

Bronchiolitis

Teil 1 – Anatomische Grundlagen, Klassifikation, klinische Präsentation und Bildgebung

Bronchiolitis

Part 1 – Anatomic Features, Classification, Clinical Presentation and Imaging

Autoren

C. Kroegel¹, P. Haidl², M. Kohlhäufel³, T. Voshaar^{4*}

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 12. 5. 2011
akzeptiert nach Revision
16. 11. 2011

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291530>
Pneumologie 2012; 66: 28–38
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Claus Kroegel
Medizinische Klinik I,
Abt. Pneumologie &
Allergologie
Friedrich-Schiller-Universität
Erlanger Allee 101,
07740 Jena
claus.kroegel@med.uni-jena.de

Zusammenfassung



Der Terminus „Bronchiolitis“ ist ein Sammelbegriff für ein breites Spektrum von Erkrankungen der kleinen Atemwege unterschiedlicher Ätiologie, Histopathologie, Klinik und Prognose. Aufgrund dieser Variabilität sowie der unspezifischen Symptome und Befunde ist eine bronchioläre Erkrankung oft nicht unmittelbar ersichtlich. Anamnese (Rauchgewohnheiten, chronische Erkrankungen wie z.B. Kollagenosen, Inhalation von Irritantien und bestimmten Medikamenten oder vorausgegangene Transplantation), Klinik (Husten, Dyspnoe), körperlicher Befund (systemische oder pulmonale Infektion, Obstruktion, Überblähung), Röntgenthoraxübersicht und Lungenfunktion können zwar auf die Beteiligung der kleinen Atemwege hinweisen, sind jedoch wenig spezifisch und selten diagnostisch. Dagegen bietet das hoch-auflösende CT (HRCT) der Lunge drei distinkte Kriterien mit diagnostischer und differenzialdiagnostischer Bedeutung: (1) das Blütenzweigzeichen (Tree-in-Bud), (2) zentrilobulär lokalisierte Noduli und (3) ein Mosaik-Muster (deutlicher erkennbar im expiratorischen CT). Die Übersicht fasst die Grundlagen, die Klassifikation, die Bildgebung und die klinische Präsentation der Erkrankungen der kleinen Atemwege zusammen.

Abstract



The term “bronchiolitis” refers to a broad spectrum of common conditions related to the small airways associated with a miscellaneous aetiology, histology, clinical features and course. Due to their variability, bronchiolar disorders are generally difficult to diagnose. History (smoking, collagen vascular disease, inhalational injury, medication usage, and organ transplant) may point towards a bronchiolar process. In addition, signs of systemic and pulmonary infection and evidence of air trapping may provide diagnostic hints. Although clinical presentation, physical examination, pulmonary function tests (obstructive ventilatory defect), and plain chest radiographs may demonstrate abnormalities suggesting small airways involvement, they are often non-specific and rarely diagnostic. In contrast, the high-resolution CT (HR-CT) scanning of the chest provides three distinct HR-CT patterns that assist in the diagnosis and differential diagnosis of bronchiolar conditions: (i) a tree-in-bud pattern, (ii) ill-defined centrilobular ground-glass nodules, and (iii) a mosaic attenuation pattern (best visible on expiratory images). The present paper summarises the current knowledge, the classification, imaging, and the clinical presentation of bronchiolar disorders.

* für die DESA

DESA (Deutsche Expertengruppe Small Airways) sind Dr. Peter Haidl, Prof. Dr. Martin Kohlhäufel, Dr. Dr. Joachim Körner, Prof. Dr. Dr. Claus Kroegel, Manuela Kulle, Dr. Detlef Nachtigall, Dr. Astrid Riebeling, Prof. Dr. Andreas Schmitt, Prof. Dr. Thomas Voshaar.

Abkürzungen

ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
BO	Bronchiolitis obliterans
BOOP	Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie
CF	Cystische Fibrose
EAA	Exogen-allergische Alveolitis (Hypersensitivitätspneumonitis)
DAB	Diffuse Aspirationsbronchiolitis
DIPNECH	Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie
HRCT	Hoch-auflösendes CT
HTLV-1	Humaner T-lymphotropischer Virus Typ I
OP	Organisierende Pneumonie
PLCH	Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose
RB	Respiratorische Bronchiolitis
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis-interstitielle Lungenerkrankung

Einleitung

Der Begriff „Bronchiolitis“ bezeichnet ein Spektrum von Erkrankungen unterschiedlichster Ätiologie und Histopathologie mit variablem klinischem Verlauf und Prognose [1, 2, 3]. Sie gehen entweder mit einer Entzündung oder einer Obliteration der kleinen, luftführenden Atemwege (Bronchioli) sowie den angrenzenden Geweben einher (Abb. 1). Der Begriff wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts von Wilhelm Lange an zwei Fällen mit Bronchiolitis obliterans organisierender Pneumonie (BOOP) geprägt. Aufgrund unzureichender diagnostischer Methoden galten die kleinen Atemwege lange als eine „silent zone“ der Lunge [4], die sich einer klinischen Bewertung entzogen. Erst mit den Möglichkeiten der modernen Bildgebung werden die bronchiolären Erkrankungen als Lokalisation für die Manifestation bronchopulmonaler Erkrankungen wahrgenommen und in zunehmendem Umfang diagnostiziert. Die Übersicht erläutert die anatomischen Grundlagen, die Klassifikation, Bildgebung und die klinische Präsentation der mit den kleinen Atemwegen assoziierten Erkrankungen.

Anatomische Definition der Bronchiolen

Das Teilungsmuster der Atemwege folgt einer asymmetrischen Dichotomie, sodass aus jedem Bronchus zwei Tochterbronchi unterschiedlicher Länge hervorgehen (Abb. 2). Dabei wird das Lumen zwischen Trachea und terminalen Bronchioli (Durchmesser von ca. 0,5 mm) auf ein 30stel vermindert [4]. Nach morphologischen Kriterien gelten alle knorpelfreien distalen Atemwege als Bronchiolen, was nach der 6. bis 20. Aufteilung erfolgt. Allerdings findet sich keine genaue Unterscheidung zwischen Bronchi und Bronchiolen, da in einigen peripheren Atemwegen von <1 mm Durchmesser vereinzelt noch kleine Knorpel nachgewiesen werden können [8]. Trotzdem ist aufgrund der morphologischen und funktionellen Systematik eine Unterscheidung von großen und kleinen (<2 mm) Atemwegen sinnvoll [5]. Die Bronchiolen werden in terminale (membranöse) Bronchiolen und respiratorische Bronchiolen unterteilt [6]. Die Bronchioli terminalis sind die periphersten, noch luftleitenden Atemwege und bestehen aus einer fibromuskulären Wand ohne Alveolen zwischen der 6. und 20. Generation [4, 5]. Ihre Zahl wird auf 25 000 bis 65 000 geschätzt [7, 8]. Die terminalen Bronchioli haben eine

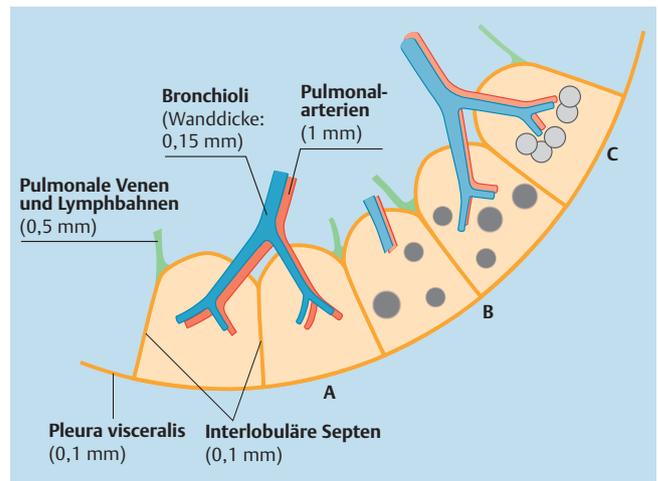


Abb. 1 Schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse des sekundären Lobulus (A) mit Lokalisation und zentrilobulären Noduli (B) und dem Tree-in-Bud-Zeichen (C).

