



Herz-Kreislauf- und Atmungs-System

Studierende HST, Pharmazeutische Wissenschaften
Studierende der Medizin ETH

Polybook designed by
Christina M. Spengler, Philipp Eichenberger

Pathophysiologie der Atmung

Lernziele^{H-PP}

Sie können

- die wichtigsten diagnostischen Mittel für Störungen des Atmungssystems begründen
- die Definitionen von Hyperpnoe, Hyperventilation, Hypopnoe, Hypoventilation, Tachy- und Bradypnoe, Dyspnoe, Orthopnoe und Apnoe nennen
- den Mechanismus der Entstehung von Dyspnoe und mind. 4 Ursachen von Dyspnoe erläutern
- die Mechanismen alveolärer Diffusionsstörungen und den Unterschied von Partial- und Globalinsuffizienz erklären
- Ursachen, Symptome, Diagnostik und Therapie einer Lungenentzündung nennen
- 5 Ursachen obstruktiver Ventilationsstörungen nennen, sowie funktionell zwischen intrathorakaler und extrathorakaler Obstruktion unterscheiden
- die pathophysiologischen Mechanismen des Asthma bronchiale erläutern, sowie die wichtigsten Diagnose-Möglichkeiten und Prinzipien der Therapie erklären
- die chronische Bronchitis definieren, sowie den pathophysiologischen Mechanismus der Entstehung von COPD, resp. von einem Emphysem, die Symptome und Folgen, die Diagnostik und Therapie-Prinzipien erläutern
- die Ursache und die pathophysiologischen Mechanismen der klinischen Veränderungen der Cystischen Fibrose erläutern
- die Prinzipien restriktiver Lungenerkrankungen, sowie je ein Beispiel nennen
- die Entstehung eines Lungenödems erläutern
- die Entstehung eines ARDS und mögliche Folgen erläutern

Information für Medizin-Studierende:

Bitte nachfolgende Information^M beachten.

Information für HST-Studierende der Vertiefung Physiologie und Pathophysiologie:

Die mit H-PP bezeichneten Gebiete gehören zum Stoffumfang für HST-Studierende (inkl. gelinktes Kapitel Kapitel Dyspnoe, . Teile in grauer Schrift, resp. mit [nicht H-PP] bezeichnete Unterkapitel sind nicht Prüfungsstoff.

Quicklinks zu den Unterkapiteln

[Arterialisierungsstörungen^{H-PP}](#)

[Lungenentzündung \(Pneumonie\)^{H-PP}](#)

Obstruktive Ventilationsstörungen^{H-PP}

Restriktive Ventilationsstörungen^{H-PP}

Störungen der Lungenperfusion^{H-PP}

Veränderungen des zentralen Atmungsantriebs

Information^M

Zum Prüfungsstoff Physiologie gehört in diesem Abschnitt nur das Unterkapitel:

- [Pathologische Atmungsformen \(quicklink\)](#)

Nicht Prüfungsstoff Physiologie innerhalb der Pathologischen Atmungsformen

- sind Textteile [in grauer Schrift](#)

Die Lernziele und „in brief“ - Fokussierung dazu finden sich im Physiologie Kapitel „Atmungsregulation“.

Die weiteren hier enthaltenen pathophysiologischen Aspekte werden für MED-Studierende durch die Kliniker(innen) gelehrt und geprüft, resp. sind - soweit innerhalb der Physiologie thematisiert - in den Physiologie-Kapiteln enthalten.

Etwa 10% der Bevölkerung versterben an Erkrankungen der Atmungsorgane, davon ca. 40 % an Lungenkarzinomen, 25 % an COPD (chronisch obstruktiver Lungenerkrankung) und etwa 20 % an Pneumonien (Lungenentzündungen). Dementsprechend kommt diesen Erkrankungen grosse Bedeutung zu. **Spezifische Symptome** sind - je nach Ursache - Dyspnoe (Atemnot), Husten (mit oder ohne Auswurf), Blut im Sputum (Auswurf) und/oder Brustschmerzen. Die Dyspnoe, ein Symptom, welches sowohl bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie auch bei Erkrankungen des Atmungssystems vorhanden sein kann, ist im Kapitel Dyspnoe - [Ein Symptom des Herz-Kreislauf und Atmungs-Systems](#)^{H-PP} - näher beschrieben.

Kurz: Verschiedene Anteile des Atmungssystems (Lunge, Atmungsmuskeln, Thorax, Teile der Atmungskontrolle) können zu Störungen der Oxygenation des Blutes und/oder zu Ventilationsstörungen, und dadurch auch zu **Dyspnoe** führen: **Pulmonale Ursachen** wie Bronchitis, COPD, Asthma oder (Cystische) Fibrose, **neuromuskuläre Ursachen** wie (Duchenne) Muskeldystrophie, Multiple Sklerose (MS) oder Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Tetraplegie, oder **skelettale Ursachen** wie eine Rippenfraktur, eine Skoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule) oder Morbus Bechterew (Verknöcherung von Knorpelstrukturen). Aber auch Übergewicht/Adipositas oder Veränderungen, die den Atemantrieb erhöhen, wie **metabolische Veränderungen** (Schilddrüsenüberfunktion, metabolische Azidose), „Blutarmut“ / Anämie (Erythrocytenmangel) oder psychogene Faktoren (Angst, Hyperventilationssyndrom) können zu Dyspnoe führen.

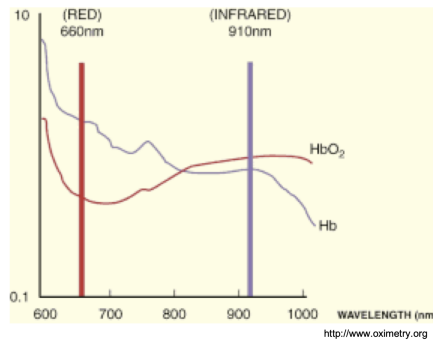
Zur **Diagnostik der Atmungsfunktion** werden unterschiedliche Eigenschaften oder Veränderungen untersucht, resp. gesucht:

- Gasaustausch, Arterialisierungsstörung (Pulsoxymeter, Blutgasanalyse)
- Atmungsmechanik ([Lungenfunktion](#), mit Spirometer oder [Bodyplethysmograph](#); Atmungsmuskelfunktion mittels [willkürlicher](#) oder unwillkürlicher [Kraftmessung](#))
- Entzündung (Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP C-reaktives Protein, Leukozytenzahl etc.)

- Tumoren (Röntgenbild, Computertomogramm)

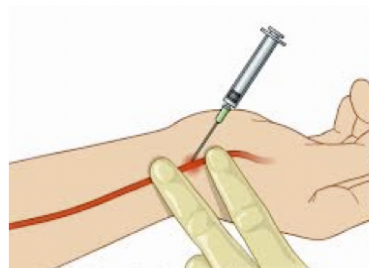
Arterialisierungsstörungen^{H-PP}

Die Sauerstoffsättigung der Erythrocyten kann mit einem sog. Pulsoximeter transkutan gemessen werden. Vorsicht ist geboten bei CO-Vergiftung, da Hb-CO bei dieser Messung ignoriert wird d.h. nur der Anteil von oxygeniertem Hämoglobin zum nicht-oxygenierten + oxygenierten Hämoglobin bestimmt wird.



Prinzip der transkutanen Sauerstoffsättigungsmessung (SpO₂): Pulsoximetrie

Blutgase wie arterieller PO₂, PCO₂ und pH werden mittels sogenannter Blutgasanalytoren in einer arteriell entnommenen Blutprobe bestimmt.

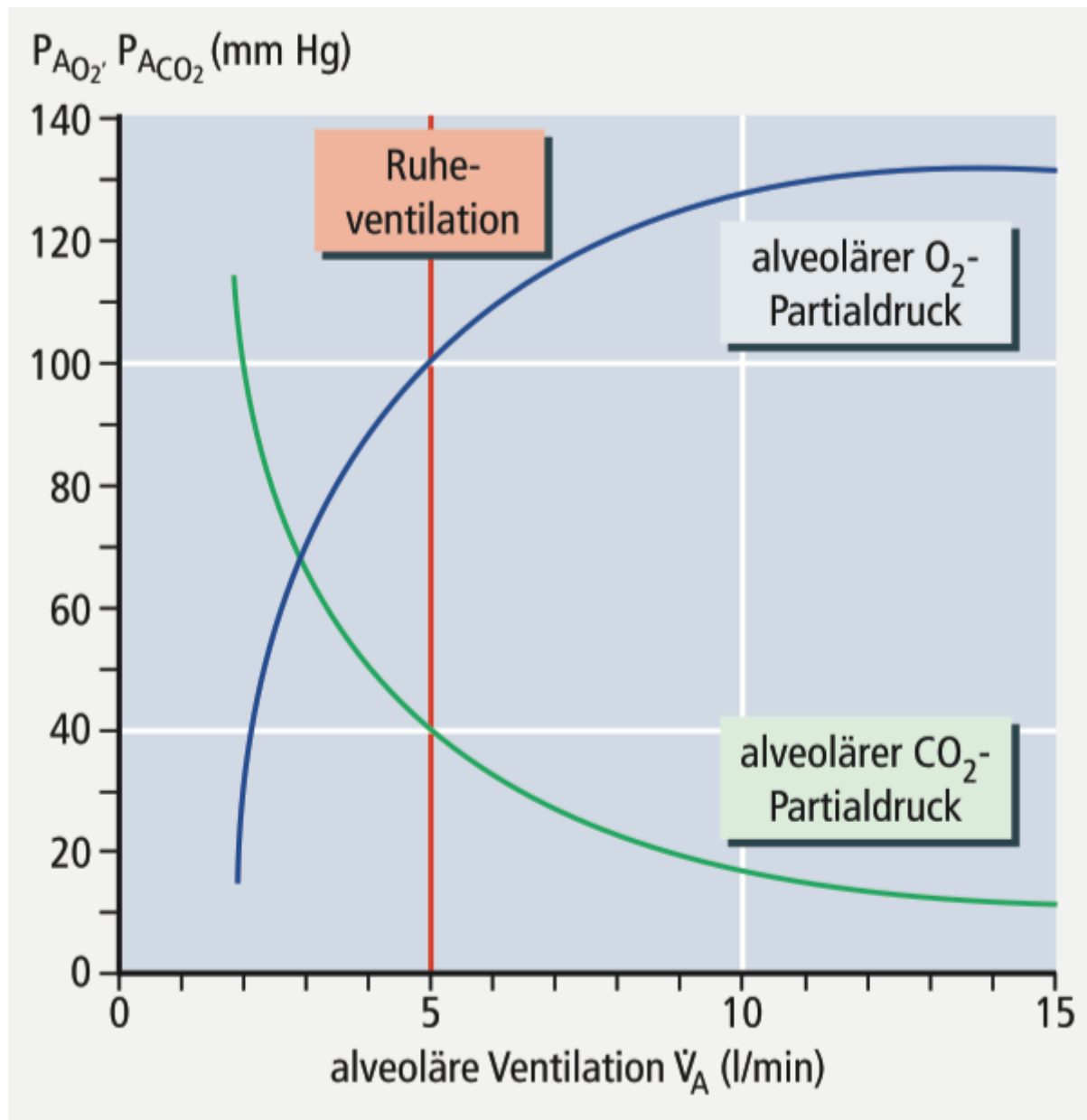


Blutgasanalysator.

Störungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses

Der Arterialisierungseffekt in der Lunge wird in erster Linie durch das **Verhältnis von alveolärer Ventilation V_A zur Lungenperfusion Q** bestimmt. Bei Funktionsstörungen, die als Folge von Lungenkrankheiten auftreten, kann dieses V_A/Q -Verhältnis von der Norm abweichen. Die Auswirkungen der verminderten und der gesteigerten Ventilation sind in der nachfolgenden Abbildung dargestellt, wobei die Lungenperfusion unverän-

dert normal bleibt. Man erkennt, dass sich bei einer alveolären Ventilation von $5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ in den Alveolen ein O_2 -Partialdruck von 100 mm Hg und ein CO_2 -Partialdruck von 40 mm Hg einstellt.



Abhängigkeit der alveolären Atemgaspartialdrücke (P_{AO_2} und P_{ACO_2}) von der alveolären Ventilation $\dot{V}_A$ in körperlicher Ruhe (O_2 -Aufnahme: $280 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$, CO_2 -Abgabe: $230 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$) auf Meereshöhe ($P_{\text{I}\text{O}_2} = 150 \text{ mm Hg}$). Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Bei einer **alveolären Hypoventilation** fällt der O_2 -Partialdruck ab, während der CO_2 -Partialdruck im gleichen Mass ansteigt. Entsprechende Veränderungen findet man auch im Blut: Es kommt zu einer arteriellen Hypoxie, die – sofern die O_2 -Beladung des Hämoglobins in starkem Mass reduziert ist – als Zyanose in Erscheinung tritt. Der Anstieg des arteriellen CO_2 -Partialdrucks (**Hyperkapnie**) führt zu einer Azidose, d. h. einer primären Abnahme des pH-Werts im Blut.

Bei einer **alveolären Hyperventilation** sind die Partialdrücke der Atemgase in umgekehrter Richtung verlagert. Die arterielle Hyperoxie verbessert jedoch kaum die O_2 -Versorgung der Organe, weil bereits normalerweise 97 % des Hämoglobins mit Sauerstoff gesättigt sind. Die arterielle Hypokapnie kann jedoch eine Reduktion der Hirndurch-

blutung, u. U. auch eine Tetanie zur Folge haben.

Die alveolären Partialdrücke der Atemgase sind gut geeignet, veränderte Ventilationszustände zu kennzeichnen. Da der alveoläre O_2 -Partialdruck vom jeweiligen Barometerdruck abhängt und daher auch bei Höhengaufenthalt reduziert ist, benutzt man den alveolären CO_2 -Partialdruck $P_{A_{CO_2}}$ als Kriterium für die Differenzierung von Ventilationsstörungen. In der folgenden Aufstellung sind die Definitionen der Fachtermini für veränderte Ventilationszustände zusammengefasst:

- **Normoventilation:** Normale Ventilation, bei der in den Alveolen ein CO_2 -Partialdruck von 35–45 mm Hg aufrechterhalten wird.
- **Hyperventilation:** Steigerung der alveolären Ventilation, die über die jeweiligen Stoffwechselbedürfnisse hinausgeht ($P_{A_{CO_2}} < 35$ mm Hg).
- **Hypoventilation:** Minderung der alveolären Ventilation unter den Wert, der den Stoffwechselbedürfnissen entspricht ($P_{A_{CO_2}} > 45$ mm Hg).
- **Mehrventilation:** Atmungssteigerung über den Ruhewert hinaus (etwa bei körperlicher Arbeit), unabhängig von der Höhe des alveolären Partialdrucks.
- **Tachypnoe:** Zunahme der Atmungsfrequenz.
- **Bradypnoe:** Abnahme der Atmungsfrequenz.
- **Dyspnoe:** Erschwerte Atmung, verbunden mit dem subjektiven Gefühl der Atemnot.
- **Orthopnoe:** Starke Dyspnoe bei Stauung des Blutes in den Lungenkapillaren (vielfach infolge einer Linksherzinsuffizienz), die insbesondere im Liegen auftritt und daher den Patienten zum Aufsetzen zwingt.
- **Apnoe:** Atmungsstillstand, hauptsächlich bedingt durch das Fehlen des physiologischen Atmungsantriebs.
- **Asphyxie:** Unzureichende Atmungsfunktion („Erstickung“) unterschiedlicher Genese und Schwere mit arterieller Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose.

Verteilungsstörungen

Es bestehen bereits in der Lunge des Gesunden mässige Inhomogenitäten in der regionalen Verteilung von Ventilation und Perfusion. Obwohl durch den Euler-Liljestrand-Mechanismus die regionale Perfusion bis zu einem gewissen Grad an die regionale Ventilation angepasst wird, weist auch die gesunde Lunge Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses V_A / Q auf ($V_A / Q = 0.63-3.3$).

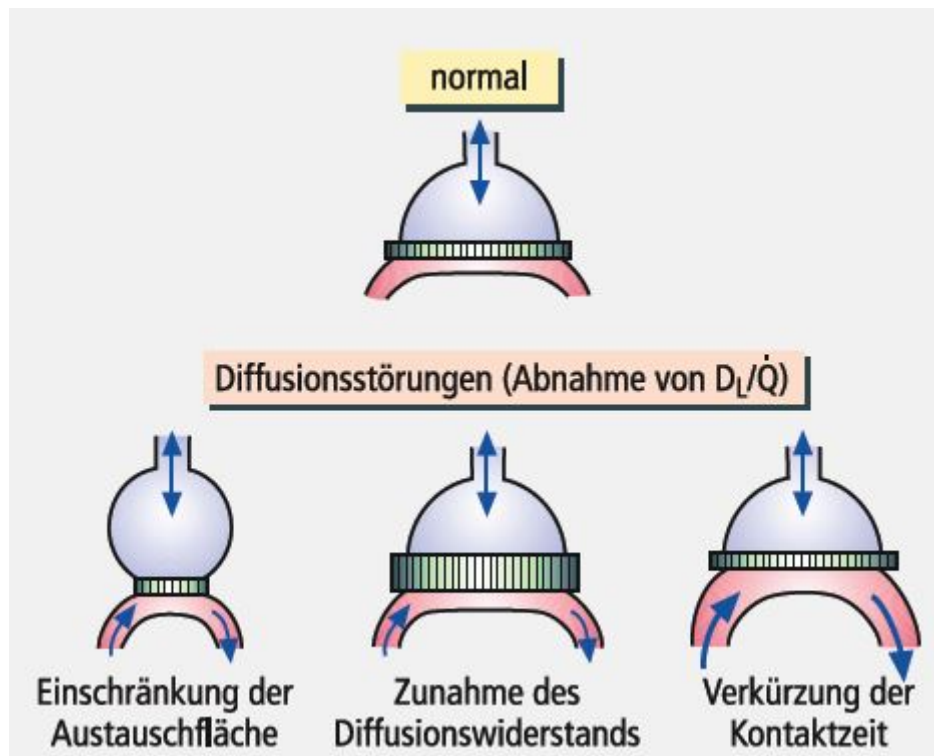
Bei fast allen Lungenkrankheiten nehmen die V_A / Q -Inhomogenitäten zu ($V_A / Q = 0.01-100$). Eine solche über das normale Mass hinausgehende regionale Variation des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses wird als Verteilungsstörung bezeichnet. Die Folgen sind eine Abnahme des arteriellen O_2 -Partialdrucks und eine meist geringfügige Zunahme des arteriellen CO_2 -Partialdrucks.

Diffusionsstörungen

Eine Minderung des Arterialisierungseffekts kann auch bei einer **Störung des Gasaustausches in den Alveolen** eintreten. Eine solche Störung liegt vor, wenn die Diffusionskapazität D_L im Verhältnis zur Lungenperfusion Q reduziert ist. Drei Ursachen kommen hierfür prinzipiell infrage:

- **Einschränkung der Austauschfläche** (z.B. beim **Lungenemphysem**),
- **Zunahme des Diffusionswiderstands** in der alveolokapillären Membran (z. B. bei **Lungenfibrose** und beim **Lungenödem**), sowie

- **Verkürzung der Kontaktzeit** zwischen Blut und Gasphase (z. B. bei Überperfusion bestimmter Lungenbezirke; bei maximaler Leistung von Hochleistungssportlern).



Prinzipielle Ursachen für Diffusionsstörungen in schematischer Darstellung.
Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

In allen diesen Fällen tritt eine Behinderung des Gasaustausches ein. In besonderem Mass ist hiervon die O_2 -Aufnahme betroffen. Bei einer ausgeprägten Diffusionsstörung findet man daher regelmässig eine Abnahme des arteriellen O_2 -Partialdrucks (P_aO_2 tief), während der arterielle CO_2 -Partialdruck noch im Bereich der Norm liegen kann (P_aCO_2 normal = Partialinsuffizienz oder tief = Globalinsuffizienz).

Zyanose

Mit Zyanose wird eine bläuliche Verfärbung der Haut und der Schleimhäute bezeichnet. Sie tritt in Erscheinung, wenn mehr als $50\text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ desoxygeniertes Hämoglobin im Kapillarblut (normal ca. $25\text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$) vorliegen. Dies kann der Fall sein, wenn infolge einer Lungenfunktionsstörung oder eines kardialen Rechts-Links-Shunts die O_2 -Sättigung des arteriellen Blutes stark erniedrigt ist (**arterielle** bzw. **zentrale Zyanose**). Eine Zyanose kann aber auch durch eine verstärkte Ausschöpfung des O_2 -Gehalts im Kapillarblut hervorgerufen werden, wie dies bei einem verminderten Herzzeitvolumen oder lokal bei einer thrombosebedingten venösen Stauung vorkommt (**venöse** bzw. **periphere Zyanose**). Da es für das Auftreten einer Zyanose vor allem auf die absolute Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins ankommt, fehlt dieses Symptom bei schwerer Anämie, bei welcher der oben genannte Grenzwert selbst bei geringer O_2 -Sättigung nicht erreicht wird. Dagegen begünstigt eine Polyglobulie die Ausbildung einer Zyanose. Aus diesen und anderen Gründen ist der Zyanosegrad kein Massstab für die Schwere einer Lungenfunktionsstörung.

