Thieme

Evaluation zum möglichen Stellenwert der Bronchiallavage-zytologie bei Erstdiagnose und Nachsorge des Lungenkarzinoms

Hypothesengenerierung anhand einer retrospektiven Analyse von Lungenkarzinompatienten in einer universitären Schwerpunkteinrichtung

Possible Significance of Bronchoalveolar Lavage Cytology at Initial Diagnosis and Follow-up of Lung Cancer

Hypothesis Generation Based on a Retrospective Analysis of Lung Cancer Patients in a University Specialized Center

Autoren
A. Grünewaldt[1], C. Hügel[1], E. Hermann[2], T. O. F. Wagner[1]

Institute
[1] Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Schwerpunkt Pneumologie
[2] Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Institut für medizinische Biometrie und mathematische Modellierung

eingereicht 17.8.2016
akzeptiert nach Revision 27.9.2016

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-118054
Pneumologie 2017; 71: 106–110
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse
Dr. A. Grünewaldt, Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Achim.Gruenewaldt@kgu.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die bronchoalveoläre Lavage [BAL] ist ein wichtiger diagnostischer Standard in der Diagnosestellung zahlreicher Lungenerkrankungen. Einen besonderen Stellenwert hat sie insbesondere bei den entzündlichen und interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen.

Fragestellung Im Rahmen der Diagnosestellung des Lungenkarzinoms ist der Zusatznutzen einer Bronchiallavage unklar. Daten zu einem möglicherweise typischen Verteilungsmuster in der Differenzialzytologie und in den Lymphozytenpopulationen in der BAL bei Lungenkrebspatienten fehlen. Insbesondere vor dem Hintergrund der mittlerweile beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom fest etablierten immunonkologischen Therapien, könnte es jedoch für das Nebenwirkungsmanagement dieser Therapie von Bedeutung sein, ob Lungenkarzinome aufgrund einer Immunaktivierung ein typisches Verteilungsmuster in der BAL-Differenzialzytologie verursachen.

Methodik Im Rahmen einer Hypothesen-generierenden retrospektiven Analyse untersuchten wir das Verteilungsmuster in der Differenzialzytologie der BAL von Lungenkrebspatienten im Rahmen der Erstdiagnose. Dabei wurden die BAL-Befunde von 38 Patienten im Rahmen der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms erfasst und ausgewertet.

Ergebnis Es konnte eine Tendenz zu erhöhten CD25-Lymphozytenanteilen und eine Erhöhung DR-positiver Lymphozyten festgestellt werden. Beide gelten als Marker der Lymphozytenaktivierung. Ein typisches Verteilungsmuster konnte weder in der Differenzialzytologie noch in der Verteilung der Lymphozytensubpopulationen festgestellt werden.

Möglicherweise könnten Untersuchungen zu microRNA-Mustern in Zukunft spezifische Veränderungen bei Lungenkrebspatienten zeigen, die dann die Diagnostik in Erstdiagnose und Nachsorge unterstützen.

ABSTRACT

Bronchoalveolar lavage [BAL] is an important procedure in the diagnosis of a variety of lung diseases. While it has enormous value in the diagnostics of inflammatory parenchymal diseases, its significance in lung cancer is unclear.

Keeping in mind that immune therapy (e.g. application of checkpoint inhibitors) is gaining importance in the management of lung carcinoma, it is important to know if there are typical cellular patterns in BAL of lung cancer patients.

Methods In a retrospective proof of principle-study, we analyzed 38 patients who underwent BAL at the initial diagnosis of lung cancer.

Results We observed an elevated level of CD25 lymphocytes as well as an increased expression of DR antigen, both signaling lymphocyte activation. We could not find a typical cytologic pattern of inflammatory cells in lung carcinoma patients. Sensitivity of BAL to malignant cells was rare, thus confirming earlier analysis.

Conclusion We could not demonstrate typical cellular patterns in BAL of lung cancer patients. Evaluation of specific microRNA patterns might play a supporting role in the initial diagnosis as well as follow-up of lung cancer patients.

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

Einleitung

Die bronchoalveoläre Lavage [BAL] ist ein etabliertes Verfahren und wesentlicher Baustein in der Diagnostik von in erster Linie entzündlichen Lungenerkrankungen. Als wichtiges Beispiel ist die Sarkoidose zu nennen, die mit einer typischen und nahezu pathognomonischen Zellverteilung in der BAL einhergeht (häufig Lymphozytose mit erhöhter CD4/CD8-Ratio) [1].

