

## ➤ Lungenerkrankungen

### 35.1 Dekompressionssyndrome

A. Bäumer, G. Michels

#### Definition

- Klinische Beschwerden durch **Volumenausdehnung von inkorporiertem Gas** beim Verlassen von Orten mit erhöhtem Umgebungsdruck
- Die Grundlage von Dekompressionssyndromen bilden in der Tauchermedizin (Morbus Caisson) und in der Flugmedizin (plötzlicher Abfall des Kabinendrucks) das Henry- und das Boyle-Mariott-Gesetz

#### Vorkommen

- Tauchen, insbesondere mit Druckluftgeräten (meist bei Sport- und Hobbytauchern)
- Aufenthalt in großer Höhe (>1500 m) wenige Stunden nach einem Tauchgang
- Arbeiten im Tiefbau (Arbeitsunfall)

#### Klinik

- **Pulmonales Barotrauma:**
  - Lungenruptur mit Pneumothorax und/oder Mediastinal- oder Hautemphysem bei Dekompression mit geschlossener Glottis oder bei schlecht ventilierten Emphysemblasen
  - seltener: arterielle Gasembolie und insbesondere zerebrale arterielle Gasembolie

- **Caisson-Krankheit:** physikalisch vermehrt gelöster Stickstoff führt über Bildung von intravaskulären Inertgasbläschen (multiple arterielle Gasembolien) zu verschiedenen Organmanifestationen
  - Typ I: Hautbeschwerden (Rötung, Marmorierung, Juckreiz: »Taucherflöhe«) und/oder Extremitätenschmerz (Muskel-/Knochen-schmerzen: »bends«), Müdigkeit/Apathie
  - Typ II: Haut- und Extremitätenschmerzen, Innenohrsymptome (z. B. Tinnitus bis Hörverlust), pulmonale Symptome (akute Dyspnoe: »chokes«) und neurologische Symptome (Dysästhesien, Parästhesien bis Apoplexie)

#### Therapie

- **Sicherung der Vitalfunktionen:** u. a. Pleuradrainage bei Spannungspneumothorax
- **Flachlagerung** (früher: Kopftieflagerung zur Verhinderung von Hirnembolien)
- **Volumensubstitution:** 1–2 l NaCl 0,9 %
- **Oxygenierung/O<sub>2</sub>-Therapie:**
  - nasale O<sub>2</sub>-Gabe: 5–10 l O<sub>2</sub>/min; N<sub>2</sub> wird bei der Expiration besser abgegeben, bei der Inspiration jedoch vermindert aufgenommen → Steigerung der N<sub>2</sub>-Elimination → Erhöhung des Diffusionsgradi-

enten für  $N_2$  vom Gefäßsystem in die Alveole

- $F_iO_2$  von 1: Verminderung des  $N_2$ -Blutgehalts (Partialdruckgesetz nach Dalton) → Zunahme der  $N_2$ -Partialdruckdifferenz im Gewebe und des gelösten  $N_2$  im Blut → verbesserte physikalische Resorption aus dem Gewebe
- **Hyperbare Sauerstofftherapie oder hyperbare Oxygenierung:**
  - Rekompensationstherapie in Überdruckkammern (2–3 bar, 100 %  $O_2$ , 5–8 h): Beginn spätestens innerhalb von 5 h (danach keine günstige Wirkung mehr nachweisbar)
  - Prinzip: Verbesserung der Gewebeatmung (Erhöhung des »physikalischen  $O_2$ -Anteils« um den Faktor 20: 6 statt 0,3 ml/dl) sowie der Gewebepfusion und der  $N_2$ -Resorption
  - Transport: erschütterungsfrei mittels Hubschrauber bei niedriger Flughöhe (<300 m)

### 35.2 »Severe adult respiratory syndrome« (SARS)

A. Bäumer

#### Allgemeines

- Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV
- Vorkommen: ursprünglich in Asien (Südchina, Region Guangdong)
- Erregerreservoir: wahrscheinlich Kleinsäuger
- Inkubationszeit: 2–16 (im Mittel 6) Tage
- Letalität: etwa 10 %
- Intensivtherapiepflichtigkeit: bei etwa 20 % der Infizierten

#### Klinik

- **Virusgrippe:** Fieber, Luftnot, Schüttelfrost, Myalgien etc.
- Voluminöse, wässrige **Diarrhöen** in der 2. Erkrankungswoche (etwa 70 % der Fälle)

#### Diagnostik

➤ Für eine Verdachtsdiagnose sind folgende Punkte obligatorisch:

- Reise in ein Indexland innerhalb der vorangegangenen 10 Tage oder enger Kontakt zu einer Person mit typischen Symptomen, die kürzlich aus einem Indexland zurückkam, oder enger Kontakt mit einem SARS-Verdachtspatienten
- Fieber von  $>38^\circ\text{C}$
- Husten/Luftnot
- **Anamnese**
- **Körperliche Untersuchung:** basale Rasselgeräusche bei der Lungenauskultation
- **Labordiagnostik:** Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, erhöhte LDH-Aktivität
- **Mikrobiologie/Virologie:** Nachweis des Coronavirus SARS-CoV mittels RT-PCR aus Sputum, Rachenabstrich, BAL-Material, Urin, Stuhl und Blut; serologischer Virusnachweis
- **Röntgenuntersuchung des Thorax:** pleuraständige/multilokuläre, konfluierende Infiltrate (bis hin zur »weißen Lunge«/ARDS)
- Informationen: Bernhard-Nocht-Institut (Hamburg; [www.bni-hamburg.de](http://www.bni-hamburg.de)), Robert-Koch Institut ([www.rki.de](http://www.rki.de))

#### Therapie

- Isolation (Isolierstation) und symptomatische Therapie
- Meldung: gemäß § 6 Abs. 5a/b IfSG bei Verdacht, Erkrankungsfall und Tod

- Antivirale Therapie: Ribavirin, initial i. v., dann p. o.; Dauer: 10–14 Tage
- Gegebenenfalls zusätzliche antibiotische Therapie bei unklarer Pneumonie (► Kap. 35.4)
- Eventuell hochdosierte Kortikosteroide bei respiratorischer Insuffizienz: initial i. v. (Methylprednisolon), dann p. o. (Prednisolon); Dauer: 21 Tage

### 35.3 Aviäre Influenza (Influenza A/H5 bzw. Influenza A/H5N1, »Vogelgrippe«)

A. Bäumer

#### Allgemeines

- Ursprung: Mutation des Influenza-A-Virus
- Ursprüngliches Vorkommen: Asien (Hong Kong)
- Reservoir: Geflügel, in Europa auch Wildenten (Wasservogel)
- Inkubationszeit: 1–3 Tage

#### Klinik

- Plötzlicher Krankheitsbeginn mit Fieber ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ), trockenem Reizhusten sowie Muskel- und Kopfschmerzen
- Allgemeines Krankheitsgefühl, gastrointestinale Beschwerden (Diarrhöen)

#### Diagnostik

- Viruskultur, PCR (Nachweis der H5/N1-RNA), Immunofluoreszenz (Antikörper gegen H5)
- Serologisch (4facher Influenza-H5-Serumantikörperanstieg; nur bei Patienten mit vorbekanntem Immunstatus möglich)
- Röntgenuntersuchung des Thorax: bilaterale Pneumonie

► Serologische/PCR-Tests auf aviäre Influenza sollten nur bei Personen durchgeführt werden, bei denen folgende Faktoren zutreffen:

- Kontakt zu Geflügel oder einem H5-(N1-)infizierten Patienten in einem Land mit H5-(N1-)Fällen innerhalb der vorangegangenen 10 Tage
- Fieber von  $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Halsschmerzen, Husten und Kurzatmigkeit

#### Therapie

- Bei klinischem und epidemiologischem Verdacht auf aviäre Influenza:
  - Infektionsschutz für das Personal
  - Rachen-/Nasenabstrich für den Influenza-A-Schnelltest
  - bei positivem Schnelltest: Meldung gemäß § 7 IfSG, Gabe von Neuraminidasehemmern (Oseltamivir, Zanamivir) p. o. und PCR-Diagnostik zur Subtypisierung
  - Isolation des Erkrankten erst bei H5(-N1-)Nachweis
  - Intensivmedizin bei Multiorganversagen
- Informationen: Robert-Koch-Institut ([www.rki.de](http://www.rki.de)) oder WHO ([www.who.int](http://www.who.int))

### 35.4 Pneumonien

A. Bäumer, G. Michels

#### Definition

- **Pneumonie:** Entzündung des Lungengewebes durch Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten)
- **Pneumonitis:** Entzündung des Lungengewebes ohne infektiösen Kausalzusammenhang (z. B. durch Strahlen)
- Weltweit häufigste Todesursache bei Infektionskrankheiten

## Ätiologie

- **Infektiös:** Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, atypische Erreger (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumoniae, Coxiella burnetii – Q-Fieber, respiratorische Viren), Pilze (opportunistische Infektionen: Candida albicans, Aspergillus fumigatus)
- **Risikofaktoren:** erworbene oder angeborene Immunschwäche, kardipulmonale Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, COPD), genetische Faktoren (z. B. TNF- $\alpha$ -Polymorphismen), Asplenie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Alkohol- und Nikotinabusus, Alter von >65 Jahren
- **Infektionswege:** Mikroaspiration von oropharyngealem, keimbesiedeltem Sekret (häufig), Makroaspiration, Tröpfcheninfektion, hämatogen, direkte kontagiöse Übertragung von einem anderen Infektionsherd

## Einteilung

- **Nach der Pathologie:**
  - alveoläre Lobärpneumonie: Lungenlappenbefall
  - alveoläre Herd-/Bronchopneumonie: unregelmäßiger Befall eines oder mehrerer Lungenlappen
  - interstitielle Pneumonie: Entzündung von Interstitium bzw. peribronchovaskulärem Bindegewebe
  - Miliarpneumonie: durch hämatogene Erregerausbreitung verursachte Entstehung vieler kleiner Infiltrate
- **Nach der Klinik:**
  - typische (alveoläre) Pneumonie: akuter Beginn mit hohem Fieber; Erreger sind meist Pneumokokken oder Haemophilus influenzae
  - atypische (interstitielle) Pneumonie: schleichender bis subakuter

Beginn mit mäßiger Klinik (ähnlich einem grippalen Infekt); Erreger: meist Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen oder Viren

- **Nach dem Umfeld bzw. Entstehungs-ort:**
  - ambulant erworben, d. h. in der »natürlichen Umgebung« des Patienten (»community-acquired pneumonia«, CAP)
  - nosokomial erworben, also während eines Krankenhausaufenthalts (»hospital-acquired pneumonia«, HAP; s. unten): »early onset«, »late onset« und »any onset« mit Risikofaktoren (Sonderformen: Beatmungspneumonie und Pneumonie bei chronisch Kranken/Heimbewohnern: »health-care associated pneumonia«, HCAP – Sonderform der CAP bei Personen, welche häufig Kontakt zu Mitarbeitern im Gesundheitsdienst haben, z. B. als Dialyse- oder Chemotherapiepatient ohne aktuelle Immunsuppression oder als Bewohner eines Pflegeheims; Keimspektrum und Therapie: wie bei HAP)
  - Aspirationspneumonie (► Kap. 32.2), Stauungspneumonie (Herzinsuffizienz), Infarktpneumonie (Lungenembolie), hypostatische Pneumonie (Bettlägerigkeit)

## Klinik und Diagnostik

- **Leitsymptome:** Fieber und Husten (kann initial fehlen) mit/ohne Auswurf
- **Weitere Symptome:** Dyspnoe, Schmerzen (thorakal, atemabhängig; pleuritisch), typischer Auskultationsbefund (ohrnahe, feinblasige Rasselgeräusche), Tachykardie, gastrointestinale (Übelkeit/Erbrechen) und neurologische Symptome (Bewusstseinsstörungen)

➤ **Kriterien zur Diagnosestellung einer Pneumonie:**

- **Hauptkriterium:** neu aufgetretenes Infiltrat auf dem Röntgenbild des Thorax
- **Nebenkriterien:**
  - Fieber ( $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ) oder Hypothermie ( $< 36,5^\circ\text{C}$ )
  - Leukozytose ( $> 12.000/\mu\text{l}$ ) oder Leukopenie ( $< 4000/\mu\text{l}$ )
  - purulentes Sputum
  - typischer Befund bei der körperlichen Untersuchung (Auskultation)
  - Nachweis eines typischen Erregers

Zur Diagnosestellung gehören neben dem Hauptkriterium mindestens 2 Nebenkriterien.

