Die prognostische Bedeutung des Tidalvolumens unter Spontanatmung bei der Idiopathischen pulmonalen Fibrose

Biomechanische Kopplung von Atmung und pulmonaler Fibrosierung

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Knittel, Christine
aus Gießen

Gießen, 2019

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Gießen & Marburg, Standort Gießen
Leiter: Prof. Dr. med. W. Seeger
Klinische Forschungsgruppe Lungenfibrose
Leiter: Prof. Dr. med. A. Günther
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Günther

2. Gutachter: Prof. Dr. Gerhild Euler

Tag der Disputation: 11.03.2020

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Epidemiologie 6
1.2 Klassifikation 7
1.3 Ätiologie der IPF 8
1.4 Klinik 9
1.5 Verlauf 10
1.6 Diagnostik 10
1.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung 10
1.6.2 Lungenfunktionsdiagnostik 11
1.6.3 Röntgen/CT 15
1.6.4 Echokardiographie 16
1.6.5 Sechs-Minuten-Gehtest 17
1.6.6 Bronchoskopie/Bronchoalveoläre Lavage (BAL) 17
1.6.7 Lungenbiopsie/Histologie 18
1.6.8 Biomarker 20
1.6.9 Klinische Diagnosekriterien der IPF 20
1.7 Differentialdiagnosen 21
1.8 Komorbiditäten 22
1.9 Therapie 23
1.10 Fazit 25
2 Zielsetzung 26
3 Methoden 27
3.1 Allgemeines Studiendesign 27
3.2 Spezielles Studiendesign 28
3.3 Patientenkollektiv 32
3.4 Einschlusskriterien 33
3.5 Ausschlusskriterien 33
3.6 Angaben zur Statistik 33
3.6.1 Deskriptive Statistik 34
3.6.2 Vergleich der Kohorten 35

3.6.3 Korrelations-und Regressionsanalysen der Lungenfunktionsparameter 35
3.6.4 Betrachtung von VT/FVC und Grad der Dyspnoe 35
3.6.5 Kaplan-Meier-Überlebenskurven 36
3.6.6 ROC-Kurve 36
3.6.7 Follow Up 36
4 Ergebnisse 37
4.1 Deskriptive Statistik 37
4.1.1 Biometrische Daten 37
4.1.2 Lungenfunktion 38
4.1.3 Rauchverhalten 39
4.1.4 Lebensqualität 40
4.1.5 Dyspnoe 41
4.2 Korrelations-und Regressionsanalysen der Lungenfunktionsparameter 42
4.3 Betrachtung von VT/FVC und Grad der Dyspnoe 47
4.4 Kaplan-Meier-Überlebenskurven 48
4.4.1 Überleben in Abhängigkeit der FVC 49
4.4.2 Überleben in Abhängigkeit des Tidalvolumens 49
4.4.3 Überleben in Abhängigkeit der DLco 51
4.4.4 Überleben in Abhängigkeit des Rauchverhaltens 51
4.5 ROC-Analyse 52
4.6 Follow-UP 54
4.6.1 Auswertung für FVC 54
4.6.2 Auswertung für VT 55
5 Diskussion 56
5.1 Zielsetzung 56
5.2 Zusammenhang zwischen Tidalvolumen und Krankheitsverlauf 56
5.3 Mögliche Limitationen der Dissertation 57
5.4 Mechanischer Stress und mögliche Auswirkung auf die Fibrose 59
5.5 Integrin als pro-fibrotische Membranproteine 60
5.6 Rolle von chronischer Inflammation auf die IPF 60
5.7 Rolle der Pneumozyten Typ 2 für die Fibroseentstehung 61
5.8 Auswirkungen des Tidalvolumens auf den Verlauf eines ARDS 64
5.9 Konsequenzen für die Praxis 64
6 Zusammenfassung 66
7 Abkürzungsverzeichnis 68
8 Abbildungsverzeichnis 71

9 Tabellenverzeichnis 72
10 Literaturverzeichnis 73
11 Anhang 82
11.1 Basis Patienten Fragebogen 82
11.2 SF-36 Fragebogen 100
11.3 European Quality of Life Dimension Visual Analogue Scale 104
11.4 Mahler Index 105
11.5 Health Economics - BASELINE 108
11.6 Patientenaufklärung und Einwilligung 111
11.7 Zustimmung Ethikkommission 121
12 Publikationsverzeichnis 125
13 Ehrenwörtliche Erklärung 126
14 Danksagung 127

1 Einleitung

Das Bild der fibrosierenden Lungenerkrankungen umfasst eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder, denen allen ein Umbau des Lungengerüsts und ein dadurch gestörter Gasaustausch zugrunde liegt. Zusammenfassend lassen sich diese Krankheitsbilder der Gruppe der „diffuse parenchymal lung diseases“ (DPLD) zuordnen.

In der Subgruppe der Idiopathisch interstitiellen Pneumonien (IIP) stellt die Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) den häufigsten Vertreter dar, für den bislang noch keine klare Entstehungsursache festgestellt werden konnte (siehe dazu Abbildung 5) (Günther et al. 2012).

Bisweilen wird angenommen, dass es durch auftretende Entzündungsreaktionen und Schädigungen der Deckzellen zur überschießenden Bildung von Bindegewebe und folglich zur Narbenbildung im Lungengewebe kommt (Belperio et al. 2002) (Loeh et al 2016). Des Weiteren kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen gesundem Lungengewebe mit funktionierenden Alveolen, bis hin zu einer krankhaften Steifigkeit der Lunge, bei der die Diffusionsstrecke erhöht ist und somit das Lungengewebe nicht oder nur noch schwer in der Lage ist, die Funktion des Gasaustauschs zu erfüllen (Giménez et al. 2017) (Behr et al. 2015).

Durch Veränderung der Biomechanik, z.B. Abnahme der Dehnfähigkeit (Compliance) der Lunge, müssen betroffene Patienten für die Atmung mehr Kraft aufwenden, sodass das Lungengewebe zunehmend einer starken Dehnung ausgesetzt wird (Froese et al. 2016). Anhand folgender Patientenberichte erhärtet sich dieser Verdacht:

So stellte sich ein 68-jähriger Patient im Januar 2014 erstmalig mit dem Verdacht eines Lungenkarzinoms in der Klinik Waldhof Elgershausen vor. Nach ausführlicher Anamnese und Diagnostik bestätigte sich der Verdacht und es konnte die Diagnose eines Adenokarzinoms des rechten Oberlappens gestellt werden. Dieses wurde unmittelbar nach Diagnosestellung mittels Oberlappenresektion und partieller Pleurektomie therapiert. Auch zeigten die HR-CT-Bilder, dass der Patient schon zu diesem Zeitpunkt retikulo-noduläre Veränderungen vor allem im rechtsseitigen Unterlappen, am ehesten vereinbar mit einer kryptogen organisierenden Pneumonie, hatte (siehe Abbildung 1). Daraufhin erfolgte zunächst ein Therapieversuch mittels Cortison.