Auch in der Differenzialdiagnose interstitieller oder eosinophiler Lungenerkrankungen kann die Differenzialzytologie der BAL eine wertvolle Hilfe sein.

Zum Stellenwert der BAL in der Diagnostik maligner Lungenerkrankungen gibt es vergleichsweise wenig empirische Evidenz. Im Fokus früherer Untersuchungen stand insbesondere die Erfassung der Sensitivität der Lavagezytologie für maligne Zellen oder diagnostische Tumormarker [2]. Zur Frage, ob beim Lungenkarzinom möglicherweise eine typische Differenzialzytologie, insbesondere eine spezifische Verschiebung der Lymphozytenpopulationen auftritt, existieren nur wenige aktuelle Arbeiten. Auch vor dem Hintergrund sich derzeit zunehmend etablierenden immunonkologischen Therapien beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom könnte dieser Frage weitere Bedeutung zukommen. Da diese Therapien zu unerwünschten Wirkungen im Sinne inflammatorischer interstitieller Lungenerkrankungen führen können [3], ist es wesentlich zu wissen, ob Lungenkarzinompatienten typische Verteilungsmuster in der BAL-Differenzialzytologie, besonders hinsichtlich der Lymphozytenpopulationen, aufweisen.

Da die BAL als Teil der endoskopischen Lungentumordiagnostik nicht fest etabliert ist, haben wir uns dieser Fragestellung zur Generierung einer Hypothese zunächst mit einer retrospektiven Analyse genähert. Wir werteten die BAL-Befunde von Patienten aus, die die Lavage aufgrund unterschiedlicher differenzialdiagnostischer Fragestellungen im Rahmen einer Lungenkarzinomerstdiagnose erhalten hatten.

Methoden

Retrospektiv wurden die Bronchoskopien von erstdiagnostizierten Lungenkarzinompatienten im Zeitraum 01/2013 bis 05/2014 ausgewertet und, falls zytopathologisch untersucht, die zytologischen Bronchiallavageergebnisse erfasst. Die Datenerhebung erfolgte dabei über die Fallsuche in der elektronischen Patientenakte ORBIS des Universitätsklinikums Frankfurt.

▶ **Tab. 1** Tumorentität-Verteilung, Anzahl absolut (%); SCLC = small cell lung cancer.

Tumorentität	Anzahl (%)
SCLC	4 (10,53 %)
Adenokarzinom	24 (63,16 %)
Plattenepithelkarzinom	8 (21,05 %)
unklar	2 (5,26 %)

Zusammengefasst wurden dabei sowohl die Lavageergebnisse aus einem mutmaßlich Tumor-infiltrierten Segment als auch Lavagen wahrscheinlich nicht betroffener Lungensegmente.

Die BAL-Diagnostik erfolgte im abteilungseigenen Zytologielabor. Die FACS-Analytik wurde mit dem Flow-Zytometer „FACSCalibur“ von Becton Dickinson-Biosciences durchgeführt.

Die gewonnenen Daten wurden zunächst über eine Excel-Tabelle erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und statistische Modellierung. Als Statistiksoftware wurde das Programm BiAS verwendet. Es wurde eine Errechnung des Medians und der Median-95 %-Konfidenzintervalle durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt konnten Bronchiallavagen von 38 Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Lungenkarzinom ausgewertet werden. ▶ **Tab. 1** zeigt die Verteilung der verschiedenen Tumorentitäten. Dabei wurde bei 38 Patienten eine komplette Differenzialzytologie durchgeführt (▶ **Tab. 2**).

Eine Differenzierung der Lymphozytenpopulation wurde aufgrund zu geringer Zellzahl in der Spülflüssigkeit oder fehlender Anforderung nur bei einem Teil der Patienten durchgeführt (▶ **Tab. 3**).

Die zytopathologische Untersuchung der Bronchiallavage zeigte bei 11 Proben (29 %) einen Nachweis von malignen Zellen. Negativ hinsichtlich Tumorzellen fiel die BAL bei 10 Proben aus (26 %). Nicht zytologisch untersucht wurden 17 Proben (45 %).

