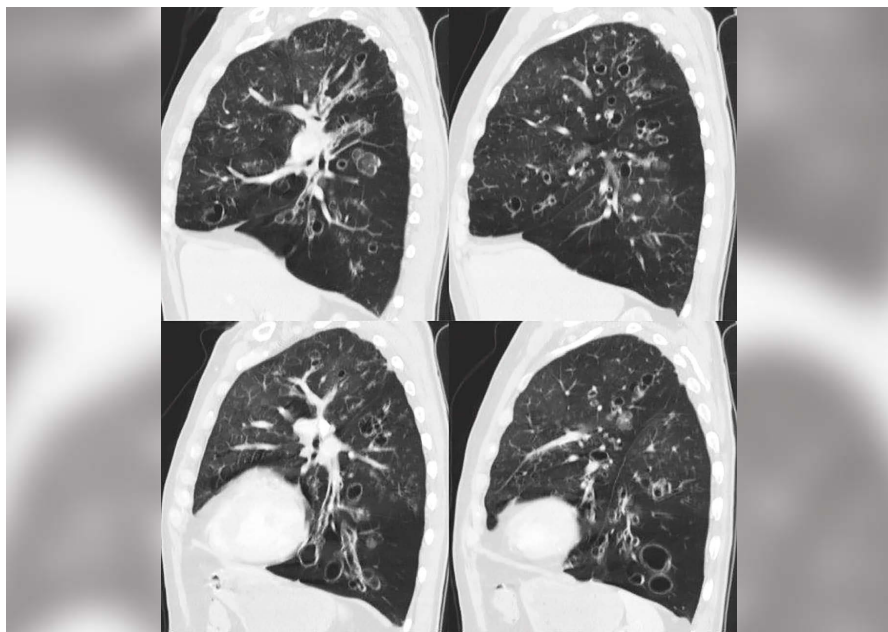


Santiago Ewig (Hrsg.)

# Infektionen der oberen und unteren Atemwege

Zielgerichtete Diagnostik und Therapie



Santiago Ewig (Hrsg.)

**Infektionen der oberen und unteren Atemwege**  
**Zielgerichtete Diagnostik und Therapie**



Santiago Ewig (Hrsg.)

# Infektionen der oberen und unteren Atemwege

Zielgerichtete Diagnostik und Therapie

Unter Mitarbeit von:

Matthias Bollow, Folke Brinkmann,  
Stefan Dazert, Stefanie Dillenhöfer,  
Sören Gatermann, Anna Teresa Hoffmann,  
Jonas Jae-Hyun Park, Hortense Slevogt

Mit 28 Abbildungen in 79 Einzeldarstellungen  
und 54 Tabellen

ISBN (eBook)  
978-3-7691-3768-2  
aerzteverlag.de

### **Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <https://portal.dnb.de> abrufbar. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- oder Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

### **Wichtiger Hinweis:**

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung entsprechen können. Die angegebenen Empfehlungen wurden von Verfassern und Verlag mit größtmöglicher Sorgfalt erarbeitet und geprüft. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ausgeschlossen werden. Der Benutzer ist aufgefordert, zur Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. **Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.** Verfasser und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung für Schäden, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entstehen. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen als den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf deshalb der vorherigen schriftlichen Genehmigung des Verlages.

Copyright © 2023 by      Deutscher Ärzteverlag GmbH  
Dieselstraße 2, 50859 Köln

Umschlagkonzeption:      Deutscher Ärzteverlag GmbH  
Titelfoto:                      Santiago Ewig  
Produktmanagement:      Sabine Bosch  
Content Management:      Jürgen Bluhme-Rasmussen  
Manuskriptbearbeitung:      Thalia Andronis  
Herstellung:                  Christian Ruhmann  
Satz:                              Plaumann, 47807 Krefeld

# Herausgeber- und Autorenverzeichnis

## Herausgeber

Prof. Dr. med. Santiago Ewig  
Thoraxzentrum Ruhrgebiet  
Kliniken für Pneumologie und  
Infektiologie  
EVK Herne und  
Augusta-Kranken-Anstalt Bochum  
Hordeler Straße 7–9, 44651 Herne  
und Bergstraße 26, 44791 Bochum

## Autoren

Prof. Dr. med. Matthias Bollow  
Klinik für diagnostische und  
interventionelle Radiologie  
Augusta-Kranken-Anstalt Bochum  
Bergstraße 26  
44791 Bochum

Dr. med. Folke Brinkmann  
Pädiatrische Pneumologie,  
Fachbereich Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum der  
Ruhr-Universität Bochum  
St. Josef-Hospital,  
Katholisches Klinikum Bochum  
Alexandrinestraße 5  
44791 Bochum

Prof. Dr. med. Stefan Dazert  
Klinik für Hals-, Nasen- und  
Ohrenkrankheiten  
Universitätsklinikum der  
Ruhr-Universität Bochum  
St. Elisabeth-Hospital,  
Katholisches Klinikum Bochum  
Bleichstraße 15  
44787 Bochum

Dr. med. Stefanie Dillenhöfer  
Pädiatrische Pneumologie,  
Fachbereich Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum der  
Ruhr-Universität Bochum  
St. Josef-Hospital,  
Katholisches Klinikum Bochum  
Alexandrinestraße 5  
44791 Bochum

Prof. Dr. med. Santiago Ewig  
Thoraxzentrum Ruhrgebiet  
Kliniken für Pneumologie und  
Infektiologie  
EVK Herne und  
Augusta-Kranken-Anstalt Bochum  
Hordeler Straße 7–9, 44651 Herne  
und Bergstraße 26, 44791 Bochum

Prof. Dr. med. Sören Gatermann  
Institut für Hygiene und Mikrobiologie  
Abteilung für Medizinische  
Mikrobiologie  
Universitätsklinikum der  
Ruhr-Universität Bochum  
Universitätsstraße 150  
44801 Bochum

Dr. med. Anna Teresa Hoffmann  
Pädiatrische Pneumologie,  
Fachbereich Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum der  
Ruhr-Universität Bochum  
St. Josef-Hospital,  
Katholisches Klinikum Bochum  
Alexandrinenstraße 5  
44791 Bochum

Prof. Dr. med. Jonas Jae-Hyun Park  
Lehrstuhl der  
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der  
Universität Witten/Herdecke  
St.-Josefs-Hospital,  
Katholisches Krankenhaus Hagen  
Dreieckstraße 17  
58097 Hagen

Prof. Dr. med. Hortense Slevogt  
Medizinische Hochschule Hannover  
(MHH)  
Klinik für Pneumologie  
OE 6870, Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover

## Vorwort des Herausgebers

Infektionen der oberen und unteren Atemwege stellen in ihrer Gesamtheit die häufigsten Erkrankungen des Menschen dar. Dessen ungeachtet scheint die ärztliche Vertrautheit mit diesen Infektionen nicht immer hinreichend gegeben zu sein. Dies zeigt sich im ambulanten Bereich in einer unverändert zu häufigen Rezeptur von antibakteriellen Substanzen bzw. inadäquaten Auswahl einer Substanz und Therapiedauer. Aber auch im stationären Bereich besteht die Neigung zur antimikrobiellen Übertherapie.