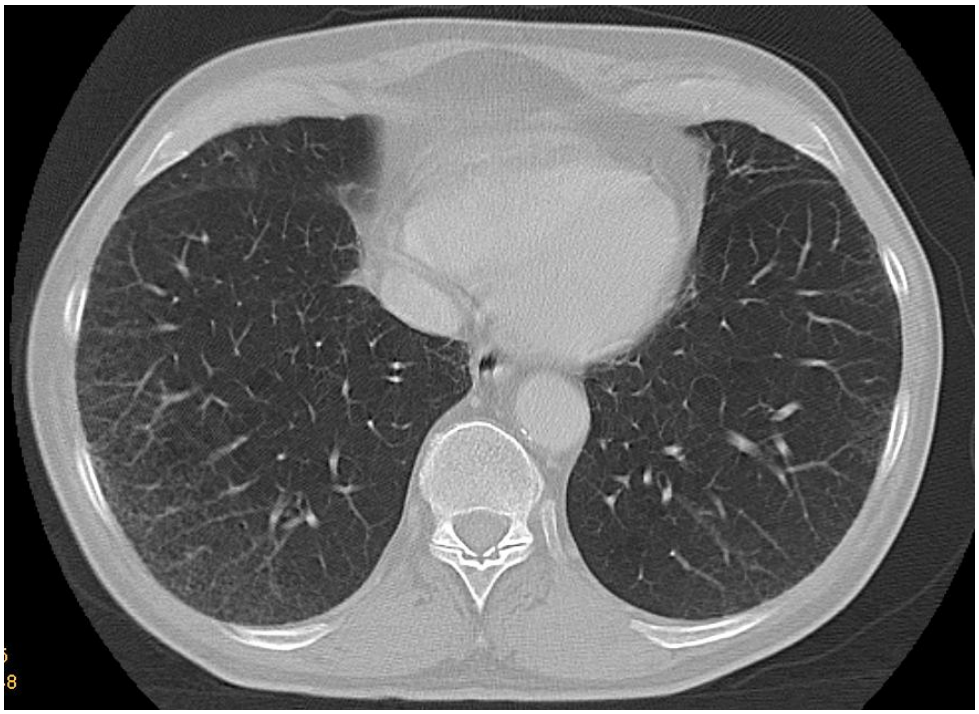


Abbildung 1: HR-CT eines 68-jährigen Patienten, welcher sich aufgrund von Belastungsdyspnoe vorstellte. Im rechten Unterlappen ist eine beginnende Fibrosierung zu erkennen, welche zu diesem Zeitpunkt am ehesten mit einer kryptogen organisierenden Pneumonie vereinbar gewesen war.

HR-CT = High Resolution Computertomographie (Quelle: Agaplesion Klinik Waldhof Elgershausen)

Ein halbes Jahr später zeigte sich bei weiterhin eingeschränkter Belastbarkeit des Patienten in einer erneuten HR-CT-Untersuchung, dass die vorwiegend im rechten Unterlappen vorhandene Fibrosierung deutlich progredient und nunmehr mit einem UIP-Muster, wie es typischerweise bei Patienten mit einer IPF vorkommt, vereinbar war (siehe Abbildung 2). Pathophysiologisch lässt sich dieses Phänomen durch eine veränderte Biomechanik der Atmung und einer daraus resultierenden erhöhten Zugkraft auf das noch vorhandene Lungengewebe nach Lungenteilresektion erklären. In diesem Fall war der rechte Unterlappen nach der Oberlappenresektion verstärkten Zugkräften während des Atemzyklus ausgesetzt. Diese veränderten biomechanischen Prozesse können im Zusammenhang mit der raschen Progression der fibrosierenden Lungenerkrankung stehen.

Nach weitergehender Diagnostik wurde bei diesem Patienten die Diagnose einer IPF gestellt, welche im weiteren Verlauf mit Pirfenidon, einem antifibrotischen Medikament, therapiert wurde. Der Patient zeigte hierauf ein gutes Therapieansprechen.

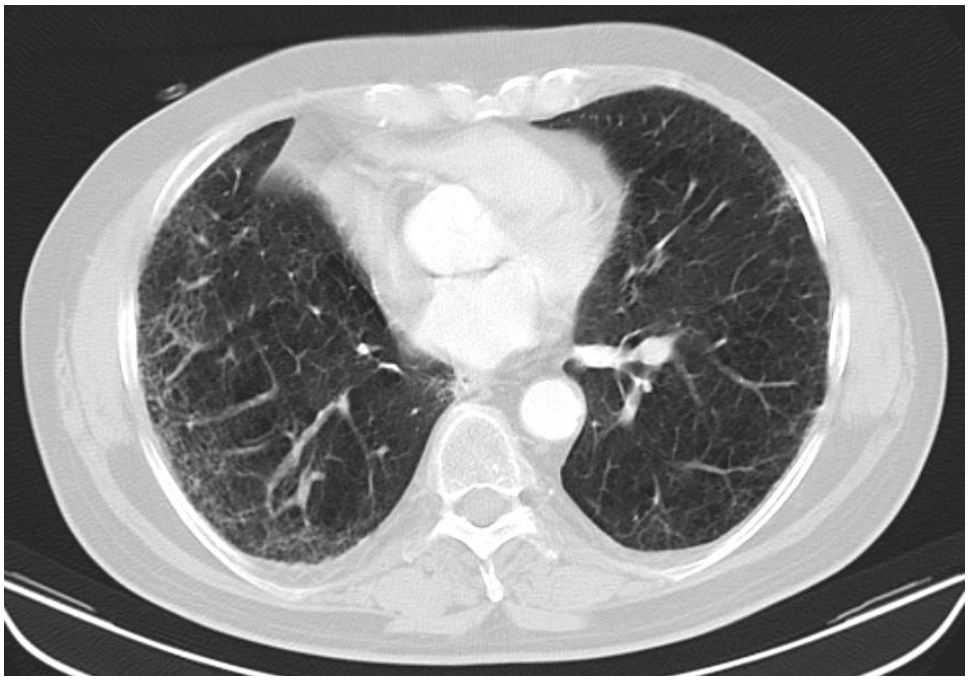


Abbildung 2: Kontroll-CT ein Jahr nach Symptombeginn. Es zeigten sich im rechten Unterlappen progrediente Fibrosierungen, welche nunmehr gut vereinbar mit einem UIP-Muster sind.

CT= Computertomographie, UIP= Usual Interstitial Pneumonia. (Quelle: Agaplesion Klinik Waldhof Elgershausen)

In diesem Zusammenhang scheint auch der Fall eines 64-jährigen Patienten, welcher sich erstmalig 2015 mit zunehmender Belastungsdyspnoe vorstellte, interessant zu sein. Dieser erhielt Jahrzehnte zuvor im Zuge einer Tuberkulose-Therapie eine Ölplombe auf der linken Lungenseite, wodurch die Lunge „gefangen“ war und nicht weiter am Gasaustausch teilnehmen konnte. Eine 2015 durchgeführte transbronchiale Biopsie und HR-CT-Untersuchung konnten neu aufgetretene Veränderungen der Lungenarchitektur vor allem in der rechten Lunge aufzeigen (siehe Abbildung 3).