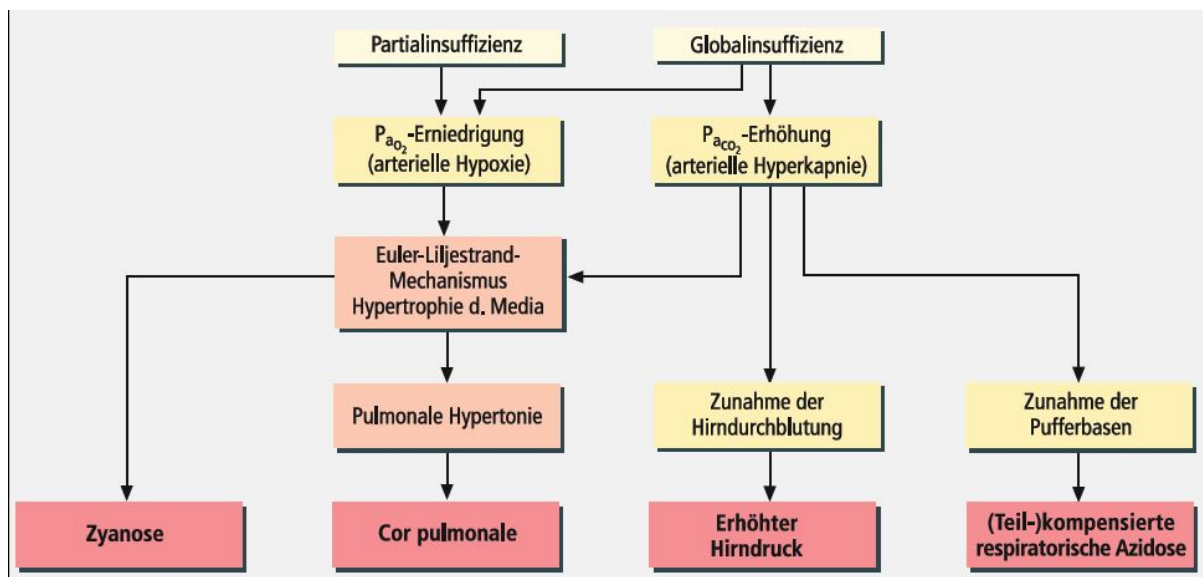
Methämoglobin (Hämiglobin), das für den O_2 -Transport nicht zur Verfügung steht, weist eine bräunlich-rote Farbe auf. Überschreitet seine Konzentration im Blut einen

Wert von $15 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ (normal $< 4 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$), so zeigt sich eine deutliche Zyanose. Eine Methämoglobinämie kann auf einem genetischen Defekt beruhen oder durch verschiedene Giftstoffe (z. B. Anilin, Nitrobenzol) entstehen.

Auswirkungen der Atmungsinsuffizienz

Störungen des Arterialisierungsprozesses in der Lunge wirken sich in erster Linie negativ auf die Oxygenierung des Blutes aus. Ist lediglich der arterielle O_2 -Partialdruck erniedrigt (arterielle Hypoxie), so spricht man von einer **respiratorischen Partialinsuffizienz**. Ist zusätzlich der arterielle CO_2 -Partialdruck erhöht (arterielle Hyperkapnie), handelt es sich um eine **respiratorische Globalinsuffizienz**. Obwohl zwischen den beiden Arterialisierungsstörungen ein fließender Übergang besteht, ist eine solche Differenzierung wegen der unterschiedlichen Auswirkungen zweckmässig.

Die Folgen der Partial- bzw. Globalinsuffizienz sind in der folgenden Abbildung schematisch dargestellt. Liegt allein eine arterielle Hypoxie vor, dann kann es zu einer Zyanose und zu einer O_2 -Mangelversorgung der Organe kommen. Bei chronischem Verlauf besteht darüber hinaus die Möglichkeit, dass sich aufgrund der hypoxischen Konstriktion der Lungengefässess (Euler-Liljestrand-Mechanismus) ein Cor pulmonale entwickelt. Eine zusätzliche arterielle Hyperkapnie kann infolge der gesteigerten Hirndurchblutung zu erhöhtem Hirndruck führen. Ausserdem besteht in diesem Fall eine respiratorische Azidose, die durch Zunahme der Pufferbasen im Blut teilweise oder vollständig kompensiert werden kann. Diese hier zusammengestellten Auswirkungen treten bei den nachfolgend erläuterten bronchopulmonalen Erkrankungen, insbesondere bei deren schweren Verlaufsformen, in wechselndem Ausmass in Erscheinung.



Folgen der chronischen respiratorischen Partial- und Globalinsuffizienz. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Lungenentzündung (Pneumonie)^{H-PP}

Die Pneumonie ist definiert als eine mikrobiell verursachte Entzündung, die im Gegensatz zur Bronchitis nicht nur die tiefen Atemwege betrifft, sondern auch direkt das Lungenparenchym. Die ambulant erworbene Pneumonie ist weltweit eine der häufigsten Infektionserkrankungen. Ursachen sind:

- Bakterien (z.B. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, u.v.a.)
- Viren (z.B. Grippeviren, RSV, Adenoviren, Coronaviren u.a.)
- Pilze (z.B. Candidiasis, Aspergillose u.v.a.)

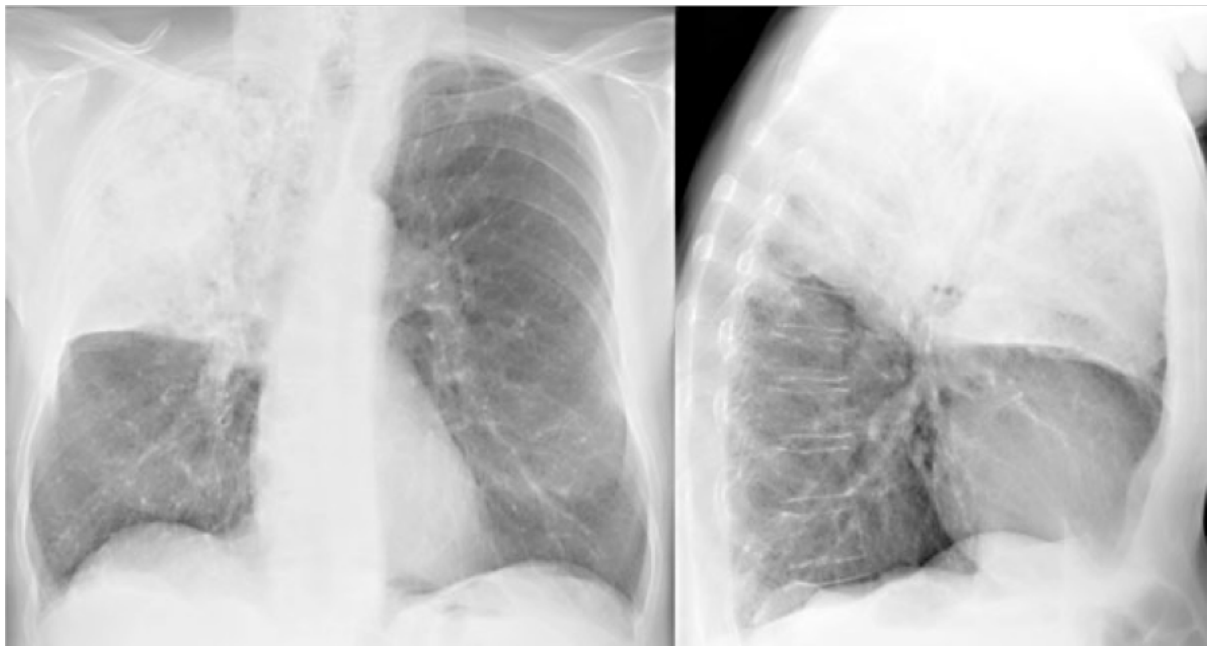
- Parasiten (*Toxoplasma gondii*)
- Gifte (inhalierte Reizgase)
- Folge von Kreislaufstörungen, Bronchialveränderungen, und anderen Erkrankungen

Je nach Erreger, Lokalisation und Schweregrad findet man die folgenden Symptome in unterschiedlicher Ausprägung:

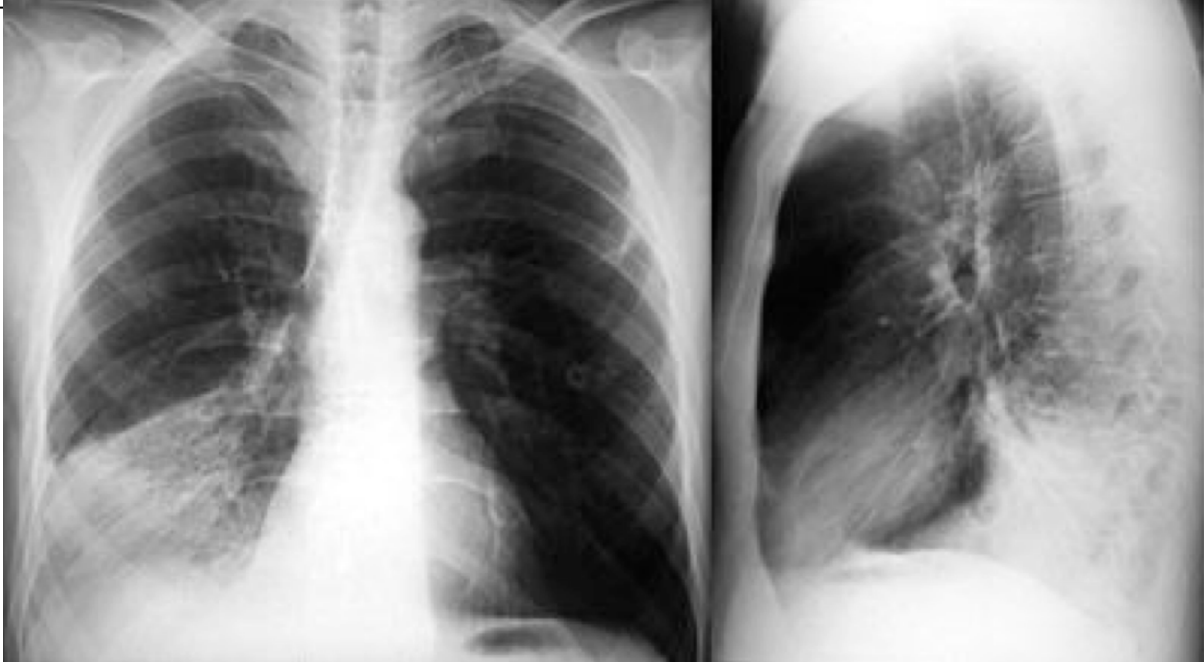
- Krankheitsgefühl
- Tachypnoe (rasche Atmung, > 20 Atemzüge/min)
- Tachykardie (erhöhte Herzfrequenz, > 100/min)
- Fieber
- produktiver oder trockener Husten
- Schmerz (bei Pleurabeteiligung)

Klinisch sind mit dem Stethoskop oft, aber nicht immer, feuchte Rasselgeräusche über den betroffenen Lungenlappen hörbar. Der Klopfeschall ist an den betroffenen Stellen gedämpft.

Diagnostisch werden im Blut Anzeichen einer Entzündung (CRP u.a.) gesucht. Auch der Erreger könnte im Blut oder im Sputum nachgewiesen werden (ist aber in der Praxis kaum sinnvoll). Meist kann im Röntgenbild eine Verschattung dargestellt werden.



Pneumonie im rechten Oberlappen.



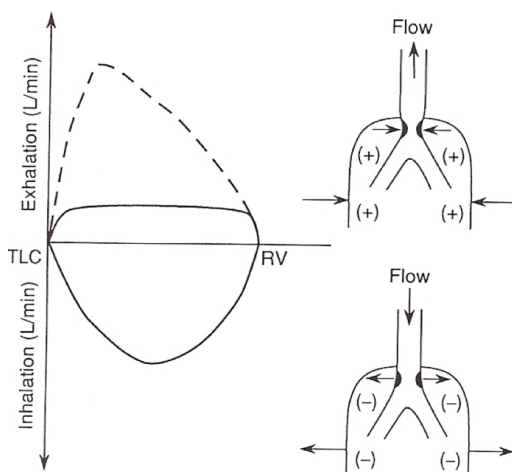
Pneumonie im rechten Unterlappen.

Therapeutisch wird bei einer ambulant erworbenen Lungenentzündung ein Antibiotikum gewählt, das Pneumokokken abdeckt, da diese die häufigste Ursache einer ambulant erworbenen Pneumonie darstellen. Genügend Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr ist wichtig und allenfalls auch Fiebersenkung (bei $> 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

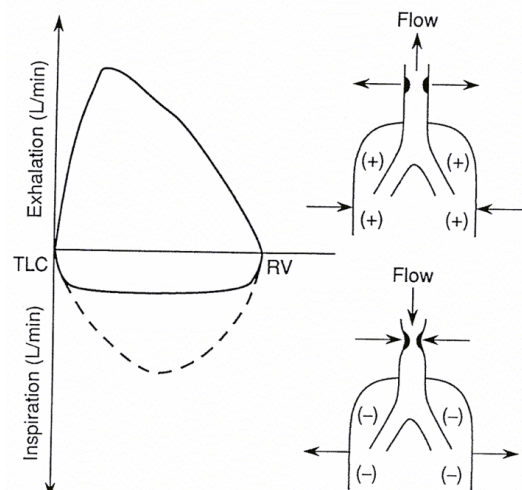
Obstruktive Ventilationsstörungen^{H-PP}

Obstruktive Ventilationsstörungen sind dadurch gekennzeichnet, dass die Einengung von grossen oder kleinen Atemwegen zu einer deutlichen **Erhöhung des Strömungswiderstands** führen. Die Obstruktion kann durch einen Tumor oder durch Veränderungen pulmonaler Strukturen entstehen. Je nach Lokalisation ist die Expiration oder die Inspiration mehr betroffen, wie folgende schematische Darstellung zeigt. Eine intrathorakale Obstruktion, wie sie bei Asthma oder COPD vorhanden ist, behindert die Ausatmung stärker. Dies ist dadurch bedingt, dass die Atemwege innerhalb des Thorax insbesondere bei aktiver Expiration zusätzlich komprimiert werden (positiverer intrathorakaler Druck), was die Verengung verstärkt. Umgekehrt werden die Atemwege bei Inspiration leicht gedehnt (intrathorakaler Druck geringer ausserhalb des Thorax). Bei einer extrathorakalen Obstruktion sind die Verhältnisse umgekehrt.

Intrathorakale Obstruktion



Extrathorakale Obstruktion



Schematische Darstellung der Veränderung der Fluss-Volumen-Kurve einer forcierten Spirometrie bei intrathorakaler, resp. extrathorakaler Obstruktion. Quelle: L.K. Davies.

Die häufigsten erworbenen obstruktiven Lungenerkrankungen sind:

- die **Asthma bronchiale**
- die **chronische Bronchitis**
- die **chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease; u.U. Folge einer chronischen Bronchitis)**
- die **Lungenemphysem** (häufig bei COPD)

Während beim Asthma bronchiale zumindest für längere Zeit die Atemwegsobstruktion meistens reversibel ist, persistiert sie bei COPD auch unter optimaler Therapie. In der folgenden Tabelle sind die Unterschiede zwischen Asthma bronchiale und COPD zusammengestellt.

Typische Merkmale	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	Variabel, häufig: Kindheit, Jugend	Meist 5. bis 6. Lebensdekade
Tabakrauchen	Risikofaktor	Überwiegend Raucher
Atemnot	Anfallsartig	Bei Belastung
Allergie	Häufig	Möglich
Atemwegsobstruktion	Variabel, reversibel ($\Delta FEV_1 > 15\%$ nach Bronchodilatation)	Persistierend, partiell reversibel bis irreversibel ($\Delta FEV_1 < 15\%$ nach Bronchodilatation)
Bronchiale Hyperreagibilität	Regelhaft vorhanden	Möglich
Verlauf	Variabel, episodisch	Progredient
Ansprechen auf Glucocorticoide	Regelhaft vorhanden	Langzeitansprechen variabel

FEV₁, Einsekundenkapazität

Unterschiede zwischen Asthma bronchiale und COPD (nach nationaler Versorgungsleitlinie). Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

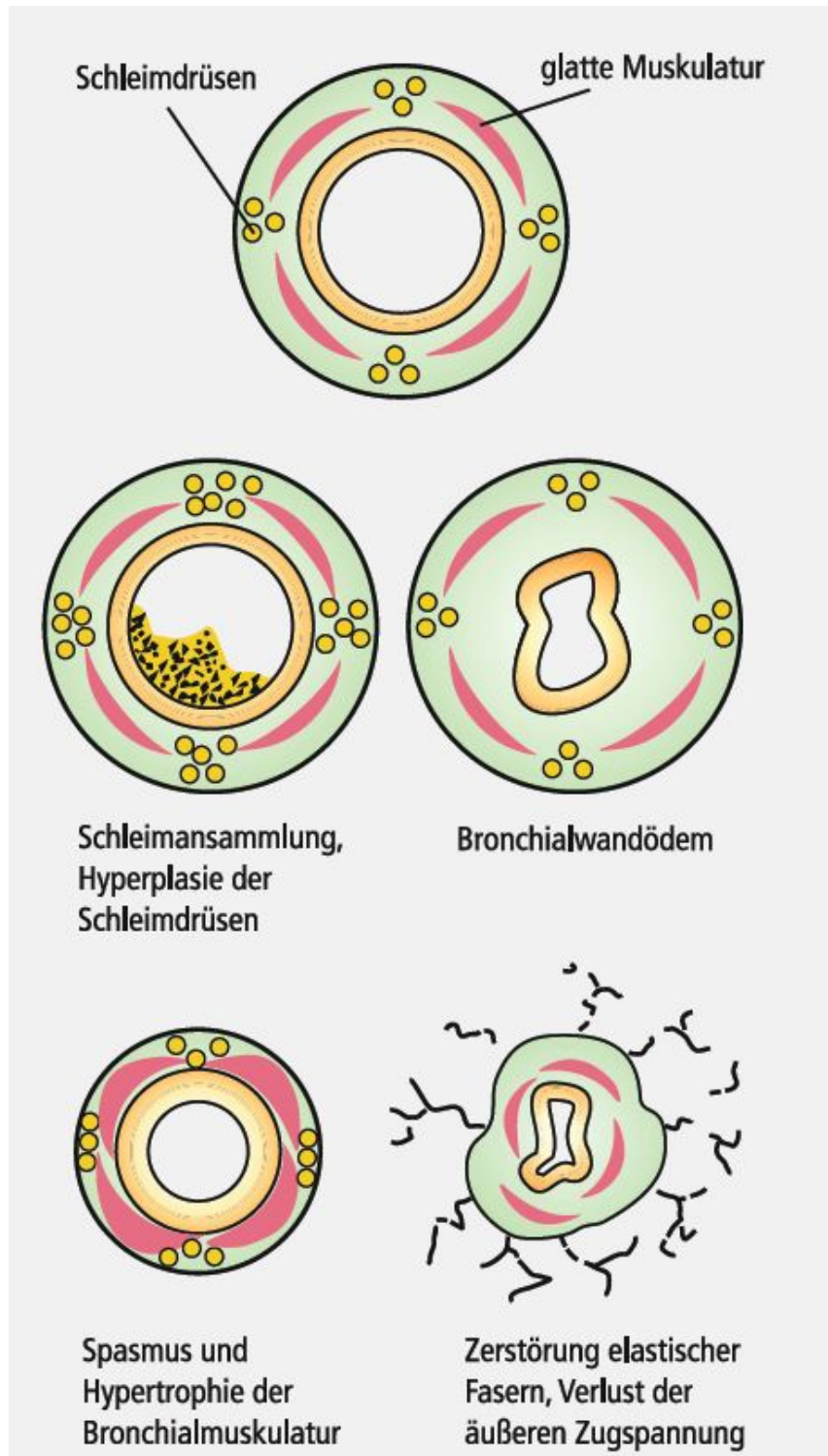
Obstruktionsfaktoren

Bei obstruktiven Lungenerkrankungen wird die Einengung der kleineren Atemwege häufig durch eine **Überproduktion von Schleim** (wie bei chronischer Bronchitis) verursacht, der meist von zäher Konsistenz ist. Die koordinierte Zilienbewegung bzw. die mukoziliäre Clearance reicht in diesem Fall nicht aus, um die Atemwege für den Luftstrom freizuhalten. In der Regel führt dieser Pathomechanismus allerdings erst dann zu einer Erhöhung des Atemungswiderstands, wenn grosse Teile des Bronchialsystems betroffen sind.