Das vorliegende Kompendium verfolgt in dieser Situation daher drei Ziele. Zunächst möchte es das Verständnis dieser Infektionen vertiefen. Darüber hinaus möchte es einen pragmatischen Zugang zur Diagnostik und Therapie eröffnen, der auf möglichst einfachen klinischen Zuordnungen beruht. Schließlich sollen die Indikationen zu einer antibakteriellen bzw. antiviralen Therapie einschließlich der Differenzialtherapie und Therapiedauer herausgearbeitet werden.

Das Kompendium sieht sich als Ergänzung zu den vielfachen Bemühungen, in strukturierter Form die Häufigkeit der Rezeptur von antibakteriellen Substanzen zu reduzieren, wie etwa zuletzt die von der AOK und aQua gemeinsam herausgegebene Arbeitshilfe für Arztpraxen zur

rationalen Verordnung von Antibiotika (s. [www.aok.de/gp/aerzte-psychotherapeuten/versorgungsqualitaet-aerzte/qisa/qisa-baende/band-d2-rationaler-antibiotika-einsatz](http://www.aok.de/gp/aerzte-psychotherapeuten/versorgungsqualitaet-aerzte/qisa/qisa-baende/band-d2-rationaler-antibiotika-einsatz)), die „Qualitätsindikatoren für die Verordnung von Antibiotika“ herausgegeben hat. Allerdings bezieht sich nur einer von 12 Qualitätsindikatoren direkt auf eine respiratorische Infektion, in diesem Fall auf die Pneumonie. Daher bleibt es unverzichtbar, sich auch im Detail mit Infektionen der oberen und unteren Atemwege zu beschäftigen, die gerade keine Pneumonien darstellen.

Das vorliegende Kompendium sollte deutlich machen, dass die Pneumonie nicht als Blaupause für die Behandlung von Patienten mit Infektionen der oberen und unteren Atemwege tauglich ist, diese vielmehr eines eigenen klinischen Zugangs bedürfen. Nur auf diese Weise wird eine Unterschätzung der jeweiligen Infektion vermieden und gleichzeitig ein pragmatisches Vorgehen in Diagnostik und Therapie eröffnet.

Das Thema der Infektionen der oberen und unteren Atemwege lässt sich aufgrund seiner Komplexität nur interdisziplinär abbilden. Besonders wichtig sind dabei die Beiträge aus mikrobiologischer, aber auch aus pädiatrischer und HNO-ärztlicher Sicht. Auf dem Gebiet der Bild-



gebung sind zuletzt wesentliche Fortschritte erzielt worden, die ebenfalls Aufnahme in dieses Kompendium gefunden haben. Wir freuen uns daher besonders, dass es gelungen ist, namhafte Vertreter

ihres Fachgebietes für dieses Kompendium als Mitautoren gewonnen zu haben.

*Santiago Ewig*

Bochum, Herbst 2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Teil I – Grundlagen</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Anatomie und Physiologie der oberen und unteren Atemwege</b> .....	<b>3</b>
<i>Santiago Ewig</i>	
1.1 Anatomie und Physiologie der oberen Atemwege – 3	
1.1.1 Nase – 3	
1.1.2 Pharynx – 4	
1.1.3 Larynx – 5	
1.1.4 Paranasale Sinus – 5	
1.2 Anatomie und Physiologie der unteren Atemwege – 7	
1.2.1 Bronchien, Bronchiolen, Lobuli – 7	
1.2.2 Respiratorisches Epithel – 9	
1.2.3 Alveoläres Epithel – 11	
1.2.4 Mesenchymale Zellen – 11	
1.2.5 Innervation der Lunge – 12	
1.2.6 Immunzellen – 13	
1.3 Molekulare Anatomie der Lunge/der Atemwege – 13	
1.4 Immunität – 14	
1.4.1 Angeborene Immunität („innate immunity“) – 14	
1.4.2 Adaptive Immunität – 15	
<b>2 Systematik von Infektionen der oberen und unteren Atemwege</b> .....	<b>17</b>
<i>Santiago Ewig</i>	
2.1 Allgemeines – 17	
2.2 Wichtigste Erreger – 18	
2.3 Diagnostik – 18	
2.4 Antimikrobielle Therapie – 19	

<b>3</b>	<b>Symptomatik von Atemwegsinfektionen</b> .....	<b>21</b>
	<i>Santiago Ewig</i>	
3.1	Allgemeines – 21	
3.2	Klinische Syndrome – 22	
3.2.1	„Erkältung“ („cold“) – 22	
3.2.2	„Grippe“ („flu-like illness“ oder „flu“) – 22	
3.2.3	Halsschmerz – 23	
3.2.4	Husten bzw. Bronchitis – 23	
3.3	Pathophysiologie – 23	
3.3.1	Allgemeines – 23	
3.3.2	Niesen – 23	
3.3.3	Rhinorrhoe und nasale Kongestion – 24	
3.3.4	Schmerzen der paranasalen Sinus – 24	
3.3.5	Halsschmerzen – 24	
3.3.6	Husten – 24	
3.3.7	Kopfschmerzen – 26	
3.3.8	Fieber und Frösteln – 26	
3.3.9	Muskelschmerzen – 26	
3.3.10	Appetitlosigkeit – 26	
3.4	Infektion der unteren Atemwege (viral/bakteriell) versus Pneumonie – 26	
<b>4</b>	<b>Das Mikrobiom der oberen und unteren Atemwege</b> .....	<b>29</b>
	<i>Hortense Slevogt</i>	
4.1	Allgemeines – 29	
4.2	Mikrobiota und Mikrobiom – 29	
4.3	Diversität des Mikrobioms: Charakterisierung und Bestimmung – 30	
4.4	Paradigmenwechsel in der Lungenphysiologie: Die unteren Atemwege sind nicht steril – 31	
4.5	Mikrobiomforschung des Respirationstrakts: methodische Aspekte – 31	
4.6	Zusammensetzung des Mikrobioms im Respirationstrakt – 33	
4.7	Charakterisierung der Mikrobiota – 35	
4.8	Veränderungen des Mikrobioms bei Atemwegserkrankungen: Dysbiose – 36	
4.9	Mikrobiom der Lunge und virale Infektionen – 36	
4.10	Lungenmikrobiom in der Pathogenese der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung – 37	
4.11	Lungenmikrobiom in der Pathogenese der Pneumonie – 39	
4.12	Einfluss antibakterieller Therapien auf das Atemwegsmikrobiom – 40	
4.13	Ausblick – 40	

**Teil II – Erreger von Infektionen der oberen und unteren Atemwege ..... 43****5 Viren als Erreger von Atemwegsinfektionen ..... 45***Santiago Ewig, Sören Gatermann*

- 5.1 Systematische und klinische Grundlagen – 45
  - 5.1.1 Allgemeines – 45
  - 5.1.2 Typen von Atemwegsinfektionen – 45
  - 5.1.3 Gemeinsamkeiten und Unterschiede – 47
  - 5.1.4 Prävention – 47
  - 5.1.5 Diagnostischer Nachweis und Interpretation – 48
  - 5.1.6 Therapie von Virusinfektionen der Atemwege – 49
  - 5.1.7 Systematik – 50
  - 5.1.8 Determinanten einer Übertragung respiratorischer viraler Infektionen – 55
  - 5.1.9 Mechanismen der Schädigung des respiratorischen Epithels durch respiratorische Viren – 58
- 5.2 Wichtigste virale Erreger – 59
  - 5.2.1 Influenzavirus – 59
  - 5.2.2 Parainfluenzavirus – 65
  - 5.2.3 Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV) – 67
  - 5.2.4 Adenovirus – 72
  - 5.2.5 Rhinovirus – 74
  - 5.2.6 Metapneumovirus – 76
  - 5.2.7 Coronavirus – 78
  - 5.2.8 Humanes Bocavirus – 85
  - 5.2.9 Enterovirus D68 – 86