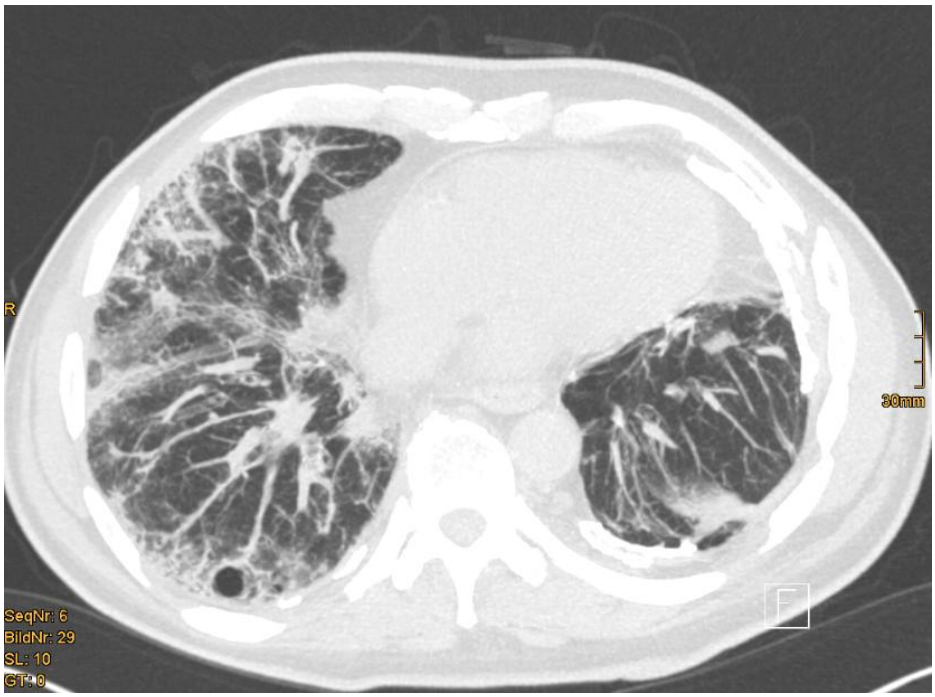


Abbildung 3: HR-CT-Untersuchung eines 64-jährigen Patienten im Jahr 2015. Es zeigten sich neu aufgetretene Fibrosierungen in der rechten Lunge.

HR-CT= High Resolution Computertomographie. (Quelle: Agaplesion Klinik Waldhof Elgershausen)

Eine zwei Jahre später eingeleitete Diagnostik mittels HR-CT und transbronchialer Biopsie ergab ein UIP-Muster und erhärtete den Verdacht auf eine IPF rechts beim Zustand nach Pleuritis exsudativa tuberculosa links, sodass bei dem Patienten im Verlauf eine Therapie mit Nintedanib initiiert wurde (siehe Abbildung 4).

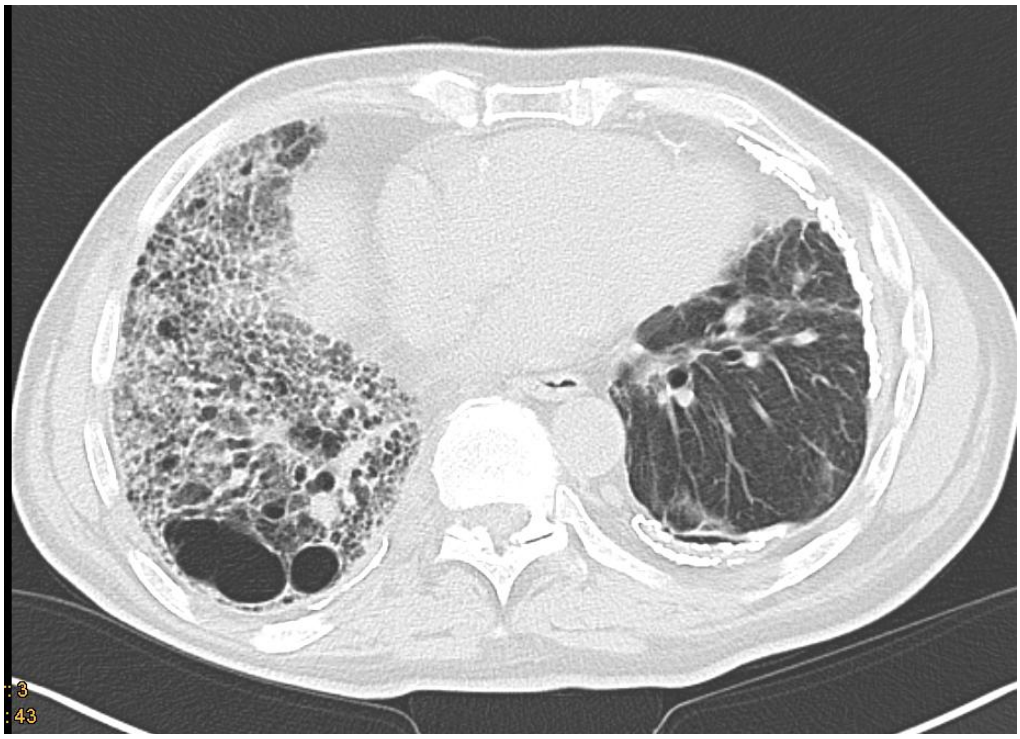


Abbildung 4: Kontroll-CT im Jahr 2018. Es zeigten sich progrediente Fibrosierungen in der rechten Lunge, welche am besten mit einem UIP-Muster bei IPF vereinbar waren.

CT = Computertomographie, UIP = Usual Interstitial Pneumonia, IPF = Idiopathische Pulmonale Fibrose. (Quelle: Agaplesion Klinik Waldhof Elgershausen)

Auch hier scheint die rechte Lunge durch die atemzyklisch vermehrt einwirkenden Scherkräfte einem gewissen Biotrauma ausgesetzt gewesen zu sein, da die linke Lunge bei Zustand nach Anlage einer Ölplombe nicht mehr effektiv an den Atemexkursionen teilnehmen konnte.

1.1 Epidemiologie

Bei der IPF handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. Daher ist es nicht leicht, präzise Aussagen über Inzidenz und Prävalenz zu machen. Neueste Studien gehen von einer Prävalenz zwischen 3-9/100.000 Einwohnern aus (Hutchinson et al. 2015).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 40 und 70 Jahren, wobei knapp 66% der Patienten erste Symptome ab dem 60. Lebensjahr beschreiben (ATS, ERS 2000) (Behr et al. 2015).

