

Krankheitsbilder

M. Schellenberg

- 2.1 COPD und Lungenemphysem – 41**
- 2.2 Pneumonie – 45**
- 2.3 Asthma bronchiale – 47**
- 2.4 Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) – 50**
- 2.5 Tumoren des Thorax – 52**
 - 2.5.1 Bronchopulmonale Tumoren – 52
 - 2.5.2 Pleuratumoren – 56
- 2.6 Pleuraerguss – 57**
- 2.7 Pleuraempyem – 58**
- 2.8 Pneumothorax – 59**
- 2.9 Lungenödem – 61**
 - 2.9.1 Hochdrucködem – 61
 - 2.9.2 Permeabilitätsödem – 62
- 2.10 Bronchiektasen – 62**
- 2.11 Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) – 64**
- 2.12 Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) – 65**
- 2.13 Lungenarterienembolie – 66**
- 2.14 Pulmonale Hypertonie – 67**
- 2.15 Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakterien – 69**
 - 2.15.1 Tuberkulose (Tbc) – 69
 - 2.15.2 Nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) – 71

- 2.16 Sarkoidose – 71**
- 2.17 Exogen allergische Alveolitis – 72**
- 2.18 Neuromuskuläre und thorakal-restriktive Erkrankungen – 74**
 - 2.18.1 Alveoläre Hypoventilation – 74
 - 2.18.2 Hustenschwäche – 75
- 2.19 Schlafbezogene Atmungsstörungen – 75**
 - 2.19.1 Obstruktive Schlafapnoe (OSA) – 75
 - 2.19.2 Zentrale Schlafapnoe (ZSA) – 77
 - 2.19.3 Schlafbezogenes Hypoventilationssyndrom – 77
- Literatur – 77**

2.1 COPD und Lungenemphysem

Die COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, engl. „chronic obstructive pulmonary disease“) ist eine chronische fortschreitende Erkrankung der Atemwege, die in ihrem Verlauf die Lunge zerstört. Sie tritt sehr häufig auf – allein in Deutschland leiden geschätzte 10% der Bevölkerung an chronischer Bronchitis (Konietzko et al. 2000), Tendenz steigend, und die COPD rückt auf zur dritthäufigsten Todesursache weltweit (Lopez et al. 1998). Auslöser Nummer 1 ist der Konsum von Zigaretten, auch Passivrauchen spielt hierbei eine wichtige Rolle.

➤ **Rauchen beschleunigt den natürlichen Verlust der respiratorischen Einsekundenkapazität (FEV1): gesunde Nichtraucher verlieren etwa 20–40 ml FEV1/Jahr, Raucher verlieren mit etwa 50–100 ml/Jahr das Doppelte. Bei 10–20% der Raucher ist dieser Verlust noch erheblicher – bis zu 200 ml/Jahr! Diese Betroffenen leiden an einer COPD mit Emphysem.**

Weiterhin können auch organische Stäube (Holz, Getreide etc.), die Verbrennung von Biomassen (Herd, Biokraftstoffe) oder Infektionen als mögliche **exogene** Faktoren genannt werden. Auch **endogene** Ursachen sind bekannt (z. B. α -1-Antitrypsinmangel, eine angeborene Stoffwechselerkrankung), diese sind jedoch seltener.

Die COPD verläuft fortschreitend und bei jedem Patienten unterschiedlich. Der Verlauf ist nicht vorhersehbar und hängt von bekannten Faktoren (inhalative Reizstoffe, Infekte), aber auch unbekanntem (genetische Veranlagung) Faktoren ab.

■ Pathophysiologie

COPD Die Lunge steht als einziges Organ unseres Körpers in ständigem Kontakt mit der Außenwelt – und ist damit auch inhalativen Giften ausgesetzt. Umso mehr beim Inhalieren von Zigaretten, die über 200 bekannt giftige Substanzen enthalten.

Diese Gifte reizen lokal die empfindliche Schleimhaut der Atemwege und lösen damit über **Mediatoren** (Vermittlersubstanzen) eine

Entzündung aus. Eine Entzündung der Bronchialschleimhaut nennt man **Bronchitis**. Durch den fortgesetzten Kontakt mit Reizstoffen verselbständigt sich diese Entzündung und es geschehen zunächst drei wesentliche Veränderungen in den Bronchien:

- Zunahme der Sekretproduktion = Verschleimung
- **Hypertrophie** (Vergrößerung) der glatten Muskelzellen der Bronchien = Obstruktion
- Schädigung und Untergang des Flimmerepithels = Verlust des Reinigungssystems und reduzierter Schleimtransport

Lungenemphysem Darüber hinaus kann die andauernde Entzündung bei einem Teil der Patienten (ca. 10%) auf das **Parenchym** (Lungengewebe) übergreifen. Die **Alveolen** (Lungenbläschen) werden zerstört und die Lunge verliert an Elastizität. Die eingeatmete Luft wird nicht mehr vollständig ausgeatmet („air trapping“) – ein **Lungenemphysem** entsteht. Durch die dauerhafte Erweiterung der kleinen Lufträume werden die Alveolarwände und das umgebende Bindegewebe irreversibel zerstört. Das Lungenemphysem zeigt hierbei verschiedene Verteilungsmuster:

- zentrilobulär: **heterogen** (ungleichmäßig), oft oberlappenbetont
- panlobulär: **homogen** (gleichmäßig), oft unterlappenbetont

Auch können sich durch die Zerstörung der **Septen** (Zwischenwände) große **Bullae** (Blasen) in der Lunge entwickeln.

Durch die Ausdehnung der Überblähung verändert sich die Thoraxform der Patienten. Die Rippen stehen weiter auseinander, die Zwerchfelle werden nach unten gedrückt. Es entsteht ein Fassthorax.

Die fortschreitende Obstruktion der Bronchien und Zerstörung der Lungenbläschen führt im Verlauf zu einer verminderten Sauerstoffaufnahme (Hypoxämie) und später, durch Erschöpfung der Atempumpe, zu einer verschlechterten Kohlendioxidabgabe (Hyperkapnie).

Wichtig ist die Abgrenzung der COPD zu anderen chronisch obstruktiven Erkrankungen (Mukoviszidose, Bronchiektasien, Bronchiolitis), was gerade in einem Frühstadium der Erkrankung schwierig sein kann. Vor allem die Ähnlichkeit der Symptome einer

COPD und eines Asthma bronchiale kann eine diagnostische Herausforderung sein.

2

➤ COPD und Asthma bronchiale sind zwei verschiedene Erkrankungen – es gibt jedoch in beiden Gruppen Mischformen.

■ Symptome

Die symptomatische Trias der COPD kann mit „AHA“ zusammengefasst werden:

- A – Atemnot
- H – Husten
- A – Auswurf

Je nach Stadium der Erkrankung differiert die Stärke der Atemnot – anfänglich tritt diese unter Belastung auf (z. B. Treppensteigen), im Verlauf der Erkrankung empfinden die Patienten bereits bei geringster Belastung (Zähneputzen, Wasserlassen, Essen) stärkste Luftnot. Auch leiden manche Patienten unter starkem Husten mit Auswurf – bei anderen steht dagegen die Überblähung im Vordergrund. Ein Versuch der Klassifizierung kann **phänotypisch** (klinische Merkmale) in „Pink Puffer“ und „Blue Bloater“ erfolgen (■ Tab. 2.1).

Patienten mit COPD leiden zudem gehäuft an zusätzlichen Erkrankungen anderer Organsysteme – sei es durch die COPD selbst bedingt oder auch durch Sekundärfaktoren (Medikamente, Immobilität etc.): z. B. pulmonale Hypertonie, Osteoporose, Diabetes mellitus, Gefäßerkrankungen, Depressionen.

■ Diagnostik

Wie immer beginnt der diagnostische Prozess mit der **Anamnese**:

- Rauchen (aktiv/passiv)
- Vorerkrankungen, Allergien
- Beschwerden (wann Luftnot? Husten/ Auswurf? Infekte?)
- Einschränkungen im Alltag

Körperliche Untersuchung:

- Beschleunigung der Atemfrequenz (normal für Erwachsene: 12–20/min)
- Verlängertes **Exspirium** (Ausatmung)
- Giemen, Pfeifen, Brummen, Rasselgeräusche auskultatorisch
- Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, eventuell Stützhaltung

■ Tab. 2.1 Phänotypen der COPD

Merkmal	Pink Puffer	Blue Bloater
Dyspnoe	Sehr stark, bereits in Ruhe	Gering, bei Belastung
Auswurf	Wenig	Viel
Ernährungszustand	Untergewicht	Übergewicht
pO ₂	Anfangs stabil	Entsättigungen, vor allem nachts
pCO ₂	Anfangs normal	Steigt = Hyperkapnie
Atemfrequenz	Erhöht	Normal
Pathophysiologie	Emphysem	Bronchitis

pCO₂ Kohlendioxidpartialdruck, pO₂ Sauerstoffpartialdruck.

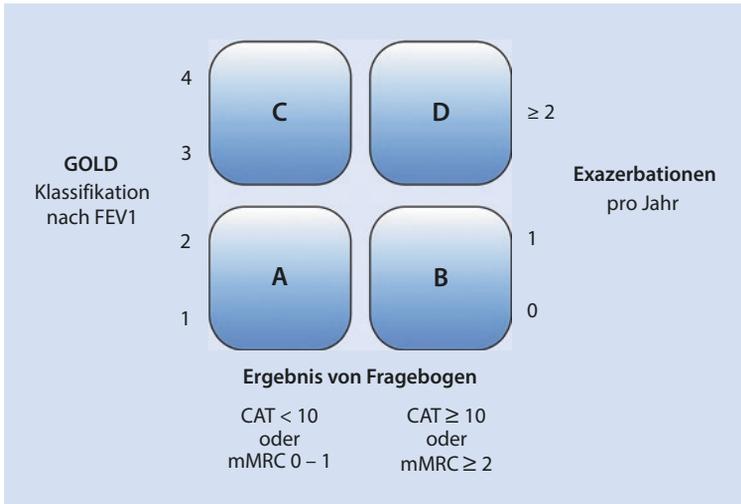
- Über-/Untergewicht
- **Zyanose** (Blaufärbung der Lippen, Finger, Füße durch Sauerstoffmangel)
- Uhrglasnägel
- Pergamenthaut, Einblutungen (durch Cortisoneinnahme)

Darüber hinaus sind apparative/funktionelle Untersuchungen wichtig.

An erster Stelle ist die **Lungenfunktionsdiagnostik** (Spirometrie mit Bodyplethysmografie) zu nennen – die Basis zur COPD-Diagnostik und Einteilung des Schweregrades (nach den Leitlinien der „Global Initiative for Chronic Ostructive Lung Disease“ – GOLD). Hierzu dient die FEV₁ als Maß der Obstruktion (vorausgesetzt Tiffeneau-Index <70%):

- I FEV₁ ≥80%
- II FEV₁ 50–80%
- III FEV₁ 30–50%
- IV FEV₁ <30%

Die aktuelle mehrdimensionale **GOLD-Klassifikation** (■ Abb. 2.1) beinhaltet neben der funktionellen Messung der FEV₁ auch die klinische Einschränkung durch Erfragen der Luftnot (COPD Assessment Test – CAT, Fragebögen des Modified British Medical



■ **Abb. 2.1** COPD-Einteilung nach GOLD. (CAT COPD Assessment Test, mMRC Modified British Medical Research Council)

■ **Tab. 2.2** Variablen und Punkte des BODE-Index

Punkte	0	1	2	3
FEV1 (% Soll)	≥65	50–64	36–49	≤ 35
6MWT (m)	≥350	250–349	150–249	≤149
MRC-Skala modifiziert	0–1 0: Atemnot bei starker Belastung 1: Atemnot bei Treppensteigen, Bergaufgehen	2 Atemnot beim Gehen in der Ebene	3 Muss wegen Atemnot nach 100 m anhalten	4 Atemnot beim An- und Ausziehen
Body Mass Index (kg/m ²)	>21	≤21		

Die Punktwerte 0–2, 3–4, 5–6 und 7–10 korrelieren jeweils mit der Gesamtmortalität und der COPD-bedingten Mortalität. Die errechnete 4-Jahres-Überlebensrate beträgt bei 0–2 Punkten 80%, bei 7–10 Punkten 18%.
6MWT 6-Minuten-Gehtest, FEV1 Einsekundenkapazität, MRC Medical Research Council.

Research Council – mMRC) und Exazerbationen. So wird die COPD in die Gruppen A–D eingeteilt. Hiermit soll der klinische Schweregrad besser abgebildet werden.

Zusätzlich kann der BODE-Index (Body Mass Index, Obstruktion, Dyspnoe, Exercise capacity = 6-Minuten-Gehtest/6MWT, ■ Tab. 2.2) herangezogen werden. Neben der Quantifizierung der funktionellen Einschränkungen, korreliert auch die Mortalitätsrate mit der ermittelten Punktezahl.

Weitere Funktionsuntersuchungen wie Blutgasanalyse, Diffusionskapazität, Belastungsuntersuchungen (6MWT, Ergometrie) sowie apparative Untersuchungen (Röntgen des Thorax (■ Abb. 2.2), Computertomografie, Echokardiografie u. a.) helfen, das Ausmaß der COPD und Komorbiditäten zu erkennen.

■ Therapie

Zunächst: Ursachenvermeidung!

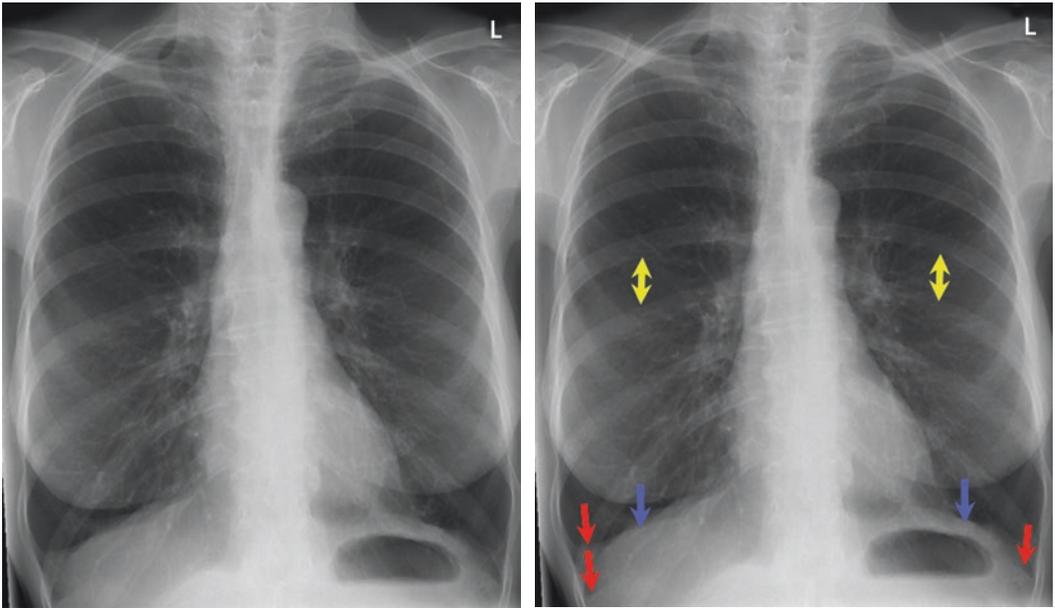


Abb. 2.2 Emphysemthorax. Die Thoraxaufnahme zeigt die für ein Emphysem typischen morphologischen Charakteristika: Transparenzerhöhung der Lungen, tiefstehendes und abgeflachtes Zwerchfell (blaue Pfeile), sichtbare Insertionszacken (rote Pfeile) und erweiterte Interkostalräume (gelbe Doppelpfeile). (Aus Hamer et al. 2013)

Raucherentwöhnung bzw. Vermeidung von Passivrauchen oder anderen Reizstoffen sind wesentlich. Auch gehören zur Basisbehandlung eine gezielte Infektvermeidung, inklusive regelmäßiger Influenza- und Pneumokokkenimpfungen, sowie Optimierung der Behandlung von Begleiterkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Adipositas, Diabetes mellitus).

Die weiteren Behandlungsmaßnahmen richten sich nach dem Schweregrad.

Medikamentös

- Broncholyse (Tab. 2.3): inhalative lang- und kurzwirksame Bronchodilatoren, systemische Bronchodilatation (z. B. Theophyllin)
- Sekretolyse: inhalativ (Kochsalz), mechanisch (Atemtherapie, Atemhilfsmittel, z. B. VRP1-Flutter), ggf. medikamentös (keine Studiengrundlage: Acetylcystein, Ambroxol)
- Antientzündlich: Corticosteroide, Phosphodiesterasehemmer (Roflumilast)
- Antitussiva
- Langzeit-Sauerstofftherapie bei Hypoxämie

Die hier aufgelisteten inhalativen Behandlungen beziehen sich auf noch geltende internationale Therapieempfehlungen. Die aktuelle Studienlage zeigt

Tab. 2.3 Broncholytische Therapie bei COPD

Schweregrad (GOLD)	Erste Wahl	Wirkstoffbeispiele
A	SABA oder SAMA	Salbutamol, Ipratropiumbromid
B	LAMA oder LABA	Tiotropiumbromid, Salmeterol
C	LAMA oder ICS/LABA	Tiotropiumbromid, Beclomethason/Salmeterol
D	LAMA oder ICS/LABA	Tiotropiumbromid, Beclomethason/Salmeterol

SABA kurzwirksames Betamimetikum, *SAMA* kurzwirksames Anticholinergikum, *LABA* langwirksames Betamimetikum, *LAMA* langwirksames Anticholinergikum, *ICS* inhalatives Corticosteroid.

jedoch, dass der Einsatz von ICS bei COPD zurückhaltend erfolgen soll bei höherem Risiko für Exazerbationen und Pneumonien (Wedzicha et al. 2016). Eine Änderung der Empfehlungen ist für 2017 zu erwarten.

Nichtmedikamentös

- Nichtinvasive Maskenbeatmung bei ventilatorischem Versagen (Hyperkapnie)
- Pulmonale Rehabilitation

Invasiv/operativ

- Lungenvolumenreduktion (endoskopisch oder operativ)
- Lungentransplantation (bei Erschöpfung aller Therapieoptionen)

■ **Akute Exazerbation**

Eine Exazerbation ist eine akute Verschlechterung der Symptome (Luftnot, Husten, Auswurf), die eine Erweiterung der Behandlung erfordert. Auslöser sind meist Infekte, aber auch pulmonale Wassereinsparungen durch Herzinsuffizienz, Allergien oder Lungenembolien können ursächlich sein.

Exazerbationen sind pneumologische Notfallsituationen und bedürfen schneller Behandlung: intensivierete Inhalationen, Atemtherapie, Antibiotika, systemische Corticosteroidgaben, Diuretika. Auch Morphine können bei starker Luftnot verabreicht werden. Nicht selten kommt es im Rahmen einer Exazerbation zum ventilatorischen Versagen, was den Einsatz einer nichtinvasiven oder auch invasiven Beatmung notwendig machen kann.

Häufige Exazerbationen gehen mit einer raschen Progredienz der Erkrankung einher und sollten daher nach Möglichkeit vermieden werden. Hierzu dienen Impfungen, Maßnahmen der Infektvermeidung (Händedesinfektion) und regelmäßige Durchführung der inhalativen Therapien.

2.2 Pneumonie

Die Pneumonie ist eine Entzündung des Lungengewebes („Lungenentzündung“) und zeigt neben klinischen Krankheitssymptomen immer auch radiologische Auffälligkeiten. Sie ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten weltweit, in Deutschland steigt die Erkrankungsrate deutlich mit dem Alter – über 80% der Patienten sind älter als 65 Jahre. Meist kann eine Pneumonie ambulant unkompliziert behandelt werden. Ist jedoch eine stationäre Versorgung notwendig, liegt die Sterblichkeit im Krankenhaus bei ca. 10–20% (Restrepo et al. 2008).