**6 Bakterien als Erreger von Atemwegsinfektionen ..... 89***Santiago Ewig, Sören Gatermann*

- 6.1 Systematische und klinische Grundlagen – 89
  - 6.1.1 Allgemeines – 89
  - 6.1.2 Wichtigste Erreger – 89
  - 6.1.3 Diagnostik von bakteriellen Infektionen der oberen Atemwege – 89
  - 6.1.4 Diagnostik von bakteriellen Infektionen der unteren Atemwege – 89
  - 6.1.5 Antimikrobielle Therapie – 91
- 6.2 Wichtigste bakterielle Erreger – 93
  - 6.2.1 *Bordetella pertussis* – 93
  - 6.2.2 *Haemophilus influenzae* – 98

- 6.2.3 Streptococcus pneumoniae – 100
- 6.2.4 Moraxella catarrhalis – 102
- 6.2.5 Pseudomonas aeruginosa – 103
- 6.2.6 Burkholderia-cepacia-Komplex (BCC) – 107

### **Teil III – Bildgebung von Infektionen der Atemwege ..... 109**

#### **7 Bildgebung der oberen Atemwege ..... 111**

- 7.1 Glottische Strukturen – 111  
*Santiago Ewig*
  - 7.1.1 Bildgebung bei Pseudo-Krupp – 111
  - 7.1.2 Bildgebung bei akuter Epiglottitis – 112
- 7.2 Nasennebenhöhlen – 112  
*Santiago Ewig, Stefan Dazert, Jonas Jae-Hyun Park*
  - 7.2.1 Allgemeines – 112
  - 7.2.2 Konventionelle Projektionsradiografie – 112
  - 7.2.3 CT der Nasennebenhöhlen – 113
  - 7.2.4 Digitale Volumetomografie (DVT) – 114
  - 7.2.5 MRT der Nasennebenhöhlen – 114
  - 7.2.6 Ultraschall der Nasennebenhöhlen – 114

#### **8 Bildgebung der unteren Atemwege ..... 115**

- Santiago Ewig, Matthias Bollow*
- 8.1 Bronchiolitis – 115
    - 8.1.1 Definition – 115
    - 8.1.2 Ursachen der Bronchiolitis – 115
    - 8.1.3 Grundmuster der Bronchiolitis in der CT des Thorax – 115
    - 8.1.4 Identifikation und Differenzierung von zentrilobulären Mikronoduli – 117
    - 8.1.5 Differenzierung der Ursachen einer Mosaikperfusion – 117
    - 8.1.6 Infektiöse Bronchiolitis – 117
    - 8.1.7 Differenzialdiagnose zur infektiösen Bronchiolitis – 120
    - 8.1.8 Differenzialdiagnose der infektiösen Bronchiolitis zur Pneumonie – 121
  - 8.2 Bronchiektasen – 122
    - 8.2.1 Thorax-Röntgenaufnahme – 122
    - 8.2.2 Bronchografie – 122
    - 8.2.3 CT des Thorax – 122

<b>Teil IV – Infektionen der Atemwege</b> .....	<b>137</b>
<b>9 Infektionen der oberen Atemwege</b> .....	<b>139</b>
9.1 Rhinitis – 139	
<i>Santiago Ewig</i>	
9.1.1 Allgemeines – 139	
9.1.2 Epidemiologie – 139	
9.1.3 Klinische Symptomatik – 139	
9.1.4 Klinischer Untersuchungsbefund – 140	
9.1.5 Diagnose – 140	
9.1.6 Therapie – 140	
9.1.7 Verlauf und Prognose – 140	
9.1.8 Prävention – 140	
9.2 Laryngitis und Glottitis – 141	
9.2.1 Akute Laryngitis – 141	
<i>Santiago Ewig</i>	
9.2.2 Subglottische Laryngitis (Pseudokrupp) – 143	
<i>Anna Teresa Hoffmann</i>	
9.2.3 Epiglottitis und Supraglottitis – 148	
<i>Folke Brinkmann</i>	
9.3 Halsschmerzen – 150	
<i>Santiago Ewig</i>	
9.3.1 Allgemeines – 150	
9.3.2 Red flags – 151	
9.3.3 Reevaluation und fachärztliche Überweisung – 151	
9.3.4 Risikofaktoren – 151	
9.3.5 Komplikationen und Folgeerkrankungen – 151	
9.3.6 Diagnostik – 152	
9.3.7 Therapie – 153	
9.3.8 Fazit für die Praxis – 154	
9.4 Pharyngitis – 155	
<i>Santiago Ewig</i>	
9.4.1 Allgemeines – 155	
9.4.2 Erregerspektrum der akuten Pharyngitis – 155	
9.4.3 Klinische Symptomatik – 156	
9.4.4 Klinische Befunde – 156	
9.4.5 Mikrobiologische Diagnostik – 156	
9.4.6 Therapie – 156	
9.4.7 Chronische Pharyngitis – 156	

9.5	Tonsillitis – 157	
	<i>Santiago Ewig, Jonas Jae-Hyun Park, Stefan Dazert, Sören Gatermann</i>	
9.5.1	Allgemeines – 157	
9.5.2	Symptomatik – 157	
9.5.3	Formen der Tonsillitis – 158	
9.5.4	Klinische Befunde – 158	
9.5.5	Erregerspektrum – 158	
9.5.6	Differenzialdiagnose – 159	
9.5.7	Diagnostik – 159	
9.5.8	Therapie – 162	
9.5.9	Tonsillektomie und Tonsillotomie – 162	
9.5.10	Scharlach – 165	
	<i>Santiago Ewig, Sören Gatermann</i>	
9.5.11	EBV-assoziierte infektiöse Mononukleose – 167	
	<i>Santiago Ewig, Sören Gatermann</i>	
9.5.12	Diphtherie – 172	
	<i>Santiago Ewig, Sören Gatermann</i>	
9.6	Halsphlegmonen – 175	
	<i>Santiago Ewig, Jonas Jae-Hyun Park, Stefan Dazert, Sören Gatermann</i>	
9.6.1	Allgemeines – 175	
9.6.2	Infektionen des submandibulären Kompartiments: Ludwig-Angina – 176	
9.6.3	Infektionen des lateropharyngealen Kompartiments: Lemierre-Syndrom – 177	
9.6.4	Infektionen des retropharyngealen und prävertebralen Raums – 178	
9.6.5	Synopsis der Halsphlegmonen – 180	
9.7	Rhinosinusitis – 182	
	<i>Santiago Ewig, Jonas Jae-Hyun Park, Stefan Dazert, Sören Gatermann</i>	
9.7.1	Akute Rhinosinusitis – 182	
9.7.2	Chronische Rhinosinusitis – 188	
<b>10</b>	<b>Spezielle tracheobronchiale Infektionen</b> . . . . .	<b>197</b>
	<i>Santiago Ewig</i>	
10.1	Respiratorische Papillomatose – 197	
10.1.1	Allgemeines – 197	
10.1.2	Ätiologie – 197	
10.1.3	Übertragung – 197	
10.1.4	Epidemiologie – 197	
10.1.5	Pathogenese – 198	