Die mediane Überlebenszeit von IPF-Patienten liegt bei 2,5-3,5 Jahren ab Diagnosestellung, wobei auch schon von deutlich längeren Überlebenszeiten berichtet wurde (Ley et al. 2011) (Gribbin et al. 2006) (ATS, ERS 2002).

Andere wissenschaftliche Arbeiten zeigen ein etwas anderes Bild. Demnach liegt die mittlere Überlebenszeit mit „best supportive care“ bei 6 Jahren. Patienten, die mit einem der neuen Antifibrotika therapiert wurden, zeigen mittlerweile eine Überlebenszeit von 8 Jahren und darüber hinaus (Fisher et al. 2017).

Als Faktoren, die die Entstehung und Progression einer IPF begünstigen gelten: eine positive Familienanamnese, ein höheres Lebensalter, ein zu hoher oder zu geringer Body Mass Index (BMI) und Patienten mit anderen pulmonalen Vorerkrankungen, wie zum Beispiel pulmonal arterieller Hypertonie und Bronchialkarzinom. Des Weiteren wird auch einem langjährigen Nikotinabusus, gemessen in „pack years“ (py), eine zentrale Rolle für die Entstehung einer IPF zugesprochen (Collard et al. 2003) (Alakhras et al. 2007) (Nadrous et al. 2005) (García-Sancho et al. 2011) (Behr et al. 2013) (Loeh et al 2016). Definitionsgemäß berechnen sich die „pack years“ aus der Anzahl der pro Tag gerauchten Zigarettenpackungen mal der Anzahl der Jahre, in denen geraucht wurde.

Insgesamt scheinen Männer signifikant häufiger an einer IPF zu erkranken als Frauen (Gribbin et al. 2006) (Behr et al. 2013) (Lynch et al. 2018).

1.2 Klassifikation

Die IPF ist eine Untergruppe der sogenannten DPLD oder „Interstitiellen Lungenerkrankungen“ (ILD). Die DPLD-Gruppe umfasst über 200 verschiedene Erkrankungen, die allesamt das Bindegewebe der Lunge schädigen. Weiterhin kann man einige Erkrankungen einer Subgruppe den „Idiopathisch interstitiellen Pneumonien“ (IIP) zuordnen. Hierzu gehört auch die IPF, welche in der Gruppe der IIP’s am häufigsten vertreten ist.

Seit 2013 werden die IIPs in drei Untergruppen unterteilt. Folgende Subgruppen wurden dafür definiert: häufig auftretende IIPs, seltene IIPs und nicht klassifizierbare IIPs (siehe Abbildung 5) (Travis et al. 2013).

Die Gruppe der häufigen IIPs lässt sich folgendermaßen klassifizieren:

- chronisch fibrosierende idiopathisch interstitielle Pneumonien → Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)
- rauchbedingte idiopathisch interstitielle Pneumonien → Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD), Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)
- akut/subakute idiopathische interstitielle Pneumonien → Kryptogen organisierende Pneumonie (COP), Akut interstitielle Pneumonie (AIP)

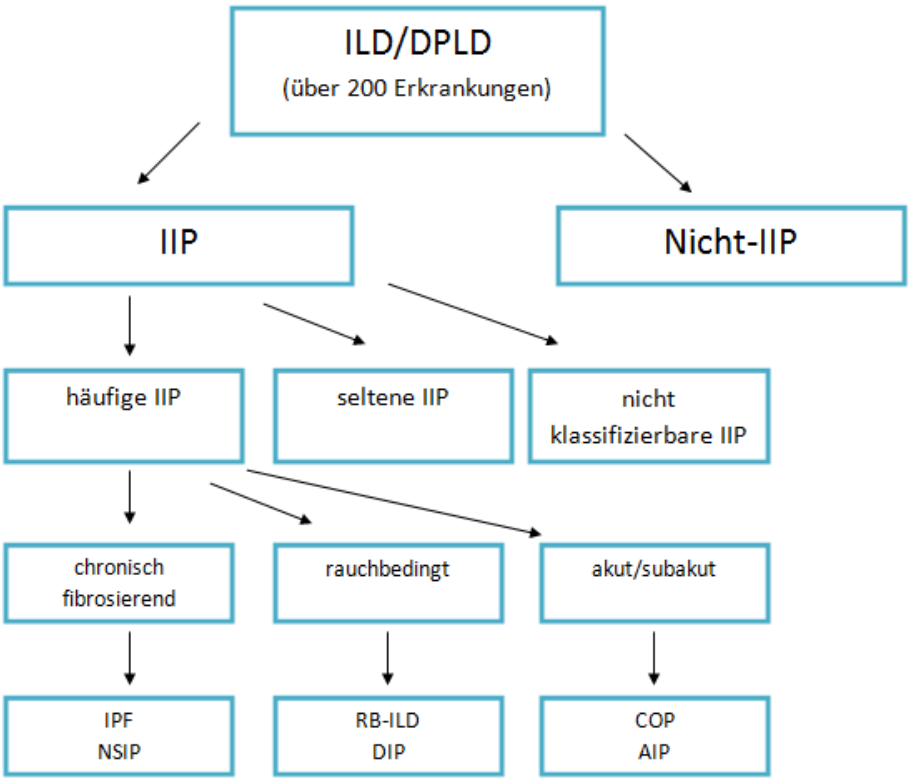


Abbildung 5: Übersicht über die DPLD Klassifizierung

IPF= Idiopathic pulmonary fibrosis, AIP= Acute interstitial pneumonia, DIP= Desquamative interstitial pneumonia, RB-ILD= Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease, NSIP = Non specific interstitial pneumonia, COP= Cryptogenic organizing pneumonia

1.3 Ätiologie der IPF

Bei der IPF handelt es sich um eine Erkrankung unklarer Genese, was auch aus dem Begriff „Idiopathisch“ hervorgeht. Jüngste Forschungsergebnisse lassen aber einen Zusammenhang zwischen einer Schädigung lungenspezifischer Zellen, den so genannten Pneumozyten Typ 2, und der Entstehung einer Lungenfibrose erkennen. So konnte gezeigt werden, dass IPF-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen weniger Pneumozyten Typ 2, dafür aber einen Überschuss an anderen Zellen besitzen, die wiederum in der Lage sind fibrotisches Gewebe zu bilden (Okunishi et al. 2011).

Nichtsdestotrotz geht man heutzutage von einer multifaktoriellen Genese aus, bei der Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle spielen. So wurden in einer Studie Zigarettenrauch, Silikatexposition und Viehhaltung als signifikante Assoziationen beschrieben (Ley et al. 2011) (Meltzer et al. 2008) (Loeh et al 2016). Auch rückt immer

mehr die Luftverschmutzung durch Industrie- und Autoabgase in den Fokus der Fibroseforschung. So scheinen erhöhte NO_2 Werte in der Luft zu einer erhöhten Inzidenz von IPF in der Bevölkerung zu führen (Conti et al. 2018) (Johannson et al. 2018) .

