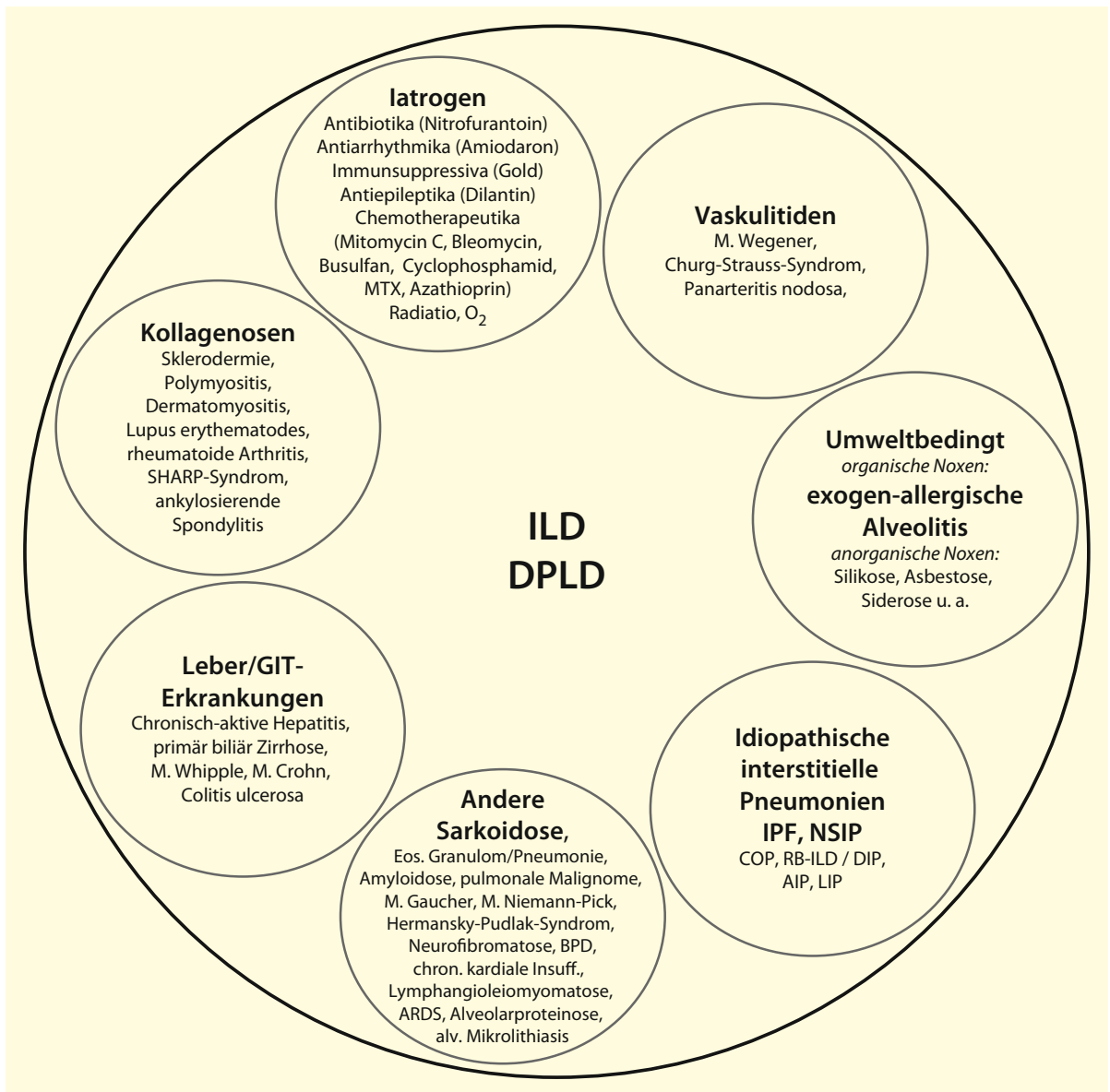
8.5.1 Übersicht

Unter dem Begriff »diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen« (DPLD) werden über 140 verschiedene, nichtinfektiöse und nichtmaligne Erkrankungen des Lungenparenchyms zusammengefasst, die grundsätzlich alle 3 Kompartimente der Lunge (Endothel, Interstitium, Epithel) betreffen können und die letztlich zu einer vermehrten Zellularität und/oder zu einem vermehrten Bindegewebsgehalt der pulmonalen Endstrecke führen. DPLD sind mit Prävalenzraten von 67,5/100.000 (Frauen) bzw. 80,9/100.000 (Männer) zwar eher selten, es sterben aber im Vergleich zum etwa 100-fach häufigeren Asthma jedes Jahr sehr viel mehr Patienten an den Folgen einer DPLD.

Wir können grob DPLD bekannter Ursache (z. B. exogen-allergische Alveolitis) von solchen mit unbekannter Ursache (z. B. idiopathische interstitielle Pneumonien) unterscheiden. Es können weiterhin primär entzündlich getriggerte Formen (z. B. exogen-allergische Alveolitis, Sarkoidose) von solchen abgegrenzt werden, bei denen ein chronischer Epithelschaden, gefolgt von einer fehlgeleiteten reparativen Antwort am Anfang der pathogenetischen Sequenz steht (z. B. idiopathische pulmonale Fibrose). DPLD treten außerdem im Rahmen von bindegewebigen Systemerkrankungen (z. B. Lupus), chronisch entzündlichen Leber- oder Darmerkrankungen (z. B. M. Crohn) oder Vaskulitiden (z. B. M. Wegener) auf. Auch führen ärztliche Maßnahmen nicht selten zur Auslösung einer DPLD (z. B. Amiodaron, Bleomycin). Schließlich kann die Lunge aufgrund ihrer großen Kontaktfläche zur Umwelt hin einer Vielzahl anorganischer (z. B. Asbest) oder organischer (z. B. Pilzsporen) Stäube ausgesetzt sein, die eine DPLD auslösen können (■ Abb. 8.42).

Der heute zunehmend häufiger gebrauchte Begriff »diffus parenchymatöse Lungenerkrankung« wird langfristig die Bezeichnung »interstitielle Lungenerkrankungen« (ILD) ablösen, im deutschsprachigen Raum werden zudem die Begriffe »fibrosierende Lungenerkrankungen« bzw. »Lungenfibrosen« synonym verwendet. In diesem Kapitel werden alle DPLD mit Ausnahme der diffus parenchymatösen Lungenerkrankungen bei Systemerkrankungen (s. ► Kap. 8.6) und der Sarkoidose (s. ► Kap. 8.7) dargestellt.

Trotz der Vielfalt an zugrunde liegenden Erkrankungen weisen DPLD letztlich viele Gemeinsamkeiten auf: Hierzu zählt zunächst das klinische Leitsymptom



■ **Abb. 8.42.** Überblick über die Vielfalt diffus parenchymatöser Lungenerkrankungen

der Belastungs-, später der Ruhedyspnoe, die restriktive Ventilationsstörung, die Diffusionsstörung bzw. die arterielle Hypoxämie unter Belastung, später in Ruhe, und schließlich der Nachweis typischer Veränderungen im hochauflösenden CT (HR-CT). Einen Überblick über die klinischen Kernbefunde gibt ■ Tab. 8.19.

Die korrekte Einordnung der letztlich zugrunde liegenden Erkrankung ist für Patient wie Arzt mit einem erheblichen Aufwand verbunden und stellt eine der anspruchsvollsten Differenzialdiagnosen in der Inneren Medizin dar. Sie setzt eine entsprechend umfassende

Anamnese, eine sorgfältige körperliche Untersuchung, eine Lungenfunktionsprüfung mit Charakterisierung des Gasaustauschs in Ruhe, ggf. ergänzt um Belastungsuntersuchungen (6-Minuten-Gehtest, Spiroergometrie), serologische Nachweisverfahren, die Durchführung eines HR-CT sowie in den allermeisten Fällen die Bronchoskopie mit Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) voraus. Selbst nach Durchführung dieser Maßnahmen ist bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten allenfalls eine Eingrenzung des Geschehens, nicht jedoch eine eindeutige Zuordnung möglich. In diesen Fällen

Tab. 8.19. Kernbefunde diffus parenchymatöser Lungenerkrankungen

Verfahren	Befund
Leitsyndrom	<ul style="list-style-type: none"> – Oft quälender, trockener Reizhusten – Initial Belastungs-, später Ruhedyspnoe
Klinische Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> – Sklerosiphonie, ggf. Quietschen/Knarren, selten Zeichen der Obstruktion – Zyanose im fortgeschrittenen Stadium – Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger – Zeichen der Rechtsherzbelastung (Halsvenenstau, Ödeme) – Zeichen einer bindegewebigen Systemerkrankung
Lungenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> – In der Regel restriktive Ventilationsstörung mit FVC ↓, TLC ↓, ITGV ↓ – Abfall der pulmonalen Compliance – Reduzierte CO-Diffusionskapazität
Körperliche Belastungsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> – Einschränkung der Belastbarkeit bei der Spiroergometrie (VO₂max ↓, Wattzahl ↓) und im 6-Minuten-Gehtest (Gehstrecke ↓)
Blutgasanalyse	<ul style="list-style-type: none"> – Initial reduzierter kapillärer bzw. arterieller PO₂ unter Belastung, später in Ruhe – Initial ggf. Hypokapnie, präterminal oft Hyperkapnie
Blutuntersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> – Ggf. Auto-AK-Nachweis bei Kollagenosen/Vaskulitiden – Hinweise für Nieren-/Leberbeteiligung – Serummarker (KL-6, SP-D, SP-A, IL2-Rez, ACE, Lysozym)
Röntgenthorax	<ul style="list-style-type: none"> – Retikuläres oder noduläres Zeichnungsmuster, Milchglastrübung
HR-CT	<ul style="list-style-type: none"> – Retikuläres, noduläres Zeichnungsmuster, »honeycombing«, Milchglastrübungen, alveoläre Konsolidierungen, zystische Veränderungen
Bronchoskopie	<ul style="list-style-type: none"> – Ggf. typische Veränderungen der Schleimhaut (Sarkoidose) – BAL: lymphozytäre oder granulozytäre Alveolitis – TBB: ggf. chronisch entzündliche bzw. fibrosierende Veränderungen
VATS	<ul style="list-style-type: none"> – Subtypspezifische, histopathologische Veränderungen

ITGV intrathorakales Gasvolumen TBB transbronchiale Biopsie, VATS videoassistierter Thorakoskopie

sollte in Abhängigkeit der Komorbidität und des Alters des Patienten eine offene Lungenbiopsie (heutzutage zu meist als minimalinvasive »video assisted thoracic surgery«, VATS) zur endgültigen Klärung angestrebt werden. In [Tab. 8.20](#) und [8.21](#) werden wichtige differenzialdiagnostische Abwägungen auf der Basis des HR-CT und der BAL aufgeführt.

Die Behandlung diffus parenchymatöser Lungenerkrankungen muss sich primär an der zugrunde liegenden Erkrankung ausrichten: So ist bei der exogen-allergischen Alveolitis die strikte Karenz gegenüber dem inhalativen Antigen die wirksamste und wichtigste Maßnahme. Bei einigen Formen der DPLD, bei denen exzessiver Nikotinabusus als wesentlicher Trigger diskutiert wird (z. B. pulmonale Langerhans-Zellhistiozytose, »respiratory bronchiolitis«-ILD), muss dem Patienten der kategorische Verzicht auf das inhalative Zigarettenrauchen nahegebracht bzw. medikamentös unterstützt werden. Bei der Sarkoidose kann aufgrund der hohen Spontanremissionsrate oft eine zunächst abwartende Haltung eingenommen werden.

Auf der pharmakologischen Ebene ist die Behandlung der DPLD nach wie vor durch ein begrenztes Angebot wirksamer Substanzen gekennzeichnet. Goldstandard bei primär entzündlich getriggerten Formen der DPLD sind Steroide, ergänzt um Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Cyclophosphamid zur Reduktion der Steroidtoxizität. Gerade bei den idiopathischen interstitiellen Pneumonien, und hier vor allem der idiopathischen pulmonalen Fibrose, fehlen aber derzeit effiziente Therapieverfahren, die zu einem sicheren Arrest der normalerweise zu beobachtenden Progression der Erkrankung führen. So stellt gerade bei diesen Formen die Durchführung einer Lungentransplantation die einzige Option dar, die aber ebenfalls erhebliche Nebenwirkung aufweist.

Bei einigen Formen der DPLD tritt über die Jahre eine dann gelegentlich ausgeprägte pulmonalarterielle Hypertonie (PAH; z. B. Sarkoidose) hinzu, bei anderen Formen kann die PAH von Anfang an im Vordergrund stehen (z. B. pulmonale Beteiligung bei Sklerodermie). Grund genug, jeden Patienten initial auf das mögliche Vorhandensein einer PAH zu untersuchen und dies im

Tab. 8.20. Differenzialdiagnostische Abwägungen mittels HR-CT

Befund	Am wahrscheinlichsten zugrunde liegende DPLD
Retikuläres Zeichnungsmuster	<ul style="list-style-type: none"> – IPF – NSIP (v. a. fibrosierende Form) – EAA – DPLD bei bindegewebigen Systemerkrankungen – Asbestose
Noduläres Zeichnungsmuster	<ul style="list-style-type: none"> – Sarkoidose (lymphatisches Ausbreitungsmuster) – EAA – Silikose – RB-ILD – LCH
Milchglastrübungen	<ul style="list-style-type: none"> – EAA (»head cheese«-Zeichen) – DIP – NSIP (v. a. zelluläre Form) – RB-ILD – Pulmonale Hämorrhagie – Medikamenteninduziert – PAP (»crazy paving«-Zeichen)
Alveoläre Konsoolidierungen	<ul style="list-style-type: none"> – COP – Akute oder chronische eosinophile Pneumonie – PAP – Pulmonale Hämorrhagien – Aspiration (z. B. Lipidpneumonie)
Zystische Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> – LCH – LAM
Oberfeldbetont	<ul style="list-style-type: none"> – Sarkoidose – LCH – EAA – Chronische eosinophile Pneumonie
Mittelfeldbetont	<ul style="list-style-type: none"> – LCH
Unterefeldbetont	<ul style="list-style-type: none"> – IPF – Asbestose –ILD bei bindegewebigen Systemerkrankungen
Peripher	<ul style="list-style-type: none"> – IPF – Asbestose – DPLD bei bindegewebigen Systemerkrankungen – COP – Eosinophile Pneumonie
Zentral	<ul style="list-style-type: none"> – EAA – Sarkoidose

COP »cryptogenic organising pneumonia«, DIP »desquamative interstitial pneumonia«, EAA exogen-allergische Alveolitis, IPF idiopathische pulmonale Fibrose, LAM Lymphangioliomyomatose, LCH pulmonale Langerhans-Zellhistiozytose, NSIP nichtspezifische interstitielle Pneumonie, PAP Alveolarproteinose, RB-ILD »respiratory bronchiolitis interstitial lung disease«

Tab. 8.21. Differenzialdiagnostische Abwägungen mittels BAL

Befund	Am wahrscheinlichsten zugrunde liegende DPLD
Alveolarmakrophagen >81,5% Lymphozyten <15% Neutrophile Granulozyten <3% Eosinophile <0,5% CD4/CD8 1,1–3,5	Normalbefund
Neutrophile Alveolitis	IPF, Asbestose (Asbestkörperchen), Silikose, Kobalt/Kohle, NSIP (v. a. fibrosierende Form), ILD bei bindegewebiger Systemerkrankung
Eosinophile Alveolitis	Akute oder chronische eosinophile Pneumonie, Churg-Strauss-Syndrom
Lymphozytäre Alveolitis	ILD bei bindegewebiger Systemerkrankung, medikamenteninduziert, NSIP (v. a. zelluläre Form) CD4/CD8 ↑: Sarkoidose (>5), Berylliose, Asbestose, post Radiatio, Methotrexat CD4/CD8 normal: LAM CD4/CD8 ↓: EAA (<1.3), Silikose, COP
Weißlich trübe BAL; PAS-positive AM (Schaumzellen)	PAP, Amiodaron
Riesenzellen, fettreiche AM	Lipidpneumonie
CD1-(OKT6 ⁺)-positive Histiozyten	LCH (>5% aller BAL-Zellen)
Schmutzige, gelbliche BAL, hämosiderinbeladene AM	RB-ILD (Kondensatpneumopathie)

AM Alveolarmakrophagen, ILD interstitielle Lungenerkrankungen, IPF idiopathische pulmonale Fibrose, LAM Lymphangioliomyomatose, LCH pulmonale Langerhans-Zellhistiozytose, NSIP nichtspezifische interstitielle Pneumonie, PAP Alveolarproteinose, RB-ILD »respiratory bronchiolitis interstitial lung disease«, PAS »periodic acid-Schiff stain«

Langzeitverlauf auch regelmäßig zu überprüfen. Liegt eine PAH vor, sind entsprechende Therapiemaßnahmen in Erwägung zu ziehen (s. ► Kap. 9.2). Die Erfahrung zeigt, dass ein klinisch erkennbarer und relevanter Therapieerfolg um so eher erzielt werden kann, je ausgeprägter die Schwere der PAH und je weniger ausgeprägt das Ausmaß der Restriktion ist.

Zusammenfassend ist die Prognose der DPLD daher in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Erkrankung extrem unterschiedlich und schwankt von Komplettremissionen (spontan oder unter Therapie), relativ stabilen Langzeitverläufen (spontan oder unter Therapie), deutlich progredienten bis hin zu fulminanten Verläufen.

8.5.2 Idiopathische interstitielle Pneumonien

Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP), deren Pathomechanismus bis heute weitgehend unbekannt ist, stellen einen bedeutenden Teil des komplexen Spektrums der DPLD dar (■ Abb. 8.42). 1969 wurde von Liebow und Carrington erstmals eine Einteilung auf der Basis histologischer Kriterien vorgenommen, die aktuell gültige Einteilung wurde 2002 von der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) publiziert. Auch dieser Einteilung liegen im Wesentlichen klinische, radiologische und histopathologische Kriterien zugrunde. Überschneidungen zwischen den histopathologischen Mustern sind durchaus beschrieben. Im Fall einer Aufdeckung der molekularen Ursachen der Entwicklung einer IIP ist mit einer erneuten Revision dieser Einteilung zu rechnen.

Neben den nachfolgend dargestellten sieben definierten Entitäten der IIP gibt es auch eine Kategorie »nicht-klassifizierbare interstitielle Pneumonie«, die immer dann Verwendung finden sollte, wenn eine klare Zuordnung (z. B. bei terminal umgebautem Lungengewebe) nicht mehr möglich ist.

Idiopathische pulmonale Fibrose

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), früher auch als kryptogene fibrosierende Alveolitis (CFA) bezeichnet, nimmt eine Sonderstellung innerhalb aller DPLD ein, da sie die Entität mit der schlechtesten Prognose und einem in der Regel rasch progredienten und therapierefrakären Verlauf darstellt. Die Überlebenszeit nach Diagnose beträgt im Mittel etwa 3–5 Jahren bzw. im Median 28 Monate.

Definition und Diagnose

Früher waren sowohl der histologische Nachweis eines »usual interstitial pneumonia«-(UIP-) wie auch eines »desquamative interstitial pneumonia«-(DIP-)Musters mit der Diagnose IPF vereinbar. Sorgfältige Verlaufsbeobachtungen an gut definierten Patientenkollektiven haben aber ergeben, dass der klinische Verlauf wie auch die An-

sprache auf eine Steroidtherapie zwischen den Patienten mit gesicherter UIP und denen anderer histologischer Muster erheblich differiert.

Seit 2000 ist daher festgelegt, dass die IPF charakterisiert ist durch ein UIP-typisches Muster (■ Abb. 8.43) in einer offenen Lungenbiopsie, ergänzt durch einen Ausschluss anderer möglicher Ursachen, durch den Nachweis typischer Veränderungen im HR-CT (■ Abb. 8.44) oder Röntgenthorax sowie den Nachweis einer restriktiven Ventilationsstörung und/oder Zeichen der Gasaustauschstörung.

Die Diagnose ist auch ohne offene Lungenbiopsie möglich und orientiert sich dann an den in der Übersicht aufgelisteten Kriterien. Werden im HR-CT und bei der BAL keine IPF-typischen Befunde erhoben, sollte, unter Berücksichtigung der Lungenfunktion und der Komorbidität des Patienten, eine offene Lungenbiopsie immer angestrebt werden.

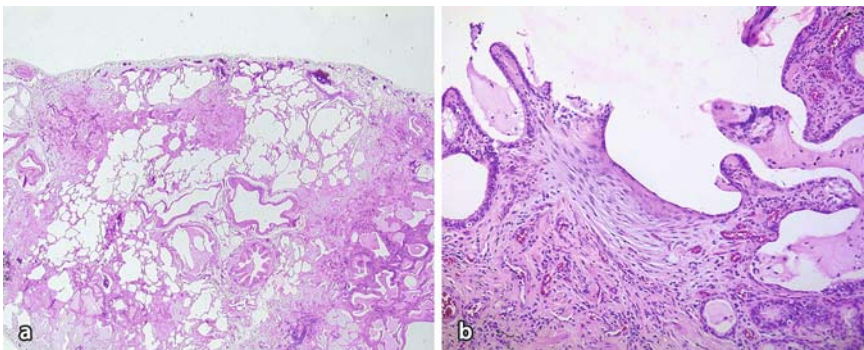
Klinische Kriterien zur Diagnose der IPF

Hauptkriterien (4 von 4 sind zu erfüllen):

- Ausschluss anderer, bekannter Ursachen,
- restriktive Ventilationsstörung, eingeschränkter Gasaustausch (reduzierte CO-Diffusion, reduzierter P_aO_2 in Ruhe oder Belastung, erhöhte alveoloarterielle O_2 -Differenz),
- beidseits basales retikuläres Zeichnungsmuster mit allenfalls geringgradigen Milchglasrübungen im HR-CT,
- kein Hinweis auf mögliche andere Ursache in der transbronchialen Lungenbiopsie oder BAL.

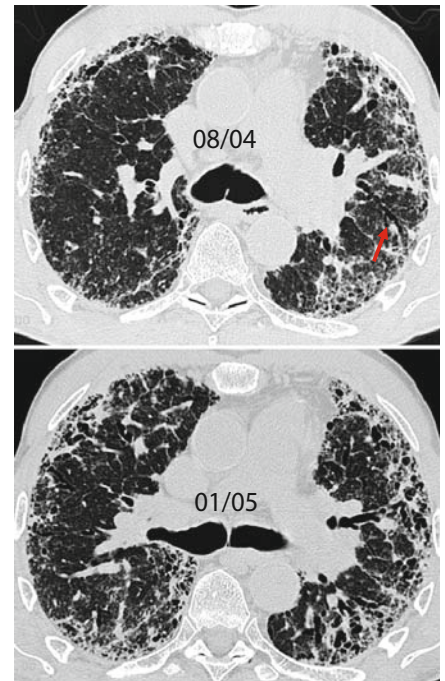
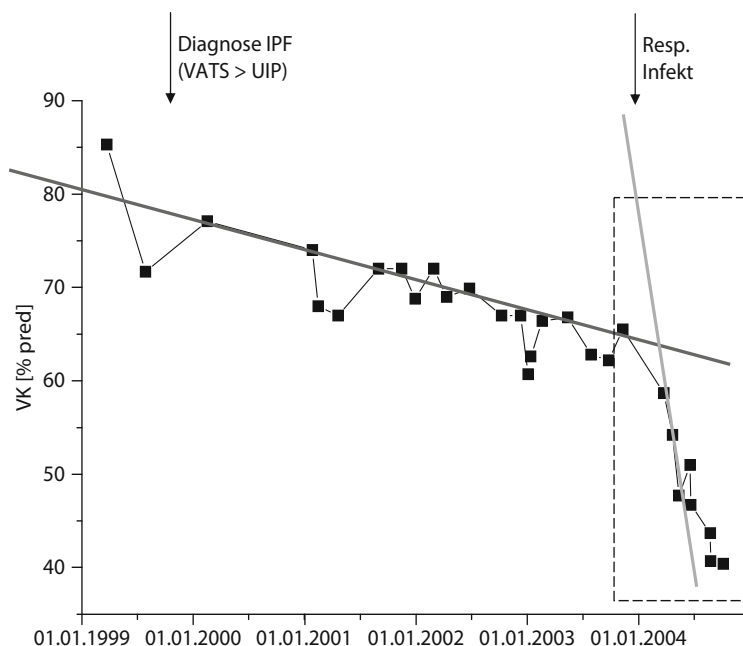
Nebenkriterien (3 von 4 sind zu erfüllen):

- Alter über 50 Jahre,
- langsam einschleichende, anderweitig nicht erklärable Belastungsdyspnoe,
- Dauer der Erkrankung über 3 Monate,
- beidseits basal betontes Knisterrasseln (Sklerosiphonie).



■ Abb. 8.43a,b.

Typisches UIP-Muster bei IPF. **a** Beachte die Heterogenität bzgl. der räumlichen Verteilung und des Alters der Läsionen. **b** Rechts ein typisches Fibroblastennest (»fibroblast focus«). (Mit freundlicher Genehmigung von RM Bohle, Pathologisches Institut, Uniklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar)



▣ **Abb. 8.44a,b.** Patienten mit IPF. **a** Typischer zeitlicher Verlauf der Vitalkapazität, mit foudroyantem Abfall im Anschluss an einen respiratorischen Infekt. **b** HR-CT. Beachte das basal und subpleural betonte

»honeycombing« und das retikuläre Zeichnungsmuster mit Traktionsbronchiektasien (Pfeil). VK[pred] Vitalkapazität in % der Altersnorm

Inzidenz

Die IPF ist eine Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalters, die Patienten sind im Schnitt über 50 Jahre alt (Inzidenz von 2,7/100.000 bei 35- bis 44-Jährigen; 175/100.000 bei >75-Jährigen). Angesichts der jüngst revidierten diagnostischen Kriterien sind die bislang verfügbaren Inzidenzzahlen jedoch mit Vorsicht zu betrachten, im Schnitt mögen sie aber bei 7–10/100.000 liegen. Männer sind etwas häufiger von der Erkrankung betroffen als Frauen.

Ätiologie

Die Ätiologie der IPF ist weitgehend unbekannt. Vor dem Hintergrund der in möglicherweise bis zu 10% aller Fälle auftretenden familiären Häufung ist eine genetische Komponente anzunehmen. In der Tat konnten in jüngeren Untersuchungen Mutationen des Surfactantprotein C (SP-C; bislang 3 größere Familien) bzw. der Telomerase (etwa 8% aller familiären Fälle) bei familiären Fällen identifiziert werden.

Die im Carboxyterminus von Pro-SP-C identifizierten Mutationen bewirken eine gestörte Proteinfaltung und Selbstaggregation des Proteins und führen unter bestimmten Bedingungen (z. B. aufgepfropfter Virusinfekt) zum maladaptativen Stress des endoplasmatischen Retikulums (ER-Stress) und hierüber zur Apoptose der

Epithelzelle. Interessanterweise kann auch bei sporadischen Formen der IPF ein ER-Stress im alveolären Epithel nachgewiesen werden.

Die bei einem anderen Teil der familiären Formen der IPF gefundenen Mutationen der Telomerase führen zum Verlust der Aktivität des Enzyms und somit zu einer permanenten und zellteilungsbedingten Verkürzung der Chromosomenlänge. Auch hieraus entwickelt sich über einen chronischen DNA-Schaden die Apoptose der alveolären Typ-II-Zelle, die wahrscheinlich eine wesentliche Grundlage der Fibroseentwicklung darstellt und die auch bei spontanen Fällen einer IPF regelmäßig beobachtet werden kann. Die Typ-II-Zellapoptose und die möglicherweise hiermit in Verbindung stehende fehlgeleitete reparative Antwort des Epithels rückt somit in das Zentrum der bei der IPF vorherrschenden Pathomechanismen.

Angesichts der Stammbäume und des sehr unterschiedlichen Alters der betroffenen Familienmitglieder ist von einem autosomal-dominanten Erbgang mit geringer Penetranz der Erkrankung auszugehen; ein nicht unbeträchtlicher Einfluss sekundärer, exogener Faktoren im Sinne eines »second hit« ist daher zu vermuten. Zu diesem Konzept passt die Beobachtung, dass inhalatives Rauchen einen wichtigen Risikofaktor der Erkrankung darstellt und dass respiratorische Infekte oft dem Ausbruch der Erkrankung vorausgehen.

Symptome

Die Patienten berichten in der Regel über ein sich langsam entwickelndes und oft über längere Zeiträume unerkanntes Krankheitsbild, initial gekennzeichnet durch eine leichte Luftnot bei Belastung. Relativ häufig berichten die Patienten über einen schweren respiratorischen Infekt, der dem Ausbruch der Erkrankung vorausging (»von dem Infekt habe ich mich nie wieder erholt«). Begleitend findet sich relativ häufig auch ein trockener, oft schwer therapierbarer Reizhusten.

Bei der klinischen Untersuchung findet sich regelmäßig beidseits basal betontes, später auch apikal nachweisbares Knisterrasseln. Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger finden sich bei etwa der Hälfte der Patienten. In Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung finden sich auch Zeichen der chronischen Hypoxämie (Lippenzyanose, Zeichen eines Cor pulmonale). Laborchemisch können eine leicht erhöhte LDH, eine beschleunigte Senkung und in Einzelfällen sogar antinukleäre Antikörper oder Rheumafaktoren in niedrigen Titerstufen nachweisbar sein (10–20%).

Lungenfunktionell fallen die Patienten auf durch eine restriktive Ventilationsstörung mit einem Abfall der forcierten Vitalkapazität (FVC), Zeichen der Gasaustauschstörung mit einer deutlich eingeschränkten CO-Diffusion, erniedrigten kapillären PO₂-Werten schon in Ruhe und akzentuiert unter Belastung und durch einen erhöhten alveolärarteriellen Sauerstoffgradienten. Die Einschränkung der Diffusionskapazität kann dem Verlust der FVC vorangehen und sollte daher möglichst Bestandteil der lungenfunktionellen Untersuchung sein. In der bronchoalveolären Lavage (BAL) findet sich in der Regel das Bild einer prädominant neutrophilen Alveolitis, oft auch begleitet von einem leichteren Anstieg der Eosinophilen (■ Tab. 8.21). Lymphozytenwerte über 15% oder Eosinophilenwerte über 20% aller Zellen sind, wenn schon nicht ausgeschlossen, so doch ungewöhnlich für die Diagnose IPF und sollten Anlass zur Suche nach anderen Diagnosen sein.

Im konventionellen Röntgenbild des Thorax fällt ein basal betontes, oft auch pleurarandständiges retikuläres Zeichnungsmuster auf. Meistens sind diese Veränderungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits evident, keinesfalls schließt ein Normalbefund im Thoraxbild das Vorliegen einer IPF aus. Hier hat die Entwicklung des HR-CT geholfen, auch Patienten in einem früheren Krankheitsstadium sicher zu identifizieren.

Es finden sich in der Regel ebenfalls beidseits symmetrische, basal und subpleural betonte retikuläre Zeichnungsvermehrungen mit variablen, in der Regel aber kaum bis diskret nachweisbaren milchglasartigen Trübungen (■ Tab. 8.20, ■ Abb. 8.44). Charakteristisch ist auch der Nachweis von Traktionsbronchiektasen und pleuraständigem Honigwabemuster (»honeycombing«), das bereits

in frühen Stadien nachweisbar ist. Nicht oder nur selten finden sich noduläre Veränderungen, Verdickungen der bronchovaskulären Bündel und mediastinale Lymphadenopathie, obschon hiläre und/oder mediastinale Lymphknoten bis 2 cm Größe nicht selten anzutreffen sind.

Die Spezifität des HR-CT ist relativ hoch, die Sensitivität dagegen gering. Stuft ein erfahrener Radiologe die Diagnose IPF als hochwahrscheinlich ein, so stimmt diese Diagnose zu etwa 90%, während allerdings nur maximal zwei Drittel aller Patienten mit bioptisch nachgewiesener UIP von radiologischer Seite aus sicher als IPF identifiziert werden. Zu den wesentlichen radiologischen Differenzialdiagnosen zählen die Kollagenosen und die Asbestose. Auch die exogen-allergische Alveolitis muss in differenzialdiagnostische Überlegungen einbezogen werden, obwohl hier oft die beidseits basale Betonung fehlt (■ Tab. 8.20). Der Nachweis ausgedehnter milchglasartiger Trübungen sollte zum Nachdenken über andere Diagnosen, hier vor allem der RB-ILD, DIP, EAA, COP/BOOP bzw. NSIP, anregen.

Das histologische Bild der UIP ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Inhomogenität des Geschehens sowohl das Alter als auch die Verteilung der Veränderungen betreffend (■ Abb. 8.43). Es finden sich direkt benachbart Areale mit regulärer Alveolarstruktur, »Fibroblastennester« und Regionen mit einer in der Regel milden interstitiellen Entzündungsreaktion. Auch auf mikroskopischer Ebene ist eine »Honigwabebildung« zu beobachten, mit zystisch aufgeweiteten und bronchia-lisierten Lufträumen.

Die UIP beginnt pleuranah und basal annähernd seitengleich und schreitet von dort nach hilär und kranial fort. Bei rasch progredienten Verläufen, z. B. bei Akzeleration der Grunderkrankung, finden sich begleitend auch Veränderungen, wie sie typisch für DAD (»diffuse alveolar damage«), die organisierende Pneumonie oder die Kapillaritis sind. Es ist wichtig zu betonen, dass ein UIP-Muster auch bei Kollagenosen, Asbestose, oder chronischer EAA beobachtet werden kann.

Therapie

Bislang existiert keine zugelassene Therapie der IPF und angesichts des fatalen Verlaufs erscheint gegenwärtig die frühzeitige Evaluierung einer Lungentransplantation als wichtigste Maßnahme. Vor dem Hintergrund der derzeitigen Wartezeiten für ein Spenderorgan gewinnt eine frühe korrekte Diagnose also eine besondere Bedeutung. Besonders bei einem Abfall der FVC um mehr als 10% in 6 Monaten, bei einer 6-Minuten-Gehstrecke von weniger als 300 m und im Fall einer Ruhhypoxämie sollte die Möglichkeit einer Lungentransplantation dringlich evaluiert werden.

Im Rahmen einer Phase-III-Studie ist hochdosiertes N-Acetylcystein (NAC) als möglicherweise wirksames

Medikament identifiziert worden. Trotz der geäußerten Kritikpunkte konnte in dieser Studie eine Abschwächung der Progredienz der Erkrankung unter der Verabreichung dieser Substanz beobachtet werden. Ein Behandlungsversuch mit 3-mal 600 mg NAC erscheint nicht zuletzt vor dem Hintergrund der in der Regel sehr guten Verträglichkeit gerechtfertigt, der endgültige Stellenwert dieser Therapie wird in weiteren Studien überprüft werden.

In der letzten IPF-Konsensuskonferenz wurde auch ein mindestens 6-monatiger Behandlungsversuch mit Steroiden in Kombination mit Cyclophosphamid oder Azathioprin empfohlen (■ Tab. 8.22), obgleich hierfür Daten aus kontrollierten Studien gänzlich fehlen. Eigenen Erfahrungen zufolge ist nur bei 5–10% aller IPF Patienten mit einer geringgradigen und in der Regel auch nur transienten Besserung zu rechnen: Meist sind dies Patienten, die ausgeprägte Milchglastrübungen im HR-CT und auch eine lymphozytäre oder mischzellige Alveolitis, in der VATS aber dennoch ein UIP-Muster aufweisen. Hier scheint die Suppression der ausgeprägten inflammatorischen Begleitreaktion (Rückgang der Milchglastrübungen im HR-CT) wenigstens für einen kurzen Zeitraum einen scheinbaren Stop der Progression erzielen zu können. Allerdings ist auch bei diesen Patienten in der Regel nach wenigen Monaten ein erneutes Voranschreiten der Erkrankung zu beobachten. In jedem Fall sollte ein solches kombiniertes immunsuppressives Therapieregime spätestens nach 6 Monaten evaluiert und – bei fehlender Wirksamkeit – auch wieder abgesetzt werden.

In letzter Zeit finden verstärkt klinische Studien statt und Patienten sollten der Teilnahme an solchen Studien zugeführt werden. Der nach wie vor robusteste und prognostisch bedeutsamste Verlaufparameter ist die FVC. Ein Abfall dieses Parameters um mehr als 10% in einem Jahr kündigt einen progressiveren Verlauf und somit eine ungünstige Prognose an.

Bei Patienten mit IPF kann sich im fortgeschrittenen Stadium eine sekundäre pulmonale Hypertonie

entwickeln, die zu der Belastungsdyspnoe in gewissem Umfang beitragen könnte. Inwieweit die medikamentöse Korrektur der pulmonalen Hypertonie zu einer Besserung der Belastbarkeit oder gar der Prognose führen kann, muss im Rahmen zukünftiger Studien überprüft werden.

Nichtspezifische interstitielle Pneumonie

Definition und Diagnose

Die Gruppe der nichtspezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP) stellt nach Ansicht der Konsensuskonferenz ein Provisorium dar. Ursprünglich als »Auffangbecken« für alle anderweitig nicht klassifizierbaren IIP gedacht, stellt die NSIP seit der letzten Konsensuskonferenz eine eigenständige Entität dar. Sie beruht auf dem histopathologischen Nachweis eines NSIP-Musters, das ein weites Spektrum von einer Prädominanz einer chronischen interstitiellen Entzündung (cellular NSIP) bis hin zur Prädominanz einer interstitiellen Fibrosierung (fibrotic NSIP) zeigt.

In Abgrenzung zum UIP-Muster scheinen die Veränderungen alle dasselbe Alter aufzuweisen, mit einer überwiegend homogenen, unterschiedlich dichten interstitiellen Fibrose. Intraalveoläre Fibrosierungsprozesse finden sich in etwa einem Drittel aller Fälle, »Fibrosenester« wie bei der UIP fehlen vollständig. Patienten mit einer prädominanten Fibrosierungsreaktion weisen im Vergleich zu den Patienten mit prädominanter Entzündungsreaktion die deutlich schlechtere Prognose auf.

Komplizierend kommt hinzu, dass das NSIP-Muster nicht spezifisch für die (idiopathische) NSIP ist, sondern auch bei anderen Erkrankungsbildern, so z. B. bei Kollagenosen, medikamenteninduzierter Lungenfibrose und EAA, beobachtet werden kann. Rein klinisch ist die Abgrenzung also deutlich schwieriger als z. B. bei der IPF und orientiert sich am Verlauf, dem Zellbild in der BAL und dem HR-CT (■ Tab. 8.20 u. 8.21).

