

Die Ätiopathogenese der akuten und chronischen Bronchitis

AXEL STELZNER

Aufbau des Tracheobronchialbaumes

Die Bronchien der menschlichen Lunge untergliedert man in Segmentbronchien, subsegmentale Bronchien und die sogenannten kleinen Bronchien. Die Bronchioli respiratorii zweigen von einem Bronchiolus terminalis ab und führen zu den Sacculi alveolares und den Alveolen (Azinus) (Abb. 1).

Beim histologischen Aufbau differenziert man zwischen Trachea und großen Bronchien einerseits und den kleinen Bronchiolen andererseits. Flimmer- und Becherzellen dominieren bei den großen Bronchien, bei den Bronchiolen herrschen Flimmerzellen vor. Becher- und seröse Zellen nehmen bis zum völligen Verschwinden nach distal hin ab. Weiterhin finden sich u. a. Basal- und Nervenzellen – auch undifferenzierte Zellen – und im Querschnitt auch elastische Fasern, glatte Muskelzellen, Lymphgefäße und Knorpelanteile (Abb. 2, Abb. 3).

Liegt eine entzündliche Reaktion der Bronchialschleimhaut ganz allgemein vor, dann spricht man von Bronchitis.

Akute Bronchitis

Eine akute Bronchitis ist eine akute Entzündung des Tracheobronchialbaumes, die sich im allgemeinen nicht weiter ausbreitet und ohne bleibende Schäden wieder selbständig ausheilt bzw. ausheilen kann. Infektionen sowie thermische und chemische Noxen spielen ätiologisch eine dominante Rolle. Eine sog. einfache Erkältung im Sinne einer akuten respiratorischen Erkrankung (ARE) ist klinisch oft ähnlich (abgesehen von der Influenzavirus-

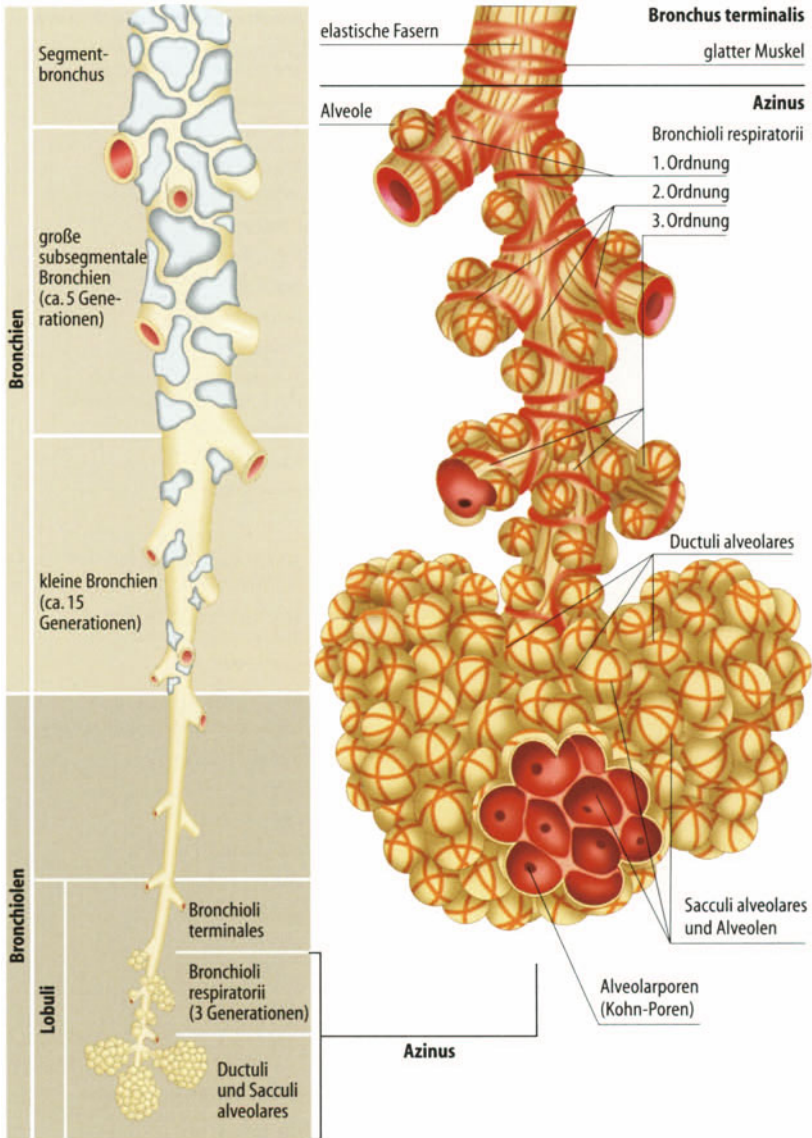


Abb. 1. Aufbau und Gliederung des Bronchialbaumes

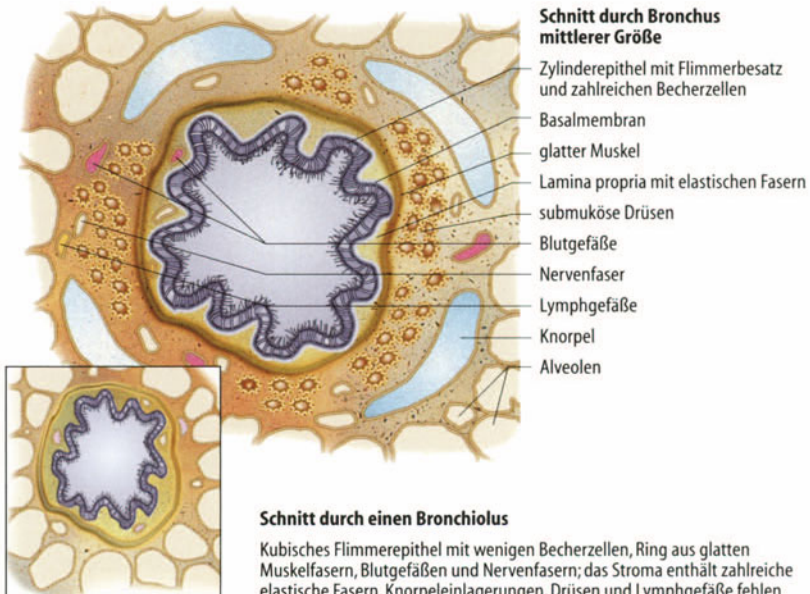
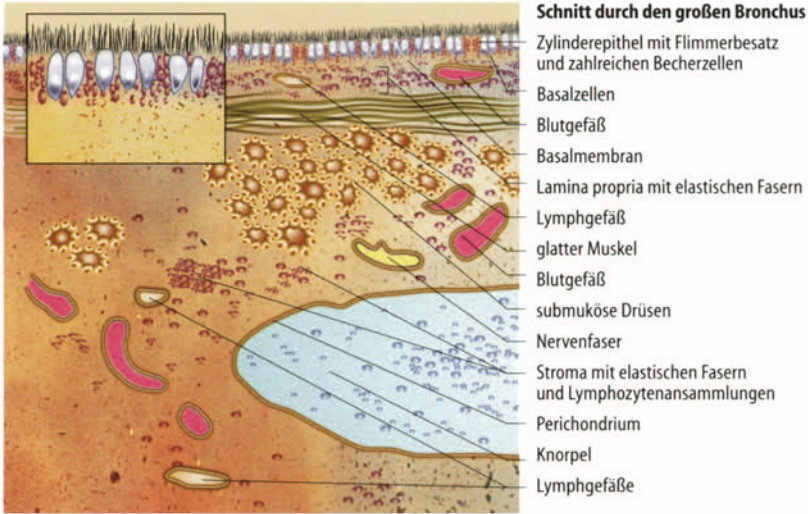