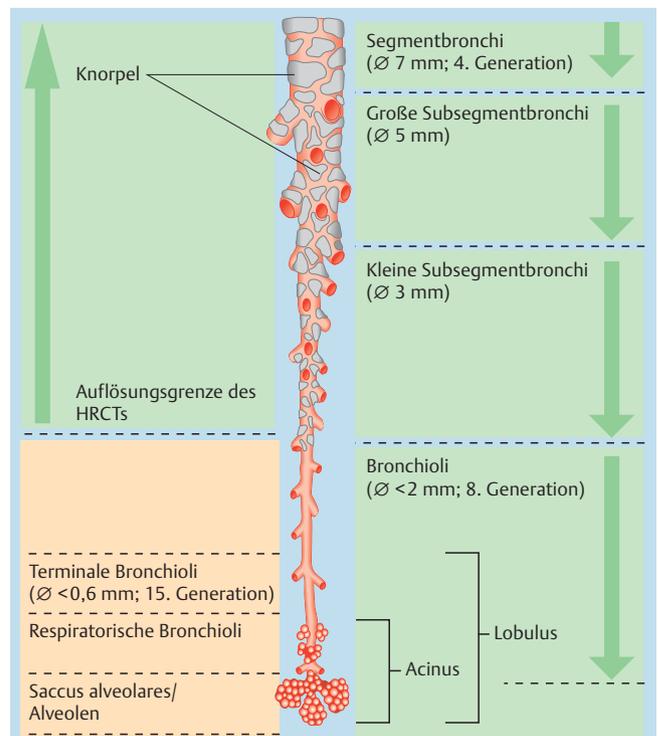


Abb. 2 Aufbau der Atemwege mit Bronchien, Bronchioli und Alveolen (mod. nach [4]).

Länge von 0,8 – 2,5 mm und einen relativ gleichmäßigen luminalen Durchmesser von 0,6 mm. Distal der terminalen Bronchioli schließen sich die respiratorischen Bronchioli mit oder ohne alveolarisierten Wänden an, mit denen sich die funktionellen Eigenschaften von der Luftleitung zum Gasaustausch (Gasaustauschzone der Lunge, Acinus) ändern. Der Bronchiolus respiratorius führt zum pulmonalen Acinus, der seinerseits mehrere, über Ductuli alveolares miteinander in Verbindung stehende Sacculi alveolares enthält [9]. Im Eintrittsgebiet des zentrilobulären Bronchiolus in den Lobulus hat er einen Durchmesser von ca. 1 mm und eine Wanddicke von <100 µm und damit eine Größe, die unterhalb der räumlichen Auflösung des HRCT liegt [4].

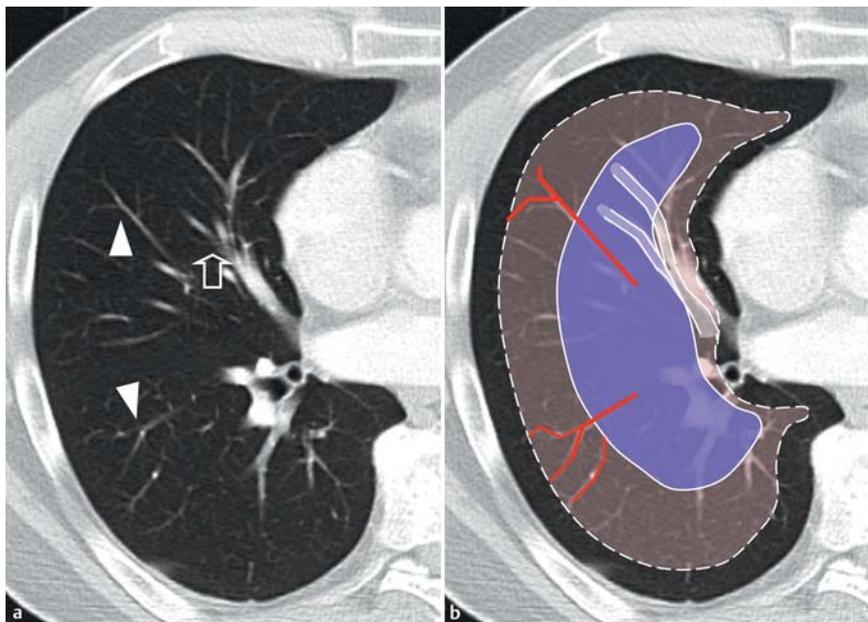


Abb. 3 a Visualisierung von Atemwegen (offener Pfeil) und Gefäßen (Pfeilspitzen) mittels HRCT. b Die Atemwege (schematisch grau-weiß) lassen sich im blau markierten Bereich darstellen. Sie sind hier zur Verdeutlichung schematisch grau-weiß hervorgehoben. Die Grenze der Darstellbarkeit von Bronchien bzw. Bronchiolen entspricht etwa der halben Distanz zwischen Hilus und Pleura. Gefäße können im rötlich markierten Areal visualisiert werden. Beispiele sind hier rot hervorgehoben.

Der sekundäre Lobulus ist der kleinste von einem Bindegewebsseptum umgebene Abschnitt der Lunge und besteht aus ca. 10 (3–24) Acini mit jeweils einem Durchmesser von 0,6–1,0 cm [4, 8, 10]. Er ist im Querdurchmesser zwischen 1–2,5 cm groß, hat eine polygonale Form und wird von den interlobulären Septen umgeben. In diesen verlaufen die drainierenden Venen und Lymphwege [10]. Die terminalen Bronchiolen mit den begleitenden Lymphgefäßen und terminalen Ästen der Lungenarterien befinden sich im Zentrum, wo sie in die Acini münden. Diese wiederum umfassen die respiratorischen Bronchiolen, Alveolargänge und -säcke. Etwa 400 Alveolen bilden einen Acinus.

Im Gegensatz zur Trachea und den Bronchien (Durchmesser < 10 mm) mit dem typischen respiratorischen Epithel (Flimmer-, Becher-, Bürsten- und Basalzellen sowie seromuköse und endokrine Drüsenzellen) besitzen die Bronchioli (Durchmesser < 1 mm) ein einschichtiges prismatisches Epithel, das von Flimmer- und Clarazellen durchsetzt ist [2, 3, 8]. Das subepitheliale Bindegewebe enthält netzförmig und zirkulär angeordnete glatte Muskelzellen (*Tunica muscularis*), die relativ zu den großen Atemwegen einen größeren Anteil der Atemwegswand repräsentieren. Die *Bronchioli respiratori* werden von einem kubischen Epithel ausgekleidet, das anstelle der Gl. bronchiales vereinzelt Becherzellen enthält. Bronchien und Bronchioli werden vom sog. Bronchus-assoziierten lymphatischen Gewebe (BALT) umgeben, das sich in Form follikulär angeordneter, zellreicher Areale darstellt und für die immunologische Verarbeitung von inhalierten Luftbestandteilen von Bedeutung ist.