Es wird zwischen drei Hauptgruppen unterschieden:

- **CAP** – „community-acquired pneumonia“: ambulant (= außerhalb des Krankenhauses) erworbene Pneumonie
- **HAP** – „hospital-acquired pneumonia“: nosokomiale (= im Krankenhaus erworben) Pneumonie; Auftreten frühestens 48 h nach Einlieferung (vorher CAP) Sonderform **VAP** – „ventilator-associated pneumonia“: beatmungsassoziierte Pneumonie, >48 h nach Intubation, Sterblichkeit bis 30%
- Pneumonie bei immunsupprimierten Patienten

Diese Unterteilung ist sinnvoll, weil das Erregerspektrum sich unterscheidet je nach Setting (■ Tab. 2.4).

! **Cave**

Auch nach Entlassung eines Patienten aus dem Krankenhaus ist eine Pneumonie in den ersten 1–3 Monaten als HAP zu werten, da eine Besiedlung mit Krankenhauskeimen anzunehmen ist.

■ **Tab. 2.4** Erregerspektrum der Pneumonie

CAP

- Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken)
- Haemophilus influenzae
- Viren (Influenza, selten: RSV, Adenoviren)
- „Atypische Erreger“: Mykoplasma, Legionella, Chlamydia

HAP

- Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa
- Klebsiella pneumoniae
- Enterobacter
- Escherichia coli
- Cave: auch multiresistente Erreger möglich!

Pneumonie unter Immunsuppression

- Pilze (Aspergillus, Candida, Kryptokokken u. a.)
- Atypische Erreger
- Viren (CMV, HSV, RSV, Adenoviren, Rhinoviren)
- Mykobakterien (NTM, Tbc)
- Pneumocystis jiroveci (PCP)

CMV Zytomegalievirus, *HSV* Herpes-simplex-Virus, *NTM* nichttuberkulöse Mykobakterien, *PCP* Pneumocystis-Pneumonie, *RSV* „respiratorisches Synzytialvirus“, *Tbc* Tuberculosis.

■ **Tab. 2.5** Risikoeinschätzung nach CRB-65

Confusion	Bewusstseinseintrübung
Respiratory rate	Atemfrequenz >30/min
Blood pressure	Blutdruck systolisch <90 mmHg, diastolisch <60 mmHg
65	Alter >65 Jahre

Pro Kriterium wird 1 Punkt vergeben.

0: ambulante Therapie möglich; 1–2: stationär erwägen; 3–4: dringend stationär → hohe Sterblichkeit!

■ Symptome

Patienten mit einer Pneumonie sind krank. Sie leiden unter Husten, oft Auswurf (nicht immer!), Fieber, Dyspnoe und oft Thoraxschmerzen (Pleuritis). Da eine Pneumonie auch in eine schwere Sepsis übergehen kann, die mit hoher Letalität verbunden ist, ist eine Risikoabschätzung sehr wichtig. Im Vorfeld zuhause muss der behandelnde Arzt entscheiden, ob ein Patient ambulant oder stationär behandelt wird. Hierzu werden verschiedene Kriterien verwendet (■ Tab. 2.5).

! Cave

Die Patienten, die wir in der Klinik behandeln, gehören einer Hochrisikogruppe an!

■ Diagnostik

Neben der Anamnese ist eine (wiederholte) klinische Untersuchung sehr wichtig – vor allem um Zeichen der respiratorischen Erschöpfung oder beginnenden Sepsis zu erkennen:

- **Tachypnoe** (beschleunigte Atemfrequenz)? >20/min
- **Tachykardie** (beschleunigter Pulsschlag)? >90/min
- Fieber (>38°C) oder Hypothermie (<36°C)?
- Blutdruck hoch oder niedrig?
- Sauerstoffsättigung normal? >92%
- Bewusstseinszustand des Patienten
- Atemgeräusche, Rasseln

! Cave

Die regelmäßige pflegerische Überwachung ist extrem wichtig, das Intervall sollte mit dem Arzt abgesprochen werden.



■ **Abb. 2.3** Thorax-Röntgenaufnahme: Lobärpneumonie rechts. (Aus Hauptmeier und Rohde 2013)

In der Blutuntersuchung werden Infektzeichen (C-reaktives Protein – CRP, Procalcitonin – PCT, Leukozytose) festgehalten, aber auch Zeichen beginnenden Organversagens (z. B. Anstieg der Leber- oder Nierenwerte). Eine Blutgasanalyse ist notwendig, um die respiratorische Situation einzuschätzen. Nicht selten entwickelt sich ein respiratorisches Versagen.

Ein Röntgen des Thorax ist unerlässlich, um **Infiltrate** (Verschattungen) zu erkennen – aber auch z. B. einen Pleuraerguss (ca. 20% der Fälle!). Ein Infiltrat ist definitionsgemäß immer vorhanden im Rahmen der Pneumonie und hilft, gegen andere Atemwegs-entzündungen (z. B. Infektexazerbation der COPD) abzugrenzen (■ Abb. 2.3).

Praxistipp

Eine Pneumonie ist nicht mit einer Infektexazerbation oder Bronchitis gleichzusetzen. Hier hilft das Röntgenbild weiter.

Eine mikrobiologische Diagnostik des Sputums ist im Rahmen der HAP immer empfohlen (Dalhoff et al. 2012).

Liegt eine CAP vor, so ist eine Erregerdiagnostik des Sputums bei mittel- bis schwergradigen Verläufen (stationäre Behandlung!) durchzuführen (Ewig et al. 2016). Ebenso ist die Abnahme von mindestens 2 Blutkulturpärchen (aerob/anaerob) sowie einem Urin-Antigentest auf Legionellen empfohlen.

■ Therapie

Antibiotika Es wird immer sofort mit einer **empirischen** antibiotischen Therapie begonnen unter Abschätzung der zu erwartenden Erreger und Risikofaktoren des Patienten.

Verzögerungen in der Therapie erhöhen die Letalität. Keinesfalls darf unnötig gewartet werden, z. B. bis zum Erhalt mikrobiologischer Ergebnisse! Die Erstgabe einer angeordneten i.v. Antibiose muss sofort erfolgen – und nicht etwa bis zur nächsten „Runde“ gewartet werden!

Volumen Flüssigkeitssubstitution bei hohem Fieber, arterieller Hypotonie, eingeschränkter Vigilanz. Cave bei Herzinsuffizienz!

Antikoagulation Durch die Immobilität und Entzündung ist das Risiko von Thrombosen erhöht. Nach Risikoabschätzung wird eine Antikoagulation ergänzt.

Sauerstoff Je nach Bedarf ($\text{SpO}_2 < 92\%$ oder Zeichen der ventilatorischen Erschöpfung) wird Sauerstoff appliziert. Cave: auch Hyperventilation (Hypokapnie, hohe Atemfrequenz) als Zeichen der Atemanstrengung beachten!

Beatmung Bei ventilatorischem Versagen (Hyperkapnie) oder schwerer Oxygenierungsstörung wird bei fehlenden Kontraindikationen eine nichtinvasive Beatmung eingeleitet.

Weiteres Inhalationen, Atemtherapie, Lagerung, Mobilisation, optimale Behandlung der Komorbiditäten (Diabetes, Herzinsuffizienz etc.), Punktion bei Pleuraerguss.

2.3 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale („Asthma“) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die zu einer variablen **Obstruktion** (Verengung) der Atemwege führt. Sie gehört zu den häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt, allein in Deutschland sind >5 Mio. Menschen betroffen.

Unsere Atemwege stehen ständig mit der Umwelt in Kontakt. Bei manchen Menschen führen diese

Kontakte zu einer **Sensibilisierung** der Schleimhäute, es entsteht eine **bronchiale Hyperreagibilität**, also eine Überempfindlichkeit der Bronchien. Diese gesteigerte Bereitschaft der Bronchien, auf Umweltreize zu reagieren, ist ein Grundphänomen des Asthmas. Warum dies bei manchen Menschen auftritt und anderen nicht, ist noch unklar, es gibt jedoch bekannte Risikofaktoren wie Allergien oder häufige Infekte in der Kindheit.

Unterteilt wird in zwei Gruppen, wobei oft eine Kombination aus beiden vorliegt:

- **Intrinsisches Asthma (nichtallergisch):**
Auslöser sind Reize verschiedener Art wie Duftstoffe, Wärme/Kälte, Infekte, Medikamente (Analgetika) oder auch körperliche Belastung oder Stress.
- **Extrinsisches Asthma (allergisch):** Biologische Umweltallergene (z. B. Pollen, Staub, Milben) führen über immunologische Kettenreaktionen zu Zytokinausschüttungen und Gewebsreaktionen.

Eine Entzündung in den Atemwegen führt zu: **Hypertrophie** (muskuläre Verdickung) der Bronchialmuskulatur, Schwellung der Schleimhäute und vermehrter Schleimbildung.

Durch immer wiederkehrende lokale Entzündungsreaktionen wird im Verlauf das Gewebe samt der Gefäße unwiederbringlich strukturell verändert („**remodeling**“). Es kann eine dauerhafte Obstruktion entstehen: das fixierte Asthma.

■ Symptome

Es treten **anfallsartige** Luftnotattacken und Engegefühl auf, begleitet von Giemen, Pfeifen, Husten und zum Teil zähem Auswurf. Durch die Verengung und Instabilität der Bronchien werden diese kollaptisch, vor allem die Ausatmung wird erschwert, das **Expirium** ist verlängert. Patienten leiden unter starker Luftnot, manchmal auch Todesangst. Entlastende Körperhaltungen werden eingenommen (z. B. Aufstützung der Hände), die Atemhilfsmuskulatur ist in vollem Einsatz.

Je nach Form des Asthmas treten Symptome situativ auf (z. B. im Frühjahr, beim Sport, in der Wohnung von Katzenhaltern). Dies gibt uns bereits viel Information zur Genese der Erkrankung.

Die Beschwerden können von leicht bis hin zu schwersten, tödlich verlaufenden Attacken reichen.

➤ **Ein Asthmapatient zeigt im anfallsfreien Intervall oft keine Symptome!**

■ **Diagnostik**

Neben der Anamnese ist vor allem die Lungenfunktionsprüfung wesentlich.

- **Bodyplethysmografie/Spirometrie:** zeigt die Ausprägung der bronchialen Obstruktion. Diese ist variabel.
- **Bronchospasmolyse:** Gabe eines kurzwirksamen Broncholytikums zur Prüfung einer Reversibilität der Obstruktion. Das bedeutet: Nach Inhalation eines dilatativen Medikaments (meist SABA, z. B. Sultanol) wird erneut eine Spirometrie durchgeführt. Eine vollständige Reversibilität bedeutet definitionsgemäß einen Anstieg der FEV1 $\geq 15\%$ des Ausgangswerts und um 200 ml absolut. Dieser Effekt schwindet jedoch unter zunehmender Fixierung der Erkrankung.

➤ **Die bronchiale Obstruktion ist bei Asthma bronchiale reversibel. Ausnahme: fixiertes Asthma.**

- **Peak expiratory flow (PEF):** Geräte zur PEF-Messung sind einfach handzuhaben und dienen vor allem den regelmäßigen häuslichen Messungen. Es wird der Spitzenfluss beim forcierten Ausatmen gemessen. Das Führen eines Asthmatagebuchs und Dokumentation der Werte dienen Patient und Arzt bei der Erkennung der Asthmakontrolle. Schwankungen der PEF $>10\%$ sind pathologisch.
- **Blutgase:** Bei leicht- bis mittelschwerem Asthma zeigt sich meist nur eine leichte Hyperventilation. Erst bei schweren Attacken treten Hypoxämie oder eine Hyperkapnie auf.
- **Labor:** Zeigt Werte der allergischen Sensibilisierung, z. B. Immunglobulin E (IgE) oder Eosinophilie (erhöhte Eosinophile, Untergruppe der weißen Blutkörperchen). Weiterhin ist das Erkennen von einer akuten Entzündung wichtig (CRP, PCT, Leukozyten).
- **Prick-Test:** Hauttest mit möglichen Allergenen.
- **NO-Messung:** Konzentration von NO (Stickstoffmonoxid) in der Ausatemluft steigt als Ausdruck erhöhter Aktivität von Enzymen der Epithelzellen im Atemtrakt.

Schwierig – und oft sogar nicht möglich – ist die Abgrenzung eines Asthmas zur COPD. Eine Unterscheidung ist jedoch sehr wichtig, da dies unterschiedliche Erkrankungen sind mit unterschiedlichen Therapieansätzen. Es gibt hierfür wichtige Parameter (■ Tab. 2.6). Auch andere Erkrankungen können asthmaähnliche Symptome aufweisen (siehe folgende ► Übersicht).

Differenzialdiagnose des Asthma bronchiale

- COPD
- Sarkoidose
- Chronische pulmonale Stauung bei Herzinsuffizienz („Asthma cardiale“)
- „Upper airway cough syndrome“ (UACS, Sinusitis)
- Chronischer gastroösophagealer Reflux
- „Vocal chord dysfunction syndrome“ (VCDS)
- „Reactive airway distress syndrome“ (RADS)
- Mukoviszidose
- α -1-Antitrypsin Mangel
- Tumor
- Fremdkörper/Aspirationen
- Tracheobronchomalazie

■ **Tab. 2.6** Differenzialdiagnose COPD und Asthma bronchiale

Parameter	Asthma bronchiale	COPD und Emphysem
Manifestationsalter	Kind/Jugendlicher, <40 Jahre	>40 Jahre
Zigarettenkonsum	manchmal	fast immer
Start	rasch	langsam
Allergien	oft	selten
Verlauf	periodisch, symptomfreie Intervalle	dauerhaft zunehmend
Symptome	Dyspnoeanfälle, Engegefühl	Husten mit Auswurf, chronische Dyspnoe, Ateminsuffizienz
Bronchospasmolyse	meist vollständig	kaum Effekt

■ **Tab. 2.7** Einteilung nach GINA (Global Initiative for Asthma 2016) anhand der Asthmakontrolle

Symptome der letzten 4 Wochen → Ja/Nein	Grad der Asthmakontrolle		
	Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Atemnots-fälle tags >2-mal/Woche?	Trifft alles nicht zu	1- bis 2-mal „Ja“	3- bis 4-mal „Ja“
Atemnots-fälle nachts?			
Einsatz von Bedarfsinhalationen >2-mal/Woche?			
Einschränkungen der Alltagsbelastbarkeit?			

■ Therapie

Der Schweregrad eines Asthmas wird nach der Symptomkontrolle klassifiziert (■ Tab. 2.7). Das oberste Ziel in der Behandlung ist eine Asthmakontrolle, also ein symptomfreies Leben.

Die Basis der Asthmathherapie bilden Patientenschulungen und Vermeidung der Auslöser. Darauf bauen sich die medikamentösen Therapien auf (GINA 2016).

Hierzu gibt es drei Therapiesäulen (■ Tab. 2.8):

- Antientzündliche Therapie
- Langwirkende bronchodilatatorische Therapie
- Symptomorientierte Bedarfstherapie

Je nach Symptomkontrolle erfolgt eine stufenartige Anpassung der Therapie – sowohl eskalierend als auch deeskalierend. Ab Stufe II wird regelmäßig (täglich) eine inhalative Therapie verabreicht, dies nennt man „Controller“. Die Bedarfstherapien heißen dagegen „Reliever“.

Stufe I Bedarfstherapie, meist schnell wirksame inhalative Betamimetika (SABA).

Alternativ: ggf. niedrig dosiertes ICS.

■ **Tab. 2.8** Therapie Asthma bronchiale

Antientzündlich	Bronchodilatation langwirksam	Bronchodilatation kurzwirksam
ICS z. B. Budesonid	LABA z. B. Formoterol	SABA z. B. Salbutamol
Orale/i.v. Corticosteroide z. B. Prednisolon	LAMA z. B. Tiotropium	SAMA z. B. Ipratropium
Anti-IgE z. B. Omalizumab	Orale LABA z. B. Terbutalin	Orale/i.v. Corticosteroide z. B. Prednisolon
Leukotrienhemmer z. B. Montelukast	Leukotrienhemmer z. B. Montelukast	
Methylxanthine	Retardierte Methylxanthine	Nichtretardierte Methylxanthine
Theophyllin	Theophyllin	Theophyllin

ICS inhalative Corticosteroide, *IgE* Immunglobulin E, *LABA* langwirksame Betamimetika, (= Sympathomimetika), *LAMA* lang wirksame Muscarinantagonisten (Anticholinergika), *SABA* schnell wirksame Betamimetika, *SAMA* schnell wirksame Muscarinantagonisten

Stufe II ICS (inhalatives Corticosteroid, niedrig dosiert) + bei Bedarf: SABA.

Alternativ: Leukotrienantagonist = LTRA, bei Kindern oder ICS-Unverträglichkeit, Theophyllin möglich bei Kindern >12 Jahre und Erwachsenen.

Stufe III ICS (niedrig dosiert) + LABA (langwirksame inhalative Betamimetika) + bei Bedarf SABA oder niedrig dosiertes ICS/Formoterol (bei entsprechender Basistherapie). Bei Kindern 6–11 Jahre Monotherapie ICS (mittlere Dosis).

Alternativ: Monotherapie ICS (mittlere Dosis) oder ICS (niedrig dosiert) + LTRA (oder Theophyllin.)

Stufe IV ICS (mittel oder hoch dosiert) + LABA + LAMA (bei häufigen Exazerbationen) + bei Bedarf SABA oder niedrig dosiertes ICS/Formoterol (bei entsprechender Basistherapie).

Alternativ: hoch dosiertes ICS + LTRA oder Theophyllin.

Stufe V bei dauerhaft unkontrolliertem Asthma bronchiale Zusätzliche Therapieoptionen: z. B. LAMA, Antikörper Omalizumab (Anti-IgE), Mepolizumab (Anti-IL5), orale Corticosteroide.

Auch kann in spezifischen Zentren eine bronchiale Thermoplastie (Verödung der glatten Muskulatur der Bronchien) angeboten werden.

➤ **Die Basis der regelmäßigen Asthmatherapie ist ein ICS!**

2.4 Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)

Eine ILD („interstitial lung disease“, Lungenfibrose) ist ein bindegewebiger Umbau des Organs, fast einer Vernarbung gleich. Durch chronische entzündliche Prozesse in und um die **Alveolen** (Lungenbläschen) kommt es zu einer Verdickung der Gasaustauschflächen, das Gewebe wird steif und verhärtet, der Sauerstofftransport in die umliegenden Blutgefäße verlangsamt und eingeschränkt.

Es gehören viele verschiedene Erkrankungsbilder zu der Gruppe der Lungenfibrosen, die Unterteilung ist komplex (▣ Abb. 2.4).

Zusammenfassend ist zwischen Formen mit bekannter Ursache (► Übersicht) oder unbekannter Ursache (**idiopathisch**) zu unterscheiden. Die häufigste Form ist die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF).