■ Tab. 8.22. Mögliche Therapieverfahren bei IPF

Substanz	Dosierung	Evidenzgrad
N-Acetylcystein (NAC)	3-mal 600 mg p.o.	1 kontrollierte Multicenterstudie (IFIGENIA)
Steroide, gekoppelt mit Azathioprin oder Cyclophosphamid		
Prednison	1 mg/kgKG für 4 Wochen	Expertenmeinung (letzte IPF-Konsensuskonferenz)
	0,5 mg/kgKG für 8 Wochen	
	0,25 mg/kgKG für 24 Wochen	
Azathioprin	2–4 mg/kgKG, max. 150 mg	
Cyclophosphamid	2 mg/kgKG, max. 150 mg	

Inzidenz

Derzeit existieren keine gesicherten Angaben zur Inzidenz, sie dürfte aber geringer als die der IPF sein. NSIP-Patienten sind bei Erstdiagnose in der Regel zwischen 40 und 50 Jahre alt und damit etwa eine Dekade jünger als Patienten mit IPF. Bei NSIP-Patienten findet sich keine Geschlechterpräferenz.

Ätiologie

Die Ätiologie der NSIP ist derzeit vollkommen ungeklärt. Es erscheint aber betonenswert, dass bei den oben genannten Fällen familiär gehäuft vorkommender IPF einzelne Mutationsträger prädominant ein NSIP-Muster aufweisen. Auch findet sich immer wieder ein diskordantes Bild bei IPF-Patienten, mit Nachweis eines NSIP- wie auch eines UIP-Musters in ein und derselben Lunge (dann per definitionem als UIP bzw. IPF zu werten). Schließlich sind gelegentlich auch Fälle beschrieben worden, bei denen initial im Rahmen einer VATS ein NSIP-Muster, später zum Zeitpunkt der Transplantation ein UIP-Muster beschrieben worden ist.

Derzeit erscheint also nicht ausgeschlossen, dass die NSIP nur eine etwas andere Reaktionsweise der Lunge auf ein und denselben Triggermechanismus darstellt. Dies wird auch unterstützt durch die oben bereits erwähnte Differenzierung zwischen der zellulären und der fibrotischen NSIP, bei der die fibrotische NSIP durchaus einen der IPF vergleichbaren klinischen Verlauf nehmen kann, während die zelluläre NSIP oft auf Steroide anspricht und prognostisch deutlich günstiger ist.

Symptome

Auch bezüglich der NSIP lässt sich ein überwiegend schleichender Beginn feststellen, allerdings sind gelegentlich auch subakute Verlaufsformen möglich. In Ergänzung zu den bei der IPF initial im Vordergrund stehenden Beschwerden (Belastungsdyspnoe, Husten) findet sich bei den NSIP Patienten auch Müdigkeit und bei immerhin 50% eine Gewichtsabnahme. Bei einem geringen Prozentsatz findet sich zudem Fieber. Uhrglasnägel und

Trommelschlegelfinger kommen ebenfalls vor, sind aber insgesamt seltener als bei der IPF. Raucher sind nicht überproportional häufig von der Entwicklung einer NSIP betroffen. Ansonsten gleichen das Beschwerdebild, der klinische Untersuchungsbefund und auch der Lungenfunktionsbefund den für die IPF gemachten Angaben.

Die Heterogenität dieser Patientengruppe lässt sich in vielerlei Hinsicht verfolgen. In der BAL findet sich wahlweise eine neutrophile oder eine lymphozytäre Alveolitis (zu jeweils etwa 50%, [Tab. 8.21](#)). Radiologisch fallen bei NSIP-Patienten im HR-CT vor allem milchglasartige Trübungen als Hauptbefund auf, diese sind überwiegend symmetrisch und subpleural verteilt ([Abb. 8.45](#)). Irreguläre Linien und retikuläre Zeichnungsvermehrung finden sich in etwa der Hälfte aller Patienten, Traktionsbronchiektasen kommen dann ebenfalls vor ([Tab. 8.20](#)). Konsolidierungen sind nicht sehr typisch, können aber im späteren Verlauf durchaus auftreten.

In Abhängigkeit von der Präsenz fibrosierender Veränderungen können auch Honigwabennuster im HR-CT beobachtet werden. Das radiologische Bild ist dann entsprechend schwer von dem einer UIP zu trennen. Entsprechend kann dann selbst von erfahrenen Radiologen keine sichere Abgrenzung gegenüber der UIP (32% der Fälle), der EAA (20% der Fälle), der organisierenden Pneumonie (14%) und anderen Diagnosen (12%) vorgenommen werden.

Therapie

Bei NSIP-Patienten mit progredientem Verlauf sollte in Analogie zu den Empfehlungen bei der IPF ein Behandlungsversuch mit Steroiden zusammen mit Azathioprin oder Cyclophosphamid unternommen werden ([Tab. 8.22](#)). NSIP-Patienten mit lymphozytärer Alveolitis und prädominantem Milchglasmuster (cellular NSIP) sprechen auf eine solche Therapieform in der Regel gut an. Wie bei der IPF kann auch bei der NSIP im fortgeschrittenen Stadium eine sekundäre pulmonale Hypertonie beobachtet werden, deren medikamentöse Korrektur Gegenstand zukünftiger Studien sein sollte.

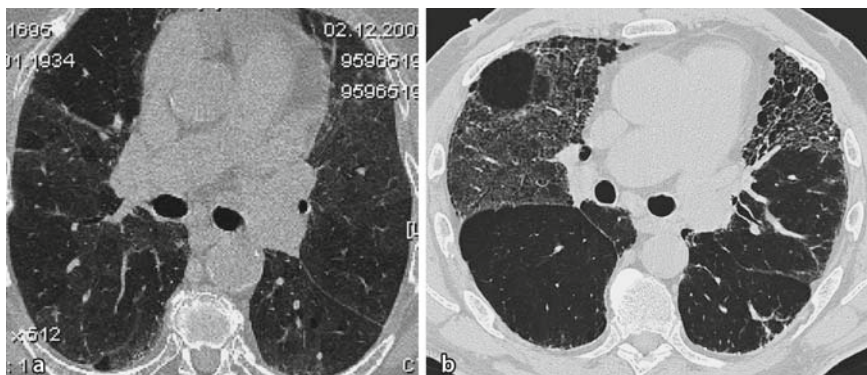


Abb. 8.45a,b. Typischer HR-CT-Befund bei NSIP. **a** Cellular NSIP. **b** Fibrotic NSIP. Beachte die irregulär verteilten Milchglasstrübungen und Linien und das inkonsistent auftretende »honeycombing«

Kryptogene organisierende Pneumonie

Definition und Diagnose

Der heute gültige Begriff kryptogene organisierende Pneumonie (»cryptogenic organizing pneumonitis«; COP) bezeichnet wie der im deutschsprachigen Raum noch immer gebräuchliche Begriff BOOP (»bronchiolitis obliterans organizing pneumonia«) ein und dasselbe Krankheitsbild, das histologisch durch eine organisierende Pneumonie mit intraluminaler organisierender Fibrose in den Ductes alveolares und den Alveolarräumen gekennzeichnet ist. In variablem Umfang findet sich auch eine Ausbildung bronchiolärer, intraluminaler Granulationsgewebepolypen (Bronchiolitis obliterans) wie auch eine interstitielle Entzündungsreaktion. Die Läsionen zeigen eine fleckförmige Verteilung mit offenbar gleichartigem zeitlichem Entwicklungsmuster.

Diese histopathologischen Veränderungen können bei einer Reihe pulmonaler oder extrapulmonaler Prozesse beobachtet werden oder eben idiopathisch auftreten. Zu den bekannten Erkrankungen, bei denen dieses histopathologische Muster auftritt, gehören organisierende bakterielle und nichtbakterielle Infektionen, die organisierende Aspirationspneumonie, Kollagenosen und Vaskulitiden, EAA, eosinophile Lungenerkrankungen, Z. n. Knochenmarkstransplantation, Medikamenteneinwirkung, Organisation nach Inhalation toxischer Agentien und chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Inzidenz

Genaue Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz sind derzeit nicht verfügbar. Die COP betrifft Männer wie Frauen gleichermaßen, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 55 Jahre und Nichtraucher sind etwa doppelt so oft betroffen wie Raucher.

Ätiologie

Die Ätiologie der COP ist derzeit nicht bekannt, es wird aber von einer fehlgeleiteten reparativen Antwort auf einen initial entzündlichen Triggermechanismus ausgegangen.

Symptome

Oft berichten die Patienten von einem respiratorischen Infekt, der dem aktuellen Beschwerdebild vorausging und der auch auf mehrmalige Gabe von verschiedenen Antibiotika nicht rückläufig war. Es fallen vegetative Begleitsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Myalgien auf. Laborchemisch lassen sich oft erhöhte Werte für die Blutsenkung, das CRP und die Neutrophilen beobachten. Auskultatorisch findet sich umschrieben oder eher ubiquitär Knisterrasseln. Lungenfunktionell steht eine restriktive Ventilationsstörung im Vordergrund, bei einer Minderheit der Patienten ergänzt durch eine obstruktive Ventilationsstörung. Es besteht eine variabel

ausgeprägte Gasaustauschstörung, mit einer entsprechend eingeschränkten CO-Diffusionsstörung und einer arteriellen Hypoxämie.

Der radiologische Hauptbefund bei COP ist die bilaterale oder unilaterale, überwiegend fleckförmige und teils auch wandernde alveoläre Konsolidierung, mit entsprechendem Nachweis eines positiven Bronchopneumogramms (■ Abb. 8.46a–c). Noduläre Veränderungen finden sich ebenfalls recht häufig, selten sind retikulonoduläre Veränderungen. Im HR-CT zeigt sich eine subpleurale oder peribronchioläre Verteilung in 50% aller Fälle. Klassischerweise kann das sogenannte »tree in bud«-Phänomen (Blütenbaum, »arbre en fleur«; ■ Abb. 8.46d) beobachtet werden. Das sind noduläre Verdichtung von zentrilobulären, sich aufzweigenden Strukturen, die einem Zweig mit Blüten ähneln. Milchglasartige Trübungen sind ebenfalls häufig.

Eine wesentliche Differenzialdiagnose stellt das Bronchialkarzinom dar. Die zelluläre Differenzierung der BAL ergibt oft das Bild einer CD8-dominanten Lymphozytose, oft auch mit erhöhten Zellzahlen für neutrophile und eosinophile Granulozyten. Die Alveolarmakrophagen sind oft schaumartig verändert.

Therapie

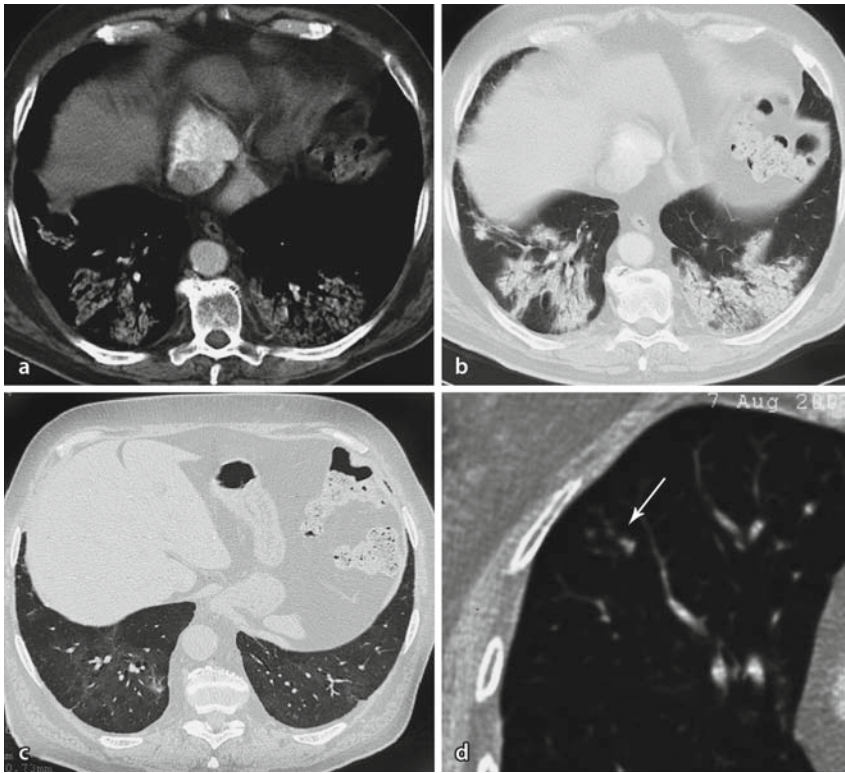
Therapie der Wahl sind Steroide, hierunter sollte in der Mehrzahl aller Fälle eine Restitutio ad integrum erzielt werden (■ Abb. 8.46a–c). In Anlehnung an das für die IPF angegebene Schema (■ Tab. 8.22), aber unter Berücksichtigung des bei der COP oft höheren Steroidbedarfs und einer bekanntermaßen hohen Rezidivrate bei zu schneller Deeskalation (je nach Publikation bis zu 50%), sollten initial 1,0–1,5 mg/kgKG Prednisonäquivalent (max. 100 mg/Tag) für 4–8 Wochen verabreicht werden. Bei Ansprechen kann die Dosis auf 0,5–1,0 mg/kgKG langsam über einen Zeitraum von 4–6 Wochen reduziert werden. Frühestens nach 3–6 Monaten sollte diese Erhaltungsdosis dann langsam weiter reduziert werden.

Bei primär fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber hohen Steroiddosen sollte eine steroidensparende Zusatzmedikation wie in ■ Tab. 8.22 (Cyclophosphamid oder Azathioprin) durchgeführt werden, optimalerweise in Verbindung mit 0,25 mg/kgKG Prednison.

Desquamative interstitielle Pneumonie und respiratorische Bronchiolitis-ILD

Definition/Diagnose

Mit dem Begriff der respiratorischen Bronchiolitis-ILD (RB-ILD) wird eine Form der IIP bezeichnet, die im deutschsprachigen Raum auch als Kondensat- oder Raucherpneumopathie bezeichnet wurde. Ursächlich liegt ihr ein in der Regel exzessiver Nikotinabusus mit Entwick-



■ **Abb. 8.46a–d.** COP mit Nachweis alveolärer Konsolidierungen und positivem Bronchopneumogramm. **a** Nachweis alveolärer Konsolidierungen bereits im Knochenfenster. **b** Selbes Bild wie **a** im Lungenfenster, beachte das positive Bronchopneumogramm. **c** Selber Patient wie in **a** und **b** nach 2-monatiger Steroidtherapie. **d** »Tree in bud«-Phänomen (»arbre en fleur«) bei Bronchiolitis obliterans

lung einer Bronchiolitis (»respiratory bronchiolitis«, RB) zugrunde.

Bei der reinen RB weisen die Patienten in der Regel lediglich einen Kollaps der kleinen Atemwege auf. Bei einigen Patienten kann die Erkrankung aber auch schwerwiegendere Formen annehmen. Dann zeigen sich intraluminal zahlreiche pigmentierte Makrophagen und milde bis moderate klinische Symptome (Dyspnoe, Hypoxämie). Wir sprechen dann von einer RB-ILD.

Die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP) wurde ursprünglich von Liebow als Ausdruck einer Abschilferung des Alveolarepithels interpretiert. Heute wissen wir, dass die bei dieser Form auftretende Akkumulation von Zellen in den distalen Atemwegen und den Alveolen wie bei der RB-ILD Makrophagen sind. Histologisch ähnelt das Bild der DIP der RB-ILD, allerdings ist das Verteilungsmuster deutlich homogener und zeigt auch nicht die bronchiolozentrische Verteilung. Es finden sich auch geringgradige peribronchiale Fibrosierungen und ausgedehnte Hyperplasien der alveolären Typ-II-Zellen. Die bronchiolozentrischen Läsionen sind meist mit einem zentrolobulären Emphysem kombiniert.

Mit großer Wahrscheinlichkeit repräsentiert daher die DIP das eine, die RB-ILD das andere Spektrum einer gemeinsamen Erkrankung, die sich lediglich durch die Akzentuierung verschiedener Kompartimente unterscheidet (ähnlich der Bronchiolitis obliterans und der organisierenden Pneumonie).

Inzidenz

Genauere Angaben zur Inzidenz liegen nicht vor. RB-ILD- und DIP-Patienten weisen einen langjährigen und anhaltenden Nikotinabusus auf und sind zwischen 40–50 Jahre alt.

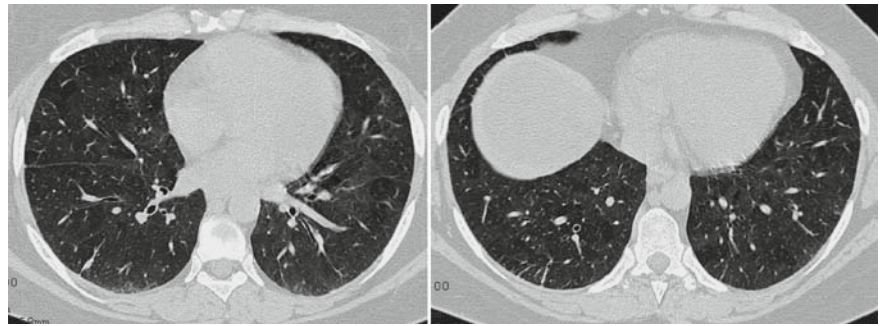
Ätiologie

Die Ätiologie ist nicht geklärt, obgleich es sich ohne Frage um einen direkt durch das Rauchen ausgelösten Prozess handeln dürfte.

Symptome

Die klinische Symptomatik besteht aus sich langsam entwickelnder Dyspnoe und Reizhusten, bei etwa der Hälfte der Patienten finden sich Trommelschlegelfinger. Lungenfunktionell imponieren eine restriktive Ventilationsstörung und eine Diffusionsstörung.

Im HR-CT lassen sich vor allem milchglasartige Trübungen beobachten, mit Betonung der Unterfelder und der Peripherie und teils fleckförmiger, teils homogener Verteilung (■ Abb. 8.47). Es fallen darüber hinaus zentrilobuläre Knötchen und Verdickungen der zentralen und peripheren Atemwege auf. Oft findet sich auch begleitend ein oberfeldbetontes zentrilobuläres Emphysem. Ebenfalls können fleckförmig verteilte Hypodensitäten beobachtet werden, die Ausdruck eines lokalen »air trappings« sind. Ein retikuläres Zeichnungsmuster ist zwar häufig, aber meist nur geringgradig ausgeprägt.



■ **Abb. 8.47.** RB-ILD bei exzessiver Nikotinanamnese

In der BAL lässt sich oft schon an der Lavageflüssigkeit selbst die gelb-bräunliche Verfärbung beobachten. Die in erhöhter Anzahl nachweisbaren Alveolarmakrophagen weisen gelbe, goldene, braune oder schwarze Pigmente auf. Eosinophile, Neutrophile und Lymphozyten können in leichtgradig vermehrtem Umfang vorhanden sein.

Therapie

Das klinische Beschwerdebild und die pulmonale Funktionsstörung bilden sich nach Nikotinkarenz in der Regel weitgehend zurück, obwohl zu dieser Fragestellung systematische Untersuchungen an größeren Kollektiven noch ausstehen. Unterstützend können auch Steroide verabreicht werden.

Akute interstitielle Pneumonie

Die akute interstitielle Pneumonie (AIP), erstmalig durch Hamman und Rich beschrieben, stellt eine sich rasch verschlechternde diffus parenchymatöse Lungenerkrankung dar, die auch heute noch zu mindestens 50% einen fatalen Verlauf nimmt. Histologisch findet sich bei diesen Patienten das Muster eines diffusen alveolären Schadens (DAD), der durch hyaline Membranen, ein alveoläres Ödem und eine ausgeprägte interstitielle und alveoläre Entzündungsreaktion gekennzeichnet ist. In der Regel ist die gesamte Lunge homogen befallen. Die Veränderungen sind nicht von denen des »acute respiratory distress syndrome« (ARDS) zu unterscheiden.

In der Organisationsphase finden sich reichlich Typ-II-Zellhyperplasien und eine lockere fibrotische Aufweitung der Alveolarsepten. Klinisch geht der Erkrankung eine vermeintlich virale Episode mit Myalgien, Arthralgien, Fieber und Unwohlsein voraus. Die respiratorische Insuffizienz entwickelt sich relativ rasch. Bei Erstkontakt findet sich bereits schon oft das Bild beidseitiger alveolärer Konsolidierungen. Eine Intubation mit Beatmung ist eher die Regel und für viele der Patienten treffen dann auch die ARDS-Kriterien zu. Eine Ausheilung ist möglich, genauso aber auch die Einmündung in das terminale Bild der Honigwabenlunge.

Lymphoide interstitielle Pneumonie

Die lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) wurde bereits 1969 von Liebow beschrieben. Über Jahre verblieb der Stellenwert aufgrund der fehlenden Abgrenzbarkeit gegenüber den pulmonalen Lymphomen (»mucosa-associated lymphoid tissue«; MALT) gering. Erst mit den neueren molekularbiologischen und immunhistochemischen Methoden gelingt die sichere Abgrenzung maligner von reaktiven Veränderungen.

Sicherlich ist die rein idiopathische LIP eine sehr seltene Erkrankung, öfters findet sie sich in Verbindung mit zugrunde liegenden Systemerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, dem Sjögren-Syndrom, der Periniposia, der chronisch aktiven Hepatitis, dem SLE, der primär biliären Zirrhose, der Myasthenia gravis, schweren Immundefektsyndromen (AIDS) und anderen.

Die Erkrankung betrifft häufiger Frauen in der fünften Lebensdekade und weist einen langsam progredienten Verlauf auf, mit trockenem Husten und Belastungsdyspnoe. Selten findet sich eine ausgedehnte fibrosierende Reaktion, wohl aber eine weitreichende, diffus verteilte Infiltration der Alveolarsepten mit Lymphozyten, Plasmazellen und Histiocyten, oft auch mit einer Hyperplasie des MALT. Eine Verteilung entlang der lymphatischen Wege (bronchovaskuläre Bündel, Pleura, Interlobularsepten) sollte allerdings an ein Lymphom denken lassen. Die Pneumozyten sind hyperplastisch und gelegentlich findet sich auch intraalveoläres Organisationsgewebe. Im HR-CT fallen vor allem Milchglastrübungen und ein retikuläres Zeichnungsmuster auf, gelegentlich auch perivaskuläre Zysten oder Wabenbildung.

8.5.3 Exogen-allergische Alveolitis

Definition

Die exogen-allergische Alveolitis (EAA) entwickelt sich auf dem Boden einer Sensibilisierung gegenüber inhalativ aufgenommenen organischen Stäuben und manifestiert sich initial als reine Alveolitis, später auch als manifeste Lungenfibrose.

Ätiologie

Bei der EAA kommt es zur Typ-III- bzw. Typ-IV-Sensibilisierung des Organismus gegenüber inhalativ aufgenommen organischen Verbindungen. Infolge der verzögert einsetzenden Immunreaktion entsteht zunächst eine Alveolitis, die bei Persistenz des triggernden Antigens in eine dann irreversible Fibrosierung der Lunge übergeht. Einen Überblick über die häufigsten Antigene und die entsprechende Form der EAA gibt [Tab. 8.23](#).

Inzidenz

Die EAA steht in Deutschland nach der Sarkoidose und den idiopathischen interstitiellen Pneumonien wahrscheinlich an dritter Stelle der Häufigkeit diffus parenchymatöser Lungenerkrankungen (ILD). Genaue epidemiologische Daten existieren derzeit nicht und dürften auch in Abhängigkeit vor allem der landwirtschaftlichen

Rahmenbedingungen stark schwanken. So wurden für die Farmerlunge Prävalenzraten zwischen 1,2 und 437/10.000 angegeben.

Symptome und Diagnose

Klassischerweise werden für die EAA in Abhängigkeit der Dauer und der Intensität der Exposition 3 verschiedene Stadien angegeben: das akute, das subakute und das chronische Stadium. [Tab. 8.24](#) gibt einen Überblick über die wegweisenden Befunde und Diagnosekriterien.

Akute EAA

Im akuten Stadium ist in der Regel ein örtlicher und zeitlicher Bezug zur Antigenexposition vorhanden. 6–8 h nach Exposition entwickelt sich hier ein akutes Krankheitsbild, mit Augentränen, Kopfschmerzen, Husten, Luftnot, Fieber, Myalgien. Bei der körperlichen Untersuchung können

Tab. 8.23. Wichtigste Formen der EAA und die zugrunde liegenden inhalativen Antigene

Antigen	Expositionsquelle	Form der EAA
Bakterielle Antigene		
Mikopolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris, T. sacchari, T. candidus	Feuchtes Heu, Siloanlagen, kontaminierte Klimaanlage u. Luftbefeuchter, Extraktionsrückstände des Zuckerrohrs (Bagasse)	Farmerlunge, Befeuchterlunge, Bagassose
Pilzantigene		
Aspergillus fumigatus, A. clavatus	Schimmelige Gerste	Malzarbeiterlunge
Tierische Antigene u. Proteine	Federnstaub, Vogelexkrement, Serumproteine	Taubenzüchterlunge, Vogelhalterlunge
Organische Chemikalien		
Di-Isocyanate	Polyurethanherstellung, Kleber, Lacke	Chemiearbeiterlunge

Tab. 8.24. Diagnostisch wegweisende Befunde und Diagnosekriterien bei der EAA

	Akut	Chronisch
Lungenfunktionsprüfung	Diffusion ↓, Hypoxämie (z. T. belastungsinduziert), ggf. Restriktion	Restriktion, Diffusion ↓, Hypoxämie
HR-CT	Milchglas, feinnoduläres Muster, »head cheese«-Zeichen	Retikuläres Muster, »honeycombing«, verdickte bronchovaskuläre Bündel
BAL	CD8-dominante, lymphozytäre Alveolitis	Lymphozytäre, ggf. auch neutrophile/eosinophile Alveolitis
Klinik	Zeitlicher bzw. räumlicher Bezug	Kein Bezug zur Exposition
Verlauf	Restitutio ad integrum möglich	Bestenfalls partielle Besserung

Diagnosekriterien der EAA (Arbeitsgemeinschaft EAA der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie)

1. Antigenexposition
2. Zeitlicher/räumlicher Bezug
3. Spezifische IgG-Antikörper im Serum
4. Sklerosiphonie
5. radiologische Kriterien der EAA
6. $PO_2 \downarrow$ (Ruhe/Belastung) oder DCO ↓

Sind alle 6 Kriterien erfüllt, liegt eine EAA vor.

Jedes der Kriterien 1–6 kann durch eines der folgenden ersetzt werden:

- lymphozytäre Alveolitis
- mit EAA zu vereinbarende Histologie
- positiver Karentest
- positiver inhalativer Expositions- oder Provokationstest

neben einer Tachypnoe auch feinblasige Rasselgeräusche auskultiert werden. Bei der lungenfunktionellen Untersuchung dominiert das Bild einer Diffusionsstörung, je nach Schwere des Erkrankungsschubs auch begleitet von einer restriktiven, selten von einer obstruktiven Ventilationsstörung. Spiroergometrisch imponiert der Abfall des kapillären PO_2 unter Belastung und die eingeschränkte Sauerstoffaufnahme.

Bildgebend fallen vor allem eine diffuse Milchglas­trübung und ein feinnoduläres Zeichnungsmuster auf (■ Abb. 8.48a). Diese Veränderungen können aber ausgesprochen diskret sein. Wegweisend ist auch der Nachweis des Presskopfzeichens (»head cheese«; ■ Abb. 8.48b), bei dem einzelne überblähte direkt neben milchglasgetrübten Abschnitten der Lunge ein presskopfähnliches Bild unterschiedlicher Dichtewerte des Parenchyms ergeben.

In der BAL sollte im Idealfall eine lymphozytäre, CD8-dominante Alveolitis erkennbar sein, in der transbronchialen Biopsie können ggf. die typischen, nicht verkäsenden Granulome und/oder monozytären Infiltrate und Riesenzellen mit peribronchiolärem Verteilungsmuster nachgewiesen werden. Diese histopathologischen Merkmale sind aber selbst in VATS-Proben kein obligates histologisches Merkmal.

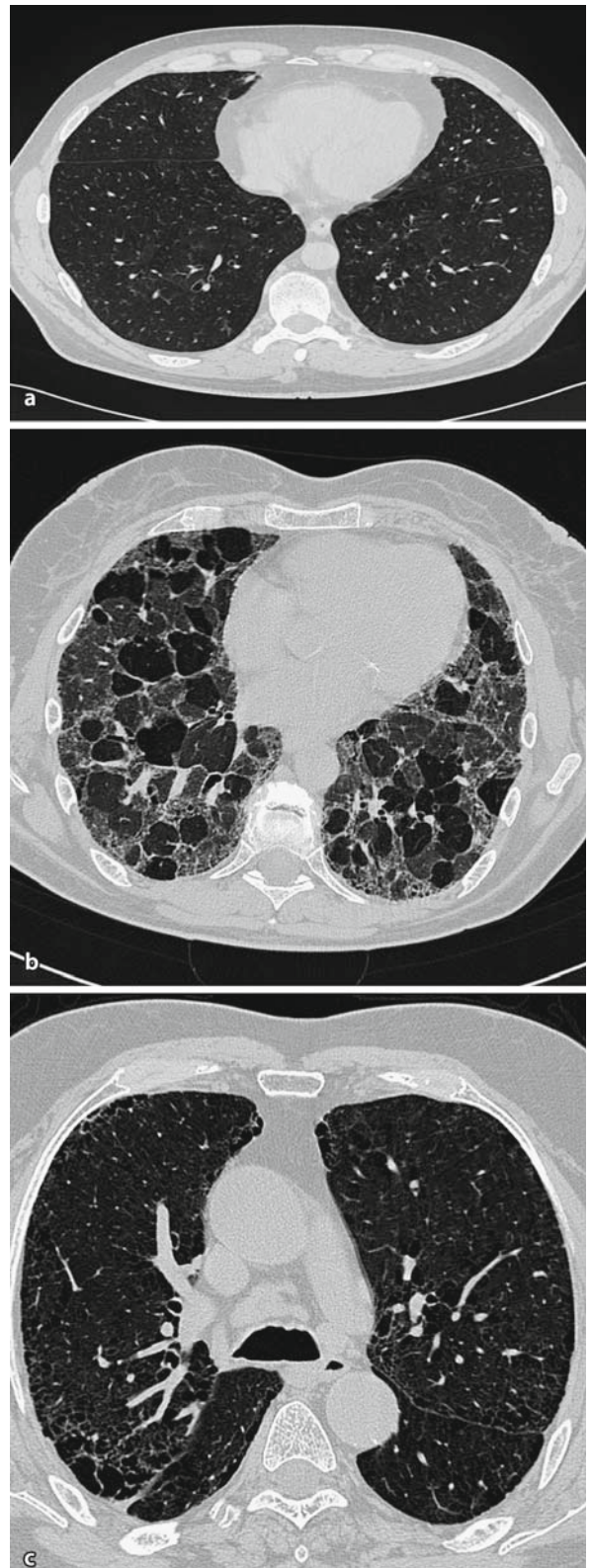
Serologisch können antigenspezifische IgG in pathologischen Titerstufen nachweisbar sein. Die Wertigkeit dieser Befunde ist insgesamt kritisch zu sehen, da diese »präzipitierenden Antikörper« entweder komplett fehlen können (seronegative EAA), aber auch in einem beachtlichen Anteil chronisch exponierter, aber nicht pulmonal erkrankter Personen nachweisbar sind (z. B. bis zu 30% aller Taubenzüchter).

Subakute EAA

Bei der subakuten Form der EAA liegen repetitive inhalative Expositionen gegenüber den verantwortlichen Antigenen vor. Die Patienten berichten in der Regel über ein sich langsam entwickelndes Beschwerdebild mit Husten, Dyspnoe, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Im Prinzip können dieselben klinischen Befunde wie bei der akuten Form erhoben werden, der zeitliche und räumliche Bezug kann aber auch bereits schwer nachzuvollziehen sein. Histologisch sind in diesem Stadium gehäuft nicht verkäsende Granulome zu beobachten, verbunden mit unterschiedlich stark ausgeprägter interstitieller Fibrosierung.

Chronische EAA

Bei der chronischen EAA ist in der Regel ein Bezug zur inhalativen Antigenexposition nicht mehr herstellbar. Die Patienten berichten fast ausnahmslos über ein sich langsam weiter zuspitzendes Krankheitsbild. Aufgrund der in der Regel bereits vorangeschrittenen Umbauprozesse ist in diesem Stadium auch keine Restitutio ad integrum



■ Abb. 8.48a–c. EAA. a Feinnoduläres Zeichnungsmuster mit diskretem Milchglas bei akuter EAA. b Typisches Presskopfzeichen (»head cheese«). c »Honeycombing« und subpleurales retikuläres Muster bei chronischer EAA

bei sicherer Antigenkarenz möglich. Lungenfunktionell ist jetzt in der Regel eine restriktive, manchmal auch kombinierte Ventilationsstörung zu verzeichnen, gepaart mit dem Nachweis einer Diffusionsstörung und einer arteriellen Hypoxämie. Bildgebend dominieren jetzt die Zeichen der Fibrosierung mit verdickten bronchosvaskulären Bündeln, retikulärem Muster und »honeycombing« (Abb. 8.48c u. Tab. 8.24).

Die Diagnose einer EAA kann bei klassischer Anamnese mit zeitlichem und räumlichem Bezug zur Antigenexposition, im Fall des Nachweises einer Sensibilisierung gegen ein Antigen, dessen immunogenes Potenzial bereits bekannt ist, und bei klassischen Befunden bezüglich BAL, Bildgebung und Histologie (Nachweis nicht verkäsender Granulome) relativ leicht gestellt werden. Die Diagnosekriterien der Arbeitsgruppe EAA sind in Tab. 8.24 dargestellt und spiegeln die Bedeutung einzelner Kriterien wider.

Schwierigkeiten bereitet die Diagnose leider in den Fällen, in denen der zeitliche oder räumliche Bezug verloren gegangen ist, bereits eine »end stage«-Lungenfibrose zur Darstellung kommt oder noch nicht einmal ein früherer oder aktueller Kontakt mit EAA-auslösenden inhalativen Antigenen eruiert werden kann. In Fällen, in denen ein Bezug nicht einwandfrei herstellbar ist, aber ein inhalativer Kontakt zu potenziell immunogen wirkenden Antigenen bekannt ist, kann versucht werden, im Rahmen eines Karenztests oder eines Provokationstests den Kausalzusammenhang herzustellen.

Wesentliche Nachteile einer inhalativen Provokation sind neben möglicherweise schweren Nebenwirkungen (lebensbedrohliche respiratorische Insuffizienz während der Provokation) vor allem die fehlende Standardisierung. Durchgeführt werden kann die inhalative Provokation im Sinne einer »Reexposition« gegenüber der Umgebung, in der das vermutete Antigen auftritt (z. B. erneuter Kontakt nach Urlaub im Rahmen eines Karenztests), oder im Krankenhaus unter inhalativer Verabreichung von Staubgemischen oder definierten organischen Antigenen. Hauttests haben keine praktische Bedeutung.

Im Fall einer positiven Provokation ist die korrekte Abgrenzung vor allem gegenüber der zellulären NSIP gut möglich. Typischerweise ist bei Exposition mit dem verursachenden organischen Antigen 4–8 h später ein Abfall von FVC, FEV₁, Sättigung und kapillärem PO₂ zeitgleich zur Entwicklung von Fieber und eines Leukozyten- und CRP-Anstiegs zu beobachten.

Entsprechend einer Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie muss ein inhalativer Provokationstest dann als positiv beurteilt werden, wenn sowohl eine systemische Reaktion als auch eine pulmonale Reaktion auftreten.

Als systemische Reaktion gelten: Allgemeinsymptome wie Schüttelfrost, Gliederschmerzen oder Frösteln, Anstieg

der Temperatur um mehr als 1°C, Anstieg der Leukozyten um mehr als 2500/mm³ (2 von 3 Kriterien müssen erfüllt sein). Als pulmonale Reaktion gelten: pulmonale Symptome wie Husten, Atemnot oder Knisterrasseln, Abfall arterieller PO₂ um mehr als 7 mmHG oder DCO um mehr als 15%, Abfall FVC oder TLC um mehr als 20% vom Ausgangswert (2 von 3 Kriterien müssen erfüllt sein).

Differenzialdiagnostik

Liegt ein eindeutiger räumlicher oder zeitlicher Bezug vor, stellt das »organic dust«-Syndrom (Abschn. 4.2.4) eine wichtige Differenzialdiagnose zur EAA dar, da ähnliche pulmonale Beschwerden und Allgemeinsymptome auch durch eine inhalative Aufnahme z. B. von Endotoxin ausgelöst werden können. Fehlt ein räumlicher oder zeitlicher Bezug, wie es bei mindestens der Hälfte aller Patienten mit EAA zu erwarten ist, und ist ein Provokationstest nicht durchführbar oder negativ, stellt die bereits oben beschriebene NSIP eine wesentliche, aber oft schwierige Differenzialdiagnose dar.

Die Abgrenzung zwischen EAA und (idiopathischer) NSIP ist unter anderem deshalb so wichtig, weil die sichere Identifizierung des auslösenden Antigens und die nachfolgende strenge Expositionsprophylaxe die einzige wirksame therapeutische Maßnahme bei der EAA ist und im Frühstadium im optimalen Fall zu einer kompletten Resitutio ad integrum führt. Diesbezüglich ist zunächst eine evtl. vorliegende Häufung von Lungenfibrosen bei räumlich getrennt lebenden Familienmitgliedern eher als ein Hinweis auf das Vorliegen einer NSIP denn einer EAA zu werten (Tab. 8.25).

Angesichts des möglicherweise sehr ähnlichen Beschwerdebilds erscheint eine ausführliche Anamnese insbesondere hinsichtlich Wohnumfeld, Freizeitbeschäftigungen und Arbeitsplatz absolut notwendig, um mögliche auslösende inhalative Allergene anamnestisch zu identifizieren und durch gezielte Fragen einzugrenzen.

Lungenfunktionell kann bei der EAA zusätzlich eine obstruktive Ventilationsstörung, insbesondere der kleinen Atemwege, als Zeichen einer Bronchiolitis auftreten.

Bildgebend sind viele HR-CT-Befunde bei beiden Erkrankungen anzutreffen (z. B. Milchglastrübungen, retikuläres Muster, »honeycombing«, Traktionsbronchiektasien). Dennoch lassen sich ein paar Kriterien festhalten, die zur Differenzierung herangezogen werden dürfen: Sowohl bei der akuten als auch der chronischen Form der EAA können neben den unspezifischen Milchglastrübungen auch noduläre Veränderungen beobachtet werden, die in der Akutphase oft unscharf begrenzt und in der chronischen Phase als zentrilobuläre Knötchen mit einem Durchmesser von 2–4 mm imponieren. Weiterhin kann in der Akutphase der EAA auch »air trapping« bzw. das oben erwähnte »head cheese«-Zeichen auftreten.