Abb. 2. Histologischer Aufbau von Bronchien und Bronchiolen

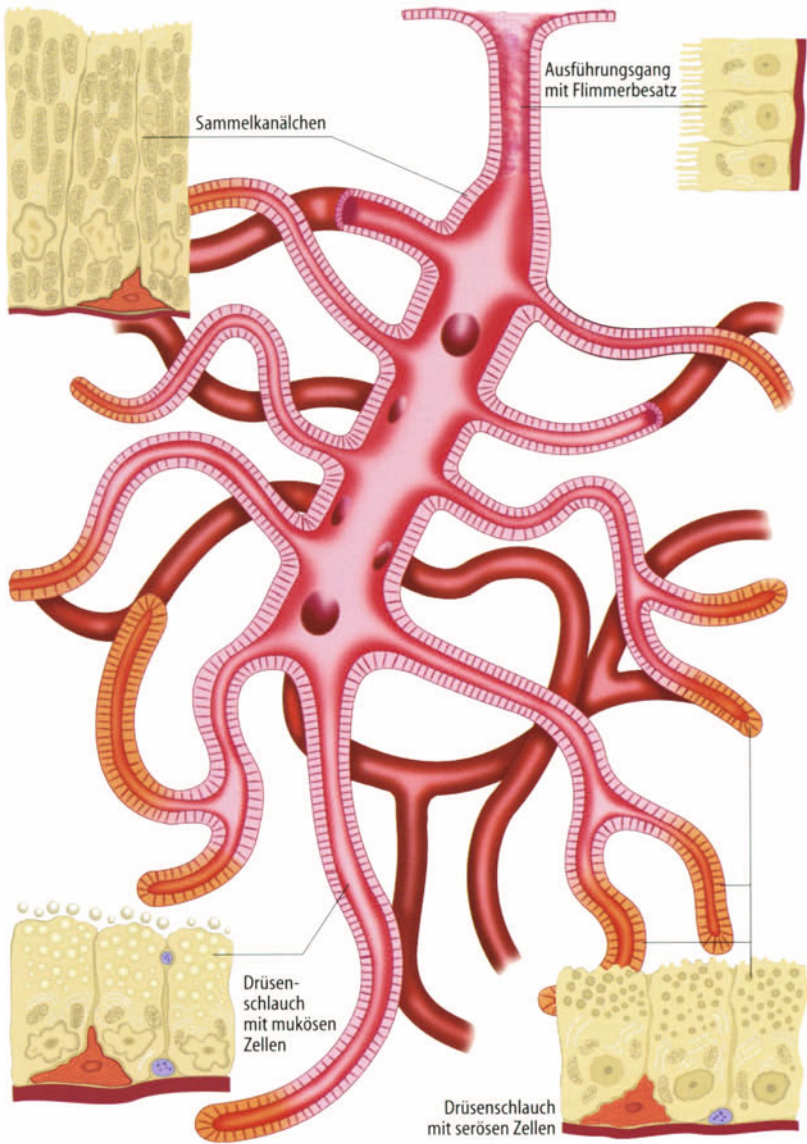


Abb. 3. Die submukösen Drüsen

Tabelle 1. Virale Erreger der akuten respiratorischen Erkrankung (ARE)

Familie	Genus	Typen
Orthomyxoviridae	Influenza-V.	A, B, C
Paramyxoviridae	Parainfluenza-V. Pneumo-V. Morbilli-V.	1, 2, 3, 4, N D V (Mumps) RS-V (Masern) (Hundestaube)
Adenoviridae	Mastadeno-V. Aviadeno-V.	41 Serotypen
Coronaviridae	Corona-V.	11 Serotypen
Picornaviridae	Rhino-V. Entero-V.	115 Serotypen Cox.-V. A 24 Cox.-V. B 6 Echo-V. 34 Entero-V. 4
Reoviridae	Reo-V. Rota-V.	3 A und B

bedingten Virusgrippe), woraus letztlich abgeleitet werden muß, daß es eine spezifische Therapie der akuten Bronchitis, insbesondere eine spezielle antivirale Therapie bisher nicht gibt.

Die Vielfalt der viralen Erreger einer akuten Bronchitis geht aus Tabelle 1 hervor. Versucht man zwischen Laryngo-Tracheitis, akuter Bronchitis und Bronchiolitis zu unterscheiden, dann ergeben sich allerdings deutliche Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Infektionserreger.

Da sich in den letzten Jahren speziell Coronaviren bei ARE und insbesondere auch bei Bronchitiden vermehrt nachweisen lassen, sei auf diese im allgemeinen noch nicht weiter bekannten Viren in Tabelle 2 speziell hingewiesen (+ss RNA-Viren, 7 subgenomische Fragmente).