- **Anamnese:** kardiopulmonale Vorerkrankungen, Raucheranamnese, Immundefizienz, Medikamente
- **Körperliche Untersuchung:**
  - Bewusstseinszustand
  - pulmonale Auskultation
    - Normalbefund (meist Bronchitis oder atypische Pneumonie)
    - klingende, kleinblasige bis grobblasige Rasselgeräusche (meist typische Pneumonie)
    - verlängertes Expirium bei zusätzlicher spastischer Komponente
    - Bronchialatmen, d. h. verlängertes, lautes Expirium
    - verstärkter Stimmfremitus (»99«) und Bronchophonie (»66«)
  - Perkussion: absolute Dämpfung, ggf. Zeichen eines Ergusses
- **Monitoring:** EKG, Hämodynamik, Atmung ( $\text{AF}$ ,  $\text{S}_a\text{O}_2$ )
- **Basislabordiagnostik:** BGA, Blutbild (Leukozytose oder auch Leukopenie), Prokalzitinin- und CRP-Konzentration, Leber- und Nierenwerte, Urinanalyse
- **Röntgenuntersuchung des Thorax in 2 Ebenen:** radiologisch Einteilung in Lobär-, atypische und Bronchopneumonie

❶ **Husten und ein fokaler neuer Lungenbefund (auskultatorisch) plus Fieber für >4 Tage sowie Dyspnoe/Tachypnoe oder bei älteren Patienten ein fokaler neuer Lungenbefund und unspezifische Allgemeinsymptome sollten zur Veranlassung einer Röntgenuntersuchung des Thorax führen.**

Für die Diagnose »CAP« gilt: Die Sensitivität der klinischen Kriterien beträgt im Vergleich zur Thoraxröntgenuntersuchung nur 50%.

- **Mikrobiologie (Nachweis einer infektiösen Genese):** Blutkulturen (unabhängig vom Fieberverlauf; stationär immer; bei CAP plus ambulanter Therapie nicht notwendig), Sputummikrobiologie (bei Rezidiv-CAP, HAP oder chronischen schweren Lungenerkrankungen, z. B. CF)
- **Diagnostische Pleurapunktion:** bei Verdacht auf Empyem (► Kap. 36)
- Gegebenenfalls **Serologie:** Legionellenantigen im Urin und/oder im BAL-Material, Aspergillusantigen im EDTA-Blut
- Eventuell **Bronchoskopie mit BAL:** Keimgewinnung (insbesondere bei beatmeten Patienten)
- Gegebenenfalls **CT des Thorax** (zur Differenzialdiagnostik): z. B. bei Fieber in Aplasie (Pilzpneumonie mit typischen Merkmalen: »Halo«, Milchglas-muster, Luftsichelzeichen – »air crescent«, Einschmelzung innerhalb einer Lungenparenchymkonsolidierung)
- **Pathologische Stadien der Lobärpneumonie:** Anschoppung (Knisterrasseln, Crepitatio indurata) → rote Hepatisation → graue Hepatisation → gelbe Hepatisation → Lyse oder Karnifikation bis Abszessbildung (Entfaltungsknistern, Crepitatio redux bei Lyse)

## Differenzialdiagnostik

### ■ Fieber und Husten:

- infektiös: akute Infekte der oberen (Sinusitis, Otitis media acuta, Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis) oder der unteren Atemwege (akute Bronchitis, akute Pneumonie), ggf. akute Pleuritis (meist viral), Tuberkulose
- nichtinfektiös: Lungenembolie (insbesondere bei pleuritischen Thoraxschmerz), Lungeninfarkt, Neoplasien, exogen-allergische Alveolitis, chemisch induzierte Pneumonitis (z. B. Mendelson-Syndrom), Perikarditis, akutes Koronarsyndrom

### ■ Dyspnoe: ► Kap. 30

## Prognose

### Risikostratifizierung

- **CRB-65-Index** (■ Tab. 35.1): initiale Risikostratifizierung, später Einschätzung der Prognose und des therapeutischen Prozedere (ambulant/stationär/Intensivstation); alternativ: **CURB-Index** (anstelle von »Alter«: »Harnstoff >7 mmol/l«), **Pneumonia Severity Index nach Fine**
- **Modifizierte Kriterien der American Thoracic Society** zur Abschätzung der Intensivtherapiepflichtigkeit:
  - Hauptkriterien: Beatmungspflichtigkeit, septischer Schock (Katecholamine notwendig)
  - Nebenkriterien: AF von  $\geq 30/\text{min}$ ,  $p_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$  von  $< 250$ , systolischer Blutdruck von  $< 90$  mmHg, Bewusstseinsstrübung, Röntgenbefund des Thorax mit multilobulären Infiltraten, Urämie (Harnstoffspiegel:  $> 20$  mg/dl), Leukopenie ( $< 4000/\text{mm}^3$ ), Thrombopenie ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ), Hypothermie ( $< 36^\circ\text{C}$ )

■ Tab. 35.1. CRB-65-Index

Kriterien	Punkte
C: K(C)onfusion bzw. Verwirrtheit	1
R: »respiratory rate« bzw. AF ( $\geq 30/\text{min}$ )	1
B: »blood pressure« bzw. Blutdruck (systolisch $\leq 90$ mmHg oder diastolisch $\leq 60$ mmHg)	1
65: Alter von $\geq 65$ Jahren	1

Durch Addition eines Punktes für das Vorliegen jeweils eines der aufgelisteten Kriterien wird der Index berechnet; Auswertung:

0–1 Punkte: ambulante Therapie

>2 Punkte: stationäre Therapie

>3 Punkte: intensivmedizinische Betreuung

⚡ Zeit ist der wesentlichste Faktor für die Prognose → Erstgabe eines kalkuliert ausgewählten Antibiotikums innerhalb von 4 h (idealerweise i. v. bei fraglicher Compliance)

Klinische Kontrolle bei ambulanter Therapie nach 24–48 h

Stationäre Patienten 4–8 h nach der Aufnahme klinisch re-evaluieren

### Ambulant erworbene Pneumonie (»community-acquired pneumonia«, CAP)

- Per definitionem bei immunkompetenten Patienten, im häuslichen oder beruflichen Umfeld erworben oder in den ersten 48 h eines Krankenhausaufenthalts diagnostiziert
- Erregerspektrum: Streptococcus pneumoniae, Mykoplasma pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae (insbeson-

dere bei COPD-Patienten), Chlamydia pneumoniae, Viren, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Enterobacteriaceae (Escherichia coli, Klebsiellen), Pseudomonas aeruginosa (insbesondere bei COPD, Bronchiektasen, Mukoviszidose)

❗ Südwesteuropa (Spanien, Frankreich, Griechenland, Ungarn): vermehrt penicillinresistente Pneumokokken

**Differenzialdiagnostik bei Therapieversagen**

- Pleuraempyem (▶ Kap. 36)
- Lungenabszess (s. unten)
- Infarktpneumonie bei rezidivierenden Lungenembolien
- Tuberkulose
- Vaskulitiden
- Interstitielle Lungenerkrankungen (▶ Kap. 35.7)

- Eosinophile Pneumonie (▶ Kap. 35.7)
- Hypersensitivitätspneumonitis
- Retentionspneumonie, z. B. bei Bronchialkarzinom

**Therapie**

■ Tabelle 35.2

**Nosokomiale Pneumonie (»hospital-acquired pneumonia«, HAP)**

**Definition**

- Pneumonie, die klinisch 48 h nach Krankenhausaufnahme (oder später) zutage tritt und bei Aufnahme nicht vorhanden war

❗ Die HAP ist die häufigste nosokomiale Infektion auf Intensivstationen (KISS-Studie). Dabei nimmt die Inzidenz mit zunehmender Beatmungsdauer um 1 %/Beatmungstag zu.

■ Tab. 35.2. Therapie der CAP nach der S3-Leitlinie

Gruppe	Therapie
Ambulante CAP-Patienten ohne Risikofaktoren	– 1. Wahl: Aminopenicillin (z. B. Amoxicillin für 5–7 Tage p. o.) – 2. Wahl: Makrolide (Azi-/Roxi-/Clarithromycin)
Ambulante CAP-Patienten mit Risikofaktoren	– 1. Wahl: Amoxicillin plus Clavulansäure (z. B. Amoclav plus für 7 Tage) oder Sultamicillin (für 7 Tage) – 2. Wahl: Levo-/Moxifloxacin (für 5–7 Tage; nicht Ciprofloxacin: Pneumokokkenresistenz) oder Cefpodoxim-Proxetil (für 7 Tage)/Cefuroxim-Axetil (für 7 Tage)
Hospitalisierte CAP-Patienten ohne Pseudomonasrisiko	– Aminopenicillin plus $\beta$ -Laktamase-Inhibitor (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam) mit oder ohne Makrolid oder – Fluorchinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin über 7–14 Tage)
Hospitalisierte CAP-Patienten mit Pseudomonasrisiko	– Acylaminopenicillin plus $\beta$ -Laktamase-Inhibitor (z. B. Piperacillin/Tazobactam) oder Carbapenem mit oder ohne Makrolid oder – Fluorchinolone (z. B. Levofloxacin für 7–14 Tage)

CAP-Risikofaktoren: Krankenhausvorbehandlung, Antibiotikavortherapie, chronische internistische oder neurologische Begleiterkrankung, Alter von >65 Jahren  
Optimal: initiale i. v. Applikation, dann Umstellung auf orale Gabe bei klinischer Besserung

## Einteilung

- »Early onset«: > 2 bis 5 Tage nach Hospitalisation
- »Late onset«: >6 Tage nach Hospitalisation
- »Any onset« mit Risikofaktoren

## Ätiologie

- **Keimspektrum der HAP** (und der VAP; s. unten)
  - gramnegativ: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Enterokokken
  - grampositiv: Staphylococcus aureus (inklusive MRSA), Pneumokokken

## Diagnostik und Therapie

- **Tab. 35.3**
- Die initiale empirische Therapie richtet sich nach der klinischen Einschätzung der Lage, d. h. nach den Antworten auf folgende Fragen:
  - Liegen in der Institution spezielle Resistenzen vor?
  - Besteht ein hohes MRSA-Risiko?
- Bildgebung (CT des Thorax): Erkennung von Komplikationen (Abszess, Empyem)
- ➔ **Immer mikrobiologische Diagnostik möglichst vor der ersten Antibiotikagabe**  
→ **De-Eskalation bei Vorliegen der mikrobiologischen Befunde (Therapie nach Resistogramm)**

**Tab. 35.3.** Therapie der HAP unter Berücksichtigung von Risikofaktoren

Gruppe	Therapie
HAP ohne Pseudomonasrisiko (niedriges Risiko: bis 2 Punkte)	– Aminopenicillin plus $\beta$ -Laktamase-Inhibitor oder – Cephalosporine (Ceftriaxon, Cefotaxim) oder Fluorchinolone (Levofloxacin oder Moxifloxacin)
HAP mit Pseudomonasrisiko (mittleres Risiko: 3–5 Punkte)	– Acylaminopenicillin plus $\beta$ -Laktamase-Inhibitor (z. B. Piperacillin/Tazobactam) oder – Carbapenem (Imipenem/Cilastatin, Meropenem)
HAP mit Pseudomonasrisiko (hohes Risiko: $\geq 6$ Punkte)	– Acylaminopenicillin plus $\beta$ -Laktamase-Inhibitor (z. B. Piperacillin/Tazobactam) plus Fluorchinolone (Levo-/Moxifloxacin) oder – Carbapenem (Imipenem/Cilastatin, Meropenem) plus Fluorchinolone (Levo-/Moxifloxacin)
HAP bei hoher MRSA-Wahrscheinlichkeit	– Immer primär Vancomycin (30 mg/kg KG/Tag) oder Linezolid (2-mal 600 mg/Tag) einsetzen

HAP-Risikofaktoren:

- Alter von >65 Jahren: 1 Punkt
- Strukturelle Lungenerkrankung: 2 Punkte
- Antibiotische Vorbehandlung: 2 Punkte
- »Late-onset«-Form: 3 Punkte
- Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung: 3 Punkte
- Extrapulmonales Organversagen (z. B. DIC, akutes Nierenversagen): 4 Punkte

Immer i. v. Gabe



**Neben MRSA existiert auch cMRSA (»community-acquired« MRSA), der außerhalb der Klinik vorkommt und im Vergleich zum nosokomial erworbenen MRSA Unterschiede aufweist**

### Zur Therapie der HAP

- Bei klinisch-radiologischem Progress unter antibiotischer Therapie: an Pilz-pneumonie denken; Therapie:
  - Aspergillus spp.: Caspofungin (Candidas über 14 Tage) oder Voriconazol (Vfend)
  - Candida spp.: Fluconazol (Diflucan) oder Amphotericin B (heute kaum noch verwendet)
- Therapiedauer: >8 Tage
- Initial immer i. v. Therapie, ggf. später Verabreichung p. o.
- Bei Verdacht auf atypische Erreger: Kombination mit Makroliden (z. B. Erythromycin) oder Fluochinolonen (Gruppe 3/4, Levofloxacin/Moxifloxacin)
- Glukokortikoidbegleittherapie bei schwerer Gasaustauschstörung erwägen
- Bei MRSA-Pneumonie: Linezolid signifikant wirksamer als Vancomycin

### Beatmungspneumonie (»ventilator-associated pneumonia«, VAP)

- Spezielle Form der HAP, die sich >48–72 h nach endotrachealer Intubation entwickelt
- Maximale Inzidenz der VAP: zwischen 6. und 10. Beatmungstag
- Etwa 75 % aller langzeitbeatmeten Patienten (>10 Tage) entwickeln im Verlauf eine VAP
- Immer mikrobiologische Diagnostik veranlassen: Trachealsekret, ggf. BAL, Blutkulturen

- Risikofaktoren: höheres Alter, lange Beatmungsdauer, Vorerkrankungen, Stressulkusprophylaxe
- Keimpektrum und Therapie: wie bei HAP

### Pneumonie bei Immundefizienz

- Bei zellulärem Immundefekt (inklusive Transplantierte, Aidspatienten, Alkoholiker und Patienten mit schweren Verbrennungen) oder humoralem Immundefekt (z. B. Hypogammaglobulinämie) sind spezielle Erreger (neben den »üblichen« Erregern) bei der Therapieentscheidung frühzeitig zu berücksichtigen:
  - Bakterien: Mykobakterien (Tuberkulosebakterien, nontuberkulöse Mykobakterien), Nocardia spp. etc.
  - Pilze: Pneumocystis jirovecii (früher: Pneumocystis carinii), Aspergillus spp., Cryptococcus neoformans, Candida spp., andere (Mucoraceae)
  - Viren: CMV, »Respiratory-syncytial«, Herpes-simplex-, Varizella-Zoster-Virus
  - Parasiten: Toxoplasma gondii, Strongyloides spp.

➤ Bei Verdacht auf Pneumonie und Immundefizienz: immer CT des Thorax und mikrobiologische Diagnostik (einschließlich Bronchoskopie plus BAL).

### Lungenabszess

#### Definition und Ätiologie

- Nekrotische Einschmelzung von Lungengewebe durch mikrobiologische Infektion
- Komplikation der Lobärpneumonie

- Insbesondere bei Alkoholikern und Diabetikern nimmt die Lobärpneumonie oft einen schweren Verlauf, der zur nekrotischen Einschmelzung von Lungengewebe in Form von Abszessen führt
- Meist Mischinfektionen, überwiegend Bakterien: bis zu 90 % Nachweis von Anaerobiern aus der Mundhöhle (*Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp.)
- Seltener Pilze (*Aspergillus*), ganz selten *Echinococcus* spp.

🔍 Die übliche »Reinigung« einer zentralen Einschmelzung erfolgt über das Bronchialsystem → bei der Diagnose »Lungenabszess« immer bronchoskopieren, um einen Verschluss der Atemwege auszuschließen.

### Diagnostik

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Labordiagnostik: Entzündungsparameter
- Röntgenuntersuchung des Thorax
- Immer: CT des Thorax und Bronchoskopie

### Therapie

- Hochpotente antibiotische Therapie, die Anaerobier mit »abdeckt«; üblich sind Kombinationen aus z. B. Aminopenicillin und Clindamycin (oder Metronidazol)
- Einzige zugelassene Monotherapie: Moxifloxacin
- Therapiedauer: ≥14 Tage, oft 4–6 Wochen
- Drainage erwägen (nach innen oder außen)
- Gegebenenfalls chirurgische Therapie: lungenresezierende Operation
- Intensive Physiotherapie

### Prognose

- Stark von der Grunderkrankung abhängig, z. B. Alkoholismus oder i. v. Drogenabusus

## 35.5 Tuberkulose

A. Bäumer, G. Michels, P. Hartmann

### Definition

- Infektion mit obligat humanpathogenen Bakterien des Mycobacterium-tuberculosis-Komplexes: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii*
- In Europa handelt es sich praktisch immer um eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*; die anderen obligat humanpathogenen »tuberkulösen« Mykobakterien des Mycobacterium-tuberculosis-Komplexes spielen praktisch keine Rolle

🔍 Ein an »offener Tuberkulose« Erkrankter infiziert etwa 10–15 Menschen pro Jahr. Nur ungefähr 10 % der Infizierten erkranken tatsächlich an einer Tuberkulose, bei 90 % verläuft die Infektion inapparent ohne Krankheitszeichen (latente Tuberkulose). Eine latente Tuberkulose kann über den Tuberkulinhauttest nachgewiesen werden.

### Prädisponierende Begleiterkrankungen und Faktoren

- HIV-Erkrankung
- Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz
- Tumorerkrankungen
- Silikose (Silikotuberkulose)
- Alkohol-, Drogenkonsum
- Aufenthalt in Hochprävalenzländern

- Aufenthalt in Gemeinschaftseinrichtungen
- Berufliche Exposition
- Höheres Alter
- Iatrogene Immunsuppression (z. B. Steroide, Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie)

## Klinik

- **Primäre Infektion:** keine Symptome (stumme Infektion: sog. latente tuberkulöse Infektion)
- **Primärtuberkulose** (Miliartuberkulose, hämatologische Generalisation); Symptome während »unkontrollierter Ausbreitung«:
  - Miliartuberkulose: Septikämie → Lungen, Meningen, Leber/Milz
  - Landouzy-Sepsis: massive Vermehrung von Tuberkelbakterien
  - Streuherde: Simon-Spitzenherde als apikaler Re-Infekt
- **Postprimärtuberkulose** (Organtuberkulose): Hämoptyse/Hämoptoe, knotig-ulzeröse Bronchitis
- **Unspezifische Symptome:** Abgeschlagenheit, subfebrile Temperaturen, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, selten Erythema nodosum
- Bei **Lungenbefall** (80 %): anhaltender Husten, Hämoptysen/Hämoptoe, Luftnot, Thoraxschmerz
- **Extrapulmonaler Befall** (15–20 %): Gastrointestinal-/Urogenitaltrakt, Skelett, Pleura, Haut, Meningen, ZNS

➤ Bei der Tuberkulose kann prinzipiell jedes Organ betroffen sein.

## Diagnostik

- **Tuberkulinhauttest:**
  - intrakutane Injektion von 0,1 ml (2 TE) nach Mendel-Mantoux an der Volarseite des Unterarms; das Reagens (PPD RT 23, Statens Se-

rum Institut, Kopenhagen) enthält etwa 200 Antigene → nicht spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis*

- Abmessen der tastbaren Induration (quer zur Längsnachse des Armes) frühestens nach 72 h (positiv: >5–10 mm bei Risikopatienten, >15 mm bei Nichtrisikopatienten)
- falsch-negatives Ergebnis: bei gestörter zellulärer Immunantwort; z. B. Sarkoidose, Immunsuppression, Miliartuberkulose, Anergie (fehlende Immunreaktion auf Antigene)
- falsch-positives Ergebnis: u. a. durch Kreuzreaktion mit Umwelt- bzw. nichttuberkulösen Mykobakterien
- unspezifisch für verschiedene Mykobakteriosen, bei BCG-Geimpften eingeschränkt verwertbar
- Test wird erst 2–12 Wochen nach Infektion/Impfung positiv

➤ Eine Tuberkulinkonversion ist bei Beschäftigten in Medizinberufen gegenüber der Berufsgenossenschaft meldepflichtig.

- **IFN- $\gamma$ -Nachweis** (quantitativ):
  - Prinzip: Bestimmung der IFN- $\gamma$ -Produktion in lebenden T-Lymphozyten nach Kontakt mit spezifischen *Mycobacterium tuberculosis*-Antigenen
  - Sensitivität ähnlich wie beim Hauttest, jedoch höhere Spezifität
  - positive Testergebnisse bei BCG-Geimpften und NTM-Infizierten sind nicht zu erwarten
  - schneller, aber teurer Test (im Vergleich zum Hauttest), welcher

- sogar bei Immunsupprimierten (auch unter Anti-TNF $\alpha$ -Therapie) funktioniert
- Kongruenz der Ergebnisse zum Tuberkulinhauttest (bisher kleinere Studien): etwa 60–80 %; es existieren konkurrierende Tests (QuantiFERON TB GOLD Assay, ELISPOT-T-SPOT TB Assay)
  - **Sputumdiagnostik** (mikroskopisch, kulturell, ggf. PCR): ggf. »proviziertes Sputum« nach Pariboy-Inhalation von NaCl 3 %
  - **Bronchoskopie** (bronchiales Aspirat, BAL-Material):
    - mikroskopische (Ziehl-Neelsen oder Fluoreszenzfärbung), kulturelle und histologische Untersuchung, ggf. PCR
    - bei kulturellem Nachweis immer Resistenztestung
    - PCR: weist DNA nach – keine lebenden Mykobakterien, ist für Kontaminationen anfällig, bleibt auch unter erfolgreicher Therapie noch lange positiv
  - **Punktion/Probeexzision** bei extrapulmonaler Tuberkulose (Liquor, Urin, Lymphknoten): mikroskopische, kulturelle (histologische Nativmaterialien bei Verdacht auf Tuberkulose immer asservieren) und histologische Untersuchung, ggf. PCR
  - **Thorakoskopie:** Beurteilung der Pleura; mikroskopische, kulturelle und histologische Untersuchung von Biopsaten, ggf. PCR
  - **Bildgebung:**
    - Röntgenuntersuchung des Thorax in 2 Ebenen:
      - Zufallsdiagnose
      - 15 % der Befunde sind bei Fällen mit kulturell positiver Lungentuberkulose unauffällig
      - bei tuberkulösen Kavernen: Aufhellung, Ringschatten, Ableitungsbronchus
    - ggf. CT des Thorax
    - Differenzialdiagnosen der kavernenösen Struktur: Tuberkulosekaverne, einschmelzendes Lungenkarzinom, unspezifischer Lungenabszess, einschmelzende Sarkoidose, Morbus Wegener
- ☛ **Meldepflichtig sind: behandlungsbedürftige Tuberkulose, Tod durch Tuberkulose, laborchemischer Nachweis von Tuberkelbakterien, Therapieverweigerung.**

### Differenzialdiagnostik

- Pneumonie
- Malignome
- Lungenabszess
- Lungenzysten
- Pneumokoniosen
- Sarkoidose
- Aktinomykose
- Mykobakteriose mit nichttuberkulösen Mykobakterien

### Therapie

#### Medikamente der 1. Wahl

- Tabellen 35.4 u. 35.5

#### Medikamente der 2. Wahl

- Tabelle 35.6

#### Allgemeines

- Pulmonale Tuberkulose: INH, RMP, EMB, PZA für 2 Monate → INH, RMP für 4 Monate
- Pulmonale »Minimaltuberkulose« (nur geringer Befund, geringe Klinik): INH, RMP, PZA für 2 Monate → INH, RMP für 4 Monate
- Extrapulmonale Tuberkulose: evtl. ohne EMB
- Meningeale/zerebrale Tuberkulose: Vierfachtherapie über 2 Monate → Zweifachtherapie über 10 Monate, initial zusätzlich Kortikosteroidtherapie