■ Tab. 8.25. Kriterien zur Abgrenzung einer EAA gegen NSIP

Kriterium	Eher NSIP	Eher EAA
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> – Familiäre Häufung – Kein räumlicher oder zeitlicher Bezug 	<ul style="list-style-type: none"> – Zeitlicher und räumlicher Bezug des Beschwerdebilds zum Allergenkontakt
Klinik		<ul style="list-style-type: none"> – Positiver inhalativer Provokationstest
HR-CT	<ul style="list-style-type: none"> – Basale/subpleurale Verteilung – Irreguläre Linien 	<ul style="list-style-type: none"> – Noduläres Zeichnungsmuster – Bronchiolozentrisches Ausbreitungsmuster – Verdickung der bronchovaskulären Bündel – »Air trapping«-/»head cheese«-Zeichen bei akuten Formen – Aussparung der kostophrenischen Winkel
BAL	<ul style="list-style-type: none"> – Ausgeprägte dominante Eosinophilie 	<ul style="list-style-type: none"> – Ausgeprägte CD8-dominante Lymphozytose
Biopsie (VATS/TBB)	<ul style="list-style-type: none"> – Homogen (zeitlich/räumlich) 	<ul style="list-style-type: none"> – Bevorzugt peribronchial – Nicht verkäsende Granulome – Riesenzellen – Begleitendes BOOP- oder OP-Muster

Außerdem spricht eine Verdickung der bronchovaskulären Bündel wie auch das allgemein bronchiolozentrische Ausbreitungsmuster eher für das Vorliegen einer EAA. Umgekehrt ist die subpleurale, basale betonte Verteilung der Veränderungen und der Nachweis irregulärer Linien eher bei der NSIP anzutreffen.

Bei der Untersuchung der Differenzialzellbilds der BAL, das bei der EAA regelhaft, bei der NSIP etwa in der Hälfte aller Fälle eine lymphozytäre Alveolitis aufweist, kann eine Dominanz von T-Suppressorzellen (CD4:CD8<1) als Hinweis auf eine EAA gewertet werden. Schließlich kann auch eine transbronchiale oder chirurgische Lungenbiopsie weitere Aufschlüsse geben und zur Abgrenzung der EAA von anderen Formen interstitieller Lungenerkrankungen beitragen. Charakteristisch für die akute Form der EAA ist die Trias aus

- zellreichem, peribronchiolär betontem, interstitiellem Infiltrat, bestehend überwiegend aus Lymphozyten, aktivierten Makrophagen und Epitheloidzellen,
- nicht verkäsende epitheloidzellige Granulome sowie Riesenzellen vom Langerhans-Typ und
- Arealen mit einem Bronchiolitis-obliterans-Muster.

Gerade die nicht verkäsenden epitheloidzelligen Granulome und Riesenzellen vom Langerhans-Typ gelten als recht typisch für die EAA und werden in der Regel bei NSIP nicht gefunden. Allerdings finden sich diese Granulome auch nur bei 20–60% aller EAA-Patienten. Insbesondere bei chronischen Verlaufsformen finden sich nur selten Granulome. In der chronischen Phase zeigt sich ein zellärmeres Bild und Zeichen der interstitiellen Fibrose, die, ähnlich wie bei der NSIP, in der Regel nicht die für die UIP typische Heterogenität hinsichtlich der Verteilung und des Alters der Läsionen aufweist.

Fibroblastennester fehlen in der Regel, ein wabiger Umbau der Lungenarchitektur kann auftreten. Letztlich

kann ein histopathologisches NSIP-Muster das einzige histologische Merkmal einer exogen-allergischen Alveolitis sein, sodass letztlich in einigen Fällen selbst unter zur Hilfenahme einer histologischen Untersuchung eine sichere Abgrenzung von EAA und NSIP nicht möglich ist.

Therapie

Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei Patienten mit EAA besteht zunächst in der strikten Antigenkarenz. Bei Patienten mit akuter oder subakuter EAA mit noch nicht nachweisbaren fibrosierenden Veränderungen sollte diese Maßnahme allein zu einer Restitutio ad integrum und zu einer vollständigen Rückbildung des Beschwerdebilds führen.

Beruhet die EAA auf privaten Aktivitäten (z. B. Vogelzüchterlunge), sollte auf eine vollständige Abschaffung der Tiere und eine gewissenhafte Sanierung des häuslichen Umfelds gedrängt werden.

Ist die EAA beruflich ausgelöst, bedeutet dies neben der obligaten »Ärztlichen Anzeige bei Verdacht auf eine Berufserkrankung« (BK Nummer 4201) an den jeweiligen Landesgewerbearzt im Zweifelsfall die Umschulung oder Berentung des Patienten. Dies vor allem dann, wenn selbst unter Anwendung technischer Hilfsmittel (z. B. »air stream«-Helm zur Filterung der Atemluft, angewendet z. B. bei Landwirten mit Farmerlunge) keine dauerhafte und weitgehende Elimination des inhalierbaren Antigens zu erzielen ist und das Beschwerdebild bzw. die objektivierbaren lungenfunktionellen und bildgebenden Befunde nach Einleitung solcher antigenreduzierenden Maßnahmen sich nicht bessern oder sich gar verschlimmern.

Der Stellenwert systemisch verabreichter Kortikosteroide ist derzeit noch ungeklärt. Einigen Studien zufolge bewirkt eine solche Therapie in Verbindung mit der zeitgleich eingeleiteten Allergenkarenz bei Patienten

mit Farmerlunge einen beschleunigten Rückgang des Beschwerdebilds, ohne die Langzeitprognose signifikant zu beeinflussen. Daher erscheint die kurzfristige Gabe von 0,5–1 mg/kgKG Prednison-Äquivalent für 2 Wochen, mit nachfolgendem Ausschleichen über 4 Wochen, bei Patienten mit schwerer EAA gerechtfertigt. Über den potenziellen Nutzen inhalativ verabreichter Steroide im Gefolge einer solchen systemischen Steroidtherapie zur Prävention eines Rückfalls liegen derzeit keine Erkenntnisse vor.

8.5.4 Diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen infolge ärztlicher Maßnahmen

Einige ärztliche Maßnahmen sind mit einer deutlich erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Lungenfibrose verbunden, die wichtigsten sind in [Abb. 8.42](#) dargestellt. Auf einige dieser iatrogen ausgelösten DPLD wird im nachfolgenden eingegangen. Für eine ausführliche Auflistung aller Medikamente, die potenziell eine DPLD auslösen können, siehe im Internet unter www.pneumotox.com.

Strahlenfibrose

Definition der bestrahlungsinduzierten Lungenfibrose

Die Auslösung einer Lungenfibrose ist eine bekannte Nebenwirkung einer vorausgehenden Bestrahlung des Brustkorbs. Obwohl die Häufigkeit dieser Nebenwirkung aufgrund der immer weiter verbesserten Bestrahlungstechnik rückläufig ist, stellt sie noch immer ein klinisch relevantes Problem dar und begrenzt die Dosis therapeutischer Strahlen, der der Thorax bzw. das Lungengewebe ausgesetzt werden kann.

Ätiologie

Ionisierende Strahlen üben durch direkte Schädigung von Peptiden, Lipiden und DNA und durch Induktion von reaktiven Sauerstoffspezies einen direkt zytotoxischen Einfluss aus. Besonders das alveoläre Epithel reagiert auf ionisierende Strahlung mit einer überschießenden Apoptoseneigung, die in Verbindung mit der überschießenden Wachstumsfaktorantwort, hier vor allem TGF- β und PDGF, letztlich die Entwicklung der Fibrose triggert.

In der zeitlichen Abfolge ist zunächst eine unmittelbare Ödembildung, gefolgt von einer Latenzphase, zu beobachten. Etwa 3–12 Wochen post Radiatio entwickelt sich die strahleninduzierte Pneumonitis, die von einer Desquamation von epithelialen und endothelialen Zellen begleitet ist und zu einer in-situ-Thrombosierung im pulmonalen Gefäßbett wie auch zu einer Bildung intraalveolärer Thromben (hyaline Membranen) und einem Plas-

maproteinleakage führt. In ausgeprägten Fällen kann sich hier ein dramatisches, ARDS-ähnliches Bild entwickeln.

Konsekutiv kann es zu einer Auflösung dieser Konsolidierungen kommen, es ist aber auch ein Übergang in die nachfolgende Phase der strahleninduzierten Lungenfibrose zu beobachten. Diese entwickelt sich in der Regel etwa 6–12 Monate nach Radiatio und ist durch eine starke Proliferation von Fibroblasten und Myofibroblasten und eine deutlich gesteigerte Kollagendeposition gekennzeichnet. Das Ausmaß der strahleninduzierten Lungenfibrose ist nach 2 Jahren in der Regel stabil.

Von dieser Entwicklung abzugrenzen sind einerseits ein COP-ähnliches Krankheitsbild, vor allem mit Ausbildung intrakanalikulärer Mesenchymknospen, wandernden Infiltraten außerhalb des Bestrahlungsfelds und guter Ansprache auf Steroide sowie auch ein der EAA-ähnliches Krankheitsbild mit Nachweis einer beidseitigen lymphozytären Alveolitis.

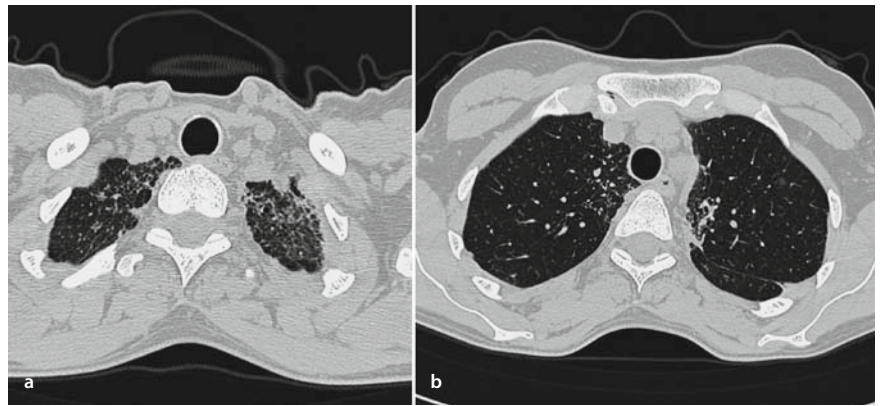
Inzidenz

Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer strahleninduzierten Lungenschädigung ist vom Volumen der mitbestrahlten Lungenpartien und der Ausdehnung des Bestrahlungsfelds, von der verabreichten Strahlendosis, der Strahlenquelle, der Anzahl der Einzeldosen, aber auch von der begleitenden Verabreichung von Chemotherapeutika und Steroiden, von vorbestehenden Lungenerkrankungen und einer gewissen individuellen Prädisposition abhängig.

Bei Patienten mit Bestrahlungen aufgrund eines Mammakarzinoms sind bei bis zu 10% aller Fälle mit einer klinisch manifesten Pneumonitis zu rechnen, während radiologische Veränderungen bei bis zu 40% aller Behandlungsfälle beobachtet werden können. Bei Patienten mit Bronchialkarzinom wird in bis zu 15% aller Fälle eine klinisch manifeste Pneumonitis und in bis zu 66% aller Fälle radiologische Veränderungen beobachtet. Bei Bestrahlungen des Mediastinums ist kaum mit der Entwicklung einer klinisch manifesten Pneumonitis zu rechnen, obgleich sehr oft radiologische Veränderungen zu beobachten sind. Insgesamt ist seltener mit einer Entwicklung einer strahleninduzierten Lungenfibrose als mit einer strahleninduzierten Pneumonitis zu rechnen.

Als Schätzwert für das Risiko der Entwicklung einer strahleninduzierten Lungenschädigung kann das prozentuale Lungenvolumen, das eine Strahlendosis von mehr als 20 Gy erhält (V20), herangezogen werden. Beträgt dieser Anteil weniger als 22% des gesamten Lungenvolumens, ist in der Regel keine Pneumonitis zu beobachten. Beträgt der V20-Anteil 22–31%, ist bei 8% aller Patienten mit der Entwicklung einer Pneumonitis zu rechnen. Bei einem V20-Anteil von mehr als 35% ist bereits mit fatalen Fällen zu rechnen. Dieser Wert sollte daher nicht überschritten werden.

■ **Abb. 8.49a,b.** Strahleninduzierte Lungenfibrose bei Z. n. Mantelfeldbestrahlung 30,6Gy bei M. Hodgkin vor 11 Jahren. Schnitt kurz unterhalb der Lungenspitze (a) und weiter kaudal überhalb der Bifurkation (b). Beachte die Beschränkung fibrosierender Veränderungen auf das ehemalige Strahlenfeld



Symptome und Diagnose

Klinisch imponiert ein langsam einsetzender, trockener Reizhusten, eine Belastungsdyspnoe, und ggf. auch Fieber, Gewichtsverlust oder ein pleuraler Reibeschmerz. Bei der Untersuchung sind Pleurareiben oder Rasselgeräusche zu hören, ggf. tritt eine Dämpfung des Klopfschalls infolge eines Pleuraergusses auf. Im Stadium der Pneumonitis ist die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber infektiösen Prozessen der Lunge nicht einfach, hier können bakteriologische und serologische Verfahren wie auch das Ergebnis einer bronchoalveolären Lavage (i. d. R. CD4-dominante lymphozytäre Alveolitis) hilfreich bei der Abgrenzung sein.

Im HR-CT finden sich bei der strahleninduzierten Pneumonitis in der Regel ein homogenes Milchglasmuster im Bestrahlungsfeld sowie nicht homogene, fleckförmige Konsolidierungen, die meistens innerhalb, ggf. aber auch außerhalb des Bestrahlungsfelds auftreten können (■ Abb. 8.49). Im Fall wandernder Konsolidierungen ist hier an eine strahleninduzierte COP zu denken. Im Fall eines Übergangs in eine strahleninduzierte Lungenfibrose zeigen sich innerhalb des Bestrahlungsfelds Pleuraverdickungen, Milchglastrübungen, ein progressiver Volumenverlust, ein retikuläres Zeichnungsmuster mit »honeycombing« und Traktionsbronchiektasien.

Therapie und Prognose

Nach wie vor existieren keine größeren kontrollierten Studien, die die Effektivität eines bestimmten Therapieansatzes bei der strahleninduzierten Lungenschädigung nahe legen. Zur Behandlung der strahleninduzierten Pneumonitis werde Kortikosteroide (1 mg/kgKG Prednisonäquivalent initial, Deeskalation über 12–16 Wochen) regelmäßig eingesetzt.

Bezüglich der Prävention von strahleninduzierten Lungenschäden werden derzeit ebenfalls inhalative Steroide, Pentoxifyllin und der Radioprotektor Amifostin diskutiert. Allerdings ist diesbezüglich der Evidenzgrad relativ niedrig oder es existieren nicht konsistente Daten

auf Ib-Level, sodass ein allgemeiner Einsatz dieser Substanzen nicht ohne Weiteres empfohlen werden kann. Während die strahleninduzierte Pneumonitis noch ohne größere Folgeschäden ausheilen kann, ist im Fall einer strahleninduzierten Lungenfibrose keine substantielle Besserung des Befunds zu erwarten.

DPLD infolge Chemotherapeutika und Immunsuppressiva

Als wesentliche Vertreter sollen hier die durch Methotrexat und Bleomycin induzierten Lungenfibrosen Erwähnung finden (■ Tab. 8.26).

Bleomycin-induzierte Lungenfibrose

Das Chemotherapeutikum Bleomycin ist formal der Gruppe der Antibiotika zugehörig und wird auch heute noch erfolgreich zur Behandlung von Keimbahntumoren, Hodgkin- und anderen Lymphomen eingesetzt. Leider führt die Behandlung mit Bleomycin häufig zur Entwicklung einer Pneumonitis, gefolgt von der Ausbildung einer manifesten Lungenfibrose.

Ätiologie. Bleomycin bindet an DNA und führt über Wechselwirkung mit Eisenmolekülen zur Reduktion molekularer Sauerstoffs und somit zur Generierung reaktiver Sauerstoffspezies. Hierdurch werden Wasserstoffatome der C3- oder C4-Kohlenhydrate der Desoxyribose entzogen und eine Spaltung der C3-C4-Verbindung erzwungen. Diese Induktion eines Bruchs des DNA-Stranges liegt der chemotherapeutischen Wirksamkeit zugrunde. Bleomycin wird über die ubiquitär vorkommende, aber pulmonal konstitutiv nur sehr schwach exprimierte Bleomycin-Hydrolase, einer zytosolischen Aminopeptidase, verstoffwechselt. Dies mag die Häufigkeit pulmonaler Nebenwirkungen erklären. Wesentliche Grundlage der pulmonalen Nebenwirkungen sind ebenfalls die Generierung von Sauerstoffradikalen und die Entwicklung eines DNA-Schadens, der vor allem das pulmonale Epithel trifft

Tab. 8.26. Überblick über die wichtigsten medikamenteninduzierten DPLD

	Bleomycin	Methotrexat	Amiodaron	Nitrofurantoin
Pulmonale Nebenwirkungen in % aller behandelten Patienten	~10	2–8	5–8	~1
Zeitspanne bis Symptome auftreten	Subakut bis 6 Monate	Subakut	Mehrere Wochen	Subakut bis mehrere Wochen
Grundlage der Nebenwirkungen	Sauerstoffradikale, DNA-Schaden, Inflammation, Hypersensitivität	Hypersensitivität, organisierende Pneumonie	Gestörte epitheliale Transportprozesse, Sauerstoffradikale	Sauerstoffradikale
BAL-Befund	Teils granulozytär, teils lymphozytär, teils gemischt	CD4 ⁺ lymphozytäre Alveolitis	Schaumzellen (PAS+AM)	Unspezifisch, teils eosinophile, teils neutrophile, teils lymphozytäre Alveolitis
Therapie	Absetzen; 1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent	Absetzen, abwarten; 1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent	Absetzen; schwere Fälle: 1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent	Absetzen; schwere Fälle: 1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent

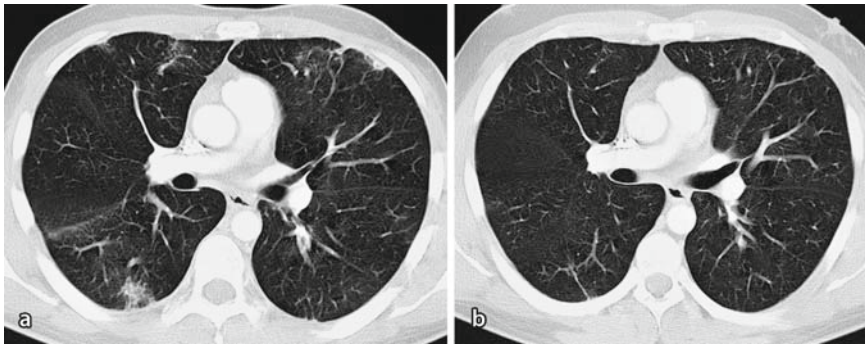


Abb. 8.50a,b. Bleomycin-induzierte Lungenfibrose nach 3 Zyklen PEB-Chemotherapie bei Seminom (PEP=Cisplatin [P], Etoposid [E], Bleomycin [B]). a Zu Beginn der Therapie. b 9 Monate später. Beachte die deutliche Rückbildung der Infiltrationen im weiteren zeitlichen Verlauf

und konsekutiv zunächst zu einer akuten inflammatorischen Antwort führt. Diese inflammatorische Antwort ist durch die nachhaltige Aktivierung verschiedenster zellulärer und humoraler Effektorsysteme gekennzeichnet und scheint in wesentlichem Umfang die sich nachfolgend entwickelnde Lungenfibrose zu induzieren.

Abgesehen von dieser häufigen, direkt toxischen Wirkung von Bleomycin sind auch Fälle einer Hypersensitivitätspneumonitis auf Bleomycin beschrieben, die in der Regel sehr rasch nach Exposition auftreten.

Inzidenz. Bis zu 10% aller mit Bleomycin behandelten Patienten entwickeln eine Bleomycin-induzierte Lungenschädigung und bei bis zu etwa 3–4% aller behandelten Patienten ist ein fataler Ausgang beobachtet worden. Das Risiko der Entwicklung einer solchen Nebenwirkung scheint naturgemäß von der verabreichten Dosis (v. a. >450 mg/m²) abzuhängen. Gleichmaßen hat auch eine Sauerstofftherapie mit höheren O₂-Konzentrationen, eine vorbestehende Niereninsuffizienz und die gleichzeitige Bestrahlung Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Bleomycin-induzierten Lungenfibrose.

Symptome und Diagnose. Die Patienten berichten in der Regel über ein unspezifisches Beschwerdebild mit Belastungsdyspnoe, trockenem Reizhusten, ggf. Fieber und thorakale Schmerzereignisse, die in der Regel 4–24 Wochen, ggf. aber auch subakut oder auch noch 6 Monate nach der Verabreichung von Bleomycin auftreten. Bildgebend zeigt sich ein buntes Bild mit einem beidseitigen, retikulären oder feinnodulären Zeichnungsmuster, ggf. auch »honeycomb«-Zysten oder mit alveolären Konsolidierungen (~10% aller Fälle; Abb. 8.50). Selten können Patienten auch im Rahmen eines Pneumothorax vorstellig werden. Lungenfunktionell findet sich eine restriktive Ventilationsstörung, gepaart mit Anzeichen einer Hypoxämie unter Belastung oder in Ruhe und einer Diffusionsstörung. Bei der differenzialdiagnostischen Abwägung sind pulmonale Infektionen, pulmonale Metastasen und eine Strahlenfibrose von Bedeutung und eine weitere invasive Abklärung mittels Bronchoskopie kann vor allem hinsichtlich der Klärung einer pulmonalen Infektion sinnvoll sein.

Therapie und Prognose. Abgesehen vom sofortigen Absetzen von Bleomycin werden Steroide mit wechselhaf-

tem Erfolg und ohne wirkliche Grundlage durch klinische Studien eingesetzt. Offenbar ist die Wirksamkeit von Steroiden vor allem dann ausgeprägt, wenn die inflammatorische Komponente im Vordergrund steht. In Übereinstimmung mit den weiter oben gemachten Angaben erscheint eine Initialdosis von etwa 1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent sinnvoll, mit einer Deeskalation über einen Zeitraum von mehreren Monaten.

Methotrexat-induzierte Lungenfibrose

Methotrexat (MTX) ist ein kompetitiver Inhibitor der Dihydrofolat Reduktase und verhindert hierüber die Entstehung von Tetrahydrofolat. Die aus der hierdurch beeinträchtigten DNA-Synthese resultierende antiproliferative, antiinflammatorische bzw. immunmodulierende Wirkung liegt der häufigen Verwendung dieses Medikaments bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis und anderen chronischen inflammatorischen Krankheitsbildern zugrunde. MTX kann schwerwiegende Nebenwirkungen in der Haut, der Leber und schließlich der Lunge auslösen, letztere vorzugsweise akut unter dem Bild einer akuten Pneumonitis oder – verzögert – mit dem Bild einer Lungenfibrose.

Ätiologie. Es erscheint derzeit unwahrscheinlich, dass die Beeinflussung des Folatstoffwechsels durch MTX auch Grundlage der pulmonalen Nebenwirkungen ist. Pulmonale Nebenwirkungen treten auch bei niedrigen MTX-Dosen und unabhängig vom Ausmaß der Folatspiegel auf. Hierzu passend scheint die akute (Hypersensitivitäts-)Pneumonitis die häufigste Manifestationsform der MTX-induzierten, pulmonalen Nebenwirkungen zu sein. Weiterhin können unter MTX organisierende Pneumonien (COP bzw. BOOP), eine manifeste Lungenfibrose und Bronchitiden mit Atemwegshyperreagibilität auftreten. Aufgrund der immunsupprimierenden Wirkungen gehört zum Nebenwirkungsprofil von MTX auch die Begünstigung opportunistischer bronchopulmonaler Infekte (Pneumocystispneumonie, Zytomegalieviren, Varizella zoster, Nokardien, Mykobakterien, Pilze). Gegenwärtig bleibt unklar, ob MTX karzinogen wirkt.

Inzidenz. Die Häufigkeit pulmonaler Nebenwirkungen wird mit 2–8% aller behandelten Patienten angesetzt, in manchen Studien sogar deutlich höher (bis 30%).

Symptome und Diagnose. Die meisten Patienten entwickeln MTX-induzierte pulmonale Nebenwirkungen innerhalb des ersten Jahres, mit einer nicht unerheblichen Schwankung. Im Fall einer akuten Pneumonitis fallen klinisch unspezifische Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerz und ein allgemeines Krankheitsgefühl auf. Mit zunehmender Chronifizierung und Fibrosierung treten dann Luftnot und Husten in den Vordergrund. Pleuraergüsse können auftreten. Eine

Bluteosinophilie ist bei bis zu 50% der Patienten zu verzeichnen. Lungenfunktionell ergibt sich auch hier das Bild einer restriktiven, gelegentlich auch obstruktiven Ventilationsstörung, einer Diffusionsstörung und einer Hypoxämie unter Belastung oder später in Ruhe. Bei der Bronchoskopie mit BAL und transbronchialer Biopsie zeigt sich in Übereinstimmung mit den oben gemachten Angaben oft das Bild einer CD4⁺-lymphozytären Alveolitis. Auch histologisch lassen sich dann oft kleinere Granulome mit eosinophiler Infiltration nachweisen, echte fibrosierende Veränderungen sind relativ selten (~10%). Die wichtige differenzialdiagnostische Abwägung zwischen Lungenfibrose infolge von rheumatoider Arthritis als Grunderkrankung oder der Behandlung mit MTX sollte nicht zu schwer fallen, da die bei der rheumatoiden Arthritis auftretenden histologischen Veränderungen in der Regel ein UIP-Muster aufweisen und somit gut von den MTX induzierten Veränderungen abgrenzbar sind.

Therapie und Prognose. Auch bezüglich der MTX-induzierten pulmonalen Nebenwirkungen stellt das konsequente Absetzen von MTX aus dem Therapieplan natürlich die erste therapeutische Konsequenz dar, gefolgt von der Abklärung evtl. vorhandener pulmonaler Infekte. Schließlich werden auch bei der MTX-induzierten Pneumonitis und Lungenfibrose Steroide eingesetzt (1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent langsam deeskalierend), ohne dass diesbezüglich Ergebnisse entsprechend gut konzipierter klinischer Studien vorliegen würden. Ratsam erscheint bei Patienten, die kein schweres Krankheitsbild aufweisen, zunächst einmal die Effekte des Absetzens von MTX abzuwarten und erst bei Persistenz des Beschwerdebilds Steroide einzusetzen.

DPLD infolge Antiarrhythmika und Antibiotika

Als wesentlicher Vertreter dieser Gruppe sind das Amiodaron und das Nitrofurantoin zu nennen (■ Tab. 8.26).

Amiodaron

Definition. Amiodaron ist ein jodiniertes Benzofuranderivat, das effektiv supraventrikuläre und ventrikuläre Tachyarrhythmien unterdrückt. Neben der gesteigerten Photosensitivität, den Störungen der Schilddrüsenfunktion und der Myelosuppression gehört zum Nebenwirkungsprofil dieser Substanz auch eine facettenreiche pulmonale Beteiligung, die sich in einer Pneumonitis, einer organisierenden Pneumonie, einem ARDS, solitärer pulmonaler Massen und einer manifesten Fibrose äußern kann.

Ätiologie. Amiodaron scheint sich 200- bis 500-fach in der Lunge anzureichern und weist eine lange biologische Halbwertszeit auf. Aufgrund seiner kationischen, amphiphilen Eigenschaften assoziiert Amiodaron gerne

mit Phospholipiden und fällt im sauren Milieu des lysosomalen Kompartiments aus. Hierdurch werden wichtige zelluläre Transportprozesse, möglicherweise vor allem der Surfactanttransport in den Typ-II-Zellen, empfindlich gestört und konsekutiv ein Typ-II-Zellschaden, eine inflammatorische Reaktion und Erhöhung der Sauerstoffradikalbildung in der Lunge induziert. Alternativ wurde aber auch die Auslösung einer Hypersensitivität durch Amiodaron diskutiert. Hierfür sprechen mögliche EAA-typische Veränderung wie eine lymphozytäre Infiltration, eine oft CD8-dominante lymphozytäre Alveolitis und ein positives Immunfluoreszenzsignal in der Lunge.

Inzidenz. Genaue Daten liegen derzeit nicht vor. Es wird aber geschätzt, dass zwischen 5–8% aller Patienten pulmonale Nebenwirkungen entwickeln, und zwar begünstigt durch hohe Einzeldosen (>400 mg/Tag), hohe kumulative Dosen, lang anhaltende Therapie (>2 Monate), erhöhtes Lebensalter und präexistente Lungenerkrankungen.

Symptome und Diagnose. Die von den Patienten geäußerten Symptome gleichen im Wesentlichen den bereits weiter oben gemachten Angaben: Belastungs-, später Ruhedyspnoe und trockener Reizhusten. Die Diagnostik umfasst die ausführliche Anamnese, Lungenfunktion, Diffusionsmessung, BGA in Ruhe und unter Belastung, Bildgebung mittels HR-CT sowie die Bronchoskopie mit Durchführung einer BAL. Im HR-CT können entweder alveoläre Konsolidierungen, Milchglastrübungen oder ein retikuläres Muster, in späteren Stadien auch gepaart mit Traktionsbronchiektasien und »honeycombing« beobachtet werden. In der BAL zeigt sich ein variables Zellbild, das teils eine neutrophile, eosinophile oder eben auch CD8-dominante lymphozytäre Alveolitis ergibt. Vor allem der Nachweis erhöhter Phospholipidspiegel in der BAL oder der Nachweis von Schaumzellen mit PAS-positivem Material, also Alveolarmakrophagen, die offensichtlich nicht in vollem Umfang Surfactantlipide abbauen können und diese im Zytoplasma anhäufen, ist richtungsweisend. In transbronchialen Biopsien mit Erfassung peripheren Lungengewebes gelingt ggf. auch der Nachweis solcher Veränderungen in alveolären Typ-II-Zellen. In Extremfällen kann ein ARDS-ähnliches Krankheitsbild beobachtet werden, verbunden mit der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung.

Therapie und Prognose. Besteht der begründete Verdacht auf eine Amiodaron-induzierte Lungenfibrose muss Amiodaron sofort abgesetzt werden. Günstigenfalls ist dann über einen längeren Zeitraum von mehreren Wochen eine Rückbildung des Beschwerdebilds und der Bildgebung zu beobachten. In besonders schweren Fällen sollten unterstützend Kortikoide eingesetzt werden, und zwar – in Anlehnung an die Angaben in [Tab. 8.22](#) – mit

einer Dosierung von etwa 0,5–1 mg/kgKG und über einen Zeitraum von 2–6 Monaten. Die Prognose ist also mit Ausnahme der Fälle, die sich initial mit einem ARDS-ähnlichen Krankheitsbild präsentieren, eher günstig. Todesfälle infolge einer Amiodaron-induzierten Lungenfibrose wurden mit etwa 10% angegeben, sie sind heutzutage aber wahrscheinlich deutlich seltener.

Nitrofurantoin

Definition. Nitrofurantoin ist ein noch immer häufig genutztes Medikament zur Unterdrückung rekurrenter urogenitaler Infektionen. Von den pulmonalen Nebenwirkungen sind vor allem Frauen zwischen 60–70 Jahren betroffen. Das Medikament kann akute, subakute und chronische Lungenschäden auslösen, von denen die akuten und subakuten möglicherweise am ehesten der Entwicklung einer Hypersensitivität, während die chronischen am ehesten einem direkten toxischen Effekt zuzuordnen sind.

Ätiologie. Abgesehen von den akuten und subakuten Krankheitsbildern infolge der Entwicklung einer Hypersensitivität kann sich ein chronisches pulmonales Krankheitsbild infolge der Einnahme von Nitrofurantoin entwickeln. Wesentliche Grundlage der sich hier entwickelnden Lungenfibrose scheint die unter aeroben Bedingungen zu beobachtende Oxidierung des Moleküls, mit Freisetzung von Sauerstoffradikalen und konsekutiver Zellschädigung zu sein.

Inzidenz. Genaue Daten liegen derzeit nicht vor. Pulmonale Nebenwirkungen scheinen in weniger als 1% aller behandelten Patienten vorzukommen, wovon etwa 90% das weiter unten beschriebene akute pulmonale Krankheitsbild ausmachen.

Symptome und Diagnose. Bei akut auftretenden pulmonalen Nebenwirkungen stehen die Entwicklung von Fieber, Dyspnoe, Reizhusten, Ausschlägen, Arthralgien und einer Eosinophilie im Vordergrund, oft mit einer zeitlichen Latenz von etwa 4 Wochen (unbehandelt) oder 24 h (bei präsensibilisierten Patienten) nach Aufnahme des Medikaments. Bildgebend stehen hier alveoläre oder alveolär-interstitielle Konsolidierungen gepaart mit milden Pleuraergüssen im Vordergrund, die nach Absetzen des Medikaments rasch rückläufig sind. Hier lautet eine wesentliche Differenzialdiagnose kardiogenes Lungenödem. Im Fall einer chronischen pulmonalen Beteiligung entwickelt sich das Krankheitsbild erst nach mehreren Wochen und ist geprägt von einer langsam einsetzenden und progredienten Belastungsdyspnoe, gepaart mit Reizhusten und Müdigkeit. Bildgebend steht dann ein retikuläres Zeichnungsmuster, gepaart mit Traktionsbronchiektasien und »honeycombing« im Vordergrund.

Therapie und Prognose. Absetzen von Nitrofurantoin führt bei der akuten Form zur prompten Besserung und Auflösung der Konsolidierungen binnen weniger Tage. Auch bei der chronischen Form werden Besserungen des klinischen Bilds und der bildgebenden Befunde beobachtet, allerdings sind hier Defektheilungen unter Verbleib residueller Fibrosezonen eher die Regel. Probatorisch werden auch Steroide eingesetzt, ohne dass hierfür eine klare Evidenz im Sinne kontrollierter Studien existieren würde. Zur Anwendung kommen in der Regel 0,5–1 mg/kgKG Prednisonäquivalent mit einer langsamen Deeskalation über 2–6 Monaten. Die Prognose ist insgesamt günstig und abhängig von einer frühen Aufdeckung des Kausalzusammenhangs zwischen der Einnahme von Nitrofurantoin und dem pulmonalen Krankheitsbild.

8.5.5 Seltene diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen

Langerhans-Zellhistiozytose

Die Langerhans-Zellhistiozytose (LCH) kann sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter auftreten. Während im Kindesalter überwiegend ein disseminierter Befall auftritt und hier der Befall von Milz, Leber, Knochenmark und Lunge sich als prognostisch ungünstig erwiesen hat, ist im Erwachsenenalter ein überwiegend isolierter pulmonaler Befall, und zwar fast ausnahmslos bei Rauchern, festzustellen.

Definition

Die LCH ist charakterisiert durch Infiltration betroffener Organe mit aktivierten Langerhans-Zellen, einer differenzierten Zelle der Monozyten-Makrophagen-Linie, die normalerweise in der Lunge, der Pleura, der Haut und dem retikuloendothelialen System anzutreffen ist. Bei der LCH tritt sie gehäuft und in Clustern auf und induziert neben lokal entzündlichen Prozessen auch eine Destruktion des Organparenchyms.

Ätiologie

Für die im Erwachsenenalter auftretenden, überwiegend isoliert die Lunge betreffenden LCH-Formen ist das fast ausnahmslose Auftreten bei Rauchern oder Ex-Rauchern eine möglicherweise richtungsweisende Beobachtung. Diskutiert wird derzeit eine zentrale pathomechanistische Rolle von bombesinähnlichen Peptiden, die nach inhalativem Zigarettenkonsum von neuroendokrinen Zellen der Lunge abgegeben werden und die eine vermehrte Sekretion von Zytokinen, unter anderem auch von TNF- α und GM-CSF, in Alveolarmakrophagen induzieren. Sie wirken mitogen auf Epithelzellen und Fibroblasten.

Das im Zigarettenrauch enthaltene Tabakglykoprotein führt normalerweise zu einer Lymphozytendifferenzie-

rung und der Produktion von Lymphokinen. Lymphozyten von LCH-Patienten weisen hingegen eine reduzierte Antwort auf Inkubation mit Tabakglykoprotein auf und geben entsprechend weniger IL-2, einem wichtigen Suppressor der Histiozytenproliferation, ab.

Schließlich wurde auch diskutiert, dass die pulmonale LCH eine polyklonale Expansion der Langerhans-Zelle als Antwort auf eine Vielzahl im Rauch enthaltener Antigene oder sogar Immunkomplexe darstellt. Diesbezüglich unterscheidet sie sich auch deutlich von der bei Kindern vorkommenden, multilokulären Form, die wohl monoklonaler Natur ist.

Die pulmonale LCH verhält sich in den meisten Fällen nicht wie ein Malignom, sondern stellt eine reaktive Veränderung dar.

Inzidenz

Die LCH ist eine sehr seltene Erkrankung. Exakte Daten zur Häufigkeit fehlen, Schätzungen zufolge tritt die LCH mit einer Inzidenz von 10–15/1.000.000 auf. In US-amerikanischen Pneumologiezentren wird die Häufigkeit von LCH-Patienten mit <2% aller vorgestellten Patienten angegeben. Es sind überwiegend jüngere Erwachsene im Alter zwischen 20 und 40 Jahren und einem Nikotinabusus betroffen.

Symptome und Diagnose

Bei ausschließlich pulmonalem Befall stehen nichtproduktiver Husten und Dyspnoe im Vordergrund, relativ oft in Verbindung mit Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß oder Anorexie. Hämoptysen treten bei weniger als 5% der Patienten auf. Pleuritische Beschwerden können ebenfalls auftreten. Bei extrapulmonalem Befall wird das Beschwerdebild komplexer (Tab. 8.27). Bekannt sind ein Befall des Knochensystems, der Gingiva und der Kieferknochen, der Mundschleimhaut und zugehörigen Lymphknoten, des Knochenmarks und anderer innerer Organe, der Hypophyse und der Haut. Entsprechend umfasst das Beschwerdebild Knochenschmerzen, parodontitisähnliche Beschwerden, Diabetes insipidus, hämorrhagische Papeln und Plaques, Adenopathie und abdominelle Beschwerden im Rahmen einer Hepatosplenomegalie.

Lungenfunktionell bieten die Patienten initial das Bild einer leichten restriktiven, obstruktiven oder gemischten Ventilationsstörung. Auffälliger ist allerdings die Einschränkung der Diffusionskapazität. Bildgebend fällt im HR-CT mit zunehmendem Schweregrad ein zystischer Umbau der Lunge, gepaart mit einem überwiegend nodulären, teils auch retikulonodulären Zeichnungsmuster und einem symmetrischen Befall vorzugsweise der oberen und mittleren Etagen auf. Die zystischen Veränderungen sind in der Regel kleiner als 2 cm im Querdurchmesser und weisen eine bindegewebige Umhüllung von etwa 1 mm

Tab. 8.27. Organbeteiligungen der LCH im Erwachsenenalter

Befallsmuster	Mögliches klinisches Beschwerdebild
Lunge (am häufigsten)	<ul style="list-style-type: none"> – Belastungsdyspnoe – Reizhusten – Allgemeinsymptome
Knochen	<ul style="list-style-type: none"> – Knochenschmerzen – Frakturen – Bei Wirbelsäulenbefall neurologische Ausfälle
Haut	<ul style="list-style-type: none"> – Juckreiz (hämorrhagische Papeln oder Plaques)
Kiefer/Zähne	<ul style="list-style-type: none"> – Unklare Schmerzen oder Schwellungen der Gingiva – Ulzerationen
Hypophyse	<ul style="list-style-type: none"> – Polydipsie/Polyurie (Diabetes insipidus)

oder weniger auf. Die wesentliche Differenzialdiagnose im HR-CT ist die Lymphangioliomyomatose (s. unten).