10.1.6	Klinische Manifestationen	– 198	
10.1.7	Diagnostik	– 199	
10.1.8	Therapie	– 199	
10.1.9	Prävention	– 201	
10.2	Tracheitis und Tracheobronchitis durch <i>Aspergillus</i> spp.	– 202	
10.2.1	Allgemeines	– 202	
10.2.2	Epidemiologie	– 202	
10.2.3	Klinische Präsentationen	– 203	
10.2.4	Prognose	– 203	
10.2.5	Diagnostik	– 204	
10.2.6	Therapie	– 204	
10.2.7	Prophylaxe	– 204	
<b>11</b>	<b>Infektionen der unteren Atemwege</b>		<b>207</b>
11.1	Akute obstruktive Bronchitis und Bronchiolitis des Kindes	– 207	
	<i>Folke Brinkmann</i>		
11.1.1	Allgemeines	– 207	
11.1.2	Epidemiologie	– 207	
11.1.3	Pathophysiologie	– 207	
11.1.4	Erregerspektrum	– 207	
11.1.5	Differenzialdiagnose	– 208	
11.1.6	Klinische Symptomatik	– 208	
11.1.7	Klinischer Untersuchungsbefund	– 209	
11.1.8	Diagnose	– 209	
11.1.9	Schweregrad- und Risikoeinschätzung	– 209	
11.1.10	Therapie	– 210	
11.1.11	Prävention	– 211	
11.1.12	Verlauf und Prognose	– 211	
11.2	Akute Bronchitis des Erwachsenen	– 211	
	<i>Santiago Ewig</i>		
11.2.1	Allgemeines	– 211	
11.2.2	Pathogenese und Pathophysiologie	– 212	
11.2.3	Saisonalität respiratorischer Viren	– 212	
11.2.4	Diagnose	– 212	
11.2.5	Differenzialdiagnose	– 213	
11.2.6	Komplikationen	– 214	
11.2.7	Erregerspektrum	– 214	
11.2.8	Diagnostik	– 215	
11.2.9	Therapie	– 217	
11.2.10	Verschreibungsverhalten und Patientenerwartungen	– 218	



- 11.2.11 Akute Bronchitis des schwergradig immunsupprimierten Patienten – 219
- 11.2.12 Fazit für die Praxis – 219
- 11.3 Chronische Bronchitis – 221
  - Santiago Ewig*
  - 11.3.1 Allgemeines – 221
  - 11.3.2 Definition der chronischen Bronchitis – 222
  - 11.3.3 Ursachen – 222
  - 11.3.4 Pathogenese – 222
  - 11.3.5 Formen der chronischen Bronchitis – 223
  - 11.3.6 Prognose – 223
  - 11.3.7 Therapie – 224
  - 11.3.8 Antibakterielle Therapie – 224
  - 11.3.9 Andere Maßnahmen – 224
  - 11.3.10 Prävention – 225
- 11.4 Akute Bronchiolitis des Erwachsenen – 225
  - Santiago Ewig*
  - 11.4.1 Allgemeines – 225
  - 11.4.2 Klassifikation – 226
  - 11.4.3 Klinische Symptomatik und Untersuchungsbefunde – 226
  - 11.4.4 Differenzialdiagnose – 226
  - 11.4.5 Diagnose einer akuten Bronchiolitis – 227
  - 11.4.6 Infektiöse Ursachen – 227
  - 11.4.7 Differenzialdiagnose der akuten infektiösen Bronchiolitis zur Pneumonie – 229
  - 11.4.8 Aspirationsassoziierte Bronchiolitis – 229
  - 11.4.9 Infektiöse Bronchiolitis bei Tuberkulose und nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) – 229
  - 11.4.10 Therapie – 230
  - 11.4.11 Postinfektiöse Bronchiolitis – 230
- 11.5 Akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) – 231
  - Santiago Ewig*
  - 11.5.1 Definition – 231
  - 11.5.2 Pathophysiologie – 231
  - 11.5.3 Modelle der akuten Exazerbation: Infektion oder Dysbiose? – 233
  - 11.5.4 Klinische Symptomatik – 234
  - 11.5.5 Ursachen und Differenzialdiagnose – 234
  - 11.5.6 Diagnostik – 235

- 11.5.7 Schweregradbestimmung und Kriterien für Hospitalisierung und intensivierete Therapie – 236
- 11.5.8 Therapie der akuten Exazerbation – 237
- 11.5.9 Zusätzliche Maßnahmen zur Behandlung akuter Exazerbationen im Krankenhaus – 241
- 11.5.10 Verzögertes Ansprechen und Therapieversagen – 242
- 11.5.11 Prävention der akuten Exazerbation – 242
- 11.5.12 Fazit für die Praxis – 244
- 11.6 Non-CF-Bronchiektasen-Krankheit – 247  
*Santiago Ewig*
  - 11.6.1 Allgemeines – 247
  - 11.6.2 Epidemiologie – 248
  - 11.6.3 Ursachen – 249
  - 11.6.4 Morbidität, Prognose und prognostische Faktoren – 249
  - 11.6.5 Diagnostisches Vorgehen – 249
  - 11.6.6 Schweregradbestimmung – 253
  - 11.6.7 Komplikationen – 255
  - 11.6.8 Therapeutisches Konzept in stabiler Phase – 256
  - 11.6.9 Therapeutisches Konzept bei akuter Exazerbation – 261
  - 11.6.10 Fazit für die Praxis – 262
- 11.7 CF-Bronchiektasen – 265  
*Stefanie Dillenhöfer*
  - 11.7.1 Allgemeines – 265
  - 11.7.2 Epidemiologie der CF – 265
  - 11.7.3 Prognose – 266
  - 11.7.4 Diagnostik der Bronchiektasen – 266
  - 11.7.5 Therapeutisches Konzept in stabiler Phase – 267
  - 11.7.6 Therapeutisches Konzept bei akuter Exazerbation – 269
  - 11.7.7 Spezielle Aspekte bei bestimmten Erregern – 270
  - 11.7.8 Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) – 275
  - 11.7.9 Fazit für die Praxis – 276



# Teil I – Grundlagen

1	Anatomie und Physiologie der oberen und unteren Atemwege .....	3
2	Systematik von Infektionen der oberen und unteren Atemwege .....	17
3	Symptomatik von Atemwegsinfektionen .....	21
4	Das Mikrobiom der oberen und unteren Atemwege .....	29



# 1 Anatomie und Physiologie der oberen und unteren Atemwege

*Santiago Ewig*

## 1.1 Anatomie und Physiologie der oberen Atemwege

Die oberen Atemwege bestehen aus folgenden Strukturen:

- ▲ Nase
- ▲ Pharynx
- ▲ Larynx
- ▲ Paranasaler Sinus

Die Trennlinie zwischen oberen und unteren Atemwegen stellen die Stimmbänder dar [1].