Die Histogramme mit Darstellung der absoluten Häufigkeiten sprachen gegen eine Normalverteilung, sodass wir uns in der Deskription für eine Median-Bestimmung entschieden ha-

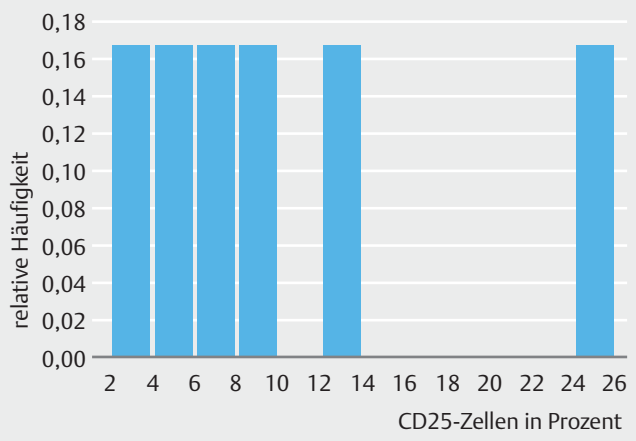
▶ **Tab. 2** Mediandarstellung der Differenzialzytologie der verschiedenen Tumorentitäten, letzte Spalte 95 %-Konfidenzintervall; SCLC = small cell lung cancer; Adeno-CA = Adenokarzinom, Squamous cell-CA = Plattenepithelkarzinom; KI = Konfidenzintervall.

Zelltyp	Normbereich [%] (nach [4])	SCLC [%]	Adeno-CA [%]	Squamouscell-CA [%]	Unklare Histologie [%]	Gesamt [%]	Gesamt 95 %-KI [%]
Makrophagen	> 80	88	86	74	53	83	70 – 93
Lymphozyten	bis 15	3	3	1,5	5,5	3	1 – 6
Neutrophile	bis 3	3	4,5	9	39	4	2 – 12
Eosinophile	**bis 0,5**	**0**	**1**	**1**	**5**	**1**	**0 – 7**

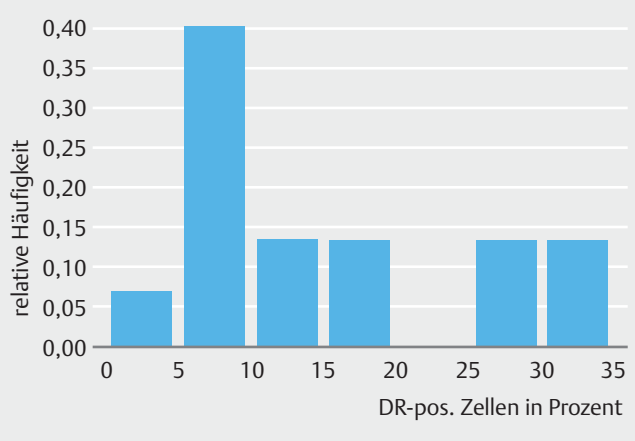
Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 3** Lymphozytenpopulation in der BAL, Spalte 1 Zelltyp [Anzahl der durchgeführten bzw. durchführbaren Bestimmungen], Mediandarstellung bei den verschiedenen Tumorentitäten, Gesamt-Median; letzte Spalte 95 %-Konfidenzintervall; SCLC = small cell lung cancer; Adeno-CA = Adenokarzinom, Squamous cell-CA = Plattenepithelkarzinom; KI = Konfidenzintervall.

Zelltyp [n]	Normbereich [%] (nach [4])	SCLC [%]	Adeno-CA [%]	Squamouscell-CA [%]	Unklare Histologie [%]	Gesamt [%]	Gesamt 95 %-KI [%]
T-Zellen (CD3) [31]	63 – 83	76,3	88,5	89,0	88,37	88,19	79,8 – 94,8
CD4 [32]	40 – 70	18,89	40,91	42,6	50,95	40,91	22,6 – 58,4
CD8 [31]	20 – 40	35,7	33,93	32,2	33,95	33,39	25,6 – 38,1
CD4 / CD8 [32]	1,1 – 3,5	0,31	1,02	2,11	1,5	1,45	0,9 – 2,4
NK-Zellen (CD 57) [10]	2 – 14	11,1	11,95	17,9		12,91	6,7 – 17,9
Il2-Rezeptor + (CD25) [6]	**< 6**	**10,02**	**8,63**	**3,19**		**7,32**	**3,2 – 25,0**
DR [15]	**< 5**	**22,95**	**9,62**	**12,39**		**11,92**	**8,8 – 25,2**
CD3DR [15]		20,83	6,57	9,5		8,15	5,1 – 10,8
CD19 [5]		4,71	3,79	2,03		2,16	



▶ **Abb. 1** Histogramm mit Verteilung der relativen Häufigkeiten bezogen auf den Anteil (in Prozent) der CD25-pos. Lymphozyten in der BAL bei Patienten mit Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms.