Ursachen der Lungenfibrose (Beispiele)

- Anorganische Stäube
 - Quarz, Asbest, Beryllium, Aluminium, Hartmetalle
- Organische Stäube/Allergene
 - Schimmelpilze, Hausstaubmilben
 - Vogelkot, Federn
- Exogen-allergische Alveolitis, z. B.
 - Farmerlunge (schimmeliges Heu, Getreide)
 - Vogelzüchterlunge (Kot von Tauben, Wellensittichen etc.)
 - Befeuchterlunge (Klimaanlage)

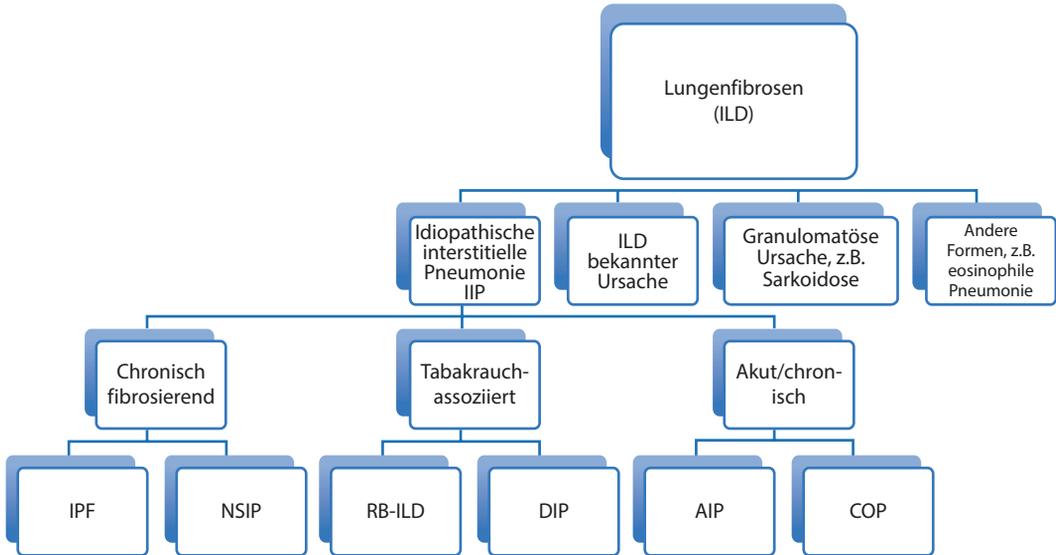
- Quarzstaublunge (Silikose)
 - Glas-, Keramikverarbeitung
 - Sandstrahlen, Granitsteinmetzereien
- Gase und Dämpfe
 - Nitrose, Chlor, Phosgen, Ammoniak, Schwefelwasserstoff
- Chronische Infektionen der Lunge
 - Pilze (Aspergillus)
 - Bakterien (Staphylococcus, Streptococcus, Tbc)
 - Viren (Adenovirus, Influenza)
- Schäden durch Strahlentherapie
- Medikamente
 - Antibiotika
 - Chemotherapeutika
 - Antihypertensiva
 - Antidepressiva
 - u.v.m.
- Kollagenosen
 - Systemischer Lupus erythematoses
 - Systemische Sklerodermie etc.
- Vaskulitiden
 - Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)
 - Granulomatose mit Polyangiitis etc.
- Arthritiden
 - Rheumatoide Arthritis
 - Ankylosierende Spondylarthritis (Morbus Bechterew) etc.
- Weitere (selten)

Auch finden sich zahlreiche Lungenfibrosen bekannter Ursache: Hierbei dominieren medikamentös-toxische Ursachen (Substanzen aus fast jeder pharmakologischen Gruppe), die exogen allergische Alveolitis (EAA) oder systemische Erkrankungen wie Sarkoidose oder rheumatoider Arthritis.

■ Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)

Etwa 1/3 der ILD, und somit der größte Anteil, gehören der Gruppe der IPF an.

Die IPF ist eine sehr schwerwiegende, meist tödlich verlaufende Erkrankung, die mit geschätzt 7–10 Erkrankungen/100.000 Einwohner auftritt. Männer erkranken deutlich häufiger als Frauen, dabei nimmt die **Inzidenz** (Erkrankungsrate) ab dem 50. Lebensjahr zu.



■ **Abb. 2.4** Unterteilung der Lungenfibrosen („interstitial lung disease“, *ILD*). *IPF* idiopathische pulmonale Fibrose, *NSIP* nichtspezifische interstitielle Pneumonie, *RB-ILD* respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung, *DIP* desquamative interstitielle Pneumonie, *AIP* akute interstitielle Pneumonie, *COP* kryptogen organisierende Pneumonie

Neben einer seltenen familiären Form tritt die Erkrankung meist spontan auf. Auch wenn genaue Auslöser bisher nicht bekannt sind, so können wichtige Risikofaktoren identifiziert werden: Zigarettenkonsum, genetische Faktoren, Alter, Geschlecht.

Der spontane Verlauf der IPF ist sehr unterschiedlich und kann in 4 Gruppen eingeteilt werden:

- I. Rasche, stetige Verschlechterung (Überleben ca. 6 Monate)
- II. Rasche, schubartige Verschlechterung
- III. Mittlerer Progress
- IV. Langsamer Progress

Zu welcher Gruppe ein Patient gehört, ist nicht vorhersehbar oder messbar.

Eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Formen der Lungenfibrosen ist schwierig und manchmal auch nicht sicher zu treffen. Eine ausführliche Anamnese (Medikamente, Beruf, Freizeit, Familie, Symptome – auch nicht pulmonale!) ist die Grundlage der Spurensuche.

Die Symptome/Zeichen aller Lungenfibrosen sind ähnlich:

- Luftnot (Belastungsdyspnoe, später Ruhedyspnoe)
- Quälender, unproduktiver Reizhusten
- Häufige pulmonale Infekte

- Zeichen der chronischen Hypoxämie: Zyanose, Uhrglasnägel
- Rechtsherzbelastung, pulmonale Hypertonie
- Auskultatorisch: **Sklerosiphonie** (Knister-rasseln), meist beidseits in den Unterfeldern

Die Computertomografie des Thorax ist in der Diagnostik unverzichtbar, über das radiologische Muster kann oft eine diagnostische Zuordnung erfolgen (z. B. UIP-Muster, „usual interstitial pneumonia“, kennzeichnend für IPF). Eine Bronchoskopie mit Untersuchung des Bronchialsekrets und einer Lungenbiopsie sowie chirurgische Gewebentnahmen kann das diagnostische Verfahren ergänzen (Behr et al. 2013).

Weitere notwendige Bausteine sind lungenfunktionelle Untersuchungen, z. B. Bodyplethysmografie, Blutgasanalyse (BGA) und Diffusionskapazität, die das Bild einer **restriktiven Ventilationsstörung**, oft mit **Hypoxämie** und eingeschränkter **Diffusion** ergeben. Über eine Echokardiografie wird die Funktion des Herzens, insbesondere des rechten Herzens, geprüft.

- **Lungenfibrosen sind restriktive Erkrankungen und betreffen primär das Lungengewebe – im Gegensatz zu obstruktiven Erkrankungen, die vor allem die Bronchien betreffen (z. B. COPD).**

■ Therapie der ILD

Eine Therapie ist oftmals sehr schwierig und unterscheidet sich stark je nach Form der ILD. Gemeinsam Maßnahmen sind:

- Vermeidung auslösender Ursachen
- Vermeidung inhalativer Noxen (Zigaretten)
- Vermeidung bronchialer Infekte (Impfungen)
- Optimierung bekannter Grunderkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz)
- Pulmonales Training, ggf. Rehabilitation
- Bei respiratorischem Versagen O₂-Therapie, bei ventilatorischem Versagen nichtinvasive Beatmung

Darüber hinaus existieren spezielle Therapiemaßnahmen.

Bei manchen Formen kann eine Therapie mit Cortison oder anderen immunsupprimierenden Medikamenten eingesetzt werden. Zur Behandlung der IPF gibt es auch neue, antifibrotische Substanzen, die an speziellen Lungenzentren angeboten werden.

Bei fortschreitender Erkrankung bleibt eine Lungentransplantation als letzte mögliche Therapieoption.

2.5 Tumoren des Thorax

Zu den Tumoren des Thorax gehören sowohl bronchopulmonale Tumoren als auch Erkrankungen der Pleura. Es gibt dabei **benigne** (gutartige) und **maligne** (bösartige) Tumoren. Aufgrund der klinischen Relevanz befasst sich dieses Kapitel ausschließlich mit den malignen Tumoren des Thorax.

Diese Entitäten sind teilweise schwer behandelbar und münden oft in ein palliatives Therapiekonzept. Die Betreuung krebserkrankter Menschen in der Pneumologie ist somit oft eine schwierige, emotional anspruchsvolle Tätigkeit, bei der gerade der Pflegenden sehr gefordert wird.

2.5.1 Bronchopulmonale Tumoren

Das **Bronchialkarzinom** (Lungenkrebs) entsteht in der Bronchialschleimhaut oder im Lung parenchym. Es gehört zu den prognostisch schlechtesten Krebsarten. Die Heilungschancen hängen

stark von dem Krankheitsstadium ab, je früher ein Karzinom entdeckt wird, umso höher ist die Überlebenschance.

Trotz aller Fortschritte der Therapieentwicklungen in den letzten Jahren sterben pro Jahr >40.000 Menschen allein in Deutschland an den Folgen von Lungenkrebs – die Erkrankungsrate ist leider noch immer steigend, vor allem aufgrund des Zigarettenkonsums der letzten Jahrzehnte.

Klassischerweise werden Patienten anhand eines (oder mehrerer) Rundherds in der Lunge auffällig – sei es per Zufall oder aufgrund von Beschwerden. Diese können Husten, Hämoptysen, Heiserkeit oder Luftnot sein, aber auch Symptome einer **Fernmetastasierung** (Tumorstreuung), z. B. Knochenschmerzen oder zentralnervöse Ausfälle. Eine weitere wichtige Gruppe sind **paraneoplastische Symptome** (Tab. 2.9). Hierunter versteht man Störungen bzw. Beschwerden, die durch vom Tumor freigesetzte Hormone oder hormonähnliche Substanzen verursacht werden.

■ Tab. 2.9 Paraneoplastische Syndrome

Störung	Symptome
Inadäquate ADH-Produktion	Hyponatriämie, Müdigkeit, Antriebslosigkeit
Cushing-Syndrom	Hypokaliämie, Alkalose, Hypertonie, Hyperglykämie
Hyperkalzämie	Verwirrtheit, EKG-Veränderungen
Anämie	Müdigkeit, Blässe, Dyspnoe
Thrombophilie	Thrombosen, Embolien
Karzinoid-Syndrom	Gelenkschmerzen, Bronchospasmus, Hautrötung und -hitze
Lambert-Eaton-Myasthenie	Muskelschmerzen, Sensibilitätsstörungen, Muskelschwäche
B-Symptome	Abgeschlagenheit, ungewollter Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber

ADH antidiuretisches Hormon.

■ Diagnostik

Die diagnostischen Schritte bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom sind:

- Basisdiagnostik
- Histologische/zytologische Sicherung
- Stadieneinteilung (Staging)

Erst danach können Prognose und Therapieoptionen festgelegt werden.

Basisdiagnostik

- **Anamnese:** Symptome, Beruf, Nikotinbelastung, familiäre Krebserkrankungen
- **Körperliche Untersuchung:** insbesondere Lymphknoten erfassen, Allgemeinzustand (Karnofsky-Index, [Tab. 2.10](#)), Herz-Lungen-Befund
- **Labor:** Erfassung Leber-, Nierenfunktion, Schilddrüse, Infekt, Blutbild, Tumormarker
- **Radiologie:** Röntgen-Thorax, CT des Thorax
- **Funktionsuntersuchungen:** EKG, BGA, Lungenfunktion

Histologische/zytologische Sicherung Hierfür wird eine Zellprobe gewonnen und mikroskopisch

■ **Tab. 2.10** Einschätzung des Allgemeinzustandes nach Karnofsky

Karnofsky-Index	Symptomatik
100%	Normale körperliche Aktivität
90%	Gering verminderte Belastbarkeit
80%	Normale Aktivität nur mit Anstrengung
70%	Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich aber selbst
60%	Gelegentliche Hilfe im Alltag
50%	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige Arztkontakte
40%	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe
30%	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflege
20%	Schwer krank, Krankenhaus
10%	Moribund

untersucht. Eine **Zytologie** wird durch direktes Ausstreichen eines Punktats (z. B. Pleuraerguss, Lymphknoten) durchgeführt, für histopathologische Ergebnisse wird das bioptisch gesicherte Gewebe bearbeitet und gefärbt.

Je nach Fragestellung können zur Tumordifferenzierung auch gezielte **immunologische Färbungen** folgen.

Wie die Probe gewonnen wird, hängt von der Lage des Tumors (oder Metastase) und des Gesundheitszustands des Patienten ab.

- **Bronchoskopie:** Probeentnahme aus Bronchialschleimhaut, transbronchiale Biopsie, Nadelaspiration aus Lymphknoten
- **Transthorakale Biopsie:** sonografisch oder CT-gesteuert
- **Pleurapunktion:** Pleuraerguss
- **Thorakoskopie (VATS)**
- **Thorakotomie**
- **Punktion von Metastasen:** bei schwer erreichbaren Primärtumoren und/oder eingeschränktem Allgemeinzustand, z. B. Halslymphknoten, Knochen, Haut
- **Sputumzytologie:** sehr unzuverlässig

Die histopathologische Einteilung des Bronchialkarzinoms erfolgt in zwei Hauptgruppen:

- **NSCLC** („non-small cell lung cancer“; nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom, ca. 80%)
- **SCLC** („small cell lung cancer“; kleinzelliges Bronchialkarzinom, ca. 20%)

Zu den SCLC gehören auch alle gemischten Tumoren mit kleinzelligen oder **neuroendokrinen** Anteilen – das NSCLC umfasst dagegen alle anderen Zellarten (z. B. Plattenepithel-, Adenokarzinom). Über die genannten Gruppen hinaus gibt es noch untergeordnete histopathologische Subgruppen, die an dieser Stelle nicht genannt werden.

Stadieneinteilung (Staging) Das Staging ermöglicht eine Aussage zur körperlichen Ausbreitung eines Tumors. Es wird nach **TNM** in Subgruppen eingeteilt:

- **T:** lokale Größe des Primärtumors, T0–4
- **N:** betroffene regionale Lymphknoten, N0–3
- **M:** Vorliegen von Fernmetastasen, M0–1

Die Zahl 0 bedeutet „kein Nachweis eines Primärtumors, Lymphknotens oder einer Fernmetastase“.

Je nach Ausdehnung oder Ausbreitung steigt die Zahlenzuordnung.

Aus den jeweiligen Subgruppen entstehen die **Tumorstadien I–IV**, wobei Stadium IV immer eine Metastasierung bedeutet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt mit fortschreitendem Stadium. Etwa 40% der Patienten mit NSCLC und 70% der Patienten mit SCLC befinden sich bei der Erstdiagnose bereits im Stadium IV.

Beim SCLC unterscheidet man analog auch zwischen:

- **Very limited disease (VLD)**: sehr lokal begrenzt, T1–2, N0–1
- **Limited disease (LD)**: lokal begrenzt, T3–4 und /oder N2–3
- **Extensive disease (ED)**: ausgedehnt, M1

Die Untersuchungen des Stagings richten sich nach den häufigen Wegen der Tumorstreuung. Eine Tumorstreuung erfolgt beim Bronchialkarzinom **hämatogen** (Blut), **lymphogen** (Lymphbahnen) oder **lokal invasiv** (lokale Tumorausdehnung). Häufige Metastasierungsorte sind Lunge (ipsi-/kontralateral, Pleura), Knochen, Gehirn, Leber und Nebenniere.

Zu den Standarduntersuchungen des Stagings gehören:

- **CT des Thorax**: bereits Basisdiagnostik, je nach Technik oder Alter der Aufnahmen eventuell zu wiederholen. Hieraus können T, N und M (pulmonal) erfasst werden.
- **Bronchoskopie**: zeigt endobronchiale Ausdehnung und Lymphknotenbefall (sonografisch, endobronchialer Ultraschall – EBUS), auch parenchymale Tumoren → T, N und M
- **Sonografie des Oberbauchs**: Ausschluss von abdominellen Metastasen → M
- **Schädel-MRT oder -CT**: Ausschluss von zerebralen Metastasen → M
- **Knochenszintigrafie**: Ausschluss von ossären Metastasen → M

Bei besonderen Fragestellungen wird ergänzt:

- **Positronenemissionstomografie (PET-CT)**: oft lassen sich durch höhere Genauigkeit „versteckte“ Tumorerkrankungen darstellen, vor allem betroffene Lymphknoten. Diese Methode wird zur Klärung eines prinzipiell operablen Stadiums eingesetzt → T, N und M

- **Pleurapunktion**: bei Vorliegen eines Pleuraergusses zur Klärung einer Malignität (Pleuraerkrankung) → M
- **Mediastinoskopie**: operative Ermittlung des Lymphknotenbefalls zur Klärung eines operablen Stadiums → N
- **Knochenmarkbiopsie**: bei Verdacht auf eine Knochenmarkkarzinose, sehr selten → M

■ Therapie

Wie ein Bronchialkarzinom behandelt wird, hängt von seiner Histologie, dem Tumorstadium und dem Zustand des Patienten ab. Grundsätzlich behandelt man in **kurativer** (Tumorkontrolle) oder **palliativer** (Symptomkontrolle) Absicht. Eine Heilung gelingt bei nur ca. 10% der Patienten.

Die drei Behandlungssäulen sind: Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie (DGP und DKG 2010).

Operation Die Operation eines Bronchialkarzinoms erfolgt in kurativer Absicht, sie wird also grundsätzlich im frühen Erkrankungsstadium durchgeführt.

Zwei Ausnahmen sind jedoch zu nennen, die nach sorgfältiger ärztlicher Diskussion entschieden werden können: palliative Operationen (z. B. stark blutende Tumoren, die die Lebensqualität einschränken) und ein lokal begrenztes Stadium mit einer **solitären** (einzelnen) Fernmetastase, die ebenfalls kurativ behoben werden kann.

Wird eine kurative operative Entfernung eines Bronchialkarzinoms angestrebt, muss zuvor die **funktionelle Operabilität** des Patienten überprüft werden: Ist er fit genug für die geplante Operation? Neben Alter und dem Karnofsky-Index fließen auch Begleiterkrankungen und die lungenfunktionelle (Belastungs-)Diagnostik in diese Bewertung ein.

Eine operative Entfernung des Tumors ist radikal – man muss vermeiden, Tumorgewebe zurückzulassen, da dies rasch weiterwächst. Die Ausdehnung der Operation hängt von der Tumorgöße und Lokalisation ab. Es wird mindestens der Lungenlappen (Lobektomie) entfernt, manchmal eine ganze Lunge (Pneumonektomie). Betroffene benachbarte Strukturen (z. B. Brustwand, Perikard) können ebenfalls mit entfernt werden. Selten werden nur Segmente aus der Lunge entnommen, da das Rezidivrisiko

hiermit erhöht ist. Immer werden auch ausgedehnt Lymphknoten mitentfernt, um das Risiko versteckter Tumorstreue zu mindern.

Die Operationsletalität, also Sterblichkeit, liegt bei einer Lobektomie bei etwa 2–4%, bei einer Pneumonektomie sogar bei 5–10%. Postoperativ können Komplikationen wie Infektionen, Blutungen, Bronchusinsuffizienz oder chronische neuropathische Schmerzen auftreten.

Strahlentherapie Der Einsatz ionisierender Strahlen auf lebendes Gewebe (gesund oder tumorös) führt zum Zelltod und damit zur Vernichtung von Gewebe. Die Bestrahlung eines Tumors ist eine lokale Therapie und kann in kurativer oder palliativer Absicht erfolgen. Die Dosis der Strahlung richtet sich nach der Behandlungsabsicht, zur kurativen Therapie wird die Bestrahlung mit einer Chemotherapie kombiniert.