### 1.1.1 Nase

Das obere Drittel der Nase ist knöchern, die unteren zwei Drittel bestehen aus dem oberen und unteren Knorpelgerüst. Das nasale Septum teilt die Nase in 2 Teile (s. Abb. 1.1). Die Nase dient der Temperierung, Befeuchtung und Reinigung der Atemluft. Zudem trägt sie das Riechorgan.

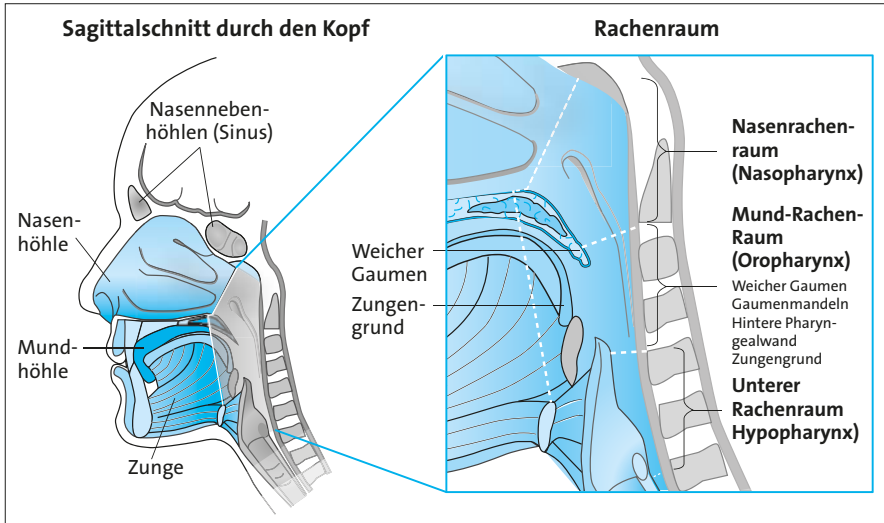
Ausgehend von den lateralen Wänden der Nase befinden sich 3 Lagen nasaler Muscheln. Durch mehrfache Faltungen wird ihre Oberfläche vergrößert. Die Nasenmuscheln dienen vor allem der Atembefeuchtung. Zudem liegt in den mittleren und oberen Nasenmuscheln (sowie im Septum) das olfaktorische Epithel.

Die Luft, die die Trachea erreicht, ist nahe an der Körpertemperatur und weist eine 98%ige Feuchtigkeit auf.

Die Nasenmuscheln sind üppig durchblutet und durchlaufen durch Schwellung und Schrumpfung ständige und erhebliche Veränderungen ihres Volumens. Diese Volumenänderungen werden „nasaler Zyklus“ genannt und müssen von pathologischen Vergrößerungen (vor allem der unteren Muscheln) unterschieden werden.

Das äußere Nasenventil besteht aus den beiden unteren Nasenflügeln, dem Septum und der unteren Nasenmuschel. Das innere Nasenventil wird medial durch das Septum, inferior den Nasenboden, lateral die untere Nasenmuschel und superior den Boden des oberen Knorpelgerüsts gebildet. Das innere Nasenventil beschleunigt den Atemfluss und verändert den Flussvektor; auf diese Weise werden die meisten Partikel in der vorderen Nasenkavität deponiert. Hinter dem inneren Nasenventil verlangsamt sich der Atemfluss wieder.

Die nasale Mukosa jenseits des Naseneingangs weist ein zilientrageendes Epithel auf, das eine Clearance-Funktion hat. Ebenso wie das respiratorische Epithel der unteren Atemwege gewährleistet das nasale Epithel eine effektive Immunfunk-



**Abb. 1.1:** Anatomie der Nase und des Pharynx (mod. nach [12])

tion (s. Kap. 1.4). Die Mukosa wird kolonisiert durch diverse kultivierbare Bakterien (vor allem *S. aureus*, koagulasenegative Staphylokokken, Corynebakterien, Neisserien und einige andere). Zudem besteht ein Mikrobiom (s. Kap. 4 zum Mikrobiom). Olfaktorische Zellen machen nur < 5% der Epithelzellen aus [2].

### 1.1.2 Pharynx

Zu den oberen Atemwegen zählen der Oropharynx (Raum vom harten Gaumen bis zur Epiglottis) und der Hypopharynx (Raum von der Epiglottis bis zum Ösophaguseingang bzw. sogenannten Ösophagussphinkter) (s. Abb. 1.1).

Die Vielzahl der skelettalen Muskeln, die diese Strukturen ummanteln, stehen unter willkürlicher Kontrolle zur Steuerung des Atemflusses im Rahmen der At-

mung und der Stimmbildung, werden gleichzeitig aber auch reflexiv im Rahmen des Schluckaktes gesteuert.

Der Schluckakt ist ein äußerst komplexer Vorgang [3]. Er wird eingeteilt in die orale, pharyngeale und ösophageale Phase. Er kompensiert in zweifacher Hinsicht problematische anatomische Verhältnisse: Zum einen liegt der Oropharynx zum Nasopharynx hin offen, zum anderen befindet sich die Trachea in einer Linie vor dem Ösophagus. Aufgenommene Speisen und Flüssigkeiten gelangen daher nur sicher in Speiseröhre bzw. Magen, wenn im Rahmen des Schluckaktes zum einen der weiche Gaumen hochtritt und den Oropharynx gegen den Nasopharynx abdichtet und zum anderen die Epiglottis die Atemwege verschließt. Es handelt sich dabei nicht um einen vollständigen Verschluss der Atemwege, sondern mehr um das (Um-)Lenken der Speise

bzw. Flüssigkeit über die Sinus piriformes in den Ösophagus bei durch Glottisverschluss geschützten Atemwegen.

Aspirationen im Sinne eines Eindringens von Fremdsubstanzen in die Atemwege unterhalb der Stimmlippen (engl.: „gross aspiration“) sind durch eine mögliche Verlegung der Atemwege bzw. Pneumonien eine potenziell vitale Gefahr. Diese können prä- (über gestörte orale Phase), intra- und postdeglutitiv (über gestörte Pharynx- oder Larynxfunktion oder Residuen in den Sinus piriformes) erfolgen [4].

Unterschieden davon wird die schleichende Aspiration (engl.: „silent aspiration“) von Sekret, das von den oberen in die unteren Atemwege gelangt. Ein solcher mäßiger Sekretfluss ist physiologisch und geschieht vor allem nachts. Bei älteren Patienten kann dieser Fluss mutmaßlich als Ausdruck einer Schluckinsuffizienz deutlich zunehmen.

Im Pharynx dominieren Plattenepithelzellen.

### 1.1.3 Larynx

Der Larynx wird anatomisch in Supraglottis (Raum von der Epiglottis bis zu den Stimmlippen), Glottis (Raum zwischen den Stimmlippen und bis 1 cm distal) und Subglottis (Raum unterhalb davon bis zur ersten Tracheaspange) eingeteilt (s. Abb. 1.2).