Zudem geht man heute davon aus, dass ein gastroösophagealer Reflux zu der Entstehung einer IPF beitragen kann, da das Lungengewebe durch Aspiration von saurem Magensaft und der damit verbundenen Inflammation erheblichen Schaden davontragen kann (Allaix et al. 2017).

Außerdem wird davon ausgegangen, dass ein hoher BMI zur Krankheitsentstehung beitragen kann (Alakhras et al. 2007).

Zuletzt wurden auch die biomechanischen Prozesse hinter der IPF näher erforscht. So scheinen starke Zugkräfte, wie sie vor allem in den basalen Lungenabschnitten vorkommen, einen Beitrag zur Fibrosierung des Lungengewebes zu leisten. Weiterhin konnten diverse profibrotische Zytokine, wie z.B. TGF-β1, welche durch Überdehnung der Lunge ausgeschüttet werden, für die Fibrosierung in den subpleuralen Lungenabschnitten verantwortlich gemacht werden (Froese et al. 2016). Dies würde auch erklären, wie eine invasive maschinelle Beatmung bei IPF-Patienten durch zu hohe Beatmungsdrücke und damit Überdehnung der Lunge (Biotrauma) zu einer Exazerbation der Erkrankung führt (Brower et al. 2000). Weitere Theorien und Ansätze zu den möglichen biomechanischen Prozessen bei der Fibroseentstehung werden in dem Diskussionsteil dieser Dissertation näher ausgeführt.

1.4 Klinik

Patienten mit IPF berichten über einen schleichenden Verlauf der Erkrankung. Als erste Symptome fallen den Patienten eine subjektive Atemnot unter körperlicher Belastung auf, sowie ein chronischer Fatigue (Guenther et al. 2018) (Ley et al. 2011). Im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln viele Patienten einen Reizhusten, den sie als belastend beschreiben und welcher sich aus Sicht des medizinischen Personals als schwer therapierbar darstellt. Des Weiteren findet man bei den meisten Patienten Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger, sowie bei der Auskultation ein basales inspiratorisches Knisterrasseln beidseits (Günther et al. 2003) (Behr 2013).

1.5 Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung gestaltet sich sehr variabel. So wird einerseits von stabilen langsamen und andererseits auch von rasch progredienten Verläufen mit häufigen Exazerbationen in Form von Pneumonien und rechtskardialen Dekompensationen berichtet (Drakopanagiotakis et al. 2018) (Behr et al. 2013). Um den Verlauf der Erkrankung zu objektivieren wird seit Längerem die FVC als Verlaufsparameter benutzt (Latsi et al. 2003) (Behr et al. 2015).

Dabei konnte gezeigt werden, dass ein Verlust der FVC als prognostisch ungünstig zu werten ist und mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Ley et al. 2011). So konnte in einer Arbeit belegt werden, dass ein Verlust von 5-10% des Ausgangswerts der FVC innerhalb von 24 Wochen zu einem zweifach erhöhten Mortalitätsrisiko führt (du Bois et al. 2011).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung, mit progredienter Abnahme der Compliance, wird das Lungengewebe durch die Fibrose zunehmend „steifer“, wodurch es wohl zu einer persistierenden Ausschüttung von profibrotischen Zytokinen zu kommen scheint. Diese geänderte Biomechanik im Lungengewebe könnte unter anderem ein maßgeblicher Grund für die rasche Progression einer IPF sein (Bellaye et al. 2018).

1.6 Diagnostik

1.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die meisten Patienten berichten bei Erstvorstellung von einer sich langsam entwickelnden Luftnot. Im Verlauf kann es zudem zur Entwicklung eines trockenen Reizhustens ohne Auswurf kommen (Behr et al. 2013). Die Patienten fühlen sich dadurch in ihrer Lebensqualität eingeschränkt und können Dinge des alltäglichen Lebens wie z.B. Körperpflege, Haushaltsführung und Einkäufe nicht mehr selbstständig erledigen (Nishiyama et al. 2018).

In der körperlichen Untersuchung lassen sich zu diesem Zeitpunkt in den meisten Fällen schon Auffälligkeiten feststellen. So findet sich häufig in der Lungenauskultation bei Inspiration ein basales Knisterrasseln, die sogenannte Sklerosiphonie (Oldham et al. 2014) (Purokivi et al. 2017). Ist die Erkrankung schon weiter fortgeschritten, haben die Patienten oftmals Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger als Zeichen eines

chronischen Sauerstoffmangels (Behr et al. 2013). Dieses Patientenkollektiv zeigt zudem schon oftmals unter nur minimaler Belastung eine Zyanose (Papiris et al. 2010).

1.6.2 Lungenfunktionsdiagnostik

Die Lungenfunktionsdiagnostik ist aus verschiedenen Teiluntersuchungen zusammengesetzt. Durch die hohe Aussagekraft und die leichte Durchführung, hat sich die Lungenfunktionsdiagnostik in vielen Bereichen der Medizin bereits etabliert.

Es ergeben sich folgende Indikationen (Criée et al 2015):

- Beurteilen und Einschätzen von Symptomen wie chronischer Husten, Stridor, Dyspnoe, Husten unter Einsatz der Atemhilfsmuskulatur und Brustschmerz
- Beurteilung einer bronchodilatativen Therapie
- Beurteilung der Auswirkungen von Staub oder chemischen Stoffen auf die Lunge
- Objektive Betrachtung einer respiratorischen Beeinträchtigung
- Überwachung des Krankheitsverlaufs und Therapiekontrolle
- präoperative Diagnostik zur Beurteilung der Operabilität

Durch die Lungenfunktionsdiagnostik können sowohl obstruktive Erkrankungen wie z.B. Asthma und COPD, als auch restriktive Erkrankungen wie in diesem Fall der IPF erkannt und überwacht werden (Pape 2014). Zu den diagnostischen Verfahren zählen die Spirometrie, inkl. vor und nach der Gabe eines Bronchodilatators, die Bodyplethysmographie zur Bestimmung der Lungenvolumina und die Diffusionskapazität als die wichtigsten Teiluntersuchungen.

Bei der Spirometrie handelt es sich um ein geschlossenes System, bei der eine „Glocke“ durch Ein- bzw. Ausatmen bewegt wird. Diese Bewegungen können dann aufgezeichnet werden und spiegeln den Atemzyklus des Patienten wider (Haber 2013). Ähnliche Angaben können auch mittels Pneumotachographie ermittelt werden, bei der der Patient durch ein starres Rohr, welches im Inneren eine Membran enthält und mit Lamellen bestückt ist, atmet. Wird nun durch das Rohr geatmet, entsteht an den Lamellen ein Strömungswiderstand, der einen Druckabfall zwischen den Messpunkten vor und nach den Lamellen nach sich zieht. Nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille verhält sich dieser Druckabfall proportional zum Volumenstrom, sodass sich daraus die

Atemstromstärke des Patienten und damit auch viele andere Vitalvolumina bestimmen lassen (Pape 2014).