Ebenso wie die verstärkte Schleimproduktion kann auch eine **Störung der Zilientätigkeit** zu einer Atemwegsobstruktion führen. Ursache hierfür ist meist die Einwirkung exogener Noxen. Wiederholte Virusinfekte bewirken zunächst funktionelle Störungen, später auch den Verlust von Zilien. Ebenso hat die Inhalation von Tabakrauch eine Lähmung der Zilientätigkeit und damit eine Schleimretention zur Folge. Gleichzeitig kommt es hierbei zu einer gesteigerten Sekretion von Schleim, der dann nur noch durch den Hustenmechanismus entfernt werden kann (**Raucherhusten**).

Auch eine **Schwellung der Bronchialschleimhaut** bewirkt eine Einschränkung des Bronchiallumens, d.h. eine Atemwegsobstruktion. Diese kann als Folge einer Linksherz-

suffizienz, die zu einer venösen Stauung mit nachfolgenden Entzündungsprozessen und kapillarwandschädigung entstehen, oder auch aufgrund von bakteriell oder viral bedingten Entzündungen der Fall.



Prinzipielle Ursachen für Atemwegsobstruktionen in schematischer Darstellung. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Bei vielen obstruktiven Lungenkrankheiten stellt ein **erhöhter Tonus der Bronchialmuskulatur** den pathogenetisch bedeutsamsten Faktor dar. Die hierfür massgebende Aktivierung des **Parasympathikus** erfolgt reflektorisch durch Reizung der Bronchialwandsensoren. Die Bronchialmuskulatur kann aber auch direkt durch **Entzündungsme-**

diatoren wie Histamin, Serotonin, Arachidonsäuremetabolite, plättchenaktivierenden Faktor und einige Neuropeptide zur Kontraktion veranlasst werden. Eine Freisetzung von Mediatoren im Übermass (wie z.B. bei Allergien) kann somit eine Atemwegsobstruktion verursachen.

Für die Auswirkung der bronchokonstriktorischen Aktivität ist von Bedeutung, dass insbesondere die kleineren Atemwege unter einem von aussen angreifenden elastischen Faserzug stehen. Werden im Verlauf einer chronischen Erkrankung die elastischen Fasern zerstört, kommt es zu einer Einschränkung des Lumen. In diesem Fall genügt eine geringgradige Erhöhung des Bronchialmuskeltonus, um eine massive Atemwegsobstruktion auszulösen.

Hyperreaktivität des Bronchialsystems

In der Pathogenese der obstruktiven Lungenerkrankungen spielen die **Sensoren in der Bronchialwand** eine entscheidende Rolle. Diese sogenannten **Irritant-Rezeptoren**, die sich zwischen und unter den Epithelzellen finden, können durch mechanische, chemische oder thermische Reize aktiviert werden. Die auf diese Weise ausgelösten Nervenimpulse gelangen **über afferente Vagusfasern zum Hirnstamm und fördern nach Umschaltung auf efferente Bahnen die Schleimsekretion und die Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur**. Normalerweise sind die Sensoren gegen eine übermässige Stimulation geschützt, da die Epithelzellverbindungen (tight junctions) das Eindringen inhalativer Schadstoffe verhindern.

Bei einer Überempfindlichkeit der Bronchialwandsensoren lösen bereits geringste Reize eine Erregungen aus, die auf dem vagalen Reflexweg zu erhöhter Schleimproduktion und Bronchokonstriktion führen. Man spricht in diesem Fall auch von einer **Hyperreaktivität des Bronchialsystems**. Als auslösende exogene Reize kommen infrage: **Kaltluft**, **Tabakrauch**, Autoabgase sowie andere Reizgase und -dämpfe. Überschüssige Reaktionen treten aber auch bei **Virusinfekten** sowie bei Freisetzung von Proteasen, **Histamin** und **Prostaglandin F_{2α}** auf.

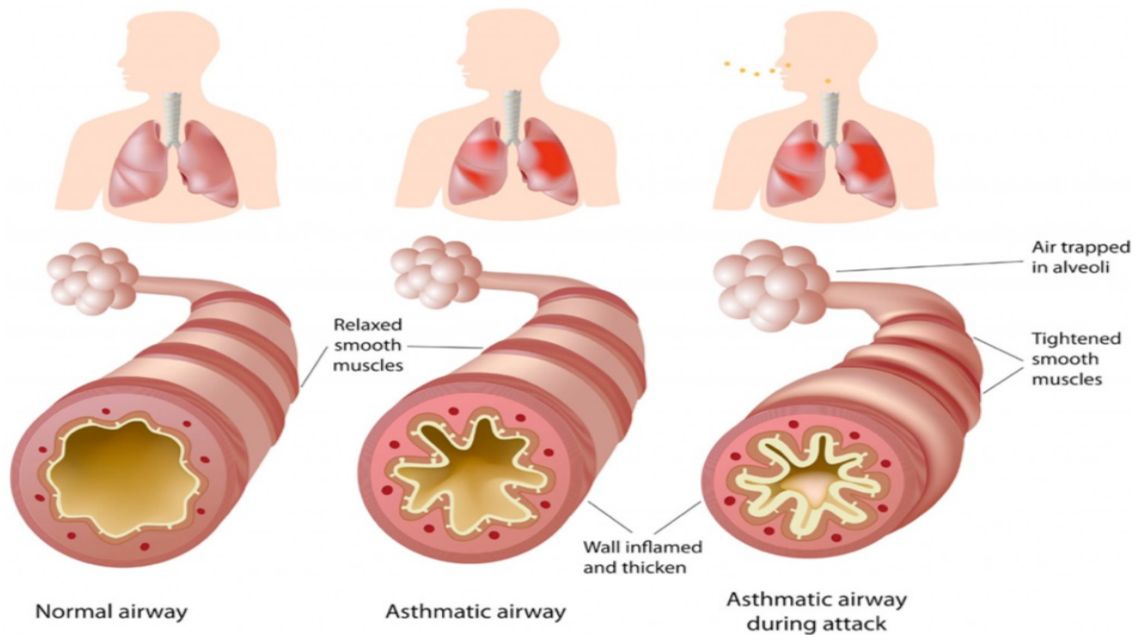
Die Überempfindlichkeit der Bronchialwandsensoren kann reversibel sein. Hat sich allerdings bereits eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung ausgebildet, ist eine vollständige Normalisierung nicht mehr möglich.

Asthma bronchiale

Das Bronchialasthma ist eine (**chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege** mit **Hyperreaktivität des Bronchialsystems** und **anfallsweise auftretender Atemnot**. Letztere wird durch eine Atemwegsobstruktion verursacht, der eine

- Bronchokonstriktion (Bronchospasmus)
- ödematöse Schwellung der Bronchialwand
- gesteigerte Sekretion von Schleim (Hyperkrinie) zäher Konsistenz (Dyskrinie)

Pathology of Asthma



Pathologische Veränderungen bei Asthma. Quelle: www.giglig.com

zugrunde liegen.

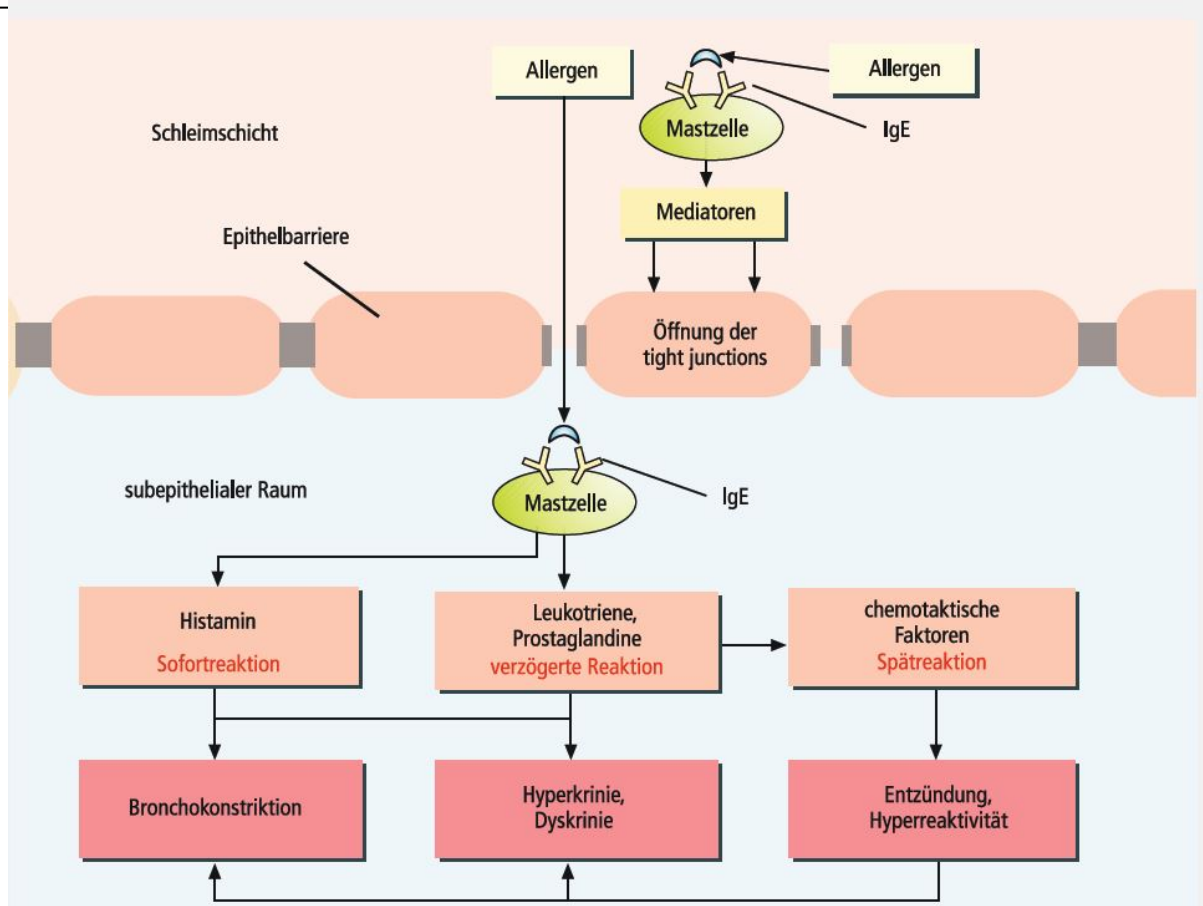
Die Prävalenz beträgt bei Erwachsenen ca. 5 %, bei Kindern bis zu 10 %. Neben genetischen sind exogene Faktoren wie Lebensumstände und -gewohnheiten sowie wiederholte Exposition mit Allergenen u.a. an der Entstehung von Bedeutung.

Im (besonders nachts und in den frühen Morgenstunden auftretenden) **Anfallstadium** hat die starke Erhöhung des Strömungswiderstands in den Atemwegen vor allem eine **Er-schwerung** und **Verlängerung** der **Ausatmung** (expiratorischen Stridor) zur Folge. Die verstärkte Anstrengung zur Überwindung dieses Widerstands erzeugt die für den Asthmaanfall charakteristische Dyspnoe. Der Patient fixiert den Schultergürtel durch Aufstützen der Arme, um auf diese Weise die Atemhilfsmuskulatur effektiv einsetzen zu können. Trotzdem bleibt eine alveoläre Hypoventilation bestehen, die zusammen mit massiven Verteilungsstörungen zu einer arteriellen Hypoxie führt. Infolge der Schleimansammlung in den Bronchien ist die Atmung von pfeifenden und giemenden Geräuschen begleitet sowie durch das Abhusten von glasig-zähem Schleim unterbrochen. Der Anfall kann nur wenige Minuten, aber auch Stunden oder in der Form des lebensbedrohenden **Status asthmaticus** sogar Tage andauern. Meist wird der Anfall mit heftigem Husten und Auswurf glasigen Schleims beendet.

Während im Anfangsstadium der Krankheit die Patienten im **Intervall beschwerdefrei** sind, wird später auch zwischen den Anfällen verstärkt Schleim sezerniert und nur unvollständig abtransportiert. Dann besteht eine zusätzliche Gefährdung durch sekundäre bakterielle Infektionen.

Bei Kindern zählt das Bronchialasthma zu den häufigsten Erkrankungen mit klinischer Relevanz. Mit zunehmendem Alter nimmt die zugrunde liegende Hyperreaktivität des Bronchialsystems ab.

Die beschriebenen Funktionsstörungen sind primär die Folge von Entzündungsreaktionen, die mit der Freisetzung von Mediatoren einhergehen.



Pathogenese des allergischen Bronchialasthmas. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Die den Asthmaanfall auslösenden Allergene oder unspezifischen Reize leiten eine **Sofortreaktion** (IgE-vermittelte Typ-I-Reaktion) ein, bei der solche Mediatoren, insbesondere **Histamin**, freigesetzt werden, die in den Granula der bronchialen Mastzellen bereits gespeichert vorliegen. Danach kommt es innerhalb weniger Minuten zu einer **verzögerten Reaktion** durch Bildung und Freisetzung von Arachidonsäuremetaboliten (**Leukotrienen, Prostaglandinen**) sowie von plättchenaktivierendem Faktor (PAF), Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (GM-CSF) und Interleukinen (u. a. IL-4). In einer **Spätreaktion** sind eosinophile Granulozyten, die vor allem durch LTD₄, PAF, GM-CSF und andere Mediatoren chemotaktisch angelockt werden, sowie T-Lymphozyten Quellen der **Entzündungsmediatoren**. Alle genannten Mediatoren tragen gemeinsam zur Hyperreaktivität des Bronchialsystems bei.

Nach den auslösenden Ursachen unterscheidet man zwei Asthmaformen:

- **exogen-allergisches** (extrinsische) **Asthma**
- **nichtallergisches** (intrinsisches) **Asthma** mit verschiedenen Unterformen, z.B. dem Anstrengungsasthma (Leistungsasthma), dem Infektasthma, dem physikalisch-irritativ, chemisch-toxisch oder medikamentös bedingten Asthma.

Die beiden Formen sind allerdings nur teilweise rein ausgeprägt, wesentlich häufiger treten sie als **Mischformen** auf.

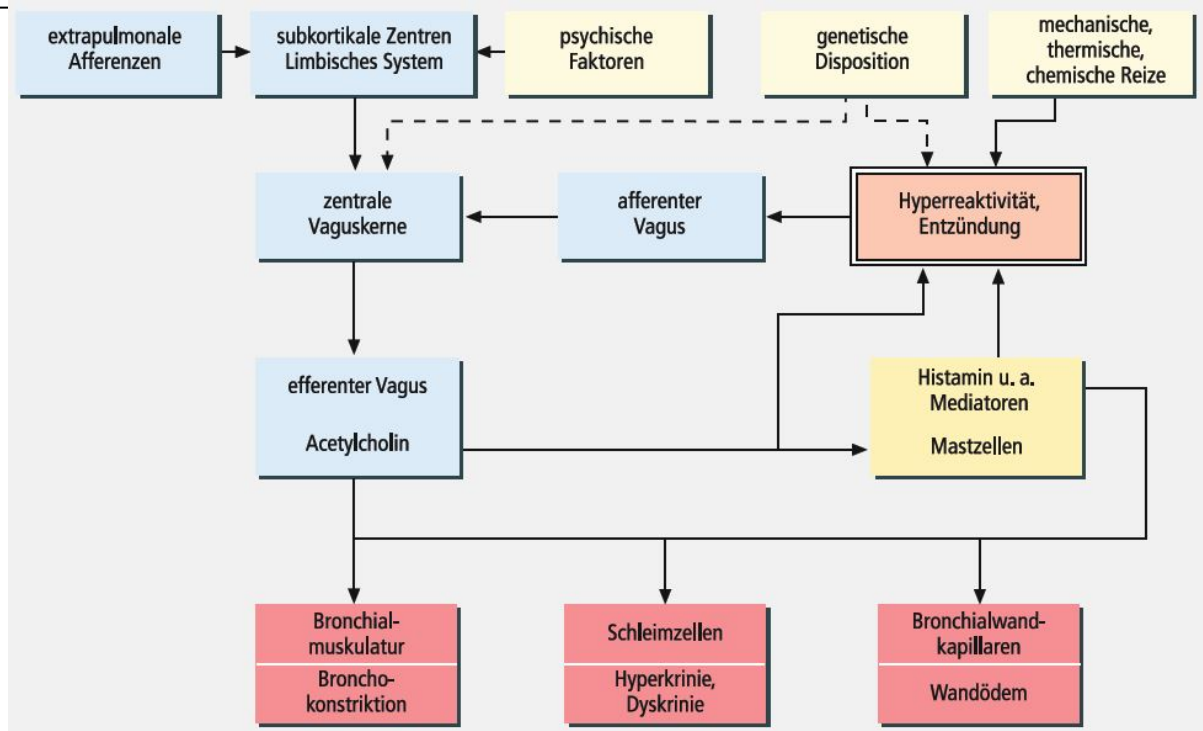
Das **exogen-allergische Bronchialasthma** beruht vor allem auf einer **IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion**. Mit einer überschüssigen IgE-Aktivierung bei Allergenkontakt reagieren 10–20 % aller Menschen, die als **Atopiker** bezeichnet werden. Zu den anfallsauslösenden Allergenen gehören u. a. Blüten- und Gräserpollen, Tierhaarepithelien und Ausscheidungen der Hausstaubmilbe. Nicht selten sind bei Asthmatik-

ern aufgrund ihrer genetischen Disposition die allergischen Reaktionen gegen mehrere Stoffe gerichtet und können auch die oberen Atemwege (**Heuschnupfen**), die Nase (**Rhinitis**), die Augen (**Konjunktivitis**) sowie die Haut mit einbeziehen.

Das jeweilige Allergen induziert bei Atopikern zunächst eine verstärkte Bildung von Immunglobulinen (IgE), die sich mit ihrem FC-Stück auf der Oberfläche von Mastzellen sowie basophilen und eosinophilen Granulozyten festsetzen. Werden bei einem erneuten Kontakt zwei benachbarte Bindungsstellen durch das Allergen überbrückt, so tritt eine Degranulation unter Freisetzung von Mediatoren ein. Diese Typ-I-Reaktion vollzieht sich zunächst an Mastzellen, die auf der Oberfläche der Bronchialschleimhaut vorkommen. Vermutlich öffnen die freigesetzten Mediatoren die epithelialen Zellverbindungen (tight junctions), sodass nun die hochmolekularen Allergene auch tiefer in die Schleimhaut eindringen können. Hier treffen sie auf das Immunsystem der Bronchialwand und bewirken auf dem geschilderten Weg die Degranulation der gewebeständigen Mastzellen und die Freisetzung von Mediatoren aus den chemotaktisch angelockten Entzündungszellen.

Die freigesetzten Mediatoren lösen die für den Asthmaanfall oben beschriebenen typischen Effekte aus: Bronchokonstriktion, Hyperkrinie und Dyskrinie sowie bei längerer Dauer Bronchialwandödem. Aufgrund der über den N. vagus verstärkten Hyperreaktivität des Bronchialsystems können im Laufe der Zeit neben den Allergenen auch unspezifische Reize und banale Infekte zu Asthmaanfällen führen. Ebenso stellt die **Mehrventilation von kalter und trockener Luft** bei körperlicher Arbeit einen möglichen Auslösemechanismus dar (**exercise-induced asthma**).

Das intrinsische, **nicht-allergische Bronchialasthma** findet man am häufigsten im Alter > 45 Jahre. Voraussetzung für die Entwicklung der Krankheit ist eine Hyperreaktivität des Bronchialsystems auf der Grundlage einer genetisch bedingten Disposition. Bei solchen Personen führen **unspezifische inhalative Reize wie Tabakrauch, Kaltluft, Staub, Nebel oder Luftverunreinigungen** zu einer überschüssigen Erregung der Bronchialwandsensoren. Reflektorisch kommt es dann zur Freisetzung von Acetylcholin aus Vagusfasern, das seinerseits eine Bronchialkonstriktion hervorruft und ausserdem die Mastzellen zur Degranulation veranlasst sowie Entzündungsreaktionen auslöst. Unter der Einwirkung der oben erwähnten Mediatoren entwickelt sich – wie beim allergischen Asthma – eine zeitlich begrenzte Atemwegsobstruktion. Asthmaanfälle können auch durch **extrapulmonale Alterationen oder psychische Einflüsse** ausgelöst werden. In diesen Fällen kommt es wahrscheinlich über subkortikale Zentren zu einer Aktivierung des efferenten Vagus und damit zur Acetylcholinfreisetzung. Ferner besteht die Möglichkeit, dass anfallsartige Atemwegsobstruktionen durch **Medikamente** hervorgerufen werden. Vor allem **β -Adrenozeptorenblocker und Analgetika** bzw. nichtsteroidale Antiphlogistika, welche u. a. die Biosynthese von Leukotrienen durch erhöhtes Arachidonsäureangebot an die Lipoxygenase (infolge Hemmung der Cyclooxygenasen) stimulieren, kommen als auslösende Faktoren (wie z.B. beim sog. „Aspirin-Asthma“) in Betracht.