Nicht nur der Primärtumor kann mit Bestrahlung behandelt werden – auch Metastasen des Gehirns, der Knochen und der Brustwand sind der Therapie sehr gut zugänglich.

Das Nebenwirkungsprofil ist komplikationsarm, meist besteht eine gute Verträglichkeit, sodass eine Bestrahlung auch bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eingesetzt werden kann. Häufig können Hautreizungen oder (Soor-)Ösophagitis auftreten, weshalb eine regelmäßige prophylaktische Haut- und Schleimhautbehandlung unabdingbar ist. Eine gefürchtete Komplikation der thorakalen Bestrahlung ist die Strahlenpneumonitis, eine durch die Strahlung verursachte Lungenentzündung. Sie kann bis zu 6 Monaten nach Beenden der Therapie auftreten und sehr schwere Verläufe einnehmen, eine konsequente Behandlung mit Steroiden und Antibiotika ist unabdingbar.

Chemotherapie Die Chemotherapie ist eine Systemtherapie und hat bei fast allen Stadien und Histologien des Bronchialkarzinoms einen hohen Stellenwert. Ihre toxische Wirkung entfaltet sich an sich rasch teilende Zellen – leider nicht nur Tumorzellen, sondern auch gesunde Gewebszellen. Daher ist das Nebenwirkungsspektrum sehr groß und die Verträglichkeit meist herabgesetzt.

Es gibt zahlreiche Substanzen, die nach bestimmten Protokollen (Schemata) eingesetzt werden. Meist

werden sie intravenös, mitunter auch oral verabreicht. Aufgrund der hohen Toxizität werden zusätzlich supportive Therapien (i.v. Flüssigkeit vorher/nachher, Steroide, Antiallergika, Antiemetika etc.) standardisiert angewandt. Eine regelmäßige Überwachung der Patienten ist sehr wichtig, um Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten schnell zu erkennen.

Häufige Nebenwirkungen sind: Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Fieber, Stomatitis, Haarausfall, Müdigkeit. Fast immer kommt es zu Veränderungen des Blutbildes mit Anämie/Thrombozytopenie/Leukozytopenie. Je nach Ausprägung treten hierbei Müdigkeit/Blässe/Luftnot, hohe Blutungsneigung oder Infekte auf. Auch können sich die Leber- oder Nierenwerte unter einer Chemotherapie verschlechtern, sodass regelmäßige Laborkontrollen dringend notwendig sind.

Targettherapie Seit einigen Jahren neu und in stetiger Entwicklung sind Targettherapien. Diese sind systemische Tumortherapien, die jedoch nicht wie die bisherigen Chemotherapien überall wirken (und zerstören), sondern nur an bestimmten Rezeptoren bzw. bei ausgewählten Mutationen der Tumoren, bisher nur des NSCLC. Vor Einleitung einer solchen Therapie müssen Patienten getestet werden, ob eine bestimmte Mutation (z. B. der Biomarker EGFR, ALK, K-ras) vorliegt. Gibt es passende Mutationen, zeigen diese Substanzen sehr gute Wirksamkeit (im Vergleich zu einer herkömmlichen Chemotherapie) bei niedrigem Nebenwirkungsprofil. Sie werden nur bei inoperablen Stadien eingesetzt.

Best Supportive Care, Palliation Was tun, wenn keine tumorspezifische Therapie mehr möglich oder sinnvoll ist? Gerade diese Patienten brauchen besonders viel Zuwendung – und Therapie.

Das Angebotsspektrum richtet sich nach der Problematik: Schmerzen, Übelkeit oder Schluckstörungen, Instabilität von Knochen, Luftnot, Depressionen und vieles mehr prägen das Bild dieser schwerkranken Menschen. Auch hier können gezielte Chemotherapien oder Strahlentherapien Linderung von Beschwerden bringen, aber auch lokale Maßnahmen wie die bronchoskopische Tumorabtragung oder Einlage von Stents können erheblich zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Eine adäquate Schmerztherapie ist unerlässlich. Ein palliativer Schwerpunkt kann auf jeder Station Raum finden,

darüber hinaus gibt es aber auch spezialisierte Palliativstationen zur Versorgung dieser Patienten.

2.5.2 Pleuratumoren

Maligne Tumoren der Pleura können primär an der Pleura, jedoch viel häufiger sekundär durch andere Primärtumoren entstehen. Etwa 2/3 dieser eingestreuten Pleuraerkrankungen werden allein durch Metastasen eines Bronchial- oder Mammakarzinoms verursacht. Auch liegt oft primär ein Malignom des **Peritoneums** (Bauchfells) vor, welches auf die Pleura übergreift. Sehr viel seltener können Non-Hodgkin-Lymphome, Magenkarzinome, Melanome oder andere Tumoren vorliegen.

Das primäre Karzinom der Pleura ist das maligne Pleuramesotheliom (MPM). Es wird durch die Exposition gegenüber Asbestfasern verursacht und zeigt eine große zeitliche Latenz (Manifestation der Erkrankung 30–40 Jahre nach Exposition).

Asbest, das früher in Baumaterialien enthalten war, wurde bis Mitte der 1970er Jahre aktiv eingesetzt. Das dann erfolgte Verbot führte zwar zu einem Stopp der Nutzung, jedoch finden sich diese Materialien zum Teil noch bis heute in älteren Gebäuden. Der konsequente Einsatz entsprechender Atemschutzmaßnahmen setzte sich nur langsam über die folgenden Jahre durch. Vor allem Bauarbeiter, Elektriker oder Zimmerer, die aktiv an Baustellen gearbeitet haben, tragen ein hohes Risiko, an diesem Karzinom zu erkranken, auch viele Jahre später noch.

Sehr häufig fällt ein MPM primär durch Schmerzen der betroffenen Seite auf, die Pleura parietalis ist sensibel stark innerviert. Dabei bildet sich ein Pleuraerguss, was oft Ursache eines Hustens ist. Über zunehmende Tumorausdehnung entwickelt sich Dyspnoe, allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Nachtschweiß oder Fieber kommen hinzu. Mit fortschreitendem Wachstum können benachbarte Strukturen ebenfalls infiltriert werden, was zu einer schweren Herzinsuffizienz (Perikardinfiltration) oder auch Aszites (transdiaphragmal) führen kann.

Histologisch werden drei verschiedene Zelltypen des MPM unterschieden:

- Epithelial (50%)
- Sarkomatös oder mesenchymal (15%)
- Mischtyp (35%)

Eine histologische Sicherung des Tumors erfolgt meist durch eine Thorakoskopie. Prinzipiell sind auch transthorakale Punktionen möglich, doch führt dies leider häufig zu „Impfmetastasen“, also Verschleppung von Krebszellen, sodass Punktionen vermieden werden sollen. Eine Bronchoskopie wird oft ergänzt, um ein Bronchialkarzinom auszuschließen. Zudem können Asbestfasern im Bronchialsekret gesichert werden.

Die Stadieneinteilung folgt ebenfalls der TNM-Klassifikation (► [Abschn. 2.5.1](#)). Auch das Staging ist hierzu analog.

■ Therapie

Die Therapieoptionen des MPM erstrecken sich auf Operation, Chemotherapie (CHT) und Strahlentherapie (RT). Leider ist die Wirksamkeit dieser Therapie nur klein. Selbst unter trimodaler Therapie (► Übersicht) beträgt die mittlere Überlebenszeit nur etwa 19 Monate, bei frühem Stadium und günstiger Histologie (epitheloid) bis zu 51 Monate – leider trifft dies nur auf wenige Patienten zu (Neumann et al. 2013).

Trimodale Therapie des malignen Pleuramesothelioms

- EPP = extrapleurale Pneumonektomie, Entfernung
 - der betroffenen Lunge
 - beider Pleurablätter
 - oft des Perikards und Zwerchfells
 - von Thoraxwandarealen, die biopsiert wurden
 - von intra- und extrapleuralem Lymphknoten
- Chemotherapie
- Bestrahlung

Der Fokus der Therapie liegt in der Erhaltung der Lebensqualität. Hierzu können Bestrahlungen und Chemotherapien eingesetzt werden, um die Tumormasse zu reduzieren. Aber auch Schmerztherapien, Sauerstoffgaben und regelmäßige Entlastungen des Pleuraergusses sind wesentlich. Bei sehr rasch nachlaufendem Pleuraerguss kann z. B. eine subkutan getunnelte Drainage (z. B. PleurX) angelegt werden. Diese kann dauerhaft liegen bleiben und wird bei Bedarf (z. B. alle 2 Tage) an ein Ablaufsystem

angeschlossen. Somit können Patienten im häuslichen Umfeld versorgt werden.

Eine engmaschige interdisziplinäre Zusammenarbeit (Ärzte, Pfleger, Psychologen, Sozialdienst etc.) ist wesentlich zu einer guten Versorgung der Patienten. Die Anbindung eines Palliativteams ermöglicht solche Strukturen.

2.6 Pleuraerguss

Flüssigkeitsansammlungen im Pleuraspalt nennt man Pleuraerguss. Je nach Ursache und damit Art des Ergusses wird dieser **transsudativ** (eiweißarm) oder **exsudativ** (eiweißreich) klassifiziert. Für beide Entitäten gibt es zahlreiche mögliche Ursachen, eine

Unterscheidung lässt sich durch Punktion und Untersuchung des Ergusses herbeiführen (■ Tab.2.11).

Bei der Art der Flüssigkeit kann es sich zudem um Blut (**Hämatothorax**) oder Lymphe (**Chylothorax**) handeln. Eine Ansammlung von Eiter nennt man **Pleuraempyem**.

Die vermehrte Flüssigkeit im Pleuraspalt verhindert die Ausdehnung des Lungengewebes, die Pleurablätter werden gereizt. Dadurch entstehen Luftnot und Husten, auch Schmerzen können auftreten.

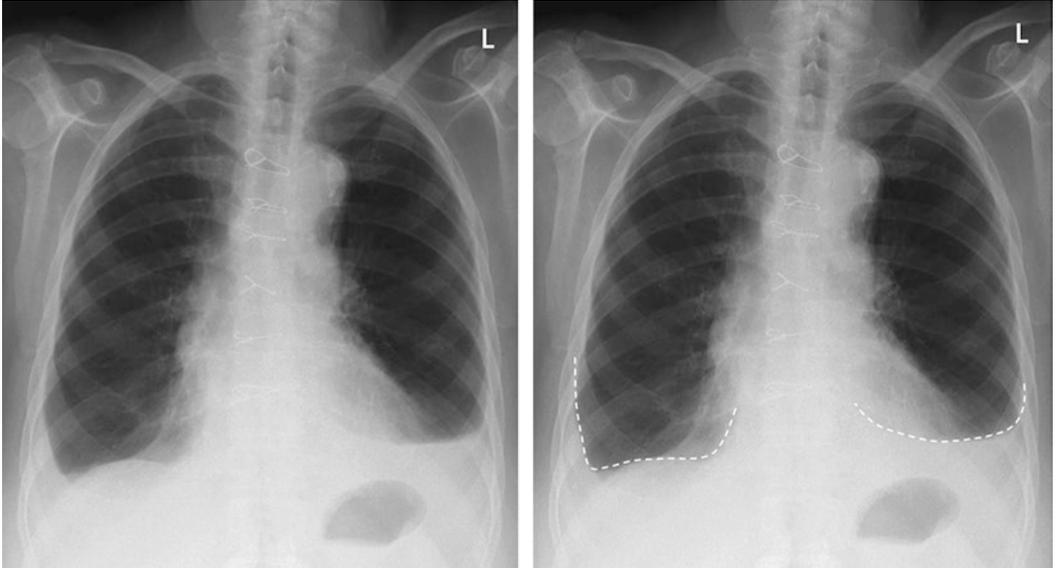
Es gibt auch Sonderformen der thorakalen Flüssigkeitsansammlung:

- subpulmonaler Pleuraerguss (Flüssigkeit zwischen Zwerchfell und Lungenbasis) und
- interlobärer Pleuraerguss (Flüssigkeit im Interlobärspace).

■ Tab. 2.11 Pleuraerguss, Einteilung und Ursachen (Beispiele)

	Exsudat	Transsudat
<i>Diagnostik (Light-Kriterien)</i>		
Pleura-LDH/Serum-LDH	≥0,6	<0,6
Pleura-Eiweiß/Serum-Eiweiß	≥0,5	<0,5
Pleura- LDH	≥2/3 des Serumnormalwerts	<2/3 des Serumnormalwerts
<i>Ursachen (Beispiele)</i>	Entzündlich: – Pneumonie – Leberabszess – Pankreatitis – Tuberkulose Maligne: – Bronchialkarzinom – Metastasen – Mesotheliom Autoimmun: – Kollagenosen – Rheumatoide Erkrankungen Gastrointestinal: – Ösophagusperforation – Nach Bauchoperationen – Pankreaserkrankungen Lungenembolie Trauma (blutig) Medikamente Radiatio	– Kardiale Dekompensation – Nephrotisches Syndrom – Eiweißmangel – Leberzirrhose – Lungenembolie – Hypothyreodismus – Urinothorax

LDH Laktatdehydrogenase.



▣ **Abb. 2.5** Pleuraerguss. Die Thoraxaufnahme zeigt eine beidseitige Verschattung der kostophrenischen Winkel. Die meniskusartige Konfiguration (*weiße Linien*) ist typisch für frei auslaufende Pleuraergüsse. (Aus Hamer et al. 2013)

Oft kann man einen Pleuraerguss bereits in der körperlichen Untersuchung erahnen: Das Atemgeräusch wird leise oder schwindet, der Klopfeschall ist gedämpft. Nachweisbar ist der Pleuraerguss im Röntgen-Thorax (▣ **Abb. 2.5**) oder in der Computertomografie, am einfachsten aber per Sonografie. Hier sind bereits kleine Mengen von 50–100 ml sichtbar. Unter sonografischer Darstellung wird der Erguss diagnostisch punktiert, die Flüssigkeit kann dann laborchemisch (Exsudat vs. Transsudat?), mikrobiell (Bakterien, Pilze?) und zytologisch (maligne Zellen?) untersucht werden.

Über eine Drainageeinlage wird der Erguss therapeutisch entleert. Im Falle rasch nachlaufender oder häufig rezidivierender Pleuraergüsse kann eine **Pleurodese** (Verklebung der Pleurablätter) durch Instillation z. B. von Talkum erfolgen. Auch kann eine subkutan getunnelte, dauerhaft liegende Drainage chirurgisch angelegt werden, z. B. bei persistierenden malignen Ergüssen.

Ein Pleuraerguss tritt einseitig oder beidseitig auf. Häufige Ursachen eines einseitigen Ergusses sind Pneumonien (**parapneumonisch**) oder maligne Erkrankungen, beidseitig oft kardiale Dekompensation. Eine fortschreitende Entzündung des Pleuraergusses kann sich zu einem lebensbedrohlichen Pleuraempyem ausbilden.

➤ **Aus einem unkomplizierten parapneumonischen Erguss kann sich ein gefährliches Pleuraempyem entwickeln.**

Pleuraerguss – was wird untersucht?

- Farbe: hell/dunkel, klar/trüb/eitrig/milchig, blutig
- Menge: bei liegender Drainage
- Chemie: Laktatdehydrogenase (LDH), Eiweiß, pH, Glucose, Hämoglobin, Leukozyten, Triglyzeride
- Zytologie: mikroskopisch maligne Zellen
- Mikrobiologie: Bakterien, Pilze, Viren

2.7 Pleuraempyem

Ein Pleuraempyem ist eine bakteriell verursachte Infektion des Pleuraraums. Meist entsteht ein Pleuraempyem sekundär aus einer pulmonalen Infektion (Pneumonie, Abszess, Tuberkulose), seltener können Thoraxtraumen (operativ, Unfall, Pneumothorax) oder subdiaphragmale Infektionen eine Rolle spielen.

⚠ **Cave**
Viren verursachen oft Pleuraergüsse, jedoch kein Empyem!

Häufige Erreger sind vor allem gramnegative Bakterien (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*), aber auch grampositive Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken) finden sich.

Der Übergang eines parapneumonischen Ergusses zum Empyem ist fließend (■ Tab. 2.12).

Das Pleuraempyem wird in drei Stadien unterteilt:

- Stadium I: exsudativ, klarer Erguss, Pleura verdickt
- Stadium II: fibrinopurulent, dicke Fibrinbeläge, trüb eitriges Erguss
- Stadium III: zunehmend organisiert, Pleura verschwartet

Neben klinischen Symptomen wie Fieber, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Thoraxschmerzen führt vor allem die Radiologie (Röntgen-Thorax, CT, Sonografie) zu dem Verdacht eines Empyems. Bei Verdacht muss sofort eine laborchemische Diagnostik des Blutes und besonders der Pleuraflüssigkeit (Pleura punktion) erfolgen, um das Ausmaß der Entzündung zu erfassen.

■ Therapie

Die Therapie richtet sich nach dem Stadium (I–III). Allen gemeinsam ist eine antibiotische Therapie, die stationär durchzuführen ist. Die Auswahl des Antibiotikums richtet sich nach dem wahrscheinlichen Erregerspektrum (ambulant vs. nosokomial erworbene Infektion, Vorerkrankungen etc.).

- **Stadium I:** Anlage einer großlumigen Drainage unter Anschluss eines Sogs, ggf. Spülungen

- **Stadium II:** im Frühstadium ebenfalls Anlage einer großlumigen Drainage mit Spülungen, ggf. Lysetherapie (Urokinase/Streptokinase) bei ausgedehnten Septierungen im Pleuraraum. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, ist die frühzeitige Durchführung einer videoassistierten Thorakoskopie (VATS) indiziert zur Lösung und Entfernung von Septen und infektiösen Belägen.
- **Stadium III:** frühzeitige chirurgische Intervention (VATS)! Bei septischen (instabilen) Patienten muss jedoch ein konservatives Vorgehen abgewogen werden.
- **Chronisches Empyem:** Scheitern die Versuche einer Sanierung mittels Antibiotika, (Spül-) Drainagen und Dekortikation, kann die Anlage eines Thoraxfensters (offene Drainierung) erfolgen.

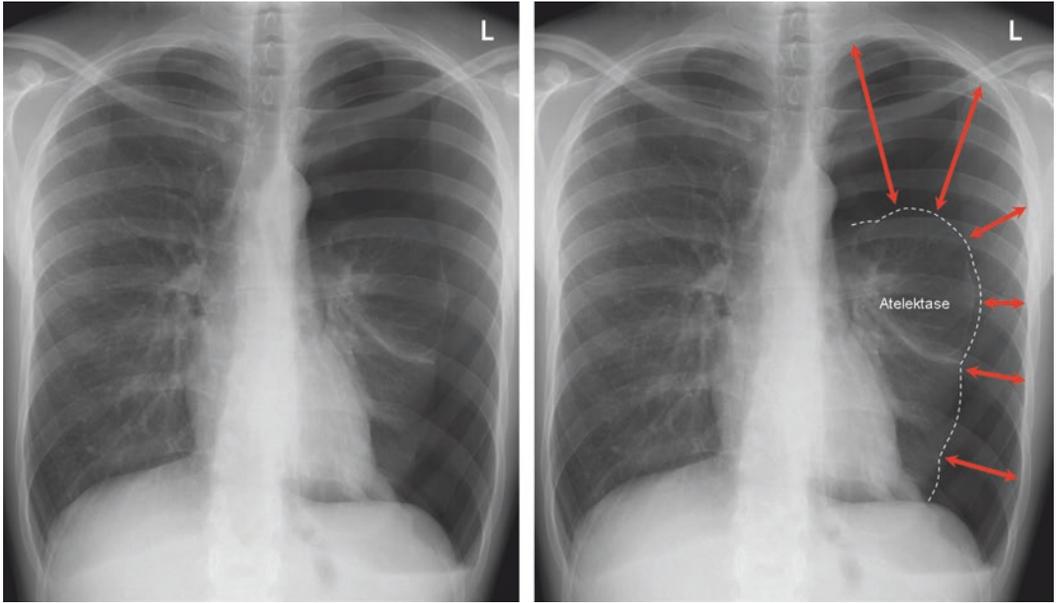
2.8 Pneumothorax

Ein Pneumothorax ist ein Einriss des Lungengewebes, der zu einem Luftstrom in den Pleuraspalt zwischen den Pleurablättern **Pleura visceralis** und **parietalis** führt. Hier befindet sich sonst keine Luft, sondern es herrscht ein Unterdruck, der das Lungengewebe zusammen mit ein wenig Flüssigkeit an die Thoraxwand heransaugt. Strömt nun Luft in den Pleuraspalt, wird der Unterdruck aufgehoben – der Druck wird positiv, und die Lunge kann immer schlechter an der Thoraxwand haften. Die Lunge kollabiert.