**Tab. 35.4.** Standardtherapieschema IREP (Vierfachtherapie über 2 Monate)

Substanz	Dosierung [mg/kg KG]	Tagesdosis [mg]
Isoniazid (INH)	5	200–300 (mit Vitamin B <sub>6</sub> : Isozid comp)
Rifampizin (RMP)	10	450–600
Ethambutol (EMB)	20–25	800–2000
Pyrazinamid (PZA)	30	1500–2500

Nebenwirkungen:

- Isoniazid: Polyneuropathie, Hepatotoxizität, Krampfanfälle, immunallergische Erkrankungen
- Rifampizin: Enzyminduktor; (Cave: Ovulationshemmer) cholestatische Hepatitis
- Ethambutol: Sehstörungen, Optikusneuritis
- Pyrazinamid: Blutbildveränderungen, Hepatotoxizität, Hyperurikämie

**Tab. 35.5.** Stabilisierungsphasenschema IR (über 4 Monate, bei offener Tuberkulose plus Kaverne oder bei Aids über 7 Monate)

Substanz	Dosierung [mg/kg KG]	Tagesdosis [mg]
Isoniazid (INH)	5	200–300
Rifampizin (RMP)	10	450–600

**Tab. 35.6.** Medikamente der 2. Wahl

Substanz	Dosierung [mg/kg KG]	Tagesdosis [mg]
Cycloserin	10–15	500–750
Amikain/Kanamycin	15	600–1000
Ethionamid	15–20	500–750
Streptomycin (SM) <sup>1</sup>	15	600–1000 (i. v., i. m.)
Capreomycin	15	600–1000 (i. v., i. m.)
P-Aminosalizylsäure	150	8000–12.000
Levofloxacin	–	500–1000
Moxifloxacin	–	400

<sup>1</sup> oto- und nephrotoxisch (→ HNO-ärztliches Konsil)

- Spezielle Fälle:
  - Schwangerschaft (Initialtherapie: INH, RMP, EMB)
  - Wiederholungs-(Zweit-)Behandlung, »multi drug resistant tuberculosis« (MDR), »extensively drug resistant tuberculosis« (XDR): Kontaktaufnahme mit Zentren

### Im Rahmen der Tuberkulosetherapie sind folgende Aspekte zu beachten

- Medikamenteneinnahme: 30 Minuten vor dem Essen, ggf. überwachte Tabletteneinnahme, ggf. parenteral
- Gegebenenfalls Isolation bei offener Tuberkulose
- Vor Therapiestart: Urinstatus, ophthalmologische Untersuchung (Ethambutol), Hörtest (bei geplanter Streptomycin-Therapie), Standardlabor
- Während der Therapie: alle 1–4 Wochen laborchemische Diagnostik (Leberwerte)
- Medikamentennebenwirkungen: Interaktionen bei Einnahme anderer Medikamente (z. B. Cumarine), Transaminasenerhöhung, Hepatitis, Übelkeit, Hyperurikämie (Gichtanfall: Therapie mit Benzbromaron und nicht mit Allopurinol), Retrobulbärneuritis
- Abbruch der Therapie: GPT-Anstieg auf das 5fache über der Norm bzw. 3fache über der Norm plus Bilirubinanstieg

### Resistenzen gegen Tuberkulostatika

- »Single drug resistance« (SDR): Resistenz gegen mindestens 1 Erstlinienmedikament (in Deutschland etwa 13 %)
- »Multi drug resistance« (MDR): Resistenz gegen Erstlinienmedikamente (INH, RMP; in Deutschland ungefähr 2,7 %)
- »Extensively drug resistance« (XDR): Resistenz gegen Erst- und Zweitlinienmedikamente, insbesondere Fluorchinolone, sowie zusätzlich gegen

eines der injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin (in Deutschland nur vereinzelt vorkommend)

- Neuerdings auch »X extensively drug resistance« (X-XDR): Resistenz gegen alle Erst- und Zweitlinienmedikamente

### Präventive tuberkulostatische Therapie

- Einzelfallentscheidung
- Definition: Therapie bei positivem Tuberkulinhauttest ohne jegliche Klinik (latente Tuberkulose)
- Präventionsschema: 5 mg INH/kg KG/Tag über 9 Monate
- Zu diskutieren bei sehr starker Hautreaktion beim Tuberkulinhauttest (Induration von >15 mm) und fehlender Klinik, bei geplanter iatrogener Immunsuppression und bei radiologischen/serologischen Zeichen einer alten Tuberkulose
- Alternative: engmaschige ärztliche Kontrolluntersuchungen

### Bacillus-Calmette-Guérin-Impfung (BCG)

- Primär nicht mehr empfohlen, nur in Hochrisikogebieten/-situationen (inklusive häufiger Kontakt zu »Multi-drug-resistance«-Tuberkulose)

## 35.6 Andere Mykobakterien

A. Bäumer, G. Michels, P. Hartmann

### Allgemeines

- Synonyme: nichttuberkulöse (NTM), atypische oder Umwelmykobakterien, MOTT (»mycobacteria other than tuberculosis«)
- *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*: **Mycobacterium-avium-Komplex (MAC)**; *Mycobacterium fortuitum*

- Ubiquitär (Boden/Wasser) vorkommende Mykobakterien: u. a. *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium simiae*
- Biofilmbildner (Biofilm: ein von Bakterien hergestellter Schutzfilm), die in Gewässern und Rohrleitungen unter unwirtlichen Bedingungen existieren können (hohe Temperatur- und Chemikalienresistenz)
- **Verlaufsformen:**
  - tuberkuloseähnliche Lungenerkrankung (*Mycobacterium-avium*-Komplex)
  - Lymphadenitis (bei Kindern)
  - disseminierter Befall (*Mycobacterium-avium*-Komplex, bei Aidspatienten)
  - Weichteilbefall: z. B. Schwimmbandgranulom (*Mycobacterium marinum*), Buruli-Geschwür (*Mycobacterium ulcerans*)
  - apathogene Besiedlungen möglich
- Übertragung von Mensch zu Mensch wegen geringer Pathogenität irrelevant
- Bei CF: häufigkeit Besiedlung der Lungen (4–20 %)
- Sehr langsam progrediente Infektionen
- Einteilung atypischer Mykobakterien: genomisch (früher nach Runyon)

### Prädisponierende Faktoren

- CD<sub>4</sub>-Lymphozyten-Zahl von <50/μl
- Bronchiektasen
- Thoraxdeformitäten
- Vorangegangene Magenresektion (*Mycobacterium fortuitum*)
- Andere schwere Lungenerkrankungen, insbesondere Mukoviszidose
- Berufliche Exposition: Bademeister, Metallarbeiter (Kühlschlacken)

### Klinik

- »Unspezifisch« bzw. wie bei Tuberkulose

### Diagnostik

- Wie bei Tuberkulose
- **Immer Kultur anstreben, Spezifizierung mittels PCR, dabei auf reine Materialien achten (Leitungswasser kann kontaminiert sein)**
- **Mikrobiologische Verarbeitung innerhalb von 1 h (alternativ: gekühlter Versand)**
- **Vortherapie mit Makrolid/Chinolon: kann zu falsch-negativen Kulturergebnissen führen**

- Radiologischer Typ I: primär fibrokavernös mit dünnwandigen Kavernen (ähnlich wie Tuberkulose)
- Radiologischer Typ II: nichtkavernös, eher Mittel-/Unterfeld betroffen, multifokale Bronchiektasen, »schmutziges« Bild
- **Eine nichttuberkulöse Mykobakteriose (NTM) gilt als gesichert bei:**
  - passendem klinisch-radiologischen Befund und
  - Ausschluss anderer Erkrankungen und
  - positivem kulturellen Befund (2-malig) und
  - histologisch granulozytärer Entzündung

### Therapie

- *Mycobacterium avium* und *Mycobacterium intracellulare* (CRE):
  - radiologischer Typ I: Clarithromycin plus Rifabutin plus EMB
  - radiologischer Typ II: Clarithromycin plus Rifabutin plus EMB plus ggf. SM/Amikazin i. v.
- *Mycobacterium kansasii* (IRE): INH plus RMP plus EMB
- Therapiedauer: bis 1 Jahr nach erstmalig negativer Kultur; ggf. Zentren hinzuziehen

## 35.7 Interstitielle Lungenerkrankungen (ILE)

A. Bäumer, G. Michels

### Definition

- Chronische Entzündungen des interstitiellen Lungengewebes, welche durch Zunahme des interstitiellen Bindegewebes zur Ausbildung einer Lungenfibrose und schließlich zu einer funktionslosen Wabenlunge führen (honey comb lung)

### Systematik (ATS/ERS-Konsensus aus dem Jahre 2002)

- **ILE bekannter Ursache (30 %):**
  - medikamenteninduzierte ILE (z. B. Bleomycin, Amiodaron)
  - kollagenosen- und vaskulitiden-assoziierte ILE
  - mit rheumatoider Arthritis assoziierte ILE
  - Pneumokoniosen: aktive (Silikose, Asbestose, Berylliose) und inerte Pneumokoniosen (z. B. Eisen)
  - Morbus-Crohn-assoziierte ILE
  - erbkrankheitenassoziierte ILE (z. B. Speicherkrankheiten)
- **ILE unbekannter Ursache: idiopathische interstitielle Pneumonien (IIP; 40 %)**
  - idiopathische Lungenfibrose («usual interstitial pneumonia»)
  - andere IIP:
    - desquamative interstitielle Pneumonie
    - akute interstitielle Pneumonie oder Hamman-Rich-Syndrom
    - nichtspezifische interstitielle Pneumonie
    - »respiratory bronchiolitis – interstitial lung disease«
    - kryptogene organisierende Pneumonie (früher: Bronchiolitis-obliterans-organisierende Pneumonie)
    - lymphozytäre interstitielle Pneumonie

➊ Die Diagnostik der IIP setzt eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von erfahrenen Klinikern, spezialisierten Radiologen und spezialisierten Pathologen voraus. Eine vom spezialisierten Radiologen befundete HR-CT des Thorax kann unnötige Biopsien (und Thorakotomien) einsparen.

- **Granulomatöse Lungenerkrankungen (30 %):**
  - Sarkoidose
  - exogen-allergische Alveolitis
  - sarkoidiforme nekrotisierende Granulomatose
  - arzneimitteltoxische Alveolitiden
  - Histiozytosis X
- **Andere interstitielle Lungenerkrankungen (selten):**
  - Lymphangioliomyomatose
  - eosinophile Pneumonie
  - Alveolarproteinose
  - idiopathische pulmonale Hämorrhagie

### Klinik

- Initial Belastungsdyspnoe (langsame Progredienz), später Ruhedyspnoe
- Trockener Reizhusten
- »Door-stop«-Phänomen: bei tiefer Inspiration kommt es zum plötzlichen Atemstopp (Compliance-Verlust)
- Sklerosiphonie: basales inspiratorisches Knistern (Korkenreiben)
- Hochgestellte Lungengrenzen

### Diagnostik

- **Anamnese:** inklusive Rauchen, berufliche Noxen, Umweltbelastungen, Einnahme von Medikamenten, Allergien
- **Körperliche Untersuchung:** Knisterasseln, Rechtsherzbelastungszeichen, Zyanose; Ausschluss bekannter Auslöser und Erkrankungen (insbesondere rheumatologische Erkrankungen)



- **Labordiagnostik:** inklusive »Rheumaseologie« (Rheumafaktor, ANA, ANCA, BSG) und kapilläre BGA (respiratorische Partial-/Globalinsuffizienz)
- **Bildgebung:**
  - Röntgenuntersuchung des Thorax: in 10 % der Fälle Normalbefund; sonst: retikuläre, noduläre, gemischt retikulär-noduläre oder auch zystische Veränderungen
  - HR-CT des Thorax: Befundung (ggf. Zweitbefundung) durch erfahrenen Radiologen
- **Lungenfunktionstestung:** restriktive Ventilationsstörung (Reduktion aller Lungenvolumina) mit verminderter CO-Diffusion, ggf. auch unter Belastung (Spiroergometrie)
- **Offene Lungenbiopsie:** Goldstandard; an mindestens 2 HR-CT-morphologisch determinierten Stellen (»frische Veränderung« und »fortgeschrittene Veränderung«)
- **Flexible Bronchoskopie** mit BAL und transbronchialer Biopsie: bei Verdacht auf kryptogene organisierende Pneumonie sowie zum Ausschluss von Sarkoidose, Malignom und Infektion
- **Histopathologie:** Muster oft nicht für eine einzige klinische Entität spezifisch, kann im Krankheitsverlauf wechseln; in Spätstadien kann eine Zuordnung histologisch unmöglich werden (Wabenlunge)

➤ Ein Teil der ILE ist auch unter Einsatz aller diagnostischer Möglichkeiten nur schwer klassifizierbar.