Tabelle 2. Coronaviren

Antigene Gruppen	Virus	Wirt	Respiratorische Infektionen	Enteritische Infektionen	Hepatitis	Neurologische Infektionen	Andere Krankheitsbilder
I	Human coronavirus 229	Mensch	X				
I	Transmissible Gastroenteritis virus	Schwein	X	X			
I	Canine coronavirus	Hund		X			
I	Feline enteric coronavirus	Katze		X			
I	Feline infectious peritonitis virus	Katze	X	X	X	X	Peritonitis
I	Rabbit coronavirus	Kaninchen					Myokarditis
II	Human coronavirus OC43	Mensch	X	?			
II	Mouse hepatitis Virus	Maus	X	X	X	X	
II	Sialodacryo-Adenitis virus	Ratte					Sialodakryadenitis
II	Hemagglutinating encephalomyelitic virus	Schwein	X	X		X	
II	Bovine coronavirus	Rind		X			
I	Rabbit coronavirus	Kaninchen		X			
II	Turkey coronavirus	Truthahn	X	X			
III	Infectious bronchitis virus	Hühner	X		X		Infektionen des Respr. traktes

Exazerbation der akuten Bronchitis und Übergang in eine chronische Bronchitis

Es muß auf einen Circulus vitiosus hingewiesen werden, der sich aus einer entzündlich akuten Bronchitis heraus entwickeln kann: Die ätiologisch dominanten Viren interagieren mit der Schleimhaut, was eine Verminderung der Zilienschlagfrequenz, Schädigung oder gar Verlust der Zilien des respiratorischen Epithels zu Folge haben kann. Bakterielle Superinfektionen können nachfolgend eintreten. In Verbindung mit endogenen Faktoren und weiteren exogenen Noxen ist der Übergang zur Chronizität der Bronchitis leicht möglich. Hierbei spielt eine Rolle, welche Pathogenität bzw. Virulenz den einzelnen Bakterienspezies zukommt, zum anderen ist aber auch die Frage interessant, in welcher Quantität die Mikroorganismen in der Mund- und Rachenflora vorkommen (Tabelle 3 und 4).

Tabelle 3. Mikroorganismen der normalen Mund- und Rachenflora

Regelmäßig und meist in größerer Menge nachweisbar	Gelegentlich und eher in geringerer Menge nachweisbar
vergrünende (α -hämolsierende) und nicht hämolsierende Streptokokken	Haemophilus-spp.
apathogene Neisserien	Pneumokokken (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)
Mikrokokken und Plasmakoagulase-negative Staphylokokken	Staphylococcus aureus
Laktobakterien	β -hämolsierende Streptokokken
apathogene Korynebakterien	Enterokokken
Anaerobier, Actinomyceten, Bacteroides spp., Peptokokken, Spirochaeten	Enterobakterien
	Meningokokken (<i>Neisseria meningitidis</i>)
	Moraxella catarrhalis
	Pilze (hauptsächlich Candidaarten, ferner <i>Torulopsis</i> spp., <i>Geotrichum</i> u. a.)

Tabelle 4. Bronchopathogenität von Bakterien, die im Bronchialsekret bei chronischen Bronchialerkrankungen nachweisbar sind

Bakterien	Chronische Bronchitis
Haemophilus influenzae Pneumokokken Moraxella catarrhalis	sicher bronchopathogen
Staphylococcus aureus Enterobakterien Escherichia coli Proteus spp. Klebsiella Pseudomonas aeruginosa	wahrscheinlich nicht bronchopathogen
Staphylococcus epidermidis Streptokokken ? Diphtheroide Stäbchen-Bakterien	nicht bronchopathogen?

Ganz sicherlich darf man davon ausgehen, daß Haemophilus influenzae und Pneumokokken zu den bronchopathogenen Bakterien zählen.

Chronische Bronchitis

Definition

Die chronische Bronchitis ist eine chronische Entzündung des Tracheobronchialbaumes mit rezidivierendem Husten und Auswurf. Eine Erkrankung liegt lt. WHO dann vor, wenn die Erscheinungen einer Bronchitis (Husten und Auswurf) mindestens in einer Zeitspanne von drei Monaten in zwei aufeinanderfolgenden Jahren auftreten.

Pathologisch-anatomisch findet man bei einer chronischen Bronchitis eine Vermehrung der Becherzellen im bronchialen Oberflächenepithel sowie eine Hypertrophie bzw. Hyperplasie der peribronchialen seromukösen Drüsen. Die Lichtung der Drüsenzini und die Ausführungsgänge sind erweitert, die Bronchialwand ist entzündlich infiltriert. Nekrosen und Ulzerationen werden beobachtet, auch die Funktion der Flimmerepithelien ist

Chronische Bronchitis

Knorpeltragende Bronchien

Schleimdrüsenhyperplasie
(Reid-Index erhöht)