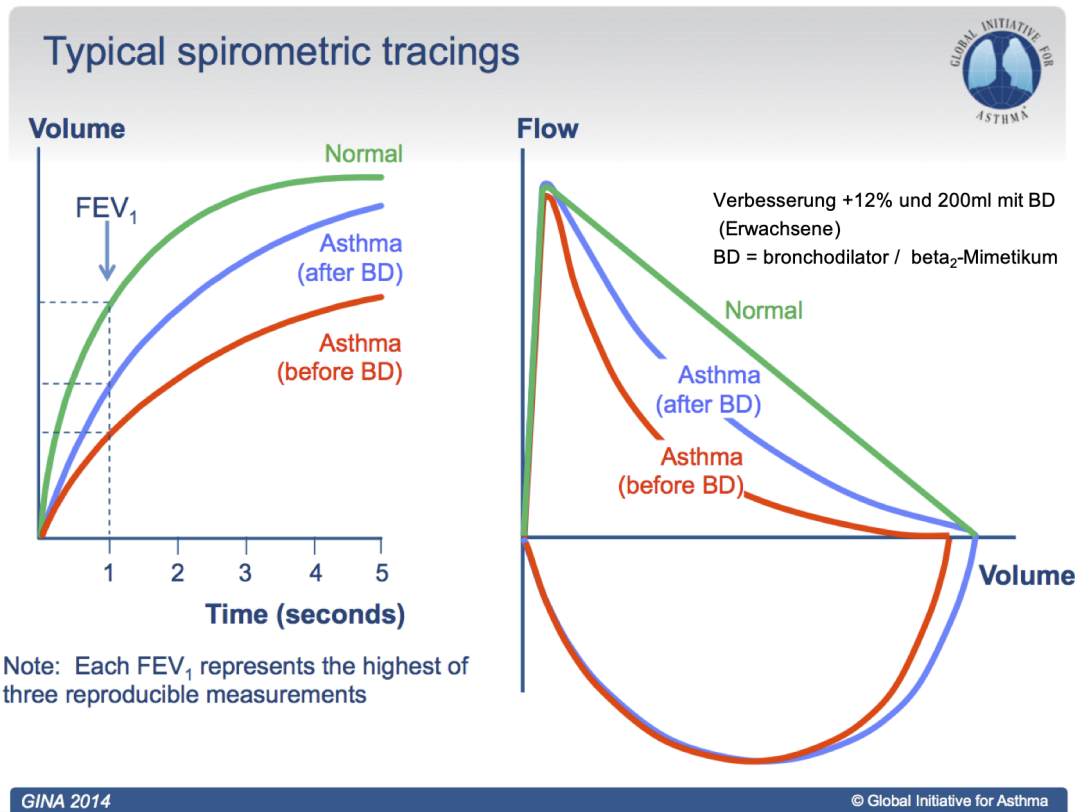


Pathogenese des nichtallergischen Bronchialasthmas. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

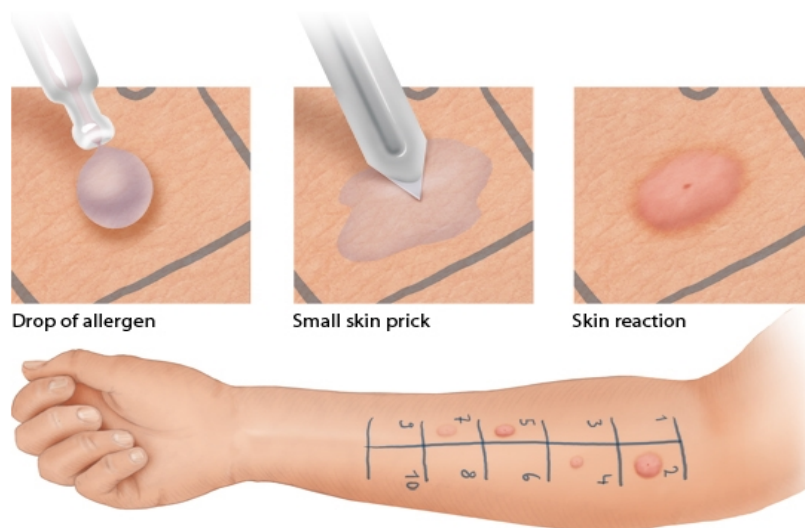
Sind die Veränderungen über längere Zeit vorhanden, kommt es zum **Remodelling** der Atemwege.

Zur **Diagnose** des Asthmas gehören

- Detaillierte **Anamnese** (Befragung): Wie und wann tritt Atemnot auf?
Auslöser: z.B. Pollen, Hausstaub, Mehlstaub, Tierhaare etc. ?
Begleiterkrankungen: Heuschnupfen, (allergische) Hautekzeme, Medikamenten-Unverträglichkeit (z.B. Aspiring)?
Eltern mit Asthma: 1 Elternteil (13% der Kinder betroffen), 2 Elternteile (20-25% der Kinder betroffen)
- **Lungenfunktionstest**: reversible und variable Limitation des expiratorischen Atemflusses (Spirometrie oder peak flow Meter)



- **Hauttest** (skin prick test) bei Verdacht auf allergisches Asthma (Suche nach dem Auslöser)



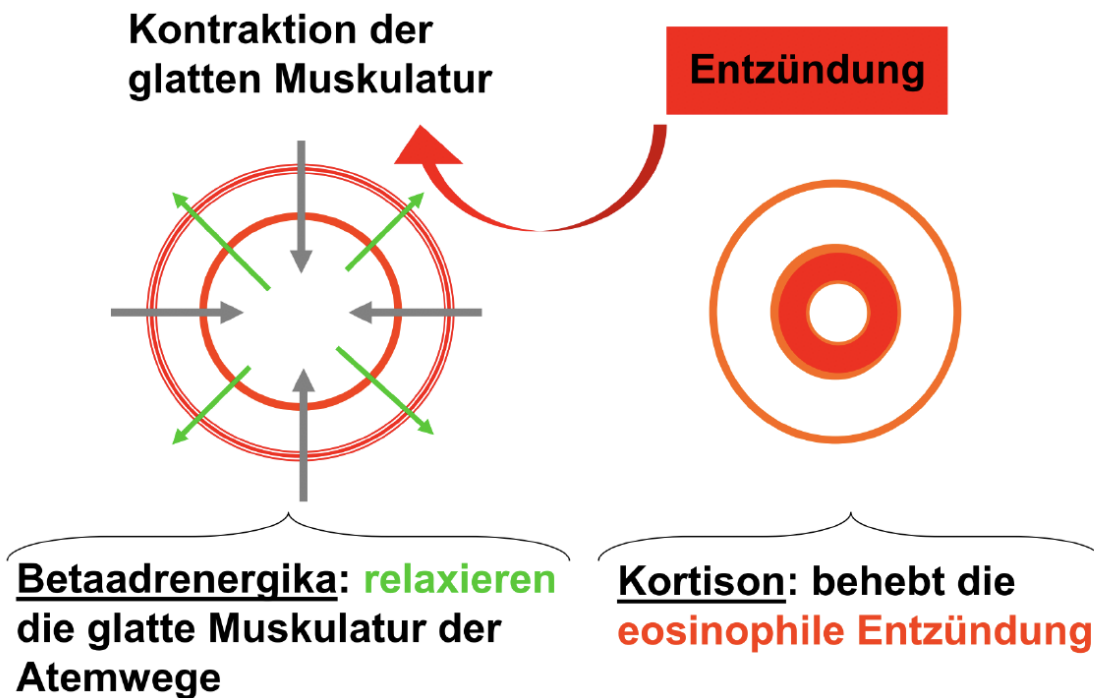
Skin prick test

Auftragen verschiedener Allergene (hier 10 unterschiedliche) und beobachten der Reaktion. Quelle: www.informedhealth.org

- **Provokationstest** (falls zuvor unklar): **Inhalation** von steigenden Dosen einer Substanz, welche die Atemwege reizt (z.B. Methacholin) oder einer Substanz, welche die Atemwege austrocknet (Mannitol); oder **10-min Hyperpnoe** mit kalter, trockener Luft, oder **Sport** (Laufband-/Fahrradergometer): jeweils Messung des **FEV_1 -Abfalles** nach der Provokation (je nach Art unterschiedliche Kriterien) verglichen zu vorher

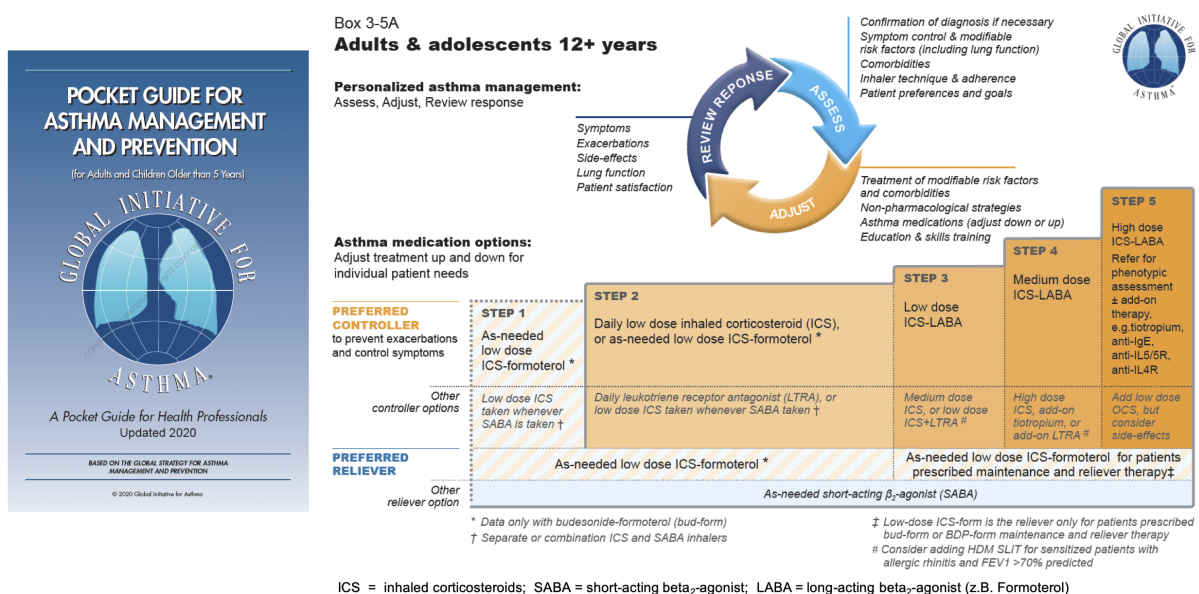
Therapie des Asthmas beinhaltet die **Vermeidung von Auslösern**, resp. Faktoren,

welche Asthma fördern, d.h. Vermeidung von Zigarettenrauch, ‚Luftverschmutzung‘, allf. Hausstaub, Felltiere, Mehlstaub, auslösende Medikamente etc. und **medikamentöse Therapie**.



Hauptprobleme beim Asthma und adäquate Therapie. Quelle: S. Ulrich, USZ.

Bei der Medikation stehen die **Bronchodilatation** (β_2 -Mimetikum) und **Hemmung der Entzündung** (Kortison) im Fokus, was primär durch inhalierte Medikamente (welche kaum in die Zirkulation übergehen) erreicht wird.



Zum Überblick - das Stufenschema für die Behandlung von Asthma. Quelle: www.ginasthma.org/reports/

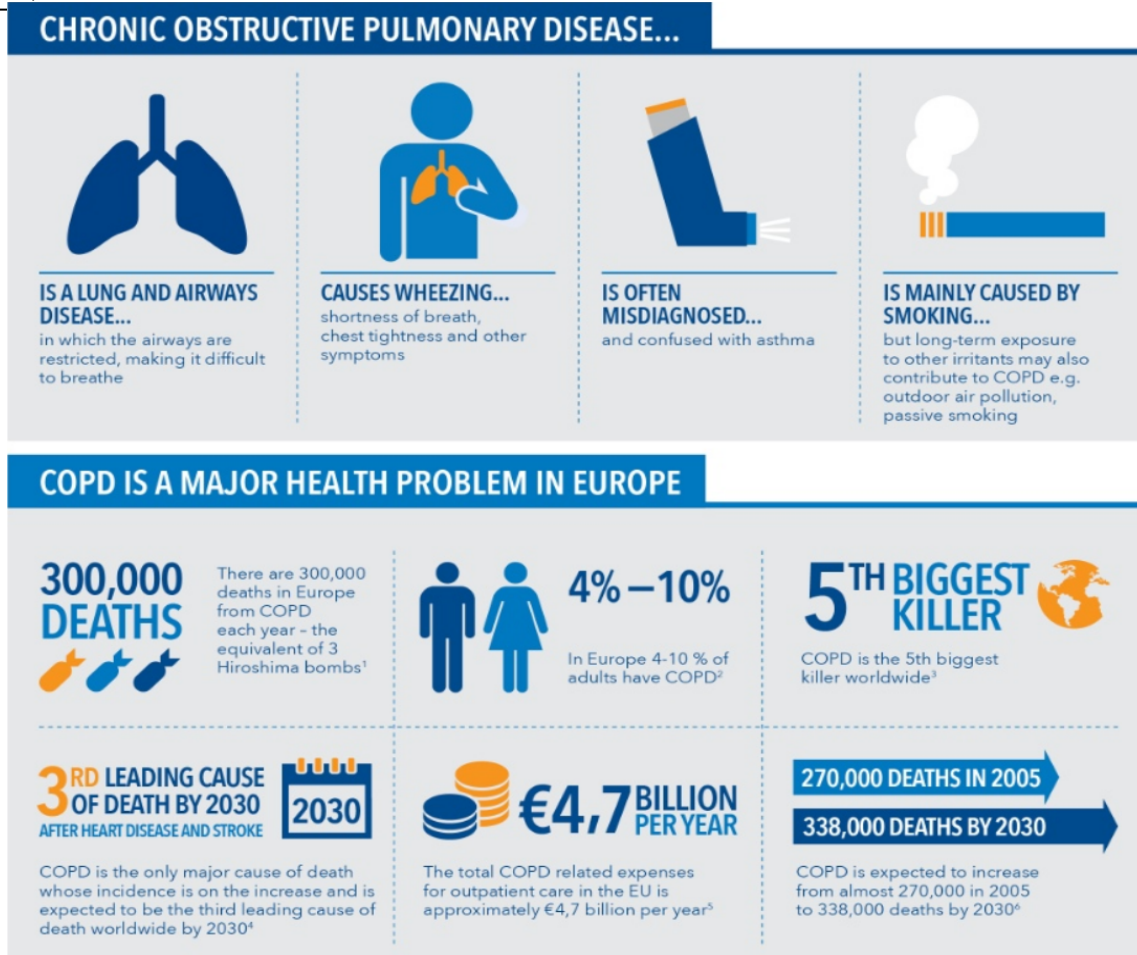
Auch **körperliche Aktivität** (Sport-Training) reduziert erwiesenermaßen die Asthma-Symptome, auch wenn Sport als Auslöser von Asthma wirken kann (aber nicht zwingend muss).

Sehr wichtig ist die Patienten-Arzt-Interaktion, da die Medikamente optimal eingestellt werden müssen. Idealerweise erreicht man ein gut kontrolliertes Asthma. Die Kriterien für die **Asthmakontrolle** sind wie folgt:

Innerhalb der letzten 4 Wochen	Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
	alle Kriterien erfüllt	1-2 Kriterien erfüllt	3-4 Kriterien erfüllt
Asthma Symptome tagsüber	nein ($\leq 2x/Wo$)	> 2x / Woche	> 2x / Woche
Erwachen wegen Asthma	nein	irgendeinmal	irgendeinmal
Kurzwirksame β_2-Agonisten nötig für Symptomkontrolle	nein ($\leq 2x/Wo$)	> 2x / Woche	> 2x / Woche
Aktivitäts-einschränkung wegen Asthma	nein	irgendeine	irgendeine
GINA (Global Initiative for Asthma) - Kriterien für Asthma-Symptom-Kontrolle, Update 2020			

Chronische Bronchitis und COPD

Eine **chronische Bronchitis** liegt nach der WHO-Definition dann vor, wenn **während mindestens zwei aufeinander folgenden Jahren** die Patienten jeweils **≥ 3 Monate lang** täglich unter **exzessiver Schleimproduktion** in den Atemwegen, **Husten** und **Auswurf** leiden. Sind im weiteren Verlauf die Atemwege zusätzlich eingengt, geht die chronische Bronchitis in eine chronisch-obstruktive Bronchitis (**COPD**, chronic obstructive pulmonary disease) über. Diese ist die **häufigste chronische Lungenerkrankung mit progredienter Atemwegsobstruktion** auf dem Boden einer chronischen Bronchitis oder eines Lungenemphysems. In den Industrieländern nimmt sie, nicht zuletzt bei beruflicher Schadstoffexposition, die 4. Stelle der Todesursachen ein. Die Bedeutung von COPD ist in folgender Grafik sehr gut zusammengefasst:



COPD und seine Bedeutung in Europa. Quelle: www.theparliamentmagazine.eu

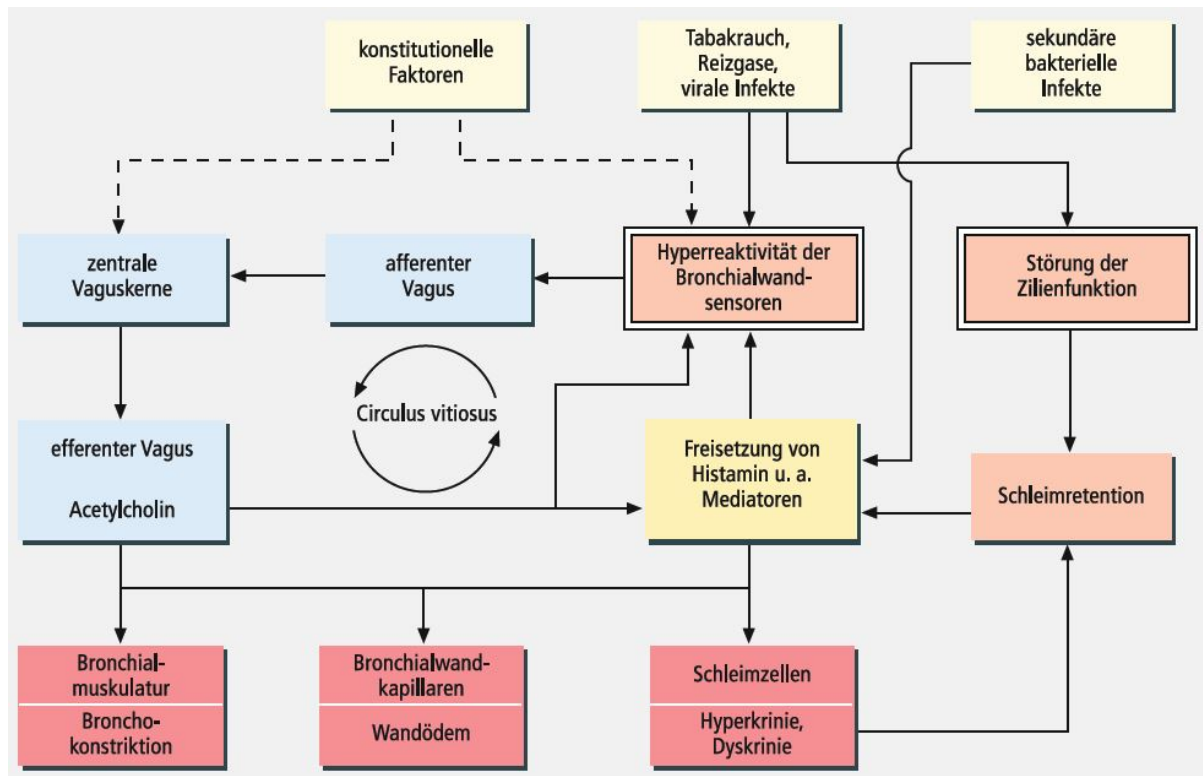
Als **auslösende Ursache** ist an erster Stelle das (Zigaretten-) Rauchen zu nennen, durch das die ohnehin altersbedingte Verringerung der Lungenfunktion stark beschleunigt wird. Die COPD-Morbidität nimmt auch mit dem Grad der Luftverschmutzung (durch Feinstaub, SO₂) zu, der Einfluss des Rauchens bleibt jedoch dominierend. **Wiederholte virale Infekte** können ebenfalls eine Schädigung des zilienträgenden Respirationsepithels hervorrufen.