### ILE bekannter Ursache: medikamenteninduzierte ILE

---

- Höchstes Risiko für pulmonale Schädigung: Chemotherapeutika (bis zu 10 %; z. B. Bleomycin)

- Auslösung einer Typ-III-allergischen Reaktion: exogen-allergische Alveolitis durch z. B. Goldsalze oder Carbamazepin
- Lupus-erythematodes-ähnliches Krankheitsbild durch z. B. Dihydralazin, Carbamazepin,  $\alpha$ -Methyldopa
- Fibrosierende Alveolitis, Lungenfibrose z. B. durch Bleomycin, Amiodaron, Carbamazepin, Methotrexat, Paclitaxel, Cyclophosphamid
- Induktion eines der kryptogenen organisierenden Pneumonie ähnlichen Krankheitsbilds durch Amiodaron, Bleomycin, Goldsalze, Interferon  $\alpha$ , D-Penicillamin, Tacrolimus etc.
- Induktion eosinophiler Infiltrate durch z. B. ACE-Hemmer, Bleomycin, Isoniazid, Methotrexat, Vinblastin, Cyclophosphamid
- Therapie: Absetzen des Medikaments, systemische Steroide, symptomatische Therapie

### Idiopathische Interstitielle Pneumonien (IIP)

---

#### Einteilung

- Innerhalb der Gruppe der IIP werden 7 Formen mit spezifischer Klinik, typischen HR-CT-Mustern und spezifischen histologischen Mustern unterschieden (■ Tab. 35.7); es gelten die allgemeinen diagnostischen Prinzipien wie oben angeführt

### Allgemeines zur idiopathischen Lungenfibrose (IPF, UIP)

- Häufigste IIP
- Histologisches Muster: »usual interstitial pneumonia« (UIP)
- Beginn nach dem 50. Lebensjahr mit Luftnot, trockenem Reizhusten und Trommelschlägelfingern

**Tab. 35.7.** Übersicht der IIP. Mod. nach American Thoracic Society und European Respiratory Society (2002), Brasch (2006) und Costabel et al. (2007)

Klinische Diagnose	Histopathologischer Befund
»Idiopathic pulmonary fibrosis« (60 % der Fälle)	»Usual interstitial pneumonia«
»Non-specific interstitial pneumonia«	»Non-specific interstitial pneumonia«
»Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease«	»Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease«
»Desquamative interstitial pneumonia«	»Desquamative interstitial pneumonia«
»Acute interstitial pneumonia Hamman Rich«	»Diffuse alveolar damage«
»Cryptogenic organising pneumonia«	»Organizing pneumonia«
»Lymphoid interstitial pneumonia«	»Lymphoid interstitial pneumonia«

- Auskultatorische feinblasige, trockene Rasselgeräusche (Knis-terrasseln), später respiratorische Insuffizienz
- Gegebenenfalls Zeichen der Rechts-herzinsuffizienz
- Lungenfunktionstestung: typischerweise Restriktion, verminderte Diffusionskapazität

### Therapie der idiopathischen Lungenfibrose

- **Steroide:** Beginn mit Prednison (0,5 mg/kg KG/Tag, nach frühestens 4 Wochen Dosisreduktion auf 0,25 mg/kg KG/Tag, nach weiteren 8 Wochen erneute Dosisreduktion)
- **Immunsuppressiva** (parallel): Azathioprin (2–3 mg/kg KG/Tag, max. 150 mg/Tag) oder Cyclophosphamid (2 mg/kg KG/Tag; Beginn mit 50 mg/Tag, wöchentliche Steigerung um 25 mg/Tag auf max. 150 mg/Tag)
- **ACC:** 3-mal 600 mg/Tag p. o. (IFIGENIA Studie)

- Symptomatische Therapie der respiratorischen Insuffizienz (Sauerstoff)
- Lungentransplantation: Alter von <60 Jahren

### Prognose der idiopathischen Lungenfibrose

- Chronisch progredienter Verlauf
- Limitierte therapeutische Beeinflussbarkeit
- Führt innerhalb von 5(–10) Jahren zum Tod

### Granulomatosen: Sarkoidose (Morbus Boeck-Besnier-Schaumann)

#### Definition

- Granulomatöse Systemerkrankung unklarer Ätiologie (Hypothese: infektiöses, proteinhaltiges Agens)

#### Klinik

- Organbefall bei pulmonaler Sarkoidose: Lunge (mediastinale Lymphknoten; >90 %), Haut, Gelenke, Augen (selten)

- Organbefall bei primär extrapulmonaler Sarkoidose (nach Häufigkeit): Haut, Augen, retikuloendotheliales System (Lymphsystem, Leber, Milz), muskuloskeletales System, exokrine Drüsen, Herz, Niere, ZNS
- Allgemeinsymptome: reduzierter Allgemeinzustand, Müdigkeit, Gewichtsverlust etc.

---

### Klinische Verlaufsformen der Sarkoidose

- **Akute Sarkoidose (Löfgren-Syndrom; 10 %):**
  - Trias: Sprunggelenkarthritis, Erythema nodosum, bilaterale Lymphadenopathie
  - gute Prognose: meist Spontanremission
- **Chronische Sarkoidose (90 %):**
  - häufig radiologischer Zufallsbefund ohne Symptome
  - sämtliche Organe können befallen sein, zu 90 % Lungenbefall (Reizhusten, Belastungsdyspnoe)
  - je nach Organbefall: Iridozyklitis mit Photophobie, Hautbefall, AV-Blockierungen, neurologische Symptome, Splenomegalie, Parotisschwellung
- **Spezielle klinische Formen:**
  - **Heerfordt-Syndrom** (isolierter Befall von Uvea, Parotis und N. facialis): Uveitis anterior, Parotitis, Fazialisparese
  - **Hautsarkoidose:** Lupus pernio (chronisch-fibrotische Hautveränderungen im Gesicht), Narbensarkoidose, Erythema nodosum
  - **Jüngling-Syndrom:** Ostitis multiplex cystoides (zystische Veränderungen der Röhrenknochen, v. a. an der oberen Extremität) mit Hyperkalzämie
  - **Neurosarkoidose:** Paresen, Diabetes insipidus, granulomatöse Meningitis etc.

### Diagnostik

- **Anamnese und körperliche Untersuchung**
- **Labordiagnostik:**
  - BSG-Beschleunigung
  - Leukopenie
  - Erhöhung des Serumkalziumspiegels
  - Konzentration des löslichen IL-2-Rezeptors erhöht
  - Serum-ACE-Konzentrationsanstieg
- **Bildgebung:**
  - Röntgenuntersuchung des Thorax (■ Tab. 35.8), ggf. CT des Thorax (evtl. HR-CT des Thorax bei Verdacht auf Lungenfibrose)
  - in etwa 50 % der Fälle radiologischer Zufallsbefund
- **Bronchoskopie mit BAL und transbronchialer Biopsie:**
  - lymphozytäre Alveolitis: CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>-Lymphozyten-Ratio von >1,8
  - Biopsie/Histologie: nichtverkäsene Epitheloidzellgranulome
- **Lungenfunktionstestung:** restriktive Ventilationsstörung inklusive Einschränkung der CO-Diffusionskapazität
- **Obligatorische Routineuntersuchungen bei Erstdiagnosestellung:** EKG, Langzeit-EKG, augenärztliches Konsil

➤ Die Diagnose »Sarkoidose« wird beim Zusammentreffen folgender 3 Charakteristika gestellt:

- Vorliegen von mit der Diagnose »Sarkoidose« kompatiblen klinischen und radiologischen Befunden
- Ausschluss anderer Erkrankungen, die sich ähnlich präsentieren können
- Histologischer Nachweis nichtverkäsender Epitheloidzellgranulome

### Differenzialdiagnostik

- Tabelle 35.9

**Tab. 35.8.** Radiologische Typen der Lungensarkoidose nach dem Röntgenbefund des Thorax

Typ	Röntgenbefund des Thorax
0	Normalbefund bei ggf. isoliertem extrapulmonalen Befall oder nur positiver BAL-Befund
I	Bihiläre Lymphadenopathie (oder Hilus Boeck) ohne Lungenbefall (zu 75 % spontaner Rückgang innerhalb von 1–3 Jahren, in 10 % der Fälle chronisch persistierend)
II	Bihiläre Lymphadenopathie mit Lungenbefall (retikuläre Lungeninfiltrate)
III	Lungenbefall ohne Lymphadenopathie (überwiegend Lungenoberfelder betroffen)
IV	Lungenfibrose sowie Strangbildung, zystische Veränderungen und Kalzifikationen

**Tab. 35.9.** Differenzialdiagnostik der Lungenerkrankungen mit Granulombildung

Ätiologie	Erkrankungen
Bakterien	Mykobakteriosen (Tuberkulose, andere Mykobakteriosen, Lepra), Brucellose, Infektion mit Bartonella henselae (Katzenkratzkrankheit) oder Chlamydien (Lymphogranuloma venereum), Salmonellose
Pilze (obligat pathogen)	Kryptokokkose, Blastomykose, Histoplasmose, Kokzidioidomykose
Viren	Masern
Würmer	Filariasis, Schistosomiasis, Trichinosis
Metalle	Vergiftungen mit Beryllium, Aluminium, Titanium oder Zirkonium
Bioaerosole	Exogen-allergische Alveolitis
Unbekannt	Sarkoidose, Morbus Crohn, Morbus Wegener, »sarcoid-like lesions«

## Therapie

### Grundregeln der Sarkoidose-Therapie

- Keine Therapie von Befunden → Therapie eines relevanten Organbefalls
- Der Verlauf der Erkrankung ist auch unter Einbeziehung verschiedener »Aktivitätsparameter« schwierig und nicht absehbar; somit stellt die Therapieentscheidung eine individuelle Entscheidung dar

### ■ Indikationen für eine Therapie:

- Pulmonale Symptomatik: Reizhusten, Dyspnoe bei nachgewiesener Diffusionsstörung
- Beteiligung von Auge
- Herzbeteiligung
- Neurosarkoidose
- Hyperkalzämie: Gefahr der Nephrokalzinose / chronische Niereninsuffizienz

### ■ Therapiesäulen:

- »First-line«-Therapie mit **Kortikosteroiden**: ■ Prednison: 20–40 mg/Tag für 4 Wochen p. o. (0,5 bis max. 1 mg/kg KG/Tag), dann Dosisreduktion auf eine Erhaltungsdosis von 5–10 mg/Tag über etwa 6–12 Monate ■ initiale Hochdosis Kortikoidtherapie (80–100 mg/Tag) bei extrapulmonalem Befall: z. B. Herz, Auge, ZNS ■ ggf. topische Steroide bei Reizhusten oder Hautbefall ■ Ansprechrate: ungefähr 80 %

- »Second-line«-Therapie bei **Steroidresistenz**: ■ **zytotoxische Substanzen**: Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid ■ **Immunmodulatoren**: Antimalariamittel (Chloroquin, Hydroxochloroquin), Pentoxifylline, Thalidomid, Infliximab (innerhalb von Studien) ■ bei Hautbefall und Hyperkalzämie: Antimalariamittel, Thalidomid
- ggf. Lungentransplantation

### ■ Verlaufparameter zur Therapiesteuerung (je nach betroffenem Organ)

- Klinik
- Lungenfunktion: Diffusionskapazität/Transferfaktor
- systemische »Aktivitätsparameter«: Serumkalziumspiegel, Konzentration des löslichen IL-2-Rezeptors, Serum-ACE-Spiegel