Im Rahmen der Bronchoskopie können wesentliche Befunde erhoben werden, die die Diagnosestellung erleichtern: Es ist dies zunächst der Nachweis eines erhöhten Anteils CD1⁺-Zellen in der BAL. Während relative Anteile von 2–5% auch unspezifisch bei Rauchern oder anderen DPLD auftreten können, spricht eine Erhöhung der CD1a⁺-Zellen über 5% sehr deutlich für das Vorliegen einer LCH.

Weiterhin können im Rahmen transbronchialer Biopsien, wenn auch mit relativ niedriger Trefferquote, typische histologische Kennzeichen einer LCH festgestellt werden, hier vor allem die nestartige, initial bronchiolozentrische Anhäufung der S100/CD1⁺-Langerhans-Zellen neben Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten. Begleitend findet sich nicht selten aufgrund der positiven Raucheranamnese ein DIP- oder RB-ILD-Muster (s. oben).

Therapie und Prognose

Entscheidend ist zunächst die konsequente Nikotinkarenz, die ggf. durch entsprechende Entwöhnungsprogramme oder medikamentös unterstützt werden sollte. Bei einem nicht unerheblichen Teil der nikotinabstinenten Patienten kann dann eine Remission des Beschwerdebilds und des radiologischen Ausbreitungsgrads beobachtet werden. Andernfalls werden, ohne dass hierfür eine klare Datenlage auf der Basis kontrollierter Studien vorliegen würde, Kortikosteroide und Immunsuppressiva eingesetzt – mit wechselhaftem Erfolg.

Bei isoliert pulmonaler LCH können 1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent zur Anwendung kommen, mit Deesakalation über 6 Monate. Bei ostotischem Befall ist in Abhängigkeit der Lokalisation und des Allgemeinzustands eine operative Versorgung oder eine Bestrahlung (monoostotisch) bzw. eine Polychemotherapie unter

Verwendung von Steroiden, 6-Mercaptopurin, Vinblastin oder 2-Chlordeoxyadenosin und Cytosin-Arabinosid (polyostotisch) zu erwägen. Die Verabreichung von Bisphosphonaten erscheint dann ebenfalls sinnvoll.

Die Prognose ist unterschiedlich und reicht von deutlicher Spontanremission bis zum multifokalen, progredienten Befall. Faktoren, die eine ungünstige Prognose anzeigen, sind das Ausmaß des Organbefalls, der Grad der Organbeeinträchtigung (hier vor allem das Ausmaß der Diffusionsstörung oder der Zystenbildung) und das Alter. Die meisten Patienten zeigen nach Nikotinkarenz oder unter Therapie eine gewisse Verbesserung, ein Teil allerdings weist einen therapierefraktären Verlauf auf, mit Entwicklung einer zunehmenden respiratorischen Insuffizienz bzw. respiratorischem Versagen. Hier sollte frühzeitig an die Option einer Lungentransplantation gedacht werden und die Patienten entsprechend evaluiert und gelistet werden.

Bei manchen Patienten wurde auch ein sehr langsam progredienter Verlauf über mehrere Dekaden beschrieben. Eine begleitende pulmonalerterielle Hypertonie kommt bei LCH-Patienten durchaus vor, wenn auch das Ausmaß derselben nicht immer konsistent ist und die relative Bedeutung für das Ausmaß der Belastungsdyspnoe variabel erscheint. Im Zweifelsfall erscheint hier ein Behandlungsversuch mit Endothelinrezeptorantagonisten, PDE5-Inhibitoren oder Ilomedin angezeigt.

Schließlich wurde auch immer wieder über ein möglicherweise gehäuft auftretendes Risiko der Entwicklung von Malignomen, hier vor allem Bronchialkarzinomen bzw. Lymphomen, bei LCH-Patienten berichtet. Obgleich dieser Zusammenhang nicht einwandfrei geklärt ist, empfiehlt sich eine grundsätzlich skeptische Haltung, vor allem im Fall von Hämoptysen.

Lymphangioliomyomatose

Definition

Die sporadische Lymphangioliomyomatose (LAM) ist eine seltene Erkrankung, die ausschließlich Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Sie ist charakterisiert durch eine ungezügeltere Proliferation glattmuskulärer Zellen mit einer sich hieraus entwickelnden pulmonalen Zystenbildung. Neben der sporadischen Form tritt die LAM auch in Verbindung mit einer tuberösen Sklerose (TS) auf (~15% aller LAM-Fälle).

Die TS ist eine autosomal dominante Erkrankung, die auf Keimbahnmutationen entweder des TS-Komplex-(TSC)1- oder TSC2-Gens beruht. Sie geht mit der Bildung von Hamartomen und in etwa 40% mit einem der LAM gleichenden pulmonalen Erkrankungsbild und auch einer obligaten Entwicklung von Angiomyolipomen der Niere einher. Diese Angiomyolipome werden ebenfalls bei 50% aller sporadischen LAM-Patienten beobachtet, sodass bereits klinisch die Vermutung aufkam, bei der

sporadischen LAM könne es sich um eine »forme frust-rée« der TS handeln.

Mittlerweile ist klar, dass bei der LAM somatische Mosaikmutationen vor allem des TSC2-Gens vorkommen, die sich sowohl in der Lunge, in den Angiomyolipome der Nieren als auch in Lymphknoten (v. a. retroperitoneal) nachweisen lassen.

Ätiologie

Die Genprodukte des TSC1- und TSC2-Gens, Hamartin und Tuberin, bilden normalerweise einen intrazellulären Komplex, der über die Guanosintriphosphatase den mTOR-Signaltransduktionspfad (»mammalian target of rapamycin«) inhibiert. Der mTOR-Pfad wird durch Wachstumsfaktoren über Phosphoinositol-3-Kinase und Proteinkinase B (PKB oder AKT) aktiviert. Er bewirkt »downstream« eine Aktivierung der ribosomalen Protein-P70S6-Kinase und des ribosomalem S6 Proteins und hierüber eine gesteigerte Proteinsynthese und zelluläre Proliferation.

Die hieraus bei den LAM-Patienten gesteigerte Proliferation vor allem glattmuskulärer Zellen führt zur zunehmenden Verengung und später zum zystischen Verschluss der Atemwege, Blutgefäße und Lymphgefäße. Entsprechend bietet sich das Bild einer obstruktiven Ventilationsstörung mit Überblähung, einer »veno-occlusive disease« mit pulmonalen Hämorrhagien und der Entwicklung eines Chylothorax mit Ausbildung von Kerley-B-Linien. Bei Rupturen solcher Zysten können Pneumo-, Hämato- und Chylothoraces und Hämoptysen entstehen.

Inzidenz

Die Prävalenz der sporadischen LAM wurde mit 1 pro 1.000.000 geschätzt.

Symptome und Diagnose

Die Patientinnen erkranken in der Regel nach der Menarche und vor der Menopause. Eine Auslösung oder Beschleunigung der Erkrankung durch die Gravidität ist beschrieben, genauso wie ein Abklingen nach Ovariectomie. Am häufigsten stellen sich die Patientinnen mit Dyspnoe, Pneumothorax, Husten, Hämoptysen, Brustschmerzen oder Chylothorax vor (■ Tab. 8.28). Dabei ist die Dyspnoe vor allem auf eine deutlich verminderte Diffusionskapazität zurückzuführen.

Lungenfunktionell besteht oft eine obstruktive, teilweise auch kombinierte Ventilationsstörung infolge einer glattmuskulären Proliferation innerhalb und außerhalb der Atemwege. Gelegentlich ist auch eine Überblähung zu konstatieren. Die Erstdiagnose findet manchmal im Rahmen einer retroperitonealen Blutung aus den renalen Angiomyolipomen statt.

Bildgebend ist im Röntgenthorax neben einem evtl. vorhandenen Pneumothorax oder Chylothorax ein reti-

■ Tab. 8.28. Klinik der Lymphangioleiomyomatose (LAM)

Symptom	Häufigkeit bei Erstvorstellung (%)	Häufigkeit im späteren Verlauf (%)
Pneumothorax	43	65
Dyspnoe	42	87
Husten	20	51
Brustschmerzen	14	34
Hämoptysen	14	22
Chylothorax	12	28

kulonoduläres Muster mit zystischen oder bullösen Veränderungen zu sehen. Sehr viel besser stellen sich die Veränderungen im HR-CT dar: Hier imponieren neben dem Nachweis von Pneumothorax oder Chylothorax die ubiquitär nachweisbaren, 0,5–5 cm großen, gleichförmig verteilten und dünnwandig umsäumten Zysten (■ Abb. 8.51), gelegentlich gepaart mit diskreten Milchglastrübungen und einem feinnodulären Zeichnungsmuster.

Im Fall eines prototypischen CT-Befunds und extrapulmonaler Befunde wie den renalen Angiomyolipomen ist die Diagnose bereits hinreichend gesichert und bedarf keiner weiteren invasiven Diagnostik. Andernfalls ist eine Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie (ggf. Nachweis eisenpositiver, hämosiderinhaltiger Alveolar-makrophagen) durchzuführen, im Zweifelsfall auch eine videogestützte offene Lungenbiopsie oder eine Biopsie evtl. vergrößerter retroperitonealer Lymphknoten, um die typischen histopathologischen Veränderungen nachzuweisen. So kann bei der LAM eine noduläre Ansammlung abnormer glatter Muskelzellen, die mit Antikörpern gegen Aktin und dem melanomstämmigen Marker HMB45 angefärbt werden können, dargestellt werden.

Therapie und Prognose

Derzeit existieren keine befriedigenden Therapieoptionen für LAM-Patientinnen. Aufgrund der Abhängigkeit der Erkrankung von weiblichen Geschlechtshormonen wurden antiöstrogene Therapiekonzepte früh propagiert, ohne dass deren Nutzen im Rahmen größerer Studien einwandfrei belegt worden wäre. So wurden die Ovariectomie, die Gabe von LHRH-Agonisten, Progesteron (z. B. Medroxyprogesterone 400–800 mg/Monat i.m.) oder Tamoxifen (20 mg/Tag) diskutiert. Ein einwandfreier Nutzen ist für keine der Maßnahmen belegt.

Noch am häufigsten wird die Verabreichung von Progesteron bei schweren Fällen angeraten. Hier sollte allerdings auf die mögliche Förderung der Proliferation von Meningeomen, die bei der LAM gehäuft vorkommen können, geachtet werden. Angesichts der neueren Er-



■ **Abb. 8.51.** Typischer HR-CT-Befund bei Lymphangioleiomyomatose mit ubiquitären kleineren Zysten. Beachte den ebenfalls vorhandenen und mit Büllau-Drainage versorgten Pneumothorax rechts

kenntnisse bezüglich der Rolle des mTOR-Pfads laufen derzeit kontrollierte Studien mit Rapamycin, an denen die Patientinnen möglichst teilnehmen sollten.

Symptomatische Therapieverfahren umfassen die Verabreichung bronchodilatatorischer Medikamente, die entsprechende konservative (Saugdrainage), im nicht erfolgreichen Fall auch invasive (heute zumeist thorakoskopische) Versorgung von Pneumothoraces. Erfolgt dies im Rahmen einer Erstvorstellung und ist eine operative Maßnahme unvermeidlich, sollte die Entnahme eines entsprechend großen Lungenstücks (2 cm^3) zur definitiven Diagnosesicherung angestrebt werden. Abzuraten ist den Patientinnen von Flugreisen und von Schwangerschaften aufgrund der Pneumothoraxgefahr.

Die Prognose ist variabel, der natürliche Charakter der Erkrankung ist aber durch einen langsam progredienten Verlauf gekennzeichnet. Entsprechend weisen die Patientinnen eine mediane Überlebenszeit von 8–10 Jahren auf. Daher ist schließlich im Fall eines progredienten Verlaufs die Möglichkeit einer Lungentransplantation zu prüfen.

Pulmonale Alveolarproteinose

Definition

Die pulmonale Alveolarproteinose (PAP) kommt sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter vor und ist Ausdruck eines gestörten alveolären Surfactantmetabolismus mit einer Akkumulation von Surfactant, einem PAS-positivem Lipoproteinkomplex, vor allem im alveolären Kompartiment und in den Alveolarmakrophagen. Während die PAP im Kindesalter Ausdruck von Mutationen des GM-CSF-Rezeptors oder (sehr selten, da in der Regel fatal) des Surfactantprotein B ist, beruhen die Fälle einer primären PAP im Erwachsenenalter fast ausnahmslos auf der Ent-

wicklung von GM-CSF-Autoantikörpern. Diese verhindern die Bindung von GM-CSF an den GM-CSF-Rezeptor auf Alveolarmakrophagen und die nachgeschaltete »spleen focus forming virus (SFFV) proviral integration oncogene spi1«-abhängige (PU.1-abhängige) terminale Differenzierung des Alveolarmakrophagen und somit die makrophagenabhängige Surfactantclearance. Selten tritt die PAP auch sekundär im Rahmen von Malignomen oder bei bestimmten Pneumokoniosen (z. B. SiO_2 , Al) auf.

Inzidenz

Es wird angenommen, dass die PAP mit einer Inzidenz von ungefähr $0,36/1.000.000$ bzw. einer Prävalenz von $3,7/1.000.000$ auftritt.

Symptome

Die Patienten sind in der Regel zwischen 30 und 50 Jahre alt und berichten über eine langsam progrediente Luftnot, verbunden mit einem leicht produktiven Husten. Manche Patienten berichten auch über Gewichtsverlust und leichtes Fieber. Gelegentlich wird die Diagnose aber auch zufällig und in Abwesenheit einer klinischen Symptomatik gestellt. Männer sind etwa doppelt so oft betroffen wie Frauen. Die klinische Untersuchung ergibt oft keinen richtungsweisenden Befund, am ehesten finden sich Rasselgeräusche, selten auch Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger.

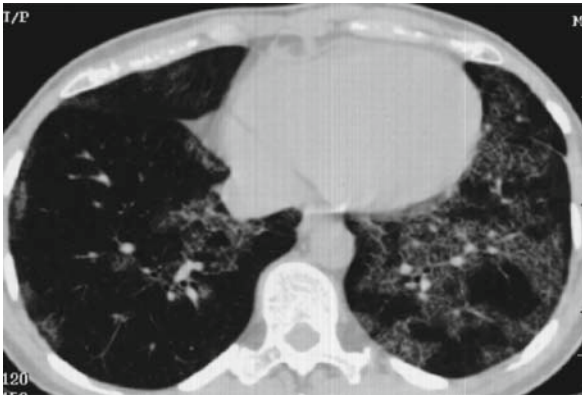
Diagnostik

Lungenfunktionell weisen die Patienten eine restriktive Ventilationsstörung und eine überproportional eingeschränkte Diffusionskapazität auf. Passend hierzu findet sich relativ frühzeitig eine Hypoxämie unter Belastung, später auch in Ruhe.

Im konventionellen Röntgenthorax fallen beidseitige, oft schmetterlingsförmig angeordnete alveoläre Infiltrate auf. Im HR-CT finden sich ausgedehnte, irregulär verteilte Milchglstrübungen mit einer Verdickung der inter- und intralobulären Septen im Sinne einer polygonalen Felderung (»crazy paving« oder Kachelmuster, ■ Abb. 8.52). Gelegentlich können auch Bezirke mit alveolären Konsolidierungen beobachtet werden.

Laborchemisch wird bei der primären PAP im Erwachsenenalter sehr häufig ein GM-CSF-Autoantikörper im Serum nachgewiesen. In einigen Studien konnte für diese Beobachtungen eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von über 90% nachgewiesen werden. Dennoch erscheint die Durchführung einer Bronchoskopie mit BAL und Biopsie zur Diagnosesicherung gerechtfertigt.

Hier zeigt sich in der BAL zunächst schon makroskopisch eine deutliche milchige Trübung des Aspirats. Bei der weiteren Analyse des Zelldifferenzials weisen die Alveolarmakrophagen einen erhöhten Gehalt an PAS-positivem Material auf, das offenbar nicht weiter abgebautem Surfactantmaterial entspricht. In der Lavageflüs-



■ **Abb. 8.52.** Pulmonale Alveolarproteinose bei GM-CSF-Autoantikörper; typisches »crazy paving«

sigkeit sind die Phospholide und die spezifischen Proteine des Surfactantsystems (DPPC, SP-B, SP-C) in deutlich erhöhtem Umfang nachweisbar.

Histologisch fällt eine Überflutung des Alveolarraums mit Surfactantmaterial bereits in der PAS-Färbung auf. Daneben können auch hier die PAS-positiven Alveolar-makrophagen beobachtet werden, außerdem gelegentlich auch Cholesterinspaltlücken mit begleitender histiozytärer Reaktion. Ausgeprägte inflammatorische Veränderungen fehlen, in der Regel ist das Alveolargerüst erhalten. Nur bei sehr langjährigen, progredienten Verläufen lassen sich auch echte fibrosierende Veränderungen nachweisen.

Therapie und Prognose

Angesichts einer Spontanremissionsrate von bis zu 10% erscheint ein zunächst abwartendes Vorgehen gerechtfertigt. Bei entsprechender Schwere (v. a. $P_aO_2 < 65$ mmHg oder schwere Dyspnoe) und Progression des Krankheitsbilds sollten Therapiemaßnahmen ergriffen werden. Dabei bietet sich zunächst das klassische Vorgehen einer Ganzlungenlavage unter Vollnarkose an, das üblicherweise unter Intubation mit einem Doppellumentubus und unter Relaxation in sequenzieller Manier durchgeführt wird. Hierbei wird eine Lunge etwa 10- bis 15-mal mit 1,5 l einer warmen und sterilen Kochsalzlösung gespült. Wesentliche Nebenwirkungen sind die versehentliche Spülung beider Lungen im Fall einer inkorrekten Platzierung des Tubus bzw. ein Hydropneumothorax.

Auch wenn bislang wenig Erfahrung mit diesem Therapieansatz besteht, bietet sich bei Patienten mit nachgewiesenem GM-CSF-Autoantikörper die Gabe von rekombinantem GM-CSF als therapeutische Alternative an. Diese kann entweder systemisch oder inhalativ erfolgen. Aufgrund der in den bislang durchgeführten Studien nicht nachweisbaren systemischen Nebenwirkungen und der möglicherweise fehlenden Boosterung des Autoantikörpertiters ist die inhalative Applikation zu bevorzugen.

Hierbei werden in der Regel 250–500 µg alle 2 Wochen über einen Gesamtzeitraum von 12 Wochen inhalativ verabreicht.

Als Ultima ratio bei sehr schweren, ansonsten therapierefraktären Verläufen könnte grundsätzlich eine Lungentransplantation in Erwägung gezogen werden, allerdings ist hierbei in der Vergangenheit auch ein Befall des Transplantats aufgetreten. Vor dem Hintergrund der Pathophysiologie erscheint auch eine allogene Knochenmarkstransplantation zur Beherrschung des Krankheitsbilds plausibel, ist allerdings bis dato noch nicht bei Patienten mit PAP realisiert worden.

Die Prognose der Patienten ist variabel. Neben Spontanremissionen kommen auch progrediente, ultimativ fatale Verläufe vor, wobei der Stellenwert der therapeutischen GM-CSF-Applikation derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden kann. Viele Patienten entwickeln gehäuft respiratorische Infekte, die dann zum Teil lebensbedrohlichen Charakter aufweisen. Dieses konnte in jüngeren Untersuchungen einer gestörten Funktion der Granulozyten unter den Prämissen einer GM-CSF-Defizienz zugeordnet werden und stellt offenbar eine wichtige Facette der Erkrankung dar. In die tägliche Praxis übertragen bedeutet dies den frühzeitigen und konsequenten Einsatz von Antibiotika.

Eosinophile Lungenerkrankungen

Unter diesem Begriff werden eine Vielzahl unterschiedlichster Krankheitsbilder zusammengefasst, denen allen das Leitsymptom einer eosinophilen Alveolitis mit entsprechender und nahezu selektiver Erhöhung der eosinophilen Granulozyten in der BAL gemein ist. Hierzu zählen folgende Erkrankungen:

- flüchtiges eosinophiles Infiltrat (Löffler-Infiltrat),
- akute eosinophile Pneumonie,
- chronische eosinophile Pneumonie,
- Churg-Strauss-Syndrom,
- allergische bronchopulmonale Aspergillose,
- bronchozentrische Granulomatose,
- parasitäre Erkrankungen,
- medikamenteninduzierte eosinophile Erkrankung

Unter dem Aspekt der diffus parenchymatösen Lungenerkrankungen erscheinen vor allem das flüchtige eosinophile Infiltrat, medikamentös induzierte eosinophile Erkrankungen der Lunge, die akute und die chronische eosinophile Pneumonie erwähnenswert, auf die im nachfolgenden eingegangen werden soll.

Flüchtiges eosinophiles Infiltrat (Löffler-Infiltrat)

Das flüchtige eosinophile (Löffler-)Infiltrat ist durch transiente, in der Regel beidseitige Verdichtungen, teilweise auch durch alveoläre Konsolidierungen gekennzeichnet

und geht mit Fieber, Krankheitsgefühl, Husten und Dyspnoe einher. Meist findet sich begleitend eine leichtgradige Eosinophilie des peripheren Blutes. Wesentliche Ursache ist die Lungenpassage entsprechender Parasiten (v. a. Ascarisspezies wie *Ascaris lumbricoides*). Auch andere Parasiten können ein Löffler-Infiltrat hervorrufen, wie z. B. *Strongyloides stercoralis*, *Entamoeba histolytica*, *Fasciola hepatica*, *Necator americanus*.

Medikamentös induzierte eosinophile Lungenerkrankungen

Eosinophile Lungenerkrankungen, oft verbunden mit Husten und Belastungsdyspnoe sowie Allgemeinsymptomen wie Fieber oder Nachtschweiß, werden auch infolge von inhalativ oder systemisch aufgenommenen Arzneimitteln beobachtet. Dies betrifft vor allem die Einnahme von verschiedenen nichtsteroidalen, antientzündlichen Medikamenten (NSAID) und Antibiotika wie Nitrofurantoin, Sulfonamiden und Ampicillin, seltener infolge Antidepressiva, Antiepileptika, ACE-Hemmern, β -Blockern oder Hydrochlorothiazid.

Auch als Antwort auf die Aufnahme einiger Noxen kann ein solches Krankheitsbild beobachtet werden, hier vor allem in Verbindung mit Aluminiumsilikat, Sulfid (Weinbauern), Skorpionstichen, Heroin- oder Kokaininhalation, Inhalation von Staub, Rauch oder organischen Lösungsmitteln, die in der Gummierstellung Verwendung finden. Das Weglassen des auslösenden Agens führt in der Regel zur Besserung des Geschehens.

Akute eosinophile Pneumonie

Definition. Die akute eosinophile Pneumonie (AEP) ist ein in der Regel akutes und schweres Krankheitsbild, das sich innerhalb weniger Tage (<7) entwickelt und mit einem erheblichen Krankheitsgefühl, Husten und Dyspnoe einhergeht. Aufgrund der beidseitigen alveolären Infiltrationen und des ähnlichen klinischen Verlaufs stellt die akute eosinophile Pneumonie eine wichtige Differenzialdiagnose zum ARDS (»acute respiratory distress syndrome«) dar.

Ätiologie. Die Genese der Erkrankung ist unbekannt, die Erkrankung entwickelt sich aus vollster Gesundheit heraus, oft in Zusammenhang mit dem Beginn inhalativen Zigarettenrauchens. Ursächlich vorausgehen könnte der Erkrankung die Aktivierung von T-Lymphozyten durch ein (zigarettenrauchassoziertes?) Antigen.

Inzidenz. Die Häufigkeit der AEP ist nicht exakt bekannt, anhand von Studien an amerikanischen Soldaten im Irak tritt die Erkrankung mit einer Inzidenz von 9,1 pro 100.000 auf.

Symptome und Diagnose. Die Patienten entwickeln binnen weniger Tage ein in der Regel dramatisches

Krankheitsbild. Oft wird wegen der zunehmenden respiratorischen Insuffizienz eine nichtinvasive, später eine invasive Beatmung notwendig. Die Patienten berichten oft über pleuritische Beschwerden und Myalgien, des Weiteren über leichtes Fieber. Die Patienten weisen nicht immer eine periphere Eosinophilie auf. Gegebenenfalls tritt diese – genauso wie eine leichtgradige Erhöhung der IgE-Spiegel – erst im Laufe der Erkrankung auf. Im Gegenzug hierzu ist in der BAL die Eosinophilie prominent, mit prozentualen Anteilen von in der Regel über 20%, oft sogar bis 40% aller Zellen. Bildgebend fällt zunächst ein retikuläres Zeichnungsmuster zusammen mit leichten Pleuraergüssen auf. Später entwickeln sich dann Milchglasstrübungen und alveoläre Konsolidierungen. Histopathologisch fallen neben eosinophilen Infiltrationen ein diffuser Alveolarschaden (DAD) mit der Entwicklung hyaliner Membranen auf. Der Schlüssel zur Diagnose ist die frühzeitige Bronchoskopie mit BAL bei Patienten mit sich relativ rasch entwickelnder, unerklärlicher respiratorischer Insuffizienz.

Therapie und Prognose. Die AEP spricht hervorragend auf eine Therapie mit Steroiden an. Diese sollte daher unmittelbar im Anschluss an die Diagnose eingeleitet werden. Die meisten Patienten zeigen binnen 24–48 h eine erhebliche Besserung der Beatmungssituation bzw. der respiratorischen Insuffizienz. Verabreicht werden sollten bis zur Auflösung der respiratorischen Insuffizienz 125 mg Methylprednisolon alle 6 h, danach kann die Dosis über einen Zeitraum von einigen Wochen (~10) langsam ausgeschlichen werden. In der Regel ist eine Restitutio ad integrum möglich.

Chronische eosinophile Pneumonie

Definition. Die chronische eosinophile Pneumonie (CEP) ist ebenfalls eine Erkrankung ungeklärter Ätiologie, die mit einer erheblichen peripheren Eosinophilie und einer ausgeprägten Eosinophilie in der BAL einhergeht.

Ätiologie. Die Ätiologie ist unbekannt, eine nicht weiter aufgeklärte Häufung von CEP mit Asthma bronchiale oder anderen Atopien fällt auf.

Inzidenz. Die CEP ist insgesamt selten, mit einem Auftreten von bis zu 2,5% aller Patienten mit DPLD. Sie tritt fast nie im Kindesalter auf, Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt etwa 45 Jahre. Etwa ein Drittel aller Patienten weist in der Vorgeschichte ein Asthma bronchiale, weniger als 10% eine positive Raucheranamnese auf.

Symptome und Diagnose. Eine sich langsam entwickelnde Luftnot zusammen mit Husten und unспе-

zifischen Allgemeinsymptomen wie Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß stehen im Vordergrund des klinischen Beschwerdebilds. In der Regel entwickelt sich das Beschwerdebild langsam über mehrere Wochen und führt nur sehr selten zu einer Beatmungspflichtigkeit. Seltene Symptome sind Brustschmerzen oder Hämoptysen. Lungenfunktionell kann bei entsprechender Anamnese eines Asthma bronchiale eine obstruktive Ventilationsstörung dominieren. Ansonsten findet sich eine restriktive Ventilationsstörung mit entsprechender Diffusionsstörung. Im peripheren Blut fällt bereits früh die ausgeprägte Eosinophilie auf (in der Regel $>1000/\text{mm}^3$); ebenfalls erhöht sind das IgE, die Blutsenkung und das CRP. Bildgebend imponieren oberfeldbetonte, meist symmetrische, periphere und oft wandernde Milchglasstrübungen und alveoläre Konsolidierungen. In der BAL findet sich eine ausgeprägte eosinophile Alveolitis mit Werten bis zu 80% Eosinophilen. Die Diagnose CEP stützt sich auf

- ein pulmonales Beschwerdebild, das sich über mehr als 2 Wochen entwickelt hat,
- den Nachweis einer Eosinophilie in der BAL oder dem peripheren Blut,
- alveoläre Konsolidierungen vor allem subpleural und apikal betont und
- den Ausschluss anderer bekannter Lungenerkrankungen mit eosinophiler Beteiligung.

Therapie und Prognose. Die CEP spricht in der Regel gut auf Steroide an, auch wenn Rückfälle unter Deeskalation nicht ungewöhnlich sind. Als Leitlinie für Dosierung und Behandlungsdauer können die für die IPF gemachten Angaben herangezogen werden (■ Tab. 8.22). Manche Autoren bevorzugen einen kürzeren Behandlungszeitraum. Etwa ein Drittel der Patienten zeigt keinen Rückfall nach Ausschleichen der Steroiddosis, bei den anderen gilt es, die minimal effektive Dosis, optional unter Verwendung auch inhalativer Steroide, zu definieren. Viele Patienten, die am Beginn der CEP noch kein Asthma hatten, entwickeln im Verlauf der Erkrankung ein Asthma, sodass schließlich insgesamt drei Viertel aller CEP Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt ihrer Erkrankung auch ein Asthma aufweisen.

Pulmonale alveoläre Mikrolithiasis

Definition

Die pulmonale alveoläre Mikrolithiasis (PAM) ist ein sehr seltenes Erkrankungsbild. Die Erkrankung, die mit einer alveolären Ausbildung kleinster Kalziumphosphatsteine einhergeht, wird autosomal rezessiv vererbt und ist nach neuesten Erkenntnissen auf funktionell relevante Mutationen innerhalb des SLC34A2-Gens, eines in den apikalen Polen der alveolären Typ-II-Zellen

lokalisierten Typ-IIb-Natriumphosphat-Kotransporters, zurückzuführen. Dieser könnte eine Rolle spielen bei der Elimination von Phosphat aus den Kopfgruppen der Surfactantphospholipide, wenn diese abgebaut werden.

Inzidenz

Die genaue Inzidenz ist unbekannt, weltweit sind bisher ungefähr 500 Fälle beschrieben worden, davon 100 alleine in Japan.

Symptome und Diagnose

Üblicherweise bleiben die Patienten bis ins mittlere Lebensalter unauffällig. Zu diesem Zeitpunkt entwickeln sich dann in der Regel die zunehmende Luftnot und die progrediente Einschränkung der Lungenfunktion mit Entwicklung einer restriktiven Ventilationsstörung, einer Diffusionsstörung und evtl. auch Anzeichen eines Cor pulmonale. Bildgebend ist eine ausgeprägte, diffuse, feinnoduläre, zentroazinäre Zeichnungsvermehrung mit einer aufgrund der röntgendichten Eigenschaften der Mikrosteine charakteristischen »schneeestöber-« oder »schneesturmartigen« Lungenzeichnung zu beobachten. Auffällig ist ebenfalls die diffuse Anreicherung im Rahmen einer Knochenszintigraphie.

Therapie und Prognose

Eine spezifische Therapie existiert derzeit nicht. Disodiumetidronat wurde in der Vergangenheit mit allenfalls mäßigem Erfolg zur Verhinderung des weiteren Steinschwachstums eingesetzt. Ein entsprechendes Alter und Zustand vorausgesetzt, ist die Transplantation frühzeitig anzustreben.

Idiopathische Pulmonale Häm siderose

(M. Ceelen)

Definition

Die idiopathische pulmonale Häm siderose (IPH) gehört in die Gruppe der pulmonalen Hämorrhagiesyndrome und betrifft überwiegend junge Patienten, in der Regel Kinder ohne Bevorzugung eines Geschlechts (etwa 80%). Die meisten volljährigen Patienten sind unter 30 Jahre alt. Die IPH ist gekennzeichnet durch diffuse alveoläre Hämorrhagien in Abwesenheit typischer Befunde pulmorenaler Syndrome (M. Goodpasture, M. Wegener), einer pulmonalen Infektion oder einer Linksherzinsuffizienz. Klassischerweise lassen sich auch auf histologischer Ebene keine Anzeichen für eine Kapillaritis erheben.

Inzidenz

Die Erkrankung ist sehr selten. Es wird grob von einer Inzidenz von 0,24 pro 1.000.000 Kinder ausgegangen.

Ätiologie

Die Ätiologie der Erkrankung ist derzeit unbekannt. Einigen unbestätigten Berichten zufolge ist die Erkrankung Ausdruck einer Autoimmunerkrankung. Passend hierzu entwickelt ein nicht unerheblicher Teil der länger überlebenden Patienten andere autoimmunologische Krankheitsbilder. Es wurde auch eine Assoziation der IPH mit der Zöliakie oder einer Allergisierung gegen Milchprodukte beschrieben. Allerdings lassen sich auf der histopathologischen Ebene keine Hinweise für das Vorliegen einer Kapillaritis oder für die Ablagerung von Immunkomplexen erheben.

Symptome

Das Beschwerdebild der Patienten reicht von relativ akut auftretender Luftnot in Verbindung mit Hämoptoe bis hin zu einer eher sich langsam entwickelnden Dyspnoe in Verbindung mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit und Anämie in Abwesenheit von Hämoptoe.

Diagnose

Lungenfunktionell fällt in der Regel ein restriktives Ventilationsmuster auf. Die CO-Diffusion kann nur wenig oder gar nicht pathologisch verändert sein, je nachdem ob intraalveolär noch intakte Erythrozyten vorhanden sind. Bildgebend stellt sich in Abhängigkeit von der Aktivität der Blutung eine in der Regel beidseitige, in den mittleren und unteren Lungenabschnitten diffuse Milchglastrübung mit alveolärem Füllungsphänomen dar. In der Bronchoskopie können möglicherweise Blutspuren im Tracheobronchialtrakt nachgewiesen werden, der Schleimhautaspekt kann aber auch blande sein.

In der BAL, die vorzugsweise innerhalb der im HR-CT auffälligen Abschnitte durchgeführt werden sollte, finden sich hämosiderinbeladene Alveolarmakrophagen, gelegentlich auch Neutrophile. Transbronchiale Biopsien sollten bei Patienten mit IPH nicht Hinweise für eine Deposition von Immunglobulinen oder Immunkomplexen ergeben, ggf. ist auch eine videoassistierte Biopsie anzustreben.

Serologisch ist ebenfalls ein Ausschluss von antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern oder Antisalmembranantikörpern zu fordern, nach antinukleären Antikörpern, dsDNA-, Antiphospholipidantikörpern oder Rheumafaktoren sollte ebenfalls gesucht werden. Weiterhin sollte das mögliche Vorliegen einer Zöliakie zumindest auf Ebene der Gliadin- und Antiretikulinantikörper abgeklärt werden.

Therapie

Angesichts der geringen Fallzahlen existieren keine Ergebnisse größerer klinischer Studien. Früher wurde häufiger eine Splenektomie durchgeführt, allerdings mit enttäu-

schenden Ergebnissen. Die seit längerer Zeit praktizierte medikamentöse Therapie mit Steroiden und Immunsuppressiva könnte hingegen bei einigen Patienten den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen. Anzuraten ist eine Therapie mit Steroiddosen von 0,5–1 mg/kgKG bis die Blutungsaktivität sistiert und die bildgebenden Befunde eine weitgehende Auflösung der alveolären Hämorrhagien belegt. Dann kann eine schrittweise Reduktion der Steroiddosis um 5 mg/alle 2 Wochen bis auf eine Dosis von 10–15 mg, die für ein gutes Jahr beibehalten werden sollte, vorgenommen werden.

Rückfälle sind nicht selten und müssen mit einer erneuten Eskalation der Steroiddosis, ggf. in Kombination mit Azathioprin (~1 mg/kgKG Zieldosis) zum perspektivischen Einsparen der Steroide, beantwortet werden. Alternativ kommen statt Azathioprin auch Cyclophosphamid, Methotrexat oder Hydroxychloroquin zur Anwendung.

Literatur

- ATS/ERS (2002) International multidisciplinary consensus classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277–304
- ATS (2000) Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 161:646–64
- Katzenstein AL, Myers JL (1998) Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1301–15
- King T, Schwarz MI (1999) *Interstitial Lung Diseases*. Decker, Hamilton, London
- Lange S (1986) *Radiologische Diagnostik der Lungenerkrankungen*. Thieme, Stuttgart
- Shonfeld N, Frank W, Wenig S (1993) Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 60:38–44
- Sennekamp J, Müller-Wening D, Amthor M et al. (2006) Empfehlungen zur Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis. *Allergologie* 29:431–438
- Fichter J, Doberauer C, Seegenschmied H (2007) Langerhans-Zellhistiozytose des Erwachsenen – eine interdisziplinäre Herausforderung. *Langerhans Cell Histiocytosis in Adults – an Interdisciplinary Challenge*. *Dtsch Arztebl* 104:34–35

Internet-Links

- <http://www.pulmonary-fibrosis.net>
- <http://www.uniklinikum-giessen.de/lufi/>
- http://www.atemwegsliga.de/screen/screen_frameset.htm
- <http://www.ersnet.org/0/0/0.asp>
- <http://www.histiozytose-x-ev.de/>
- <http://www.hpsnetwork.org/en/>
- <http://www.lungenfibrose.de/>
- <http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/>
- <http://www.pneumologie.de/>
- <http://www.pneumotox.com>
- <http://www.pulmonaryfibrosis.org/research.htm>
- <http://www.sarkoidose.de/>
- <http://www.selbsthilfe-lot.de/>
- <http://www.thoracic.org/>

8.6 Lungenbeteiligung bei Systemerkrankungen

A. Prasse, U. Costabel

8.6.1 Alveoläre Hämorrhagien und pulmonale Vaskulitiden

A. Prasse

Definition

Eine Entzündung pulmonaler Gefäße erfolgt meist auf dem Boden systemischer Vaskulitiden. Im Folgenden sollen diese neben den selteneren auf die Lunge beschränkten Vaskulitiden dargestellt werden. Gelegentlich kann es auch im Rahmen von Kollagenosen bzw. bei der rheumatoiden Arthritis im Rahmen einer generalisierten Rheumavaskulitis zu einer pulmonalen Angiitis kommen.

Insgesamt gesehen handelt es sich bei den pulmonalen Angitiden um vergleichsweise seltene Krankheitsbilder. Die Inzidenz der systemischen Vaskulitiden hat sich jedoch in den letzten Jahrzehnten unter anderem aufgrund der nun möglichen Bestimmung antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper (ANCA) deutlich erhöht. So werden heute viel häufiger die früher eher verkannten, abortiven Verlaufsformen der Wegener-Granulomatose diagnostiziert.