Die der COPD zugrunde liegenden Pathomechanismen sind teilweise noch unklar. Es wird angenommen, dass neutrophile Granulozyten, Makrophagen und CD8-T-Lymphozyten **Atemwegsentzündungen** hervorrufen, wodurch **Proteasen** aktiviert werden und als Folge davon **Lungenparenchym zerstört** wird. Die Hyperreaktivität des Bronchialsystems führt dann reflektorisch zur Freisetzung von Acetylcholin, das seinerseits die Mastzellen der Bronchialwand zur Degranulation veranlasst und dabei Entzündungsmediatoren, insbesondere Leukotriene, freisetzt. Acetylcholin und die anderen Mediatoren sind gemeinsam an der Bronchokonstriktion, der **Hypersekretion von zähem Schleim** und an der Ausbildung des Wandödems beteiligt. Inhalative Reize verursachen ausserdem eine **Störung der Zilien** und damit eine Schleimretention, der oft eine sekundäre bakterielle Infektion folgt.

Die Haupterreger solcher sekundärer Infektionen sind *Haemophilus influenzae*, Pneumo- und Staphylokokken sowie verschiedene gramnegative Keime. Die von den Bakterien produzierten sensibilisierenden Mediatoren und Toxine verstärken dann den Krankheitsprozess. Solche Entzündungsvorgänge können diffus über das Bronchialsystem verteilt sein oder vorwiegend die Trachea (Tracheitis), die grossen Bronchien (Bronchitis) bzw. die peripheren Bronchien (Bronchiolitis) betreffen.

Man nimmt weiter an, dass auch schwerer chronischer Husten die bereits

vorgeschädigten Wände der Bronchien und Bronchiolen zusätzlich in ihrer Struktur verändert. Gestützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass sich das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt, wenn es gelingt, den Husten wirkungsvoll einzudämmen.



Vereinfachte Darstellung der Pathogenese der chronischen Bronchitis bzw. chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD). Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Manchmal können **Asthma und COPD** nicht ganz klar auseinandergehalten werden, was folgende Abbildung im Überblick zeigt. Wichtige Kriterien sind Beginn der Symptome (vor/nach 40-jährig; Kindheit vs. späteres Erwachsenenalter), mögliche Auslöser der Symptome, die Rauch-Vergangenheit und die Variabilität und Reversibilität der Atemwegsobstruktion mittels beta-Mimetika.

Box 5-2. Approach to initial treatment in patients with asthma and/or COPD

CLINICAL PHENOTYPE - ADULTS WITH CHRONIC RESPIRATORY SYMPTOMS (dyspnea, cough, chest tightness, wheeze)		
HIGHLY LIKELY TO BE ASTHMA if several of the following features TREAT AS ASTHMA	FEATURES OF BOTH ASTHMA + COPD TREAT AS ASTHMA	LIKELY TO BE COPD if several of the following features TREAT AS COPD
HISTORY - Symptoms vary over time and in intensity - Triggers may include laughter, exercise, allergens, seasonal - Onset before age 40 years - Symptoms improve spontaneously or with bronchodilators (minutes) or ICS (days to weeks) - Current asthma diagnosis, or asthma diagnosis in childhood LUNG FUNCTION - Variable expiratory airflow limitation - Persistent airflow limitation may be present	HISTORY - Symptoms intermittent or episodic - May have started before or after age 40 - May have a history of smoking and/or other toxic exposures, or history of low birth weight or respiratory illness such as tuberculosis - Any of asthma features at left (e.g. common triggers; symptoms improve spontaneously or with bronchodilators or ICS; current asthma diagnosis or asthma diagnosis in childhood) LUNG FUNCTION - Persistent expiratory airflow limitation - With or without bronchodilator reversibility	HISTORY - Dyspnea persistent (most days) - Onset after age 40 years - Limitation of physical activity - May have been preceded by cough/sputum - Bronchodilator provides only limited relief - History of smoking and/or other toxic exposure, or history of low birth weight or respiratory illness such as tuberculosis - No past or current diagnosis of asthma LUNG FUNCTION - Persistent expiratory airflow limitation - With or without bronchodilator reversibility
INITIAL PHARMACOLOGICAL TREATMENT (as well as treating comorbidities and risk factors. See Box 3-5A)		
ICS-CONTAINING TREATMENT IS ESSENTIAL to reduce risk of severe exacerbations and death. See Box 3-5A - As-needed low dose ICS-formoterol may be used as reliever. See Box 3-5A DO NOT GIVE LABA and/or LAMA without ICS - Avoid maintenance OCS	ICS-CONTAINING TREATMENT IS ESSENTIAL to reduce risk of severe exacerbations and death. See Box 3-5A - Add-on LABA and/or LAMA usually also needed - Additional COPD treatments as per GOLD DO NOT GIVE LABA and/or LAMA without ICS - Avoid maintenance OCS	TREAT AS COPD (see GOLD report) - Initially LAMA and/or LABA - Add ICS as per GOLD for patients with hospitalizations, ≥ 2 exacerbations/year requiring OCS, or blood eosinophils $\geq 300/\mu\text{l}$ - Avoid high dose ICS, avoid maintenance OCS - Reliever containing ICS is not recommended
REVIEW PATIENT AFTER 2-3 MONTHS. REFER FOR EXPERT ADVICE IF DIAGNOSTIC UNCERTAINTY OR INADEQUATE RESPONSE		

GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting β_2 -agonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist

Details der Unterscheidung von Asthma und COPD (zur Information). Quelle: GINA Report 2020.

Nach dem Manifestwerden der Atemwegsobstruktion ist es so gut wie nie mehr möglich, die Krankheit auszuheilen. Daher ist die frühzeitige und konsequente Therapie, beginnend bei der einfachen Bronchitis, von grosser präventiver Bedeutung. Die wichtigen Faktoren des Managements von COPD sind in der folgenden Abbildung zusammengefasst. Wichtig ist für den Erhalt, resp. die Verbesserung der **Lebensqualität** – nebst adäquater **Medikation** (Bronchodilatation, z.T. Entzündungshemmung mit Kortison, evtl. Antibiotika) – auch hier die **körperliche Aktivität**, was häufig in Form einer Rehabilitation mit Kraft- und Ausdauertraining gefördert wird.

HELPING PEOPLE WITH COPD

COPD CANNOT BE CURED, BUT IT CAN BE MANAGED...

IMPROVE BREATHING

Treatment focuses on improving a patient's breathing and exercise ability, slowing down the disease and preventing flare-ups and complications.



QUIT SMOKING

For smokers, the 1st treatment is to quit smoking



BEING PHYSICALLY ACTIVE

e.g. gardening, moderately walking fast or other exercise, can help alleviate symptoms



IMMUNISATION

Immunisation against pneumonia is important for people with COPD, as well as an annual immunisation against influenza



REGULAR MONITORING

It is important that people living with COPD are regularly monitored, and the healthcare professionals can prescribe medication and support the patient to stop smoking

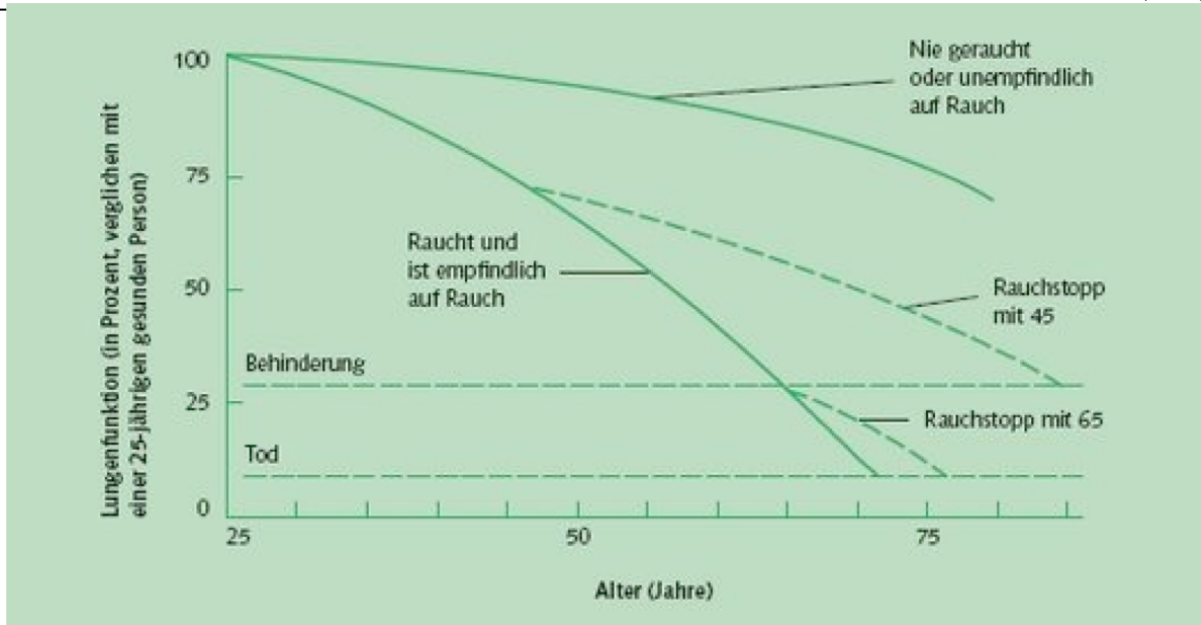


THE DOCTOR MAY RECOMMEND...

pulmonary rehabilitation, exercises, nutritional counselling, energy conserving techniques, breathing strategies, group support



Ein Rauchstop lohnt sich immer, wie nachfolgend dargestellt.

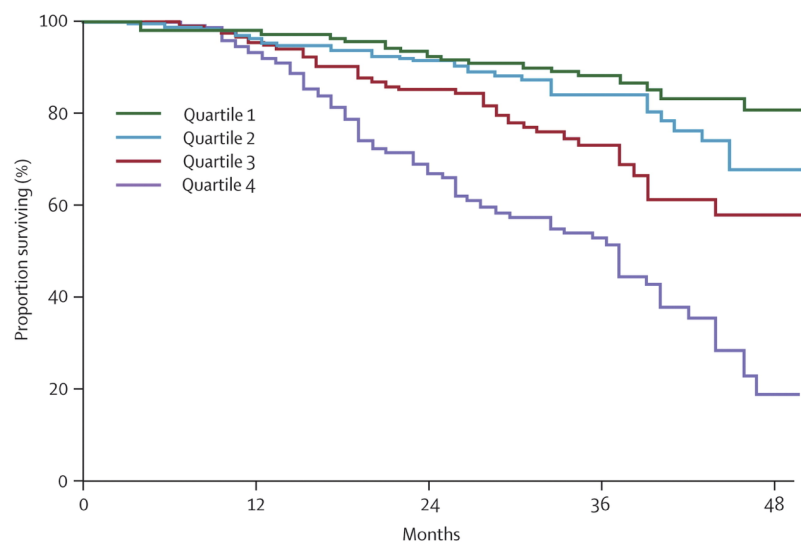


Effekt eines Rauchstops auf die Lungenfunktion. Quelle: www.lungenliga.ch

Die Überlebenswahrscheinlichkeit mit COPD anhand des BODE Scores zeigt, dass unabhängig voneinander der Body Mass Index (BMI), der Obstruktions- und der Dyspnoe-Grad, sowie die körperliche Verfassung (exercise capacity) eine Rolle spielen.

BODE score:

- BMI
- Obstruktionsgrad
- Dyspnoe
- Exercise Capacity



BODE score	Number at risk	624	588	393	209	48
0-2	Quartile 1	169	166	115	65	19
3-4	Quartile 2	187	177	123	59	10
5-6	Quartile 3	130	123	80	41	11
7-10	Quartile 4	138	122	75	44	8

Quelle: Mannino and Buist, Lancet, 2007

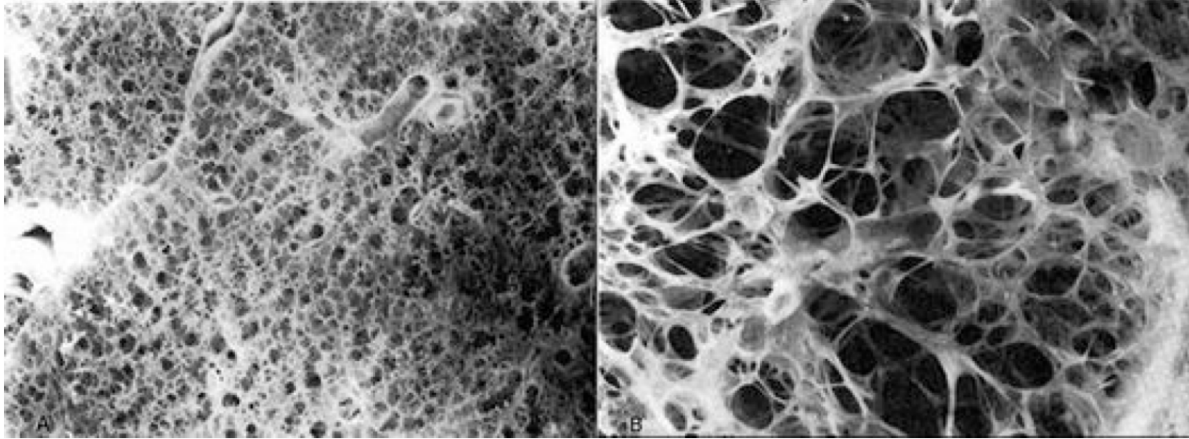
Patienten mit **schwerer COPD** benötigen zusätzlichen Sauerstoff während 24h/Tag. Auch wenn mobile Sauerstoffkonzentratoren verfügbar sind, ist ihre Lebensqualität recht stark eingeschränkt.



*Dame mit COPD, mobilem Sauerstoff und sogenannter Nasenbrille.
Quelle: www.liguepulmonaire.ch*

Lungenemphysem

Das Lungenemphysem stellt nach der WHO-Definition ein Lungenleiden dar, das durch irreversible Erweiterung der distal von den Bronchioli terminales befindlichen Lufträume gekennzeichnet ist. Heute ist man jedoch überwiegend der Ansicht, dass sich der Begriff Lungenemphysem nicht allein auf die Überdehnung der alveolentragenden Räume, sondern vor allem auf die **Destruktion** des **Lungengewebes** beziehen sollte. Das emphysematöse Gewebe lässt nämlich einen Verlust von elastischen Fasern (mit nachfolgender Verminderung der Retraktionskraft) sowie von Alveolarwänden und eine Zerstörung von Kapillaren erkennen. Vereinzelte Gewebestränge, die Blutgefässe enthalten, durchziehen die stark erweiterten Lufträume.

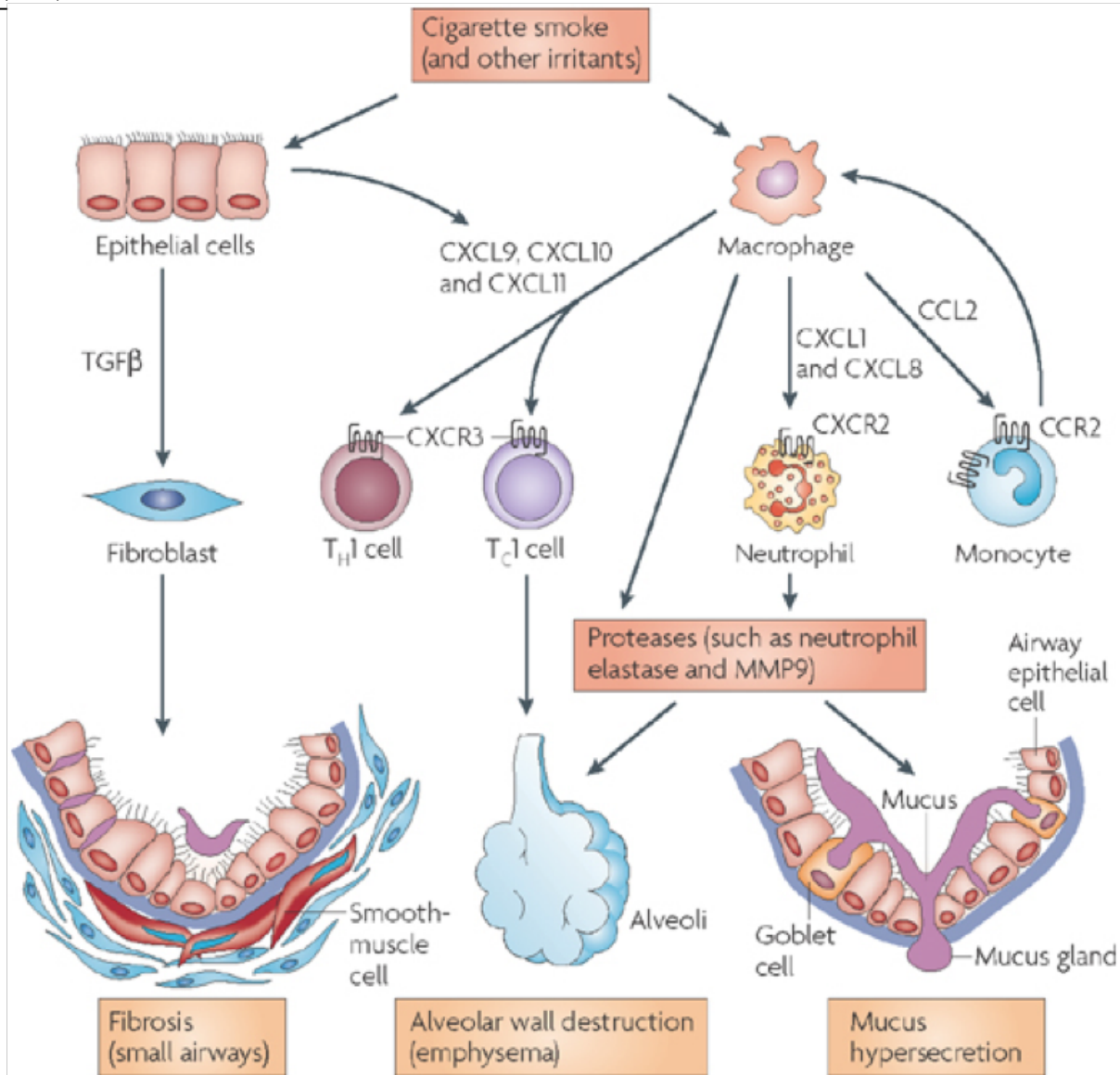


Gesunde Lunge

Lungenemphysem

Links normales Lungengewebe, **Rechts** Gewebestruktur beim Lungenemphysem. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

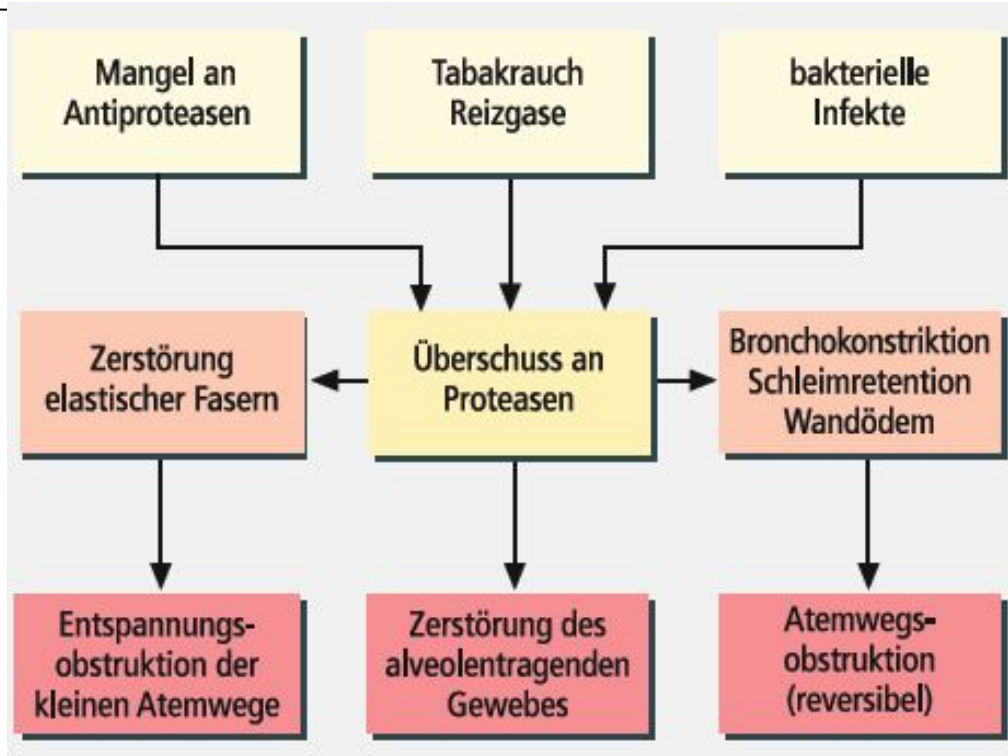
Der Beitrag des Zigarettenrauches zur Zerstörung der Alveolen, aber auch zum Remodelling der Atemwege über Fibroblasten-Aktivierung und zur vermehrten Schleimproduktion, ist in der folgenden Abbildung gut zusammengefasst.