### Verlauf und Prognose

- Spontanremissionsraten (nach radiologischem Typ):
  - Typ I: etwa 60–80 %
  - Typ II: ungefähr 50–60 %
  - Typ III: <30 %

### Andere interstitielle Lungenerkrankungen

- **Lymphangioliomyomatose**: seltene idiopathische Lungenerkrankung bei Frauen im gebärfähigen Alter
- **Pulmonale Histiozytosis X** (Synonym: pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose): Gruppe von Syndromen mit Proliferation und Infiltration durch Langerhans-Zellen in Organen mit zum Teil reaktivem (Erkrankung von Erwachsenen) oder neoplastischem Charakter (Kindesalter)
- **Eosinophile Pneumonien**:
  - sehr seltene Erkrankungen (<1:100.000), die mit pulmonalen Infiltraten durch eosinophilen Leukozyten einhergehen
  - pulmonale Wurminfektion oder Löffler-Syndrom, medikamentenassoziierte eosinophile Infiltrate, tropische Eosinophilie (Weingarten-Syndrom), allergische bronchopulmonale Aspergillose, eosinophile Pneumonie, hypereosinophiles Syndrom (Differenzialdiagnose Churg-Strauss-Syndrom mit folgender Trias: Sinusitis, Asthma bronchiale, massive periphere Eosinophilie)
  - Therapie: Steroide

### Exogen-allergische Alveolitis (Hypersensitivitätspneumonitis)

#### Definition

- Klinisch sehr variable Alveolitis durch allergische Reaktion vom Typ III (bis Typ IV) nach Inhalation von biogenen Stäuben, Aerosolen oder Chemikalien (▣ Tab. 35.10)
- Seltene, meist berufsassoziiertes Krankheitsbild: z. B. Farmer-, Vogelhalter-, Befeuchterlunge

■ **Tab. 35.10.** Formen der exogen-allergischen Alveolitis

Erkrankungen	Inhalierendes Allergen
Farmerlunge	Thermoactinomyces vulgaris (aus schimmeligem Heu)
Vogelhalterlunge	Proteine (tierische Antigene) aus Federn oder Ausscheidungen
Drescherlunge	Micropolyspora faeni (aus Getreide)
Befeuchterfieber	Thermoactinomyces candidus
Korkstaublunge	Penicillium frequentans
Malzarbeiterlunge	Aspergillus clavatus
Käsewäscherlunge	Penicillium casei

### Ätiologie

- Inhalation alveolargängiger Partikel (bis 5 µm; biogene Stäube landwirtschaftlicher Herkunft sowie Bestandteile von Bakterien, Pilzen, Protozoen oder Chemikalien: z. B. Isozyanatalveolitis) → Typ-III-Immunreaktion (nach Coombs und Gell)
- Raucher sind seltener betroffen (verminderte Antikörperbildung nach Antigenexposition)

### Klassifikation

- Klassisch: akut, subakut, chronisch
- Weitere Einteilung: nach Boyd, Cormier oder Selman

### Klinik

- **Akut:**
  - zeitlich begrenzte Exposition (Stunden bis Tage) gegenüber hohen Antigenkonzentrationen → dramatische Klinik: 4–6 h nach Antigenkontakt Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, trockener Reizhusten, Krankheitsgefühl, Kopf-/Gliederschmerzen, Fieber bis Schüttelfrost

- häufig mit Infektion verwechselbar
- nach Beendigung der Antigenexposition verschwinden die Symptome nach 12 h bis Tagen (die radiologischen Befunde halten bis zu Wochen an)

- **Subakut:** intermittierend, abgeschwächtes Auftreten der Symptome (produktiver Husten, Dyspnoe, Müdigkeit, Gewichtsverlust)
- **Chronisch (progressiv):** Exposition gegenüber niedrigen Antigenkonzentrationen über lange Zeiträume (Monate bis Jahre) → schleichender Beginn mit chronisch-progredienter Symptomatik: Dyspnoe, Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Husten

### Diagnostik

➤ **Zügig veranlassen, da Erkrankung im Frühstadium noch reversibel ist**

- **Anamnese:** stärkster Hinweis ist der klinische Verlauf (Exposition, Symptombeginn, Klinik)
- **Körperliche Untersuchung:** auskultatorisch inspiratorisches Knisterrasseln

(»Klettverschlussgeräusch«), Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz

- **BGA:** pulmonale Partial-/Globalinsuffizienz
- **Bildgebung:**
  - akuter Verlauf: ■ Röntgenuntersuchung des Thorax: häufig Normalbefund; in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbilds beidseitige, unterfeldbetonte Infiltrate und mikronoduläre Zeichnungsvermehrung ■ CT des Thorax: Milchglasinfiltrate, retikulonoduläre Verdichtungen
  - subakuter Verlauf: ■ Röntgenuntersuchung des Thorax: häufig noch Normalbefund, ansonsten mikronoduläre retikuläre Veränderungen, häufiger in den mittleren bis oberen Lungenabschnitten ■ CT des Thorax: mikronoduläre, gering fibrotische Veränderungen
  - chronischer Verlauf: interstitielle retikuläre Zeichnungsvermehrung, später Fibrose mit Strangbildung, Wabenlung
- **Lungenfunktionsuntersuchung:**
  - restriktive Ventilationsstörung (seltener Obstruktion)
  - Diffusionsstörung (verminderte Diffusionskapazität)
  - Exposition gegenüber vermutetem Agens → Monitoring über mindestens 24 h
- **Labordiagnostik:** Nachweis spezifischer IgG, erhöhte BSG, Leukozytose; Laborwerte nicht hinreichend sensitiv/spezifisch, Hauttest (Pricktest) unbrauchbar
- **Bronchoskopie mit BAL und Biopsien** (5-mal):
  - sensitivste Methode zur Diagnostik; bei Kombination mit Biopsie steigt die Spezifität

- akute Form: granulozytäre Alveolitis, Mastzellen (>1 %)
- chronische Form: lymphozytäre Alveolitis (extrem hoher Anteil an Lymphozyten von >20–50 %), CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>-Ratio von <1 (normal: ≥2)
- Histologie: kleine, ungeformte, nichtverkäsende Granulome mit Epitheloidmakrophagen und multinukleären Riesenzellen an terminalen Bronchiolen

### Differenzialdiagnostik

- Tabelle 35.11

### Therapie

- Kortikosteroide: 0,5–1 mg/kg KG/Tag (max. 1-mal 60 mg/Tag) über 7–14 Tage, dann langsame Dosisreduktion; ggf. inhalative Kortikosteroide
- Prävention: strenge Expositionsprophylaxe

### Prognose

- Bei erfolgreicher Expositionsprophylaxe sowie frühzeitiger Diagnosestellung und Therapie gute Prognose

## 35.8 Pneumokoniosen

A. Bäumer

### Definition

- Lungenerkrankungen durch (üblicherweise berufsbedingte) Inhalation von anorganischen (Siliziumoxid, Asbest, Hartmetalle) oder organischen Stäuben mit pulmonaler Deposition und Gewebereaktion → **Staublungenkrankheit**
- **Aktive Pneumokoniosen:**
  - **Silikose:** ■ anorganische Pneumokoniose durch Inhalation

■ **Tab. 35.11.** Differenzialdiagnostik von ILE mittels BAL

Zelltypisierung	Differenzialdiagnostische Krankheitsbilder
Lymphozytose (>15 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Sarkoidose</li> <li>– Berylliose</li> <li>– Exogen-allergische Alveolitis (höchste Werte)</li> <li>– Tuberkulose</li> <li>– Kryptogene organisierende Pneumonie</li> <li>– Arzneimittelinduzierte exogen-allergische Alveolitis</li> <li>– Lymphom</li> <li>– Lymphangiosis carcinomatosa</li> <li>– Alveolarproteinose</li> <li>– Pneumokoniosen</li> <li>– Kollagenosen</li> <li>– Morbus Crohn</li> <li>– Primäre biliäre Zirrhose</li> <li>– HIV-Infektion</li> <li>– Virusinfekte</li> </ul>
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub> -Ratio bei Lymphozytose	<ul style="list-style-type: none"> <li>– &gt; 1,8: Sarkoidose, Berylliose, Asbestose, Morbus Crohn, Kollagenosen</li> <li>– 1,3–1,8: Tuberkulose, Lymphangiosis carcinomatosa</li> <li>– &lt;1,3: exogen-allergische Alveolitis, arzneimittelinduzierte exogen-allergische Alveolitis, kryptogene organisierende Pneumonie, Silikose, HIV-Infektion</li> </ul>
Neutrophilie (>40 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IIP</li> <li>– ARDS</li> <li>– Kollagenosen</li> <li>– Morbus Wegener</li> <li>– Pneumokoniosen</li> <li>– Bakterielle/Pilzinfekte</li> </ul>
Eosinophilie (>1 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Eosinophile Pneumonie</li> <li>– Churg-Strauss-Syndrom</li> <li>– Hypereosinophiles Syndrom</li> <li>– Allergische bronchopulmonale Aspergillose</li> <li>– IIP</li> <li>– Arzneimittelinduzierte Alveolitis</li> <li>– Asthma bronchiale</li> </ul>

- Weitere Differenzialdiagnose: Inhalationsfieber (»organic dust toxic syndrom«; endotoxininduziertes Fieber 12 h nach Arbeitsbeginn, v. a. in Geflügel- und Schweineställen; Montagsfieber; keine Granulombildung)
- Normale Zellzusammensetzung der BAL:
  - Epithelien: <1 %
  - Eosinophile: <1 %
  - Mastzellen: <1 %
  - Neutrophile: <4 %
  - Lymphozyten: <15 %
  - Makrophagen: 84–99 %



von Siliziumdioxid (Quarzstaub, Christobalit etc.) ■ häufigste Pneumokoniose ■ Caplan-Syndrom: Kombination aus Silikose und chronischer Polyarthrit, Entwicklung u. a. zu Silikotuberkulose oder chronischer Bronchitis

- **Asbestosen (Silikatosen):** ■ anorganische Pneumokoniosen durch Inhalation von Siliziumtetroxid (Silikate; Asbestfasern) ■ Entwicklung von Bronchial- und Larynxkarzinom sowie Mesotheliom (meist Pleura) möglich
- **organische Pneumokoniosen:** deckt sich mit (chronischer) exogen-allergischer Alveolitis (► Kap. 35.7)

- **Inerte Pneumokoniosen:** z. B. durch Eisen oder Aluminium

## Klinik

- Dyspnoe, Tachypnoe, Reizhusten

## Diagnostik

- Immer **Berufsanamnese** erheben:
  - Silikose: Bergbau, steinverarbeitende Industrie, Keramikindustrie, Gussputzer, Sandstrahlreiniger (Expositionszeit: 2–30 Jahre)
  - Meldung bei der Berufsgenossenschaft (z. B. Berufsgenossenschaft für Chemie)
- **Bildgebung:**
  - manchmal Zufallsbefund
  - Röntgenuntersuchung des Thorax: Befundung nach ILO-Klassifikation
  - ggf. CT des Thorax
- Gegebenenfalls **Lungenfunktions-testung** (Zeichen der Restriktion), in atypischen Fällen **Probeexzision** (transbronchial, offen: videoassistierte Thoraskopie)

## Therapie

- Üblicherweise keine spezifische Therapie, sondern symptomatische Behandlung
- Vermeiden der Inhalation, Einhalten von Arbeitsplatzvorschriften
- Therapie von Ko-Morbiditäten (Tuberkulose, Aspergilleninfektion)

## 35.9 Neoplastische Lungenerkrankungen

A. Bäumer

### Lungenkarzinom (Bronchialkarzinom, bronchogenes Karzinom)

#### Definition

- Maligner epithelialer Tumor mit Ursprung aus bronchialen/alveolären Epithelien (SCLC: Kulschitzky-Zelle)
- Etwa 70 % der Karzinome wachsen im Bereich der zentralen Bronchien (Ober- mehr als Unterlappen)