Die laryngoskopische bzw. bronchoskopische Aufsicht auf den Larynx zeigt bei Sicht von posterior aus:

- ▲ den oberen Ösophagusengang,

- ▲ den interarytenoiden Raum,
- ▲ beidseits seitlich zunächst die Arytenoiden,
- ▲ weiter lateral die Sinus piriformes,
- ▲ weiter proximal die aryepiglottischen Falten,
- ▲ medial die Stimmlippen,
- ▲ anterior die Epiglottis und den Oropharynx.

### 1.1.4 Paranasale Sinus

Die paranasalen Sinus bestehen im Regelfall aus 4 belüfteten paarigen Höhlen innerhalb des Schädels, den maxillären, ethmoidalen, frontalen und sphenoidalen Sinus (s. Abb. 1.3). Circa 10% der gesunden Erwachsenen haben eine Frontalsinus-Aplasie.

Die ethmoidalen Sinus setzen sich aus einem Labyrinth aus kleinen luftgefüllten Zellen zwischen Orbita und nasalem Septum zusammen. Die maxillären und sphenoidalen Sinus sind durch sehr dünne Öffnungen miteinander verbunden. Die Drainagen zwischen Ethmoidalsinus und Sinus maxillaris verlaufen über:

- ▲ die anterioren Ethmoidalzellen, mittlerer Meatus (osteomeataler Komplex), gelegen zwischen lateraler Nasenwand und mittleren Nasenmuscheln;
- ▲ die superioren Ethmoidalzellen, superiorer Meatus, gelegen zwischen lateraler Nasenwand und oberen Nasenmuscheln.

Die Drainage des frontalen Sinus hängt von der variablen Anatomie der Ethmoi-



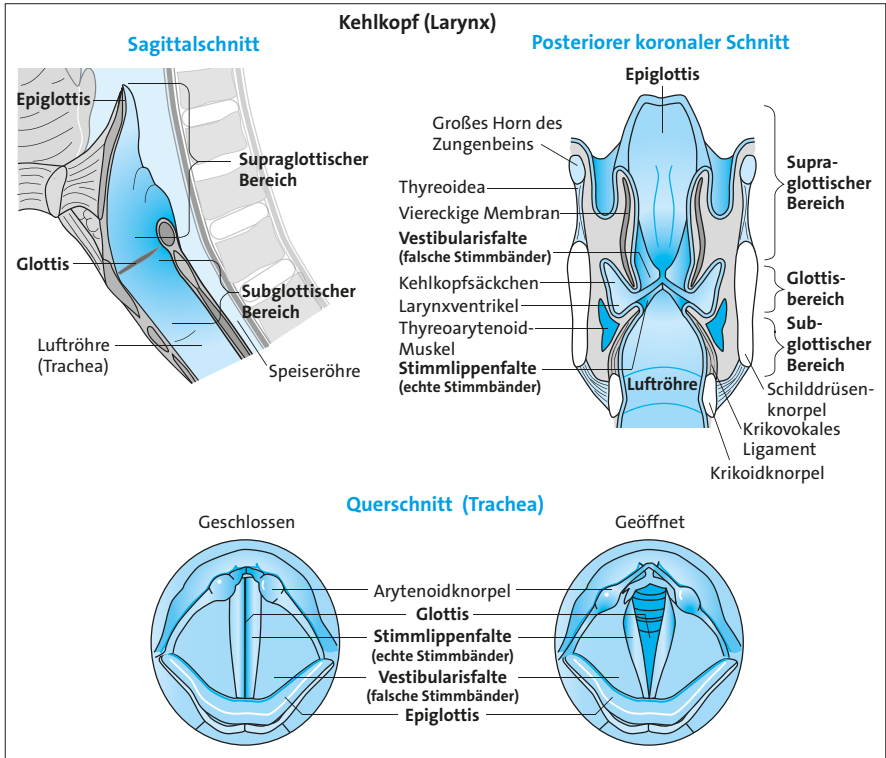


Abb. 1.2: Anatomie des Larynx und des Pharynx (mod. nach [12])

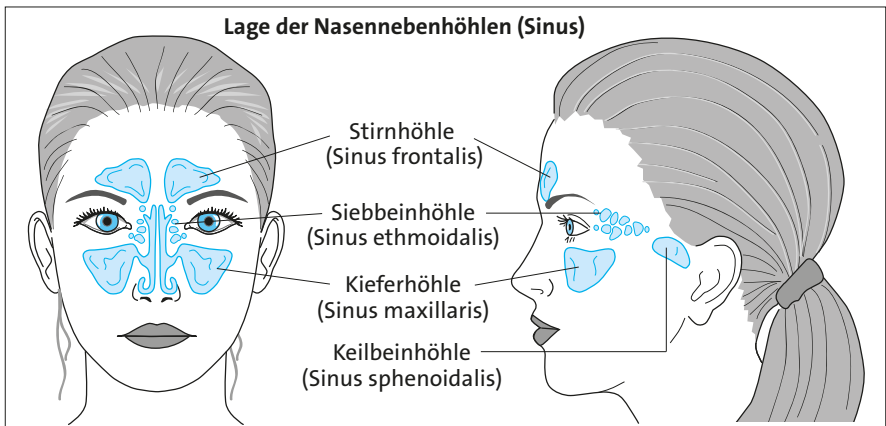


Abb. 1.3: Anatomie der Sinus

dalzellen ab, erfolgt jedoch häufig über den mittleren Meatus.

Die Sinus sind durch ein zilientrages Epithel ausgekleidet, das die Clearance von Partikeln, Allergenen und Erregern besorgt. Die Schlagrichtung der Zilien verläuft in Richtung Nase. Das Epithel der Sinus ist weniger hoch und weniger reich an Mukuszellen als das der Bronchien.

Die physiologische Funktion der Sinus ist trotz dieser identifizierbaren Clearance-Funktion nicht eindeutig geklärt [2].

## 1.2 Anatomie und Physiologie der unteren Atemwege

Die unteren Atemwege lassen sich in folgende Strukturen einteilen [1]:

- ▲ Trachea
- ▲ Bronchien
- ▲ Bronchiolen
- ▲ Terminale Bronchiolen

Diese wiederum bestehen aus konduktiven Atemwegen (bis zu den Bronchiolen) und sogenannten respiratorischen Atemwegen (ab den sog. respiratorischen Bronchioli), in denen der Gasaustausch stattfindet.

### 1.2.1 Bronchien, Bronchiolen, Lobuli

Die Bronchien leiten die Außenluft bis zu den Alveolen und sind charakterisiert durch Knorpelspangen. Ausgehend von der Trachea teilen sie sich auf in die beiden Hauptbronchien und von dort aus in

die Lappen-, Segment- und Subsegmentbronchien. Kleine Subsegmentbronchien haben einen Durchmesser von ca. 3 mm und weisen keinen Knorpel mehr auf. Etwa ab der 8. Generation spricht man von Bronchiolen, der Durchmesser beträgt  $< 2$  mm (s. Abb. 1.4) [5].