erweiterter Drüsenausführungsgang

verdickte Basalmembran

Plattenepithelmetaplasie

entzündliches Infiltrat

Ödem

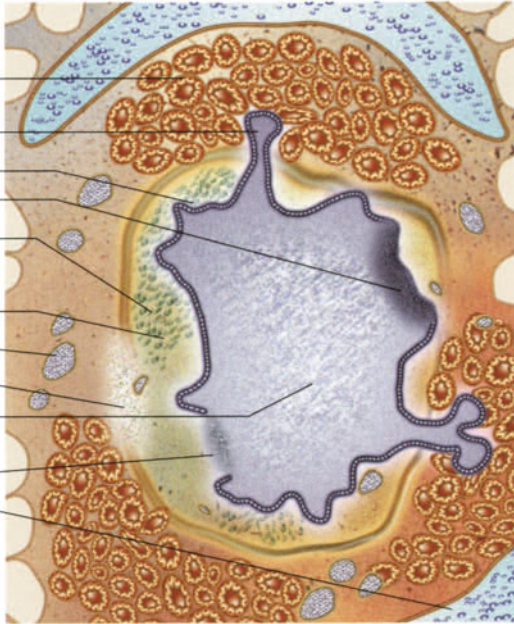
Hyperämie

Fibrose

massives Exsudat im
Bronchiolumen

Epitheldesquamation

Knorpel intakt

**Small airways**

Becherzellhyperplasie

verdickte Basalmembran

Hyperämie

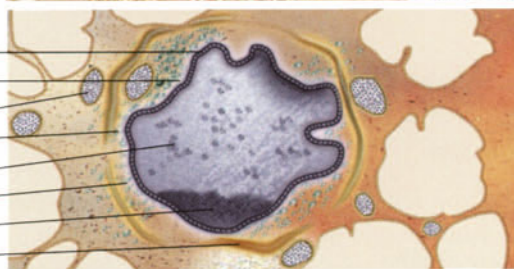
entzündliches Infiltrat

Exsudat im Bronchiolenlumen

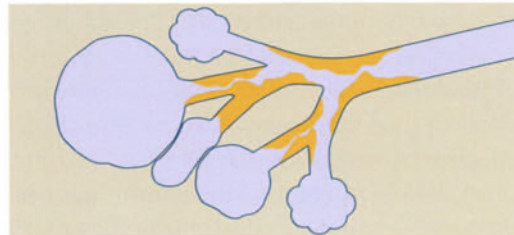
Ödem

Plattenepithelmetaplasie

Fibrose



Partielle oder totale Bronchienstenose
infolge der wie ein Einwegventil
wirkenden Verstopfung durch muköses
oder mukopurulenten Sekret.
Dadurch gestörte bzw. inhomogene
Ventilationsverteilung

**Abb. 4.** Die chronische Bronchitis

gestört; am Ende kommt es zur Ausbildung irreversibler Plattenepithelmetaplasien. Hyper- und Dyskrinie sind die Folge (Störungen bei der Bildung und Absonderung der Drüsensekrete). Zusammen mit dem entzündlichen Bronchialwandödem, irreversiblen Bronchialwandveränderungen und durch die Freisetzung bronchokonstriktiver Mediatoren bedingt, steht am Ende der chronischen Bronchitis eine Obstruktion; deren Schweregrad bestimmt letztlich die Prognose der Erkrankung (Abb. 4).

Klinik

Der Beginn einer chronischen Bronchitis kann durch eine akute Bronchitis ausgelöst werden, muß aber nicht. Sie kann sich durchaus schleichend entwickeln und zeigt dann zu Beginn nur wenige Symptome. Man beobachtet, daß nur ein geringfügiger Husten – meistens nur morgens, mit geringem Auswurf verbunden – jahrelang besteht. Das wird vom Betroffenen oft nicht zur Kenntnis genommen, weil das Allgemeinbefinden kaum beeinträchtigt erscheint. Nach einer akuten Infektion der oberen Luftwege, einer grippalen Erkrankung oder selbst nach einer scheinbar harmlosen Erkältung kann es sehr schnell zu einer deutlichen Verschlechterung kommen. Aber auch bei leichten Formen, in deren Verlauf zunächst Verschlechterungen nicht auftreten, kann es allmählich zu Obstruktionen kommen, d. h. zu Verengungen des Bronchialquerschnitts. Es tritt das Gefühl des erschwerten Atmens auf, wovon besonders die Ausatmungsphase betroffen ist.

Bei allen Verlaufsformen der chronischen Bronchitis kann der Auswurf in sehr wechselnder Menge auftreten. Reichlich Auswurf wird sowohl bei leichteren als auch bei schwereren Krankheitsverläufen beobachtet. Ebenso können Phasen, in denen das Sputum leicht abgehustet wird, mit Phasen abwechseln, in denen der Auswurf sehr fest sitzt und dadurch zu schweren Hustenattacken führt.

Klinisch kann man verschiedene Stufen bzw. Verlaufsformen einer chronischen Bronchitis unterscheiden. Am häufigsten sind:

- **Einfache chronische Bronchitis:** Sie verläuft ohne eitrig Infekte der Bronchialwände. Der Husten ist zwar mit einem mehr oder weniger reichlichen Auswurf verbunden, jedoch bleibt dieser während des gesamten Krankheitsverlaufs nur schleimig.

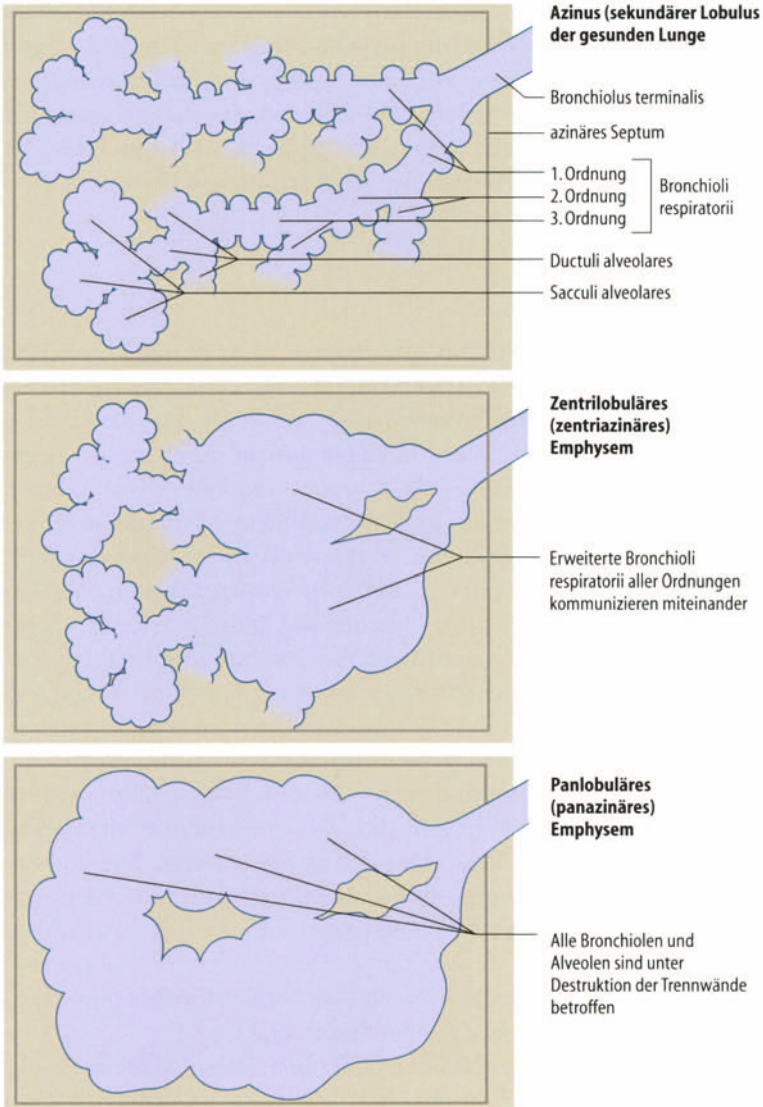


Abb. 5. Emphysem (Alle aus: Farbatlanten der Medizin, Bd. 4: Atmungsorgane. Georg Thieme-Verlag Stuttgart New York)

- **Eitrige chronische Bronchitis:** Hier kommt es zu bakteriellen Infektionen. Der Auswurf ist zumindest zeitweise eitrig. Je nach Schwere der bakteriellen Infektion kann es bereits zu Störungen der Atmung (Atemnot) kommen.
- **Obstruktive chronische Bronchitis:** Im Vordergrund der Beschwerden steht die Atemnot; Husten und Auswurf treten häufig nicht so deutlich in Erscheinung wie bei den ersten beiden Formen.