■ Tab. 2.12 Diagnostik parapneumonischer Erguss vs. Pleuraempyem

Parameter	Stadium I Unkomplizierter parapneumonischer Erguss	Stadium II Komplizierter parapneumonischer Erguss	Stadium III Empyem
Pleura	Dünn, unauffällig	Fibrin, septiert	Verdickt, Kammern
Punktat	Klar	Trüb	Eitrig
pH-Wert Punktat	>7,3	7,1–7,3	<7,1
LDH Punktat (U/l)	<500	>1000	>1000
Glucose Punktat (mg/dl)	>60	<40	<40
Mikrobiologie Punktat	Steril	Gelegentlich positiv	Oft positiv

LDH Laktatdehydrogenase.



■ **Abb. 2.6** Großer Pneumothorax. p.-a.-Aufnahme. Bei diesem großen Pneumothorax (rote Doppelpfeile) zeigt sich eine ausgeprägte passive Atelektase der ipsilateralen Lunge. (Aus Hamer et al. 2013)

Im Extremfall steigt der Druck im Pleuraspalt mit jedem Atemzug weiter, das Mittelfell und die noch gesunde Lunge werden verdrängt, große Gefäße (obere Hohlvene) werden abgeklummt – ein **Spannungspneumothorax** entsteht, der lebensbedrohlich ist und sofort mit einer Drainage entlastet werden muss.

Entdeckt wird der Pneumothorax durch radiologische Verfahren: Röntgen (■ Abb. 2.6), CT, MRT aber auch Sonografie.

Es gibt viele Möglichkeiten, einen Pneumothorax einzuteilen:

- **offen** (offener Brustkorb) oder **geschlossen**
- **partiell** (teilweise), **total** oder **bilateral** (beidseits)
- **ohne** oder **mit Flüssigkeit** (Blut = Hämothorax, Eiter = Pyothorax, seröser Erguss = Serothorax)
- **spontan** oder **traumatisch**

Meist unterscheidet man beim Pneumothorax jedoch zwischen **primär** (keine Vorerkrankung der Lunge) oder **sekundär** (als Komplikation einer Lungenerkrankung, einer Verletzung oder eines medizinischen Eingriffs, ■ Tab. 2.13).

■ **Tab. 2.13** Ursachen des Pneumothorax

Primärer Pneumothorax	Sekundärer Pneumothorax
Spontan, keine Ursache erkennbar	<ul style="list-style-type: none"> – COPD – Mukoviszidose – Emphysemerkrankung (α-1-Antitrypsinmangel) – Tumorerkrankung der Lunge/Pleura – Tuberkulosis – Nekrotisierende Pneumonie
Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> – Rauchen – Hohe Körpergröße 	Traumatisch: <ul style="list-style-type: none"> – Rippenbrüche, Stichverletzung – Barotrauma (Taucherunfall, Beatmung) – Iatrogen (Punktion eines Pleuraergusses, V. subclavia, endoskopische Lungenvolumenreduktion, z. B. Ventile)

Symptome eines Pneumothorax können stark variieren – manchmal merkt der Patient gar nichts, manchmal treten plötzlich heftigste Beschwerden auf.

Klassische Zeichen sind:

- Plötzlich einsetzende, oft zunehmende Luftnot
- Schmerzen im Brustkorb
- Reduzierte Atembewegungen, meist einseitig
- Herabgesetztes Atemgeräusch (Achtung: z. B. bei Emphysem bereits vorher sehr leises Atemgeräusch)
- Änderungen der Vitalparameter (Beschleunigung der Atem- und Herzfrequenz, Blutdruckabfall, Entsättigungen) deuten auf einen **lebensbedrohlichen Spannungspneumothorax** hin!

! Cave

Plötzlich einsetzende Luftnot und/oder Brustschmerzen mit Verschlechterung der Vitalparameter sind hochverdächtig auf einen Pneumothorax mit Spannungseffekt und sind als Notfall wahrzunehmen und zu behandeln!

Die Therapie des Pneumothorax richtet sich nach deren Ausdehnung. Sind nur kleine Ablösungen ohne klinische Relevanz vorliegend, kann unter Beobachtung zugewartet werden – oftmals resorbiert der Körper die Luft von selbst.

Dagegen ist bei ausgedehnten oder symptomatischen Pneumothoraxen die Anlage einer Thoraxdrainage (► **Abschn. 3.3.3**) notwendig. Nach Anschluss an ein Wasserschloss oder aktives Sogsystem kann sich die Lunge langsam wieder ausdehnen, dies muss radiologisch kontrolliert werden.

Nicht immer gelingt die Ausdehnung problemlos. Durch parenchymale Einrisse können bronchopleurale Fisteln entstehen, also „Kurzschlüsse“ der kleinen Atemwege direkt in den Pleuraraum. Dadurch strömt Luft mit jedem Atemzug in den Pleuraraum weiter ein und verhindert eine Adhäsion der Lunge an die Wand. Die Drainage „fistelt“.

- **Zur pflegerischen Überwachung einer Thoraxdrainage gehört die Überprüfung des „Fistels“: Unter tiefer In- und Expiration sowie Husten wird Flüssigkeit in der Drainage und in der Flasche beobachtet. Pendelt die Flüssigkeit stark? Blubbert es in der Flasche? Blasenbildung? → Hinweis für bronchopleurale Fistelung.**

In diesem Fall muss die Therapie erweitert werden, z. B. mit einer Talkumpleurodesis, um die Lunge an der Thoraxwand wieder anhaften zu lassen.

2.9 Lungenödem

Ein Lungenödem bezeichnet den Eintritt von Flüssigkeit in die Alveolen und in das Interstitium. Hierdurch wird die Ventilation und Diffusion erheblich gestört, der Blutgasaustausch wird behindert, die **Compliance** (Dehnbarkeit) der Lunge nimmt ab.

Klinisch bemerkt der Patient führend Dyspnoe, aber auch Husten und schaumigen Auswurf. Im Röntgen-Thorax sind die Lungen flächig verschattet (► **Abb. 2.7**), meist zeigt sich eine respiratorische Insuffizienz in der Blutgasanalyse.

Die Ursache eines Lungenödems kann vielfältig sein und lässt sich primär in zwei Gruppen einteilen:

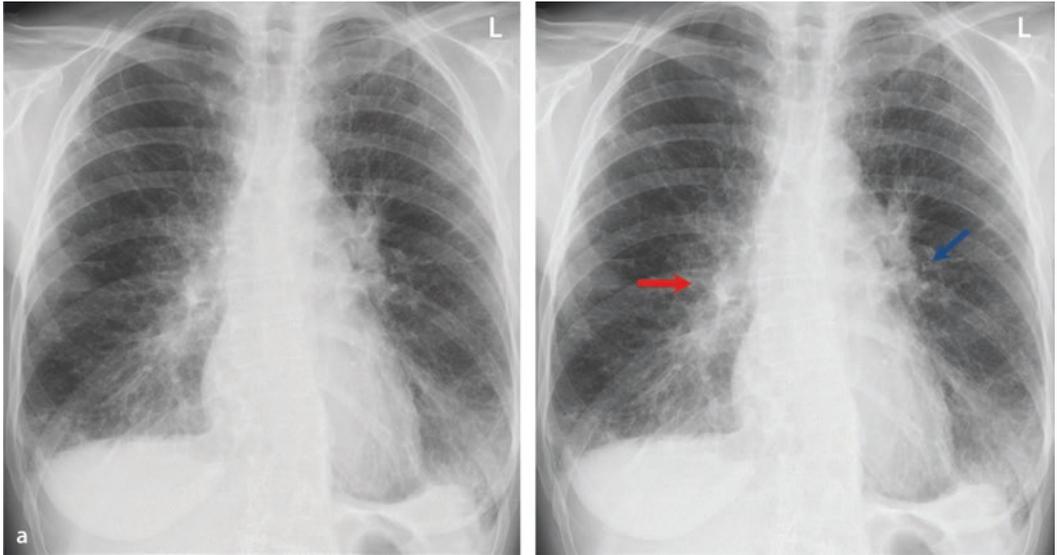
- Hochdrucködem
- Permeabilitätsödem

2.9.1 Hochdrucködem

Durch den Anstieg des hydrostatischen Drucks im Gefäßsystem wird Flüssigkeit aus den Gefäßen „hinausgepresst“. Als Ursache hierfür liegen oft primär kardiale Störungen vor (z. B. Herzklappendefekte, strukturelle Veränderungen), aber auch chronische Atemwegserkrankungen können sekundär zu kardialen Einschränkungen führen (z. B. chronische Rechts Herzbelastung). Dieser Mechanismus lässt sich sehr häufig in der Pneumologie beobachten. Oft entstehen zusätzlich Pleuraergüsse durch die kardiale Insuffizienz.

■ Therapie

Vorwiegend kardiale Entlastung durch Diuretika, Normalisierung des Blutdrucks, Sauerstoffgabe, ggf. Punktion eines Pleuraergusses. Oberkörperhochlagerung und Kompressionsstrümpfe unterstützen den kardialen Rücktransport und erleichtern die Symptome, tägliches Wiegen oder Bilanzieren des Patienten gibt Anhalt über den Verlauf. Je nach Schwere der respiratorischen Insuffizienz kann eine nichtinvasive Beatmung unterstützend sein.



■ **Abb. 2.7** Interstitielles Lungenödem. Die p.-a.-Aufnahme zeigt die typischen Zeichen eines überwiegend interstitiellen Lungenödems: 1. unscharfe Kontur und Verbreiterung der pulmonalen Gefäße und Hili (roter Pfeil), 2. Verdickung der Bronchialwände (blauer Pfeil). Zudem finden sich beidseits Pleuraergüsse. (Aus Hamer et al. 2013)

2.9.2 Permeabilitätsödem

Durch eine diffuse Schädigung der Kapillarmembrane tritt vermehrt Flüssigkeit aus, unabhängig vom hydrostatischen Druck. Die Ursachen hierfür sind vielfältig: Inhalation von Toxinen, allergische Reaktionen, medikamentös oder drogenassoziiert, Infektion und Sepsis, Massivtransfusionen und Nierenversagen seien nur beispielhaft genannt.

In seiner Maximalform ist das Permeabilitätsödem eine gefürchtete Erkrankung: **ARDS** („acute respiratory distress syndrome“, akutes Lungenversagen). Das ARDS ist eine rasch progrediente Erkrankung mit hoher Letalität, die Lunge überschwemmt förmlich, eine intensivmedizinische Überwachung und Therapie sind unabdingbar.

■ Therapie

Behandlung der Grunderkrankung (Infekt, Verletzung etc.), negative Bilanzierung anstreben – jedoch Vorsicht: Kreislauf meist instabil!

Das ARDS erfordert fast immer eine invasive Beatmung (lungenprotektiv, so wenig Druck wie möglich). Weiterhin sind kreislaufstabilisierende

Maßnahmen und Infektophylaxe sinnvoll. Spezifische Therapien existieren leider nicht. Die Mortalitätsrate ist mit 40% sehr hoch (Wang et al. 2014).

2.10 Bronchiektasen

Bronchiektasen sind irreversible Aussackungen der Bronchien. Sie entstehen durch chronische Entzündung und Zerstörung der kleinen Atemwege und des Lungengewebes. Gemäß ihrer **Morphologie** (Erscheinung) werden sie als zylinder-, spindel- oder sackförmig bezeichnet.

Die Ursache kann angeboren oder erworben sein (■ Tab. 2.14), oft lässt sich keine Genese feststellen.

Die Erkrankung ist geprägt von einer chronischen Entzündung der unteren Atemwege mit nachhaltiger Zerstörung des Lungengewebes. Die Patienten leiden unter persistierendem Husten und großen Mengen eitrigem Auswurf. Chronische bakterielle Besiedlungen sind nicht selten (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*), rezidivierende Infekte führen zu Hämoptysen und allgemeinem körperlichen Zerfall. Eine chronische Hypoxämie ist häufig.

■ **Tab. 2.14** Ursachen von Bronchiektasen

Angeboren	Erworben
<ul style="list-style-type: none"> – Mukoviszidose – Primäre Ziliendyskinesie – Immundefekte – Knorpelanlagestörungen 	<ul style="list-style-type: none"> – Aspirationen – Postinfektiös – Obstruktive Ventilationsstörung (COPD) – Poststenotisch – Immunsuppression – Immundefekte

■ Diagnostik

Neben den wegweisenden klinischen Beschwerden sind bildgebende Verfahren wie CT (■ [Abb. 2.8](#)) oder MRT des Thorax Standard zur Diagnosestellung. Auch ein klassisches Röntgen-Thorax wird angefertigt.

Zur Initialdiagnostik sind weitere Untersuchungen sinnvoll, um eine mögliche Ursache zu erkennen. Je nach Alter, Beschwerdebild und Komorbiditäten werden umfangreiche Laboruntersuchungen (Mukoviszidose), eine Bronchoskopie oder auch ein Schweißtest ergänzt. Eine mikrobiologische Untersuchung des Sputums inklusive Pilzdiagnostik und Mykobakterien sollte grundsätzlich ergänzend durchgeführt werden.

■ Therapie

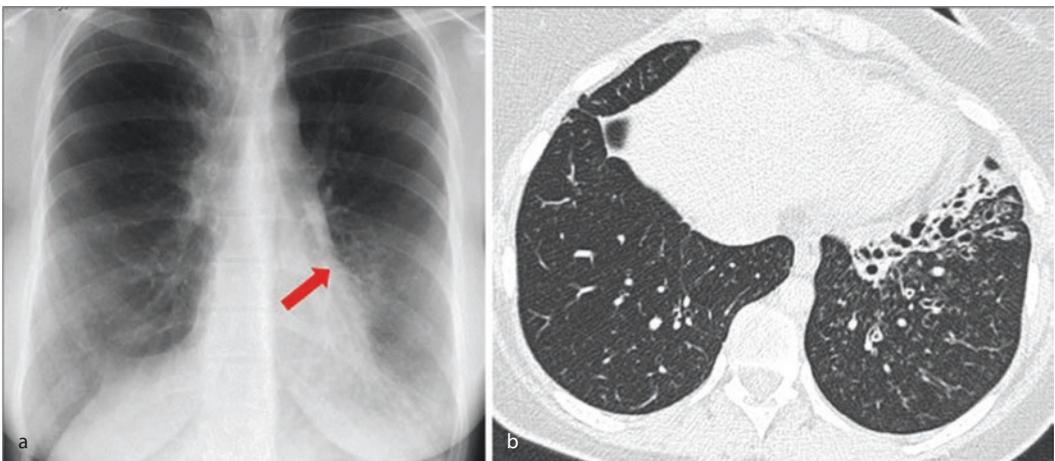
Oberstes Ziel in der Behandlung von Bronchiektasen ist ein optimales Sekretmanagement und die Vermeidung von Infekten. Das Vorgehen lehnt sich stark an die Behandlung der Mukoviszidose an, da dort die Bronchiektasen meist die führende Pathologie sind.

Hauptsäule hierbei ist die mechanisch-physikalische Reinigung mit regelmäßigen Inhalationen (mukolytisch, antiobstruktiv) unter Einsatz von Atemhilfsmitteln (z.B. PEP-Ventil, VRP1-Flutter, RC Cornet), Vibrationstherapie und Lippenbremse. Auch körperliche Aktivität führt zum Abhusten und Reinigung der Atemwege.

Bei chronischer Keimbesiedlung und rezidivierenden schweren Infekten kann analog zur Mukoviszidose-therapie der Einsatz inhalativer Antibiotika diskutiert werden, jedoch liegen hierfür abschließend keine datengestützten Empfehlungen vor.

Medikamentöse Systemtherapien unterstützen diese Therapien: neben notwendigen Antibiotikagaben können die Einnahme von Mukolytika (z. B. Acetylcystein) und antiobstruktive Therapien helfen.

Bei fortgeschrittener Erkrankungssituation mit Sekundärkomplikationen wie chronischer respiratorischer Insuffizienz oder pulmonaler Hypertonie kann eine Lungentransplantation als letzte Therapieoption evaluiert werden.



■ **Abb. 2.8a,b** Eine 25-jährige Patientin mit postinfektiösen Bronchiektasen und Z. n. Mittellappenresektion. **a** Thoraxröntgenaufnahme mit typischen Veränderungen im linken Unterfeld (Maximum parakardial, Pfeil). **b** Korrespondierender CT-Befund. (Aus Kurzidim et al. 2014)

2.11 Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF)

Die Mukoviszidose gehört zu der Gruppe der seltenen Lungenerkrankungen, es gibt in Deutschland etwa 8000 Betroffene. Als angeborene, genetisch vererbte (Abb. 2.9) Stoffwechselerkrankung führt die Mukoviszidose über defekte Chloridkanäle (CFTR) der **exokrinen** (produzierenden) Drüsen zu schweren Schäden verschiedener Organe – primär meist der Lunge. Es sind >2000 Mutationen des CFTR-Gens bekannt, die häufigste in Europa ist F508del (85%). 2016 wurde in Deutschland die Testung auf Mukoviszidose bei Neugeborenen in das Screeningprogramm aufgenommen, um frühe Diagnose und Therapiebeginn zu ermöglichen.

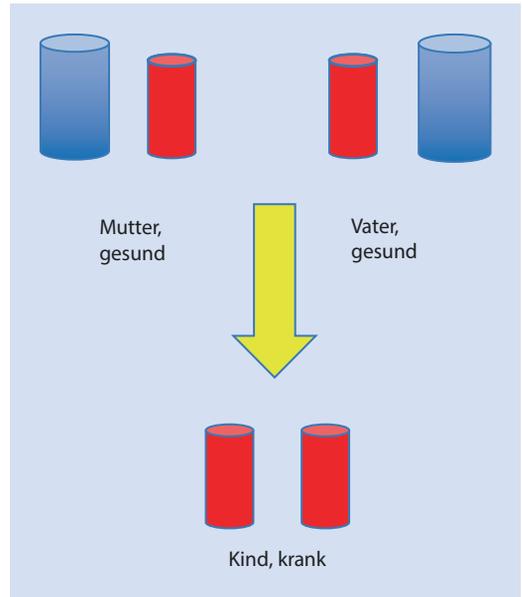
■ Pathologie

Der dysfunktionale Elektrolyttransport führt zu einem Eintrocknen und einer Eindickung des Bronchialsekrets auf der Oberfläche der Bronchien. Das empfindliche Flimmerepithel bricht ab, die Reinigung der Bronchien fällt aus. Es nisten sich dauerhaft Bakterien wie **Pseudomonas aeruginosa** oder sogenannte Problemkeime (multiresistente gramnegative Bakterien – MRGN, Methicillin-resistente Staphylococcus aureus – MRSA) oder opportunistische Erreger wie nichttuberkulöse Mykobakterien und Pilze ein, die ihrerseits schwere, chronische Entzündungen verursachen. Diese permanenten Reizungen schädigen die Bronchien und das Lungengewebe irreversibel. Es entstehen ausgedehnte Bronchiektasen und Fibrosierungen im Lungengewebe.