Anatomische Zuordnung im HRCT

Die Zuordnung fokaler Lungenläsionen zu anatomischen Kompartimenten der Lunge bildet die Grundlage für die diagnostische Bewertung einer HRCT. Der limitierende Faktor für die Darstellung der Lungenanatomie ist die begrenzte räumliche Auflösung der HRCT von 300 µm bis 500 µm. Diese ermöglicht eine Darstellung bronchialer, vaskulärer oder lymphatischer Leitstrukturen bis auf die Ebene des sekundären Lobulus. Luftgefüllte Atemwege sind unter optimalen Bedingungen bis zur 8. Generation, also bis auf das Niveau der subsegmentalen Bronchien oder Bronchiolen ab-

grenzbar, denn die Wandstärke dieser Bronchiolen entspricht mit 0,3 mm der Grenze des Auflösungsvermögens der HRCT. Sowohl die Läppchenbronchiolen als auch die intralobulären terminalen und respiratorischen Bronchiolen sind normalerweise ebenso wie die Alveolarsepten (Alveolarwanddicke 0,01 mm) nicht erkennbar. Somit verläuft die Grenze der Darstellbarkeit von Atemwegen (Bronchien und Bronchiolen) etwa auf der halben Distanz zwischen Hilus und Pleura (Abb. 3). Die begleitenden Pulmonalarterienäste sind beim Gesunden bis etwa 1 cm vor der Pleuragrenze entsprechend der 16. Generation abgrenzbar [4, 10]. Die septalen Grenzen des sekundären Lobulus sind beim Gesunden nicht erkennbar. Im Rahmen eines pathologischen Prozesses nimmt ihre Breite durch Zellinfiltration und Ödem zu, sodass polygonale Muster im HRCT sichtbar werden.

Das Air trapping (s. unten) lässt sich anhand paariger Inspirations-/Expirations-Aufnahmen am besten darstellen. Dazu werden zusätzlich zu den üblichen HR-Aufnahmen in Inspiration einzelne repräsentative Schnitte (Mittel- und Unterfelder) in vollständiger Expiration angefertigt. Dieses Expirations-HRCT gibt die Lokalisation der Atemwegobstruktion auf lobulärer Ebene an und verbindet so anatomische mit physiologischen Informationen [9]. Zu berücksichtigen ist, dass ein subsegmentales „air trapping“ auch unter physiologischen Bedingungen in geringem Umfang (< 10% der Querschnittsfläche) auftreten kann, allerdings bei bronchiolären Erkrankungen deutlicher zur Darstellung kommt. Daher ist neben dem Nachweis eines Mosaik-Musters vor allem die räumliche Ausdehnung für die Diagnose von Bedeutung.

Ätiologie

Die Ursachen einer Bronchiolitis sind sehr unterschiedlich (Tab. 1) und reichen von

- ▶ Chemikalien oder organischen Stäuben oder Noxen,
- ▶ Rauchen,
- ▶ Infektionen,
- ▶ Medikamenten,
- ▶ Kollagenosen bis hin zu
- ▶ Formen ohne erkennbare Ätiologie (idiopathisch) [1, 2].

Klassifikation

Die größte Schwierigkeit beim Verständnis der Erkrankungen der kleinen Atemwege bildet die Einteilung. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. So wird der Terminus „Bronchiolitis“ aus pathologischer, physiologischer sowie klinischer Perspektive jeweils unterschiedlich definiert und betont dabei entweder morphologische oder funktionelle Aspekte. Kompliziert wird der Begriff ferner durch die inzwischen etablierte Zuordnung des Terminus zu bestimmten definierten Erkrankungen, wie beispielsweise der obliterativen Bronchiolitis (Bronchiolitis obliterans) [4] bei chronischer Abstoßung nach LTx. Außerdem wird eine klinische Einteilung durch die lose Assoziation zwischen Auslöser, radiologischem und histologischem Befund erschwert. Eine der überschaubarsten histopathologischen Einteilungen wurde von Myers und Colby vorgeschlagen [11]. Viele andere lehnen sich mehr oder weniger eng an diese Klassifikation an [1,4], ohne dabei eine befriedigende umfassende Einteilung der Bronchiolitiden zu erzielen.

Um ein möglichst umfassendes Verständnis für die Erkrankungen der kleinen Atemwege zu erlangen, muss aus den o.g. Gründen die Definition der Bronchiolitis unterschiedliche Ordnungskriterien berücksichtigen [12]. Dabei lässt sich eine Parallele zu der gültigen Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen erkennen, bei denen die klinische Erkrankung mit unterschiedlichen histologischen Formen kombiniert wird.

1. Klinisch-ätiologische Klassifikation. Die klinisch-ätiologische Klassifikation berücksichtigt die Ursachen bzw. die klinischen Bedingungen, unter denen sich eine Bronchiolitis entwickelt. Sie basiert auf der nachgewiesenen bzw. vermuteten Ätiologie oder einer bestehenden Grunderkrankung (► **Tab. 1**). ► **Abb. 4** stellt die vielfältigen Überschneidungen zwischen verschiedenen Erkrankungen und histologischen Subtypen schematisch dar.

Tab. 1 Klinische Formen der Bronchiolitis und assoziierte Ätiologie (mod. nach [1, 2, 4, 11]).

Klinische Formen der Bronchiolitis	Auslöser/assoziierte Erkrankung
Inhalationsbronchiolitis	– Irritantien – toxische Gase – Reizgase und Mineralstaub – flüchtige Chemikalien
exogen-allergische Alveolitis	– organische Stäube
infektiöse und post-infektiöse Bronchiolitis	– Viren (z. B. RSV) – atypische Bakterien – Mykobakterien
Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (sekundärer BOOP)	– Medikamente – Infektionen – inhalative Noxen
Kollagenose-assoziierte Bronchiolitis Sekundärer BOOP	– rheumatoide Arthritis – Sjögren-Syndrom – Sklerodermie
mit einer entzündlichen Darmerkrankung assoziierte Bronchiolitis	– Colitis ulcerosa
Bronchiolitis obliterans-Syndrom, (Posttransplantationsbronchiolitis)	– Herz-Lungen- und Lungen-Tx – Knochenmarktransplantation
paraneoplastische mit Pemphigus assoziierte Bronchiolitis	– Pemphigus
neuroendokrine Zellhyperplasie mit bronchiolärer Fibrose	– neuroendokrine Zellhyperplasie
diffuse Panbronchiolitis	– hereditäre/ethnische Faktoren
kryptogene Bronchiolitis obliterans (COB) (idiopathische BOOP)	– idiopathisch
mit der jeweiligen Erkrankung assoziierte Bronchiolitis	– lysinurische Proteinintoleranz – familiäre Form der Immundefizienz – Ataxie-Teleangiektasie – IgA-Nephropathie