Alle Parameter werden auf BTPS-Bedingungen („BTPS“ = Body Temperature Pressure Saturated) normiert und gelten somit für 37°C und 100% relative Feuchtigkeit (Haber 2013).

Somit können folgende Parameter mittels Spirometrie erfasst werden:

- FVC (Forcierte Vitalkapazität): Volumen, welches nach maximaler Inspiration forciert ausgeatmet werden kann
- FEV1 (Einsekundenkapazität): Volumen, welches binnen der ersten Sekunde maximal ausgeatmet werden kann
- FEV1/FVC: Verhältnis FEV1 zu FVC
- VC (Vitalkapazität): das Volumen, zwischen maximaler Inspiration und maximaler Exspiration
- VT (Tidalvolumen): Tidalvolumen oder auch Atemzugvolumen ist das Volumen, welches bei normaler Atmung eingeatmet wird
- IRV (Inspiratorisches Reservevolumen): Volumen, das nach Inspiration noch zusätzlich eingeatmet werden kann
- ERV (Exspiratorisches Reservevolumen): Volumen, das nach normaler Ausatmung noch zusätzlich ausgeatmet werden kann

Durch den geringen Aufwand von nur ca. 10 Minuten und die geringen Risiken hat sich die Spirometrie im klinischen Alltag etabliert.

Als weitere Teiluntersuchung hat sich die Bronchospasmolyse durchgesetzt, bei der gemessen werden kann, inwieweit eine bronchiale Obstruktion der Lunge reversibel ist. Dabei wird zunächst eine Baseline-Spirometrie durchgeführt. Danach atmet der Patient eine definierte Dosis eines Bronchodilatators ein und die Spirometrie wird wiederholt. Somit kann ermittelt werden, inwiefern die Obstruktion der Bronchien durch Salbutamol rückgängig gemacht werden kann (Bösch 2013).

Da aber nur der Grad der Obstruktion festgestellt werden kann, es sich aber bei der IPF um eine restriktive Erkrankung handelt, spielt die Bronchospasmolyse bei der Diagnostik der IPF eine eher untergeordnete Rolle.

Mit der Bodyplethysmographie können weitere Messgrößen erfasst werden, die bei einer normalen Spirometrie nicht gemessen werden. Bei den Messungen mittels

Bodyplethysmographie sitzen die Patienten in einer luftdichten Kabine. Atmet der Patient ein- bzw. aus, so ändert sich auch der Druck innerhalb der Kabine. Diese Druckänderungen kann man sich zu Nutze machen, um beispielsweise das maximal fassbare Lungenvolumen (totale Lungenkapazität = TLC) oder auch nicht mobilisierbare Atemvolumina, wie das Residualvolumen (RV) zu bestimmen (Pape 2014) (Haber 2013).

Folgende Lungenvolumina können somit ermittelt werden:

- FRC (Funktionelle Residualkapazität): das Volumen, welches nach normaler Exspiration in der Lunge verbleibt. Je nach Methode wird es auch als Intrathorakales Gasvolumen (IGV) bezeichnet.
- RV (Residualvolumen): das Volumen, welches selbst nach maximaler Exspiration in der Lunge verbleibt
- TLC (Totale Lungenkapazität): Volumen, welches sich nach maximaler Inspiration in der Lunge befindet

Diese Parameter können aus Abbildung 6 entnommen werden, wo sie anhand einer Beispiellungenfunktion näher beschrieben werden.

Abbildung 6: Volumen-Zeit-Diagramm der Lungenvolumina

IRV= Inspiratorisches Reservevolumen, VT= Tidalvolumen, ERV = Exspiratorisches Reservevolumen, RV = Reservevolumen, VC = Vitalkapazität, FRC = Funktionelle Residualkapazität, TLC = Totale Lungenkapazität

Die Lungenfunktion von DPLD bzw. IPF-Patienten ist gekennzeichnet durch eine restriktive Ventilationsstörung mit Abfall der totalen Lungenkapazität (TLC), Vitalkapazität (VC) und forcierter Vitalkapazität (FVC), bei oft normwertigem bis leicht erhöhtem Verhältnis von FEV1 zu FVC (Qiu et al. 2017) . Weiterhin auffallend ist ein hoher alveolar-arterieller Sauerstoffgradient unter Belastung, wobei meistens auch schon in Ruhe ein erniedrigter Sauerstoffpartialdruck (PaO2) festgestellt werden kann (Martinez et al. 2006) (Erbes et al. 1997) (Geng et al. 2016).

Eine Gasaustauschstörung kann mittels CO-Diffusion bereits früh ermittelt werden (Günther et al. 2003) (Plantier et al. 2018).

Bei der CO-Diffusion, auch Diffusionskapazität genannt, kann ermittelt werden, inwieweit das Lungenparenchym in der Lage ist, einen regulären Gasaustausch, also die Sauerstoffaufnahme und die Kohlendioxidabgabe, zu gewährleisten. Der Patient atmet dabei ein Gasgemisch ein, welches eine geringe und nicht schädliche Konzentration an Kohlenmonoxid (CO) enthält. Der Patient wird aufgefordert das Gasgemisch für ca. 10 Sekunden in der Lunge eingeatmet zu lassen, bevor er es in eine geeichte Messapparatur abatmen darf. Das Gerät ermittelt dann die CO-Differenz, welche Rückschlüsse auf den erfolgten Gasaustausch erlaubt und damit auf die Diffusionskapazität der Lunge schließen lässt (Haber 2013).

Außerdem erlaubt die Diffusionskapazität auch Rückschlüsse auf die Art der Restriktion. Handelt es sich um eine pulmonale Ursache, so ist die Diffusionskapazität (DLco) oftmals erniedrigt. Wenn es sich jedoch um eine extrapulmonale Ursache handelt, wie z.B. einer Skoliose, so ist die DLco oftmals normal (Criée et al. 2015) (Martinez et al. 2006)**.**

Somit zeigt sich bei Patienten mit IPF in den meisten Fällen eine verminderte Diffusionskapazität, da es sich bekanntermaßen bei der IPF um eine restriktive Ventilationsstörung pulmonaler Ursache handelt (Plantier et al. 2018). Dabei spricht man von einer leichten Diffusionsstörung bei Werten unter 80% des Solls (siehe Abbildung 7).

		DLCO (% des Solls)
	Keine	> 80
I	Leicht	61-79
II	Mittel	40-60
III	Schwer	< 40

Abbildung 7: Einteilung zur Beurteilung einer Diffusionsstörung

DLco = Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (in Anlehnung an (Matthys and Seeger 2008))

1.6.3 Röntgen/CT

Initial kann eine Röntgen-Thorax-Aufnahme veranlasst werden. Diese zeigt in der Mehrzahl der Fälle eine retikuläre Vermehrung der Bindegewebssepten in den basalen Lungenabschnitten, welche sich im Verlauf in die apikalen Abschnitte ausbreiten kann (Günther et al. 2003). Dennoch kann das Röntgenbild bei manchen Patienten anfangs noch unauffällig sein. Somit sollte ein unauffälliges Bild die Diagnose IPF nicht ausschließen.