Die Bezeichnungen chronisch-obstruktive Lungenerkrankung („chronic obstructive lung disease“, GOLD), chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung („chronic obstructive pulmonary disease“, COPD) und chronische Atemflußobstruktion („chronic airflow obstruction“, CAO) sind gegenwärtig Synonyme für die Beschreibung einer permanenten oder gering reversiblen Obstruktion des expiratorischen Atemflusses, der durch eine chronische Bronchitis und/oder ein Emphysem verursacht wird (Abb. 5).

Andere Ursachen einer chronischen Atemwegsobstruktion wie z. B. eine Bronchiolitis und Bronchiektasen (z. B. zystische Fibrose) werden normalerweise als eigene Krankheitsbilder angesehen.

Epidemiologie

Die Schwierigkeit einer exakten Bestimmung von Inzidenz und Prävalenz einer chronischen Bronchitis rührt von der Natur ihrer Definition her. Da die chronische Bronchitis auf der Basis chronischer Symptome (wie persistierendem Husten und Auswurf) definiert wird, hängen Prävalenzbetrachtungen von Symptombefragungen ab, was vom Patienten beeinflusst werden kann.

Eine weitere Rolle spielen die Art der Gewebepreparation, die Kriterien zur Festlegung von Normabweichungen sowie das Ausmaß der Lungenbeteiligung, die als signifikant betrachtet werden.

Letztlich gehört die chronische Bronchitis, insbesondere die chronisch-obstruktive Bronchitis, zu den häufigsten bzw. klinisch bedeutsamsten Atemwegserkrankungen überhaupt.

In Deutschland leiden z. Zt. etwa 5 Millionen Menschen an chronisch-obstruktiver Bronchitis, Todesfälle pro Jahr in bis zu fünfstelligen Werten sind bekannt. Frühberentungen, jährlich steigende Erkrankungshäufigkeiten (um 38 % bei Männern, um 8,2 % bei Frauen) führen zu großem menschlichen

Leid – und auf der anderen Seite zu hohen finanziellen Aufwendungen. Selbst ein kleines Land mit sehr geringer Bronchitis-Prävalenz – wie die Schweiz – gibt pro Jahr um die 140 Mio. Franken für die betroffenen Patienten aus.

Für die USA wird – um ein weiteres Land zu nennen – geschätzt, daß etwa 10 Millionen Patienten an einer chronisch obstruktiven Bronchitis (und/oder einem Emphysem) leiden und daß diese Erkrankung jährlich bis zu 60.000 Tote verursacht. Die chronische Atemwegsobstruktion ist die fünfthäufigste Todesursache in den Vereinigten Staaten und steht von den Erkrankungen, die von der Sozialversicherung in den USA als Grund für die Arbeitsunfähigkeit anerkannt werden, in bezug auf die Häufigkeit gleich nach den koronaren Herzkrankheiten an zweiter Stelle. 80 bis 90 Prozent dieser Fälle von chronischer Atemwegsobstruktion können dem chronischen Zigarettenrauchen zugeschrieben werden. Das Risiko, an einem Emphysem oder einer chronischen Bronchitis zu sterben, wird für starke Raucher (mehr als 25 Zigaretten pro Tag) 30mal größer als für Nichtraucher angegeben.

Ätiologie

Für die Entstehung einer chronischen Bronchitis spielen exogene und endogene Faktoren gleichermaßen eine bedeutsame Rolle.

Bei den exogenen Noxen ist das Tabakrauchen die Hauptursache für die Entstehung der chronischen Bronchitis. Diese Feststellung ist das Ergebnis vieler epidemiologischer Untersuchungen: je länger die Rauchexposition und je größer der Zigarettenkonsum, desto häufiger und schwerer die Krankheit. Dies trifft für das Inhalationsrauchen von Zigaretten, weniger für das Pfeifen- und Zigarrenrauchen zu. Nicht nur die Morbidität, auch die Mortalität der chronischen Bronchitis wird vom Tabak beeinflusst.

Es konnte aber auch gezeigt werden, daß zwar Tabakrauchen wohl die wichtigste, jedoch nicht einzige Ursache der chronischen Bronchitis ist. Es bestehen genügend Hinweise auf die Mitwirkung anderer Faktoren:

- Die chronische Bronchitis war schon vor Aufkommen des massiven Zigarettenrauchens eine wichtige Todesursache.
- Die Mortalität an chronischer Bronchitis ist bei gleichem Tabakkonsum bei ungelerten Arbeitern 5mal so hoch wie bei selbständig Tätigen (?).

- Die Häufigkeit der chronischen Bronchitis ist in den Städten größer als auf dem Land.
- Die Mortalität bei Männern mittlerer Jahrgänge übersteigt in England jene in den USA bei ungefähr gleichem Zigarettenkonsum.

Zu weiteren exogenen Faktoren zählen – neben dem Tabakrauchen – Noxen der Luftverschmutzung, berufliche Expositionen und toxische Substanzen sowie Infektionen.

Sowohl die Luftschadstoffe als auch die Mikroorganismen und Viren sind jedoch sehr differenziert zu betrachten. Dies gilt z. B. für die so oft zitierten Aldehyde, Alkohole, Phenole, Laktone, Radionuklide, Zyanide, für Arsen, SO₂, CO und andere Noxen auch heute noch.