Nature Reviews | Immunology

Quelle: www.nature.com/nri/journal/v8/n3/fig_tab/nri2254_F2.html

Zumeist wird ein Lungenemphysem durch proteolytische Prozesse verursacht, die zur Zerstörung des Lungenparenchyms führen. Hierfür verantwortlich sind **Proteasen**, die von Granulozyten, Makrophagen oder auch Bakterien freigesetzt werden. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der **Elastase** aus neutrophilen Granulozyten zu, die im Sputum von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD) in hoher Konzentration nachgewiesen werden kann. Normalerweise werden die Proteasen durch **Antiproteasen** (Proteaseninhibitoren), insbesondere durch **α_1 -Antitrypsin**, aber auch durch **α_2 -Makroglobulin** und Inhibitoren von Metalloproteasen, gehemmt. Werden jedoch z.B. bei Inhalation von Tabakrauch (über die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, ROS) Entzündungsprozesse ausgelöst, kommt es zu vermehrter Freisetzung von Proteasen, zur **Hemmung von Antiproteasen** und zur **Störung der Reparaturmechanismen**. Die Gewebedestruktion beim Lungenemphysem wird demnach durch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen hervorgerufen. Grundsätzlich nehmen die Emphysemhäufigkeit und die Schwere des Krankheitsbildes im höheren Alter zu.



Pathogenese des Lungenemphysems. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Eine erhöhte Emphysemdisposition besteht auch bei einem **autosomal-rezessiv vererbten Mangel an α_1 -Antitrypsin** (α_1 -Proteaseinhibitor). Bei fast 2 ‰ der Bevölkerung findet man eine auf 10–15 % verminderte Plasmakonzentration von α_1 -Antitrypsin. Es handelt sich dabei um Personen, in deren Erbsubstanz das Z-Allel des P_i-Gens auf Chromosom 14 homozygot vorkommt. Bei diesen ZZ-Merkmalsträgern mit α_1 -Antitrypsinmangel entwickelt sich bereits in der Jugend in 80 % der Fälle ein schweres Lungenemphysem. Zusätzliche Lungenbelastung, z. B. durch die bereits erwähnte Inhalation von Tabakrauch, fördert die Entwicklung des Emphysems. Wesentlich häufiger als die schwere homozygote ist die heterozygote leichte Verlaufsform, die bei ca. 7 % der Bevölkerung vorkommt.

Nach der pathologisch-anatomischen Ausprägung unterscheidet man das zentrolobuläre (zentroazinäre) Emphysem, bei dem nur die zentralen Anteile der Lungenläppchen zerstört sind, und das panlobuläre (panazinäre) Emphysem, bei dem alle funktionellen Endabschnitte der Lunge, einschliesslich der Alveolen, in den Destruktionsprozess einbezogen sind.

Das **zentrolobuläre Emphysem** wird vor allem durch eine chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD, s. o.) hervorgerufen. Dabei werden im Verlauf der Grunderkrankung die Proteasen durch äussere Reize (Infektionen, Tabakrauch, Reizgase) aktiviert. Klinische Symptome sind Zyanose, Polyglobulie, Husten und Auswurf („**blue bloater**“, übergewichtiger, bronchitischer Typ).

Das **panlobuläre Emphysem** wird dagegen auf einen primären Überschuss an Proteasen zurückgeführt, die z. B. im Rahmen der α_1 -Antitrypsin-Mangelkrankheit diffuse Destruktionsprozesse auslösen. Klinisches Hauptsymptom ist eine Dyspnoe bei meist fehlender Zyanose („**pink puffer**“, hagerer, dyspnoischer Typ).

Gelegentlich kann ein Emphysem auch durch übermässige Belastung des Lungengewebes entstehen, wie dies in der Umgebung von Narbengewebe der Fall ist. In diesem Fall entwickelt sich ein lokal begrenztes (lokales oder bullöses) Emphysem („**Nar-**

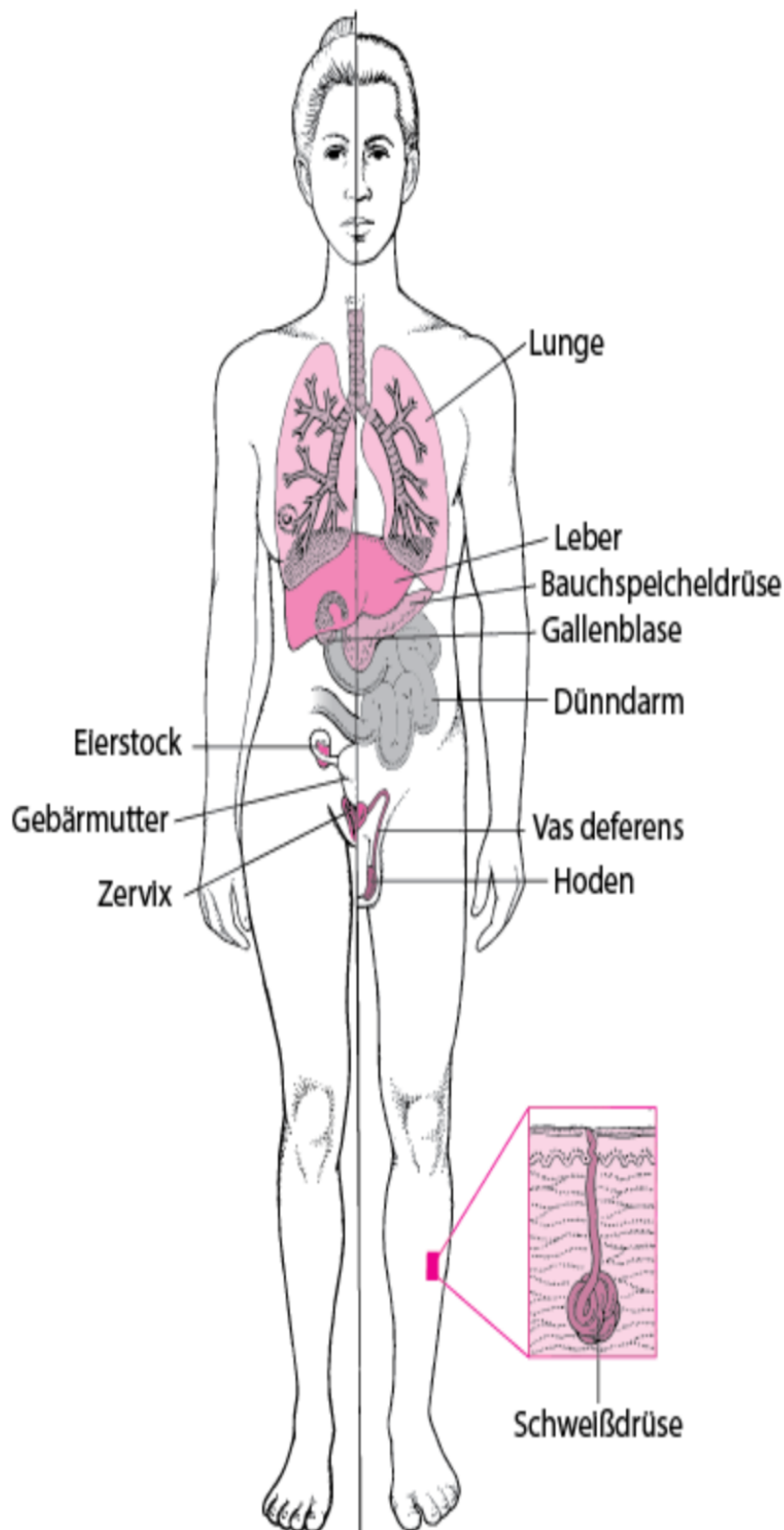
benemphysem^{er}).

Die **Auswirkungen des Lungenemphysems** betreffen in erster Linie die Atmungsfunktion, daneben aber auch das kardiovaskuläre System. Unter der Einwirkung der Proteasen werden, wie bereits erwähnt, elastische Fasern zerstört, die normalerweise die kleinen Bronchien offenhalten. Daraus resultiert eine Entspannungsobstruktion, die durch expiratorischen Verschluss der kleinen Atemwege das Ausatmen erschwert und den Reinigungsprozess behindert. Dieses sind günstige Bedingungen für eine chronische Entzündung: Es kann sich eine obstruktive **Emphysembronchitis** entwickeln. Aus der Tatsache, dass das Lungenemphysem häufig mit einer Bronchitis vergesellschaftet ist, darf jedoch nicht der pathogenetische Umkehrschluss gezogen werden: Bei weitem nicht jede chronische Bronchitis **führt** zu einem Lungenemphysem.

Das fortgeschrittene Emphysem bewirkt schliesslich eine starke Belastung des rechten Herzens. Erstens kommt es durch partielle Zerstörung der Lungenkapillaren zu einer **Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf**. Zweitens führt die alveoläre Hypoxie in den Emphysembezirken zu einer **lokalen Vasokonstriktion**. Daraus resultiert ein Anstieg des Pulmonalarteriendrucks, der eine Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens zur Folge hat (Cor pulmonale).

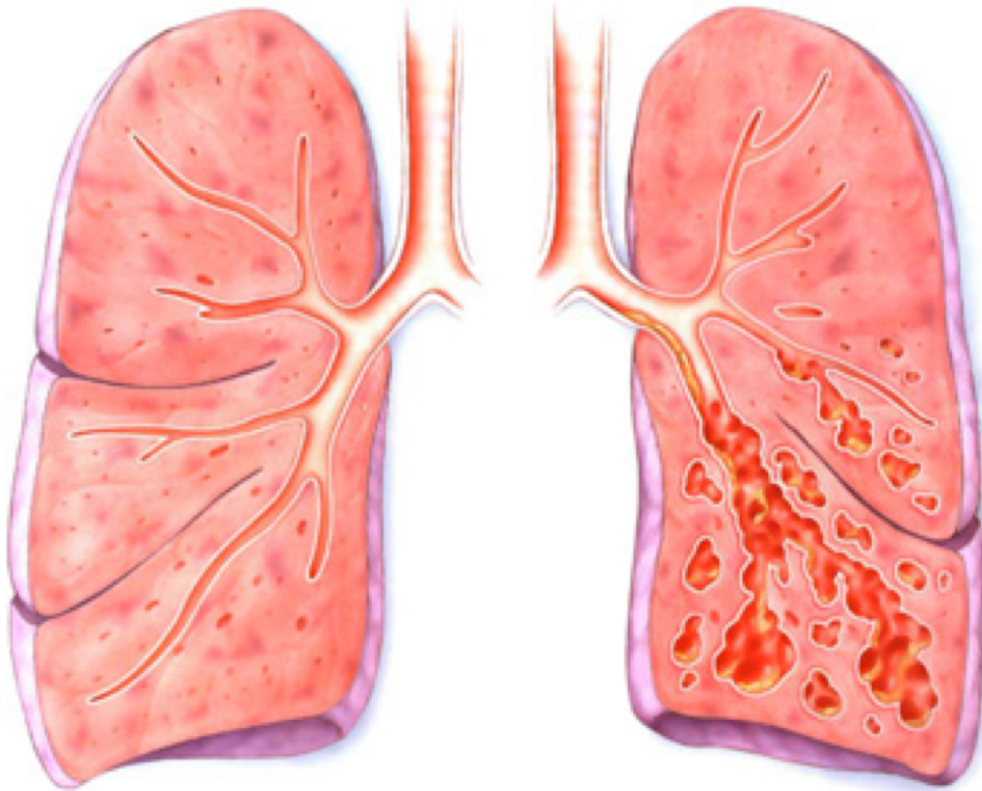
Cystische Fibrose

Die **cystische Fibrose** (Mukoviszidose), die auch als Mukoviszidose bezeichnet wird, ist die **häufigste erbliche Stoffwechselkrankheit** bei der weissen Bevölkerung. Die Krankheit, für die eine Vielfalt von Genmutationen am langen Arm des Chromosoms 7 verantwortlich ist, wird autosomal-rezessiv vererbt. Sie tritt im Verhältnis von etwa 1:2'500 auf und wird meist schon im Säuglings- oder Kindesalter manifest. Es handelt sich dabei um einen Defekt des cAMP-regulierten Cl⁻-Kanals (CFTR-Proteins = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) in der luminalen Zellmembran der respiratorischen Flimmerepithelzellen. Aufgrund der verminderten Cl⁻-Sekretion und der damit einhergehenden vermehrten, durch einen epithelialen Na⁺-Kanal (ENaC)-vermittelten Na⁺-Resorption nimmt der Wassergehalt des Bronchialsekrets ab. Da der Kanal auch in anderen Organen vorkommt und weitere Ionenkanäle reguliert, ist meist eine Reihe weiterer Organe betroffen, z.B. die Bauchspeicheldrüse. Allen Organen ist die Bildung von zähem Sekret gemeinsam.



Aus dieser Pathogenese ergeben sich die Auswirkungen der cystischen Fibrose: Der hochvisköse Schleim kann nicht mehr abtransportiert werden, wodurch eine hochgradige Atemwegsobstruktion mit Neigung zu rezidivierenden Infekten resultiert. Als Folge der Zerstörung von Wandstrukturen bilden sich in den kleinen Bronchialästen Erweiterungen und sackförmige Ausstülpungen, die als **Bronchiektasen** bezeichnet werden. Fast regelmässig finden sich auch eine **Rhinitis** (Nasenschleimhautentzündung)

und **Sinusitis** (Nasennebenhöhlenentzündung).



Schematische Darstellung von Bronchiektasen. Quelle: online-media.uni-marburg.de/radiologie/kap6.htm

Zusatzinformation

CFTR ist einerseits ein cAMP-stimulierbarer Chloridkanal, andererseits reguliert er weitere Ionenkanäle (z.B. Hemmung des ENaC-Kanals, Aktivierung anderer Chloridkanäle) und stimuliert den $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher. Defekte des CFTR-Proteins führen daher zu einer Reihe schwerwiegender Funktionsstörungen (Multiorganerkrankung). Allen diesen Störungen gemeinsam ist eine Viskositätssteigerung und Volumenabnahme der jeweils gebildeten Sekrete.

Organsystem	Cl ⁻ -Transport	Na ⁺ -Transport	H ₂ O-Transport	Folgen
Bronchien	Sekretion ↓	Resorption ↑	Resorption ↑	Bronchialobstruktion, Infektionen
Exokrines Pankreas	Sekretion ↓, Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻ -Austausch ↓ (HCO ₃ ⁻ -Sekretion ↓)	Sekretion ↓	Sekretion ↓	Exokrine Pankreasinsuffizienz, Malassimilation (► Kap. 12.13.1)
Darm	Sekretion ↓	Resorption ↑	Sekretion ↓	Darmverschluss bei Neugeborenen, Eindickung des Darminhalts, Darmobstruktion
Gallengänge	Sekretion ↓ (HCO ₃ ⁻ -Sekretion ↓)	–	Sekretion ↓	Cholestase, Cholelithiasis
Schweißdrüsen	Resorption ↓	Resorption ↓	(Epithel undurchlässig)	Vermehrte NaCl-Sekretion (Cl ⁻ -Konzentration > 60 mmol/l; dient der Diagnosestellung)
Hodenkanälchen	Sekretion ↓	–	Sekretion ↓	Obstruktive Azoospermie, Infertilität
Ductus deferens	–	–	–	Kongenitale Aplasie bds.
Eileiter, Cervixkanal	Sekretion ↓	–	Sekretion ↓	Verstärkte Schleimbarriere, eingeschränkte Fertilität

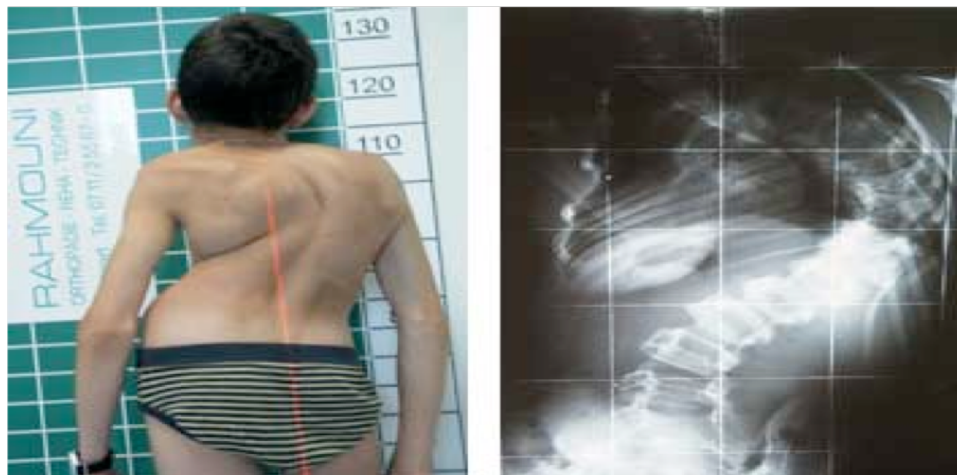
Ausgewählte pathogenetische Mechanismen an den luminalen Zellmembranen der Epithelien exokriner Drüsen und Leitsymptome bei zystischer Fibrose – für Interessierte. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Restriktive Ventilationsstörungen

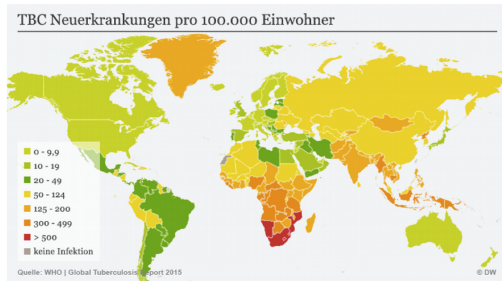
Restriktive Ventilationsstörungen sind dadurch gekennzeichnet, dass die Ausdehnungsfähigkeit von Thorax und/oder Lunge durch pathologische Prozesse eingeschränkt ist. Die extrapulmonalen oder pulmonalen Restriktionen führen insbesondere bei körperlicher Belastung zu einer Einschränkung des Atemzugvolumens.

Extrapulmonale Restriktionen

Jede stärkere **Deformation** des **Thoraxskeletts** behindert die Atmungsexkursionen. Als Ursache hierfür kommen die Kyphoskoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule) oder unfallbedingte Thoraxdeformitäten in Betracht.



Eine Atmungsbehinderung besteht auch bei **Verwachsung** der **Pleurablätter**, die als Folge einer Pleuritis (Rippenfellentzündung), insbesondere bei **Tuberkulose** (die auch heute noch nicht verschwunden ist) oder **Pleuraasbestose (Pleuramesoteliom** – einer Krebserkrankung der Pleura infolge Asbest-Exposition), auftreten kann. Bei den Atmungsexkursionen ist die „gefesselte Lunge“ in ihrer Bewegung behindert, wodurch die Atemtiefe eingeschränkt ist.



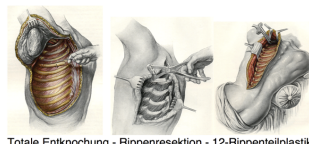
Therapie früher

Luftkur (z.B. Schatzalp Davos)



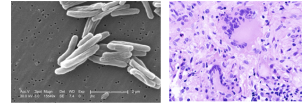
„Ausschalten der Lunge“:

- durch Pneumothorax
- durch Rippenentfernung



Erreger:

Mykobakterium tuberculosis (Entdeckt: 1882)
aerobes, gram-positives Stäbchenbakterium



Übertragung:

meist Tröpfchen-Infektion

Symptome einer aktiven TB

- Husten mit Sputum und zT Blut
- Thorax-Schmerzen
- Schwäche
- Gewichtsverlust
- Fieber
- Nächtliches Schwitzen



2 Formen der Lungentuberkulose:
Links: cavernöse Lungentuberkulose.
Rechts: acinäre-noduläre Lungentuberkulose.



Unter einer **Kaverne** versteht man den entzündlichen Zerfall des Lungengewebes mit Höhlenbildungen. Unter **Lungenphthise** oder **Schwindsucht** versteht man den körperlichen Zerfall als Folge einer Lungentuberkulose

Therapie heute

- Kombination verschiedener Antibiotika
- Dauer des Behandlungs-Schemas: 6 Monate!

Die wichtigsten Aspekte der Tuberkulose.