#### Ätiologie

- Inhalative Karzinogene:
  - »private pollution«: etwa 85 % durch Zigarettenrauch (jedoch entwickeln nur ungefähr 10 % der Raucher ein Bronchialkarzinom)
  - »common pollution« (Umwelt- und Arbeitsplatznoxen): ■ 10 % der Karzinome durch pulmotrope Karzinogene verursacht, davon >90 % durch Asbest (ansonsten: Radon, Uran – Schneeberger-Lungenkrebs, Beryllium, Arsen, Chrom: z. B. Aluminiumherstellung, Kohlegas/Koks, Maler) ■ Berufsanamnese → Berufskrankheit ■ die Kombination mit Rauchen erhöht das Risiko überproportional

- Genetik: Elternteil mit Bronchialkarzinom → 2- bis 3fach erhöhtes Risiko

### Histologie

- Etwa 40 %: inhomogene Histologie (gemischte Histologie mit kleinzelligen Anteilen; wie SCLC therapiert)
- Gegebenenfalls Wandel der Histologie im Verlauf → bei Rezidiv erneute Histologiegewinnung
- Histologie: Festlegung der therapeutischen Strategie mit Angabe des Differenzierungsgrads (Grading-Stufen 1–4)
- Kann keine Histologie evaluiert werden, ist eine eindeutige Zytologie für die Therapieentscheidung ausreichend

### Einteilung

- **NSCLC** (etwa 85 %):
  - Plattenepithelkarzinom (40 %)
    - Lokalisation: zentral ■ exophytisches Wachstum in das Bronchuslumen (Obstruktion; Sputumzytologie) ■ Sonderform: Spindelzellkarzinom
  - Adenokarzinom ■ peripher lokalisiert ■ häufigstes Bronchialkarzinom der Nichtraucher und der Raucherinnen ■ bronchogenes Adenokarzinom (30 %): Ursprung im schleimbildenden Bronchialepithel, CEA- und Keratinexpression, lässt sich histologisch noch weiter differenzieren (azinär, papillär, adenosquamös) ■ bronchoalveoläre Adenokarzinom (Sonderform, etwa 2 %): Alveolarzellkarzinom (»Krebspneumonie«), Ursprung in den Clara-Zellen/Alveozyten Typ II
  - undifferenziert großzelliges Bronchialkarzinom (10 %) ■ entdifferenzierte Platten- und Adenokarzinome ■ Lokalisation: peripher

- **SCLC** (etwa 15 %):

- in 80 % der Fälle bei Diagnosestellung bereits metastasiert → schlechte Prognose
- Lokalisation: meist zentral
- meist chemo- und strahlensensibel
- histopathologische Typen:
  - lymphozytenähnlicher Typ (sog. »Oat-cell«-Typ)
  - intermediärer Typ
  - variantes SCLC (selten, relativ strahlenresistent)

### Klinik

- **Lokalisierte Symptome:** Dyspnoe, Husten, Hämoptysen/Hämoptoe, Thoraxschmerz, (Retentions-)Pneumonie
- **Generalisierte Symptome:** Allgemeinsymptome mit Gewichtsabnahme, Pleuraerguss, Schmerzen (Pleurabefall), Plexus-brachialis-Syndrom, Horner-Syndrom (Miosis, Ptosis, Enophthalmus), Knochen(metastasen)schmerzen, Heiserkeit (N. recurrens-Infiltration), Dysphagie (Ösophagusbeteiligung), V. cava-superior-Syndrom, neurologische Symptome (Hirnfamilie)
- **Paraneoplastische Syndrome** (SCLC, da Zellen ursprünglich dem diffusen neuroendokrinen System angehören):
  - Endokrinopathien: Cushing-Syndrom (ACTH), SIADH (Schwarz-Bartter-Syndrom), Tumorphypo- oder -hyperkalzämie (Kalzitinin, Parathormon), Flush-Syndrom (Serotonin, biogene Amine), Hypoglykämie
  - Neuropathien: Lambert-Eaton-Syndrom (Antikörper gegen spannungsabhängige Kalziumionenkanäle, sensomotorische Neuropathien mit rascher Ermüdbarkeit v. a. der Bein- und Beckenmuskulatur, evtl. Poly-/

Dermatomyositis); die Symptomatik kann vor dem Nachweis des SCLC auftreten

- hämatologische Krankheitsbilder: Thrombozytose mit Thrombose-neigung, Anämie, Eosinophilie
- Osteopathien: hypertrophe Osteoarthropathie (Marie-Bamberger-Syndrom)

- **Pancoast-Tumor** bei peripherem Bronchialkarzinom der Lungenspitze: Knochendestruktion der 1. Rippe und des 1. Brustwirbelkörpers, Plexus-/Interkostalneuralgie, Horner-Symptomenkomplex, Armschwellung (Lymph-/Venenstau)

## Diagnostik

- **Anamnese und körperliche Untersuchung:**

- Raucheranamnese: »pack years« (tägliche Packungen × Jahre)
- Berufsanamnese (Asbest)
- Karnofsky-Score

- **Labordiagnostik:**

- Blutbild, Gerinnungsparameter, Leber-/Nierenwerte, Tumormarker als Verlaufsparemeter (nur NSE bei SCLC)
- erweiterte Labordiagnostik: ggf. zur Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen (Zytokeratinsubtypen, CEA, EMA)
- Subtypisierung der Adenokarzinome: HLA-DR, CD1, S-100-Protein, CD3, Vimentin-Surfactant-Protein A (B, C, D)/Clara-Zell-Protein, CD44-Varianten
- Nachweis endokriner Eigenschaften: Chromogranin, Synaptophysin, Peptidhormone
- Bestimmung der proliferativen Aktivität und des Malignitätsgrads: Ki67/MiB1, PCNA

- **Lungenfunktionstestung** plus BGA, ggf. Spiroergometrie (Frage nach der Resektabilität)

- **Bildgebung:**

- Röntgenuntersuchung des Thorax: gelegentlich Zufallsbefund
- CT des Thorax: ggf. in »Low-dose«-Technik, mit KM

- **Bronchoskopie:**

- Gewinnung von Material für Zytologie und Histologie
- bronchoskopisches Lymphknotenstaging mittels endobronchialer Sonographie
- ggf. Fluoreszenzbronchoskopie: verbesserte Sensitivität für Atypien und In-situ-Karzinome

- ⦿ **Vor jeder Bronchoskopie mit Gewebegewinnung sollte eine adäquate Bildgebung (Spiral-CT des Thorax) veranlasst werden. Nach jeder Biopsie ist zum Ausschluss eines Pneumothorax eine Röntgenuntersuchung des Thorax zu veranlassen.**

- **Endosonographie** mit geführter Feinnadelaspiration: histologische Diagnostik, Abklärung eines Lymphknotenbefalls des hinteren Mediastinums

- **PET:** je nach Verfügbarkeit ggf. direkt PET-CT (insbesondere essenziell zur Klärung des mediastinalen Lymphknotenstatus und eines bisher unbekanntes Primarius; falsch-positive Befunde: entzündliche Prozesse wie z. B. Abszess, Pneumonie, Granulome, »sarcoid-like lesions«, Sarkoidose, Tuberkulome oder Aspergillome)

- **MRT des Schädels:** Frage nach zerebralen Filiae

- **CT des Abdomens:** im Rahmen des Stagings

- **Skelettszintigraphie:** nur SCLC, »limited disease«

- **Beckenkammbiopsie:** nur SCLC, »limited disease«
  - **Echokardiographie:** in Hinblick auf Diagnostik von Begleiterkrankungen mit Konsequenzen für chirurgische oder palliative Therapie
  - Gegebenenfalls **Mediastinoskopie:** wenn endoskopische Klärung (endo-bronchiale Sonographie) des Lymphknotenstatus nicht möglich ist
- 🔍 **NSCL-Stadieneinteilung**
- **TNM-Klassifikation** (📄 Tab. 35.12; 7. Aufl. für 2009 erwartet)
  - **Mountain/UICC-Einteilung** (📄 Tab. 35.13)
  - **IASLC-Klassifikation**
- 🔍 **SCLC-Stadieneinteilung**
- **TNM-Klassifikation;** wegen Frühmetastasierung Anwendung folgender Einteilungen:
  - **Veterans Administration Lung Cancer Group:**
    - »limited disease«: Erkrankung auf einen Hemithorax beschränkt, keine extrathorakalen Filiae (außer ipsilateral hilär oder ipsilateral supraklavikulär)
    - »extensive disease«: jede weitere Ausbreitung

- **Marburger Klassifikation:** weitere Unterteilung der obigen Stadien in »very limited disease«, »limited disease« sowie »extensive disease« I, IIA und IIB

### Differenzialdiagnostik

- **»Cancer of unknown primary« (CUP):** liegt bei einem histologisch nachgewiesenen malignen Tumor vor, dessen Ursprung mittels Basisdiagnostik und gezielter erweiterter Diagnostik aller symptomatischen Regionen nicht gefunden werden kann (etwa 3–5 % aller Malignome); bei <25 % aller Patienten kann der Primärtumor während des weiteren Krankheitsverlaufs gefunden werden, und auch durch eine Autopsie bleiben etwa 20 % der Primärtumoren unbekannt, d. h. dass bei der Mehrzahl der Fälle keine Aufklärung erreicht werden kann

### Therapie

- **Allgemeine Therapiemaßnahmen:**
  - Vorstellung im interdisziplinären Tumor-Board (Pneumologe, Onkologe, Chirurg, Strahlentherapeut)
  - frühzeitig onkologische Rehabilitation und Palliation bedenken und planen

📄 Tab. 35.12. Klinische TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms (publiziert 1997)

Stadien	Erläuterung
<i>T: Primärtumor</i>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
▼	

■ Tab. 35.12. Fortsetzung

Stadien	Erläuterung
T1	Tumor $\leq 3$ cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tumor <math>\geq 3</math> cm in größter Ausdehnung</li> <li>– Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina</li> <li>– Tumor infiltriert viszerale Pleura</li> <li>– assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge</li> </ul>
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard</li> <li>– Hauptbronchus <math>&lt; 2</math> cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen</li> <li>– Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der gesamten Lunge</li> </ul>
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mediastinum</li> <li>– Herz</li> <li>– große Gefäße</li> <li>– Trachea</li> <li>– Ösophagus</li> <li>– Wirbelkörper</li> <li>– Carina</li> <li>– Oder Tumor mit malignem Pleuraerguss</li> </ul>
<i>N: regionäre Lymphknoten</i>	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen/hilären Lymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
<i>M: Fernmetastasen</i>	
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (Leber, Gehirn, Nebennieren, Skelett)

**Tab. 35.13.** Stadiengruppierung unter Berücksichtigung von T, N und M (Mountain-Einteilung aus dem Jahre 1996 und UICC-Einteilung aus dem Jahre 1997)

Stadium	T	N	M
0	Carcinoma in situ		
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

- Thromboseprophylaxe bei Tumoren ohne Gefäßarrosion
- Schmerztherapie (ggf. über Palliativmediziner oder Schmerzambulanz)
- **NSCLC:**
  - Abb. 35.1
  - primär Chirurgie: ■ jedoch ist nur bei etwa 35 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine mit kurativem Ziel eingeleitete Resektionsbehandlung möglich ■ Versuch der R0-Resektion inklusive systematischer Lymphadenektomie: anatomische Segmentresektion, Lob-, Bilob- oder Pneumektomie
  - Chemotherapie (»first line«): cis-/carboplatinhaltige Polychemotherapie, z. B. Cisplatin/Paclitaxel (mit oder ohne Bevacizumab) oder alternativ Docetaxel, Vinorelbin oder Gemcitabin
  - Biologika: palliativ mit dem Ziel der Progressverzögerung, z. B. Erlotinib (Tyrosinkinaseinhibitor);

Tarceva) oder Bevacizumab (Anti-VEGF-Antikörper; Avastin)

- ggf. Radiatio (50–70 Gy): CT-basierte 3-dimensionale Bestrahlung

■ **SCLC:**

- ■ **Abb. 35.2**
- primär Radio-Chemo-Therapie: besonders bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index: >70 %); Ausnahme: Stadium I/II mit peripher gelegenen Tumor (hier primäre Operation und anschließende/adjuvante Chemotherapie)
- »limited disease«: ■ Polychemotherapie: »first line« (CE-Schema: Cisplatin, Etoposid), »second line« (ACO-Schema: Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin) ■ additiv Radiatio, wenn Primarius in ein Strahlenfeld eingeschlossen werden kann
- »extensive disease«: meist palliativ, z. B. Gemcitabin oder endobronchiales Stenting