Zusammenfassend formulierte Meister (1988) den Stand des Wissens hierzu u.a. in etwa wie folgt:

- Luftschadstoffe wie SO₂ und NO₂ können dosisabhängig bei Atemwegsgesunden, Atopikern und Asthmatikern eine Atemwegsobstruktion auslösen. Am empfindlichsten reagieren Asthmatiker, es folgen die Atopiker und dann erst die sog. Normalpersonen.
- Die Exposition gegenüber Luftschadstoffen ist bei körperlicher Belastung bzw. erhöhtem Atemminutenvolumen schon in geringerer Konzentration atemwegswirksamer als bei Ruheatmung.
- Luftschadstoffe führen – wenn sie Wirkungen zeigen – zu einer transitorischen Hyperreagibilität der Atemwege, die zumeist innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen abklingt.
- Unzweifelhaft ist, daß bei bereits bestehendem Asthma Schadstoffakkumulationen, wie sie zum Beispiel unter austauscharmen Wetterlagen vorkommen, in der Lage sind, Obstruktionen bis hin zum behandlungsbedürftigen Asthmaanfall auszulösen.
- Die Pathogenese der schadstoffindizierten Hyperreagibilität ist noch Gegenstand der Grundlagenforschung.

Angebracht ist auch eine differenzierte Bewertung der verschiedenen Infektionserreger. Aufgrund von epidemiologischen und mikrobiologischen Untersuchungen sowie Studien über die Wirksamkeit von Antibiotika werden z. Zt. Infektionen durch Bakterien, Viren und Mykoplasmen als Ursache für

die Entstehung und die Exazerbation einer chronischen Bronchitis kritischer als früher beurteilt. So sollen Infekte der Atemwege für höchstens 45 % aller Exazerbationen dieser Erkrankung verantwortliche sein – und viele dieser Infekte sind nicht bakteriell bedingt. Außerdem ist aufgrund neuerer Langzeituntersuchungen fraglich, inwieweit die Infektion, ob viral oder bakteriell bedingt, für die Schädigung der Atemwege und damit für die Beeinträchtigung von Ventilation und Gaswechsel tatsächlich verantwortlich ist. Wäre die bakterielle Infektion ein bedeutsamer ätiologischer Faktor, so müßten die antibiotische Therapie und Prophylaxe die Zahl der Exazerbationen und den Verlauf dieser Krankheiten, evtl. sogar die Sterblichkeit, stärker beeinflussen als bisher festgestellt. Dies scheint aber nicht der Fall zu sein.

Obwohl den bronchopathogenen Bakterien z. Zt. noch eine wichtige Rolle bei der chronischen Bronchitis zuerkannt wird (Tabelle 4), sind sie als sekundäre Invasoren generell von großer Bedeutung.

Auch die Bedeutung der respiratorischen Viren und der Mykoplasmen als ätiologische Faktoren bei der chronischen Bronchitis bleibt z. Zt. noch relativ umstritten, obwohl diese Erreger die Abwehrleistung der Atemwege ganz zweifellos schädigen. Es gibt viele Hinweise dafür, daß solche Infekte beim Kind tatsächlich am Beginn der chronischen Bronchitis stehen könnten. Daß virale Infekte der Atemwege Wegbereiter bakterieller Infektionen sind, ist zumindest für Influenzaviren positiv entschieden.

Neueren Untersuchungen zufolge treten z. Zt. Coronaviren verstärkt in das Interesse auch der chronischen Bronchitis, wobei hier – wie so oft – die verschiedenen Wirte und Krankheitsbilder zu einer sehr verwirrenden Vielfalt führen (s. Tabelle 3).

Die vielfach noch unbekanntem endogenen Faktoren einer chronischen Bronchitis sowie

- das Alter (unklare Altersdisposition),
- das soziale Niveau (Wohngegend),
- das Geschlecht (Männer im mittleren Alter erkranken 2–7mal häufiger als Frauen) und
- eine bronchiale Hyperreaktivität (überproportionale Reizentwicklung) werden ätiologisch ebenso angenommen wie Sekretionsstörungen (Mukoviszidose) und genetische Defekte. Letzere sind aber letztlich erst dann genauer definierbar, wenn der klinisch noch sehr heterogene Komplex der

Tabelle 5. Exogene Noxen und endogene Faktoren, die in der Ätiologie der chronischen Bronchitis von Bedeutung sind

Exogene Noxen	Endogene Faktoren
Tabakrauch	Geschlecht (männlich > weiblich)
Luftverunreinigung (Stäube, SO ₂ , NO, O ₃ u.a.)	höheres Lebensalter
	α ₁ -AT-Mangel
berufsbedingte Inhalationsnoxen (Formalin, Isozyanate, Silikate, NH ₃ u.a.)	Agammaglobulinämie
	Bronchiektasen
	Mukoviszidose
rezidivierende bronchiale Infekte	

chronischen Atemwegserkrankungen besser aufgegliedert werden kann als bisher. Am besten scheinen z. Zt. noch die Folgen des autosomal-rezessiv vererbten 1-Antitrypsinmangels untersucht zu sein. Proteolytische Enzyme, die u. a. beim Zerfall von Granulozyten entstehen, werden normalerweise durch Antitrypsin inaktiviert. Bei Mangel an Antitrypsin greifen die Proteasen das Lungenparenchym an. Die Schwächung der Alveolenwände und der Bronchioli führt letztlich zum Emphysem (s. Abb. 5).

Fazit der Analyse ätiologischer Faktoren einer chronischen Bronchitis ist – so man diesen Begriff summarisch versteht –, daß für Beginn und Dauer dieser chronischen Erkrankungen sowohl exogene als auch endogene Faktoren offensichtlich gleichermaßen verantwortlich sind. Die Ätiologie ist also multifaktorell, was in Kenntnis der Pathogenese das therapeutische und prophylaktische Handeln bestimmen muß (Tabelle 5).

Pathogenese

Die anatomischen Grundlagen chronischer Atemwegserkrankungen sind mit den oberen, mittleren und kleineren Luftwegen sowie den Azini vorgegeben. Pathophysiologisch geht eine chronische Bronchitis mit einer abrupten oder

zunehmenden Zerstörung des mukoziliären Apparates einher. Dadurch fällt zunehmend ein Faktor der bronchialen Selbstreinigung aus. Die Husten-clearance greift kompensierend ein, vorausgesetzt, daß auch genügend Schleim gebildet wurde. Histologisch entspricht der Hypersekretion eine Vermehrung der Becherzellen und eine Hypertrophie der bronchialen Schleimdrüsen, die im Reid-Index ihren Ausdruck findet: Verhältnis der Schleimdrüsen zur Gesamtwandstärke der Schleimhaut bis zum Knorpel der Hauptbronchien. Die Werte betragen normal bis 0,36, bei chronischer Bronchitis 0,4–0,79 und beim Emphysem teilweise durch Atrophie 0,28–0,43 RI.