■ Symptome

Die Betroffenen leiden unter Husten, reichlich zähem Auswurf, Luftnot und ständigen Lungenentzündungen. Auch treten häufig Hämoptysen auf. Chronische bakterielle Besiedlungen der Nasennebenhöhlen mit rezidivierenden Entzündungen unterhalten zusätzlich die Infektionsrate der Lunge („post nasal drip“).

Hinzu kommen die Probleme anderer exokriner Organsysteme: Neben einer sehr häufigen Insuffizienz des Pankreas treten Leberfibrosen, Erkrankungen der Gallenblase, Diabetes mellitus, Unfruchtbarkeit und auch Darmverschlüsse auf. Die eingeschränkte Nahrungsaufnahme über den Darm führt zu Untergewicht und Mangel an fettlöslichen



■ **Abb. 2.9** Autosomal-rezessiver Erbgang bei Mukoviszidose. Rot: krankes CFTR-Gen, blau: gesundes CFTR-Gen

Vitaminen (A, D, E, K), Immobilität und Vitamin-D-Mangel begünstigen wiederum eine Osteoporose.

■ Diagnose

Die Diagnose der Erkrankung erfolgt primär über einen Schweißtest, es wird der Chloridgehalt im Schweiß gemessen. Hierzu wird nach lokaler Stimulation glatter Haut (meist Unterarm oder Oberschenkel) mit Pilocarpin über 30 min der produzierte Schweiß in einem kleinen Auffangbehälter gesammelt. Anschließend wird ausgewertet, ein Chloridgehalt ≥ 60 mmol/l ist beweisend für die Diagnose Mukoviszidose.

Bei grenzwertigen Ergebnissen im Schweißtest kann eine Potenzialmessung (Messung der Natrium/Chloriddurchlässigkeit durch elektrochemische Gefälle im Gewebe) von Nasen- oder Rektumschleimhaut ergänzt werden; dieser Test wird jedoch nur an einzelnen Zentren angeboten.

Sind diese Untersuchungen auffällig, wird über eine genetische Analyse der genaue Gendefekt ermittelt.

Bemerkenswert dabei ist, dass es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Mutation und **Phänotyp** (Ausprägung der Erkrankung) gibt – zwei Menschen mit der gleichen Mutation können völlig

verschiedene Krankheitsverläufe zeigen. Es müssen weitere Faktoren vorhanden sein, die wir noch nicht kennen.

■ Therapie

Es gibt bisher keine kausale, also ursachenbehebende Therapie. CF bleibt noch unheilbar. Neue Therapieansätze mit Medikamenten wie Ivacaftor nehmen direkten Einfluss auf die CFTR-Funktion in der Zelle und reparieren diesen vorübergehend, zum Teil mit sehr gutem Erfolg. Der Einsatz von Ivacaftor ist jedoch auf eine kleine Patientengruppe beschränkt, da die Wirkung nur für eine seltene Mutation spezifisch ist. Weitere CFTR modulierende Medikamente werden erforscht und sicher in Zukunft auch für andere Mutationen folgen.

Die Standardtherapie der CF umfasst eine optimale Bronchialtoilette, Infektvermeidung und -behandlung. Je nach Manifestation anderer Organe werden weitere Therapien ergänzt. Nicht unwesentlich ist auch eine unterstützende psychologische Betreuung unter dieser einschränkenden, chronisch fortschreitenden Erkrankung. Als letzte Therapieoption ist die Lungentransplantation zu nennen.

- Sekretolyse mit NaCl 0,9–6%, Mannitol, Pulmozyme
- Broncholyse mittels kurz- und langwirksamen Bronchodilatoren (Salbutamol, Ipratropium, Tiotropium etc.)
- Inhalative Antibiotika bei chronischer Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* (Tobramycin, Colistin, Aztreonam, Levofloxacin)
- Orale und i.v. Antibiotika nach Antibiotogramm (Sputum) akuttherapeutisch und prophylaktisch
- Pankreasenzyme zu den Mahlzeiten, Ernährungsberatung, ggf. hochkalorische Kost ergänzend, Vitaminsubstitution
- Ggf. Diabetes-, Leber-, Osteoporosetherapie
- Krankengymnastik, Atemtherapie (täglich!)
- Soziale Beratung, psychologische Begleitung

Die Betreuung von CF-Patienten ist insbesondere durch die schwierige chronische Keimsituation geprägt. Oft sind Isolationen notwendig, die Hygienestandards sind streng (z. B. tägliches Reinigen/Austauschen des Inhalators) und interdisziplinäre Zusammenarbeit ist gefordert. Auch ist z. B. die Wahl des Inhalators wesentlich, da viele der (sehr teuren!)

inhalativen Medikamente besondere Anforderungen stellen (z. B. Tröpfchengröße des Verneblers).

Vieles wissen die langjährig „erfahrenen“ Patienten selbst, sodass Zusammenarbeit und ein offener Austausch hilfreich sind.

2.12 Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)

Die ABPA ist eine seltene allergische Erkrankung auf Schimmelpilze, insbesondere auf ***Aspergillus fumigatus***. Sie betrifft fast ausschließlich Patienten mit Asthma bronchiale oder Mukoviszidose.

Nach der inhalativ erworbenen Besiedlung mit Aspergillen kommt es zu einer komplexen Immunreaktion mit chronischen Beschwerden, unabhängig von einer Infektion.

Klinisch leiden die Patienten unter Husten und besonders zähem Auswurf, der Allgemeinzustand verschlechtert sich. In der Lungenfunktion nimmt die Obstruktion der Atemwege zu. Radiologisch spiegelt sich dies wider in sichtbaren Verschlüssen der Bronchien durch Schleim, Atelektasen und der Entstehung von Bronchiektasen (bronchialen Aussackungen).

Oft ist die Unterscheidung zu einer Infektexazerbation nur schwer zu treffen; bei Therapieversagen unter antibiotischer Therapie und rasch wiederkehrenden Beschwerden sollte an ABPA gedacht werden und entsprechende Diagnostik erfolgen.

■ Diagnostik

- Labor: Gesamt-IgE, spezifisches (gegen *Aspergillus*) IgE und IgG, Eosinophilie
- Sputum: Sputum braun-krümelig, zäh, Nachweis von Aspergillen, Eosinophilie
- Hauttest: positive Reaktion intrakutan auf *Aspergillus*
- Radiologisch: zentrale Bronchiektasen

■ Therapie

Die Therapie umfasst zunächst die Gabe eines systemischen Corticoids (Prednisolon) über insgesamt 3–6 Monate. Zusätzlich oder stattdessen kann ein Antimykotikum (Itraconazol) bei schweren Beschwerden diskutiert werden. Wie auch in der Behandlung der Mukoviszidose ist eine optimale Bronchialtoilette anzustreben.

2.13 Lungenarterienembolie

Die Lungenarterienembolie (LAE) ist eine Störung der Lungenperfusion. Dabei kommt es zu einem Verschluss eines oder mehrerer pulmonalerieller Gefäße durch Blutgerinnsel, dem poststenotischen Gebiet fehlt die Perfusion zum Austausch der Blutgase. Je zentraler der Verschluss, desto schwerer sind die Ausfälle der Durchblutung.

Die klinischen Beschwerden variieren erheblich – kleinere periphere Segmentembolien können völlig unbemerkt verlaufen, größere Embolien können einen akuten Schockzustand bis hin zum Tode bewirken. Meist äußern Betroffene sehr unspezifische Beschwerden: Dyspnoe, thorakale Schmerzen oder Druckgefühl. Diese Beschwerden passen zu einer Vielzahl anderer Erkrankungen, die diagnostische Unterscheidung erfordert spezielle Untersuchungen. Daher verlaufen LAE leider häufig unerkannt, der Arzt muss schlicht „daran denken“.

Zur Risikostratifizierung eignen sich Punktesysteme wie z. B. der Wells-Score (■ Tab. 2.15).

Ist die Lungenarterienembolie erkannt, muss eine Schweregradeinteilung (hohes-mittleres-niedriges Risiko) erfolgen, um das geeignete Monitoring (und Therapieregime) festzulegen.

- Blutdruck stabil?
- Schock/Reanimation?
- Druck der Pulmonalarterie erhöht/
Pumpfunktion eingeschränkt?
(Echokardiografie)

Trifft einer dieser Faktoren zu, ist eine intensivmedizinische Überwachung notwendig.

■ Ursachen/Risikofaktoren

Eine LAE kann akut oder chronisch rezidivierend auftreten. Meist schwemmen periphere venöse Thromboembolien (z. B. aus den tiefen Unterschenkelvenen, tiefe Beinvenenthrombose – TVT) über das Herz in die Lunge ein, es können jedoch auch Thromben primär in den Lungengefäßen entstehen. Tritt die LAE erstmalig auf, muss Ursachenforschung betrieben werden, um den Auslöser zu behandeln und auch das Risiko eines Rezidivs abzuschätzen. Es gibt zahlreiche Risikofaktoren, welche die Entstehung einer LAE begünstigen (► Übersicht).

■ Tab. 2.15 Klinische Wahrscheinlichkeit einer LAE nach Wells

Klinische Zeichen	Score
Klinische Zeichen der TVT	3,0
Andere Diagnosen unwahrscheinlich	3,0
Herzfrequenz >100/min	1,5
Immobilisation >3 Tage oder OP in den letzten 4 Wochen	1,5
Z. n. TVT oder LAE	1,5
Bluthusten	1,0
Tumorerkrankung aktiv oder letzte 6 Monate Therapie	1,0
<2 Punkte: geringe Wahrscheinlichkeit 2–6 Punkte: mittlere Wahrscheinlichkeit >6 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit	

LAE Lungenarterienembolie, TVT tiefe Beinvenenthrombose.

Risikofaktoren venöser Thromboembolien/LAE

- Postoperative/Intensivmedizinische Immobilisation
- Immobilisation anderer Ursache
 - Beinfraktur
 - Paresen
 - Schwindel, schlechter Allgemeinzustand u. a.
- Maligne Erkrankungen
 - Paraneoplastisch
 - Mechanische Gefäßkompression
- Angeborene Thrombophilien
 - Protein-C/S-Mangel
 - Faktor-V-Leiden, APC-Resistenz
 - Hyperhomocysteinämie, Antithrombin(AT)-III-Defizienz u. a.
- Gynäkologie
 - Schwangerschaft, postpartal
- Kardiorespiratorisch
 - COPD, Emphysem
 - Schwere pulmonale Infekte
 - Herzrhythmusstörungen
 - Akuter Myokardinfarkt u. a.

- Andere
 - Dehydratation
 - Z. n. Thrombose oder LAE
 - Nephrotisches Syndrom u. a.

■ Diagnostik

Körperliche Untersuchung Eindeutige körperliche Symptome gibt es nicht, was die rechtzeitige Erkennung oft behindert. Es können jedoch in der körperlichen Untersuchung auffallen: Tachypnoe, sehr flaches Atmen, Unruhe, Schwitzen, Tachykardie. Auskultatorisch ist der Befund meist unauffällig, im Bereich der Perfusionsstörungen können feuchte Rasselgeräusche entstehen. Sehr wichtig ist das Abtasten der Unterschenkel – in etwa 10% der Fälle lassen sich Zeichen einer TVT nachweisen (einseitige Schwellung des Beines, druckschmerzhaft).

Labordiagnostik Oft zeigen sich unspezifische Veränderungen wie ein Anstieg der Entzündungswerte (CRP, Leukozyten, Fibrinogen) der kardialen Biomarker („pro B-Type natriuretic peptide“ – pBNP, Troponin I/T) oder der Leberwerte (Laktatdehydrogenase – LDH, Glutamat-Pyruvat-Transaminase – GPT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase – GOT, γ -Glutamyltransferase – GGT). Besonderes Augenmerk ist auf das **D-Dimer** zu richten. Als Spaltprodukt des Fibrins, welches im Rahmen gesteigerter Fibrinolyse (z. B. thromboembolische Ereignisse) auftritt, ist das D-Dimer ein sehr sensitives diagnostisches Verfahren. Problematisch: Erhöhte Werte treten auch sehr häufig im Rahmen anderer Erkrankungen (akute Entzündungen, Tumorerkrankungen, autoimmune Erkrankungen etc.) auf. Somit ist ein erhöhtes D-Dimer niemals beweisend für eine Thromboembolie! Ein negatives D-Dimer spricht jedoch gegen ein akutes Ereignis. Die Bewertung eines D-Dimers ist immer im Gesamtkontext zu sehen.

Apparative Verfahren Ein EKG kann Anzeichen einer rechtskardialen Belastung zeigen, zur Verifizierung sollte immer eine Echokardiografie ergänzt werden. Die BGA gibt Auskunft zur respiratorischen Situation. Im Röntgen-Thorax können Infiltrate, neue Atelektasen oder ein Zwerchfellhochstand

Hinweise auf eine LAE liefern, ebenso eine Sonografie der Pleura und Lunge.

Wegweisend in der Diagnostik ist die Durchführung einer Computertomografie (CT) des Thorax mit Angiografie, also Kontrastmittelgabe. Hiermit können Embolien mit hoher Sensitivität sichtbar gemacht werden. Alternativ können Lungenperfusionsszintigrafie oder Magnetresonanztomografie (MRT) zum Einsatz kommen.

Ergänzt wird eine Venenduplexsonografie der Beine zum Ausschluss/Nachweis tiefer Beinvenenthrombosen durchgeführt.

■ Therapie

Neben allgemeinen Maßnahmen gibt es zwei Therapieansätze: alleinige Antikoagulation oder Rekanalisation und anschließende Antikoagulation. Rekanalisationsverfahren (medikamentös durch Urokinase/Alteplase oder mechanisch) sind aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils den hämodynamisch instabilen Patienten (z. B. reanimationspflichtig) vorbehalten. Dagegen erhalten stabile Betroffene eine Antikoagulation durch unfractioniertes/niedermolekulares Heparin oder mit einer oralen Therapie.

Die Dauer der antikoagulatorischen Therapie richtet sich nach den Risikofaktoren (3 Monate bis lebenslang).

2.14 Pulmonale Hypertonie

Der Lungenkreislauf ist im Gegensatz zum Körperkreislauf ein Niedrigdrucksystem, jedoch mit hoher **Compliance**, also Anpassungsfähigkeit der Gefäße. Dadurch kann sich der Körper flexibel an wechselnde Blutflüsse anpassen, die bei Anstrengung regelmäßig entstehen.

Im Rahmen der pulmonalen Hypertonie (PH) ist ein dauerhafter Anstieg des Drucks im Lungenkreislauf entstanden. Dadurch kommt es zu Schädigungen der Lungengefäße und schließlich zu einem irreversiblen Gefäßumbau, der die Durchblutung der Lunge – und somit die Sauerstoffaufnahme – erheblich einschränkt und bis zu einem Lungenversagen führen kann.

Eine PH wird diagnostiziert am erhöhten mittleren Druck (mPAP >25 mmHg) der Pulmonalarterie, gemessen im Rechtsherzkatheter. Eine **transthorakale Echokardiografie** (Herzschall) kann abschätzend den Pulmonaldruck zeigen und liefert zudem

Informationen über die übrigen Parameter des Herzens: allgemeine Pumpfunktion, Herzklappen etc.

Die Entstehung der PH ist vielschichtig und geprägt von genetischen und molekularbiologischen

Faktoren, auch Umweltfaktoren, Vorerkrankungen und toxischen oder medikamentösen Einflüssen.

Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist bis heute nicht geklärt.

■ Tab. 2.16 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie. (Aus Kwapiszewska et al. 2015)

1	Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)
1.1	Idiopathische PAH
1.2	Hereditäre PAH
1.2.1	BMPR2-Mutationen
1.2.2	ALK-1-, ENG-, SMAD9-, CAV1-, KCNK3-Mutationen
1.2.3	Unbekannte Mutationen
1.3	Durch Medikamente oder Toxine verursacht
1.4	Assoziiert mit:
1.4.1	Bindegewebserkrankungen
1.4.2	HIV-Infektion
1.4.3	Portaler Hypertension
1.4.4	Angeborenen Herzfehlern
1.4.5	Schistosomiasis
1'	Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
1''	Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
2	Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung
2.1	Systolische Dysfunktion
2.2	Diastolische Dysfunktion
2.3	Valvuläre Erkrankungen
2.4	Kongenitale oder erworbene Herzvitien mit Links-rechts-Shunt
3	Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
3.1	Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
3.2	Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3	Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster
3.4	Schlafbezogene Atemstörungen
3.5	Alveoläre Hypoventilationssyndrome
3.6	Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
3.7	Fehlentwicklungen
4	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5	Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus
5.1	Hämatologische Erkrankungen: chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2	Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zellhistiozytose, Lymphangioliomyomatose
5.3	Metabolische Störungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
5.4	Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen, segmentale PH

Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie leiden vor allem an Luftnot, anfänglich bei Belastungen wie Treppensteigen oder Steigungen, im Verlauf dann bei kleinsten Belastungen wie Zähneputzen oder schon in Ruhe. Hinzu kommen Druckgefühl in der Brust, Kopfschmerzen, Schwindel, Synkopen und die vielfältigen Symptome ihrer Grunderkrankung.

Unterteilt wird die PH in 5 Klassen (■ Tab. 2.16). In der Klasse 1 sind diejenigen Erkrankungen zusammengefasst, die primär an den Gefäßen entstehen und als pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) bezeichnet werden, in den Klassen 2–5 entsteht die PH infolge einer anderen Erkrankung.

Beispiel: durch die COPD mit ständigen Entzündungen der Bronchien und des Lungengewebes werden auch die Lungengefäße sekundär geschädigt.

Diese Klasseneinteilung ist wichtig, weil sich hiernach die Therapien richten. An erster Stelle gilt es immer, Grund- oder Begleitkrankheiten (z. B. COPD) gut zu behandeln. Auch unterstützende Maßnahmen wie eine Sauerstofftherapie, überwacht körperliches Training oder diuretische Therapien (z. B. Furosemid) kommen hinzu.

Darüber hinaus gibt es spezifische Medikamente (■ Tab. 2.17), die bei Klasse-1-PAH je nach Schweregrad eingesetzt werden. Sie hemmen den Gefäßumbau.

Auch chirurgische Verfahren kommen zum Einsatz: die **pulmonale Enderarteriektomie** bei chronischen Lungenembolien entfernt thrombotisches Material und stellt das Lumen der Pulmonalarterien

wieder her. Eine Lungentransplantation ist das Mittel der letzten Wahl bei schwerem Verlauf trotz Ausschöpfung aller Therapiemöglichkeiten.

2.15 Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakterien

Die Tuberkulose (früher: Schwindsucht) wird meist durch **Mycobacterium tuberculosis** (grampositive, säurefeste Stäbchen) verursacht. Es existieren zudem weitere Mykobakterien, die keine Tuberkulose verursachen (nichttuberkulöse Mykobakterien, NTM, ► Abschn. 2.15.2).

2.15.1 Tuberkulose (Tbc)

Weltweit ist die Tbc stark verbreitet, vor allem arme Länder zeigen eine sehr hohe Inzidenz. In Deutschland nimmt die Anzahl der Neuerkrankten seit Jahrzehnten kontinuierlich ab.

Infektiös sind nur Menschen mit einer **offenen** Tuberkulose, d. h., es sind Erreger im Sputum nachweisbar. Potenzielle Ansteckungsgefahr besteht zudem bei engem Kontakt mit Erregerquellen, z. B. bei operativen Eingriffen.