▶ **Abb. 2** Histogramm mit Verteilung der relativen Häufigkeiten der DR positiven Lymphozyten (in Prozent) in der BAL bei Patienten mit Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms.

ben und die Median-95 %-Konfidenzintervalle errechnet wurden.

Bei Betrachtung der Ergebnisse zeigte sich, dass in der Differenzialzytologie sowohl bei Auswertung der einzelnen Tumorentitäten und damit auch in der Gesamtdarstellung im Wesentlichen keine Abweichungen von den Referenzwerten auffielen. Bei Betrachtung des 95 %-Konfidenzintervalls für den Eosinophilenanteil konnte eine Ausdehnung über den Normbereich beobachtet werden (95 %-Konfidenzintervall für den Median 0 – 7 % bei Normbereich bis 0,5 %).

Die Auswertung der Lymphozytensubpopulationen zeigte bei Bestimmung der CD4-CD8-Zellen im Median sowie im Konfidenzintervall eine leichte Verschiebung zu erniedrigten CD4-Werten, jedoch auch dies noch im Normalwertbereich.

Eine leichte Auffälligkeit zeigte sich bei Betrachtung der DR-Oberflächenantigene und der CD25-Zellen. Hier konnten für Median und 95 %-Konfidenzintervalle von der Norm abweichende erhöhte Messwerte festgestellt werden. ▶ **Abb. 1** und ▶ **Abb. 2** stellen die Verteilung der absoluten Häufigkeiten dieser Oberflächenantigene dar. ▶ **Tab. 1** und ▶ **Tab. 2** zeigen die Mediane und Konfidenzintervalle der Differenzialzytologie und der Lymphozytenpopulationsbestimmung.

Trotz niedriger Fallzahl wurden auch Patienten in der Nachsorge und mit Rezidiv eines Lungenkarzinoms getrennt in die Auswertung einbezogen. ▶ **Tab. 4** zeigt die Differenzialzytologie bei Patienten mit Rezidiv eines Lungenkarzinoms. Die Fallzahlen der Bronchiallavagebefunde mit Bestimmung der Lymphozytenpopulation waren kleiner fünf und werden daher hier nicht aufgeführt.

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

▶ **Tab. 4** Differenzialzytologie in der Nachsorge bei Patienten mit Rezidiv eines Lungenkarzinoms; n = 5.

Zelltyp	Normbereich [%]	Gesamt [%]
Makrophagen	> 80	93
Lymphozyten	bis 15	5,0
Neutrophile	bis 3	2,0
Eosinophile	bis 0,5	2

Diskussion

In der Arbeit wurden die Differenzialzytologien und insbesondere die Lymphozytenpopulationen in der Bronchiallavage von Patienten mit Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms retrospektiv ausgewertet, um Hypothesen für weitere prospektive Analysen generieren zu können.

Hinsichtlich der Sensitivität zum Nachweis maligner Zellen decken sich unsere Ergebnisse mit anderen aktuellen Analysen. Mlika et al. zeigten eine Sensitivität der BAL-Zytologie von 56 % [4]. Bezel et al. zeigten in einer aktuellen retrospektiven Analyse eine Sensitivität der BAL-Zytologie für maligne Zellen von 29 % (deckungsgleich mit unseren Ergebnissen). Lediglich in einem Prozent wurde ein sonst nicht diagnostiziertes Lungenkarzinom durch die BAL erkannt [5]. Eine Ausnahme mit höherer Sensitivität der Zytologie stellen möglicherweise die bronchialen Adenokarzinome vom mukoviszinösen Typ dar [2].

In der Differenzialzytologie unserer Auswertung konnte letztlich eine statistisch auffällige Erhöhung der DR-positiven und der CD25-positiven Lymphozytenpopulationen festgestellt werden.

Der Oberflächenmarker DR wird bei Lymphozytenaktivierung vermehrt ausgebildet [6].