Hypersekretion, veränderte Zusammensetzung und Viskosität des Bronchialsekretes werden insgesamt als bronchiale Dyskrie bezeichnet. Die Folge sind erhebliche Beeinträchtigungen der Selbstreinigung des Bronchialsystems. Die Atemphysiologie ist erheblich gestört.

Das chronische Einwirken von Noxen führt zu Hyperämie, Ödemen, Vermehrung der Becherzellen und vor allem auch zu einer Hypertrophie und Hyperplasie der peribronchialen seromukösen Drüsen. Lichtung und Ausführungsgänge der Drüsenazini erweitern sich, die Basalmembran ist verdickt und hyalinisiert, Submukosa und peribronchiales Gewebe fibrosieren. Die Bronchialmuskulatur verliert ihren Tonus, Bronchialwand-Atrophie und Dilatation der Azini sind die Folge. Nekrosen und Ulzerationen können auftreten, Narbenbildungen mit Obstruktionen und Obliterationen im sogenannten kleinen Atmungsbereich folgen, am Ende stehen Destruktionen der Oberflächenepitheln und auch Plattenepithelmetaplasien werden beobachtet.

Die chronische Bronchitis mit ihren rezidivierenden Schüben hat – ganz im Unterschied zur akuten Atemwegserkrankung – letztlich irreparable Schäden an Bronchialschleimhaut und Bronchialbaum insgesamt zur Folge.

Zusammenfassend kann man sagen, daß sich die bronchiale Obstruktion einer chronischen Bronchitis durch drei verschiedene pathogenetische Veränderungen erklären läßt:

- Hyper- und Dyskrie,
- entzündliche Bronchialwandödeme,
- Bronchospasmus durch Freisetzung bronchokonstriktorischer Mediatoren aus Entzündungszellen (z. B. Histamin, Leukotriene, Prostaglandine etc.).

Die entzündlichen Veränderungen des Bronchialepithels wie die Basalzellhyperplasie, die Becherzellmetaplasie und die Infiltration der Submukosa mit Granulozyten und mononuklären Entzündungszellen sind vermutlich nicht typisch für die chronische Bronchitis. Allein die Hypertrophie und Hyperplasie der tracheobronchialen Drüsen dürften histopathologisch das verlässlichste Merkmal dieser Krankheit sein.

Die fehlenden Transport- und Reinigungsfunktionen sind somit die meisten pathogenetischen Fehlstörungen, wobei bezüglich der ätiologisch bedingten klinischen Unterschiede der chronischen Bronchitis zahlreiche Überlappungen existieren, so daß man gegenwärtig von einer weiteren pathologisch-histologischen Differenzierung absieht.

Immunpathologische Befunde

Bezüglich des Stellenwertes von Immunparametern bei chronischer Bronchitis bahnt sich z. Zt. an, daß ihre Bedeutung zumindest bei der Pathogenese ständig differenzierter erkannt wird.

Es ist bereits im Zusammenhang mit einem α_1 -Antitrypsinmangel auf eine reduzierte Zytotoxizität und auf eine reduzierte NK-Zell-Aktivität aufmerksam gemacht worden, andererseits fand man aber auch zusätzlich erhöhte C3-, C5- und Faktor-B-Werte (Komplementfaktoren). IgA- und IgE-Werte waren ebenso wie C4 erniedrigt.

Die Makrophagen zeigten eine reduzierte Elastase-Bildung, die Chemolumineszenz war erhöht, die DTH muß als kontrovers eingeschätzt werden.

Die proteolytischen Fermente im Bronchialschleim, vorwiegend aus zerstörten Granulozyten im Entzündungsgebiet stammend, werden im Bronchialbereich durch schleimhautspezifische Inhibitoren gegen Trypsin, Chymotrypsin und Leukozytenprotease gehemmt. Bei obstruktiven Lungenerkrankungen ist dieser Mechanismus zugunsten freier Proteasen gestört. Humorale Inhibitoren wirken demgegenüber bevorzugt im Alveolarraum.

Im eigenen Arbeitskreis wurden bereits vor Jahren zur gestellten Thematik 161 Sekretproben von 63 Kindern mit chronischer Bronchitis untersucht. Die Immunglobuline IgA, sIgA, IgM, Albumin, Lysozym, α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin, Haptoglobin und α_1 s saures-Glykoprotein wurden be-

stimmt, von klinischem Aussagewert erwiesen sich reduzierte IgA-, Transferrin- und Lysozym-Werte.

Die aktuellen immunologischen Untersuchungen konzentrieren sich bei der chronischen Bronchitis z. Zt. auf In-situ-Nachweise der Expression von Zyto- und Chemokinen (IL6, IL12, RANTES u. a.). Es zeigte sich zum Beispiel, daß IL12 ein Kostimulator der Antigen-spezifischen Reaktion von T-Helfer-Zellen (Th_1) ist. IL6 dürfte multifunktional zu verstehen sein, obwohl es wie zum Beispiel IL1 und TNF letztlich zu den inflammatorischen Zytokinen gehört. RANTES wird als Chemoattraktant verstanden.

Wie bezüglich der viralen Ätiologie bei der akuten Bronchitis bzw. der Stimulatorfunktion bei der chronischen Bronchitis Virusrezeptoren pathogenetische und therapeutische Studienmodelle sind, so sind es aus immunologischer Sicht die Leukotriene, Stickoxide, reaktive Sauerstoff-Intermediärfaktoren (ROIs), die immunpathogenetisch das Bild der chronischen Bronchitis aufhellen sollen. Die Unspezifität ist allerdings bisher nicht auflösbar und auf speziellen Faktoren präzisierbar – eine der wichtigsten Einschätzungen auch für die Therapie der chronischen Bronchitis.

Vieles ist angesichts der Unspezifität der ätiopathogenetischen Faktoren bei der chronischen Bronchitis wissenschaftlich noch offen und präzisierungsbedürftig – dies um so mehr, da die chronische Bronchitis in Deutschland und darüber hinaus weltweit zu den dringend behandlungsbedürftigen Volkskrankheiten gehört.