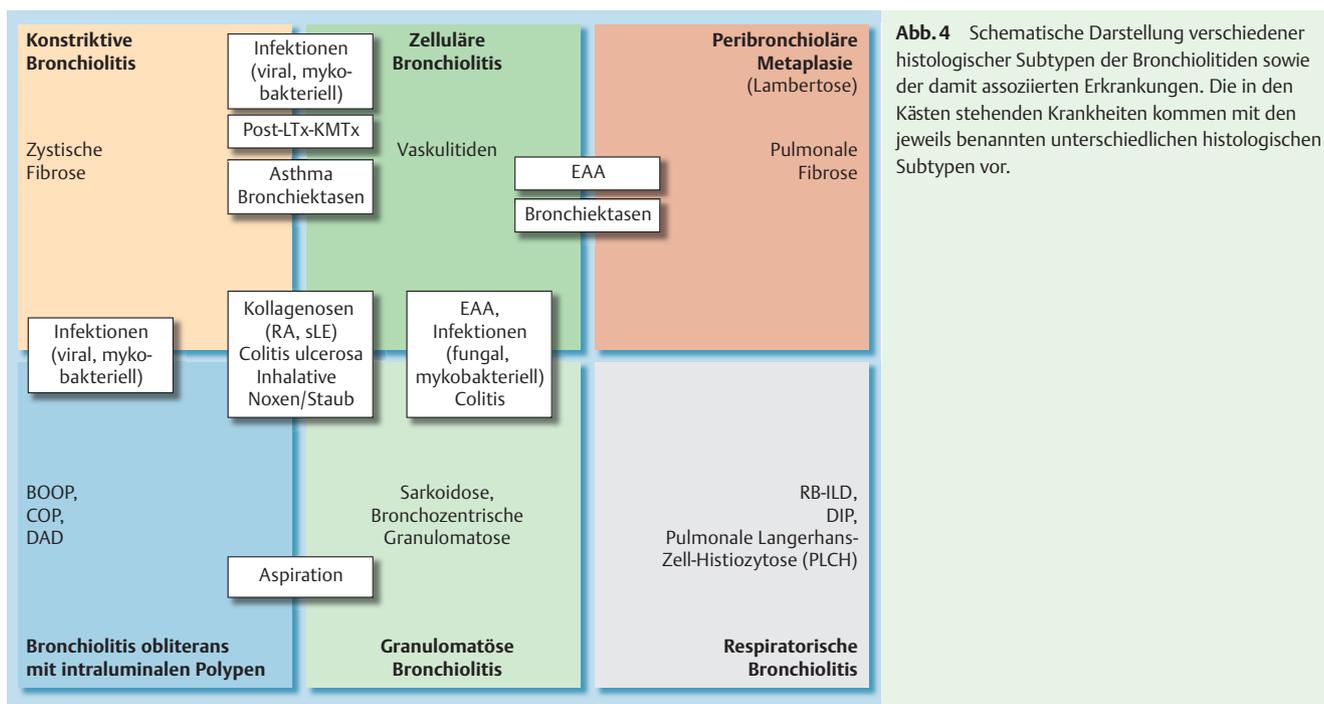


Abb. 4 Schematische Darstellung verschiedener histologischer Subtypen der Bronchiolitiden sowie der damit assoziierten Erkrankungen. Die in den Kästen stehenden Krankheiten kommen mit den jeweils benannten unterschiedlichen histologischen Subtypen vor.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 2 Klassifikation der bronchiolären Erkrankungen nach der Beteiligung des Interstitiums und der Assoziation mit anderen Erkrankungen (mod. nach [2]).

Bronchiolitis als isolierte pulmonale Manifestation (ohne Beteiligung des Interstitiums bzw. Alveolen) (primäre Bronchiolitis)	<ul style="list-style-type: none"> – konstriktive Bronchiolitis (obliterative Bronchiolitis, Bronchiolitis obliterans) – akute Bronchiolitis – diffuse Panbronchiolitis – respiratorische Bronchiolitis-interstitielle Lungenerkrankung (RB-ILD) (<i>Raucherbronchiolitis</i>) – Mineralstaub-assoziierte Bronchiolitis (<i>Mineralstaubbronchiolitis</i>) – follikuläre Bronchiolitis – andere primäre bronchioläre Erkrankungen (diffuse Aspirationsbronchiolitis, lymphozytische Bronchiolitis)
Bronchiolitis neben anderen pulmonalen (interstitielle und bronchiale) Manifestationen (primäre Bronchiolitis)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mit Beteiligung der großen Atemwege <ul style="list-style-type: none"> – COPD – Asthma – Bronchi-/Bronchioloektasen 2. Mit Beteiligung des Interstitiums bzw. Alveolen <ul style="list-style-type: none"> – exogen-allergische Alveolitis/Pneumonitis – respiratorische Bronchiolitis-assoziierte Lungenerkrankung (RB-ILD) – desquamative interstitielle Pneumonitis (DIP) – kryptogene organisierende Pneumonie (COP bzw. idiopathische BOOP) oder proliferative Bronchiolitis)
Bronchiolitis bei extrapulmonalen Erkrankungen (sekundäre Bronchiolitis)	<ul style="list-style-type: none"> – Kollagenosen (RA, Sklerodermie) – paraneoplastischer Pemphigus – entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn) – neuroendokrine Zellhyperplasie – progressive zerebelläre Ataxie (Teleangiektasie-Ataxie-Syndrom, <i>Louis-Bar-Syndrom</i>)

**Abb. 5** Röntgen-Thorax-Übersicht (a) und CT-Sagitalschnitt (b) eines 31-jährigen Patienten mit akuter Infektionserkrankung auf dem Boden einer Mykoplasmen-Bronchiolitis mit diffus verteilten, zentrilobulären Noduli.

2. Klassifikation nach primärer oder sekundärer Bronchiolitis. Neben dieser Klassifikation lässt sich die Bronchiolitis nach der fehlenden oder bestehenden Assoziation mit anderen Erkrankungen differenzieren (☛ **Tab. 2**). Erkrankungen der Lunge können sich dabei ausschließlich in den Bronchioli manifestieren (primäre Bronchiolitis) (☛ **Abb. 5**). Kommt es zu einer Bronchiolitis entweder in Verbindung mit anderen pulmonalen (☛ **Abb. 6**) bzw. extrapulmonalen Krankheiten (☛ **Abb. 7**), spricht man von einer sekundären Bronchiolitis. Sie kann darüber hinaus die einzige Manifestation einer Lungenerkrankung darstellen [1, 13].
3. Histologische Klassifikation. Auf histopathologischer Ebene lassen sich mehrere Entzündungsmuster differenzieren (☛ **Tab. 3**). Die histologischen Befunde korrelieren in gewissem Umfang mit den radiologischen Veränderungen und lassen gelegentlich den natürlichen Verlauf und die Wirkung einer Therapie voraussagen. Sie sind jedoch unspezifisch, da eine definierte Bronchiolitis bei sehr unterschiedlichen Ursachen vorkommen kann [1–3, 8, 14]. Umgekehrt verursacht eine definierte Ätiologie unterschiedliche histologische Muster (☛ **Abb. 4**).
4. Radiologische Klassifikation. Die radiologische Klassifikation erfolgt nach den Befunden der Thorax-HRCT. Diese erlaubt eine Differenzierung von direkten und indirekten Zeichen, die auf definierte pathogenetische Prozesse der Bronchiolitis zurückgehen, die wiederum orientierende diagnostische Hinweise auf das Vorliegen einer der Ursachen ermöglichen kann (☛ **Tab. 4**).
5. Klassifikation nach dem Krankheitsbeginn und -verlauf. Auch Beginn und Verlauf bronchiolärer Erkrankungen lassen eine Differenzierung zu (☛ **Tab. 5**).



Abb. 6 Sekundäre Bronchiolitis mit zentrilobulären Noduli und Tree-in-Bud-Zeichen (Pfeilspitze) bei pulmonalen Bronchiektasen im rechten dorsalen Unterlappen bei einer 44-jährigen Patientin.

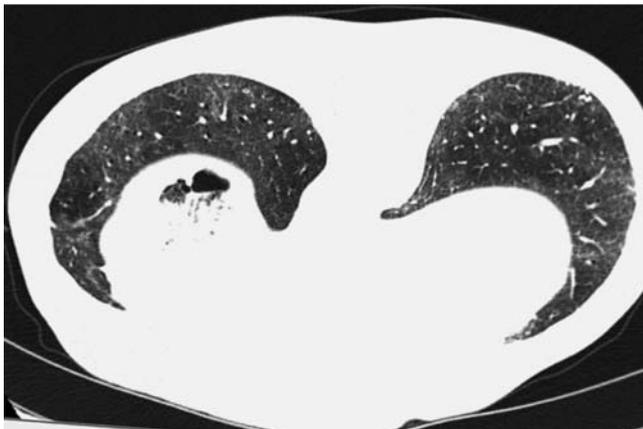


Abb. 7 Sekundäre Bronchiolitis mit Mosaik-Muster bei einer 51-jährigen Patientin mit systemisch-progressiver Sklerose.