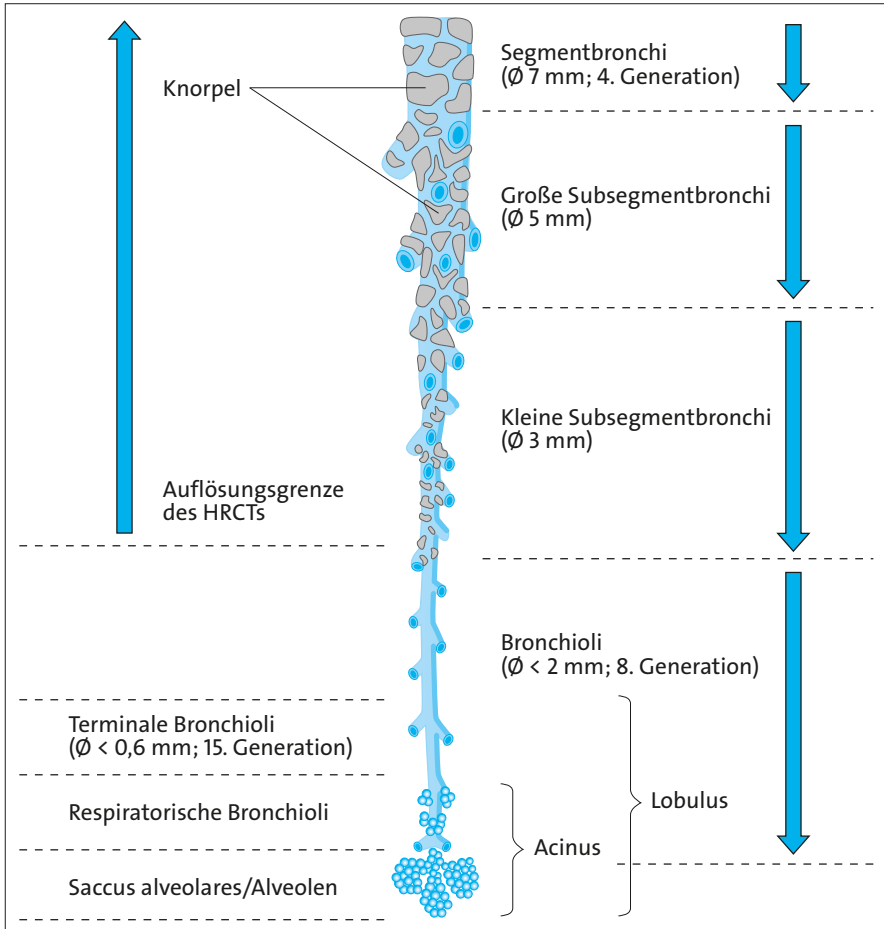
Die terminalen Bronchioli (15. Generation, Durchmesser  $< 0,6$  mm) bilden den sekundären Lobulus. Dieser umfasst die Azini, die von respiratorischen Bronchioli, Ductus und sacculi alveolares sowie Alveolen gebildet werden. In diesen findet der Gasaustausch statt (s. Abb. 1.4). Drei bis fünf Bronchioli terminales samt ihren Azini bilden einen Lobulus von ca. 2 cm. Der sogenannte sekundäre Lobulus hat als kleinste in der CT darstellbare anatomische Einheit eine besondere Bedeutung (s. Abb. 1.5).

Er setzt sich zusammen aus:

- ▲ einem zentral einstrahlenden Bronchiolus und der ihn begleitenden Arterie;
- ▲ den interlobulären Septen, in denen die pulmonalen Venen und Lymphbahnen verlaufen.

Für die radiologische Identifikation und Klassifikation von Infektionen der unteren Atemwege bzw. Bronchiolitis sind intralobuläre Veränderungen maßgebend (vor allem das „Tree-in-bud-Zeichen“ = „blühender Baum“, sekretgefüllte Bronchioli [s. Abb. 1.5]). Die Klassifikation interstitieller Lungenerkrankungen leitet sich zusätzlich aus Veränderungen der inter- und intralobulären Strukturen ab.

Die Bronchien bestehen aus folgenden Schichten:



**Abb. 1.4:** Anatomie der Atemwege ab Segmentbronchus-Niveau (mod. nach [5])

- ▲ Bronchiale Mukosa
  - Lamina epithelialis (sog. respiratorisches Epithel)
  - Lamina propria (Basalmembran und elastische Fasern)
- ▲ Bronchiale Muscularis (zirkuläre, scheringitterartig angeordnete glatte Muskulatur)
- ▲ Bindegewebiges und knorpeliges Stützgerüst
- ▲ Peribronchiales Bindegewebe, vom Bronchialbaum von den Hili bis zu den Bronchioli, mit Ästen der A. pulmonalis und Vasa privata, Nerven, Lymphgefäßen und -follikeln

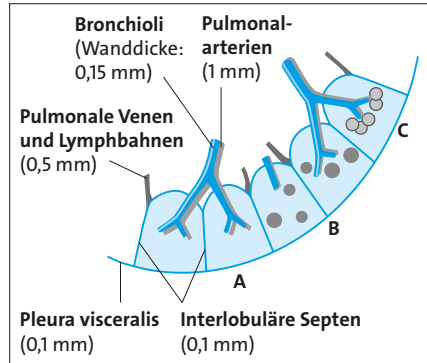
In den Bronchiolen ist das peribronchiale Bindegewebe mit den elastischen Strukturen bzw. Septen verbunden; durch den entstehenden radiären Zug werden die Bronchiolen zusätzlich offen gehalten.

## 1.2.2 Respiratorisches Epithel

Das respiratorische Epithel ist eine der kritischen Strukturen der Atemwege, die im Rahmen der Abwehr von Infektionen der oberen oder unteren Atemwege eine entscheidende Rolle spielen [1, 6]. Die oberen und unteren Atemwege (bis zu den mittelgroßen Bronchien) sind mit einem pseudo-geschichteten, hochprismatischen respiratorischen Epithel ausgestattet, das der Lamina propria aufliegt. Die Pseudoschichtung resultiert aus Anordnungen von Zellen unterschiedlicher Größe, die überwiegend (mit Ausnahme vor allem der Basalzellen) Kontakt zur luminalen Oberfläche aufweisen. Die 3 wichtigsten Zelltypen sind:

- ▲ Basalzellen
- ▲ Zilientragende Zellen
- ▲ Mukuszellen

Die **Basalzellen** sind klein und rund. Sie bedecken das Epithel und verankern es mit Hemidesmosomen an der Basalmembran, erreichen jedoch nicht die luminalen Oberfläche. Sie sind Progenitorzellen für das respiratorische Epithel. **Intermediäre Zellen** liegen zwischen Basalzellen und zilientragenden Zellen vor allem in den großen Atemwegen. Sie stellen Progenitorzellen dar.



**Abb. 1.5:** Sekundärer Lobulus. Schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse des sekundären Lobulus (A) mit Lokalisation und zentribulären Noduli (B) und dem Tree-in-bud-Zeichen (C) (s. S. 7) (mod. nach [5])

In den kleinen Bronchien wird das Epithel einschichtig. In den Bronchiolen sind Mukuszellen nicht mehr zu finden.

**Submuköse Drüsenepithelzellen** sind unterhalb der Epithelschicht aller knorpeltragenden Atemwege angesiedelt. Sie sezernieren Mukus, Wasser und Elektrolyte und sind die Hauptquelle der flüssigen Atemwegsfilme. Sie stellen Invaginationen der Atemwegsoberfläche in die basale Matrix dar, in der auch Fibroblasten und Immunzellen liegen. Innerhalb der submukösen Drüsenepithelzellen lassen sich noch seröse Zellen klassifizieren. Als **sekretorische Zellen** werden alle Typen von Mukuszellen, serösen Zellen und Keulenzellen zusammengefasst.