Die Forschungsfelder der molekularen Medizin müssen für die Marker zur Differenzierung von Zellen entzündlicher Reaktionen, für die Charakterisierung von Matrix-Metall-Proteinen und ihrer Inhibition, für Porine und akute Phase-Proteine, für Endothelzellen und ihre Liganden, für die differenzierte Bewertung von Nekrose und Apoptose und deren Modulation, für den Feedback- und Amplifikationsweg der Zyto- und Chemokine auch aus Sicht der Lungenerkrankungen dringend bearbeitet werden.

Zusammenfassung

Unter Bronchitis versteht man eine entzündliche Erkrankung der Bronchialschleimhaut. Eine **akute Bronchitis** ist eine reversible Entzündung des

Tracheobronchialbaumes, die sich im allgemeinen nicht weiter ausbreitet und ohne bleibende Schäden wieder selbständig ausheilt/ausheilen kann. Infektionen, vor allem virusbedingte, sowie thermische, chemische und allergische Noxen spielen ätiologisch eine dominante Rolle. Eine sogenannte einfache Erkältung (ARE) ist klinisch oft ähnlich. Eine spezielle antivirale Therapie gibt es bekanntermaßen nicht.

Es muß auf einen *Circulus vitiosus* hingewiesen werden, der sich aus einer akuten Bronchitis heraus entwickeln kann: Die ätiologisch dominanten Viren können mit der Schleimhaut interagieren, was eine Verminderung der Zilienschlagfrequenz und eine Schädigung oder gar den Verlust der Zilien des respiratorischen Epithels zur Folge haben kann. Bakterielle Superinfektionen können nachfolgend eintreten. In Verbindung mit endogenen Faktoren und weiteren exogenen Noxen ist der Übergang zur Chronizität der Bronchitis leicht möglich.

Die *chronische Bronchitis* ist eine chronische Entzündung des Tracheobronchialbaumes mit rezidivierendem Husten und Auswurf. Eine solche Erkrankung liegt lt. WHO dann vor, wenn die Erscheinungen einer Bronchitis – Husten und Auswurf – mindestens in einer Zeitspanne von drei Monaten in zwei aufeinanderfolgenden Jahren auftreten.

Pathologisch-anatomisch findet man bei einer chronischen Bronchitis eine Vermehrung der Becherzellen im bronchialen Oberflächenepithel sowie eine Hypertrophie bzw. Hyperplasie der peribronchialen seromukösen Drüsen. Die Lichtung der Drüsenazini und die Ausführungsgänge sind erweitert, die Bronchialwand ist entzündlich infiltriert. Nekrosen und Ulzerationen werden beobachtet, auch die Funktion der Flimmerepithelien ist gestört; am Ende kommt es zur Ausbildung irreversibler Plattenepithelmetaplasien. Hyper- und Dyskrie sind die Folge. Zusammen mit dem entzündlichen Bronchialwandödem und durch die Freisetzung bronchokonstriker Mediatoren bedingt, steht am Ende der chronischen Bronchitis eine Obstruktion, deren Schweregrad letztlich die Prognose der Erkrankung bestimmt.

Die chronische Bronchitis ist ganz sicher polyätiologisch zu verstehen und beruht sowohl auf exogenen Noxen als auch auf *endogenen Faktoren*. Als exogene Faktoren kommen vor allem Tabakrauch sowie Luftverunreinigungen, Inhalationsnoxen und rezidivierende Infektionen in Frage. Hin-

sichtlich der Bedeutung von Infektionen für die Exazerbation einer chronischen Bronchitis ist man z. Zt. zurückhaltend. In mechanischen Eliminationsmechanismen (Transport, Drainage etc.) und in verschiedenen Immunparametern und deren Zusammenspiel sieht man entscheidende Faktoren, welche die Ätiopathogenese einer chronischen Bronchitis entscheidend beeinflussen.

Die Grundpfeiler einer wirksamen *Therapie* der chronischen Bronchitis leiten sich aus der insgesamt unspezifischen Ätiopathogenese ab. Dazu gehört nach wie vor die Anwendung von Sekretolytika, Sekretomotorika und Mukolytika. Die Beseitigung der Bronchokonstriktion und die Förderung der Expektoration sind die auch aus ätiopathogenetischer Sicht wichtigen Therapieziele.

Angesichts der Bedeutung der Bronchitis – sowohl ihrer akuten als auch chronischen Verlaufsformen – erscheint es dringend geboten, die Forschungsfelder der molekularen Medizin dieser Volkskrankheit zu öffnen, wobei das Problem der Chronizität von generellem medizinischen Interesse ist.

Literatur

1. Cherniack NS (1991) Chronic obstructive pulmonary diseases. WB Saunders, Philadelphia
2. Deutsche Liga zur Bekämpfung der Atemwegserkrankungen e.V. (1995) Obstruktive Atemwegserkrankungen Asthma, Bronchitis, Emphysem. programmed Verlag GmbH
3. Ecomed (1989) Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen. Gesamtdarstellung der Medizin, Scientific American
4. Gross R, Schölmerich P, Gerok W (1996) Die Innere Medizin. Schattauer Stuttgart, New York
5. Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W (1984) Innere Medizin in Praxis und Klinik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
6. Köhler D, Vastag E (1991) Bronchiale Clearance. Pneumologie 45: 314–332
7. Konietzko N (1995) Bronchitis. Urban & Schwarzenberg, Wien
8. McIntosh K, Halonen P, Russkanen O. Report of a workshop on respiratory viral infections: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. Clinical Infect Dis 16: 151–164
9. Mees K (1996) Die unspezifische Rhino-Sinusitis. Springer, Heidelberg Berlin New York

10. Meister, R.: Luftschadstoffe als Auslöser oder Ursache von Hyperreagibilität und Asthma? In: G. Schultze-Werningshaus, M. Debelić (Hrsg.): Asthma. Grundlagen-Diagnostik-Therapie. S. 177-190. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1988
11. Netter FH (1982) Farbtafeln der Medizin. Bd.4: Atmungsorgane. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
12. Stelzner A, Lehnert U, Groh A (1988) Vergleichende Bronchialsekretuntersuchungen bei Kindern mit chronisch nicht tuberkulösen Lungenerkrankungen, 1.-3. Mitteilung. Allergie Immunol 34: 73-108
13. Stelzner A (1999) Pflanzliche Mukopharmaka in der Therapie der (akuten und) chronischen Bronchitis. Therapie aktuell SH1/1999: 22-24