Anamnese

Eine für die Bronchiolitis relevante Anamnese umfasst neben Beginn und Dauer der Symptome (☛ Tab. 5) und einer möglicherweise bestehenden Grunderkrankung (immunologisch-hyperergere Erkrankungen, Kollagenosen) vor allem auch Fragen nach der Exposition gegenüber inhalativen Noxen (toxische Gase, Mineralstaub, organische Stäube, Rauchen), Infektionen des Respirationstraktes, Medikamenteneinnahme (D-Penicillamin, Gold, Sirolimus) (☛ Abb. 8) und Transplantation [11, 18] (☛ Tab. 1). Aber auch der ethnische Hintergrund (Japan, China, Korea) ebenso wie hereditäre Erkrankungen (zystische Fibrose, dyskinetisches Ziliensyndrom) können ein Hinweis auf Vorliegen einer bronchiolären Erkrankung sein [19, 20]. Bei älteren, bettlägerigen Patienten oder bei oropharyngealer Dysphagie sollte an eine chronisch diffuse Aspirationsbronchiolitis (DAB) gedacht werden [21]. Eine akute diffuse (Pan-)Bronchiolitis tritt auch bei vollkommen gesunden, nicht-asiatischen Personen z.B. im Rahmen eines Infektes auf (☛ Abb. 4). Schließlich sollte bei bestehender Immunsuppression an die Möglichkeit einer Virus- oder Pn. jiroveci-assoziierten Bronchiolitis gedacht werden.

Symptome

Die klinischen Beschwerden von Patienten mit bronchiolären Erkrankungen sind unspezifisch und lassen sich nicht von nicht-bronchiolitischen Erkrankungen unterscheiden. Sie variieren zwischen einem sehr langsamen Beginn mit (meist unproduktivem) Husten und (Belastungs-)Dyspnoe bis hin zu einer akuten fulminanten Erkrankung (☛ Tab. 5). Eine akute Manifestation spricht für eine Infektion, eine inhalative oder medikamentöse Ursache, während ein subakuter und schleichender Beginn an eine organisierende Pneumonie bzw. atypische Mykobakteriose denken lässt (☛ Tab. 5). Husten mit voluminösem Auswurf wird vor allem bei infektiöser Bronchiolitis und DPB beobachtet.

Körperlicher Untersuchungsbefund

Der klinische Untersuchungsbefund ist ebenfalls unspezifisch [2]. Gelegentlich findet sich ein vergrößerter anterior-posteriorer Thoraxdurchmesser und ein hypersonorer Klopfeschall im Sinne einer Lungenüberblähung (Air trapping). Die Auskultation kann unauffällig sein oder unterschiedliche Befunde ergeben (verlängerte Expiration, expiratorisches Giemen oder mittel- bis grobblasige feuchte Nebengeräusche), die wiederum auf eine jeweils zugrunde liegende obstruktive oder infektiöse Erkrankung hindeuten. Ein verlängertes Expirium in Verbindung mit expiratorischem Giemen und abgeschwächtem Atemgeräusch spricht eher für eine infektiöse oder konstriktive Bronchiolitis als eine exogen-allergische Alveolitis oder kryptogene organisierende Pneumonie (COP). Mittel- bis grobblasige feuchte RGs deuten auf das Vorliegen von Bronchiolo- bzw. Bronchiektasen hin. Das sog. inspiratorische Juchzen (inspiratory squeaks) entsteht bei der inspiratorischen Öffnung der entzündlich veränderten Bronchioli. Es findet sich bevorzugt bei der EAA (20–30% der Patienten).

Tab. 3 Klassifikation der Bronchiolitis nach dem histopathologischen Muster (nach [1, 2, 5, 14]).

Histologische Klassifikation	Subtypen	Assoziierte Ätiologie bzw. Erkrankungen
Zelluläre Bronchiolitis	<ul style="list-style-type: none"> – akute und chronische Bronchiolitis – chronische Bronchiolitis mit oder ohne Fibrose 	Infekte, Tuberkulose, Asthma, Kollagenosen, Colitis, EAA, Vaskulitiden, inhalative Noxen, Aspiration
	<ul style="list-style-type: none"> – folliculäre Bronchiolitis – diffuse Panbronchiolitis 	rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Immundefekte, Bronchiektasen
Konstriktive Bronchiolitis		Post-LTx (BOS), Post-KM-Tx, Kollagenosen (RA), inhalative Noxen, Colitis und Bronchiektasen, Asthma, zystische Fibrose
Respiratorische Bronchiolitis	<ul style="list-style-type: none"> – membranöse Bronchiolitis – respiratorische Bronchiolitis 	Rauchen-assoziierte Erkrankung, DIP, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose (PLCH), respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)
Bronchiolitis obliterans mit intraluminalen Polypen		DAD, Aspirationspneumonie, EAA, Kollagenosen, Colitis, BOOP, COP
Mineralstaub-assoziierte Bronchiolitis		Asbestose, Silikose, andere Pneumokoniosen
Peribronchioläre Metaplasie (Lambertose)		EAA, Fibrose, Bronchiektasen, idiopathisch
Asthma-assoziierte Bronchiolitis		Asthma, allergische Diathese
COPD/Emphysem-assoziierte Bronchiolitis		chronisches Rauchen, Verbrennungsgase

BOS, Bronchiolitis obliterans-Syndrom; COP, kryptogene organisierende Pneumonie; DIP, desquamative interstitielle Pneumonitis; EAA, exogen-allergische Alveolitis, KM-Tx, Knochenmarkstransplantation; LTx, Lungentransplantation; RB-ILD, respiratorische Bronchiolitis-interstitielle Lungenerkrankung

Tab. 4 Direkte und indirekte Zeichen bzw. Muster bei Bronchiolitis, die zugrunde liegende Pathogenese sowie die assoziierten Erkrankungen.

	Direkte HRCT-Muster/Zeichen	Indirekte HRCT-Muster/Zeichen
Pathologische Bezeichnung	<i>exsudative (intraluminale) Bronchiolitis</i>	<i>konstruktive (oblitative) Bronchiolitis</i>
HRCT-Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> – zentrilobuläre Noduli – verzweigte, lineare Verdichtungen (Tree-in-Bud-Muster) sowie gelegentlich – zusätzlich Bronchiolektasen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> – mosaikartige Verteilung von Bereichen verminderter Dichte und Perfusion sowie Bereichen erhöhter Dichte und Perfusion (Mosaik-Trübung bzw. Mosaik-Muster), ggf. Headcheese-Zeichen (s. u.)
Pathogenese	<ul style="list-style-type: none"> – Verdickung der Bronchiolarwand – peribronchioläre Verdickung – Mukusfüllung und Verlegung des bronchiolären Lumens – bronchioläre Dilatation 	<ul style="list-style-type: none"> – partielle oder komplette Obstruktion der kleinen Atemwege mit – fokaler Hypoxämie der unterventilierten Lungenabschnitte, – Reflex-Vasokonstriktion und – fokale Lufteinschlüsse (Air trapping)
Assoziierte Entitäten	<ul style="list-style-type: none"> – subakute Gas/Toxin-Exposition – chronische Infektion (AIDS, Mykobakteriosen) 	<ul style="list-style-type: none"> – postinfektiös (viral, bakteriell) – abklingende Entzündung nach Gas/Toxin-Inhalation (Chlor, NH₃ usw.) – Kollagenosen (rheumatoide Arthritis) – Transplantation (chronische Abstoßung) – medikamenteninduziert (D-Penicillamin und Gold) – entzündliche Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, M. Crohn) – diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH) – allergisches Asthma – extrinsisch-allergische Alveolitis – Rauchen/COPD¹ – idiopathisch

¹ Eine Bronchiolitis in Verbindung mit COPD gehört zu den häufigsten Bronchiolitiden und wird als chronisch obstruktive Bronchiolitis oder RB bzw. RB-ILD bezeichnet [15, 16, 17].