In der International Consensus Conference über die Nomenklatur systemischer Vaskulitiden, die 1992 in Chapel Hill stattfand, wurden Kriterien für die einzelnen Vaskulitiden formuliert. Allerdings stellen diese keine Diagnosekriterien, sondern Klassifikationskriterien dar. Erfüllt also ein Patient die aufgeführten Kriterien, kann die Diagnose nicht zwingend hergeleitet werden (im Gegensatz zu den Kriterien für die Kollagenosen). Der Chapel-Hill-Nomenklatur liegt der histologische Nachweis einer Vaskulitis zugrunde; dieser muss zuerst gefordert werden.

Pathogenese

Die Pathogenese der im Folgenden dargestellten Vaskulitiden unterscheidet sich zum Teil ganz erheblich. So kommt es bei der Takayazu-Arteriitis und der Arteriitis temporalis zu einer riesenzellhaltigen Entzündung der Gefäßwände. Vaskulitiden im Rahmen von Kryoglobulinämien und bei systemischem Lupus erythematodes (Kollagenose) werden hingegen durch Immunkomplexe vermittelt. Die ANCA-positiven Vaskulitiden wiederum sind dadurch gekennzeichnet, dass trotz des serologischen Nachweises von Autoantikörpern kaum Immunkomplexablagerungen in situ nachgewiesen werden können, weshalb man auch von Pauciimmunvaskulitiden (wenig Immunkomplexablagerungen) spricht.

ANCA. Die pathogenetische Bedeutung der antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper für die ANCA-positiven Vaskulitiden wurde in den letzten Jahren eindringlich belegt. Sie erkennen zytoplasmatische Antigene neutrophiler Granulozyten und Monozyten. Diese Effektorzellen müssen jedoch zuvor (meist durch eine Infektion) aktiviert werden, um die zytoplasmatisch liegenden Antigene an der Zelloberfläche zu exprimieren, damit sich die Autoantikörper daran anheften können. Eine weitere Unterscheidung der ANCA-positiven Vaskulitiden ist über die Subklassifizierung der ANCA möglich. Während die Wegener-Granulomatose einen c-ANCA mit PR3-Antikörpern (Proteinase 3) aufweist, lässt sich bei der mikroskopischen Polyangiitis ein Antikörper gegen Myeloperoxidase (MPO) nachweisen (p-ANCA). Lässt sich ein ANCA nicht weiter charakterisieren, wird er x-ANCA genannt. Dieser ist häufig unspezifisch und kann beispielweise einem hochtitrigen ANA (antinukleäre Antikörper) entsprechen.

Die Unterscheidung der einzelnen systemischen Vaskulitiden (die isolierten pulmonalen Vaskulitiden sind nicht aufgeführt) beruht nach dem American College of Rheumatology und der Chapel Hill Conference vor allem

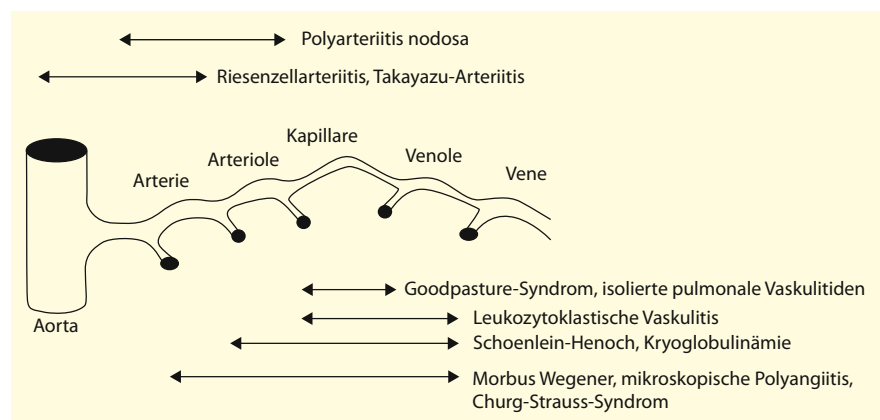


Abb. 8.53. Bevorzugter Befall von Blutgefäßbereichen bei verschiedenen systemischen Vaskulitiden

auf der Art der beteiligten Gefäße (■ Abb. 8.53). Die Häufigkeit einer Beteiligung pulmonaler Gefäße wird für die einzelnen systemischen Vaskulitiden sehr unterschiedlich beschrieben. Während die Wegener-Granulomatose fast obligatorisch zu einem Lungenbefall führt, ist sie bei der Purpura Schoenlein-Henoch, der essenziellen Kryoglobulinämie und der Polyarteriitis nodosa eine ausgesprochene Rarität. Aber nicht nur die Klassifikationskriterien, auch die Klinik wird durch die Art der beteiligten Gefäße geprägt. Die klinischen Leitbilder, die durch den Befall eines bestimmten Gefäßabschnitts der pulmonalen Gefäßstrombahn entstehen, sollen im Folgenden kurz dargestellt werden. Im Anschluss daran folgt die Darstellung der Erkrankungen im Einzelnen.

Diffuse alveoläre Hämorrhagie

Die alveoläre Hämorrhagie auf dem Boden einer Vaskulitis entspricht histologisch einer Kapillaritis. Das heißt, dass sich histologisch Entzündungszellen in den Gefäßwänden finden. Eine alveoläre Hämorrhagie kann aber auch auf dem Boden einer Endothelschädigung durch Virusinfektionen (CMV, HZV, HIV), medikamenteninduziert (z. B. D-Penicillamin) und im Rahmen von Leukämien bzw. nach Stammzelltransplantation entstehen (s. Übersicht). Die Patienten berichten über intermittierende Dyspnoe, Reizhusten und Hämoptoen. Manchmal tritt auch keine Hämoptoe auf. Endobronchial lässt sich keine Blutungsquelle zeigen. Bei der BAL nimmt die Rotfärbung portionsweise zu. Subklinisch verlaufende alveoläre Hämorrhagien können an dem erhöhten Siderophagenprozentsatz in der Eisenfärbung der BAL festgestellt werden. Radiologisch bestehen typischerweise diffuse beidseitige alveoläre Verschattungen (■ Abb. 8.54). Es kann aber auch ein radiologischer Normalbefund bestehen.



■ **Abb. 8.54.** Diffuse alveoläre Hämorrhagie. Beidseitige alveoläre Verschattungen, die meist zentral betont sind. Nebenbefundlich ist auf dem Bild ein abgegangener transjugulärer portosystemischer Stent (TIPS) in der rechten Pulmonalarterie zu erkennen

Ursachen einer alveolären Hämorrhagie

- Pulmonale Kapillaritis
 - Wegener-Granulomatose
 - mikroskopische Polyangiitis
 - isolierte pulmonale Kapillaritis
 - systemischer Lupus erythematodes
 - rheumatoide Arthritis
 - »mixed connective tissue disease«
 - Polymyositis
 - Antiphospholipidsntikörpersyndrom
 - Kryoglobulinämie
 - Purpura Schönlein-Henoch
 - Morbus Behcet
 - IgA-Nephropathie
 - Goodpasture-Syndrom
 - Glomerulonephritis (pauciimmun- oder immun-komplexvermittelt)
 - akute Lungentransplantatabstoßung
 - autologe Knochenmarktransplantation
- medikamenteninduziert:
 - D-Pencillamin
 - Amphotericin B
 - Amiodaron
 - Nitrofurantoin
 - Diphenylhydantoin
 - Retinolsäure
 - Propilthiouracil
 - Isocyanatexposition
- kardiovaskulär:
 - chronische Linksherzinsuffizienz
 - Mitralstenose
 - pulmonale Hypertonie
 - pulmonale »veno-occlusive disease«
 - pulmonale kapilläre Hämangiomasose
 - Lungenembolie mit Infarkt
 - arteriovenöse Fisteln und sonstige kongenitale vaskuläre Malformationen
- sonstige Ursachen:
 - Lymphangioliomyomatose
 - nekrotisierende Infektionen (z. B. Pilze)
 - Gerinnungsstörungen
 - Malignome
 - diffuser Alveolarschaden
- ohne erkennbare Ursache
 - idiopathische pulmonale Hämosiderose (M. Ceelen)

Bei Ansprechen der immunsuppressiven Therapie können sich die Infiltrate rasch innerhalb weniger Tage auflösen. Bei der CO-Diffusionskapazität führt die erhöhte Bindung des CO an das intraalveolär vermehrt vorhandene Hämoglobin zu falsch-positiven bzw. supranormalen Werten.

Auffällig ist meist die Diskrepanz zwischen beidseitigen Infiltraten bzw. lungenfunktionell nachweisbarer restriktiver Ventilationsstörung mit respiratorischer Partialinsuffizienz und normaler CO-Diffusionskapazität. Bei rezidivierenden alveolären Hämorrhagien kann es langfristig zur Ausbildung einer Eisenmangelanämie kommen.

Entzündung der Pulmonalarterien bzw. der Arteriolen

Die Diagnose einer Entzündung der Pulmonalarterien ist zumeist eine histologische Diagnose. Die Pulmonalisangiographie kann unter Umständen entzündliche Veränderungen an den großen Pulmonalarterien (Kaliberschwankungen, Aneurysmen) zeigen. Meist findet sich jedoch nur eine auf dem Boden einer zunehmenden Pulmonalarteriosklerose entstehende pulmonale Hypertonie (Abb. 8.55). Bei bekannter systemischer Vaskulitis bzw. bei systemischem Lupus erythematoses und neu aufgetretener pulmonaler Hypertonie ist immer eine pulmonale Vaskulitis in Erwägung zu ziehen.

Im Thorax-HR-CT lassen sich unter Umständen periphere, subpleural liegende, lobulär begrenzte Infiltrate nachweisen, die histologisch einer fibrinoiden Nekrose nach Infarkt (bei Verschluss der zuführenden Arteriole) entsprechen. Bei Morbus Behçet kann es zur Entwicklung einer systemischen Vaskulitis kommen, die unter anderem auch die Pulmonalarterien befallen kann und zur Ausbildung von Aneurysmen führt. Tödliche Hämoptoen können die Folge sein.

Entzündung der Pulmonalvenen

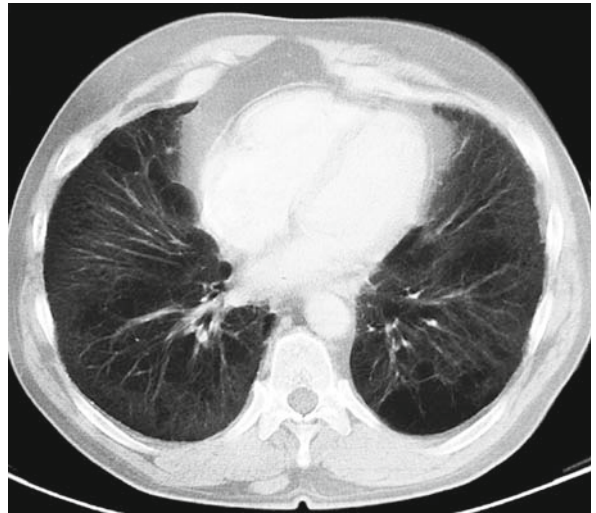
Ein isolierter Befall der Pulmonalvenen im Rahmen einer Vaskulitis stellt eine absolute Rarität dar. Meist kommt es zu einer Begleitentzündung der Venolen und Venen, die subklinisch bleibt. Massive Thrombosierungen der pulmonalvenösen Gefäße entsprechen dem Bild einer venookklusiven Erkrankung, d. h. sie zeigen klinisch das Bild einer Lungenstauung mit erhöhtem pulmonalkapillärem Wedgedruck (PCW) bei jedoch normalen linksatrialen Drücken.

Systemische Vaskulitiden

Morbus Wegener

Bereits in der Veröffentlichung von 1939, in der Wegener die Wegener-Granulomatose (WG) als eigenständige Erkrankung von der Polyarteriitis nodosa abgrenzte, ist eine Initialphase, die der generalisierten Vaskulitis vorausgeht, beschrieben.

Klinik und Diagnose. In der Initialphase befallt eine granulomatöse Entzündung die oberen und unteren Atemwege und führt zu Destruktionen. Neben dem pulmona-



■ **Abb. 8.55.** Thorax-CT eines Patienten mit führender pulmonaler Hypertonie und Verdacht auf eine »non specific interstitial pneumonitis« (NSIP) bei Mischkollagenose

len Befall steht fast immer eine chronische Sinusitis und eine Entzündung des Nasenknorpels (Chondritis), die im Verlauf zur Ausbildung einer Sattelnase führt, im Vordergrund. Eine chronische Sinusitis mit ständig verstopfter Nase, blutiger Rhinitis, Borkenbildung und Septumperforation kann über Jahre das einzige Symptom sein. Bei einigen Patienten verharrt die Wegener-Granulomatose in diesem Initialstadium und man spricht dann von einem lokalisierten Morbus Wegener. Nur etwa 50% der Patienten weisen in diesem Stadium einen c-ANCA auf. Trotzdem lassen sich mithilfe des histologischen Nachweises einer nekrotisierenden granulomatösen Vaskulitis und der ANCA-Diagnostik diese Krankheitsverläufe heute meist eindeutig der Wegener-Granulomatose zuordnen. Im Rahmen einer Bronchoskopie ergibt sich der charakteristische Befund einer (u. U. ulzerierenden) granulomatösen Tracheobronchitis (s. Übersicht).

Klassifikationskriterien der Wegener-Granulomatose gemäß Chapel Hill Conference und Røther et al. (1999)

1. Nasale oder orale Ulzerationen oder eitriges oder blutiges Nasensekret
2. pulmonale Veränderungen im Thoraxröntgenbild: noduläre Veränderungen oder konstante Infiltrate
3. nephritisches Urinsediment (Erythrozyturie von über 5 Erythrozyten/Gesichtsfeld, Erythrozytenzylinder)
4. bioptisch nachgewiesene granulomatös-entzündliche Veränderung in der Arterienwand, peri- oder extravaskulär

Besonders häufig ist der Befall der proximalen Trachea mit Ausbildung einer Subglottisstenose, die eine Tracheotomie erforderlich machen kann (■ Abb. 8.56). Lungenfunktionell entspricht dies einer extrathorakalen Obstruktion (■ Abb. 8.57). Recht erfolgreich ist die Kortisonunterspritzung der Granulome, sodass in unserem Zentrum in den letzten Jahren keine Tracheotomie bei Wegener-Granulomatose mehr notwendig war. Seltener finden sich peripher gelegene, durch die granulomatöse Entzündung hervorgerufene Bronchialstenosen bzw. -verschlüsse (■ Abb. 8.58) sowie Pseudotumore.

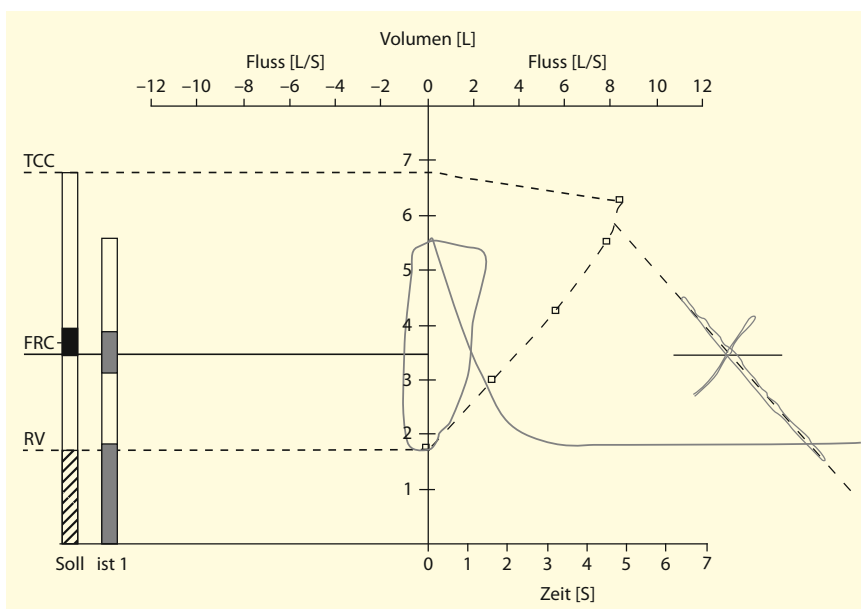


■ Abb. 8.56. Bronchoskopische Aufsicht auf ein subglottisches Granulom

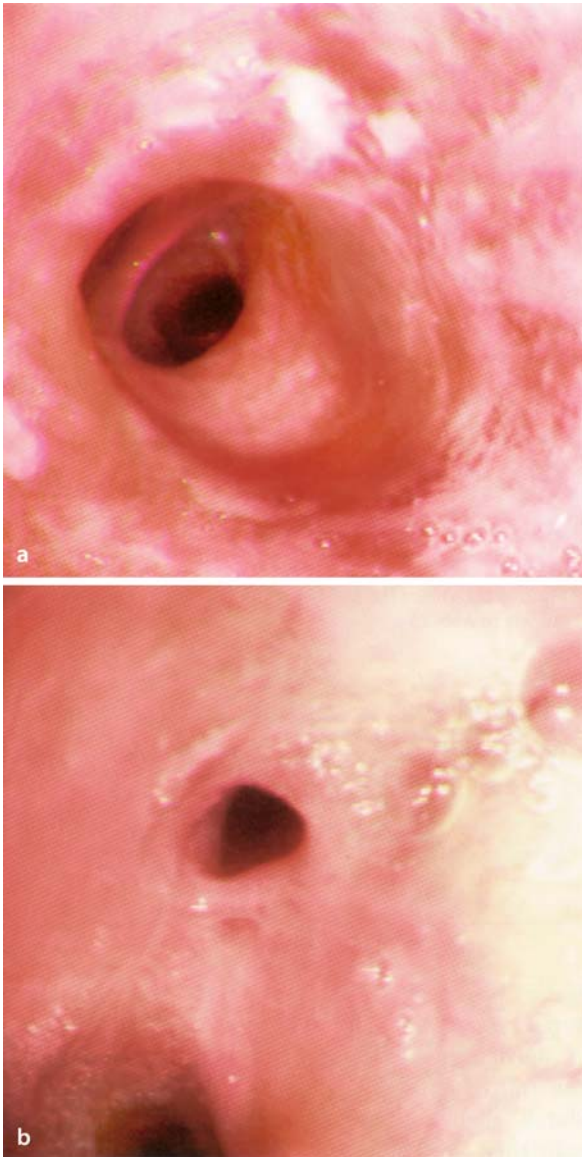
Nur bei 20% der Fälle zeigt die Bronchialbiopsie neben einer gut nachzuweisenden granulomatösen Entzündung auch eine nekrotisierende Vaskulitis, wie sie zur Diagnose eines Morbus Wegener gefordert wird. Der Nachweis einer nekrotisierenden Vaskulitis wird meist über eine Nasenschleimhautbiopsie (alternativ Hautveränderungen, videoassistierte Thorakoskopie) geführt. Neben dem oben genannten tracheobronchialen Befall gelten die häufig auftretenden peripher gelegenen und teilweise nekrotisierenden Lungengranulome als besonders typisch. Radiologisch entsprechen diese dünn- bis dickwandigen, einschmelzenden Rundherden (■ Abb. 8.59).

In der anschließenden vaskulitisch geprägten Generalisationsphase der Wegener-Granulomatose kommt es zu einer Entzündung der kleinen Gefäße, besonders von Niere und Lunge. Die Nierenbeteiligung entspricht einer rasch-progredienten Glomerulonephritis, häufig mit extrakapillärer Halbmondbildung. Im Rahmen einer pulmonalen Kapillaritis kann es zu einer alveolären Hämorrhagie kommen. Andere Manifestationen der Kleingefäßvaskulitis wie Episkleritis, leukozytoklastische Vaskulitis, Arthralgien, Myalgien, Hörsturz, Protrusio bulbi bei retroorbitalem Befall, Polyneuropathie und ein zerebraler Befall (z. B. Meningen) treten ebenfalls auf. Nicht selten manifestiert sich der M. Wegener bereits initial mit einer fulminanten alveolären Hämorrhagie, ohne dass der Patient die beiden anderen Phasen durchlaufen hatte. Patienten mit diesem fulminanten Verlauf sind häufig innerhalb weniger Stunden intubationspflichtig und benötigen eine invasive Beatmung.

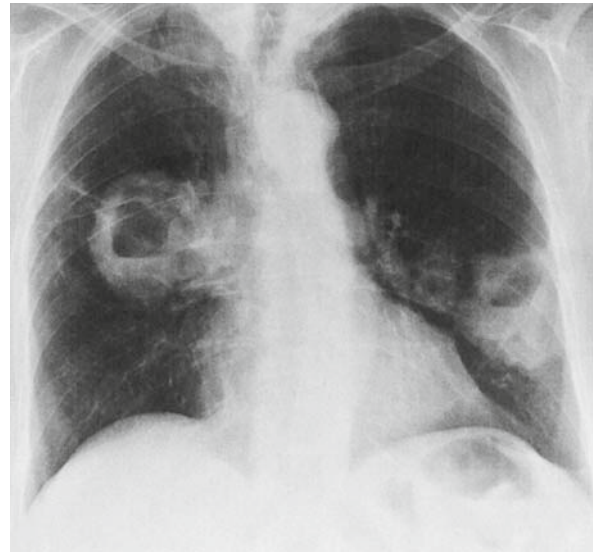
Auffällig, bisher aber noch nicht pathogenetisch erklärt, ist die Assoziation von Staphylococcus-aureus-



■ Abb. 8.57. Extrathorakale obstruktive Ventilationsstörung bei Subglottisstenose im Rahmen eines Morbus Wegener



■ **Abb. 8.58.** a Entzündliche Mittellappenstenosierung, hervorgerufen durch ein bronchiales Wegener-Granulom. b Ältere narbige Stenose des rechten Oberlappenbronchus bei einem anderen Patienten mit bekannter Wegener-Granulomatose



■ **Abb. 8.59.** Nekrotisierende Wegener-Granulome beidseits im Thoraxröntgen

von einem drohenden Schub auszugehen und eine entsprechende Therapieintensivierung gerechtfertigt. Dies setzt jedoch die Bestimmung des Titers in ein und demselben Labor voraus. Erwähnenswert ist, dass etwa 10% der Patienten im Vollbild der Wegener-Granulomatose ANCA-negativ sind.

Therapie. Die Induktionstherapie im Schub der Wegener-Granulomatose ist üblicherweise eine Kombinationstherapie aus oralem Cyclophosphamid (2 mg/kgKG) und Prednison (1–2 mg/kgKG) bei allmählicher Dosisreduktion. Hiermit lässt sich bei 80% der Fälle eine Remission erzielen. In der Remission wird heute Cyclophosphamid durch Azathioprin oder Methotrexat ersetzt, sodass die Cyclophosphamidgabe wegen der hohen Toxizität auf 3–6 Monate begrenzt wird. Bei fulminanten Verläufen ist der zusätzliche Einsatz der Plasmapherese von Vorteil. Der unverzügliche Beginn einer immunsuppressiven Therapie ist hier mitentscheidend für die weitere Prognose. Therapiestrategien, die TNF- α blockieren, haben sich beim M. Wegener als unwirksam erwiesen. Positive Berichte zum Einsatz von Rituximab, einem monoklonalen Antikörper gegen B-Lymphozyten (anti-CD20), häufen sich, diese Therapiestrategie stellt jedoch derzeit noch kein anerkanntes Therapieverfahren dar.

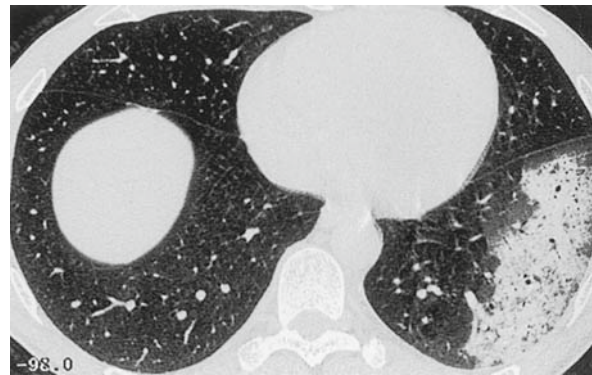
Bei den abortiven Verlaufsformen bzw. im lokalisierten Initialstadium ist das Erreichen einer Remission durch alleinige Cotrimoxazoltherapie mehrfach beschrieben worden. Eine Kombinationstherapie aus Cotrimoxazol und Methotrexat (plus Prednison) ist wegen der Interferenzen im Folsäuremetabolismus jedoch zu vermeiden.

Infektionen mit der Wegener-Granulomatose. Bei fast allen, antibiotisch unbehandelten Patienten lassen sich Staphylokokken im Nasenabstrich und im Bronchialsekret anzüchten. Wegener-Granulomatose-Schübe werden häufig durch Staphylokokkeninfekte (Pneumonien, Sinusitiden) getriggert (■ Abb. 8.60 u. 8.61). Die Bekämpfung der Staphylokokken mittels Cotrimoxazolgabe bzw. Nasensalbe ist mittlerweile eine erfolgreiche Therapiestrategie.

Die Aktivität der Vaskulitis lässt sich anhand der PR3-Titer verfolgen. So ist bei einer Verdoppelung des Titers



■ **Abb. 8.60.** a Alveoläre Hämorrhagie bei einem Patienten mit Morbus Wegener. 3 Wochen zuvor hatte der Patient eine Staphylokokkenpneumonie, die die alveoläre Hämorrhagie triggerte. b Verlauf 3 Tage später. c »Wandernde Infiltrate« weitere 3 Tage später, die der alveolären Hämorrhagie entsprechen



■ **Abb. 8.61.** Alveoläre Hämorrhagie im Thorax-HR-CT (gleicher Patient wie in Abb. 8.60)

Mikroskopische Polyangiitis

Die mikroskopische Polyangiitis (mPA) ähnelt der Generalisationsphase eines Morbus Wegener. Charakteristisch ist das Fehlen einer granulomatösen Entzündung. Der für den Morbus Wegener typische tracheobronchiale Befall lässt sich nicht nachweisen. Die pulmonale Hauptmanifestation entspricht einer Kapillaritis mit diffuser alveolärer Hämorrhagie. Die Nierenbeteiligung dominiert jedoch in der Regel das klinische Bild. Meist kommt es zur Ausbildung einer fokal-segmentalen Glomerulonephritis. Bei Lungenbeteiligung gehört die mikroskopische Polyangiitis folglich zu den pulmorenalen Syndromen. Wie beim Morbus Wegener kann es im Rahmen der Kleingefäßvaskulitis zu begleitenden Organmanifestationen wie leukozytoklastischer Vaskulitis, Episkleritis, Polyneuropathie und gastrointestinalen Symptomen (Angina abdominalis, Diarrhoen) kommen.

Für die mikroskopische Polyangiitis wurden bisher keine Klassifikationskriterien erstellt. Die Diagnose erfolgt neben dem histologischen Nachweis einer Kleingefäßvaskulitis über die Bestimmung der p-ANCA, die gegen Myeloperoxidase (MPO) gerichtet sind und mit der klinischen Aktivität korrelieren. MPO-ANCA finden sich jedoch nur bei etwas mehr als 50% der Patienten.

Die immunsuppressive Therapie der mikroskopischen Polyangiitis unterscheidet sich nicht von der des Morbus Wegener. Es lässt sich jedoch keine Assoziation mit *Staphylococcus aureus* zeigen, sodass der Einsatz von Antibiotika ohne Keimnachweis wenig nützlich erscheint.

Churg-Strauss-Vaskulitis

Jakob Churg und Lotte Strauss beschrieben 1951 erstmals ein Krankheitsbild, das seither Churg-Strauss-Syndrom genannt wird. Während die Erstbeschreiber noch die Trias aus Asthma bronchiale, chronischen Sinusitiden und einer eosinophilen, granulomatösen, nekrotisierenden

den Vaskulitis der kleinen Gefäße beschrieben, werden seit 1990 für die Diagnose des Churg-Strauss-Syndroms die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) herangezogen (s. Übersicht).

Kriterien der Churg-Strauss-Vaskulitis gemäß ACR (Leavitt et al. 1990 und Röther et al. 1999)

Von einem Churg-Strauss-Syndrom ist auszugehen, wenn bei nachgewiesener systemischer Vaskulitis 4 der 7 nachfolgenden Kriterien erfüllt sind:

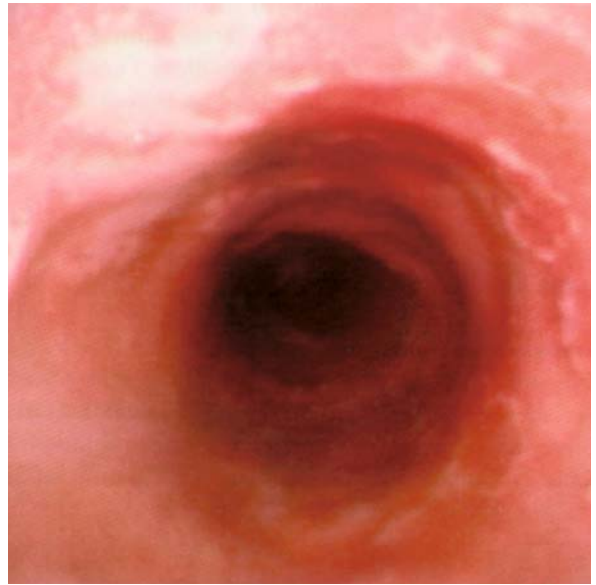
1. Asthma bronchiale
2. Bluteosinophilie >10%
3. atopische Diathese
4. wechselnde Lungeninfiltrate
5. Mono- oder Polyneuropathie
6. Sinusitiden, Polyposis nasi oder Rhinitis
7. histologischer Nachweis extravasaler Eosinophileninfiltrate

Typischerweise verläuft das Churg-Strauss-Syndrom in 3 Phasen. Jahrelang kann eine Prodromalphase mit chronischer Sinusitis, Polyposis nasi, einem Asthma bronchiale und gelegentlich auch Urtikaria bestehen. Die 2. Phase ist gekennzeichnet von einer Blut- und Gewebeeosinophilie sowie einer Erhöhung des Gesamt-IgE. Die 3. Phase ist geprägt von den Zeichen einer generalisierten Vaskulitis. Erst dann erfolgt meist die Diagnosestellung eines Churg-Strauss-Syndroms.

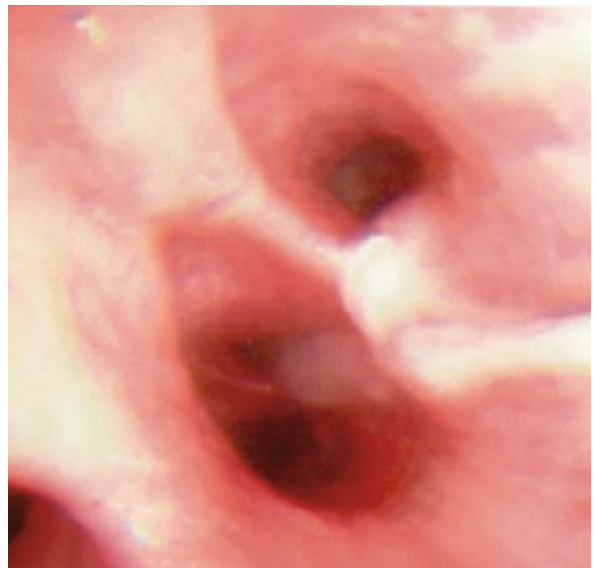
Der pulmonale Befall führt zu wandernden Lungeninfiltraten und gelegentlich zur Ausbildung von nicht einschmelzenden Rundherden. In [Abb. 8.62](#) u. [8.63](#) ist der endobronchiale Befund eines Patienten mit einer akuten Exazerbation einer bekannten Churg-Strauss-Granulomatose mit schwerer »mucoïd impaction« und kleinen ulzerierenden Granulomen zu sehen. Der Patient hatte 4 Wochen zuvor die Kortisontherapie beendet.

Prognostisch entscheidend ist der Befall des Herzens mit der Entwicklung einer Myokarditis und Koronariitis. Das Erregungsleitungssystem des Herzens ist dabei ein Prädilektionsort des Churg-Strauss-Syndroms. Herzrhythmusstörungen sind dadurch beim Churg-Strauss-Syndrom häufig und wegen des oft letalen Verlaufs gefürchtet. Nierenbeteiligungen, meist in Form einer interstitiellen Nephritis, aber auch Augenbeteiligungen sind selten. Typisch und häufig für die Patienten sehr beeinträchtigend ist der Befall peripherer Nerven durch eine Mononeuropathie bzw. Mononeuropathia multiplex mit Parästhesien und Paresen.

Immunologisch lassen sich bei etwa 50% der Patienten ANCA nachweisen, meist vom p-ANCA-Typ, was allerdings für ein Churg-Strauss-Syndrom keinesfalls spezifisch ist.



■ **Abb. 8.62.** Bronchoskopischer Aspekt der Churg-Strauss-Granulomatose. Zentral ulzerierende Granulome in der Trachea



■ **Abb. 8.63.** »Mucoïd impaction« bei Churg-Strauss-Granulomatose. Eosinophilenreiche Sekretpfropfen sind besonders zäh

Auch das Churg-Strauss-Syndrom spricht in der Mehrzahl der Fälle gut auf die Verabreichung systemischer Glukokortikoide an, weshalb diese Therapie auch Mittel der Wahl ist. Aufgrund seiner Langzeitnebenwirkungen ist der Einsatz von Cyclophosphamid nur bei schweren, glukokortikoidrefraktären Schüben bzw. Verläufen indiziert. Wie bei M. Wegener sollte dann zur Remissionserhaltung Cyclophosphamid durch Azathioprin oder Methotrexat ersetzt werden.



▣ **Abb. 8.64.** Patientin mit essenzieller Kryoglobulinämie. An den kälteexponierten Stellen (Wangen) kommt es zur Präzipitation der Kryoglobuline mit nekrotisierender Vaskulitis. An beiden Beinen wies die Patientin ebenfalls eine nekrotisierende leukozytoklastische Vaskulitis auf

Kryoglobulinämien

Kryoglobuline sind Immunglobulinkomplexe, die bei Kälte ausfallen. Meist handelt es sich um IgM-Antikörper, die gegen IgG gerichtet sind (Rheumafaktoren). Diese Immunkomplexe präzipitieren insbesondere bei Kälte entlang der Gefäßendothelien. Es kommt zu dem klinischen Bild einer Kleingefäßentzündung mit leukozytoklastischer Vaskulitis (besonders an kälteexponierten Stellen), Glomerulonephritis und Arthralgien (▣ Abb. 8.64). Ein pulmonaler Befall in Form einer Kapillaritis mit alveolärer Hämorrhagie wurde beschrieben. Bei zwei Dritteln der Fälle lässt sich eine Hepatitis-C-Infektion nachweisen. Besteht aus gastroenterologischer Sicht die Indikation zur Hepatitis-C-Eradikation mit Interferon- α und Nucleosidanaloga (z. B. Ribaverin), würden bei Therapieerfolg auch die Vaskulitiszeichen verschwinden. Im anderen Falle bzw. bei Kontraindikationen für INF- α bzw. Ribaverin oder bei essenziellen Verläufen hat sich die Therapie mit Endoxan (z. B. nach dem Austin-Schema), Rituximab und Prednison zur Reduktion der Immunglobulinsynthese bewährt.

Goodpasture-Syndrom

Definitionsgemäß liegt ein Goodpasture-Syndrom dann vor, wenn bei einem pulmorenalen Syndrom der Nachweis von Antibasalmembranantikörpern erfolgt. Diese Antikörper richten sich gegen Antigene, die auf den

Membranen der alveolokapillären Membran, der Glomerulusmembran, auf den renalen Tubuli und dem Plexus choroideus zu finden sind. Möglicherweise handelt es sich um ein Teilstück des Kollagenmoleküls Typ IV. Immunhistochemisch finden sich lineare IgG-Ablagerungen entlang der glomerulären bzw. der alveolokapillären Membran.

Die Klinik wird von einer diffusen alveolären Hämorrhagie und einer rapid progressiven Glomerulonephritis mit extrakapillärer Halbmondbildung bestimmt. Häufig findet sich nur eine isolierte Nierenbeteiligung. Aktiver Zigarettenkonsum scheint die pulmonale Manifestation zu fördern, sodass nur bei Rauchern eine alveoläre Hämorrhagie im Rahmen einer diffusen Kapillaritis anzutreffen ist.

Die Therapie bei lebensbedrohlicher Organmanifestation erfolgt mittels Cyclophosphamid (2 mg/kgKG) und Prednison 2 mg/kgKG. Für das Goodpasture-Syndrom konnte eine schnellere Heilung und ein bessere Prognose durch den Einsatz von Plasmapheresen belegt werden.

Morbus Behçet

Der Morbus Behçet ist eine seltene Vaskulitis, die insbesondere bei Patienten türkischer Abstammung auftritt. Besonders häufig kommt es zur Ausbildung von Schleimhautulzera vor allem im Mund und im Genitalbereich, seltener auch im Darm (ununterscheidbar von einer Colitis ulcerosa). Selten kann es auch zu bronchialen Ulzerationen kommen. Als typisch gelten ebenfalls Hautmanifestationen in Form von multiplen Erythema nodosa und eine insbesondere bei Männern auftretende Pseudofollikulitis (sterile, akneähnliche Hautknötchen).

Klinisch im Vordergrund steht der Augenbefall mit posteriorer Uveitis und retinaler Vaskulitis. Die schmerzlose Vaskulitis kann zu einem progredienten Sehschärfeverlust und letztendlich zur Erblindung führen. Die Erkrankung verläuft in Schüben, die von spontanen oder therapieinduzierten Remissionen gefolgt sind.

Die in der Übersicht aufgeführten Diagnosekriterien wurden von der Study Group for Behçet's Disease erstellt.

Kriterien für den Morbus Behçet gemäß International Study Group for Behçet's Disease (1990) und Røther et al. (1999)

Liegen keine anderen klinischen Erklärungen bzw. Diagnosen vor, müssen die Patienten folgende Merkmale aufweisen:

- Rezidivierende orale Ulzerationen (aphtös oder herpetiform), die in den vergangenen Monaten mindestens 3-mal aufgetreten sein müssen.

Zudem müssen 2 der 4 folgenden Symptome festgestellt werden:

- rezidivierende genitale Ulzerationen
- Hautläsionen: Erythema nodosum, Pseudofollikulitis, papulopustuläre Läsionen oder akneähnliche Knoten bei Patienten, die nicht unter Kortikosteroiden stehen (80%)
- ophthalmologische Läsionen: Uveitis anterior, Uveitis posterior
- positiver Pathergietest, d. h. Auftreten einer papulopustulären Effloreszenz an der Stelle eines einfachen Nadelstichs in die Haut oder einer intrakutanen Injektion von Kochsalz in einer Latenzzeit von 24–48 h

Zusätzlich diagnostisch wegweisend ist die HLA-B5- und HLA-B51-Bestimmung.

Pathogenese. Im Blut der Patienten finden sich auto-reaktive T-Zellen, die gegen das Heat-shock-Protein 60 gerichtet sind. Auch Autoantikörper gegenüber HSP60 lassen sich nachweisen.