In jedem Fall sollte der Patient im Verlauf einer HR-CT-Untersuchung zugeführt werden. Dabei zeigt sich charakteristischerweise eine retikuläre Zeichnungsvermehrung mit Honigwabenmuster, welche oftmals mit Traktionsbronchiektasen vergesellschaftet ist. Liegen diese Pathologien vorwiegend basal und subpleural vor, so spricht man von einem typischen UIP-Muster (Lynch et al. 2018). Des Weiteren kann es zu einer sogenannten Milchglastrübung kommen, die aber im Gegensatz zum Honigwabenmuster etwas seltener vorkommt bzw. nur sehr milde ausgeprägt ist (siehe Abbildung 8) (Sverzellati 2013) (Devaraj 2014).

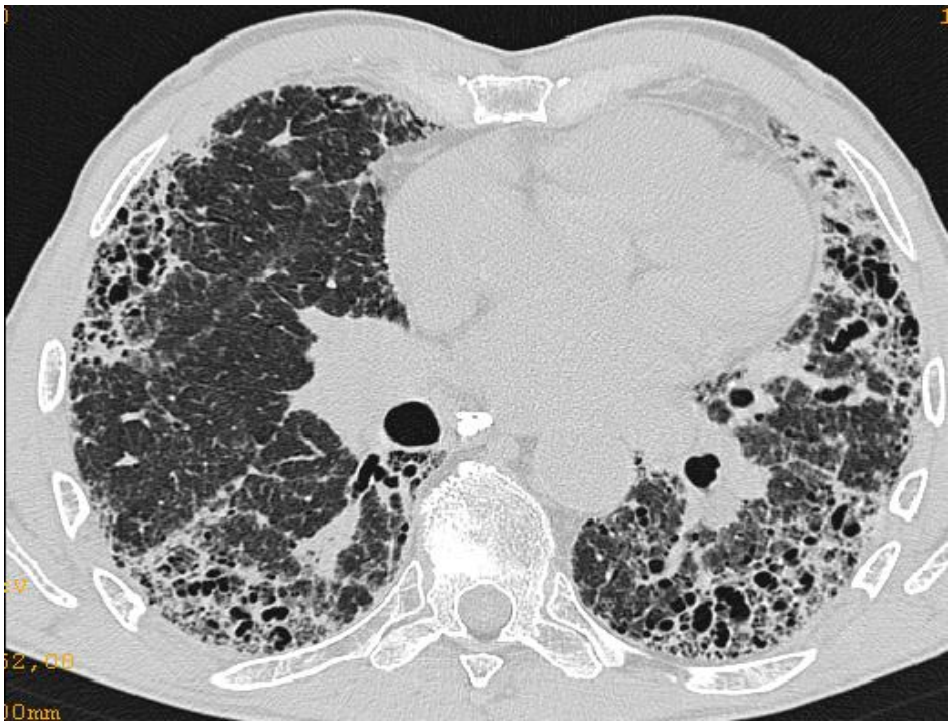


Abbildung 8: HR-CT Befund eines Patienten mit IPF; basal betontes Honigwabenmuster mit retikulärer Fibrosierung und Bronchiektasien.

HR-CT = High Resolution Computertomographie, IPF = Idiopathische Pulmonale Fibrose (Quelle: UKGM Gießen)

Zeigt das HR-CT bereits das typische Bild eines UIP-Musters, so kann im Verlauf von einer Lungenbiopsie abgesehen werden (Lynch et al. 2018).

1.6.4 Echokardiographie

Mit Erkrankungsbeginn zeigt sich in der Echokardiographie zunächst meist kein auffälliger Befund. Kommt es aber aufgrund der IPF zu einer sekundären pulmonalen Hypertonie, so kann es im Laufe der Zeit zu einer Rechtsherzbelastung kommen, die in einigen Fällen auch in einem Cor pulmonale enden kann (Günther et al. 2003) (ATS, ERS 2000). Bei einem sogenannten Cor pulmonale kommt es aufgrund einer langjährigen Druckbelastung des Lungenkreislaufs zur einer Hypertrophie, teilweise aber auch zu einer Dilatation des rechten Ventrikels mit daraus resultierender Funktionseinschränkung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts und möglicher Rechtsherzinsuffizienz (Baenkler et al. 2015). Der Verdacht auf eine Pulmonale Hypertonie kann mit der Echokardiographie erhärtet und mittels Rechtsherzkatheter bestätigt werden (Behr et al. 2015). Somit kann eine Echokardiographie nur indirekt die

Folgen einer IPF aufzeigen, jedoch sind auffällige Befunde in der Echokardiographie niemals beweisend für das Vorliegen einer IPF (Jacob et al. 2018).

1.6.5 Sechs-Minuten-Gehtest

Bei dem Sechs-Minuten-Gehtest lässt man den Patienten 6 Minuten ununterbrochen einen Gang entlanglaufen und erfasst dabei die zurückgelegte Strecke sowie die Sauerstoffsättigung unter Belastung. Dies dient unter anderem dazu, die Krankheitsschwere sowie das Ausmaß der Hypoxie bei Herz- oder Lungenerkrankungen zu erfassen. Außerdem eignet sich dieser Test gut, um den Verlauf der IPF zu dokumentieren. IPF-Patienten können typischerweise bei dem Sechs-Minuten-Gehtest eine signifikant geringere Strecke zurücklegen als gesunde Probanden, sodass der Test zur Erfassung des physischen Zustands und Prädiktor für die Mortalität bei IPF gut eingesetzt werden kann (ATS 2002) (du Bois et al. 2011) (Behr 2013) (Brown et al. 2018).

1.6.6 Bronchoskopie/Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Eine BAL kann in vielen Fällen einen großen Informationsgewinn bringen. Daher sollte bei einem Verdacht auf eine IPF die BAL durchgeführt werden, gerade um auch weitere mögliche Differentialdiagnosen ausschließen zu können (Behr et al. 2013).

Hier konnte in Studien festgestellt werden, dass die Anzahl von Lymphozyten bei Patienten ohne IPF höher war, als in der Gruppe der IPF-Patienten. Falls sich eine Lymphozytose zeigt, kommen differentialdiagnostisch eine NSIP, COP, exogen allergische Alveolitis (EAA) oder Sarkoidose in Frage. Eine IPF wird dann, gerade bei jüngerem Alter der Patienten, zunehmend unwahrscheinlicher (Günther et al. 2003) (Meyer et al. 2012).

Bei einigen IPF-Patienten konnte zudem auch eine Vermehrung der neutrophilen und auch in geringerem Maße der eosinophilen Granulozyten festgestellt werden (Ohshimo et al. 2009) (Meyer et al. 2012). Wichtig ist, dass eine BAL dabei immer nur den Verdacht auf eine IPF erhärtet, sie aber niemals komplett beweisen kann (Raghu et al. 2018).