Akut	Akute und chronisch	Chronisch
<ul style="list-style-type: none"> – Infektionen (bakteriell/viral) – akute Gas/Toxin-Exposition – akute Aspiration – Wegener's Granulomatose – idiopathisch 	<ul style="list-style-type: none"> – Infektionen (bakteriell/viral) – distal von Bronchiektasen – entzündliche Darmerkrankung – Kollagenosen – diffuse Panbronchiolitis – subakute Aspiration – Transplantatabstoßung – Wegener's Granulomatose – Tuberkulose – idiopathisch 	<ul style="list-style-type: none"> – distal manifeste Bronchiektasen – Vaskulitiden/Kollagenosen – entzündliche Darmerkrankung – allergisches Asthma – exogen-allergische Alveolitis (EAA) – Transplantatabstoßung – lymphoproliferative Erkrankung – diffuse Panbronchiolitis – respiratorische Bronchiolitis – chronische Aspiration – Tuberkulose – idiopathisch

Tab. 5 Mit einer zellulären Bronchiolitis assoziierte klinische Situationen bzw. Erkrankungen.



Abb. 8 CT-Thorax eines 77-jährigen Patienten mit diffus verteilten, flauen zentrilobulären Noduli im Sinne einer Sirolimus-assoziierten Bronchiolitis nach Nieren-Tx.

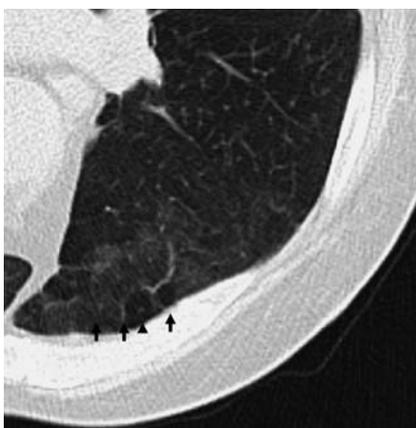


Abb. 9 Sekundäre Lobuli im linken dorsalen Unterlappen (Pfeilspitzen).

Laborparameter

Spezifische Laborparameter für die Bronchiolitis sind nicht verfügbar. Blutbild, Entzündungsparameter sind in der Regel wenig nützlich und können allenfalls auf eine bestehende Infektion hindeuten. Eine Eosinophilie könnte auf eine eosinophile Bronchiolitis hinweisen (z.B. HES, Asthma). Bei V.a. *Bronchiolitis obliterans*-Syndrom lässt sich die entzündliche Aktivität anhand des expiratorischen Stickstoffmonoxids (eNO) ermitteln [2,3,16,20].

Lungenfunktion

Die Lungenfunktion kann sehr unterschiedliche Veränderungen zeigen, wobei die obstruktive Ventilationsstörung dominiert. Ein unauffälliger Befund oder eine gemischte obstruktiv/restriktive Ventilationsstörung können jedoch ebenfalls vorkommen (BOS). Akute infektiöse Bronchiolitiden gehen vor allem mit einer obstruktiven Ventilationsstörung bevorzugt der kleinen Atemwege (Air trapping, Überblähung) einher [22]. Eine auf Bronchodilatoren wenig reversible Obstruktion findet sich vor allem bei follikulärer, konstriktiver Bronchiolitis oder diffuser Panbronchiolitis (DPB). In Verbindung mit einer reduzierten Diffusionskapazität wird eine obstruktive Ventilationsstörung auch bei Patienten mit konstriktiver Bronchiolitis beobachtet. Dagegen dominiert bei exogen-allergischer Alveolitis (EAA), respiratorischer Bron-

chiolitis (RB), respiratorischer Bronchiolitis-interstitielle Lungenerkrankung (RB-ILD) und organisierender Pneumonie (OP) eine restriktive oder gemischte obstruktiv/restriktive Ventilationsstörung [16,17,23]. Blutgasparameter zeigen je nach zugrunde liegender Ursache keine oder eine leichte Hypoxämie [24]. Bei infektiösen oder toxischen Bronchiolitiden kann eine schwere Hypoxämie auftreten.

Röntgen-Thoraxübersicht

Eine Röntgen-Thorax-Übersicht ist meist unauffällig. Gelegentlich ergeben sich unspezifische Veränderungen einschließlich einer variablen Überblähung. Selten sind ein noduläres bzw. retikonoduläres Zeichnungsmuster (Abb. 4) oder verdickte Atemwegswände zu erkennen [25,26]. Bei Vorliegen eines BOOP finden sich lateral betonte, fleckförmige alveolär bis konsolidierende Verschattungen.

Hochauflösende Computertomografie (HRCT)

Normale Bronchioli lassen sich im HRCT aufgrund der geringen Wanddicke (~0,1 mm) nicht darstellen [2,4]. Erst die bronchiolitische Reaktion unter Beteiligung von entzündlichen und mesenchymalen Zellen macht die Bronchioli in den peripheren Lungenabschnitten sichtbar [27,28,29]. Gelegentlich lassen sich im CT aufgrund der verbreiterten interlobulären Septen oder Mosaikperfusion die sekundären Lobuli erkennen (Abb. 9)

Der HRCT-Befund zeigt definierte Muster (Tab. 4), die für eine diagnostische Eingrenzung der in Frage kommenden Erkrankungen von Bedeutung sein können. Die mit bronchiolären Erkrankungen assoziierten Veränderungen lassen sich in

- ▶ direkte und
 - ▶ indirekte Zeichen
- unterteilen (Abb. 10).

Eine alternative Klassifikation unterscheidet neben Tree-in-Bud/zentrilobulären Noduli (direkte Zeichen) und Mosaik-Muster (indirekte Zeichen) noch eine dritte Gruppe von CT-Mustern [30,31]. Diese definiert Veränderungen, die als Milchglastrübung und/oder alveoläre Konsolidierung imponiert gegenüberstellt. (Tab. 6). Zusätzlich werden Erkrankungen definiert, bei denen die einzelnen Muster kombiniert auftreten.

Direkte Zeichen. Zu den direkten Zeichen gehören

- ▶ das sog. Tree-in-Bud-Muster sowie
- ▶ zentrilobuläre Noduli.

Das Tree-in-Bud-Muster (Tree-in-Bud-Zeichen, Baumknospen- oder Blütenzweig-Zeichen) beruht auf einer Verdickung der bronchiolären Wand, Füllung des bronchiolären Lumens und anliegender Alveolen durch visköses Exsudat (z.B. bei infektiöser Bronchiolitis). Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einer exsudativen (intraluminalen) Bronchiolitis (Tab. 4). Im HRCT imponiert es entweder als pleuranahe V- oder Y-förmige Aufzweigung in Verbindung mit einer Ansammlung scharf abgegrenzter zentrilobulärer Verdichtungen, die an einen Blütenzweig erinnern [2,25,32] (Abb. 11). Diese sind gehäuft mit einer proximalen Atemwegsentzündung einschließlich der verbreiterten Bronchialwände und/oder Bronchiektasen assoziiert (Tab. 7).