Eine **geschlossene** Tuberkulose bedeutet hingegen, dass die Erkrankung im Lungengewebe isoliert ist, es besteht kein Übertritt der Erreger an das Bronchialsystem und somit keine Weitertragung nach außen.

■ Verlauf

Eine Tuberkulose verläuft über mehrere Stadien.

Ansteckung Eine Übertragung erfolgt per Tröpfcheninfektion, dabei ist eine enge Exposition über mehrere Stunden in geschlossenen Räumen notwendig. Eine Ansteckung im Freien ist sehr selten. Sind Erreger mikroskopisch nachweisbar, ist eine Ansteckung nach 8 h in einem geschlossenen Raum wahrscheinlich. Bei erst kulturell nachgewiesenen Erregern (niedrigere Keimanzahl) beträgt der Zeitraum etwa 40 h.

Primärstadium Die Mykobakterien durchwandern das Bronchialsystem und verursachen eine

■ Tab. 2.17 Medikamentöse Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie (Gruppe 1)

Initiale Therapie der PAH

WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
Ambrisentan Bosentan Macitentan Riociguat Sildenafil Tadalafil	Zusätzlich: Iloprost inhalativ Epoprostenol i.v. Treprostinil s.c. oder inhalativ	Epoprostenol i.v. Alternativ: alle genannten

WHO-FC: World Health Organization functional assessment classification I–IV

Immunreaktion, bevorzugt in den Oberlappen. Meist wird dieses Stadium nicht einmal bemerkt, denn es verläuft milde und unspezifisch. In der Regel ist die Erkrankung an dieser Stelle selbstlimitierend, es kommt zur Ausheilung oder zu klinischer Latenz (Infektion ohne Symptome). Eine latente Tbc kann jederzeit in eine manifeste Erkrankung übergehen, was im Rahmen immunsupprimierender Erkrankungen oder Therapien sehr wichtig zu berücksichtigen ist.

Frühgeneralisation Manifestiert sich die Erkrankung, breiten sich Mykobakterien nun bronchogen, lymphogen oder hämatogen aus und infiltrieren andere Gewebe.

Postprimäre Tuberkulose Etwa 5% der Infizierten entwickeln eine chronische Erkrankung, der Rest heilt vollständig aus oder verbleibt als latente Tuberkulose.

Es können sich mehrere pulmonale Herde entwickeln oder auch eine Streuung in weitere Organe (inkl. Haut, Knochen, Gehirn) erfolgen. Eine Verbreitung in alle Organe ist eine Miliartuberkulose.

■ Diagnostik

In der Anamnese sind besonders Fragen zu Herkunft, Reiseverhalten und Familie sinnvoll. Auch äußere Umstände und Erkrankungen wie Alkoholismus, Obdachlosigkeit und besonders HIV („human immunodeficiency virus“) sind als Risikofaktoren einer Tbc zu erfassen. Körperliche Symptome sind meist unspezifisch: neben Husten oder Thoraxschmerzen sind vor allem B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust) häufig.

Die körperliche Untersuchung ist meist unauffällig, jedoch sind mitunter vergrößerte Lymphknoten (zervikal, axillär, supraklavikulär) vorhanden.

Laborchemisch findet man moderate Entzündungszeichen.

IGRA und THT Ein **Interferon-Gamma-Release-Assay** IGRA (Bluttest: QUANTIFERON, TSPOT) ist ein zuverlässiger Test zum Nachweis eines Kontakts mit Tbc, er wird per Bluttest bestimmt.

Die Durchführung eines Tuberkulin-Hauttests (THT, Mendel-Mantoux) ist ebenfalls möglich, jedoch kann dieser Test falsch positiv ausfallen, z. B.

nach Impfung oder bei Infektion mit nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) oder auch falsch negativ bei Immunsupprimierten.

Bildgebung Immer sollte ein Röntgen des Thorax erfolgen, hier können vor allem Infiltrate, Kavernen oder Verkalkungen nachgewiesen werden. Ergänzt werden Computertomografie oder Kernspintomografie.

Erregernachweis Der Beweis einer Tuberkulose gelingt nur durch Erregernachweis. Hierfür kann Sputum (mindestens 3 Proben an 3 verschiedenen Tagen einsammeln), bronchoskopisch gewonnenes Sekret oder auch Punktionsmaterial verwendet werden. Wichtig: Probenmaterial muss sofort weitergeleitet werden!

Bei Kindern oder erschwerter Sputumabgabe kann auch Magensaft akquiriert werden, nach dem Schlucken von Sputum finden sich die Erreger auch im Magen. Diese Methode ist jedoch unzuverlässiger.

Es werden immer alle Proben **mikroskopisch** (sofortige Darstellung von säurefesten Stäbchen, SFS) und **kulturell** (nach 6–8 Wochen Bebrütung) beurteilt. Der mikroskopisch positive Nachweis von SFS ist nicht beweisend für eine Tbc, da auch eine Besiedlung mit NTM vorliegen kann. Eine Unterscheidung erfolgt kulturell. Da dies lange dauert, kann zusätzlich ein schnellerer Nukleinsäureamplifikations-Test (NAT) oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ergänzt werden.

■ Therapie

Je nach Risikoprofil für resistente Mykobakterien wird die Therapie festgelegt. Eine ausführliche Aufklärung des Patienten und der Angehörigen ist notwendig zum Verständnis der Erkrankung, der notwendigen Therapieadhärenz und Einhaltung der Hygienemaßnahmen. Im Falle einer offenen Tuberkulose sind gesundheitlich gefährdete Personen aus dem Umfeld (Kinder, Immunsupprimierte, chronisch Kranke) prophylaktisch bzw. präventiv mit Isoniazid zu behandeln.

Die Standardtherapie dauert 6 Monate. Sie beginnt mit einer 4-fach-Therapie (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol) über 2 Monate und wird weitere 4 Monate mit Isoniazid und Rifampicin alleine fortgeführt. Eine sorgfältige Überwachung

des Therapieerfolgs (Sputumabgabe, Röntgen-Thorax) sowie der Nebenwirkungen (Laborkontrollen des Blutbildes, Leber, Niere, regelmäßige Untersuchungen durch einen Augenarzt) sind zwingend.

Im Falle resistenter Erreger verlängert und erweitert sich das Therapiespektrum.

■ Hygienemaßnahmen

Personen, die infektiös sind (offene Tbc), werden meist stationär behandelt. Sie müssen isoliert werden, bis unter erfolgreicher Therapie aufeinanderfolgend dreimal keine Erreger im Sputum nachweisbar sind. Bei Verlassen des Zimmers muss eine chirurgische Nasen-Mund-Maske getragen werden; Personen, die das Zimmer betreten, tragen eine FFP-2-Maske. Bei potenziellem Kontakt mit infektiösem Material (Wunden, Urin) müssen natürlich Schutzmittel, Handschuhe etc. ergänzt werden.

Personen, die nicht infektiös sind, werden nicht isoliert.

2.15.2 Nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM)

NTM sind ebenfalls säurefeste Stäbchen, die ubiquitär in der Umwelt vorkommen. Meist erfolgt die Ansteckung aus der Umwelt (Wasser, Erde, Staub); ob eine Übertragung von Mensch zu Mensch möglich ist, ist noch immer nicht vollständig geklärt. Bislang sind >150 NTM-Spezies bekannt. Typische und häufige Erreger sind: *M. avium*, *gordoniae*, *abscessus* und *xenopi*.

Das Vorkommen von NTM-Infektionen hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen – nicht zuletzt, weil auch mehr Augenmerk darauf gerichtet wird. Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen wie Mukoviszidose oder COPD zeigen den größten Zuwachs.

Der Diagnoseweg einer NTM entspricht dem einer Tuberkulose, es gilt vor allem der Erregernachweis.

Die Therapie ist zum Teil noch komplexer als die einer Tuberkulose: NTM weisen eine hohe Resistenzrate auf, die Therapiedauer beträgt meist mindestens 12 Monate und ist mit hohem Nebenwirkungsprofil behaftet.

Oftmals müssen Medikamente i.v. über diesen Zeitraum verabreicht werden, was einen hohen

logistischen Aufwand bedeutet und für die Patienten enorm einschränkend ist. Aus diesen Gründen ist nicht jede Besiedlung mit einem NTM auch zu therapieren, sondern sorgfältig unter Berücksichtigung von Erkrankung, Risiken und zu erwartendem Therapieziel abzuwägen.

2.16 Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine sehr facettenreiche **granulomatöse** (knötchenbildende) Erkrankung des Bindegewebes, die praktisch jedes Organ im Körper befallen kann. In >90% liegt eine Lungenbeteiligung vor, sodass die Sarkoidose meist pneumologisch behandelt wird. Die genaue Ursache und Entstehungsweise der Erkrankung sind noch unklar.

Eine Stadieneinteilung der Erkrankung erfolgt nach radiologischer Organverteilung des Befalls (Tab. 2.18), analog hierzu treten **Spontanremissionen** (Ausheilung ohne Therapie) auf.

■ Symptome

Durch die Vielfältigkeit der Erkrankung kann praktisch jedes Symptom auftreten.

Oft tritt ein thorakales Druckgefühl und Husten auf, die Patienten leiden unter Allgemeinsymptomen

■ Tab. 2.18 Radiologische Einteilung der Sarkoidose

Stadium nach thorakalem Röntgenbefund		Häufigkeit (%)	Spontanremission (%)
0	Normalbefund, extrathorakal	5–10	
I	Bihiläre Lymphadenopathie	40	79–90
II	Bihiläre Lymphadenopathie mit Lungeninfiltraten	25	40–70
III	Nur Lungeninfiltrate	15	10–20
IV	Fibrose	5–10	0

Lymphadenopathie: Vergrößerung der Lymphknoten.

wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Fast immer sind die thorakalen Lymphknoten betroffen, meist sind diese bilhär vergrößert, bei der hochakuten Form, dem Löfgren-Syndrom, treten neben Fieber und geschwollenen Lymphknoten auch Gelenkschmerzen und Hautveränderungen (Erythema nodosum) auf – die spontane Ausheilungsrate dieser Form ist besonders hoch.

Weitere mögliche Manifestationen sind Augenbeschwerden (Uveitis), Schwellung der Speicheldrüsen, Knochenschmerzen, zentralnervöse Beschwerden (Neurosarkoidose), Hautbefall (Lupus pernio), Anstieg der Leberwerte und kardiale Beteiligungen (Herzrhythmusstörungen, EKG-Veränderungen).

Eine chronische pulmonale Sarkoidose führt zu einer Lungenfibrose.

■ Diagnostik

Eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax liefert die diagnostische Grundlage und ermöglicht eine Stadieneinteilung. Ein CT des Thorax wird zur genaueren Differenzierung ergänzt, hier werden oft Parenchymveränderungen sichtbar, die im Röntgen-Thorax verborgen blieben. In der anschließenden Bronchoskopie kann über die Auswertung von Bronchialflüssigkeit (bronchoalveoläre Lavage, BAL) die Diagnose eingegrenzt bzw. andere Erkrankungen ausgegrenzt werden. Bei unklarem Befund kann eine Biopsie aus Lymphknoten oder Lungengewebe ergänzt werden.

Laborchemisch wird eine Basisdiagnostik zur Orientierung möglicher Manifestationen durchgeführt. Zudem gibt es Marker (Angiotensin-Converting-Enzym – ACE, löslicher Interleukin-2-Rezeptor – sIL-2R), die jedoch zur Diagnose nur beitragend, jedoch nicht beweisend sind.

Je nach Organbefall werden weitere Untersuchungen veranlasst: augenärztliche Vorstellung, Sonografie der Leber, MRT des Kopfes. Immer ergänzt werden sollten eine Echokardiografie und ein EKG, um eine kardiale Beteiligung auszuschließen. Bei Verdacht eines Herzbefalls wird ein Kardio-MRT durchgeführt (Costabel et al. 2014).

■ Therapie

Asymptomatische Verläufe oder auch das akute Löfgren-Syndrom benötigen in der Regel keine Therapie. Bei jeglicher extrathorakalen Manifestationsform

oder lungenfunktionellen Einschränkung ist eine Therapie dringend indiziert.

Die Standardtherapie ist eine orale Corticoidgabe (Prednisolon) für insgesamt 6–12 Monate. Im Falle eines Rückfalls oder einer Corticoidunverträglichkeit können andere immunsuppressiv wirksame Medikamente wie Azathioprin, Methotrexat oder Hydrochloroquin kombiniert oder ersetzt werden.

Nach Abschluss der Therapie sollen Patienten über mindestens 3 Jahre regelmäßig untersucht werden, um ein **Rezidiv** (Rückfall) frühzeitig zu erkennen.

2.17 Exogen allergische Alveolitis

Die exogen allergische Alveolitis (EAA) umfasst eine Gruppe an seltenen Lungenerkrankungen, denen eine Entzündung der terminalen Bronchiolen und Alveolaren zugrunde liegt. Sie werden verursacht durch eine allergisch getriggerte, verzögert ablaufende Immunreaktion nach Exposition gegenüber unterschiedlichen **Allergenen** (Auslöser). Symptome entstehen erst einige Stunden nach der Exposition (im Gegensatz zu allergischen Sofortreaktionen, z. B. bei Asthma bronchiale), sodass eine kausale Zuordnung oft erschwert wird.

In der folgenden Entzündungsreaktion wandern Lymphozyten ins Gewebe, es bilden sich kleine **Granulome** (Knötchen) im Lungenparenchym. Bei wiederholter Exposition gegenüber dem Allergen chronifiziert die Entzündungsreaktion, bei manchen Patienten mit der Entwicklung von Lungenfibrose und Emphysem.

Es sind >300 mögliche Allergene (Schimmelpilze, Bakterien, Tierproteine, Chemikalien) bekannt.

Häufige Quellen sind: Vogelstaub, Bettfedern, Heu-, Strohstaub, Befeuchterwasser, Schimmel. Die Partikelgröße ist dabei entscheidend (<5 µm), um Zugang in die kleinen Atemwege zu finden. Je nach Auslöser kann eine EAA als Berufskrankheit anerkannt werden (z. B. „Farmerlunge“ bei Landwirten).

■ Symptome

Akutes/subakutes Stadium 3–12 h nach Exposition treten Dyspnoe, trockener Husten, Tachypnoe, grip-pale Symptome (Fieber, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen) auf. Diese bilden sich innerhalb weniger

Stunden bis Tagen unter Allergenkarenz wieder vollständig zurück.

Auskultatorisch: inspiratorisch feinblasige Rasselgeräusche, Knistern.

Chronisches Stadium Nach wiederholter Exposition entstehen schleichend progredient vor allem trockener Husten, Auswurf, Dyspnoe, Zyanose, Hämoptysen.

Bei >50% finden sich Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel. Es entsteht das klinische und radiologische Bild einer Lungenfibrose oder eines fortgeschrittenen Lungenemphysems. Die diagnostische Abgrenzung zu anderen chronisch-fibrosierenden Erkrankungen ist deutlich erschwert.

Auskultatorisch: Knisterrasseln, „silent lung“ bei schwerem Emphysem.

■ Diagnostik

Anamnese Die Erhebung ist umfangreich und gezielt notwendig, vor allem die genauen Angaben zu Beruf und Hobbys sind wesentlich, da die Auslöser oft dort zu finden sind. Auch Wohnsituation, Medikamente und Tierkontakte sind zu erfragen.

Labor Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit) sind oft, aber nicht immer erhöht. Gesamt-IgG und spezifische Antikörper vom IgG-Typ (gezielt nach Auslöser suchen) können nachgewiesen werden. Das Fehlen dieser Werte schließt eine Erkrankung jedoch nicht aus.

Lungenfunktion Es können alle Parameter betroffen sein (Ventilation, Diffusion, Perfusion), je nach Stadium der Erkrankung. Meist zeigt sich zu Beginn der Erkrankung eine restriktive Ventilationsstörung mit Verminderung der Diffusionskapazität. Bei etwa 25% der Erkrankten zeigt sich zusätzlich eine bronchiale Obstruktion. Im Verlauf sehen wir Zeichen der Überblähung. In der BGA ist eine Hypoxämie bei Belastung oder bereits in Ruhe nachzuweisen, bei Chronifizierung der EAA kann ein ventilatorisches Versagen mit Hyperkapnie auftreten.

Radiologie Ein Röntgen des Thorax stellt die Parenchymveränderungen (meist beidseits) dar: Infiltrate, sog. Milchglastrübungen, verdickte Septallinien. In bis zu 30% der akuten Fälle kann das Röntgenbild der

akuten EAA unauffällig sein. Im chronischen Verlauf entwickeln sich retikuläre Zeichnungsvermehrungen und Emphysem. Eine hochauflösende Computertomografie (HRCT) ist sensitiver in der Erfassung von alveolitischen Veränderungen und wird zur Diagnostik ergänzt, vor allem um gegen andere mögliche Differenzialdiagnosen wie einer idiopathischen Lungenfibrose abzugrenzen.

Bronchoskopie Hier steht die Gewinnung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) im Vordergrund. Eine erhöhte Gesamtzellzahl mit Lymphozytose, Mastzellen, Plasmazellen und schaumigen Makrophagen sind charakteristische Veränderungen. Da die Immunreaktion zeitverzögert ist, empfiehlt sich die BAL ≥ 48 h nach Allergenexposition.

Weiterhin können Gewebsbiopsien entnommen werden zur histologischen Aufarbeitung und Abgrenzung gegenüber wichtiger Differenzialdiagnosen (idiopathische Lungenfibrose, Sarkoidose). Gelingt die transbronchiale Sicherung nicht, ist eine offene Lungenbiopsie (VATS) möglich.

Karenz-/Provokationstestung Ist ein Allergen im Visier, kann dessen gezielte Meidung als diagnostisches Werkzeug verwendet werden. Klingt die Beschwerden nach einem Urlaub oder Meidung des Arbeitsplatzes wieder ab, unterstützt dies die Diagnose wesentlich. Umgekehrt: treten die Beschwerden nach einer gezielten Provokation wieder auf, ist eine EAA wahrscheinlich.

Die Erfüllung verschiedener Diagnosekriterien erlaubt die Diagnose einer akuten EAA (► Übersicht, Sennekamp et al. 2007). Die Abgrenzung einer chronischen EAA ist oft schwierig und bedarf weiterer Abwägungen, sodass eine interdisziplinäre Besprechung (ILD-Board) empfohlen ist (Kreuter et al. 2016).

Diagnostische Kriterien einer akut/subakut exogen allergischen Alveolitis

- Diagnosekriterien der akuten/subakuten EAA
 1. Antigenexposition
 2. Expositions- und/oder zeitabhängige Symptome
 3. Spezifische IgG-Antikörper im Serum

4. Sklerophonie (Knisterrasseln)
5. Röntgenologische (oder CT-) Zeichen EAA
6. pO_2 erniedrigt in Ruhe und/oder Belastung oder eingeschränkte Diffusion

→ Diagnose EAA, wenn alle 6 Kriterien erfüllt. Fehlt eines der oberen Kriterien, kann ersetzt werden durch:

1. Lymphozytose in BAL
2. Typische histopathologische Befunde aus Biopsie
3. Positiver Karenztest
4. Positiver Expositions-/Provokationstest

■ Therapie

Der Grundstein der Behandlung ist die Allergenvermeidung, sonst ist eine Symptomkontrolle kaum möglich. Je nach Auslöser müssen Arbeitsplatz oder Wohnung gewechselt, Haustiere (meist Vögel) abgegeben werden. Darüber hinaus können Glucocorticoide systemisch gegeben werden, Antibiotika im akuten Schub verhindern eine Superinfektion. Bei chronischen Verläufen können höherpotente Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid) eingesetzt sowie O_2 appliziert werden.