Schreitet die Erkrankung voran, kommt es zu einer generalisierten Vaskulitis mit vorzugsweise zerebralem

Befall. Es kann aber auch zu einer Pulmonalarteriitis kommen. Fast ausschließlich beim Morbus Behçet wurde die Ausbildung von Pulmonalarterienaneurysmen im Rahmen der Vaskulitis beschrieben. Studien konnten zeigen, dass Patienten mit Morbus Behçet und pulmonaler Vaskulitis eine mittlere Überlebenszeit von 2 Jahren haben.

Therapie. Meist ist der Augenbefall mit drohender Erblindung der therapiebestimmende Faktor. Bei akuter Verschlechterung wird neben hochdosierten Steroiden auch Cyclophosphamid und Azathioprin eingesetzt. Über einen erfolgversprechenden Einsatz von INF- α (initial bis zu 6 Mio. Einheiten/Tag) oder Infliximab wurde berichtet. Bei Pulmonalarterienaneurysmen sollte ein Coiling versucht werden. Zur Behandlung der oralen oder genitalen Schleimhautulzera können topische Kortikosteroide oder Colchicin genügen.

Purpura Schoenlein-Henoch

Die Symptomkombination aus Arthralgien, generalisierter palpabler Purpura (untere Extremitäten betont; ■ Abb. 8.65), Angina abdominalis und Nephritis gilt als typisch. Vor allem bei Kindern, aber sporadisch auch bei Erwachsenen kann diese Erkrankung auftreten. Die Klassifikationskriterien führt die Übersicht auf.



■ **Abb. 8.65.** Leukozytoklastische Vaskulitis bei einem Patienten mit Purpura Schoenlein-Henoch. Histologisch charakteristisch sind IgA-Immunkomplexablagerungen

Kriterien für die Purpura Schoenlein-Henoch gemäß ACR (Leavitt et al. 1990 und Röther et al. 1999)

- Palpable Purpura
- Alter bei Erkrankungsbeginn unter 20 Jahre
- abdomineller Schmerz: diffuse, nach Mahlzeiten verstärkte abdominelle Schmerzen, blutige Diarrhoe oder Nachweis einer gastrointestinalen Ischämie
- bioptischer Nachweis von granulozytären Infiltrationen in den Gefäßwänden von Arteriolen und Venolen

Immunhistochemisch kommt es zu einer IgA-Immunkomplex-Ablagerung entlang der Gefäßendothelien. Eine pulmonale Beteiligung ist eine absolute Rarität. In Einzelfällen wurde über das Auftreten einer diffusen alveolären Hämorrhagie mit Ablagerungen von IgA-haltigen Immunkomplexen entlang der Alveolarsepten berichtet.

Polyarteriitis nodosa

Nach den Kriterien der ACR (1990) darf eine Polyarteriitis nodosa als solche diagnostiziert werden, wenn 3 von 10 aufgelisteten Kriterien erfüllt werden (Sensitivität 82,2%, Spezifität 86,6%, bei vorliegender Vaskulitis). Die Klassifikationskriterien finden sich in der Übersicht.

Klassifikationskriterien der klassischen Polyarteriitis nodosa (cPAN) gemäß Chapel Hill Conference und Röther et al. (1999)

1. Gewichtsverlust von mehr als 4 kg Körpergewicht, Allgemeinsymptome
2. Livedo reticularis
3. Hodenschmerz und -schwellung
4. Myalgien, muskuläre Schwäche, Druckschmerz der Beinmuskulatur
5. Mono- oder Polyneuropathie oder Mononeuritis multiplex, ZNS-Symptome
6. Hypertonus (diastolischer Blutdruck >90 mmHg)
7. Serumkreatinin >1,5 mg/dl oder Serumharnstoff >60 mg/dl
8. Hepatitis-B-Virus-Nachweis im Serum
9. arteriographische Befunde: Verschlüsse, Aneurysmen
10. typische Histologie in Form einer Gefäßwandinfiltration mit neutrophilen Granulozyten von kleinen und mittleren Arterien

Die Diagnose gelingt häufig über die angiographische Darstellung von Mikroaneurysmen mittelgroßer Arterien. Diese sind jedoch nur wegweisend und nicht spezifisch für die Polyarteriitis nodosa. Muskelbiopsien nach Muskel-NMR erhöhen die Trefferquote zum Nachweis einer Vaskulitis. Die meisten beschriebenen Fälle einer Polyarteriitis nodosa sind mit einer Hepatitis B assoziiert. Klinisch im Vordergrund steht häufig der Gastrointestinaltrakt, dabei können Durchblutungsstörungen, Blutungen und Darmperforationen auftreten. Zusätzlich kann es zu zerebralen Insulten, Myokardinfarkten, Myalgien, Polyneuropathien und kutanen Manifestationen (subkutane Knoten, Livedo reticularis) kommen. Eine klinisch relevante pulmonale Beteiligung im Rahmen der Polyarteriitis nodosa gilt als ausgesprochen selten. Im Gegensatz zum Morbus Behçet ist die Ausbildung von Aneurysmen im pulmonalarteriellen Stromgebiet eine Rarität.

Takayazu-Arteriitis

Im Gegensatz zu den bisher aufgeführten Vaskulitiden, die vorzugsweise kleine Gefäße betreffen, befällt die Takayazu-Arteriitis vor allem große Gefäße. Hauptmanifestation ist die Entzündung der Aorta und der aus dem Aortenbogen abgehenden Gefäße (entzündliche Abgangsstenosierungen). Die Klinik ist geprägt durch Infarkte bzw. Durchblutungsstörungen im Strombereich der betroffenen Gefäße (zerebrale Insulte, Arterienverschlüsse, Zentralarterienverschluss des Auges, Embolien), sowie allgemeine Zeichen einer chronischen Entzündung wie Adynamie, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und subfebrile Temperaturen.

Die Takayazu-Arteriitis befällt fast ausschließlich junge (20- bis 40-jährige) Frauen. Gelegentlich kommt es

zu einem pulmonalen Befall mit Beteiligung der großen Pulmonalarterien. Dies kann bei isoliertem Befall eine massive Lungenembolie simulieren. Histologisch zeigt sich eine riesenzellhaltige, granulomatöse Entzündung der Gefäße. Bei der körperlichen Untersuchung fallen bei den jungen Patienten Stenosegeräusche (Karotiden), Pulsdifferenzen (vor allem an den Armen), Gesichtsfelddefekte und ein Subclavian-steal-Phänomen auf.

Im Gegensatz zu den Kleingefäßvaskulitiden gibt es keine spezifischen Laborparameter. Die Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit korrelieren meist nur schlecht mit der Krankheitsaktivität. Die Klassifikationskriterien sind in der Übersicht dargestellt.

Klassifikationskriterien der Takayazu-Arteriitis gemäß Chapel Hill Conference und Röther et al. (1999)

Bei 3 von 6 erfüllten Kriterien besteht eine Sensitivität von 90,5% und eine Spezifität von 97,8%.

1. Alter bei Krankheitsbeginn unter 40 Jahre
2. Claudicatio intermittens der Extremitäten (bewegungsabhängige Muskelschmerzen, besonders der Arme)
3. abgeschwächte Pulsation der A. radialis bzw. der A. ulnaris
4. systolische Blutdruckdifferenz von mehr als 10 mmHg zwischen beiden Armen
5. auskultierbare Gefäßgeräusche über den Aa. subclavia, Aa. carotis oder der A. abdominalis
6. angiographischer Nachweis typischer Gefäßveränderungen der Aorta, der aortalen Äste oder der proximalen oberen und unteren Extremitäten (Abgangsstenosen bzw. -verschlüsse)

Die Therapie besteht im akuten lebensbedrohlichen Schub in der Gabe von Kortisonboli (über 3 Tage 250 mg/Tag). In der Remission erfolgt meist eine Kombinationstherapie aus Azathioprin und Kortison.

Polymyalgia rheumatica und Arteriitis temporalis (Morbus Horton)

Bei beiden Erkrankungen handelt es sich um eine riesenzellhaltige granulomatöse Entzündung großer Gefäße (Arterien). Bei der Arteriitis temporalis besteht definitionsgemäß zusätzlich eine Beteiligung der Temporalarterien, sodass die gefürchtetste Komplikation die Erblindung des Auges bei Zentralarterienverschluss infolge der Gefäßentzündung ist. Neben den Augensymptomen berichten die Patienten über stärkste Schläfen-, Kau- und Kopfhautschmerzen.

In der Übersicht finden sich die Klassifikationskriterien der Arteriitis temporalis.

Klassifikationskriterien der Arteriitis temporalis gemäß Chapel Hill Conference und Röther et al. (1999)

Bei Vorliegen von 3 der 5 Kriterien besteht eine Sensitivität von 93,5% und eine Spezifität von 91,2% der Diagnose.

1. Alter bei Krankheitsbeginn mindestens 50 Jahre
2. neu aufgetretene Kopfschmerzen
3. Verdickung und Pulsation der Temporalarterien (ohne offensichtliche arteriosklerotische Ursache) oder lokaler Druckschmerz
4. erhöhte BSG (>50 mm)
5. pathologisch veränderte Arterienbiopsie: granulomatos-riesenzellhaltige Entzündung

5. Alter über 65 Jahre
6. Depression bzw. Gewichtsverlust
7. beidseitiger Oberarmdruckschmerz

Die Symptomatik spricht auf das auch sonst übliche Therapieschema in Form einer systemischen Kortisontherapie (beginnend mit 1 mg/kgKG) sehr gut an. Die Prednisondosierung sollte bei Erreichen von 20 mg/Tag nur sehr vorsichtig weiterreduziert werden (z. B. in 1-mg-Schritten) und über mindestens ein halbes Jahr erfolgen, da beide Erkrankungen ausgesprochen rezidivfreudig sind. Rezidive sind relativ leicht mithilfe des CRP und der BSG festzustellen.

Antiphospholipidantikörpersyndrom (Hughes-Syndrom)

Das Antiphospholipidantikörpersyndrom (APS) ist keine Vaskulitis im eigentlichen Sinne. Das heißt, es lässt sich in der Regel keine Gefäßinfiltration durch Entzündungszellen nachweisen. Es soll hier trotzdem aufgeführt werden, da es die pulmonalvaskuläre Strombahn häufig mitbetrifft und im Rahmen des sogenannten »catastrophic antiphospholipid antibody syndrome« zu einer Immunkomplexvaskulitis führen kann. Es wurde erst 1992 als eigenständiges Krankheitsbild abgegrenzt und ist nicht selten (s. unten). Harris formulierte 1994 die Klassifikationskriterien (s. Übersicht), wonach mindestens eine klinische Manifestation und ein laborchemischer Nachweis von Antiphospholipidantikörpern zur Diagnosesicherung verlangt wird.

Klassifikationskriterien für das Antiphospholipidantikörpersyndrom gemäß Harris (1994) und Röther et al. (1999)

- Venöse Thrombosen
- arterielle Thrombosen
- Spontanaborte
- Thrombozytopenie
- Lupus-Antikoagulans
- Phospholipidantikörper IgG

Das APS wird als eine Erkrankung definiert, die mit rezidivierenden Thrombosen (arterielles und venöses Gefäßsystem), Spontanaborten und Thrombozytopenie bei gleichzeitigem Nachweis von persistierend erhöhten Antiphospholipidantikörpern einhergeht. Phospholipide finden sich ubiquitär auf Zellmembranen. Antiphospholipidantikörper stellen ein Gemisch aus Antikörpern gegen unterschiedliche Phospholipide dar. Dabei wird durch das Binden des Antikörpers das Zusammenspiel von Endo-

Bei der Polymyalgia rheumatica klagen die Patienten über massive (Muskel-)Schmerzen im Bereich des Schulter- und/oder des Beckengürtels, die durch eine Entzündung der zuführenden Muskelgefäße mit entsprechender Infarzierung zustande kommen. Neben der charakteristischen Klinik fallen die sehr hohen Entzündungsparameter ins Auge. Sowohl das C-reaktive Protein (CRP) als auch die BSG (Sturzsenkung!) sind massiv erhöht (s. Übersicht). Differenzialdiagnostisch ist eine Endokarditis, eine chronische Osteomyelitis und die rheumatoide Arthritis auszuschließen. Es sind ausschließlich ältere Patienten betroffen (über 60 Jahre).

Eine Lungenbeteiligung kommt gelegentlich vor. Sie äußert sich meist als hartnäckiger Reizhusten, ohne dass radiologisch oder lungenfunktionell ein Korrelat feststellbar wäre. In der BAL zeigt sich unter Umständen eine lymphozytäre Alveolitis. Aus pneumologischer Sicht ist die Diskrepanz zwischen Klinik (Reizhusten), hohen Entzündungsparametern und fehlendem lungenfunktionellem bzw. radiologischem Korrelat frappierend. Insbesondere bei älteren Patienten (über 60 Jahre) sollte dann an eine Riesenzellarteriitis gedacht werden.

Klassifikationskriterien der Polymyalgia rheumatica gemäß Chapel Hill Conference und Röther et al. (1999)

Bei Nachweis von 3 der 7 nachfolgenden Kriterien gilt die Diagnose als wahrscheinlich:

1. beidseitige Schulterschmerzen bzw. Nacken- oder Beckengürtelschmerzen
2. akuter Krankheitsbeginn (innerhalb von 2 Wochen)
3. initiale BSG-Erhöhung >40 mm in der ersten Stunde
4. morgendliche Steifigkeit von mehr als 1 h



thelzellen und Thrombozyten bzw. plasmatischer Blutgerinnung gestört.

Zu den Antiphospholipidantikörpern gehört auch das Lupus-Antikoagulans. Der Name dieses schon lange bekannten Antikörpers geht auf seine Entdeckung zurück. Bei Patienten mit Lupus erythematodes wurden immer wieder falsch-positive Syphilistests gefunden. Der Grund hierfür ist das Vorliegen von Antikardiolipinantikörpern. In der Wassermann-Reaktion zum Syphilisnachweis verwendete man einen Kardiolipinflockungstest, da Patienten, die an Syphilis erkranken, Antikörper gegen Kardiolipin entwickeln. Typisch für Patienten mit Lupus antikoagulans ist eine spontan verlängerte PTT (partielle Thromboplastinzeit) und die paradoxe Neigung zur Thromboseentwicklung, die zur Entdeckung des Krankheitsbilds geführt hat. Etwa 30–50% der Lupus-Patienten weisen Antiphospholipidantikörper auf. Aber auch bei anderen Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis wurden diese gefunden. Klinisch signifikant, in Form von Thrombosen etc., werden jedoch meist nur Patienten, die Träger von Antiphospholipidantikörpern des IgG-Typs oder des Lupus antikoagulans sind.

Bei etwa der Hälfte der Patienten, die die Klassifikationskriterien eines Antiphospholipidsyndroms erfüllen, lässt sich keine zugrunde liegende Erkrankung ausmachen und es wird dann von einem primären APS gesprochen. Etwa 2–5% der Bevölkerung haben Antiphospholipidantikörper, wobei 30–50% der Betroffenen symptomatisch werden.

Klinik. Man unterscheidet 2 verschiedene Verlaufsformen. Neben der häufigen »einfachen« Verlaufsform wird eine als »catastrophic antiphospholipid antibody syndrome« bezeichnete Form abgegrenzt.

Patienten mit der erstgenannten Form fallen meist mit rezidivierenden Thrombosen der unteren Extremitäten, rezidivierenden Lungenembolien und Thrombophlebitiden auf. Meist handelt es sich um junge Frauen, die in der Anamnese über Spontanaborte berichten. Es wurde aber auch über Erstmanifestationen mit Mediainsulten, Sinusvenenthrombose und arteriellen Embolien anderer Lokalisation (z. B. Gastrointestinaltrakt) berichtet. Wie beim systemischen Lupus erythematodes auch kann es zu einem Befall der Herzklappen mit knötchenförmigen Auflagerungen kommen, die der Libman-Sacks-Endokarditis vergleichbar sind. Der pulmonale Befall bei dieser Verlaufsform entspricht einer pulmonalen Hypertonie aufgrund rezidivierender Lungenembolien. Unter Umständen kann dies eine operative Thrombarterektomie nötig machen.

Therapie. Die Therapie besteht bei Manifestation der Erkrankung (Thrombose, Lungenembolie) und Phospholipidantikörpernachweis (IgG) in der lebenslänglichen therapeutischen Antikoagulation mit Cumarinderivaten. Bei

Patienten mit hochtitrigen Antikörperspiegeln, die bisher nicht symptomatisch wurden, wird die Gabe von Acetylsalizylsäure empfohlen.

»**Catastrophic**« **Antiphospholipidsyndrom.** Wie der Name schon suggeriert, handelt es sich um ein fulminantes Krankheitsbild. Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Form sind eher kleinere Gefäße im Rahmen einer Immunkomplexvaskulitis betroffen. Es kommt zur Verlegung multipler Arteriolen bzw. Kapillaren durch Thromben. Dies führt zu einem Multiorganversagen. Für den pulmonalen Befall wurde ein dem akuten respiratorischen Distress-Syndrom (ARDS) ähnliches Krankheitsbild besonders häufig beschrieben. Verläufe mit diffuser alveolärer Hämorrhagie im Rahmen einer Kapillaritis mit perivaskulären Immunkomplexablagerungen wurden jedoch auch dokumentiert. Der Einsatz der Plasmapherese zur Reduktion der hohen Antiphospholipidantikörperspiegel sowie eine Immunsuppression mit Prednisolon (plus Cyclophosphamid) wurden als erfolgreich beschrieben. In jedem Fall sollte eine therapeutische Antikoagulation angestrebt werden.

Pulmonale Vaskulitiden ohne systemische Vaskulitis

Isolierte pulmonale Kapillaritis

Neben den in diesem Kapitel beschriebenen pulmonalen Kapillaritiden im Rahmen von systemischen Vaskulitiden, wurde auch eine isolierte Verlaufsform beschrieben, bei der serologische Hinweise auf eine zugrunde liegende systemische Vaskulitis fehlen.

Histologisch ist diese Erkrankung, vergleichbar mit den systemischen Kapillaritiden, geprägt von einer Infiltration der Alveolarsepten durch neutrophile Granulozyten und einer akuten oder chronisch verlaufenden diffusen alveolären Hämorrhagie. Klinisch berichten die Patienten über eine fluktuierende Belastungsdyspnoe, Reizhusten, Hämoptysen und Thoraxschmerzen (pleuritische Beschwerden). Radiologisch lassen sich mit den klinischen Symptomen einhergehende alveoläre Verschattungsmuster nachweisen.

Bei Patienten mit isolierter pulmonaler Vaskulitis scheint es sich um eine recht heterogene Gruppe verschiedener Erkrankungen zu handeln. Es besteht sehr häufig Fieber, aber auch sinusitische Beschwerden, Epistaxis und Übelkeit wurden beschrieben. Nicht selten weisen die Patienten auch eine Asthmaanamnese auf oder sind Zigarettenraucher. Insgesamt handelt es sich um eher junge Patienten (durchschnittlich 30 Jahre alt). Eine Geschlechterprädisposition wurde nicht beschrieben.

Idiopathische Lungenhämosiderose (Morbus Ceelen).

Im Gegensatz zu den isolierten pulmonalen Kapillaritiden lässt sich beim Morbus Ceelen histologisch keine Gefäß-

entzündung erkennen. Jedoch wird ebenfalls ein immunologisch-entzündlicher Vorgang vermutet. Exazerbationen treten beispielsweise gehäuft nach Infektionen auf. Im blutungsfreien Intervall sind hingegen korkenzieherartig geformte und erweiterte Kapillaren bzw. Arteriolen beschrieben, aus denen wohl die Blutungen erfolgen. Eine familiäre Häufung und die Assoziation mit der Glutenstoffwechselerkrankung Zöliakie sind belegt.

Therapie. Die Therapie der isolierten pulmonalen Kapillaritis und auch des Morbus Ceelen entspricht der Therapie der ebenfalls pauciimmunen ANCA-positiven Kapillaritiden wie der mikroskopischen Polyangiitis. Das heißt, bei diffuser alveolärer Hämorrhagie ist eine Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid und Kortisonboli zu beginnen, die Remissionserhaltung gelingt mit niedrig dosiertem oralem Kortikosteroid kombiniert mit Azathioprin.

Nekrotisierende sarkoidoseähnliche Granulomatose

Die nekrotisierende sarkoidoseähnliche Granulomatose (NSG) ist eine seltene Lungenerkrankung. Die Abgrenzung gegenüber der Sarkoidose ist umstritten. Insgesamt ähnelt die NSG der Sarkoidose sowohl in ihrem Befallsmuster als auch in der klinischen Präsentation. Im Gegensatz zur Sarkoidose lässt sich histologisch jedoch eine nekrotisierende Vaskulitis mit epitheloidzellhaltigen Granulomen nachweisen. Die Vaskulitis, die nicht nekrotisierend auch bei der Sarkoidose zu finden ist, steht bei der NSG im Vergleich zur Sarkoidose jedoch mehr im Vordergrund. Ein extrapulmonaler Befall gilt als selten. Das radiologische Bild wird von einem nodulären Befallsmuster (0,5–4 cm) geprägt. Einige Autoren postulieren, dass die noduläre Verlaufsform der Sarkoidose einer NSG entspricht.

Therapie. Die Therapie unterscheidet sich nicht von der der Sarkoidose. Es wird über ein gutes Ansprechen auf orale Prednisolongabe berichtet. Rezidive können auftreten.

8.6.2 Lungenbeteiligung bei Kollagenosen

U. Costabel

Die Häufigkeit einer Lungenbeteiligung bei den Kollagenosen schwankt sehr in Abhängigkeit von der Sensitivität der angewandten Untersuchungstechnik (Röntgenbild, Computertomographie, Lungenfunktion, bronchoalveoläre Lavage, Autopsie). Der Lungenbefall kann gelegentlich den sonstigen Organveränderungen vorausgehen und die erste Krankheitsmanifestation überhaupt darstellen.

Es überrascht nicht, dass die Lungen durch ihren Reichtum an Bindegewebe und Blutgefäßen im Rahmen von Bindegewebskrankheiten häufig mitreagieren. So lässt sich auch erklären, dass die verschiedensten anatomischen Kompartimente der Lungen in wechselndem Ausmaß und unterschiedlichen Kombinationen betroffen sein können (Atemwege, Alveolen, Gefäßsystem, Pleura, Zwerchfell und Brustwand; ■ Tab. 8.29). Von Lungenmanifestationen der Grunderkrankung sind gleichzeitig bestehende pleuropulmonale Krankheiten anderer Ätiologie sowie lungentoxische Reaktionen auf Medikamente oder Lungeninfektionen unter lang dauernder immunsuppressiver Therapie abzugrenzen.

Die Häufigkeit einer Beteiligung des Lungenparenchyms im Sinne einer interstitiellen Lungenerkrankung wird für die einzelnen Kollagenosen sehr unterschiedlich beschrieben, am häufigsten bei progressiver Systemsklerose, sehr selten beim systemischen Lupus erythematodes. Histologisch können mit Ausnahme der DIP und der RB-ILD (rauchertypische Veränderungen) alle histopathologischen Muster der idiopathischen interstitiellen Pneumonien auch bei Kollagenosen vorkommen, das sind die »usual interstitial pneumonia« (UIP), die »non specific interstitial pneumonia« (NSIP), der diffuse Alveolarschaden (DAD), die Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) und die lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP).

Generell gilt für alle Kollagenosen (mit Ausnahme der rheumatoiden Arthritis), dass am häufigsten das NSIP-Muster gesehen wird. Klinischer Verlauf und Prognose unterscheiden sich jedoch von den idiopathischen interstitiellen Pneumonien, bei den Kollagenosen ist die Prognose günstiger als bei den idiopathischen Varianten der vergleichbaren Subentität. Da ein UIP-Muster im CT sehr gut mit dem UIP-Muster in der Histologie korreliert, ist aus diagnostischen oder prognostischen Gründen eine chirurgische Lungenbiopsie bei den Kollagenosen in der Regel nicht indiziert.

! Eine Therapieindikation der interstitiellen Lungenfibrose bei den Kollagenosen ergibt sich aus Symptomen und Lungenfunktionseinschränkungen. Eine Veränderung im HR-CT oder eine pathologische BAL sollte nicht als Therapiekriterium benutzt werden. Verlaufskontrollen sollten sich ebenfalls in der Regel auf klinische Befunde und Lungenfunktionsmessungen begrenzen, Wiederholungen von BAL- und CT-Untersuchungen sind zur Therapiekontrolle entbehrlich.

Rheumatoide Arthritis

Im Verlauf einer rheumatoiden Arthritis kann ein großes Spektrum pleuropulmonaler Krankheiten auftreten. Der Begriff »Rheumalunge« ist unpräzise und sollte nicht mehr benutzt werden.

Tab. 8.29. Lungenmanifestation bei Kollagenosen

	Atemwege	Alveolen	Gefäße	Pleura	Zwerchfell/ Brustwand
Rheumatoide Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> – Bronchitis – Bronchiektasen – Follikuläre Bronchiolitis – Bronchiolitis obliterans 	<ul style="list-style-type: none"> – Lungenfibrose (UIP, NSIP) – BOOP – Alveoläre Hämorrhagie – Rheumaknoten 	<ul style="list-style-type: none"> – Vaskulitis – Pulmonale Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> – Erguss – Schwielen – Empyem 	–
Progressive Systemisklerose	<ul style="list-style-type: none"> – Bronchiektasen 	<ul style="list-style-type: none"> – Lungenfibrose (NSIP, UIP) – Aspirationspneumonie – Alveoläre Hämorrhagie – BOOP (Rarität) 	<ul style="list-style-type: none"> – Pulmonale Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> – Erguss 	<ul style="list-style-type: none"> – Restriktion durch Hautpanzer
Systemischer Lupus erythematoses	–	<ul style="list-style-type: none"> – Akute Lupus-Pneumonie – Alveoläre Hämorrhagie – Lungenfibrose – BOOP (Rarität) – Atelektasen 	<ul style="list-style-type: none"> – Vaskulitis – Lupus-antikoagulans-Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> – Erguss – Schwielen 	– »Shrinking lung«
Polymyositis und Dermatomyositis	–	<ul style="list-style-type: none"> – Lungenfibrose – (Jo-1-Syndrom) – BOOP – Aspirationspneumonie – Alveoläre Hämorrhagie 	<ul style="list-style-type: none"> – Vaskulitis – Pulmonale Hypertonie 	–	<ul style="list-style-type: none"> – Myositis der Atemmuskulatur
Sjögren-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> – Bronchitis – Sicca-Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> – Lungenfibrose (NSIP, UIP) – Lymphozytäre interstitielle Pneumonie – Lymphom – BOOP 	–	<ul style="list-style-type: none"> – Erguss 	–
Mixed connective tissue disease	–	<ul style="list-style-type: none"> – Lungenfibrose 	<ul style="list-style-type: none"> – Vaskulitis – Pulmonale Hypertonie 	–	–
Morbus Bechterew	–	<ul style="list-style-type: none"> – Oberlappenfibrose 	–	–	<ul style="list-style-type: none"> – Kostovertebrale Restriktion

Pleuritis mit und ohne Erguss

Sie ist die häufigste thorakale Manifestation der rheumatoiden Arthritis (Erguss bei 3–5%, pleuritische Schmerz bei bis zu 25% der Fälle). Der Erguss ist meist einseitig und klein. Er kann den Gelenkbeschwerden vorausgehen.

Charakteristisch sind im Exsudat sehr niedrige Glukosewerte (<25 mg/dl), ein niedriger pH-Wert (<7,2), eine hohe LDH (>700 U/l), erhöhte Rheumafaktoren und ein niedriges Komplement. Die Ergusszytologie zeigt eine Vermehrung der Neutrophilen und Lymphozyten. In der Pleurabiopsie findet sich eine unspezifische chronische Entzündung, in der viszeralen Pleura kommen gelegentlich nekrotische Rheumaknoten zur Darstellung. Nekrose und Einschmelzung eines nekrotischen Knotens kann zur bronchopleuralen Fistel und zum Pyopneumothorax führen. Meistens bildet sich der Erguss jedoch spontan zurück. Initial können Antiphlogistika, bei Verschlechterung Kortikosteroide wirksam sein. Rezidive sind ebenso selten

wie die Ausbildung einer stärkeren Pleuraschwarte. Da ein Pleuraempyem bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter lang dauernder immunsuppressiver Therapie gehäuft auftritt, sollte jeder Pleuraerguss in dieser Situation diagnostisch durch Punktion geklärt werden.

Interstitielle Lungenfibrose

Die Häufigkeit einer klinisch relevanten Lungenfibrose wird mit bis zu 5% angegeben, radiologische Hinweise im HR-CT finden sich allerdings bei bis zu 20% aller Patienten mit rheumatoider Arthritis. Das männliche Geschlecht zeigt ein leichtes Überwiegen. In nur 10% treten die pulmonalen Symptome vor den Gelenkbeschwerden auf.

Klinik und Histologie. Klinisches Bild, radiologische Befunde inklusive CT und Lungenfunktionsmuster ähneln der idiopathischen Lungenfibrose oder der idio-

pathischen fibrotischen NSIP. In der BAL kommt es allerdings häufiger zu einer Begleitlymphozytose neben dem charakteristischen Vorherrschen der granulozytären Alveolitis. Eine biopsische Sicherung ist meistens nicht erforderlich.

Das häufigste histologische und CT-Muster ist die UIP mit etwa 60%. Patienten mit UIP haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit NSIP-Muster. Bei beiden Erscheinungsmustern scheint die Prognose jedoch günstiger zu sein als bei den idiopathischen Varianten.

In etwa 10% der Patienten mit rheumatoider Arthritis und einer Lungenfibrose vom Typ UIP wird der Übergang in eine akute Exazerbation beschrieben, mit dem histologischen Korrelat der DAD und vergleichbar schlechter Prognose wie bei akuter Exazerbation der idiopathischen Lungenfibrose.

Einige histologische Besonderheiten, sofern vorhanden, erlauben die Abgrenzung zu idiopathischen Formen. Diese Besonderheiten sind:

- follikuläre Bronchitis oder Bronchiolitis (mit ausgeprägter Hyperplasie der Lymphfollikel),
- deutliches lymphozytäres interstitielles Infiltrat,
- Rheumaknoten,
- deutliche Fibrosierung der Pleura.

Therapie. Zur Therapie der Lungenfibrose bei rheumatoider Arthritis liegen nur wenige Daten vor. Allgemein wird empfohlen, eine immunsuppressive Therapie analog der idiopathischen Lungenfibrose zu versuchen.

Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie

Im Unterschied zur idiopathischen BOOP weist das radiologische Muster der BOOP bei rheumatoider Arthritis meistens retikuläre oder retikulonoduläre Infiltrate auf und nicht die fleckigen alveolären Infiltrate der idiopathischen BOOP. Andererseits ist die Prognose der BOOP bei rheumatoider Arthritis besser als die der interstitiellen Lungenfibrose.

In einer größeren Serie von 40 offenen Lungenbiopsien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis waren die BOOP mit 6 Fällen eines der häufigsten primären histopathologischen Muster.

Rheumaknoten

Die seltenen Rheumaknoten (Häufigkeit etwa 0,2% bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) kommen als pulmonale Rundherde häufiger bei Männern sowie bei Patienten mit subkutanen Rheumaknoten oder anderen extraartikulären Manifestationen vor. Gelegentlich treten sie vor den Gelenksbeschwerden in Erscheinung.

Pathologische Anatomie. Rheumaknoten können solitär oder multipel sowie intrapulmonal und pleural auftre-

ten, wenige Millimeter bis zu mehreren Zentimetern groß werden und zentral einschmelzen. Vom Verteilungsmuster sind sie meist subpleural oder entlang der interlobulären Septen lokalisiert, gehäuft in den Ober- und Mittelfeldern. Sie wachsen meist langsam und sind mitunter unter Therapie regredient. Auch spontane Rückbildungen sind möglich. Histologisch handelt es sich um typische nekrobiotische Knoten mit einer zentralen fibrinoiden Nekrose, die von Histozyten, Fibroblasten und Monozyten in palliadenartiger Anordnung umgeben ist.

! Eine besondere Form stellt das *Caplan-Syndrom* dar, bei dem eine Bergarbeiterpneumokoniose (Silikose) mit rheumatoider Arthritis und pulmonalen Rheumaknoten assoziiert ist.

Symptomatik. Die Patienten sind meist asymptomatisch, jedoch kann Hämoptoe und Pneumothorax (bei Ruptur in den Pleuraraum) auftreten. Rheumaknoten können während einer Methotrexatbehandlung paradoxerweise an Größe zunehmen. Die Beendigung der Methotrexattherapie führt zur Rückbildung der Knoten.

Differenzialdiagnose. Malignome, Infektionen wie Tuberkulose und die Wegener-Granulomatose sind auszuschließen.

Atemwegsbeteiligung

Bronchiolitis obliterans. Sie ist eine sehr seltene Manifestation, die mit einer sich rasch entwickelnden schweren Atemnot einhergeht und klinisch, radiologisch und funktionsanalytisch wie ein rapid progressives Lungenemphysem imponiert. Die Bronchioli werden dabei durch chronische Entzündungen und schließlich fibrotisches Narbengewebe eingengt und zunehmend obliteriert. Ein Zusammenhang mit D-Penicillamin-Therapie wurde diskutiert. Medikamentös ist die Manifestation auch durch hohe Kortisongaben nur schlecht beeinflussbar. Demzufolge ist die Prognose schlecht.

Chronische Bronchitis und Bronchiektasen. Bronchiale Infekte treten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gehäuft auf. Chronische Bronchitis und Bronchiektasen finden sich relativ häufig. Durch HR-CT werden Bronchiektasen bei 30% der Patienten mit rheumatoider Arthritis aufgedeckt. Da bei manchen Patienten bronchiale Infekte vor dem Auftreten der rheumatoiden Arthritis in Erscheinung treten, wurde die Hypothese aufgestellt, dass chronische bakterielle Infektionen möglicherweise eine kausale Rolle durch Triggerung von Immunreaktionen mit sekundärer Gelenkbeteiligung spielen. Andererseits begünstigen ein Sjögren-Syndrom, Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva das Auftreten von Atemwegsinfektionen.

Pulmonale Vaskulitis

Die Manifestation einer pulmonalen Arteriitis ist ausgesprochen selten, klinisch findet sich das Bild einer primären pulmonalen Hypertonie bei gleichzeitig bestehender rheumatoider Arthritis. Sonstige Lungenmanifestationen der rheumatoiden Arthritis fehlen. Die Prognose ist ungünstig. Unklar ist, ob Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva den natürlichen Verlauf beeinflussen. Die medikamentöse Therapie gestaltet sich analog der bei primärer pulmonaler Hypertonie (s. auch ► Kap. 9.2).

Progressive Systemsklerose

Die progressive Systemsklerose (PSS) geht von allen Kollagenosen am häufigsten mit einer Beteiligung des Lungparenchyms einher. Im HR-CT lassen sich bei bis zu 80% aller Sklerodermiepatienten interstitielle Lungenveränderungen nachweisen, am häufigsten vom NSIP-Muster.

Der Lungenbefall kann die erste Krankheitsmanifestation vor Auftreten der Hautveränderungen darstellen. Klinisch sollte bei entsprechendem Verdacht besonders auf die folgenden Merkmale geachtet werden:

- Fingerveränderungen,
- verkürztes Zungenbändchen,
- Raynaud-Syndrom und
- Schluckstörungen.

Die Prognose der progressiven Systemsklerose wird heute durch die Lungenmanifestationen bestimmt: Die Lungenfibrose und die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) sind die häufigsten Todesursachen geworden. Durch den Rückgang des akuten Nierenversagens als sklerodermie-spezifische Todesursache stieg die Mortalität an der Lungenfibrose in den letzten 30 Jahren von 6% auf 33%. Die Häufigkeit der PAH stieg in diesem Zeitraum deutlich an, die PAH machte zuletzt 27% aller sklerodermiebedingten Todesursachen aus.

Die Bestimmung der Autoantikörpersubtypen erlaubt eine Zuordnung zur Manifestationsform: Antizentromerantikörper, die bei 20–40% der gesamten Sklerodermiepopulation vorkommen, finden sich bei 70–80% der Variante mit limitiertem kutanem Befall und PAH. Der Autoantikörper SL-70 (Anti-DNA-Topoisomerase 1) ist hingegen mit der diffusen kutanen Form und interstitieller Lungenfibrose verbunden (Häufigkeit hier >30%). Antizentromer- und SL-70-Antikörper schließen sich praktisch gegenseitig aus.

Interstitielle Lungenfibrose

Diagnose. Die Veränderungen im HR-CT und in der Biopsie entsprechen mit 70–80% am häufigsten dem NSIP-Muster, seltener einer UIP. Die BOOP ist eine Rarität. Radiologisch und auch pathologisch-anatomisch sind bevorzugt die basalen Lungenabschnitte betroffen.

Die klinischen und lungenfunktionsanalytischen Befunde unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der idiopathischen Lungenfibrose. Allerdings werden seltener Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel beobachtet. Eine Einschränkung der Lungenfunktion kann vor radiologisch fassbaren Veränderungen auftreten und wird bei 60–80% der Patienten beobachtet. Eine Lungenbiopsie ist nicht erforderlich, wenn die sonstigen Organmanifestationen der PSS vorliegen. In der BAL finden sich Lymphozyten, Neutrophile und Eosinophile vermehrt. Sklerodermiepatienten mit interstitieller Lungenerkrankung haben höhere Prozentsätze an Neutrophilen und Eosinophilen in der BAL, sind jünger und haben eine kürzere Krankheitsdauer als Sklerodermiepatienten ohne interstitielle Lungenerkrankung.

Prognose. Der Verlauf ist in der Regel langsam progredient. Die Prognose ist deutlich günstiger als bei der idiopathischen Lungenfibrose, dies trifft sowohl für den NSIP- als auch den UIP-Typ zu. Patienten mit einer mäßiggradigen Einschränkung der Lungenfunktion (Vitalkapazität >50%) weisen ein 10-Jahresüberleben von 75% auf, während Patienten mit einer schweren Restriktion (Vitalkapazität <50%) immerhin auch noch ein 10-Jahresüberleben von 55–60% zeigen.

Therapie. Bei Symptomen und Lungenfunktionsverschlechterung sind Steroide in niedriger Dosis in Kombination mit oralem Cyclophosphamid oder Azathioprin Therapie der ersten Wahl. Über positive Erfahrungen mit Mycophenolat-Mofetil wurde kürzlich berichtet. Bosentan zeigte in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie (BUILD II Studie) keinen positiven Effekt auf die Lungenfibrose bei Systemsklerose.

Pulmonale Hypertonie

CREST-Syndrom. Besonders beim sogenannten CREST-Syndrom (Kalzinose, Raynaud-Syndrom, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie, Teleangiektasien) wird die PAH unabhängig vom radiologischen oder klinischen Hinweis auf eine Lungenfibrose beobachtet. Die Häufigkeit beträgt etwa 10% aller Patienten mit diesem Syndrom.

Die Therapie besteht in der Gabe von Vasodilatoren wie bei der idiopathischen PAH. Darunter hat sich die Prognose deutlich gebessert (s. auch ► Kap 9.2).