Nahezu die Hälfte der Atemwegsoberfläche weist **zilientragende Zellen** auf. Diese haben eine rechteckige Form. Sie tragen 200–300 bewegliche Zilien von 5–8 µm Größe. Ultrastrukturell weisen sie ein Zytoskelett in einer runden 9+2-Anordnung gepaarter Mikrotubuli auf

(2 zentral, 9 peripher). Zilientragende Zellen dienen der mukoziliären Clearance, indem sie Mukus, Zellen und Debris in Richtung Pharynx transportieren. Die Zilien schlagen mit einer Frequenz von 15–25 Schlägen pro Minute. Die normale Geschwindigkeit resultiert in 50  $\mu\text{m}/\text{sec}$ .

Die **Mukuszellen** sind ebenfalls rechteckig geformt und weisen große Vesikel im Zytoplasma auf. Wenn das Zytoplasma weitgehend mit Vesikeln gefüllt ist, erscheint die Basis unverhältnismäßig schmal (die Zellen heißen in diesem Zustand Kelch- oder Tassenzellen; engl.: „goblet cells“). Mukuszellen sezernieren den Mukus; dieser muss für die Clearance-Funktion eine optimale Zusammensetzung aufweisen.

Die mukoziliäre Funktion erfolgt auf der Grundlage zweier aufeinanderliegender Polymerhydrogele, den Mukus-Layer und den periziliären Layer (PCL) [6]:

- ▲ Der Mukus-Layer besteht aus MUC5B und MUC5AC.
- ▲ Der periziliäre Layer besteht aus MUC1, MUC4 und MUC16.

Diese konkurrieren um die Hydratisierung des Gels. Die Hydratisierung wird dabei vom osmotischen Gradienten des Hydrogels bestimmt: Das obere Gel weist 100 Pa, das periziliäre Gel 500 Pa auf.

Die Clearance-Funktion ist am besten, wenn der osmotische Druck im Mukus-Layer kleiner ist als im PCL. Kleine Änderungen in Konzentrationszusammensetzungen des Layers haben großen Einfluss auf seine biophysikalischen Eigenschaften und Clearance-Funktion. Zudem können Mukusbestandteile klebrige Polymere

bilden, die eine weitere Einschränkung der Clearance bedeuten.

Defekte der Epithel-Ionentransporte führen zu einer verminderten Muzin-Sekretion und zu einem dehydrierten Mukus. Die Clearance-Funktion kommt zum Erliegen, der tracheobronchiale Mukus muss über Husten eliminiert werden. In den kleinen Atemwegen führt der Mukus zu Obstruktion, Inflammation und Infektion [6, 7].

Weitere Zelltypen innerhalb des respiratorischen Epithels sind:

- ▲ **Keulenzellen** („club cells“, ehemals Clara-Zellen): Es handelt sich um bronchioläre exokrine Zellen. Sie liegen im Epithel terminaler und respiratorischer Bronchiolen, haben eine Kuppelform und ein dichtes Zytoplasma. Sie sind nicht zilientragend und sezernieren keinen Mukus. Keulenzellen sind Progenitorzellen ihrer selbst sowie von zilientragenden Epithelien. Sie sezernieren eine Reihe von Proteinen, u.a. Sekretoglobin 1A1 und Surfactant Proteine Sp-A, Sp-B und Sp-D sowie Lipide. Keulenzellen erfüllen somit eine stabilisierende Funktion für das respiratorische Epithel.
- ▲ **Neuroendokrine Zellen**: Diese sind selten (< 1%), jedoch im gesamten respiratorischen Epithel zu finden und liegen bevorzugt an Verzweigungsstellen der Atemwege. Gelegentlich sind sie in Clustern gelegen und werden dann neuroepitheliale Körperchen (NEK) genannt. Sie dienen als Chemo-(Sauerstoff-)Sensoren und schütten Hormone aus, die die glatte Muskulatur beeinflussen (u.a. vasoaktives intestinales Peptid, Substanz P).

- ▲ **Bürstenzellen** („tuft cells“): Diese haben eine Birnenform und weisen kurze apikale Mikrovilli auf. Sie sind ebenfalls selten, jedoch im gesamten respiratorischen Epithel zu finden. Ihre Funktion ist noch nicht genau bestimmt. Mutmaßlich haben sie chemosensitive Funktionen.
- ▲ **Ionozyten**: Diese wurden erstmals 2018 beschrieben. Es handelt sich um kleine und selten in den Bronchien anzutreffende Zellen. Sie exprimieren einen Großteil des CFTR-Gens (CFTR = „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“). Sie sind eine wesentliche Quelle der Aktivität des Membranproteins CFTR und regulieren somit die Sekretion von Chloridionen [8].

Die Bronchioli respiratorii führen zu den Alveolen. Ihre Wände haben multiple Öffnungen zu den Alveolen. Die Ductus alveolares stellen einen Übergang in die Alveolen dar.

### 1.2.3 Alveoläres Epithel

Alveolen sind luftgefüllte polygonale Räume (Gesamtoberfläche ca. 140 m<sup>2</sup>, Gesamtoberfläche der Kapillaren in den Septen ca. 120 m<sup>2</sup>). Die Alveolarwände beherbergen das Kapillarnetz. Das alveoläre Epithel besteht aus 3 Zelltypen:

- ▲ Typ-I-Alveolarzellen
- ▲ Typ-II-Alveolarzellen
- ▲ Alveoläre epitheliale Progenitoren (Subpopulation der Typ-II-Alveolarzellen)

**Typ-I-Alveolarzellen** kleiden 90–95% der Alveolaroberfläche aus und liegen als flache Zellen den Oberflächen an. Diese Anordnung erlaubt die Ausformung äußerst dünner Alveolarsepten, sodass die Kapillaren in Kontakt mit der Luft kommen können und der Gasaustausch stattfinden kann. Typ-I-Alveolarzellen sind sehr empfindlich und können daher leicht geschädigt werden.

**Typ-II-Alveolarzellen** sind kubisch geformt. Sie sind die „Wächter“ der Alveolarzellen, indem sie die Integrität der Alveolaroberflächen erhalten [9]. Dies geschieht in mehrfacher Weise: Sie sind Progenitoren ihrer selbst als auch der Typ-I-Alveolarzellen. Zudem produzieren sie Surfactant, um die Oberflächenspannung der Alveoli zu reduzieren bzw. zu stabilisieren. Sie tragen auch zur Regulation von Flüssigkeitsströmen bei. Schließlich haben sie auch immunmodulatorische Funktionen.

In Tabelle 1.1 finden sich Zellstruktur der oberen und unteren Atemwege bzw. der wichtigsten bzw. vorherrschenden Zellen des respiratorischen Epithels zusammengefasst.

### 1.2.4 Mesenchymale Zellen

Schließlich gibt es noch eine Reihe mesenchymaler Zellen. Diese umfassen:

- ▲ Vaskuläre Endothelzellen
- ▲ Lymphatische Endothelzellen
- ▲ Fibroblasten: Diese liegen unterhalb der Epithelzellschicht oder im Interstitium. Es handelt sich um hochgradig heterogene Zellpopulationen.