Die scharf abgegrenzten Veränderungen des Tree-in-Bud-Zeichens lassen sich durch bronchioläre Mukusausgüsse (z.B. im Rahmen von Infektionen) variabler Ausdehnung bis in die an-

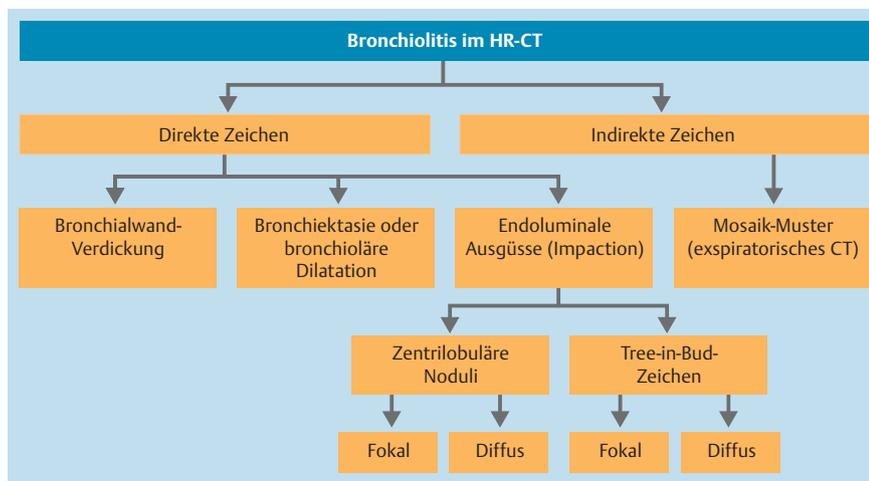


Abb. 10 Computertomografische Bewertung der direkten und indirekten Zeichen eines Bronchiolitis. Das Mosaik-Muster lässt sich im expiratorischen CT deutlicher darstellen als im Inspirations-CT.

Tab. 6 Klassifikation der Bronchiolitiden auf dem Boden von 4 HRCT-Mustern (mod. nach [30, 31]).

HRCT-Muster	Erkrankungen
Tree-in-Bud-Zeichen/ zentrilobuläre Noduli	<ul style="list-style-type: none"> – Infektionen (bakteriell/viral) – akute Gas/Toxin-Exposition – akute Aspiration – RB-ILD
Milchglastrübung/ alveoläre Konsolidierungen	<ul style="list-style-type: none"> – BOOP/COP – RB-ILD – EAA
Mosaik-Muster	<ul style="list-style-type: none"> – Bronchiolitis obliterans
Gemischtes Muster	<ul style="list-style-type: none"> – Bronchiectasis, bronchopulmonale Infektionen (z. B. durch <i>Mycoplasma pneumoniae</i>) – Aspiration – BO – Kollagenosen (z. B. rheumatoide Arthritis)

grenzenden peribronchiolären Alveolen erklären. Alternativ manifestieren sich die direkten Veränderungen primär in Verbindung mit entzündlichen Veränderungen im zentrilobulären peribronchiolären oder perivaskulären Raum ohne Mukusimpaktion. Diese Prozesse imponieren im HRCT als unscharf definierte, wenige Millimeter große, flau Noduli ohne Verzweigung oder Tree-in-Bud-Konfiguration [7, 27, 32]. Charakteristisches Beispiel hierfür sind die bei einer exogen-allergischen Alveolitis zu beobachtenden unscharf begrenzten, flau-verwaschenen Noduli. Unabhängig vom Typ und von der Ätiologie sind diese flauen, unscharf begrenzten zentrilobulären Noduli ebenso wie die Tree-in-Bud-Veränderungen etwa 5 bis 10 mm von der pleuralen bzw. septalen Oberfläche entfernt. Je nach Ätiologie kommen beide Formen entweder fokal oder diffus vor [2, 6, 27, 32].

Indirekte Zeichen. Indirekte Veränderungen resultieren aus einer obstruktiven Erkrankung der kleinen Atemwege (*konstriktive, obliterative* oder *cicatriciale* bzw. *narbige Bronchiolitis*), die entweder alleine oder in Verbindung mit den direkten Zeichen bronchiolärer Erkrankungen auftreten kann (► **Abb. 10** und ► **Abb. 11**). Sie gehen auf die Kombination von dichteren neben weniger dichten Lungenarealen zurück, was als Mosaik-Muster imponiert und sich vor allem in Expiration darstellen lässt (Expirations-HRCT, s. oben). Es handelt sich dabei um eine flächenhafte oder umschriebene subsegmentale Parenchymüberblähung einzelner oder mehrerer sekundären Lobuli. Ursache hier-

für ist eine pathologische Stenosierung der Bronchioli [2, 9]. Die inhalede Luft gelangt zwar während der Inspiration entweder direkt über das Bronchiolumen oder indirekt über die interalveolären Kohn-Poren oder Lambert-Kanäle (Verbindungen zwischen den präterminalen Bronchiolen und Alveolen) in die Alveolarräume, kann diese infolge der bronchiolären Obstruktion jedoch nicht in gleichem Umfang verlassen (Air trapping). Die nebeneinander vorkommenden Bereiche unterschiedlicher Lungendichte gehen auf Perfusionsunterschiede zurück, die ihrerseits auf einer hypoxischen Vasokonstriktion beruhen. Eine mosaikartige Perfusion ist allerdings unspezifisch und kann bei unterschiedlichen pulmonalen und kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet werden (► **Tab. 5**).

Finden sich drei unterschiedliche Lungendichten nebeneinander ([1] normale Dichte, [2] erhöhte Dichte bzw. Milchglastrübung, [3] geringere Dichte bzw. Mosaikperfusion), spricht man vom sog. Headcheese-Zeichen. Dieses Bild spricht für eine gemischt obstruktive, infiltrative Erkrankung und legt vor allem eine EAA nahe. Nur selten tritt das Headcheese-Zeichen auch bei der respiratorischen Bronchiolitis, folliculären Bronchiolitis oder viralen Bronchiolitis auf. [2, 16, 32].

Der Prototyp des Mosaik-Musters ist die *konstriktive* oder *obliterative Bronchiolitis* (BO). Da diese mit einer diffusen konzentrischen Verengung bzw. Obliteration der Bronchioli durch submuköse und/oder peribronchiale Fibrose einhergeht [2], fehlen direkte CT-Zeichen einer bronchiolären und peribronchiolären Entzündung (zentrilobuläre Noduli) charakteristischerweise. Gelegentlich lassen sich im HRCT sekundäre Lobuli durch verbreiterte interlobuläre Septen oder ein unterschiedliches lobäres Perfusionsmuster abgrenzen (► **Abb. 9**).

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die Bronchiolitis ist eine nicht-spezifische Entzündung der respiratorischen Bronchioli und der peribronchiolären alveolären Areale, der verschiedenste Ursachen, klinische Manifestationen und pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen. Bronchiolitiden lassen sich histopathologisch in definierte Kategorien (Bronchiolitis obliterans, folliculäre, zelluläre, respiratorische Bronchiolitis usw.) unterteilen. Ein definiertes histologisches Muster kann sich jedoch radiologisch und klinisch unterschiedlich manifestieren. Umgekehrt verursacht eine definierte Ätiologie unterschiedliche histologische Muster. Bronchiolitiden treten

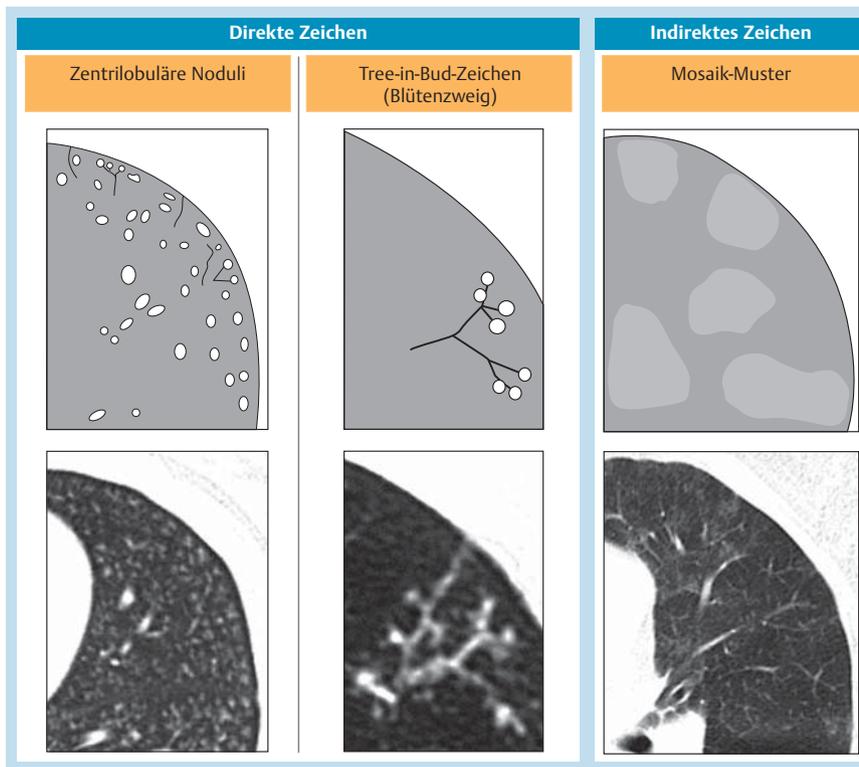


Abb. 11 Schematische und CT-Darstellung der direkten bzw. indirekten Zeichen bei Bronchiolitis.