■ **Palliative Therapieoptionen:**

- maligner Pleuraerguss mit Luftnotsymptomatik: Pleurapunktion, bei Rezidiven ggf. Anlage eines Denver-Katheters oder Pleurodese, z. B. mit Talkum (► Kap. 36)
- endoluminaler Tumor mit Luftnotsymptomatik: starre Bronchoskopie mit Tumorabtragung, ggf. Stentimplantation
- Tumorobstruktion mit Kompression und Luftnotsymptomatik: starre Bronchoskopie mit Stentimplantation

■ **Vorgehen vor Lungenresektion:**

- ■ **Abb. 35.3**

**Prognose**

- **NSCLC:** 5-Jahres-Überlebensraten:
  - Stadium IA: 60–70 %

- Stadium IIA: 30–40 %
- Stadium IIIA: <10 %
- Stadium IV: 1 %

■ **SCLC:**

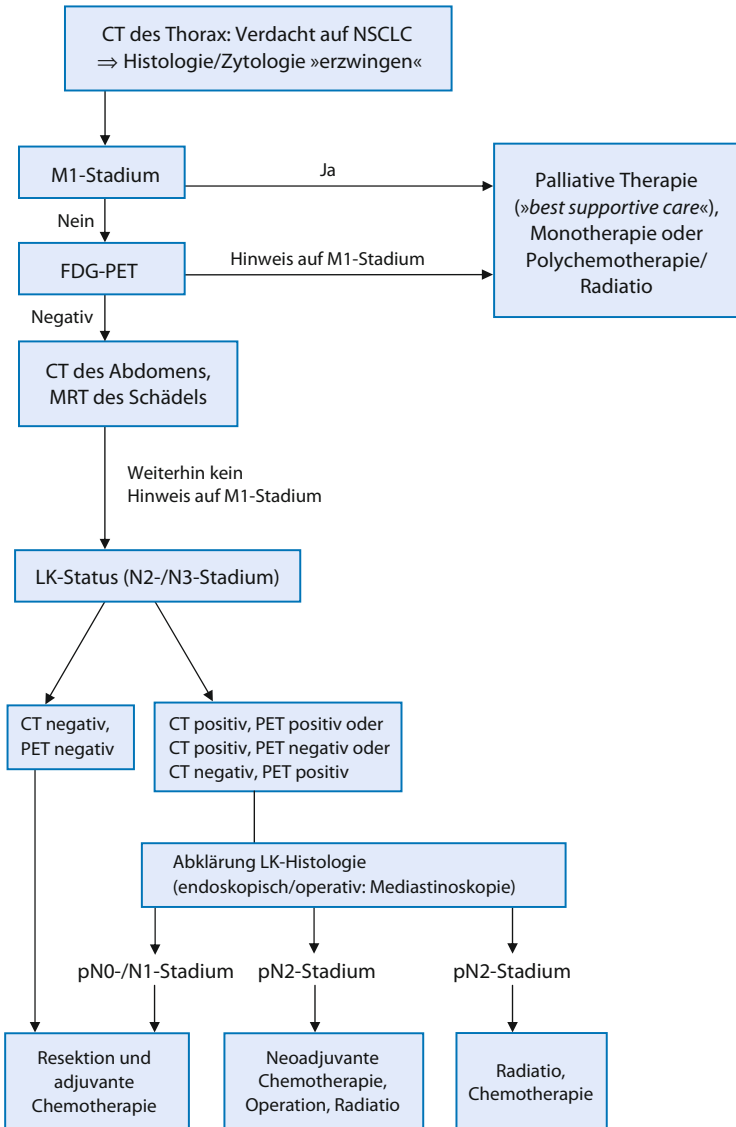
- »limited disease« (inklusive »very limited disease«) nach »First-line«-Therapie: ■ Remission: etwa 80 %, davon ungefähr 50 % komplette Remission ■ Heilung: etwa 10 % ■ Überleben (mit Therapie): ungefähr 14–18 Monate
- »extensive disease«: Überleben (mit Therapie): ungefähr 8–12 Monate

**Bronchiales Karzinoid**

---

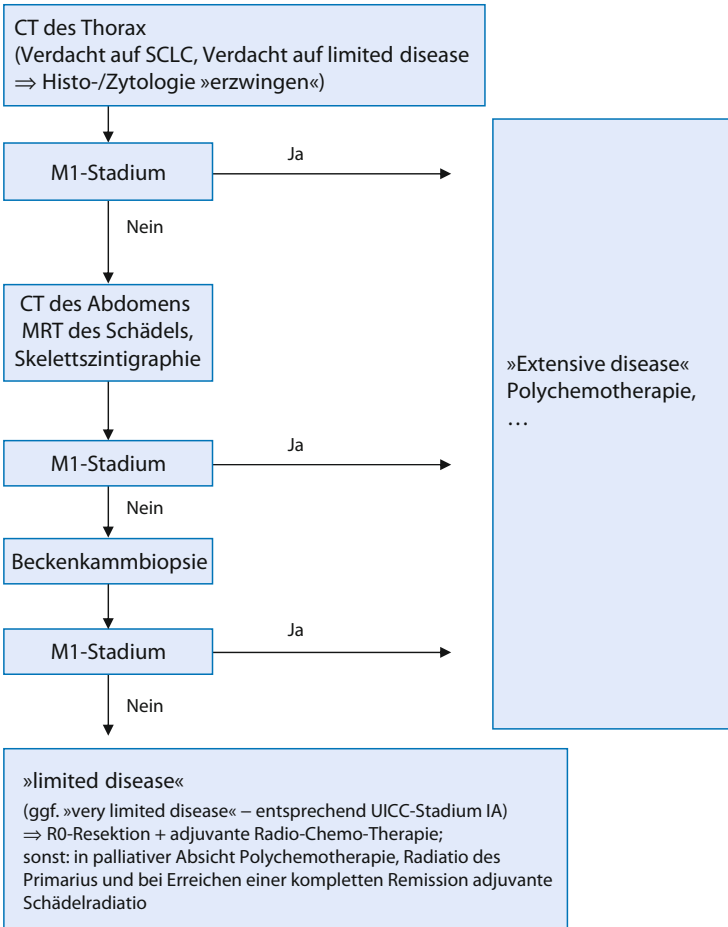
**Definition**

- Niedrigmaligner bronchialer Tumor des diffusen neuroendokrinen Systems (Kulschitzky-Zellen des bronchialen Epithels)
- Immunhistochemische Charakteristika: Expression neuroendokriner Marker (NSE, Chromogranin A in Sekretgranula und Synaptophysin in Membranen präsynaptischer Vesikel)
- Histogenetisch wie SCLC (diese Tumore exprimieren N-CAM und NSE sowie im Unterschied zum SCLC auch Chromogranin)
- Atypische Karzinoide bilden ein Bindeglied zwischen typischen Karzinoiden und dem SCLC; andere neuroendokrine Tumoren im Gastrointestinaltrakt (Appendix: häufigstes Karzinoid des Gastrointestinaltrakts; Ileum, Rektum) und in der Haut (Merkel-Zell-Tumor)
- Histologische Karzinoidtypen nach dem Wachstumsmuster:
  - A: lobulär-solide
  - B: trabekulär-rippenartig
  - C: tubulär
  - D: entdifferenziert

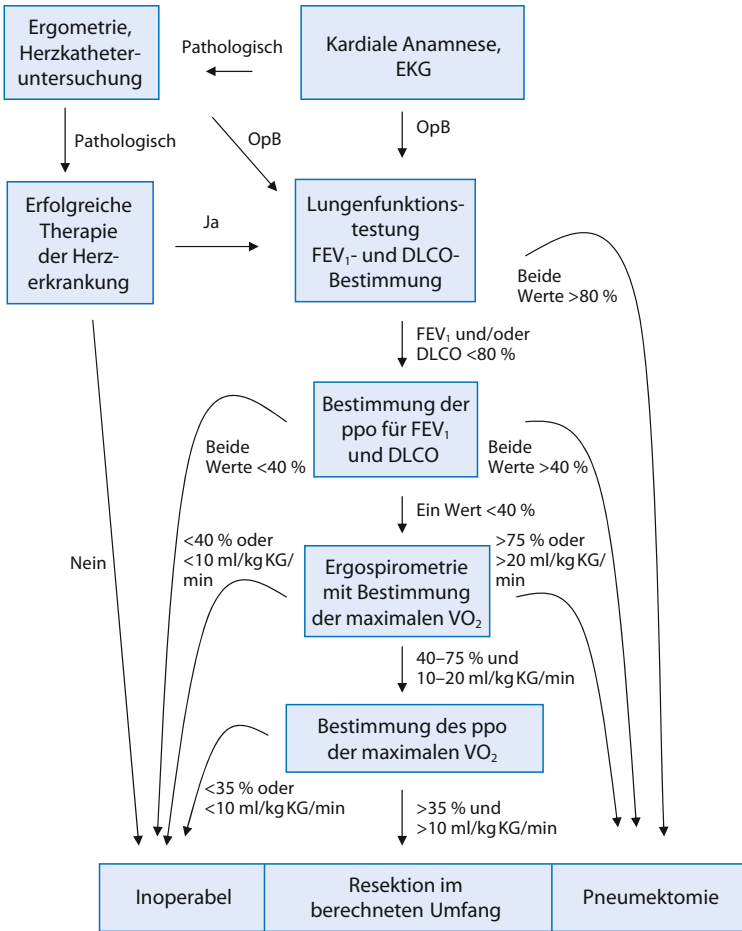


■ **Abb. 35.1.** Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus bei NSCLC. *FDG* Fluorodesoxyglukose; *LK* Lymphknoten; *p* pathologisch





■ Abb. 35.2. Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus bei SCLC



■ **Abb. 35.3.** Algorithmus zur Diagnostik vor Lungenresektion. Der zu erwartende Verlust an Lungenvolumen wird nach präoperativer Lungenfunktionstestung und Lungenperfusionszintigraphie mit quantitativer Auswertung der Lungenabschnitte kalkuliert. *OpB* ohne pathologischen Befund; *ppo* prädiktiver postoperativer Wert. Mod. nach Bolliger u. Perruchoud (1998)

## Klinik

- **Zentrale (hilusnahe) Tumoren** (80 %)
  - endobronchiale Verlegung/Stenose
  - poststenotische Pneumonie, Atelektasen, Bronchiektasen, Hämoptysen
- **periphere (pleuranahe) Karzinoide** (ca. 20 %)
  - Nur bei hepatischer Metastasierung Karzinoidsyndrom: massive Ausschüttung von biogenen Aminen (Serotonin, Histamin) und/oder anderen Peptiden und Eikosanoiden
    - Trias:
      - »flush« (Hautrötung) mit Tachykardien/Blutdruckabfall, Schweißausbrüchen und Kopfschmerzen
      - gastrointestinale Symptomatik: Übelkeit, Erbrechen
      - Hedinger-Syndrom: Endokardfibrose des rechten Herzens

## Diagnostik

- Bronchoskopie: meist »kirschroter«, polypöser Tumor; Blutungsgefahr bei Biopsie
- Sonographie/CT des Abdomens: Suche nach Lebermetastasen
- MRT des Schädels
- Knochen-/Octreotidszintigraphie
- Labordiagnostik: 5-Hydroxyindolesigsäure-Spiegel (im 24-h-Urin nur bei Filiae nachweisbar)

➤ **Das Staging richtet sich primär nach den bevorzugt befallenen Organen und erfolgt prinzipiell analog zum Lungenkarzinom.**

## Therapie

- **Chirurgie:**
  - prinzipiell R0-Resektion mit Lymphadenektomie
  - zusätzlich Resektion einzelner Metastasen

- kein sicherer Nutzen eine adjuvanten Chemotherapie → nur in Studien
- **Polychemotherapie:**
  - bei Inoperabilität
  - analog zum SCLC
  - alternative Regimes: 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Streptozotozin
    - unterschiedliches, nicht vorher-sagbares Ansprechen
- Bei Chemotherapeutikaresistenz: Versuch der Radiatio

## Prognose

- Bei Resektabilität: 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 90 %
- Sehr variable Verläufe