CD 25 ist Oberflächenmarker der regulatorischen T-Zellen, die ebenfalls als Aktivierungsmarker gelten [7].

Eine vermehrte Zellaktivierung scheint uns in Anbetracht der komplexen immunologischen Prozesse bei Lungenkarzinomen nicht überraschend. Belloq et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit bronchoalveolärem Karzinom (nach neuer Klassifikation Adenokarzinom vom mukoviszinösen Typ) eine von Tumorzellen verursachte lokale Interleukin 8-Erhöhung zu einer Neutrophilie und einem schlechteren Outcome führte [8]. In neueren Untersuchungen konnten Eruslanov et al. bei Lungenkarzinompatienten nachweisen, dass für diese Interleukin 8-Erhöhung mit konsekutiver Neutrophilie sogenannte Tumor-associated neutrophils („TAN's") verantwortlich sind, die zudem zu einer T-Zellantwort führen [9].

Die in unserer Auswertung gefundene diskrete T-Zellaktivierung könnte dadurch erklärt sein. Die Differenzialzytologie wies allerdings weder eine vermehrte Lymphozytose noch eine Erhöhung von Makrophagen oder Neutrophilen nach, wie dies möglicherweise als immunologische Antwort auf den Tumor oder durch tumoraktivierte immunkompetente Zellen zu erwarten wäre.

Natürlich kann die Frage nach einer typischen Differenzialzytologie in der Bronchiallavage bei Lungenkarzinompatienten mit unserer retrospektiven Analyse nicht abschließend beantwortet werden. Sie liefert uns jedoch Hinweise darauf, dass die Entzündungsaktivierung im Bronchialsystem interessanterweise geringer ausfällt, als dies vermutet werden könnte.

Der generelle Stellenwert der Bronchiallavage bei Lungenkarzinompatienten bleibt unklar.

Arbeiten, die sich mit Tumormarkerprofilen bei Lungenkarzinompatienten beschäftigt haben, fielen in der Sensitivität der Diagnostik eher unbefriedigend aus. Zhang et al. konnten in einer aktuellen Arbeit zwar nachweisen, dass die Sensitivität und Sensibilität von Tumormarkern bei Diagnostik peripherer Lungenherde durch Bronchiallavage deutlich höher als bei Bestimmung der Serumspiegel der entsprechenden Marker liegt. Für den klinischen Alltag sind die erhobenen Sensitivitätswerte von maximal 84 % (erreicht über eine Bestimmung von HSP 90 α in der BAL) jedoch nicht ausreichend [10].

Eine interessante Perspektive bietet die Erfassung von microRNA-Mustern. Für einige pulmonale Erkrankungen wie zystische Fibrose, Bronchialasthma oder idiopathische pulmonale Fibrose konnten bereits typische Muster identifiziert werden [11].

Es gibt Hinweise darauf, dass Lungenkrebspatienten auffallende microRNA-Muster in Sputum und BAL aufweisen, sodass deren Bestimmung möglicherweise in der Tumornachsorge eine Bedeutung bekommen könnte [12]. Dafür sind jedoch weitere prospektive Studien, insbesondere in der Tumornachsorge, sinnvoll.

Unbestritten bleibt der Stellenwert der BAL als diagnostisches Hilfsmittel bei der Differenzialdiagnostik entzündlicher, auch medikamenteninduzierter Lungenerkrankungen. Gupta et al. untersuchten an einem Kollektiv von 29 Patienten die BAL bei Verdacht auf eine durch Antikörpertherapie induzierte Lungenerkrankung. Die Differenzialzytologie zeigte in erster Linie eine vermehrte Lymphozytenexpression [13]. Die alveoläre Lymphozytose ist allerdings letztlich unspezifisch. Interessant wäre daher, ob spezifische RNA-Muster auch bei einer Chemotherapie-assoziierten lymphozytären Alveolitis, wie sie beispielsweise durch Checkpoint-Inhibitoren ausgelöst werden kann, nachgewiesen und so für die Früherkennung dieser unerwünschten Wirkung herangezogen werden können.

Die Komplikationsrate der bronchoalveolären Lavage ist niedrig. Dennoch muss insbesondere bei kritischer respiratorischer Situation eine weitere Verschlechterung nach bronchialer Spülung immer mit in die Risikoabwägung einbezogen werden [14]. Als Alternative, insbesondere für zukünftige prospektive Studien, bietet sich die Gewinnung und Auswertung von provoziertem Sputum an.