Dringt Luft in den Spalt zwischen den beiden Pleurablättern ein, so spricht man von einem **Pneumothorax**. Dies ist der Fall, wenn bei einer Verletzung der Brustwand oder bei einem Einriss der Lungenoberfläche Luft (aufgrund des „negativen“ intrapleurale Drucks) in den Pleuraspalt gesaugt wird. Dabei kollabiert die Lunge, d. h. sie zieht sich, ihrer inneren Zugspannung folgend, auf den Hilus hin zusammen. Ist der Pneumothorax auf eine Seite beschränkt, so bleibt eine ausreichende Arterialisierung des Blutes durch die Funktion des anderen Lungenflügels gesichert, sofern keine schwere körperliche Arbeit zu leisten ist. Eine ernste Komplikation stellt allerdings ein **Spannungspneumothorax** dar: Es besteht nämlich die Möglichkeit, dass sich ein Einriss der Lungenoberfläche bei Expiration ventilartig verschliesst. Während der Inspiration dringt dann Luft in den Pleuraraum ein, die in der nachfolgenden Expirationsphase nicht entweichen kann, sodass der Druck kontinuierlich ansteigt. Bei einem solchen Spannungspneumothorax wird das Mediastinum zur nicht betroffenen Seite hin verdrängt. Lebensbedrohend ist dabei die Kompression der grossen Hohlvenen, bei welcher der Rückfluss des Blutes zum rechten Herzen unterbrochen werden kann.

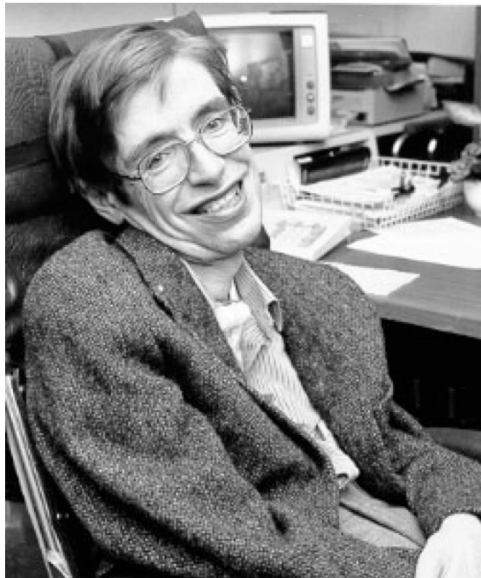
Ein **Pleuraerguss**, d. h. eine Ansammlung von Flüssigkeit im Pleuraraum, beeinträchtigt die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge und damit die alveoläre Ventilation. Bei dem Erguss kann es sich handeln um

- ein Transsudat (durch Filtration ausgeschiedene, zell- und eiweissarme, fibrinogenfreie Flüssigkeit) infolge von Linksherzinsuffizienz oder Eiweissmangel im Blut (**Hydrothorax**),
- ein Exsudat (durch Entzündung bedingte, zell- und eiweisshaltige Flüssigkeit) bei infektiöser Pleuritis oder malignem Tumor (**Serorthorax**),
- Eiter bei bakterieller Pleuritis (**Pyothorax**) oder
- Blut bei Lungeninfarkt, malignem Pleuratumor oder Trauma (**Hämatothorax**).

Eine **verminderte Kontraktionskraft** der **Atmungsmuskulatur** kann ebenfalls eine restriktive Ventilationsstörung hervorrufen. Als Ursache hierfür kommen infrage: eine Störung der

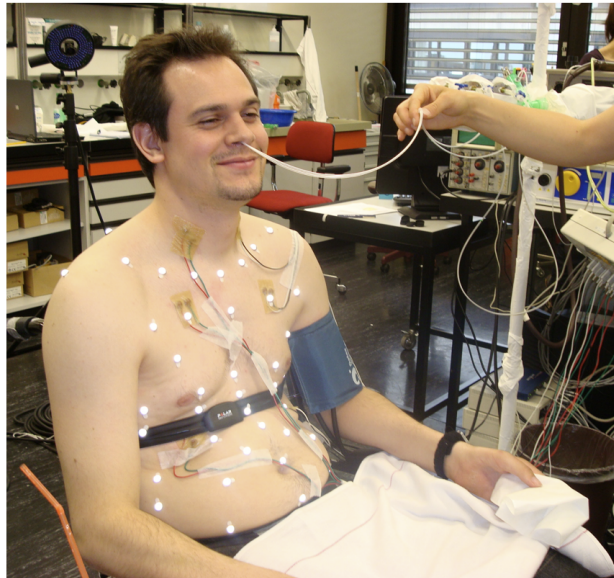
- Muskelfunktion (z.B. bei progressiver Muskeldystrophie),
- neuromuskulären Erregungsübertragung (bei Myasthenia gravis)
- neuronalen Erregungsleitung (z.B. bei Poliomyelitis, ALS, Phrenikusparese oder Tetraplegie)

Amyotrophe Lateralsklerose



Stephen Hawking (Bild: NASA) www.myhandicap.ch

Tetraplegie



Proband, Exercise Physiology Lab, ETHZ

Ausserdem kann die **Bewegung des Zwerchfells behindert** durch **Schwangerschaft**, massive Fettablagerung im Abdomen (bei **Adipositas**), oder stauungsbedingte Lebervergrösserung oder Aszites (Wasseransammlung im Bauch).

Pulmonale Restriktionen

Bei einer Reihe chronischer Erkrankungen ist die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge durch herdförmige oder diffus-narbige Bindegewebeinlagerungen in das Lungengewebe eingeschränkt. Eine solche Strukturveränderung des Lungengerüsts, die als **Lungenfibrose** (Lungenvernarbung, interstitielle Lungenerkrankung) bezeichnet wird, beginnt häufig mit einer Entzündung im Alveolarbereich (Alveolitis) aufgrund lang dauernder Einwirkung schädigender Noxen. Dabei regen Wachstumsfaktoren, die von Alveolarmakrophagen freigesetzt werden, Fibroblasten zur Proliferation und zu vermehrter Bildung von Kollagen an.

Auch bei der cystischen Fibrose ist häufig eine Restriktion vorhanden, wie nachfolgender Filmausschnitt (SRF) einer CF-Patientin zeigt.

A video element has been excluded from this version of the text. You can watch it online here: <https://wp-prd.let.ethz.ch/WP0-CIPRF9683/?p=1274>

Schliesslich werden durch die Entzündung mit anschliessender Vernarbung Alveolen

und Gefässe nach und nach zerstört. Infolge der Bindegewebevermehrung im Interstitium kommt es zu einer Verdickung der alveolokapillären Membran, sodass der Diffusionsweg verlängert ist. Mit der Zerstörung von Gefässen ist ausserdem eine Reduktion der Gasaustauschfläche verbunden. Aus beiden Strukturveränderungen resultiert eine Diffusionsstörung. Die regional inhomogene Vernarbung führt darüber hinaus zu einer Verteilungsstörung von Ventilation und Perfusion. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es schliesslich zu Einrissen des Lungenparenchyms, zur Ausbildung von Emphysemlasen und (infolge der Retraktion des Narbengewebes) zur Erweiterung von Bronchiolen, wodurch das typische röntgenologische Bild der **Bienenwabellunge** entsteht. Die funktionellen und strukturellen Veränderungen haben insgesamt eine arterielle Hypoxie zur Folge, die den Patienten zu einer Ventilationssteigerung zwingt. Die bereits durch den Elastizitätsverlust der Lunge erhöhte Belastung der Atmungsmuskulatur wird dadurch zusätzlich verstärkt, sodass eine schwere Dyspnoe selbst bei kleinster Anstrengung auftreten kann.

Mit bekannter Ätiologie

- **Pneumokoniosen durch anorganische Stäube,**
 - Silikose, Anthra(ko)silikose,
 - Asbestose,
 - Hartmetallstaubfibrose,
- **exogen-allergische Alveolitis durch organische Stäube,**
 - Farmerlunge,
 - Vogelhalterlunge,
- **Strahlenfibrose,**
- **arzneistoffbedingte Fibrosen**

Mit unbekannter Ätiologie bei

- **rheumatoider Arthritis (Rheumalunge),**
- **Sarkoidose (Morbus Boeck),**
- **Sklerodermie,**
- **Hamman-Rich-Syndrom**

Lungenfibrosen (Auswahl). Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Zu den diffusen Lungenfibrosen mit bekannter Ätiologie zählen in erster Linie die **Pneumokoniosen**, die durch chronische Einwirkung anorganischer Stäube verursacht werden. Bei der Silikose, die durch lang dauernde **Einatmung** von **kristallinem Quarz** hervorgerufen wird, ist das Auftreten von Restriktionen, kompliziert durch Atemwegsobstruktionen, die Regel. Gefährdet sind vor allem Arbeiter in der steinverarbeitenden Industrie und in Giessereien. Mässige bis schwere restriktive Ventilationsstörungen finden sich auch bei der chronischen Inhalation von Asbestfasern (**Asbestose**) und von kobalthaltigen Metallstäuben (**Hartmetallstaubfibrose**). Die durch chronische Kohlenstaubinhalation verursachte **Anthrakose** geht dagegen nur selten mit einer restriktiven, in der Regel jedoch mit einer obstruktiven Ventilationsstörung einher. Eine Anthra(ko)silikose tritt bei der kombinierten Exposition von Bergleuten gegen Kohlen- und Quarzstaub auf.

Die **exogen-allergische Alveolitis** entsteht durch eine IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion bei der Einatmung bestimmter Allergene. Die Exposition führt nach einigen Stunden zu Atemnot, Husten und Fieber, die meist nach 1-2 Tagen wieder verschwinden. Bei wiederholter oder ständiger Inhalation organischer Stäube entwickelt sich aus der Entzündung eine Lungenfibrose. Die allergische Reaktion kann durch das Einatmen von Staub verschimmelten Getreides bzw. Heus (**Farmerlunge**) oder von Kotbestandteilen von Vögeln (**Taubenzüchterlunge**, **Vogelhalterlunge**) ausgelöst werden.

Nach **Röntgenbestrahlung** von Lungentumoren kam es früher häufiger zu einer massiven Alveolitis mit nachfolgender interstitieller Fibrosierung (**Strahlenfibrose**). Die daraus resultierenden Lungenfunktionsstörungen nehmen bis zur 2. bis 8. Woche nach der Bestrahlung zu, um danach wieder abzuklingen. Heute ist die Strahlenfibrose aufgrund wesentlich verbesserter Bestrahlungstechniken selten.

Auch verschiedene **Arzneimittel** sind gelegentlich verantwortlich für die Entwicklung einer Lungenfibrose, die, wenn die Substanz nicht abgesetzt wird, tödlich enden kann. Hierfür kommen u. a. Chemotherapeutika (z. B. Nitrofurantoin) und Zytostatika (z. B. Bleomycin, Busulfan) in Betracht. Aber auch Sauerstoff, wenn er in hoher inspiratorischer Fraktion ($> 70\% \text{ O}_2$) über mehrere Tage zur Beatmung eingesetzt wird, kann fibrotische Prozesse verursachen.

Bei ca. 50 % der Lungenfibrosen bleibt die Ursache allerdings unklar. Solche **ideopathische Lungenfibrosen** treten u. a. im Rahmen von Systemerkrankungen wie rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthrit), Sarkoidose (Morbus Boeck) und Sklerodermie auf. Unbekannt ist auch die Ätiologie einer vorwiegend in der Jugend beginnenden, häufig rasch fortschreitenden Lungenfibrose, die als **Hamman-Rich- Syndrom** bezeichnet wird.

Atelektasen

Lungenregionen mit stark verminderter oder fehlender Luftfüllung der Alveolen werden als Atelektasen bezeichnet. Wegen der fehlenden Entfaltungsmöglichkeit in den betroffenen Bereichen ist die Ausdehnungsfähigkeit der gesamten Lunge eingeschränkt.

Nach der jeweiligen Pathogenese unterscheidet man:

- **Okklusions-Atelektasen**, die durch Verschluss der zuführenden Atemwege mit nachfolgender alveolärer Resorption der eingeschlossenen Luft verursacht werden,
- **Kompressions-Atelektasen**, die durch äusseren Druck infolge eines Pleuraergusses oder Lungentumors entstehen,
- **Surfactantmangel-Atelektasen**, bei denen aufgrund der erhöhten Oberflächenspannung die Alveolen kollabieren, wie dies beim lungenunreifen Neugeborenen (< 34 . Gestationswoche) und beim Schocklungensyndrom der Fall ist, sowie
- **Infiltrations-Atelektasen**, die z. B. bei infektiöser Pneumonie auf das Eindringen von Entzündungsprodukten in die Alveolarräume zurückzuführen sind.

Parameter	Obstruktive Ventilationsstörung	Restriktive Ventilationsstörung
Totale Resistance (R_{Tot})	↑	0
Compliance der Lunge (C_L)	0	↓
Intrathorakales Gasvolumen (IGV)	↑	↓
Relative Sekundenkapazität (FEV_1/VC)	↓	0–↓
Maximale expiratorische Atemstromstärke (PEF)	↓	0–↓
Vitalkapazität (VC)	0–↓	↓
Totalkapazität (TLC)	0–↑	↓

↑ Zunahme, ↓ Abnahme, 0 unverändert

Änderungen wichtiger Funktionsparameter bei obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen, die nicht selten kombiniert vorkommen. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Störungen der Lungenperfusion

Lungenstauung und Lungenödem

Das Flüssigkeitsgleichgewicht zwischen Kapillarblut und extravasalem Raum ist gestört, wenn infolge einer Stauung im Lungenkreislauf der **Druck in den Lungenkapillaren ansteigt**. Flüssigkeit gelangt dann in verstärktem Mass in das Interstitium und wird zunächst noch über die sich erweiternden Lymphgefäße abtransportiert. Reicht jedoch beim Austritt grösserer Flüssigkeitsmengen die Lymphdrainage nicht mehr aus, entwickelt sich ein **interstitielles Ödem**. Dieses wird noch dadurch verstärkt, dass infolge des erhöhten Kapillardrucks das Endothel für Makromoleküle durchlässig wird, wodurch der kolloidosmotische Druck im Interstitium zunimmt. Die Ödemflüssigkeit breitet sich bis zu den kleinen Bronchien sowie den kleinen Arterien und Venen aus, umschliesst diese wie eine Manschette und engt deren Lumen ein. Bei chronischem Verlauf führt die Druckerhöhung im Lungenkreislauf zu einer Pulmonalgefässsklerose, der eine Verdickung der Intima und Media von kleinen Arterien und Arteriolen zugrunde liegt.

Die geschilderten pathologischen Veränderungen führen zu einer Reihe von Lungenfunktionsstörungen. Es kommt zu einer

- **restriktiven Ventilationsstörung**, weil durch Hyperämie und interstitielle Flüssigkeitsansammlung die Ausdehnungsfähigkeit (Compliance) der Lunge eingeschränkt ist,
- **obstruktiven Ventilationsstörung**, weil die kleinen Atemwege durch vermehrte Blutfüllung des Bronchialgefässsystems, Bronchialwandödem und Reflexbronchokonstriktion eingeengt sind,
- **Diffusionsstörung**, weil durch interstitielle Flüssigkeitseinlagerung die alveolokapilläre Diffusionsstrecke bis auf das 10-Fache verlängert ist,
- **Zunahme des Strömungswiderstands** im Pulmonalgefässsystem, weil die kleinen Gefäße durch äusseren Druck bzw. Wandverdickung eingeengt sind, und
- **Verteilungsstörung** von Ventilation, Perfusion und Diffusion.

Daraus resultiert eine verminderte Arterialisierung des Blutes und eine bei körperlicher Belastung zunehmende Dyspnoe. Wird unter erhöhtem Ödemdruck das Alveolarepithel durchlässig, tritt Flüssigkeit in die Alveolen über. Es entsteht ein **alveoläres (Lungen-) Ödem**, bei dem die genannten Funktionsstörungen weiter verstärkt werden und der

Gasaustausch durch Reduktion der freien Alveolaroberfläche zusätzlich behindert ist.

Als **Ursache** des **Lungenödems** ist an erster Stelle die zur Lungenstauung führende **Linksherzinsuffizienz** zu nennen. Im Fall der akuten **Linksherzinsuffizienz** lassen sich die Folgen der Stauung durch medikamentöse Therapie (Diuretika, Nitrate) relativ rasch verringern. Dies ist bei der chronischen Linksherzinsuffizienz, wie sie z. B. bei einer Mitralstenose besteht, jedoch nicht der Fall. Wird die Stenose operativ beseitigt, so verhindert die Pulmonalgefässsklerose (s. o.) eine sofortige Besserung der Lungenfunktionsstörungen, insbesondere der restriktiven Ventilationsstörung.

Weiter kann ein Lungenödem als Folge einer **Schädigung des Kapillarendothels** entstehen, die u. a. **bei infektiösen Lungenerkrankungen**, Sepsis und Kreislaufschock auftritt. Auch die Inhalation schädigender Gase, welche das Bronchial- und Alveolarepithel sowie das Kapillarendothel angreifen, führt häufig zu einem interstitiellen (toxischen) Ödem. Zu diesen Gasen gehören u. a. Stickstoffdioxid, Phosgen, Ozon sowie verschiedene chemische Kampfstoffe aus der Gruppe der Phosphorsäureester wie z. B. Sarin, Soman, Tabun. Die Folgen der Inhalation toxischer Gase sind Atemnot, Husten und Tachykardie. Auch eine Höhenexposition kann zu einem Lungenödem, dem sogenannten **Höhenlungenödem**, **HAPE** (hight altitude pulmonary edema) führen. Interessierte finden weitere Informationen dazu im [PolyBook](#). im Kapitel [Akute und chronische Anpassung an Hypoxie](#).

Kommt es zu einem generellen alveolären Ödem, tritt der Tod durch Ersticken ein.

Lungenembolie

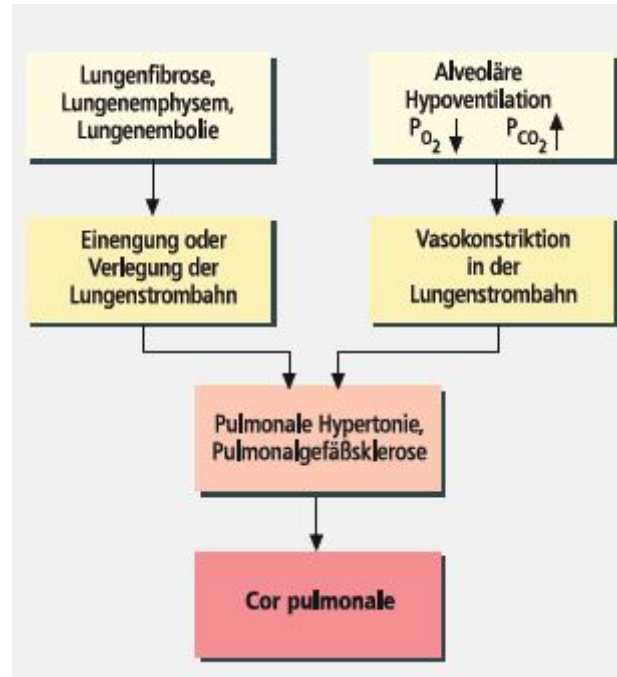
Die Thrombembolie der Lungen zählt zu den häufigen unmittelbaren Todesursachen (Inzidenz 60-70/100 000/ Jahr). Abgelöste Blutgerinnsel aus den tiefen Bein- und Beckenvenen gelangen dabei mit dem Blutstrom durch das rechte Herz in die Lungenarterien und führen hier zu einem Gefässverschluss. Dabei kann eine grosse Embolie die Durchblutung ausgedehnter Lungenbezirke unterbrechen. Mit dem Sistieren des Blutstroms nimmt der Surfactantgehalt in den zugehörigen Alveolargebieten ab, sodass sich innerhalb von einigen Stunden bis zu zwei Tagen Atelektasen ausbilden. Diese können sich, insbesondere wenn es sich um den Verschluss mittelkalibriger Arterien handelt, nach einigen Wochen wieder zurückbilden, weil mit zunehmender Kollateralversorgung aus den Bronchialgefässen die Surfactantbildung ansteigt. Im Verlauf einer Lungenembolie kann ausserdem eine Reflexbronchokonstriktion aufreten. Die akute Verlegung von ca. 50 % der Lungenstrombahn führt unbehandelt in der Regel zu einem tödlichen Rechtsherzversagen (akutem Cor pulmonale, s. u.).

Kommt es dagegen zu einer rezidivierenden Embolisierung kleiner Arterienäste, so wird die Lungenstrombahn lediglich regional verlegt. In diesem Fall steigt der Pulmonalarteriendruck erst an, wenn mehr als 30 % des Lungengefässbetts verschlossen sind. Die narbige Organisation der Emboli kann dann zu einer chronischen pulmonalen Hypertonie (s. u.) führen. Bei der Lungenembolie besteht immer, unabhängig davon, ob grosse oder kleine Arterien verlegt sind, eine zirkulatorische Verteilungsstörung, die eine mehr oder weniger starke arterielle Hypoxie zur Folge hat.