Tab. 7 Differenzialdiagnostische Bedeutung des Tree-in-Bud-Musters in der HRCT.

Im Vordergrund stehend/ regelmäßig nachweisbar	Diskret ausgebildet/unregelmäßig nachweisbar
<ul style="list-style-type: none"> – akute infektiöse Bronchiolitis – Aspirationspneumonie und Bronchopneumonie – Asthma – bakterielle Infektionen (M. tuberculosis, atypische Mykobakterien) – Bronchiektasen (idiopathisch und mit bekannter Ursache, z. B. zystische Fibrose) – bronchopulmonale Aspergillose – COPD – diffuse Panbronchiolitis 	<ul style="list-style-type: none"> – follikuläre Bronchiolitis – <i>Pneumocystis-jiroveci</i>-Pneumonie – respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)

im Sinne einer sekundären Manifestation bei einer bestehenden Erkrankung auf. Seltener kommen sie als isolierte Manifestation vor. Hinweise auf eine Bronchiolitis finden sich im HRCT anhand charakteristischer Veränderungen (zentrilobuläre Noduli, Tree-in-Bud, Mosaik-Muster). Bronchiolitische Veränderungen (zentrilobuläre Noduli, Tree-in-Bud, Mosaik-Muster) kommen bei verschiedenen histologischen Typen der Bronchioliten vor. Schließlich können verschiedene Ursachen einer Bronchiolitis eine ähnliche histopathologische Veränderung hervorrufen.

Interessenkonflikt

Die Autoren sind Mitglieder der DESA (Deutsche Expertengruppe Small airways) ebenso wie Dr. Dr. Joachim Körner, Manuela Kulle, Dr. Detlef Nachtigall, Dr. Astrid Riebeling und Prof. Dr. Andreas Schmitt, alle Mitarbeiter der Fa. Chiesi Hamburg. C. Kroegel, P. Haidl, M. Kohlhäufl und T. Voshaar haben Vortragshonorare von diversen Herstellern von Inhalationssystemen erhalten.

Institute

- 1 Medizinische Klinik I, Abt. Pneumologie & Allergologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena
- 2 Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH, Abteilung Pneumologie II, Schmallebenberg
- 3 Klinik Schillerhöhe, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
- 4 Medizinische Klinik III, Schwerpunkt Pneumologie, Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin; Interdisziplinäres Lungenzentrum; Stiftung Krankenhaus Bethanien für die Grafschaft Moers

Literatur

- 1 Barbareschi M, Cavazza A, Calabrese F et al. Small airways diseases. *Pathologica* 2010; 102: 489–505
- 2 Devakonda A, Suhail S, Sung A et al. Bronchiolar disorders. A clinical-radiological diagnostic algorithm. *Chest* 2010; 137: 938–951
- 3 Lynch JP, Sagger R, Suh RD, Fishbein MC. Bronchiolar disorders. In: Pulmonary arterial hypertension and interstitial lung diseases. Heidelberg: Springer; 2009: 111–138
- 4 Aziz Z, Hansell DM. HRCT – Pathologic correlation in small airways diseases. In: Gourtsouyannis N, Ros P eds. Radiologic-pathologic correlations from head to toe – Understanding the manifestation of disease. Heidelberg: Springer; 2005: 135–151
- 5 Cagle PT, Roggill VL. Pathology of small airways. In: Dail and Hammar's pulmonary pathology. Heidelberg: Springer; 2008: 886–910
- 6 Wright JL, Cagle P, Churg A et al. Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 240–262

- 7 Weibel ER, Taylor CR. Design and structure of the human lung. In: Fishman AP. Pulmonary Diseases and Disorders. 2nd ed. New York, NY: 1988: 11–60
- 8 Allen TC. Pathology of small airways disease. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 702–718
- 9 Plopper CG, Ten Have-Opbroek AAW. Anatomical and histological classification of the bronchioles. In: Epler GR (ed.) Diseases of the bronchioles. New York: Raven; 1994: 15–25
- 10 Reuter MJ, Biederer J. Mustererkennung im hochauflösenden Computertomogramm (HRCT) der Lunge. Radiologe 2009; 49: 159–172
- 11 Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. Clin Chest Med 1993; 14: 611–622
- 12 Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. Curr Opin Pulm Med 2006; 12: 145–151
- 13 Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2011; 21: 164–173
- 14 Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. Am J Surg Pathol 2005; 29: 948–954
- 15 Hidalgo A, Franquet T, Giménez A et al. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. Eur Radiol 2006; 16: 2463–2470
- 16 Goeckenjan G. Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD). Pneumologie 2003; 57: 278–287
- 17 Beasley MB. Smoking-related small airway disease – a review and update. Adv Anat Pathol 2010; 17: 270–276
- 18 Hansell DM. Computed tomography of diffuse lung disease: functional correlates. Eur Radiol 2001; 11: 1666–1680
- 19 Sugiyama Y. Diffuse panbronchiolitis. Clin Chest Med 1993; 14: 765–772
- 20 Iwata M, Colby TV, Kitaichi M. Diffuse panbronchiolitis: diagnosis and distinction from various pulmonary diseases with centrilobular interstitial foam cell accumulations. Hum Pathol 1994; 25: 357–363
- 21 Matsuse T, Oka T, Kida K et al. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. Chest 1996; 110: 1289–1293
- 22 King TE Jr. Overview of bronchiolitis. Clin Chest Med 1993; 14: 607–610
- 23 Selman-Lama M, Pérez-Padilla R. Airflow obstruction and airway lesions in hypersensitivity pneumonitis. Clin Chest Med 1993; 14: 699–714
- 24 Padley SP, Adler BD, Hansell DM et al. Bronchiolitis obliterans: high resolution CT findings and correlation with pulmonary function tests. Clin Radiol 1993; 47: 236–240
- 25 Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image – the 2004 Fleischner lecture. Radiology 2006; 239: 322–338
- 26 Friedman PJ. Chest radiographic findings in the adult with cystic fibrosis. Semin Roentgenol 1987; 22: 114–124
- 27 Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Rossi SE et al. Imaging of small airways disease. J Thorac Imaging 2009; 24: 285–98
- 28 Howling SJ. Follicular bronchiolitis: thin section CT and histologic findings. Radiology 1999; 212: 637–642
- 29 Okada F, Ando Y, Yoshitake S et al. Clinical/pathologic correlations in 553 patients with primary centrilobular findings on high-resolution CT scan of the thorax. Chest 2007; 132: 1939–1948
- 30 Muller NL, Miller RR. Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings. Radiology 1995; 196: 3–12
- 31 Poletti V, Costabel U. Bronchiolar disorders: classification and diagnostic approach. Sem Respir Crit Care Med 2003; 25: 257–464
- 32 Raouf S, Amchentsev A, Vlahos I et al. Pictorial essay: multinodular disease: a high-resolution CT scan diagnostic algorithm. Chest 2006; 129: 805–815