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

SCHLUSSFOLGERUNG

Die BAL mit Untersuchung der Differenzialzytologie und Bestimmung der Lymphozytenpopulationen hat bei vielen insbesondere entzündlichen Lungenerkrankungen einen hohen diagnostischen Stellenwert und leistet wichtige differenzialdiagnostische Hilfestellung.

Die durch den Tumor ausgelöste immunologische Reaktion scheint sich in der einfachen Differenzialzytologie auch unter Einbeziehung der Lymphozytenpopulationen nicht abzubilden.

In der Erstdiagnose und Nachsorge von Lungenkarzinomen könnte der Nachweis von microRNA-Mustern eine interessante diagnostische Option bieten. Profitieren könnten möglicherweise Patienten mit Platten- und Adenokarzinom, die eine immunonkologische Therapie erhalten. Die Früherkennung der Entwicklung einer lymphozytären Alveolitis als Komplikation einer solchen Therapie könnte prognostische Bedeutung für dieses Patientenklientel bekommen.

Interessenkonflikt

A. Grünewaldt: Unterstützung/Förderung bei Veranstaltungen von Roche, GSK, Novartis, Boehringer Ingelheim, Teva, Lefi, AstraZeneca und Pfizer.

C. Hügel: Unterstützung/Förderung bei Veranstaltungen von Gilead und Novartis.

E. Herrmann und T. O. F. Wagner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Drent M, Mansour K, Linssen C. Bronchoalveolar Lavage in Sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2007; 28: 486 – 495

[2] Poletti V, Poletti G, Murer B et al. Bronchoalveolar lavage in malignancy. Semin Respir Crit Care Med 2007; 28: 534 – 545

[3] Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors, A meta-analysis. Ther Adv Respir Dis 2016; 10: 183 – 193

[4] Mlika M, Ayadi-Kaddour A, Chebbi C et al. The efficacy of bronchial washings in diagnosis of lung carcinoma. Pathologica 2012; 104: 175 – 176

[5] Bezel P, Tischler V, Robinson C et al. Diagnostic Value of Bronchoalveolar Lavage for Diagnosis of Suspected Peripheral Lung Cancer. Clinical Lung Cancer 2016; 17: e151 – e156

[6] Tøndell A, Rø AD, Åsberg A et al. Activated CD8+ T Cells and NKT Cells in BAL Fluid Improve Diagnostic Accuracy in Sarcoidosis. Lung 2014; 192: 133 – 140

[7] Ancochea J, González A, Sánchez MJ et al. Expression of lymphocyte activation surface antigens in bronchoalveolar lavage and peripheral blood cells from young healthy subjects. Chest 1993; 104: 32 – 37

[8] Bellocq A, Antoine M, Flahault A et al. Neutrophil Alveolitis in Bronchioloalveolar Carcinoma, Induction by Tumor-Derived Interleukin-8 and Relation to Clinical Outcome. Am J Pathol 1998: 152

[9] Eruslanov EB, Bhojnagarwala PS, Quatromoni JG et al. Tumor-associated neutrophils stimulate T cell responses in early-stage human lung cancer. J Clin Invest 2014; 124: 5466 – 5480

[10] Zhang S, Zhao Y, Zhang M et al. The diagnostic value of tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid for the peripheral pulmonary carcinoma. Clin Respir J 2015: DOI 10.1111/crj.12362

[11] Maltby S, Plank M, Tay HL et al. Targeting MicroRNA Function in Respiratory Diseases: Mini-Review. Front Physiol 2016; 7: 21

[12] Rehbein G, Schmidt B, Fleischhacker M. Extracellular microRNAs in bronchoalveolar lavage samples from patients with lung diseases as predictors for lung cancer. Clinica Chimica Acta 2015; 450: 78 – 82

[13] Gupta S, Smith P, Twigg IiiHL et al. Bronchoalveolar lavage cellular patterns in monoclonal antibody-induced lung disease. Respiration 2014; 88: 185 – 189

[14] Schnabel RM, van der Velden K, Osinski A et al. Clinical course and complications following diagnostic bronchoalveolar lavage in critically ill mechanically ventilated patients. BMC Pulm Med 2015; 15: 621

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