

«One airway, one disease»

Von Dr. med. Alexander Möller

Infekte der Atemwege sind im Kindesalter sehr häufig – die meisten sind viraler Genese und betreffen zu etwa 95 Prozent die oberen Atemwege. Allerdings lässt sich eine Ausweitung des Infekts auf die unteren Atemwege nicht immer vermeiden. Die enge anatomische Beziehung, die zwischen den oberen (Nase, Sinus) und den unteren Atemwegen besteht, hat in den letzten 20 Jahren vor allem im Bereich des allergischen Asthmas ein grosses Interesse erlangt. 20 bis 50 Prozent der Patienten mit allergischer Rhinitis leiden gleichzeitig an Asthma (1), und bis zu 80 Prozent der Asthmatiker zeigen chronische nasale Symptome (2). Dieser Zusammenhang, für den der Begriff «united airways» kreiert wurde, ist aufgrund der pathophysiologischen und histologischen Ähnlichkeiten der oberen und unteren Atemwege gut nachvollziehbar.

Das anatomische Kontinuum

Auch wenn die Stimmbänder eine anatomische Enge bilden, die scheinbar die oberen von den unteren Atemwegen trennt, muss von einem anatomischen Kontinuum ausgegangen werden, das nicht nur für die bakteriellen und viralen Erreger, sondern auch für Zytokine und Chemokine gilt.

Die mukoziliäre Clearance spielt in der Abwehr gegen Pathogene im Bereich des oberen und unteren Atemwegtrakts eine sehr wichtige Rolle. Nase, Sinus, Trachea und Bronchien sind mit einem Flimmerepithel sowie schleimbildenden Zellen ausgekleidet, die Fremdpartikel jeder Art in Richtung Nasopharynx drainieren, von wo sie entweder expetoriert oder verschluckt werden. Die Region des Nasopharynx ist also ein wichtiger Kreuzungspunkt für alle möglichen Erreger. Tröpfchen, die zum Beispiel beim Husten aerosolisiert werden, können auch wieder eingeatmet werden. Die poste-

riore Rhinorrhö mit kontinuierlichem Herunterträufeln von sino-nasalem Sekret führt gerade im Schlaf – wo die liegende Position den Abfluss des sino-nasalen Sekrets in Richtung Pharynx, aber auch der Larynxregion fördert – bekanntlich nicht nur zur Aktivierung von Hustenrezeptoren in diesen Regionen, sondern auch zur Besiedelung der unteren Atemwege durch Erreger aus den oberen Atemwegen.

In einer bereits 1990 publizierten Studie untersuchten Montgomery et al. 158 Vorschulkinder, bei denen sie über 18 Monate hinweg regelmässig Nasenabstriche durchführten. Sie konnten zeigen, dass Kinder während eines Infekts der unteren Atemwege gehäuft Streptococcus pneumoniae im Nasenabstrich aufwiesen. Zudem war in den zwei Wochen, die einem unteren Atemwegsinfekt vorausgingen, regelmässig eine Besiedelung der oberen Atemwege mit Haemophilus influenzae nachzuweisen. (3)

Erkenntnisse aus der zystischen Fibrose

Die meisten Erkenntnisse über die enge Verknüpfung der oberen und unteren Atemwege kommen aus dem Bereich der zystischen Fibrose. Bei dieser Erkrankung ist die Atemwegclearance, also die physiologische Reinigung der beiden Organsysteme, durch den hohen Anteil von DNA aus untergegangenen Neutrophilen sowie ein durch den relativen Wassermangel bedingt hochvisköses Sekret stark beeinträchtigt. Dennoch fokussiert die Therapie bis anhin vor allem auf der Behandlung der unteren Atemwege. Mainz und Kollegen konnten vor Kurzem nachweisen, dass 86 Prozent der untersuchten Patienten den identischen Klon eines Staphylococcus-aureus-Stamms in den oberen (mittels nasaler Lavage nachgewiesen) und unteren Atemwegen (mittels Sputum untersucht) tragen und in über 95 Prozent der Fälle auch denselben Stamm eines Pseudomonas aeruginosa. Der Nachweis eines dieser Erreger in den unteren Atemwegen ist mit einer 15- bis 88-fachen Wahrscheinlichkeit assoziiert, den Erreger auch in den oberen Atemwegen nachzuweisen. Man muss also – im Sinne einer Kreuzinfektion – von einem kontinuierlichen Austausch dieser chronischen Atemwegsbesiedler ausgehen (4, 5). So scheint die sino-nasale Besiedelung eine der wichtigsten Quellen für die chronische bronchopulmonale Infektion mit opportunistischen Bakterien zu sein (6). Erreger wie Staphylococcus aureus werden gerade bei Kindern gehäuft zuerst in den Sinus gefunden, wobei davon ausgegangen werden muss, dass sie mit der Zeit in die unteren Atemwege wandern. Da bei den Patienten keine Bakteriämie gefunden wird, kann dies nur über den gemeinsamen Atemweg erfolgen (5).