Pleuramanifestation

Eine Pleuramanifestation ist selten, betrifft etwa 8% der PSS-Patienten und präsentiert sich klinisch als akuter Pleuraschmerz oder Pleuraerguss.

Weitere seltene Manifestationen

Hier ist die Aspirationspneumonie als Folge der Motilitätsstörung des Ösophagus zu nennen. Bei der alveolären

Hämorrhagie sind Antibasalmembranantikörper im Unterschied zum Goodpasture-Syndrom negativ. Die Assoziation von PSS und interstitieller Lungenerkrankung mit gehäuftem Auftreten eines Bronchialkarzinoms (Adenokarzinom oder bronchoalveoläres Karzinom) muss bei neu auftretenden Lungenherden bedacht werden.

Systemischer Lupus erythematoses

Eine pleuropulmonale Mitbeteiligung wird bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) bei 50–70% der Fälle beobachtet, besonders die Pleuritis mit Erguss.

Pleuritis

Eine Pleurabeteiligung findet sich autoptisch bei 100% der SLE-Fälle. Pleuritische Beschwerden treten bei etwa 50% irgendwann im Verlauf auf. Ein Erguss entwickelt sich bei 20–30%. Frauen sind häufiger betroffen. Meistens gehen Gelenksbeschwerden der Pleuritis voraus. Besonders beidseitige Ergüsse mit gleichzeitig vergrößertem Herzen (Perikarderguss) sind verdächtig. Der Pleuraerguss ist ein Exsudat mit normaler Glukose, aber hohem ANA-Titer und LE-Zellen. Ein Erguss als Folge einer Herzinsuffizienz oder einer Lupus-Nephrose lässt sich durch den Eiweißgehalt ausschließen. Kortikosteroide haben eine gute und rasche Wirkung.

Differenzialdiagnose. Differenzialdiagnostisch muss an zahlreiche andere Erkrankungen, die zum Pleuraerguss führen und im Verlauf eines SLE auftreten können, gedacht werden: Virusinfektionen, parapneumonische Ergüsse, Tuberkulose, Lungenembolie, Herzinsuffizienz und Nephritis.

Akute Lupus-Pneumonie und alveoläre Hämorrhagie

Die Lungenmanifestation bei SLE resultiert meist aus einer akuten Schädigung der alveolokapillären Membran. Dies führt zum Krankheitsbild der akuten Lupus-Pneumonie mit oder ohne alveolärer Hämorrhagie (Häufigkeit: bis zu 15% aller SLE-Patienten). Histologisch findet sich das Bild eines DAD.

Klinik und Diagnose. Klinisch imponiert das Krankheitsbild wie ein ARDS. Radiologisch finden sich alveoläre Infiltrate, die meistens in den Unterfeldern lokalisiert sind. Die radiologischen Veränderungen und die Klinik mit schwerem Krankheitsbild, Fieber, Tachypnoe und Hypoxie lassen differenzialdiagnostisch an eine infektiöse Pneumonie, Lungeninfarkt oder Lungenödem denken.

In der Regel handelt es sich bei der akuten Lupus-Pneumonie um eine Ausschlussdiagnose bei fehlendem Erregernachweis und fehlendem Ansprechen auf eine antibiotische Therapie.

Die alveoläre Hämorrhagie kann selten auch ohne akute Lupus-Pneumonie vorkommen (bei etwa 1–2%), die Mortalität dieses Krankheitsbilds ist hoch (50–90%).

Therapie und Prognose. Eine initial hochdosierte Kortikosteroidtherapie (1–2 mg/kg/Tag) kann zu einer raschen Besserung führen, ggf. können Cyclophosphamid oder Azathioprin zusätzlich verabreicht werden. Die Mortalität beträgt 50%.

Seltene Manifestationen

Interstitielle Lungenfibrose. Diese ist bei SLE eine Rarität.

BOOP. Eine BOOP mit gutem Ansprechen auf Kortikosteroide wurde bei SLE beschrieben.

Zwerchfelldysfunktion. Eine Zwerchfelldysfunktion als Folge der Lupus-Myopathie führt zum Volumenverlust und beidseitigen basalen Atelektasen (sog. »shrinking lungs«). Unter Durchleuchtung zeigen die hochstehenden Zwerchfelle eine nur geringe Atembeweglichkeit.

Urämisches Lungenödem und pulmonale Hypertonie.

Ein urämisches Lungenödem sowie eine pulmonale Hypertonie mit schlechter Prognose können ohne manifeste Erkrankung von Lungenparenchym oder Herz auftreten. Die Ursache der pulmonalen Hypertonie ist vielfältig: Sie kann Folge einer Vaskulitis der Lungenarterien sein, aus einer interstitiellen Lungenfibrose oder einer chronischen alveolären Hämorrhagie entstehen und schließlich auch die Folge von rezidierten Lungenembolien bei Lupus-antikoagulans-Syndrom sein. Daher ist in diesen Fällen eine Langzeitantikoagulation indiziert.

Polymyositis und Dermatomyositis

Interstitielle Lungenerkrankung

Eine interstitielle Lungenerkrankung kommt bei etwa 10% der Patienten vor, auch hier ist die NSIP der häufigste Typ, gefolgt von BOOP und UIP.

Diagnose. Die klinischen, radiologischen und lungenfunktionsanalytischen Befunde unterscheiden sich nicht wesentlich von der idiopathischen Lungenfibrose.

Als Serummarker der interstitiellen Lungenbeteiligung bei Polymyositis gilt der Anti-Jo-1-Antikörper. Dieser Autoantikörper gegen das Enzym Histidyl-t-RNA-Synthetase findet sich bei 50–65% der Polymyositispatienten mit Lungenfibrose, aber nur bei 3–18% der Patienten ohne interstitielle Lungenerkrankung. Dieses Jo-1-Syndrom (Antisynthetasesyndrom) ist ein charakteristisches Krankheitsbild mit Polymyositis, interstitieller Lungenerkrankung und Polyarthrit.

Die Lungenbeteiligung kann der Muskel- oder Hautmanifestation bei etwa einem Drittel der Patienten vorausgehen. Das Ausmaß und der Schweregrad der Muskel- und Hautbeteiligung korreliert nicht mit der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung. Gelegentlich verläuft die interstitielle Lungenerkrankung subakut mit Fieber, Atemnot und fleckigen Infiltraten (histologisch dann wohl einer BOOP entsprechend).

Therapie und Prognose. Eine Kortikosteroidtherapie, evtl. ergänzt durch andere Immunsuppressiva, führt bei der Hälfte der Fälle zu einem guten Ansprechen. Das 5-Jahresüberleben beträgt 60–85%. Selten kommt es zu einem akzelerierten letalen Verlauf, der dem Bild eines diffusen Alveolarschadens (DAD) entspricht.

Sonstige Manifestationen

Weitere pulmonale Komplikationen im Verlauf einer Polymyositis sind:

- Aspirationspneumonie als Folge gestörter Hustenreflexe im Rahmen der allgemeinen Muskelschwäche (Häufigkeit 14%),
- respiratorische Globalinsuffizienz mit Atelektasenbildung infolge des Befalls der Atemmuskulatur mit konsekutiver hypostatischer Pneumonie,
- medikamentös induzierte Pneumonitis (z. B. Methotrexat) oder opportunistische Infektionen als Folge der immunsuppressiven Behandlung.

Sjögren-Syndrom

Ätiologie und Klinik

Das primäre Sjögren-Syndrom ist eine Autoimmunerkrankung der exokrinen Drüsen und zeichnet sich durch Xerophthalmie und Xerostomie als Folge der chronischen Tränen- und Speicheldrüsenentzündung aus. Die charakteristischen Autoantikörper sind SSA (Ro) und SSB (La). Beim primären Sjögren-Syndrom tritt das Sicca-Syndrom isoliert auf, das sekundäre Sjögren-Syndrom ist mit einer der übrigen Kollagenosen assoziiert.

Eine Beteiligung der Lungen findet sich bei 30%, nach einer Studie ist der Respirationstrakt gar bei 75% der Fälle beteiligt. Am häufigsten liegt eine Obstruktion der kleinen oder selten der großen Atemwege vor (bei 40%), die mit Austrocknung der Tracheobronchialschleimhaut im Rahmen der Grunderkrankung verbunden ist. Dies führt zu hartnäckigem Husten mit zähem Auswurf und begünstigt wiederholte Atemwegsinfektionen.

Bei 10–20% findet sich eine interstitielle Lungenerkrankung meist vom Typ der NSIP oder BOOP, seltener vom UIP- oder LIP-Muster. Eine sekundäre meist noduläre Amyloidose der Lungen wurde beschrieben. Ein Pleurabefall wird bei primärem Sjögren-Syndrom äußerst selten beobachtet, bei sekundärem in 8% der Fälle.

Prognose

Die Prognose der interstitiellen Lungenerkrankung bei Sjögren-Syndrom, häufig subklinisch verlaufend, ist günstig (5-Jahresüberleben 85%). Gehäuft kommen bei Sjögren-Syndrom sowohl Pseudolymphome (Synonym: Noduläre lymphoide Hyperplasie) als auch maligne Lymphome (meist MALT-Lymphome) der Lungen vor, welche dann die Prognose bestimmen.

Mixed connective tissue disease (Sharp-Syndrom)

Mit diesem Begriff wird eine Erkrankung mit überlappenden klinischen Charakteristika von systemischem Lupus erythematodes, progressiver Systemsklerose und Polymyositis bezeichnet. Typisch sind hohe Serumtiter an Antikörpern gegen extrahierbares nukleäres Antigen (ENA) und das Fehlen von anderen antinukleären Antikörpern.

Lungenbeteiligung. Sie findet sich bei 35–80% der Patienten. Trotz Auffälligkeiten im Thoraxröntgenbild oder in der Lungenfunktion sind viele der Patienten asymptomatisch. Am häufigsten findet sich eine interstitielle Lungenerkrankung mit variablem Ansprechen auf Kortikosteroide. Klinisch und radiologisch gleicht die interstitielle Lungenerkrankung derjenigen bei progressiver Systemsklerose.

Pleurale Beteiligung. Pleuritische Schmerzen und nur selten eine Ergussbildung wurde bei 35% der Patienten beschrieben. Nichtsteroidale Antiphlogistika oder Steroide können in niedriger Dosis wirksam sein.

Pulmonale Hypertonie. Sie ist eine schwerwiegende Manifestation mit häufig aggressivem Verlauf, die oft mit vaskulitischen Veränderungen einhergeht. Hier können Steroide und zytotoxische Substanzen (Cyclophosphamid) den Verlauf bremsen. Ansonsten wird wie bei idiopathischer PAH behandelt.

Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

90% der Patienten mit Morbus Bechterew sind HLA-B27-positiv. Extraartikuläre Manifestationen sind die Augen (Uveitis), das Herz (Aortenklappeninsuffizienz) und eine apikale Lungenfibrose (1,3%).

Radiologisch finden sich zystisch-fibrotische Veränderungen, meist symmetrisch in den Spitzenbereichen der Oberlappen. Gelegentlich entwickelt sich diese Fibrose zunächst einseitig. Sie tritt in der Regel erst nach langem Bestehen der Grunderkrankung auf, vorwiegend sind Männer jenseits des 40. Lebensjahres betroffen. Die Höhlenbildungen können mit Aspergillus besiedelt sein. Bei Myzetombildung mit der Komplikation der Hämoptoe ist therapeutisch wie in anderen Fällen von Asper-

gillomen zu verfahren. Für die Lungenfibrose steht eine medikamentöse Therapie nicht zur Verfügung.

Psoriasis-Spondylitis. Auch bei der Psoriasis-Spondylitis, einer Variante der Psoriasis-Arthritis, die ebenfalls gehäuft mit HLA-B27 assoziiert ist, ist eine Lungenfibrose der Oberlappen beschrieben worden.

8.6.3 Speicherkrankheiten

A. Prasse

Angeborene Lipidspeicherkrankheiten

Bei dieser Krankheitsgruppe führt ein angeborener Enzymdefekt dazu, dass körpereigene Lipide nicht abgebaut werden und sich in verschiedenen Organen anreichern. Häufig führt dies zur Hepatosplenomegalie oder zur Knochenmarkinfiltration mit entsprechenden Symptomen. Eine interstitielle Lungenerkrankung mit wechselnder Ausprägung und ohne Therapiemöglichkeiten kann bei folgenden Erkrankungen vorkommen:

- Morbus Gaucher (Glukozerebrosidasedefekt),
- Morbus Niemann-Pick (Sphingomyelinasedefekt),
- Hermansky-Pudlak-Syndrom (Zeroidablagerungen).

Lungenamyloidose

Definition

Die Bezeichnung Amyloid geht auf Rudolph Virchow zurück, der Proteinablagerungen, die sich mit alkoholischer Lösung anfärben ließen, als stärkeähnlich (=amyloid) beschrieb. Dieses stärkeähnliche Verhalten beruht auf dem Mukopolysaccharidreichtum des Amyloids. Die Diagnose Amyloidose bei einer Proteinablagerung wird über die Anfärbbarkeit dieser Mukopolysaccharidstrukturen mittels Kongorot definiert. Heute weiß man, dass recht unterschiedliche Proteine dieses Kriterium erfüllen. Allen gemeinsam ist eine zugrunde liegende Fibrillenformation (10 nm dick, unverzweigt), verbunden mit einer β -Faltblattstruktur. Hierdurch kommt es zur charakteristischen grünen Doppelbrechung im polarisierten Licht.

Pathogenese

Man unterscheidet heute biochemisch 2 Arten von Amyloidablagerungen. Die eine wird als AL-Amyloidose bezeichnet und entspricht der λ - oder κ -Leichtkette (seltener der γ -Schwerekette) von Immunglobulinen. Die Genese dieser AL-Amyloidosen leitet sich demzufolge meist aus einer Überproduktion dieser Leichtketten bei Plasmozytom, monoklonaler Gammopathie, malignem Lymphom und Morbus Waldenström ab. Bei Überproduktion einer Leichtkette findet sich meist auch eine Bence-Jones-Proteinurie.

Die zweite Form von Amyloidablagerungen wird als AA-Amyloidose bezeichnet. Dieses Amyloid besteht aus einem hoch- und einem niedermolekularen Protein. Der niedermolekulare Proteinanteil kann von unterschiedlichen Akutphasenserumproteinen wie Serumamyloid A (SAA), β_2 -Mikroglobulin, Transthyretin sowie verschiedenen Hormonen und anderen Proteinen gebildet werden. So wird z. B. bei chronisch entzündlichen Erkrankungen das Serumamyloid AA (ein in der Leber synthetisiertes Akutphaseprotein) abgelagert.

AA-Amyloidosen werden dementsprechend bei chronischen bakteriellen Infekten wie Osteomyelitiden, Bronchiektasien, nach Tuberkulose, Lues, Malaria und Abszessen gefunden. Aber auch chronische Entzündungen im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wie Sjögren-Syndrom, juvenile rheumatoide Arthritis, Morbus Still, Morbus Crohn und das familiäre Mittelmeerfieber können mit einer AA-Amyloidose infolge von SAA-Einlagerungen einhergehen. Die Altersamyloidose entspricht einer Ablagerung des Serumtransportproteins für Thyroxin, dem Transthyretin. Dialysepatienten bzw. Patienten mit rezidivierenden Urämien lagern β_2 -Mikroglobuline ab. Selten wurde eine idiopathische AA-Amyloidose beschrieben. Den familiären Formen liegt eine Mutation des Transthyretins zugrunde, sodass es sich ebenfalls um AA-Amyloidosen handelt. Daneben existieren noch weitere, meist lokalisiert verlaufende Amyloidformen, die jedoch keine pneumologische Relevanz haben (z. B. Morbus Alzheimer).

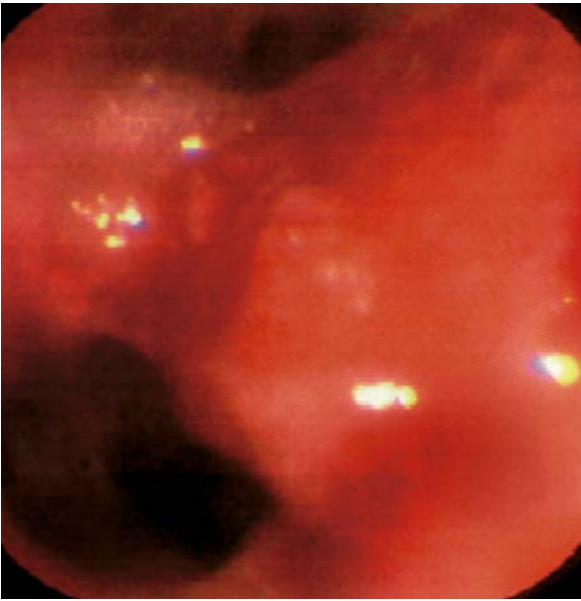
Die Bezeichnungen primäre und sekundäre Amyloidose wurden durch die Klassifizierung in AL- und AA-Amyloidosen zurückgedrängt. Klinisch entspricht die AL-Amyloidose meistens den früher als primär bezeichneten Amyloidoseformen.

Klinik

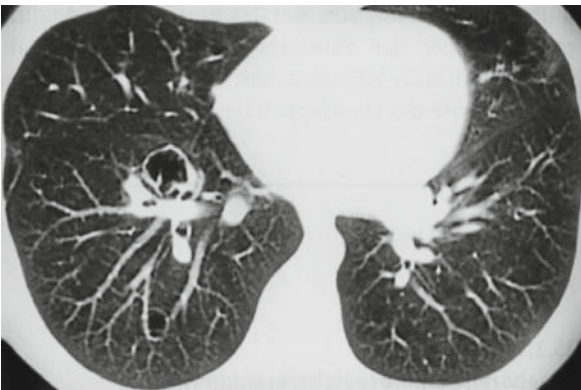
Beim pulmonalen Befall werden 3 Verlaufsformen beschrieben:

- tracheobronchialer Befall,
- noduläre (parenchymatöse) Verlaufsform und
- diffuse alveolareptale Verlaufsform.

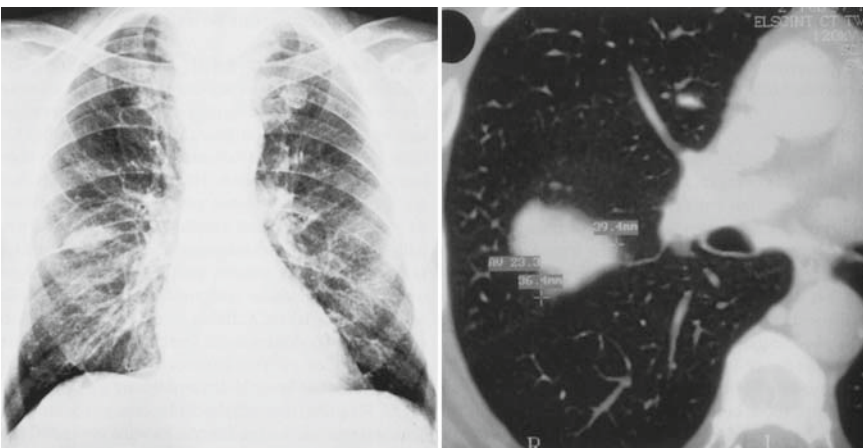
Tracheobronchialer Befall. Die tracheobronchiale Verlaufsform tritt meist isoliert auf. Während es in der Trachea eher zu plaquesartigen Amyloidablagerungen kommt, überwiegen im Bronchialsystem polypöse Gebilde (■ Abb. 8.66). Die Patienten berichten, wenn überhaupt, über rezidivierende Hämoptysen und Reizhusten. Amyloidtumore bluten sehr leicht und anhaltend, da meist auch intravasal Amyloid abgelagert wird, weshalb zur Gewebeprobeentnahme eine starre Bronchoskopie vorgezogen werden sollte. Tödliche Blutungen und eine Luftembolie (aufgrund der starren Gefäße) wurden beschrieben. Auffällig ist die recht weiche Konsistenz der



■ **Abb. 8.66.** Bronchoskopischer Aspekt der bronchialen Amyloidose (linke Oberlappencarina)



■ **Abb. 8.67.** Thorax-HR-CT bei bronchialer Amyloidose mit poststenotischen zystischen Bronchiektasien



■ **Abb. 8.68.** Isolierter Rundherd (RB2) bei der nodulären Verlaufsform der Amyloidose im Thoraxröntgen und im Thorax-CT

Amyloidmassen. Durch die Bronchialverlegung kann es zu Ventilstenosen, Atelektasenbildung sowie zystischer Bronchiektasenbildung kommen (■ Abb. 8.67). Plaquesartige Amyloidablagerungen können zu Trachealstenosierungen führen. Es wird vermutet, dass die Tracheopathia osteochondritica aus dieser Form der trachealen Amyloidablagerung entsteht.

Amyloidtumore können mit Biopsiezange und Laser abgetragen werden. Alternativ wird auch die Bougieung beschrieben. Der Verlauf ist meist gutartig und das Wachstum der Polypen sehr langsam.

Noduläre Verlaufsform. Diese Form ist charakterisiert durch solitäre oder multiple Rundherde (■ Abb. 8.68). Für das Sjögren-Syndrom wurden mehrfach eine Assoziation mit Amyloidablagerungen in Form multipler Rundherde beschrieben. Diese Amyloidherde wachsen ebenfalls sehr langsam und können kalzifizieren bzw. einschmelzen. Meist sind es Zufallsbefunde und die Diagnose erfolgt beim Bronchialkarzinomausschluss. Die Assoziation solitärer Amyloidoseherde mit Bronchialkarzinomen, insbesondere in unmittelbarer Nachbarschaft, darf jedoch nicht übersehen werden.

Eine spezifische *Therapie* ist nur bei Blutungsneigung in Erwägung zu ziehen. Prinzipiell sollte bei der Probeentnahme das Material auch immunhistochemisch auf die Art des Amyloids hin untersucht werden, um Rückschlüsse auf eine zugrunde liegende Erkrankung ziehen zu können. Bei Diagnosestellung sollte diese dann zunächst angegangen werden.

Diffuse alveolareseptale Amyloidose. Diese Form des Lungenbefalls wird meist im Rahmen einer generalisierten Amyloidose mit diffusem Organbefall beobachtet. Die Diagnose erfolgt häufig erst recht spät. Die Patienten klagen wie bei einer interstitiellen Lungenerkrankung über Belastungsdyspnoe. Es kommt zu einer restriktiven Ventilationsstörung mit Einschränkung der Diffusionska-



■ **Abb. 8.69.** Makroglossie und Schleimhauteinblutungen bei generalisierter Amyloidose

pazität und respiratorischer Partialinsuffizienz. Da auch die pulmonalen Gefäße mit einbezogen werden, kann klinisch eine pulmonale Hypertonie im Vordergrund stehen. Die Prognose ist meist nicht durch den pulmonalen, sondern durch den kardialen Befall bestimmt.

Echokardiographisch findet sich meist eine linksventrikuläre Hypertrophie (Wandinfiltration) mit diastolischer Funktionsstörung. Hierzu fällt ein diskrepanter EKG-Befund mit Niedervoltage und Rechtsherzbelastungszeichen auf. Im Pulmonalkatheter lässt sich früher als in der Echokardiographie eine restriktive Kardiomyopathie mit »Dip-Plateau-Phänomen« nachweisen.

Meist tritt der pulmonale Befall im Rahmen einer generalisierten Amyloidose klinisch hinter anderen Organmanifestationen zurück. Besonders typisch ist eine Makroglossie (■ Abb. 8.69), die Neigung zur Hämatombildung (insbesondere im Gesicht: atraumatisches Brillenhämatom) und eine Amyloidniere mit Proteinurie. Aber auch Stimmbänder, Gefäße, das ZNS, Ureteren, Gelenke, Knochen, Haut und der Gastrointestinaltrakt können involviert sein. Eine ausgeprägte Makroglossie kann auch zu einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom führen.

Soweit möglich sollte die zur Amyloidablagerung führende Grunderkrankung beseitigt bzw. behandelt werden. Bei AL-Amyloidosen im Rahmen eines Plasmozytoms oder einer monoklonalen Gammopathie ist das Ziel, die Immunglobulinproduktion zu reduzieren. Meist werden Alkylantien und Prednison eingesetzt. Unter Umständen ist auch eine Stammzelltransplantation zu diskutieren. Bei Patienten mit einer chronischen Entzündung besteht das Ziel im Beenden bzw. Reduzieren der Entzündungsreaktion, erkennbar am Absinken der Entzündungsparameter CRP und BSG. Bei Autoimmunerkrankungen bedeutet dies den Einsatz entsprechender Immunsuppressiva. Bei

Patienten mit Mittelmeerfieber wurde durch Colchicumbgabe die Rate der an Amyloidose erkrankten Patienten von 30 auf 0,5% gesenkt.

8.6.4 Neuroektodermale Krankheiten

A. Prasse

Tuberöse Sklerose

Die Lungenbeteiligung bei tuberöser Sklerose entspricht dem klinischen Bild der Lymphangioliomyomatose und wurde dort bereits behandelt.

Neurofibromatose von Recklinghausen

Die Neurofibromatose von Recklinghausen ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch das Auftreten von multiplen »Cafe-au-lait-Flecken« und kutanen Tumoren (Neurofibrome, Fibrome, Neurinome) gekennzeichnet ist. Diese Tumore treten jedoch auch insbesondere im ZNS, nur gelegentlich in der Lunge bzw. in der Thoraxwand auf.

Bei 20% der Patienten tritt eine interstitielle Lungenerkrankung auf. Im Thoraxröntgenbild sind bibasale retikuläre Infiltrate unter Umständen in Kombination mit bullösen Oberlappenveränderungen sichtbar. Lungenfunktionell besteht eine kombinierte Ventilationsstörung. Die Genese der Lungenfibrose ist ungeklärt. Über ein gehäuftes Auftreten von Adenokarzinomen, die sich histologisch aus den bullösen Veränderungen ableiten, wurde berichtet.

8.6.5 Entzündliche Darmerkrankungen mit pulmonaler Beteiligung

A. Prasse

Sowohl bei Patienten mit Morbus Crohn als auch mit Colitis ulcerosa wurde über ein vermehrtes Auftreten interstitieller und bronchialer Lungenerkrankungen berichtet. Die pulmonale Hauptmanifestation bei der Colitis ulcerosa ist vor allem die Bronchiektasenbildung, die der Colitis ulcerosa zeitlich auch vorausgehen kann. Auch über das Auftreten einer Panbronchiolitis, von Bronchialstenosierungen und einer Bronchiolitis obliterans organisierenden Pneumonie wurde berichtet.

Gelegentlich lässt sich eine pulmonale granulomatöse Entzündung sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa nachweisen. Am häufigsten kommt es jedoch im Rahmen einer pulmonalen Beteiligung bei Morbus Crohn zu einer häufig subklinisch verlaufenden lymphozytären

Alveolitis. Etwa bei der Hälfte aller Patienten lässt sich diese in der BAL nachweisen. Überproportional häufig lässt sich hierzu passend eine Diffusionsstörung zeigen. Gelegentlich können auch radiologische Veränderungen erfasst werden. Falls überhaupt eine Therapieindikation besteht, spricht die lymphozytäre Alveolitis in der Regel auf eine orale Kortisontherapie an. Differenzialdiagnostisch ist eine pulmonale Nebenwirkung der häufig eingesetzten Sulfasalazintherapie zu erwägen.

Literatur

- Asherson RA, Cervera R, Piette JC et al. (1998) Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 77/3:195–207
- Brown KK. (2006) Pulmonary Vasculitis. *Proc Am Thorac Soc* 3:48–57.
- Cannon GW, Zimmermann GA (eds) (1990) *The lung in rheumatic diseases*. Dekker, New York, Basel
- Cheema GS, Quismorio FP (2000) Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulmon Med* 6:424–429
- Collins CE, Quismorio FP Jr (2005) Pulmonary involvement in microscopic polyangiitis. *Cur Opin Pulm Med* 11:447–451
- Crausman RS, Achenbach GA, Pluss WT, O'Brien RF, Jennings CA (1995) Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 22/3:554–556
- Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR (2001) Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 56:622–627
- Dheda K, Lallo UG, Cassim B, Mody GM (2004) Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 23:306–309
- Fauci AS, Barton H, Katz P, Wolff S (1983) Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98:76–85
- Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y et al. (2005) Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between poly-myositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 32:58–64
- Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown K. (2006) Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest*: 452–465
- Hellmich B, Metzler C, Gross WL (2006) Churg-Strauss-Syndrom – Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 131:2270–2274
- Ito I, Nagia S, Kitaichi M et al (2005) Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 632–638
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. (2003) A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 349:36–44
- Jenette JC, Falk RJ (1997) Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337:1512–1523
- Jenette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. (1994) Chapel Hill: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37(2):187–192
- Jennings CA, King TE Jr, Tuder R, Cherniack RM, Schwarz MI (1997) Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1101–1109
- Lamprecht P, Gause A, Gross WL (1999) Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 42(12):2507–2516
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al. (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegeners granulomatosis. *Arthritis Rheum* 33:1101–1107
- Lee H-K, Kim DS, Yoo B et al. (2005) Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 127:2019–2027
- Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD (2001) Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 134:1033–1042
- Lynch JP, Fishbein MC, White ES (2007) Pulmonary Vasculitis. In: Costabel U, du Bois RM, Egan JJ (eds) *Diffuse parenchymal lung disease*. Karger, Basel, S. 196–211
- Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, Shneerson JM (2000) Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 15:41–48
- Nadrous HF, Yu AC, Specks U, Ryu JH (2004) Pulmonary involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Mayo Clin Proc* 79:1151–1157
- Nugent AM, Elliott H, McGuigan JA, Varghese G (1996) Pulmonary amyloidosis: treatment with laser therapy and systemic steroids. *Respiration Medicine* 90:433–435
- Olson AL, Schwarz MI (2007) Diffuse Alveolar Hemorrhage. In: Costabel U, du Bois RM, Egan JJ (eds) *Diffuse parenchymal lung disease*. Karger, Basel, S. 250–263
- Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH (2006) Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 130:1489–1495
- Park I-N, Kim SD, Shim TS et al. (2007) Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 132:214–220
- Park JH, Kim DS, Park I-N et al. (2007) Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia. Idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 175:705–711
- Patatianian E, Thompson DF (2002) A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy* 22:1157–1162
- Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL (2005) Stable incidence of primary stemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 53:93–99
- Röcken C, Ernst J, Hund E et al. (2006) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen. *Med Klin* 101:825–829
- Röther E, Kempis J von, Peter HH (1999) Kriterien zur Diagnose oder Klassifikation rheumatischer Erkrankungen, 3. Aufl. Rheumazentrum Südbaden der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg
- Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M (2006) Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 130:182–189
- Steen VD, Medsger TA (2007) Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 66:940–944
- Tansey D, Wells AU, Colby TV et al. (2004) Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 44:585–596
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. (2006) Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354:2655–2666
- Uzun O, Akpolat T, Erkan L (2005) Pulmonary vasculitis in Behcet disease: a cumulative analysis. *Chest* 127:2243–2253
- Vanoli M, Daina E, Salvarani C et al. (2005) Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum* 53:100–107
- Verleden GM, Demedts MG, Westhovens R, Thomeer M (eds) (2005) *Pulmonary manifestations of systemic diseases*. *Eur Respir Monograph* 34, Volume 10, European Respirator Society Journals, Sheffield
- Willms H, Gutjahr K, Juergens UR et al. (2007) Die idiopathische pulmonale Hämösiderose. *Med Klin* 102:445–50
- Yousem SA, Colby TV, Carrington CB (1985) Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 131:770–777

8.7 Sarkoidose

A. Prasse, J. Müller-Quernheim

8.7.1 Klinisches Erscheinungsbild

In Europa ist die Sarkoidose die häufigste interstitielle Lungenerkrankung unbekannter Ätiologie. In den skandinavischen Ländern, England und Irland finden sich hohe Prävalenzraten, im Mittelmeerraum niedrige. Für Deutschland beträgt die Prävalenz etwa 44 pro 100.000 Einwohner und die Inzidenz etwa 12 pro 100.000, wobei im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt die Inzidenz deutlich höher – bei 18 pro 100.000 – liegt.

Tab. 8.30. Organbeteiligungen bei Sarkoidose

Organsystem	Prozentsatz
Lunge	>95
Leber	25–70
Milz	25–70
Haut	10–60
Erythema nodosum	30
periphere Lymphknoten	30
Skelettmuskulatur	25
Augen	10–25
ZNS	9
Myokard	6
Knochen	6

Die Sarkoidose ist eine Systemerkrankung und charakterisiert durch ein weites Spektrum an klinischen Manifestationen, sodass fast alle Organe betroffen sein können. Lunge und mediastinale Lymphknoten sind jedoch fast immer (>95%) mitbetroffen. Das klinische Erscheinungsbild wird durch das Muster der Organbeteiligung des Einzelfalls bestimmt. An Allgemeinsymptomen können Fieber, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit und Müdigkeit auftreten, insbesondere bei den akuten Verläufen. Pulmonale Symptome sind Husten, Dyspnoe, insbesondere Dyspnoe bei Belastung, uncharakteristische Thoraxschmerzen (Pleuradynie) und gelegentlich Hämoptysen. Die klinisch erfassbaren Organbeteiligungen bei 82 konsekutiven Patienten einer deutschen Universitätsklinik finden sich in [Abb. 8.70](#). Die Häufigkeit des Befalls unterschiedlicher Organsysteme ist in [Tab. 8.30](#) dargestellt.

Akute, subakute und primär chronische Verläufe werden beobachtet, wobei sich chronische Verläufe auch aus akuten Sarkoidosen entwickeln können. Meist manifestiert sich die Sarkoidose schleichend. Bei Beteiligung des Auges, des Herzens, des zentralen Nervensystems oder bei Hyperkalzämie können sich medizinische Notfälle entwickeln, die einer unmittelbaren therapeutischen Intervention bedürfen.

8.7.2 Definition

Die Sarkoidose ist histomorphologisch als eine Erkrankung definiert, die in allen betroffenen Organen und Geweben nicht verkäsende, epitheloidzellige Granulome aufweist. Die klinische Diagnose einer Sarkoidose kann jedoch durch diese histologischen Befunde nur gestützt werden. Pathognomonische Befunde existieren leider

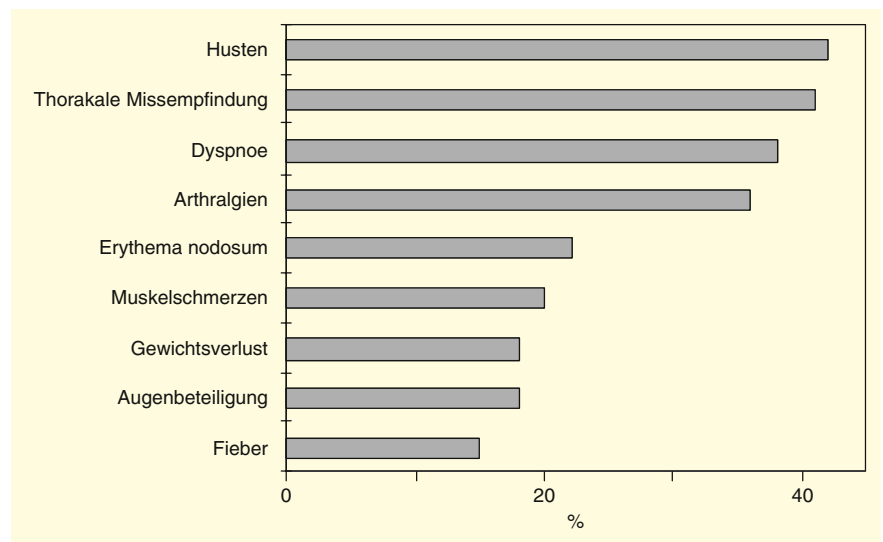


Abb. 8.70. Klinische Manifestationen der Sarkoidose bei 82 konsekutiven Patienten einer Universitätsklinik

nicht. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose. Im Allgemeinen fordert man daher, dass für die epikritische Diagnose Sarkoidose eine Reihe von klinischen, histologischen, radiologischen und immunologischen Kriterien erfüllt sein müssen.

Es kommt immer wieder vor, dass all diese Kriterien die Diagnose einer Sarkoidose in Fällen nahe legen, die später als anderweitige Erkrankungen diagnostiziert werden. Daher müssen bei Diagnosestellungen andere granulomatöse Erkrankungen bekannter und unbekannter Ätiologie ausgeschlossen werden (► Abschn. 8.7.5).

8.7.3 Pathologie

Im Gegensatz zu den Granulomen bei exogen-allergischer Alveolitis stellen die der Sarkoidose dichte, klar erkennbare, kompakte Aggregate dar. Üblicherweise sieht man ein Nebeneinander von jungen Granulomen mit vielen mononukleären Zellen und alten, zellarmen Granulomen mit Fibrose und Hyalinisierung. In einem voll ausgebildeten Granulom kann man üblicherweise 2 Zonen unterscheiden:

1. eine zentrale oder folliculäre Zone, die mit Makrophagen, mehrkernigen Riesenzellen und Epitheloidzellen dicht gepackt ist und
2. eine periphere Zone, die einen lockeren Saum von Lymphozyten, Monozyten und Fibroblasten darstellt.

Obwohl die mikroskopischen Befunde der nicht verkäsenden epitheloidzelligen Granulome die Diagnose einer Sarkoidose nahe legen, muss festgehalten werden, dass die Granulome von jenen anderer Granulomatosen unbekannter oder bekannter Ätiologie oft nicht unterscheidbar sind. Zu Letzteren gehören Tuberkulose, atypische Mykobakteriose, exogen-allergische Alveolitis, Mykosen und Berylliose. Das Vorliegen von zentralen Nekrosen oder Verkäsungen der Granulome ohne den Nachweis eines Infektionserregers ist mit der Diagnose Sarkoidose vereinbar und wird – je nach Studie – in bis zu 5% der diagnostizierten und im Verlauf bestätigten Fällen beobachtet.

8.7.4 Pathogenese

Die Ursache der Sarkoidose ist nach wie vor unklar. Auch in einer groß angelegten amerikanischen epidemiologischen Studie gelang es nicht, die exakte Ursache zu bestimmen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Personen, die vermehrten Kontakt mit organischen Stäuben (Agrarindustrie) haben, ein erhöhtes Risiko besteht, an einer Sarkoidose zu erkranken.

Aus der Sicht des Immunologen handelt es sich um eine überschießende T-Helferzelltyp-1-Reaktion (TH1-Reaktion) auf ein (oder mehrere) bisher nicht weiter eingrenzbares Antigene. Insbesondere die zellulären Botenstoffe Tumornekrosefaktor- α , Interferon- γ und Interleukin-2 werden von den Entzündungszellen vermehrt produziert und fördern die Granulomentstehung.

Belegt ist zudem, dass es bei der Sarkoidose eine genetische Prädisposition auf Chromosom 6 innerhalb und außerhalb des Cluster der Humanen Leukozytoantigene (HLA) gibt. Die ethnische Herkunft spielt eine wichtige Rolle sowohl für das Risiko als auch die Ausprägung der Erkrankung. Bei in den USA lebenden Schwarzen ist eine häufigere Inzidenz und ein schwerer Verlauf als bei Weißen US-Amerikanern gezeigt worden.