2.18 Neuromuskuläre und thorakal-restriktive Erkrankungen

Die Gruppe der neuromuskulären (NME) und thorakal-restriktiven (TRE) Erkrankungen umfasst eine Vielzahl an neurologischen, orthopädischen und auch pneumologischen Krankheitsbildern (▣ Tab. 2.19). Dieses Kapitel kann nicht die vielfältigen Erkrankungen vertiefen, hierzu verweisen wir auf weiterführende Fachliteratur. Vielmehr soll an dieser Stelle für die pneumologischen Folgen dieser Erkrankungen sensibilisiert werden, da sie uns im klinischen Alltag häufig begegnen. Ihnen gemeinsam ist die Entstehung zweier pneumologischer Leitsymptome: alveoläre Hypoventilation und Hustenschwäche.

2.18.1 Alveoläre Hypoventilation

Schwere thorakale Restriktionen (z. B. durch Kyphoskoliose, Adipositas) oder auch fortschreitende Insuffizienz der Atemmuskulatur (z. B. bei amyotropher Lateralsklerose) führen durch Überlastung der Atempumpe zu einem Atempumpenversagen. Hieraus resultiert eine respiratorische Insuffizienz mit alveolärer Hypoventilation.

Die Patienten leiden neben Symptomen ihrer Grunderkrankung unter Dyspnoe, Kopfschmerzen,

▣ Tab. 2.19 Neuromuskuläre und thorakal-restriktive Erkrankungen, Beispiele

Neuromuskuläre Erkrankungen	Thorakal-restriktive Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> – Amyotrophe Lateralsklerose – Post-Polio-Syndrom – Muskeldystrophien (Duchenne, Becker-Kiener u. a.) – Myotone Dystrophie (Curschmann-Steinert u. a.) – Spinale Muskelatrophien (SMA I–IV) und kongenitale Myopathien – Myasthenia gravis – Hereditäre sensomotorische Neuropathien (HSMN I–VII) – Hoher Querschnitt (oberhalb C4) – Critical-Illness-Polyneuropathie, sonstige Neuropathien – Isolierte Phrenicusparese (Ausfall des N. vagus) 	<p><i>Pulmonal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Interstitielle Lungenerkrankungen – Pulmonalvenöse Stauung – Z. n. Resektion, postoperative Vernarbung <p><i>Pleural</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pleuraerguss – Malignom (Mesotheliom) – Asbestose <p><i>Thorakal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Kyphoskoliose – Knöchernes Trauma – Zwerchfellhochstand/-parese <p><i>Extrathorakal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Adipositas

Müdigkeit, Ödemen und mangelnder Schlafqualität. Häufig findet sich eine Verschlechterung der Dyspnoe besonders im Liegen, da das Zwerchfell und die übrige Atemhilfsmuskulatur in dieser Position weniger effizient arbeiten können. Erklärungsmodelle hierfür sind: erhöhter abdomineller Druck gegen das Zwerchfell, fehlende thorakale Ausdehnung auf der Liegefläche, Immobilisation der Atemhilfsmuskulatur.

■ Diagnostik

Zur Diagnostik einer respiratorischen Insuffizienz wird neben einer zielgerichteten Anamnese eine umfassende lungenfunktionelle Untersuchung ergänzt.

Die Erkennung einer Hypoventilation gelingt über eine Blutgasanalyse. Bei Unauffälligkeit am Tage (meist im Sitzen durchgeführt!), sollte eine BGA im Liegen bzw. eine nächtliche Kapnografie ergänzt werden. Häufig werden hier zuvor versteckte Pathologien sichtbar. Auch die Spirometrie sollte im Sitzen und im Liegen erfolgen, um den Verlust der Vitalkapazität bzw. FEV1 in Liegeposition zu dokumentieren. Eine vollständige Bodyplethysmografie sollte ergänzt werden, um eine genaue Aussage zu Obstruktion/Restriktion der pulmonalen Funktion treffen zu können. Die Schwäche der Atemmuskulatur kann durch Messung der inspiratorischen Muskelkraft ($P_{0.1}$, $P_{i_{max}}$) quantifiziert werden.

Bildgebende Verfahren werden je nach Erkrankung und Symptomatik ergänzt z. B. zur Erkennung von pulmonalen Infekten, Zwerchfellstand oder pleuralen Veränderungen.

■ Therapie

Der Versuch einer nichtinvasiven Beatmung zur Behandlung der alveolären Hypoventilation ist stets indiziert – je nach Erkrankungsbild als führend palliative, symptomlindernde Maßnahme oder auch mit dem zusätzlichen Ziel einer Lebensverlängerung.

2.18.2 Hustenschwäche

Ein weiterer pneumologischer Symptomkomplex dieser Erkrankungsbilder ist die Hustenschwäche, bzw. ineffizientes Sekretmanagement durch muskuläre Erschöpfung. Hieraus resultieren bronchiale

Infekte bis hin zur Pneumonie – ein häufiger Grund zur Aufnahme in eine pneumologische Einheit. Bei neuromuskulären Erkrankungen können Schluckstörungen und Aspirationen hinzukommen, die ebenfalls zu pulmonalen Infekten führen.

Zur Erkennung und Behandlung einer Hustenschwäche verweisen wir auf ► [Abschn. 3.2.3](#).

2.19 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) umfassen drei große Erkrankungsbilder:

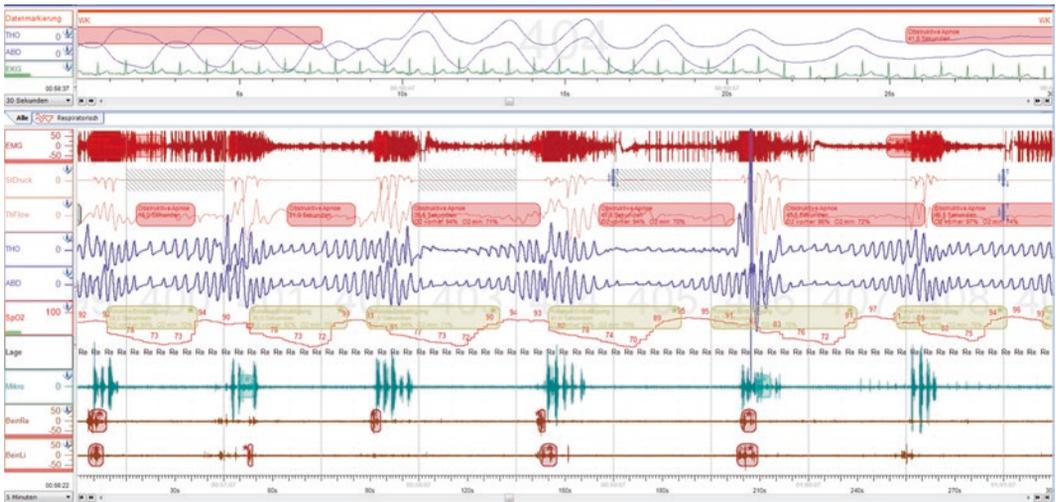
- Obstruktive Schlafapnoe (OSA)
- Zentrale Schlafapnoe (ZSA)
- Hypoventilationssyndrom

Der Verdacht auf eine SBAS entsteht durch anamnestische Angaben (schlechter, nicht erholsamer Schlaf, Tagesmüdigkeit), Fremdanamnese (starkes nächtliches Schnarchen, beobachtete Atempausen) oder im klinischen Setting durch nächtliche Enttäuschungen oder auffälliges Atemmuster. Neben einer umfassenden Anamnese können Fragebögen wie die Epworth Sleepiness Scale (ESS) Tagesschläfrigkeit quantifizieren, eine nächtliche Polygrafie liefert als Screeninginstrument erste Vorinformationen. Zur genauen Diagnostik muss eine Polysomnografie (► [Abschn. 1.2.8](#)) in einem überwachten Schlaflabor ergänzt werden (DGSM 2015).

2.19.1 Obstruktive Schlafapnoe (OSA)

Die OSA ist die häufigste SBAS. Sie entsteht durch Obstruktion der oberen Atemwege, meist im Bereich des Oropharynx, und tritt gehäuft bei Adipositas auf. Durch vermehrte Fetteinlagerungen im Hals und Pharynx entsteht eine mechanische Enge, die im Schlaf durch die Erschlaffung der Muskeln, die den Pharynx sonst aktiv offenhalten, nicht vollständig überwunden werden kann.

Eine zweite mögliche Ursache könnte das Modell des „Fluid-Shifts“ sein: im Liegen verschieben sich Flüssigkeitsvolumina aus der unteren Körperhälfte in die oberen Körperpartien und erzeugen so ein zusätzliches Ödem, u. a. im Halsbereich.



▣ **Abb. 2.10** Polysomnografischer Befund einer schweren obstruktiven Schlafapnoe. Zu beachten: parallel zur Nulllinie des Atemflusses nimmt auch die Amplitude der Bauch- und Thoraxexkursion ab, es sind frustrane Atemanstrengungen erkennbar.

Die obstruktionsbedingte Apnoe (und Hypopnoe) bewirken einen Abfall der Sauerstoffsättigung, es folgt dann ein Arousal, um durch kurzes Erwachen eine aktive Aufhebung der pharyngealen Enge zu erzielen (▣ **Abb. 2.10**).

Neben Übergewicht als Hauptrisikofaktor können auch Schwellungen im Nasen-Rachen-Bereich (Tonsillenhypertrophie), Vergrößerung der Zunge, Kieferfehlstellungen oder Schilddrüsenunterfunktion ursächlich sein. Auch ein abendlicher Alkoholkonsum verstärkt das Auftreten nächtlicher OSA durch muskuläre Erschlaffung.

Die Ausprägung der Erkrankung kann sehr unterschiedlich sein – oft findet man jedoch schwere Fälle (Apnoe-Hypopnoe-Index, AHI >30/h) mit völliger Zerstörung der nächtlichen Schlafarchitektur und schweren nächtlichen Ent-sättigungen. Daraus resultiert neben einer exzessiven Tagesmüdigkeit auch ein kardiovaskulärer Stress mit der Entstehung von arterieller und pulmonaler Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder einem erhöhten Risiko von Schlaganfall. Auch Herzrhythmusstörungen treten gehäuft auf.

Schlechter, nicht erholsamer Schlaf, Nykturie, nächtliche Atemnot oder morgendliche Kopfschmerzen sind typische subjektive Symptome.

Erkennbar werden OSA durch ein Sistieren des Atemflusses unter Erhaltung der Atemanstrengung, sichtbar an Ausschlägen der Brust- und Bauchgurte in der Poly(somno)grafie.

Allgemeine Maßnahmen der Schlafhygiene sind als Basis einer Behandlung sehr wichtig: Alkoholvermeidung am Abend, Optimierung der Zimmertemperatur (Wärme/Kälte fördern Halsschwellungen), Einschlafrituale.

Die Therapieoptionen richten sich nach der Ursache und Ausprägung der Erkrankung. Bei Übergewicht sollte immer eine Gewichtsreduktion angestrebt werden – milde OSA können hierdurch vollständig behandelt werden. Anatomische Besonderheiten können operiert oder mit nächtlichen Unterkiefer-Protrusions-Zahnschienen versorgt werden. Körperlagebezogene Atemstörungen, z. B. OSA in Rückenlage, können durch Vermeidung der schädlichen Lage (Rückenlage-Vermeidungsweste) deutlich reduziert werden.

Effektiv und Standard in der Therapie des OSA ist eine Überdrucktherapie mittels CPAP („continuous positive airway pressure“). Durch das Tragen einer nächtlichen Maskentherapie (Nase oder Nase-Mund) mit Überdruck werden die Atemwege pneumatisch gesichert, d. h., sie werden mechanisch durch den Luftdruck offengehalten. Neben der

Applikation eines kontinuierlichen Drucks (CPAP, z. B. 10 mbar), können die Therapiegeräte den Druck auch nach Bedarf wechseln (Auto-CPAP, z. B. 5–15 mbar). Dieses Verfahren eignet sich häufig, da je nach Schlafstadium oder Körperlage die Obstruktion zu- oder abnehmen kann.

Reicht die pneumatische Schienung nicht aus oder entsteht eine Hyperkapnie, muss auf eine Bilevel-Beatmung (IPAP und EPAP – „inspiratory/expiratory positive airway pressure“) eskaliert werden.

Die Implantation eines Zungengrundschrümmers (UAS = „upper airway stimulation“) ist eine Alternative bei Therapieversagen mit CPAP, jedoch nur bei milder Form der OSA. Hierbei wird ein Generator im Mundboden implantiert. Über Afferenzen wird der Atemmuster registriert, bei Verminderung des Atemflusses werden Impulse am N. hypoglossus ausgelöst, es folgt eine Protrusion der Zunge. Der Rachenraum wird frei, die Obstruktion vermindert (Randerath 2004).

2.19.2 Zentrale Schlafapnoe (ZSA)

Der Mechanismus der zentralen Schlafapnoe (ZSA) liegt nicht in einer mechanischen Obstruktion, sondern in der fehlenden Befehlsgebung des Gehirns an die Atemmuskulatur. Dies wird durch fehlende Atemanstrengungen der Brust oder des Bauchs während der Apnoe sichtbar.

Eine Sonderform der ZSA ist die Cheyne-Stokes-Atmung (CSR). Sie ist gekennzeichnet durch ein periodisches Atemmuster mit Crescendo-Decrescendo-Charakter. Bei schweren zentralen Antriebsstörungen kann die CSR bereits im wachen Zustand auftreten. Die CSR ist bei 30–50% der Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz zu finden und stellt einen prognostisch ungünstigen Faktor dar.

Die ZSA tritt seltener auf als OSA, ihre Ursache ist oft nur schwer ermittelbar. Schäden des ZNS, z. B. nach Schlaganfällen oder durch Toxizität (Drogen, Enzephalitis, Medikamente) können zugrunde liegen.

Auch die ZSA wird mit einer nächtlichen Überdruck- oder Beatmungstherapie behandelt. Zudem ist stets eine Optimierung der kardialen Therapie anzustreben und auslösende Faktoren (z. B. Medikamente) sind zu vermeiden.

2.19.3 Schlafbezogenes Hypoventilationssyndrom

Hierbei treten primär weder Apnoe noch Hypopnoe auf, jedoch nächtliche Enttächtigungen und meist auch Hyperkapnien als Ausdruck einer alveolären Hypoventilation. Häufige Ursachen für eine Erschöpfung der Atemmuskulatur sind z. B. Obesitas, COPD oder eine Kyphoskoliose.

➤ **Patienten können sowohl eine OSA, als auch eine nächtliche Hypoventilation haben.**

Sehr selten, aber dramatisch, ist das Undine-Fluch-Syndrom. Durch eine angeborene Störung der zentralen Chemorezeptoren fehlt die Atemantwort auf CO_2 – die Patienten hören im Schlaf auf zu atmen. Sie sind lebenslang auf eine Beatmungstherapie angewiesen.

Bei den genannten Erkrankungen sind die Blutgase am Tage oft noch kompensiert, doch in der Nacht reicht der muskuläre Tonus nicht mehr aus, um die Ventilation aufrecht zu erhalten. Vor allem in der Rapid-eye-movement (REM)-Phase sind Hypoventilationen oft als Erstes erkennbar, da hier die muskuläre Erschlaffung sehr deutlich ist.

➤ **Nächtliche Hypoventilation:**

- $\text{pCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$ für $\geq 10 \text{ min}$ oder
- Anstieg des pCO_2 um $\geq 10 \text{ mmHg}$ zum Tageswert (aber mindestens 50 mmHg) $\geq 10 \text{ min}$

Eine Beatmungstherapie mit Bilevel-Beatmung ist notwendig zur Überwindung der Minderbelüftung, eine reine „Schienung“ der Atemwege mit CPAP ist meist nicht ausreichend.

Literatur

- AWMF (2013) Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. Langfassung, 2. Auflage, Version 5. Dezember 2009 Zuletzt geändert: August 2013. AWMF-Reg.-Nr.: nvl/002 . <http://www.awmf.org>. Zugegriffen: 20. Juni 2016
- Behr J et al. (2013) S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. Stand 01/2013. Pneumologie 67: 81–111

- Costabel U et al. (2014) Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose. *Pneumologie* 68: 124–132
- Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S et al. (2012) Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. 2012. *Pneumologie* 66: 707–765
- DGP – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, DKG – Deutsche Krebsgesellschaft (2010) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. AWMF-Reg-Nr. 020-007. <http://www.awmf.org>. Zugegriffen: 20. Juni 2016
- DGSM – Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (2015) Leitlinie S3: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. http://www.dgsm.de/fachinformationen_leitlinie.php. Zugegriffen: 22. Juni 2016
- Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, de Roux A, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T (2016) S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016 herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, des Kompetenznetzwerks CAPNETZ, der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin und der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie. <http://awmf.org>
- Global Initiative for Asthma (GINA) (2016) Global Strategy for Asthma Management and Prevention: 2016 Update. <http://ginasthma.org>. Zugegriffen: 19. Juni 2016
- Hamer O, Zorger N, Feuerbach S, Müller-Wille R (2013) Grundkurs Thoraxröntgen: Tipps und Tricks für die systematische Bildanalyse. Springer, Berlin Heidelberg
- Hauptmeier BM, Rohde GGU (2013) Ambulant erworbene nosokomiale Pneumonie. *Pneumologie* 10: 351–364. DOI [10.1007/s10405-013-0712-5](https://doi.org/10.1007/s10405-013-0712-5)
- Konietzko N, Fabel H (2000) Weißbuch Lunge. Thieme, Stuttgart
- Kreuter M, Costabel U, Herth F, Kirsten D (2016) Seltene Lungenerkrankungen. Springer, Berlin Heidelberg
- Kurzidim L, Schwarz C, Schönfeld N, Bauer TT, Barker M (2014) Non-CF-Bronchiektasie im Kindes- und Erwachsenenalter. *Pneumologie* 11(2): 110–119
- Kwapiszewska G, Stacher E, Olschewski A (2015) Pulmonale Hypertonie: Physiologie, Klassifikation, Pathologie und Pathophysiologie. Das Wichtigste in aller Kürze. *Pneumologie* 12(5): 373–
- Lopez AD, Murray CJL (1998) The global burden of disease, 1990–2020. *Nature Med* 4: 1241–1243
- Neumann V, Löseke S, Nowak D, Herth FJF, Tannapfel A (2013) Malignant pleural mesothelioma – incidence, etiology, diagnosis, treatment and occupational health. *Dtsch Arztebl Int* 110(18): 319–26. DOI: [10.3238/arztebl.2013.0319](https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0319)
- Randerath WJ (2004) Zungenmuskeltraining durch Elektrostimulation in der Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms. *Somnologie Schlafforsch Schlafmed* 8(1): 14
- Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA et al. (2008) A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest* 133: 610–617
- Sennekamp J et al. (2007) Empfehlungen zur Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis. Arbeitsgemeinschaft Exogen-Allergische Alveolitis der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI). *Pneumologie* 61: 52–56. DOI [10.1055/s-2006-944326](https://doi.org/10.1055/s-2006-944326)
- Vogelmeier C et al. (2007) Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga. *Pneumologie* 61: e1–e40
- Wang CY, Calfee CS, Paul DW, Janz DR, May AK, Zhuo H, Bernard GR, Matthay MA, Ware LB, Kangelaris KN (2014) One-year mortality and predictors of death among hospital survivors of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 40(3): 388–396
- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers T, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF for the FLAME Investigators (2016) Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 374: 2222–2234. DOI: [10.1056/NEJMoa1516385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516385)