«One airway, one disease» gilt nicht nur für Asthma und zystische Fibrose

Erwachsene Patienten mit «idiopathischer» Bronchiektasie (also nicht CF und

nicht PCD) zeigen in 77 Prozent eine chronische Rhinosinusitis und in 26 Prozent der Fälle Nasenpolypen, wobei der Schweregrad der Bronchiektasie mit dem Vorhandensein von chronischen sino-nasalen Problemen korreliert (7). Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zeigen überproportional häufig chronische Nasenprobleme, die ihre Lebensqualität beeinträchtigen (8). Zudem korrelieren bei diesen Patienten die Konzentrationen von Interleukin 8, dem wichtigsten Chemokin für die Anlockung neutrophiler Granulozyten, im Bereich der oberen und unteren Atemwege. Die Kolonisation der unteren Atemwege mit einem respiratorischen Pathogen ist gleichzeitig mit einem entsprechend erhöhten Bakterienload im sino-nasalen Bereich sowie mit dem Vorhandensein einer posterioren Rhinorrhö assoziiert (9). Liebermann et al. untersuchten die Symptomatik und Erregersituation bei erwachsenen Patienten mit akutem Infekt der oberen respektive der unteren Atemwege. Sie fanden, dass viele Patienten über sehr ähnliche Symptome klagten und dass es zwischen den beiden Gruppen – ausser für Pneumokokken – keine Unterschiede zwischen den viralen oder bakteriellen Erregern gab. Sie schlussfolgern deshalb, dass die Unterscheidung zwischen Infekten der oberen und der unteren Atemwege eher problematisch ist und dies zudem häufig keinen Einfluss auf den Therapieentscheid hatte (10).

In einer longitudinalen Studie untersuchten Johnston et al. Kinder zwischen 9 und 11 Jahren. Dabei zeigte sich, dass Wheezingepisodes sowie Reduktionen des regelmässig gemessenen Peak-Flows in 80 Prozent der Fälle durch einen viralen Infekt ausgelöst wurden. Bei 70 Prozent der Episoden war das verantwortliche Virus in den oberen *und* unteren Atemwegen gleichzeitig nachweisbar. Nur in 6 Prozent der Fälle war der Erreger isoliert in den unteren Atemwegen beziehungsweise in 24 Prozent nur in den oberen Atemwegen nachweisbar (11).

Auch wenn die allgemeine Datenlage für Kinder deutlich weniger umfangreich ist als für Erwachsene, kann davon ausgegangen werden, dass die pathophysiologischen Mechanismen dieselben sind. Gerade die anatomischen Unterschiede

zwischen Kindern und Erwachsenen, mit deutlich kürzerer Wegstrecke zwischen Larynx und Nasopharynx, erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines regen Austauschs des Erregerspektrums bei inflammatorischen und infektiösen Vorgängen in beiden Atemwegen.

Fazit

Die Evidenz, dass das «single airway»- oder «united airway»-Modell ein wichtiges Konzept bei chronisch respiratorischen Erkrankungen ist, nimmt inzwischen deutlich zu. Es ist bereits ein akzeptiertes Modell im Bereich des allergischen Asthmas und der Rhinitis; mindestens ebenso wichtig scheint es aber auch für die gemeinsame Ätiologie und Pathophysiologie chronischer sino-nasaler und respiratorischer Erkrankungen zu sein. Insbesondere beim Management von chronischem Husten im Kindesalter, das in der Regel recht frustant ist, spielt eine profunde Abklärung auch der oberen Atemwege eine herausragende Rolle. Sehr häufig ist eine chronifizierte sino-nasale Problematik (Infekt, Obstruktion, Allergie) für den persistierenden Husten verantwortlich. Dementsprechend lässt sich die Problematik durch eine zeitgleiche Behandlung beider Atemwegssysteme oft erfolgreicher angehen. Die Trennung von oberen und unteren Atemwegsinfekten ist sicher sinnvoll bei der Beurteilung des akuten Infektgeschehens; immerhin sind 95 Prozent der akuten Atemwegsinfekte auf die oberen Atemwege beschränkt. Aber es besteht ein fortwährender Austausch von Inflammation und Infektion zwischen den beiden Atemwegssystemen, ganz im Sinn der «Atemwegs-Union».

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Alexander Möller
Leiter Pneumologie
Universitäts-Kinderkliniken Zürich
Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich
E-Mail: alexander.moeller@kispi.uzh.ch

Literatur:

1. Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC et al. Allergic rhinitis in Rochester; Minnesota residents with asthma: frequency and impact on healthcare utilization. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 54–59.
2. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bron-

chial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 188–195.

3. Montgomery JM, Lehmann D, Smith T, Michael A, Joseph B, Lupiwa T, Coakley C, Spooner V, Best B, Riley ID. Bacterial colonization of the upper respiratory tract and its association with acute lower respiratory tract infections in Highland children of Papua New Guinea. *Rev Infect Dis* 1990 Nov–Dec; 12 Suppl 8: S1006–16.

4. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S, Schneider G, Wiedemann B, Wiehlmann L, Cramer N, Pfister W, Kahl BC, Beck JF, Tümmeler B. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax* 2009 Jun; 64 (6): 535–540.

5. Brianne Barnett R, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in Cystic Fibrosis patients: Comparison of sinus and lower airway cultures. *Int J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2008; 72: 1365–1369.

6. Gysin C, Althman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol* 2000 Dec; 30 (6): 481–489.

7. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Bartra J, Bernal-Sprekelsen M, Valero A, Picado C, Mollot J. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy* 2009 May; 64 (5): 790–797.

8. Hurst JR, Wilkinson TMA, Donaldson GC, et al. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2004; 98: 767–770.

9. Donaldson GC, Wedzicha JA, Hurst JR, Wilkinson TMA, Perera WR. Relationships Among Bacteria, Upper Airway, Lower Airway, and Systemic Inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127: 1219–1226.

10. Lieberman D, Lieberman D, Korsonsky I, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Friedman MG, Dvoskin B, Leinonen M, Ohana B, Boldur I. A comparative study of the etiology of adult upper and lower respiratory tract infections in the community. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002 Jan; 42 (1): 21–28.

11. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DAJ, Holgate ST. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225–1228.