Vor kurzem konnten die Autoren eine bialeleische Genvariante außerhalb des HLA für die Suszeptibilität der Sarkoidose identifizieren. Es handelt sich um BTNL-2, ein inhibitorisches Zelloberflächenmolekül der Kostimulation. Eine Assoziation mit Löfgren-Syndrom und guter Prognose einerseits und chronischer Sarkoidose mit ungünstiger Prognose andererseits wurde zudem für bestimmte Genotypen der HLA Klasse I und II belegt.

8.7.5 Diagnostik

Die Bronchoskopie mit Gewinnung einer transbronchialen Biopsie und einer bronchoalveolären Lavage (BAL) stellt das Standardverfahren zur Abklärung der Sarkoidose da. Die transbronchialen Lungenbiopsien zeigen fast immer, unabhängig vom Röntgentyp, den klassischen Befund der nicht verkäsenden, epitheloidzelligen Granulome. Wenn der Granulomnachweis in den transbronchialen oder Bronchialschleimhautbiopsien nicht gelingt, kann eine aussagekräftige Histologie durch die Biopsie präskalenischer oder mediastinaler Lymphknoten oder der Leber gewonnen werden. Wenn der Granulomnachweis bronchoskopisch nicht gelingt und Lymphknotenbiopsien notwendig werden, so sollten Biopsate auch zum kulturellen oder molekularbiologischen Ausschluss bzw. Nachweis von Mykobakterien oder Pilzen genutzt werden.

Gelingt der bronchoskopische Granulomnachweis bei Vorliegen von mediastinalen Lymphomen nicht, so sollte eine anderweitige lymphatische Systemerkrankung durch eine Mediastinoskopie oder durch eine transkarinale oder transtracheale Biopsie ausgeschlossen werden, damit z. B. ein Morbus Hodgkin nicht als Sarkoidose fehldiagnostiziert wird.

In typischen Fällen findet sich bei der Sarkoidose in der bronchoalveolären Lavage eine Vermehrung der Lymphozyten mit einer Verschiebung des CD4/CD8-Verhältnisses zugunsten der CD4-Zellen. Bei einer Reihe

von relevanten Differenzialdiagnosen werden ebenfalls erhöhte CD4/CD8-Verhältnisse vorgefunden, sodass es diagnostisch nur begrenzt verwertbar ist. Insbesondere bei der akuten Sarkoidose, die diagnostisch nur selten Schwierigkeiten macht, finden sich deutliche Erhöhungen, während bei der chronischen Sarkoidose sich dieser Wert im Normbereich oder nur diskret erhöht findet.

Darüber hinaus wird bei etwa 5% der Sarkoidosepatienten ein erniedrigtes CD4/CD8-Verhältnis in der bronchoalveolären Lavage beobachtet, was die Differenzialdiagnose einer exogen-allergischen Alveolitis erschwert. Die Untersuchung der bronchoalveolären Lavage und der transbronchialen Biopsie auf Mykobakterien und ggf. Pilze ist in Anbetracht einer eventuell notwendigen Kortikosteroidtherapie sehr hilfreich.

Differenzialdiagnosen

Interstitielle Lungenerkrankungen ohne Granulombildung sind histologisch in der Regel gut von der Sarkoidose zu unterscheiden. Dies kann in fortgeschrittenen Stadien der Sarkoidose jedoch bei Biopsaten aus fibrotischen Arealen sehr schwierig oder gar unmöglich sein. Lediglich bei der exogen-allergischen Alveolitis können vereinzelt Granulome auftreten. Diese lässt sich zumeist jedoch mithilfe des BAL-Befunds, der Klinik und dem Nachweis von Präzipitinen gegenüber der Sarkoidose abgrenzen.

Durch den serologischen Nachweis von ANCA, kommt es nur noch selten zur histologischen Differenzialdiagnose Morbus Wegener versus Sarkoidose. Hierbei ist zu bedenken, dass beim Morbus Wegener in der bronchoalveolären Lavage sowohl eine deutliche Granulozyten- als auch Lymphozytenvermehrung beobachtet werden kann, sodass eine Lymphozytose in diesen Problemfällen nicht als diagnostisch für eine Sarkoidose gewertet werden kann.

Auch die paucibacilläre Tuberkulose oder atypische Mykobakteriose kann mitunter differenzialdiagnostisch nur schwer abgrenzbar sein. Im Zweifelsfall kann hier eine hochsensitive PCR-Untersuchung aufschlussreich sein.

Differenzialdiagnostisch sollte auch ein vor kurzem neu beschriebenes Krankheitsbild, die Schwimmbad-Granulomatose, erwogen werden. Hier kommt es, bedingt durch eine ausgeprägte Inhalation von im Wasser ubiquitär verbreiteten atypischen Mykobakterien, zu einer pulmonalen Granulombildung mit CD4-T-Zell-Alveolitis. Obwohl häufig atypische Mykobakterien im Initialstadium (direkt nach Inhalation) kulturell nachweisbar sind, handelt es sich nicht um ein infektiöses Krankheitsgeschehen, sondern um eine überschießende Immunreaktion bei immunkompetenten, vermutlich genetisch prädisponierten Patienten.

Bei Granulomnachweis in Lymphknotenbiopsien muss die Barthonellose (Katzenkratzkrankheit) und die Toxoplasmose serologisch ausgeschlossen werden.

Sowohl im Rahmen des »common variable immunodeficiency« (CVID, B-Zell-Fehlfunktion mit Hypogammaglobulinämie und vermehrten respiratorischen Infekten), von Tumorerkrankungen (z. B. Melanome, Mammacarcinome) als auch bei HIV-Erkrankungen können »sarcoid-like lesions« auftreten, die von der eigentlichen Sarkoidose abgegrenzt werden sollten (sarkoidoseähnliches Syndrom).

Die Berylliose, eine granulomatöse Berufserkrankung, die der Sarkoidose klinisch vollkommen gleicht, ist eine Differenzialdiagnose, die wieder zunehmend berücksichtigt werden muss, da in den unterschiedlichsten Industriezweigen Beryllium vermehrt zum Einsatz kommt und Deutschland der weltweite größte Importeur von Beryllium mit steigenden Zuwachsraten ist.

Die Symptomatik der pulmonalen Langerhans-Zell-histiozytose (PLCH) ist unspezifische und sie ähnelt sehr der chronischen Sarkoidose. Insbesondere bei Pneumothorax und endokrinologischen Störungen muss an diese Differenzialdiagnose gedacht werden. Im Erwachsenenalter ist der isolierte pulmonale Befall die häufigste Manifestationsform, die sich vorzugsweise bei aktiven Rauchern oder Patienten nach Exposition mit pneumotropen Noxen (Chemotherapie, Radiatio) einstellt (► Abschn. 8.5.5).

Das Blau-Syndrom ist eine monogene, dominant vererbte Erkrankung mit einer Mutation in der nukleotidbindenden Region des CARD15-(caspase recruiting domain 15-)Gens. Die verschiedenen unter dem Begriff »early-onset sarcoid arthritis« (EOS) zusammengefassten Krankheitsbilder sind spontane Mutation im CARD15-Gen, die wie die Mutation des Blau-Syndroms ohne die sonst notwendigen exogenen Stimuli zu einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB führen. Bisher unbekannte Kofaktoren lösen die Krankheitsbilder im Kindesalter aus. Sie sind gekennzeichnet durch die Trias Haut-, Gelenk- und Augenbefall (Blau-Syndrom) plus weiterer vaskulitischer und neurologischer Manifestationen bei den verschiedenen EOS-Erkrankungen. Histologisch lassen sich die sarkoidosetypischen nicht verkäsenden Granulome nachweisen. Die Krankheitsbilder müssen von der adulten Sarkoidose im Kindesalter abgegrenzt werden, die meist frühzeitig eine pulmonale Manifestation aufweist. Beim Blau-Syndrom und bei EOS findet sich ein pulmonaler Befall, wenn überhaupt, erst in späteren Krankheitsphasen (Übersicht bei Becker u. Rose 2005)

Abgegrenzt werden sollte die Sarkoidose zudem gegenüber den sehr seltenen Erkrankungen bronchozentrische Granulomatose, lymphomatide Granulomatose und nekrotisierende Sarkoidose (zusätzliche Vaskulitis).

Differenzialdiagnosen der Sarkoidose

- Tuberkulose, atypische Mykobakteriosen
- exogen-allergische Alveolitis
- arbeitsbedingte interstitielle Lungenerkrankungen (anorganische Stäube)
- lymphatische Systemerkrankungen
- Schwimmbad-Granulomatose
- infektiöse Lymphknotenerkrankungen (z. B. Toxoplasmose, Bartonellen)
- Aspergillose, bronchozentrische Granulomatose
- Bronchialkarzinom
- anderweitige interstitielle Lungenerkrankung
- granulomatöse Vaskulitiden (M. Wegener, Churg-Strauss-Vaskulitis)
- »sarcoid-like lesions« (Tumore, HIV, COVID)
- Berylliose
- pulmonale Langerhans-Zellhistiozytose (PLCH)
- Blau-Syndrom und »early-onset sarcoid arthritis« (EOS)

Weitere Diagnostik

Eine Therapieindikation aufgrund einer schweren Organbeteiligung ist bei Diagnosestellung einer Sarkoidose auszuschließen. Hierzu sollten immer eine lungenfunktionelle Abklärung sowie eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Bei neurologischen Beschwerden muss die weitere neurologische Abklärung unter anderem mittels eines MRT des Schädels erfolgen. Zudem sollte eine Hyperkalzämie und eine Hyperkalzurie generell ausgeschlossen werden.

In einer Autopsiestudie wurden bei etwa einem Viertel der Patienten mit plötzlichem Herztod histologische Zeichen einer Myokardsarkoidose gefunden. Die Sarkoidose gilt als häufigste Ursache des plötzlichen Herztodes, sodass eine mögliche Herzbeteiligung sehr sorgfältig bedacht werden muss. Die häufigsten klinischen Manifestationsformen sind Herzrhythmusstörungen, Blockbilder und paroxysmale Tachykardien; die kongestive Kardiomyopathie ist deutlich seltener. Daher sollte generell bei der Diagnostik und ggf. auch bei der Verlaufsbeobachtung der Sarkoidose ein Belastungs-EKG und ein Langzeit-EKG durchgeführt werden.

Eine Myokardbeteiligung ist intra-vitam schwierig zu diagnostizieren. Mit den üblichen Myokardbiopsien werden myokardiale Granulome nicht sicher erfasst, sodass viele falsch-negative Befunde resultieren. Bei kardialen Beschwerden, die nicht einer Herzrhythmusstörung zuzuordnen sind, sollte eine weiterführende Diagnostik ggf. mit Herzechokardiographie, MRT des Herzens sowie einer Koronarangiographie eingeleitet werden.

Eine Leberbeteiligung macht sich meist durch eine Leberenzymhöhung bemerkbar. Zudem kann es infolge der Granulome zu einem intrahepatalen Galleaufstau kommen. Auch ist ein isolierter Befall der Gallengänge gelegentlich zu beobachten.

Unterformen der Sarkoidose

Die akute Sarkoidose ist ein symptomreiches und mitunter schweres Krankheitsbild. Sie tritt häufig mit einem Erythema nodosum, hohem Fieber und allgemeinen Entzündungszeichen auf. Schmerzen und Schwellungen der großen Gelenke können hinzutreten. In Verbindung mit einer bilären Lymphadenopathie und einem negativen oder nur schwach positiven Tuberkulintest spricht man dann von einem Löfgren-Syndrom. Da bei der geringen Tuberkulosedurchseuchung eine Negativierung des Tuberkulintestes nur noch selten dokumentiert werden kann, wird im Allgemeinen der Begriff Löfgren-Syndrom für die akute Sarkoidose verwendet, ohne dass alle Kriterien erfüllt sind.

Die chronische Sarkoidose zeigt ebenfalls eine Neigung zur Spontanremission, es gibt aber auch chronisch progrediente Fälle. Diese Verlaufsform beginnt meist primär chronisch, die Patienten kommen häufig mit einem radiologischen Zufallsbefund oder mit unspezifischen Allgemeinbeschwerden zum Arzt.

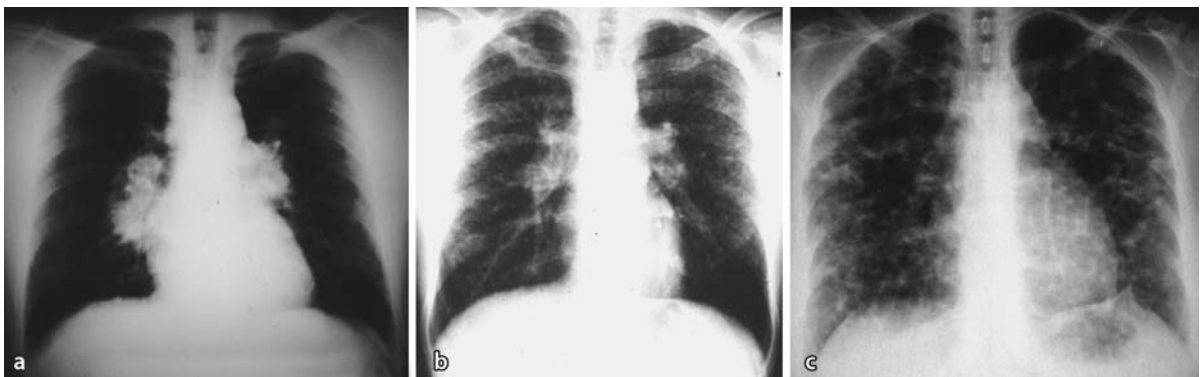
Weitere Unterformen mit charakteristischen Symptomen sind der Lupus pernio (Haut-, Gesichtsbefall), das Heerfordt-Syndrom (Beteiligung der Speicheldrüsen und Facialisparese) und der Morbus Jüngling (Knochenbefall der Endphalangen).

Radiologische Befunde

Etwa 90% der Sarkoidosepatienten weisen im Thoraxröntgenbild leicht erkennbare Befunde wie biläre Lymphadenopathie und diffuse retikulonoduläre Zeichnungsvermehrung im Lungenparenchym auf. Eine Einteilung in radiologische Typen ist üblich, lässt jedoch nur sehr bedingt eine prognostische Aussage zu und ein Progress oder Regress der Erkrankung muss nicht mit einer Änderung des Röntgentyps verbunden sein. Die radiologischen Typen sind in [Tab. 8.31](#) zusammengefasst. [Abb. 8.71](#) zeigt charakteristische Thoraxröntgenbilder mit bilärer Lymphadenopathie und diffusen retikulonodulären Zeichnungsvermehrungen im Lungenparenchym.

High Resolution Computertomographie (HR-CT)

Eine Computertomographie ist für die Diagnostik der Sarkoidose in frühen Krankheitsstadien nicht unbedingt erforderlich. Sie kann beim Röntgentyp 0 oder I jedoch bereits einen Lungenparenchyembefall zeigen, der im kon-



■ **Abb. 8.71a–c.** Bihiläre Lymphadenopathie. **a** Ohne (Typ I), **b** mit retikulonodulärer Zeichnungsvermehrung (Typ II). **c** Retikulonoduläre Zeichnungsvermehrung ohne bihiläre Lymphadenopathie (Typ III),

eine kraniale Raffung der Hili und pleurale Ausziehungen zeigen die parenchymatöse Schrumpfungstendenz an

■ **Tab. 8.31.** Einteilung der Befunde der Sarkoidose im Thoraxröntgenbild in radiologische Typen

Internationale Einteilung	Radiologische Charakteristika
Typ 0	Normalbefund (selten bei isolierter extrapulmonaler Sarkoidose)
Typ I	Bihiläre Lymphadenopathie
Typ II	Bihiläre Lymphadenopathie mit Lungenbefall
Typ III	Lungenbefall ohne Lymphadenopathie
Typ IV	Fibrose

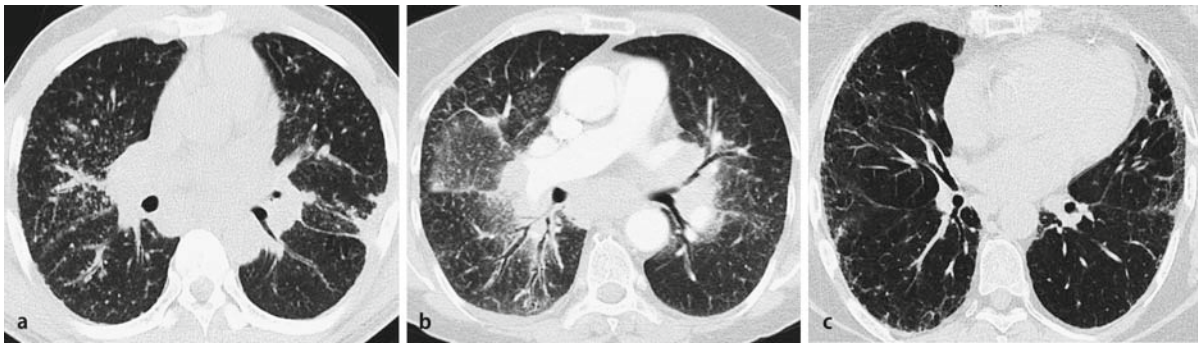
ventionellen Thoraxröntgenbild noch nicht erkennbar ist. Biopsiert man gezielt diese im CT identifizierten Areale, so erhöht man die diagnostische Ausbeute der transbronchialen Biopsie. Es kommt jedoch auch vor, dass im CT unauffälliges Lungenparenchym granulomatöse Veränderungen enthält. Das CT kann den Lungenparenchyembefall nicht ausschließen. Veränderungen die durch die Sarkoidose bedingt sind, sind im HR-CT des Thorax variabel. Generell gilt, dass die Diagnose einer Sarkoidose nicht allein aufgrund des HR-CT-Thoraxbefunds gestellt werden kann.

Bihiläre Lymphknotenvergrößerungen sind häufig und die einzelnen Lymphknoten lassen sich tendenziell besser von einander abgrenzen als bei Malignomen. Dies lässt sich jedoch nicht als ein Malignitätsausschluss verwenden. Bei Patienten mit lang dauerndem Krankheitsverlauf können die mediastinalen Lymphoten verkalken. Die Veränderungen des Lungenparenchyms im HR-CT, die für Sarkoidose charakteristisch sind, sind perlschnurartige Reihungen von Noduli entlang

der bronchovaskulären Bündel, interlobulären Septen, Lappenspalten und subpleural. Sie entsprechen einer lymphatischen Ausbreitungsform. Neben Noduli lassen sich häufig auch retikuläre (netzförmige) Veränderungen darstellen.

Es kann zu einer homogenen Verdichtung (Konsolidierung) der retikulonodulären Verschattungen kommen, die auch ein Bronchopneumogramm oder gar Einschmelzungen und Zysten aufweisen können. Milchglasartige Dichteanhebungen und Noduli zeigen diffuse, entzündliche Veränderungen im Interstitium an, während als Korrelat der Fibrose das retikuläre Muster gilt. Klassische Sarkoidosenoduli sind klein (0,3 cm). Es gibt jedoch auch eine Variante mit multiplen, großen Noduli (1–3 cm). Gelegentlich findet sich auch nur ein alveoläres Füllungsmuster (bronchiolizentrische Verdichtungen). Häufig ist eine begleitende Milchglasverschattung (Alveolitiskorrelat) zu sehen, eine isolierte Milchglasverschattung ist hingegen untypisch.

Klassischerweise erfassen die Veränderungen Oberlappen und Mittelfeld und sind perihilär (zentral) betont. Der subpleurale Raum ist meist eher ausgespart. Es können jedoch pleuranahe Linien und pleurale Adhäsionen auftreten. Die fibrotischen Veränderungen können bis zu einer Fibrose mit wabigem Umbau und Traktionsbronchiektasen voranschreiten. In fortgeschrittenen Fällen kann die CT eine Differenzierung der eingetretenen Fibrose von alveolitischen Arealen erlauben, die sich durch eine milchglasartige Trübung zu erkennen geben und einer Therapie zugänglich sind. Eine klinisch verwertbare Korrelation zwischen der Radiomorphologie in der CT und der klinischen Aktivität sowie der Symptomatologie der Sarkoidose existiert nicht. Die nodulären Veränderungen lassen sich leicht erkennen, führen aber – wie bei der Silikose – nicht zu funktionellen Einschränkungen.



■ **Abb. 8.72a–c.** Beispiele für Sarkoidosemanifestationen im HR-CT des Thorax. **a** 28-jähriger Schwarzafrikaner mit typischem nodulärem Verschattungsmuster (u. a. entlang der bronchovaskulären Bündel), bilateraler Lymphadenopathie und pleuralen Adhäsionen (keine Kontrastmittelgabe). **b** 55-jährige Patientin mit Sarkoidoserezidiv. Ausgeprägte bilaterale Lymphadenopathie (mit Kontrastmittelgabe), Konsolidierung,

Milchglasverschattung sowie retikulonoduläre Veränderungen. **c** 78-jährige Patientin mit untypischem Befund. Überwiegend retikuläre Verschattungen, subpleural und basal betont, beginnende Honigwabenausbildung und Traktionsbronchiektasien, Betonung der Septen (keine Kontrastmittelgabe)

Lungenfunktion

Bei Frühformen der Erkrankung findet sich eine normale Lungenfunktion, in fortgeschrittenen Fällen typischerweise eine restriktive Ventilationsstörung mit reduzierter Vital- und Totalkapazität der Lunge, die sich in Verlaufsserien des Thoraxröntgenbilds ebenfalls beobachten lässt. Die CO-Diffusion oder die Oxyergometrie können auch schon in Fällen mit nur diskreten radiologischen Befunden eine Diffusionsstörung anzeigen, die jedoch nur selten zu einem reduzierten Sauerstoffpartialdruck in Ruhe führt. Die Diffusionsstörung ist ein sensibler Parameter zur Beobachtung des Spontanverlaufs und des Therapieerfolgs.

Meist ist die relative Einsekundenkapazität normwertig, aber auch eine obstruktive Ventilationsstörung lässt sich immer wieder nachweisen. Insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien tritt eine kombinierte Ventilationsstörung auf. Selten kann es jedoch zu einer isolierten obstruktiven Ventilationsstörung bei isoliertem bronchialen Befall kommen. Etwa 20% der Patienten leiden an einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität, die oft auch dann beobachtet werden kann, wenn sich kein Befall der Bronchialschleimhaut dokumentieren lässt. Diese Hyperreagibilität, die sich in Form eines unproduktiven Hustens äußert, kann nach Ausheilung als Defekt bestehen bleiben und darf dann nicht als Zeichen eines Rezidivs gewertet werden.

8.7.6 Verlaufsbeobachtung und Therapieindikation

Die konventionellen Methoden wie Thoraxröntgenbild und atemphysiologische Parameter sind für die alveolären Entzündungsvorgänge weder spezifisch noch ausreichend

sensitiv. Diese Methoden behalten zwar ihre Berechtigung in der Überwachung der Sarkoidose, sie ermöglichen aber in erster Linie eine Aussage über das Ausmaß des bereits eingetretenen Organschadens und weniger über die entzündliche Aktivität. Somit ist die Beurteilung der entzündlichen Aktivität mit diesen Methoden nur verzögert durch die Verlaufsbeobachtung möglich.

Als absolute Indikation zur Therapie mit Kortikosteroiden gelten Myokard-, Nieren-, ZNS-Beteiligung, schwere lungenfunktionelle Einschränkung, Lupus pernio, Hyperkalzurie, Hyperkalzämie, Ikterus und schwere Allgemeinsymptome. In allen anderen Fällen sollte eine Verlaufsbeobachtung erfolgen, um einen progredienten pulmonalen Funktionsverlust zu dokumentieren, der dann eine Therapieindikation darstellt. Auch bei fortgeschrittenen radiologischen Veränderungen können noch Spontanremissionen beobachtet werden. Durch eine Verlaufsbeobachtung wird vermieden, dass diese Patienten überflüssigerweise bei Eintritt einer Spontanremission behandelt werden.

Problematisch ist die Indikationsstellung bei einer diskreten Symptomatik mit Husten oder Dyspnoe, bei schwer fassbaren Befindlichkeitsstörungen wie chronischer Müdigkeit und Muskelschmerzen oder bei einem progredienten radiologischen Befund ohne oder nur mit diskreter Symptomatik. Auch in Fällen mit einer retikulonodulären Zeichnungsvermehrung im Thoraxröntgenbild ohne Lymphadenopathie (Typ III), die häufig chronifizieren, kommt es in etwa 35% noch zu einer Spontanremission mit anschließend normalem Thoraxröntgenbild. Bei den radiologischen Typen I (bilaterale Lymphadenopathie) und II (bilaterale Lymphadenopathie mit retikulonodulärer Zeichnungsvermehrung) sind Spontanremissionen mit Normalisierung des Thoraxröntgenbilds in 80 bzw. 50% der Fälle innerhalb von 3 Jahren zu erwarten.

Ist dies nicht der Fall, so kann man meist einen sich entwickelnden Organschaden oder eine eindeutig bestehende Symptomatik dokumentieren, dessen Rückbildung bzw. Sistieren das Therapieziel darstellt.

Aktivitätsparameter

Serologische Parameter sind hier besser geeignet, die spontanen oder therapieinduzierten Veränderungen der entzündlichen Aktivität zu beurteilen. Der lösliche (soluble) Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) wird von aktivierten T-Lymphozyten abgeschilfert und kann bei vielen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie auch der Sarkoidose zu erhöhten sIL-2R-Serumspiegeln führen. Bei der Sarkoidose hat der sIL-2R, wenn keine Behandlungsindikation besteht, einen prognostischen Aussagewert, denn bei etwa der Hälfte der Patienten ohne aktuelle Therapieindikation aber mit erhöhtem sIL-2R-Serumspiegel führt diese entzündliche Aktivität innerhalb der nächsten 6 Monate zu einer Behandlungsindikation. Man kann mit diesem Parameter somit ein Subkollektiv identifizieren, das, wenn momentan keine Behandlungsindikation besteht, einer genaueren Verlaufsbeobachtung bedarf. Besteht eine Behandlungsindikation, so zeigen die Veränderungen des sIL-2R-Serumspiegels die therapeutische Suppression der inflammatorischen Aktivität der T-Lymphozyten an.

Aktivierte Makrophagen und Monozyten sezernieren einen Metaboliten des GTP-Stoffwechsels, das Neopterin, der ebenfalls erhöhte Serumspiegel bilden kann. Dieser Parameter reflektiert ähnlich wie das sIL-2R für T-Lymphozyten die entzündliche Aktivität dieser Zellpopulationen und kann ebenfalls zur Verlaufsbeobachtung genutzt werden.

Das Angiotensin konvertierende Enzym (ACE), Lysozym und die Carboxypeptidase N werden insbesondere von den Epitheloidzellen der Granulome gebildet und ihre erhöhten Serumspiegel können als Maß der Granulomlast des Organismus gewertet werden. Eine erhöhte Granulomlast stellt für sich keinen Befund dar, der einer klinischen Konsequenz bedarf. Ein Insertions/Deletionspolymorphismus des ACE-Gens führt zu einer hohen Variabilität der Serum-ACE-Werte beim Gesunden. Die Nutzung genotypkorrigierter Normwerte führt zu einer verbesserten Sensitivität und Spezifität dieses Parameters.

8.7.7 Therapie

In den meisten Fällen von akuter Sarkoidose ist eine symptomatische Therapie mit Analgetika ausreichend. Zeigt die Verlaufsbeobachtung einen Progress oder liegt eine obligate Therapieindikation vor, so ist die Therapie der ersten Wahl eine Kortikosteroidmonotherapie.

Inzwischen existieren Studien, die den Nutzen dieser Vorgehensweise gut belegen. Der formale Beweis des therapeutischen Nutzens, der Überlegenheit einer bestimmten Dosierung oder Therapiedauer kann nicht geführt werden, denn doppelblinde Studien sind mit der eingesetzten Kortikosteroiddosis nicht möglich und bei der hohen Spontanremissionsrate ist ein Studiendesign schwierig und aufwändig. Eine Kortikosteroidtherapie ohne klare Indikation sollte jedoch vermieden werden, zumal Daten existieren, die nahe legen, dass eine Kortikosteroidtherapie möglicherweise die Rezidivneigung fördern kann.

Für kortikosteroidresistente Fälle, die immerhin 10–20% der Fälle mit Behandlungsindikation ausmachen, stehen keine monotherapeutischen Alternativen zur Verfügung.

Immunsuppressive Kombinationstherapien, die es ermöglichen, die Kortikosteroiddosis zu reduzieren, stehen jedoch zur Verfügung und ihre Erfolge sind ermutigend. Aufgrund der aktuellen Datenlage bietet sich insbesondere die Kombinationstherapie mit Azathioprin oder Methotrexat an, um die entzündliche Sarkoidoseaktivität zu reduzieren. Da Methotrexat selbst zu einer medikamenteninduzierten Alveolitis führen kann, bevorzugen wir Azathioprin für diese Indikationsstellung.

Pentoxifyllin ist als deutlich weniger immunsuppressiv einzustufen und wird eher bei fakultativen Therapieindikationen in Form einer Monotherapie und als Kombinationspartner der Prednisolontherapie eingesetzt. Für Thalidomid und Resochin liegen zur Behandlung der Hautsarkoidose recht gute Daten vor. Für Ciclosporin und Cyclophosphamid wurden nur in Einzelfällen Erfolge gezeigt. Sie sind als Kombinationsalternativen der zweiten Wahl anzusehen.

Eine vor kurzem publizierte Studie belegt zudem einen positiven Effekt von Infliximab, einem monoklonalen Antikörper gegen Tumornekrosefaktor- α . Aufgrund der aktuellen Therapiesituation hat diese multizentrische Studie jedoch nur überprüft, wie sich die zusätzliche anti-TNF- α -Therapie auf den Verlauf von Sarkoidosepatienten, die bereits mit Kortikosteroiden (teilweise auch mit immunsuppressiver Kombinationstherapie) behandelt wurden, auswirkte. Die Studie konnte belegen, dass die zusätzliche Gabe von Infliximab zu einer wenn auch geringen lungenfunktionellen Verbesserung führt. Zudem konnte belegt werden, dass die Infliximabgabe einen Einfluss auf den Verlauf der Hautsarkoidose hat. Die Daten haben jedoch nicht ausgereicht, dass sie zur Zulassung dieses Medikaments für die Sarkoidose geführt hätten. Zusammenfassend bietet sich Infliximab derzeit als weitere Therapieoption bei nachgewiesenem Versagen einer Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden und Azathioprin/Methotrexat bzw. bei entsprechenden Kontraindikationen an. Für diesen Fall muss jedoch die

Kostenübernahme einzeln bei der entsprechenden Krankenkasse erfragt werden.

Bei führender fibrotischer Umwandlung kann es in Ausnahmefällen zu einem so schweren Funktionsverlust der Lunge kommen, dass die Indikation zur Transplantation besteht. Die Sarkoidose kann jedoch im Empfängerorgan erneut auftreten, ist jedoch meist durch die ohnehin indizierte begleitende immunsuppressive Therapie beherrschbar.

Zur Vermeidung kortikosteroidbedingter Osteopathien infolge einer Langzeittherapie können auch bei Sarkoidosepatienten Vitamin-D- und Kalziumpräparate eingesetzt werden. Eine relevante Hyperkalzämie muss jedoch zuvor ausgeschlossen werden und es sollte auch im Verlauf eine engmaschige Kontrolle des Kalziumstoffwechsels erfolgen.

Literatur, die Erfolge von Vorgehensweisen außerhalb der Schulmedizin, wie z. B. Eigenblutbehandlung, über erweiterte Fallberichte hinaus dokumentiert, existiert nicht.

8.7.8 Prognose

Die ärztliche Erfahrung und große klinische Studien zeigen, dass eine akute Sarkoidose mit einem hoch fieberhaftem Krankheitsbild, einer bilhilären Lymphadenopathie und evtl. einem Erythema nodosum eine gute Prognose aufweist. Patienten mit einem chronischen Verlauf, multiplen Organmanifestationen und bereits eingetretenen Funktionsausfällen haben eine weniger günstige Prognose. Nur bei etwa einem Drittel dieser Patienten kommt es zu einer Restitutio ad integrum, ein weiteres Drittel zeigt eine gute Befundbesserung, sodass etwa zwei Drittel eine günstige Verlaufsform aufweisen.

Das verbleibende Drittel zeigt zum größten Teil einen stationären Verlauf mit stabilen Funktionsausfällen. Etwa 8% erleiden einen chronisch progredienten Verlauf und ein kleiner Teil verstirbt an der Sarkoidose oder ihrer Folgeerkrankungen wie z. B. dem Cor pulmonale. Bemerkenswerterweise weist das Kollektiv der Sarkoidosepatienten verglichen mit der Gesamtbevölkerung keine Übersterblichkeit auf, wie eine große, epidemiologische Studie aus Dänemark mit 254 Patienten über einen Zeitraum von 27 Jahren zeigen konnte. Ein Vergleich mit der Bevölkerung zeigte eine etwas, aber nicht signifikant erhöhte Zahl an Todesfällen (80 versus 65,5 erwartete), die auf die Subpopulationen mit persistierender, pulmonaler Symptomatik, eingeschränkter Lungenfunktion oder fibrotischen Lungenveränderungen zurückzuführen war.

Es gibt keine Parameter mit hoher prognostischer Zuverlässigkeit, die es erlauben würden, die einzelnen Verlaufsformen vorherzusagen. Daher ist bei allen Sarkoidosepatienten, auch bei problemlosen Verläufen, eine

2- bis 5-jährige Verlaufsbeobachtung angezeigt. Findet sich bei der Diagnosestellung bereits eine restriktive Ventilationsstörung oder ein Diffusionsschaden, so ist ein voranschreitender Organschaden wahrscheinlich, der im Verlauf eine Therapieindikation ergibt. Patienten mit kutanen Manifestationen haben oft chronische, progrediente Verläufe mit multiplem Organbefall.

Die Beteiligung des zentralen Nervensystems stellt ebenfalls einen prognostisch ungünstigen Faktor dar. Tritt eine Neurosarkoidose jedoch zusammen mit einer akuten Sarkoidose auf, so wird sie sich in den meisten Fällen ebenfalls zurückbilden. Im Allgemeinen folgt die Aktivität der Neurosarkoidose der Aktivität der übrigen Organmanifestationen. Insgesamt kommt es bei etwa zwei Dritteln zu einer Rückbildung oder einer Besserung, die umso unwahrscheinlicher wird, je länger die Symptomatik besteht. Hirnnerven-, Hirnstamm- und Muskelbeteiligungen bilden sich in etwa 60% und Beteiligungen des Zerebrum und der peripheren Nerven in etwa 30% der Fälle zurück. Bei der Neurosarkoidose findet sich eine erhöhte Mortalität, die auf 8–12% geschätzt wird.

Prognostisch ungünstig ist zudem eine Herzbeteiligung. Bereits erwähnt wurde, dass die Mehrzahl ungeklärter plötzlicher Herztode auf die Sarkoidose zurückzuführen ist. Ein Knochenmarksbefall mit entsprechenden Zytopenien kann durch infektiöse Komplikationen zu schwierigen Therapiesituationen führen.

Zur prognostischen Wertigkeit der Röntgentypen wurde bereits in ► Abschn. 8.7.6 Stellung genommen.

Chronisch entzündliche Erkrankungen wie Kollagenosen und Vaskulitiden, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und die Tuberkulose können zu einer gewissen Erhöhung der Neoplasieinzidenz in den betroffenen Organen führen. Studien aus Skandinavien haben hier für die Sarkoidose zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt, die sowohl erhöhte als auch nicht erhöhte Neoplasieinzidenzen für Sarkoidosekollektive fanden. Eine schwedische Studie mit über 8500 Sarkoidosepatienten zeigte im Vergleich zur Gesamtbevölkerung eine um 30% erhöhte Neoplasiemorbidität, die auf nichtlymphatische Leukämien (+140%), auf Hautkrebs (Melanome +60%, Nichtmelanome +180%), Non-Hodgkin-Lymphome (+90%) und auf die Neoplasien des Magen-Darm-Trakts (Magen +70%, Duodenum, Jejunum und Ileum +170%, Kolon +50%) zurückzuführen ist. Für Lunge, Leber und Niere fanden sich keine signifikanten Erhöhungen der Neoplasiemorbidität ($p > 0,12$). Eine auffallende Häufung des Bronchialkarzinoms fand sich jedoch in den ersten 10 Jahren nach Diagnose der Sarkoidose.

Für eine abschließende Beurteilung des Themenkomplexes Sarkoidose und Neoplasie erscheint die Datenlage nicht ausreichend und Konsequenzen für eine gezielte Nachsorge oder Tumorprävention können noch nicht gezogen werden.

Literatur

- Askling J, Grunewald J, Eklund A, Hillerdal G, Ekblom A (1999) Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 160(5 Pt 1):1668–72
- Baughman RP, Drent M, Kavuru M et al. (2006) Sarcoidosis Investigators. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 174:795–802
- Becker ML, Rose CD (2005) Blau syndrome and related genetic disorders causing childhood arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 7(6):427–33
- Billler H, Zissel G, Ruprecht B, Nauck M, Busse Grawitz A, Müller-Quernheim J (2006) Genotype-corrected reference values for serum angiotensin-converting enzyme. *Eur Respir J* 28(6):1085–90
- Bohle W, Schaefer HE (1994) Predominant myocardial sarcoidosis. *Pathol Res Pract* 190(2):212–7; discussion 217–9
- Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, Calvieri S (1995) Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 32(5 Pt 2):866–9
- Gibson G, Prescott R, Muers M et al. (1996) British Thoracic Society sarcoidosis study: Effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 51:238–47
- Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R et al. (1994) Outcome of the treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 149:893–8
- Mende D, Suchenwirth R (1990) Neurosarkoidose, vergleichende Analyse des klinischen Profils anhand von 537 Beobachtungen aus der Weltliteratur bis 1963 und von 1976–1988. *Fortschr Neurol Psychiat* 58:7–18
- Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U (1998) Treatment of sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 157:A31
- Müller-Quernheim J (1998) Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Respir J* 12(3):716–38
- Müller-Quernheim J, Gaede KI, Prasse A, Zissel G (2007) Chronische Berylliose. *Pneumologie* 61:109–16
- Seersholm N, Vestbo J, Viskum K (1997) Risk of malignant neoplasms in patients with pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 52(10):892–4
- Shammas RL, Movahed A (1993) Sarcoidosis of the heart. *Clin Cardiol* 16:462–72
- Suzuki T, Kanda T, Kubota S, Imai S, Murata K (1994) Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement in sarcoidosis. *Chest* 106:1021–4
- Viskum K, Vestbo J (1993) Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 6:349–53
- Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M (1997) Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1665–9
- Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Müller-Quernheim J (1997) Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1586–92