Pulmonale Hypertonie und chronisches Cor pulmonale

Eine **pulmonale Hypertonie** liegt vor, wenn der systolische Blutdruck in der Art. pulmonalis > 30 mm Hg und/ oder der mittlere Pulmonalarteriendruck in Ruhe mehr als 25 mm Hg beträgt (Referenzwert: ca. 14 mm Hg). Damit ist eine Druckbelastung des rechten Herzens verbunden, die bei längerer Dauer zu einer Hypertrophie und u. U. Dilatation des rechten Ventrikels führt. Wird diese Belastungsreaktion des Herzens durch eine Lungenerkrankung hervorgerufen, so spricht man von einem (chronischen) **Cor pulmonale**. Eine pulmonale Hypertonie kann hervorgerufen werden durch

- Linksherzerkrankungen, z. B. Klappenstörungen, systolische/diastolische Dysfunktion,
- Lungenerkrankungen, z. B. COPD, interstitielle Lungenfibrose, rezidivierende Thromboembolien der Lunge, alveoläre Hypoventilation mit Hypoxämie und Vasokonstriktion aufgrund des Euler-Liljestrand-Mechanismus), Lungenemphysem, Schlafapnoe u. a.,
- länger dauernden Höhengenaufenthalt mit respiratorischer Hypoxie und pulmonaler Vasokonstriktion sowie
- noch weitgehend unbekannte Pathomechanismen (idiopathische Formen).



Wichtige Ursachen und Pathogenese des Cor pulmonale. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

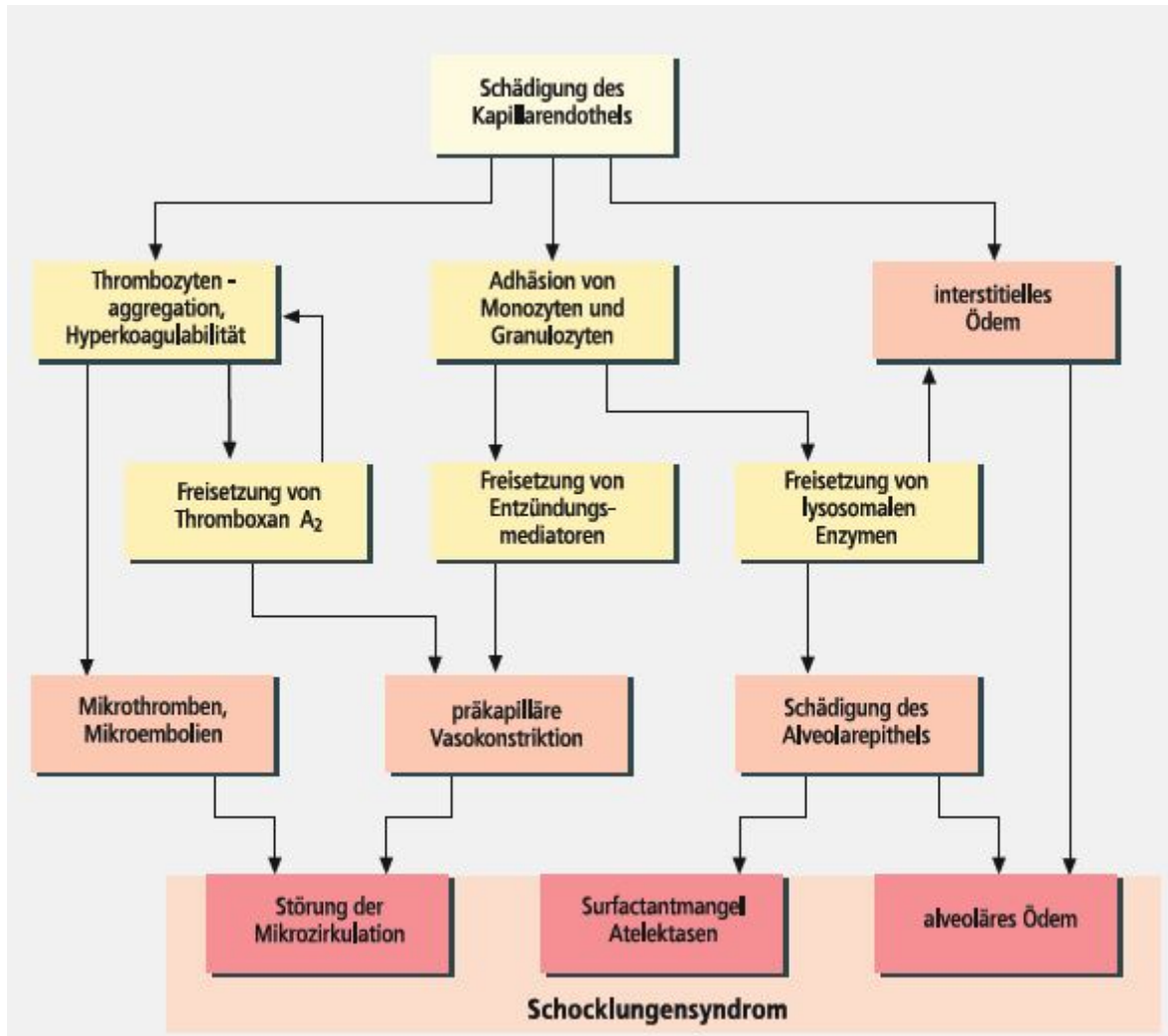
Akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS)

Unter diesem Krankheitsbild (syn. adultem respiratorischen Distress-Syndrom) versteht man eine **lebensbedrohliche Einschränkung der Lungenfunktion** infolge direkter oder indirekter pulmonaler Schädigungen. Zu ersteren zählen insbesondere schwere Pneumonien (auch Sars-CoV-2- bedingte), Lungenverletzungen, Aspiration von Mageninhalt, Ertrinken sowie Inhalation toxischer Gase, zu letzteren Sepsis, akute Pankreatitis, Polytraumen, Fettembolie, Verbrennungen, Kreislaufschockzustände und einige Vergiftungen mit z. B. dem Herbizid Paraquat.

Die Entwicklung des ARDS ist durch **zwei pathogenetische Stadien** gekennzeichnet: Aufgrund der Schädigung des Kapillarendothels kommt es zunächst in der **exsudativen Phase** zu einer **Steigerung der Kapillarpermeabilität** durch Freisetzung von Entzündungsmediatoren mit der Folge eines interstitiellen und alveolären Ödems sowie einer **schweren Störung der Surfactant-Funktion**. Letztere bewirkt eine starke Abnahme der Compliance der Lunge sowie die Bildung von Atelektasen. Ausserdem verursacht die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten eine weitere Schädigung der alveolokapillären Membran, wodurch Mikrozirkulationsstörungen auftreten und die Gerinnbarkeit des Blutes zunimmt (Hyperkoagulabilität). Es bilden sich Mikrothromben, die sich z. T. ablösen und die kleinen Gefäße verlegen (Mikroembolie). Das aus aggregierten Thrombozyten freigesetzte Thromboxan A₂ fördert einerseits die weitere Aggregation und bewirkt andererseits eine präkapilläre Vasokonstriktion mit einem Anstieg des pulmonalen

Gefäßwiderstands.

Wird das Initialstadium überlebt, treten nach der exsudativen Phase (nach etwa 7 Tagen) proliferative bzw. fibrosierende Veränderungen in der Lunge auf (**proliferativ-fibrotische Phase**): Die ausgeprägte Fibrosierung bewirkt einen deutlichen Alveolarraumverlust und damit eine irreversible Verschlechterung der Diffusionseigenschaften der Lunge. Aktuell (Mai 2020) läuft eine Studie des Inselspitals Bern, das die Häufigkeit und den Schweregrad der Fibrosierung nach COVID-19 Infektion (in Patienten nach Beatmung auf der Intensivstation) untersucht.



Initial-Pathogenese des akuten (adulten) respiratorischen Distress-Syndroms (ARDS). Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Interessierte finden auf dieser Seite im Polybook weitere Informationen zu ARDS bei COVID-19 Infektion.

Veränderungen des zentralen Atmungsantriebs

Hypo- und Hyperventilation

Eine alveoläre Hypoventilation ist in den meisten Fällen auf obstruktive oder restriktive Ventilationsstörungen zurückzuführen. Daneben können auch Ventilationsänderungen die Folge eines verminderten oder gesteigerten Atmungsantriebs sein, der durch Störung einer anderen Körperfunktion oder durch ein Arzneimittel verursacht wird. Eine Hypo- oder Hyperventilation liegt jedoch nur dann vor, wenn dabei die arteriellen Blutgaswerte von der Norm abweichen. Ventilationsänderungen, die veränderten Stoffwech-

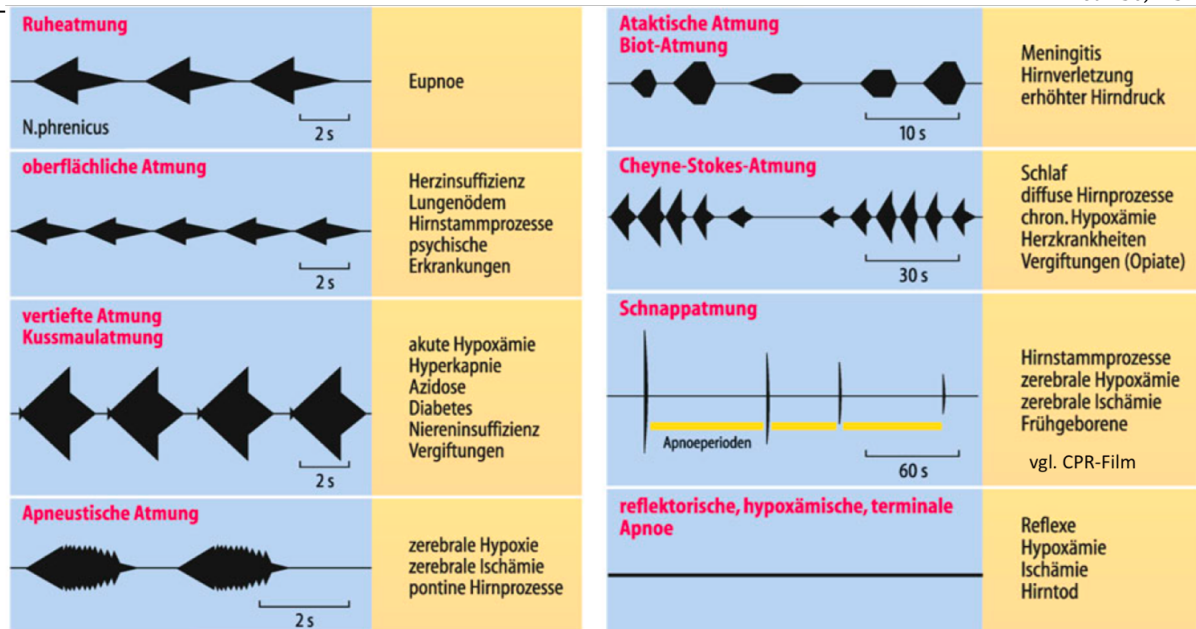
selbedürfnissen entsprechen oder der Atmungsregulation dienen, sollten dagegen als Ventilationsminderung (**Minderventilation**) bzw. Ventilationssteigerung (**Mehrventilation**) bezeichnet werden. Die Ursachen für Störungen oder reaktive Veränderungen des Atmungsantriebs sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt, wobei für das Netzwerk respiratorischer Neurone der verkürzte Begriff „Atmungszentrum“ verwendet wird.

Funktionszustand	Führt infolge	Zu
Blutdruckanstieg	Dämpfung des Atmungsantriebs über pressosensorische Afferenzen	Hypoventilation
Blutdruckabfall	Aktivierung des Atmungsantriebs über pressosensorische Afferenzen	Hyperventilation
Hyperthermie, Fieber, mäßige Hypothermie	Stoffwechselsteigerung bei Wärme- bzw. Kälteabwehr	Ventilationssteigerung
Tiefe Hypothermie (< 34 °C)	Lähmung des Atmungszentrums	Hypoventilation
Schmerz	Mitinnervation des Atmungszentrums	Hyperventilation
Emotionale Erregung (Effort-Syndrom)	Steigerung der ZNS-Aktivität	Hyperventilation
Adrenalin, Progesteron	Stimulation des Atmungszentrums	Hyperventilation
Hyperthyreose	Stoffwechselsteigerung	Ventilationssteigerung
Mäßige inspirator. Hypoxie (z. B. Höhengenaufenthalt)	Stimulation der peripheren Chemosensoren	Ventilationssteigerung
Tiefe arterielle Hypoxie	Lähmung des Atmungszentrums	Hypoventilation
Nicht-respiratorische Azidose	Stimulation der zentralen chemosensiblen Strukturen	Hyperventilation
Nicht-respiratorische Alkalose	Minderstimulation der zentralen chemosensiblen Strukturen	Hypoventilation (geringgradig)
Pharmaka		
Doxapram	Stimulation der Chemosensoren bzw. in hoher Dosierung des Atmungszentrums	Hyperventilation
Barbiturate, Opioide	Senkung der zentralen CO ₂ -Sensitivität	Hypoventilation

Funktionszustände und Pharmaka, die durch Beeinflussung des Atmungsantriebs zu Ventilationsänderungen führen. Quelle: Vaupel et al., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Pathologische Atmungsformen^{M (nicht H-PP)}

Unter bestimmten pathologischen Bedingungen ist die Rhythmogenese der Atmung gestört. Vielfach tritt dabei eine periodische Atmung auf, bei der sich Phasen der Hyperventilation mit Phasen der Hypoventilation bzw. der Atemruhe (Apnoe) abwechseln. Die periodische Atmung beruht meist auf einer Dämpfung des Atmungszentrums bei ZNS-Störungen bzw. -Schäden, auf einer verminderten Sensitivität der zentralen Chemosensibilität oder wie bei der Herzinsuffizienz auf einem verzögerten Transport der Blutgase von den Pulmonalvenen zum „Atmungszentrum“. In der folgenden Abbildung sind die verschiedenen pathologischen Atmungsformen mit den Krankheiten, bei denen sie typischerweise vorkommen können, dargestellt.



Atemrhythmusstörungen. Auf der linken Seite der Abbildung sind die verschiedenen Aktivitätsmuster des N. phrenicus schematisch dargestellt, wie sie bei verschiedenen Atemrhythmusstörungen auftreten. Diese sind in der rechten Bildhälfte benannt. Bitte beachten Sie die unterschiedliche Zeitskalierung. Quelle: Schmidt et al. Physiologie des Menschen. Springer Verlag.

Kussmaul-Atmung. Als erstes Zeichen einer azidotischen Störung des Säuren-Basen-Status (Coma diabeticum, Azidose bei Niereninsuffizienz) kommt es zur vertieften und beschleunigten Kussmaul-Atmung. Eine ähnliche Atmung kann aber auch Zeichen für eine arterielle Hypoxie, Hyperkapnie und Vergiftungen (mit Salizylsäure, Methanol) sein.

Apneusis/pathologisches Atemhalten. Bei Störungen der medullären und pontinen Durchblutung treten häufig abnorm verlängerte Inspirationsbewegungen auf, eine sog. (inspiratorische) Apneusis, also Atemhalten.

Biot-Atmung. Bei Hirnverletzungen im Bereich des Stammhirns, Meningitiden und einem erhöhten Hirndruck können Atembewegungen auftreten, die unregelmäßig ablaufen und periodisch aussetzen. Dies ergibt das Bild der **ataktischen** oder Biot-Atmung.

Cheyne-Stokes-Atmung. In der Amplitude periodisch anwachsende und abfallende Atembewegungen sind typisch für die Cheyne-Stokes-Atmung. Man beobachtet sie in geringer Ausprägung während des **Schlafs**, beim Aufenthalt in **Höhenregionen** und verstärkt bei **Herzkrankheiten** mit chronischer arterieller Hypoxie, diffusen Hirnprozessen und bei manchen Schlaganfällen sowie **Vergiftungen** (Opiate).

Abgeflachte Atmung. Bei Gehirnerschütterungen und Demyelinisierungserkrankungen ist dagegen meist eine regelmäßige, aber abgeflachte Atmung zu beobachten.

Apnoen. Besonders beeindruckende und diagnostisch wichtige Störungen stellen Apnoen dar. Kurze Apnoeperioden bei sonst normaler Atmung sind bei schlafenden **Neugeborenen** durchaus **physiologisch**. **Klinisch** diagnostisch sollte man zwischen einer Apneusis und einer Apnoe – bei beiden treten keine Atembewegungen auf – unterscheiden. Ist eine Apnoe während des Schlafes zentralen Ursprungs, so spricht man von **zentraler Schlafapnoe** im Gegensatz zur **obstruktiven Apnoe**, die aufgrund von vorübergehender Verlegung der Atemwege entsteht.

Lang anhaltende Apnoeperioden sind jedoch Zeichen für eine Störung der Energieversorgung des Hirnstamms oder Folge pathologischer bzw. unreifer Regelmechanismen mit fehlender zentraler Chemorezeption (kongenitale zentrales Hypoventilationssyndrom,

Central Congenital Hypoventilation Syndrome CCHS, auch **Ondine's Curse**, **Ondine-Hirschsprung-Syndrom**; nach Jean Giraudoux's Erzählung »Ondine«, 1939). Die Prävalenz von CCHS wird bei Lebendgeborenen auf 1:200'000 geschätzt. Bei 90% der Patienten wird eine heterozygote Mutation im *PHOX-2B*-Gen gefunden. In 16% der Fälle besteht eine Assoziation mit der Hirschsprung'schen Erkrankung. Trotz der lebenslangen Abhängigkeit von mechanischer Beatmung, wurde die Langzeitprognose des CCHS durch multidisziplinäre, koordinierte Betreuung der Patienten massiv verbessert.

Längere und zu einer schweren Hypoxie führende Apnoen sind wahrscheinlich auch Teil der Auslöser für den **plötzlichen Kindstod (sudden infant death-Syndrom)**. Dabei sind initial auch reflektorische Apnoen, vor allem der reflektorische Atemstillstand beim **Tauchreflex** (s. oben), beteiligt. Dieser wird bei in Bauchlage schlafenden Säuglingen durch Kondenswasserbildung im fazialen Gesichtsbereich ausgelöst.

Das **Schlafapnoe-Syndrom** ist durch häufige Atmungspausen während des Schlafs ($> 10\text{-mal}\cdot\text{h}^{-1}$), die mehr als 10 s anhalten, gekennzeichnet. Dabei kann der alveoläre O_2 -Partialdruck auf Werte unter 35 mm Hg abfallen. In einigen Fällen ($< 10\%$) handelt es sich um eine Störung des zentralen Atmungsantriebs (**zentrale Schlafapnoe**). Häufiger ist dieses Syndrom jedoch auf starke Erhöhung des Strömungswiderstands in den oberen Atemwegen (**obstruktive Schlafapnoe**) zurückzuführen, welche als Folge einer Verengung im Pharynxbereich oder einem Zurückfallen der Zunge in Rückenlage bei vermindertem Tonus der Pharynx- und Kehlkopfmuskulatur auftritt. Aufgrund der verminderten Stimulierbarkeit des Atmungszentrums im Schlaf erfolgt zunächst keine adäquate Reaktion auf die alveoläre Hypoventilation. Erst bei extremem arteriellen CO_2 -Anstieg und O_2 -Abfall kommt es zu einer (Mikro-) Weckreaktion, mit der die Atmung wieder einsetzt. Die häufigen Unterbrechungen des Schlafs führen bei den Patienten zu starker Müdigkeit und Abgeschlagenheit am nächsten Tag. Infolge der zahlreichen Hypoxiephasen mit Konstriktion der Lungengefäße können sich im Laufe der Zeit pulmonale Hypertonie, Rechtsherzinsuffizienz, kardiale Arrhythmie und Polyglobulie entwickeln. Das sogenannte **obstruktive Schlafapnoe-Syndrom** ist mit lautem Schnarchen und unruhigem Schlaf verbunden.

Schnappatmung. Nur noch vereinzelte, kurze Inspirationsbewegungen sind bei der Schnappatmung zu beobachten. Sie ist Zeichen einer gravierenden Störung des respiratorischen Netzwerks während der Agonie. Die Atemzüge treten immer seltener auf und werden zunehmend schwächer, bis eine **terminale Apnoe** eintritt.

„Hirntod“. Man sollte nicht vergessen, dass ein Fehlen jeglicher Atembewegungen nicht notwendigerweise eine irreversible Schädigung des Atemzentrums und damit den Hirntod anzeigen muss.