1.6.7 Lungenbiopsie/Histologie

Um die Diagnose einer IPF zu sichern, kann die Durchführung einer Lungenbiopsie erwogen werden. Dafür hatte sich die sogenannte „VATS“ (video-assisted thoracoscopic surgery) etabliert, mit deren Hilfe man das Gewebe minimal-invasiv entnehmen kann.

Klinische Studien erhärten aber den Verdacht, dass die „VATS“ und auch die chirurgische Biopsie eine Exazerbation der bestehenden IPF auslösen können und somit ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für die Patienten besteht (Behr 2013) (Behr et al. 2013). Ein alternatives Verfahren, welches wohl weniger Risiken für die Patienten birgt, stellt die Kryobiopsie dar. Hierbei können bei einer Bronchoskopie mithilfe von Kälte kleine Stücke des Lungengewebes gewonnen und über den Tubus geborgen werden. Ein weiteres Verfahren, welches während einer Bronchoskopie durchgeführt werden kann, ist die sogenannte „Transbronchiale Biopsie“. Bei dieser Methode werden über eine kleine Zange direkt über die Bronchien kleine Gewebeproben entnommen. Zuletzt kann auch die BAL kleine Gewebeproben liefern.

Sollte eine Lungenbiopsie entnommen werden, so ist das histologische Bild bei der IPF gekennzeichnet durch ein sehr heterogenes mikroskopisches Bild. Insgesamt entspricht dieses Bild dem typischen UIP-Muster interstitieller Lungenerkrankungen (Behr et al. 2013), welches beispielhaft in den Abbildungen 9 und 10 wiederzuerkennen ist. Hierbei grenzt Gewebe mit gesunder Alveolarstruktur direkt an Fibrose mit geringer Entzündungsreaktion (Behr 2013) (Morris et al. 2014). Diese pathologischen Zonen innerhalb des Gewebes enthalten dabei oft alveoläre Makrophagen und neutrophile Granulozyten, sowie Fibroblasten (Cavazza et al. 2010). Zudem bestehen häufig auch mikroskopische Honigwaben (siehe Abbildung 10).

Laut den 2018 veröffentlichten Guidelines der American Thoracic Society müssen folgende fünf Kriterien vorliegen, um die Kriterien eines UIP-Musters in der Histologie zu erfüllen:

- Dichte Fibrose mit Zerstörung der Lungengewebsarchitektur (Narben, Honigwaben)
- Subpleural und/oder paraseptal gelegene Fibrose
- Lückenhafter Einbezug der Fibrose im Lungengewebe
- Fibroblasten Foci
- Das Fehlen von Eigenschaften, welche gegen ein UIP-Muster sprechen

Hyaline Membranen, Granulome, Zeichen der Pneumonie oder inflammatorische Zellinfiltrate hingegen sind nicht UIP-spezifisch und lassen somit nicht die Diagnose der IPF zu (Raghu et al. 2011).

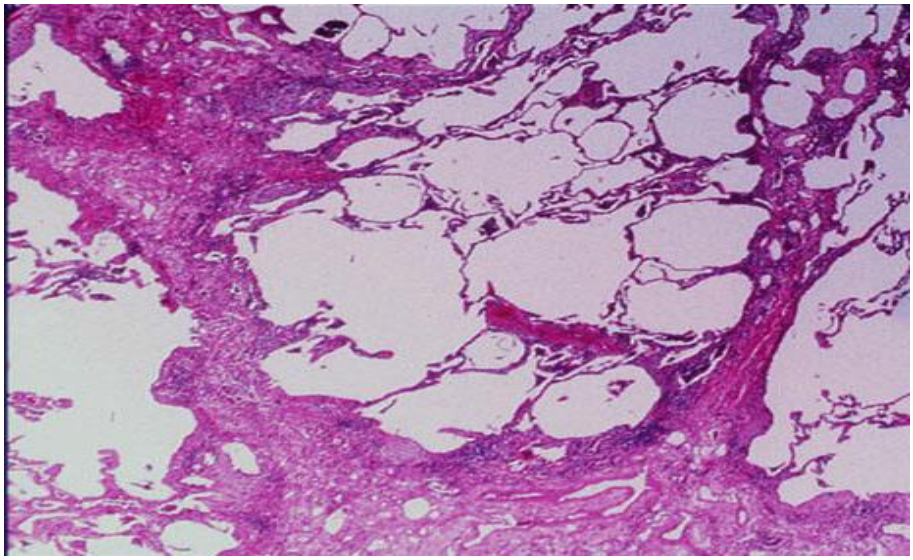


Abbildung 9: UIP-Muster bei IPF. Material gewonnen aus einer offenen Lungenbiopsie. Es zeigt sich ein fibrotischer Umbau des Lungengewebes.

UIP = Usual Interstital Pneumonia, IPF = Idiopathische Pulmonale Fibrose (Quelle: UKGM)

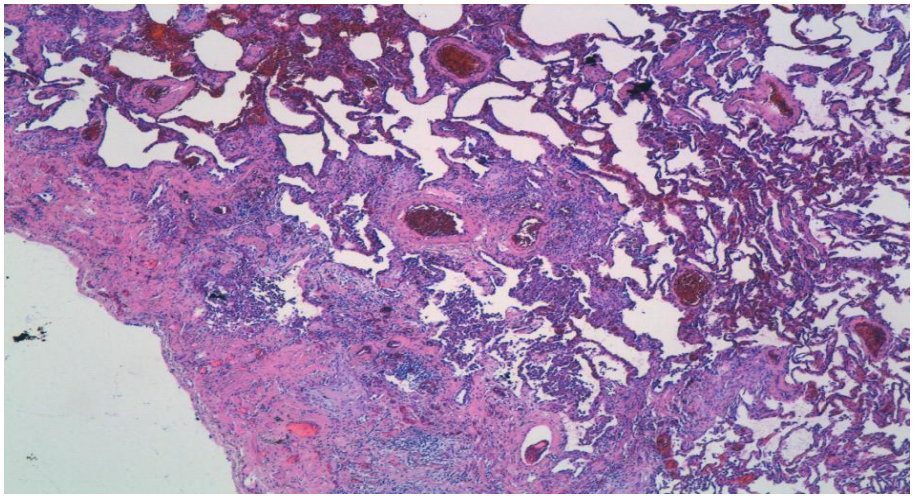


Abbildung 10: Honigwabenmuster mit erweiterten subpleuralen Alveolarräumen und milden inflammatorischen Infiltraten (Quelle: UKGM)

Die aktuellen Leitlinien von 2018 empfehlen bei einem klaren UIP-Muster im HR-CT keine Biopsie. Wenn hingegen kein eindeutiges UIP-Muster im HR-CT erkennbar ist, sollte eine Biopsie mittels BAL oder chirurgischer Lungenbiospie, wie z.B. der VATS, durchgeführt werden. Bei fehlender Evidenz für die Transbronchiale Biopsie und der

Kryobiopsie sollten diese Methoden nicht zur Gewinnung einer Biopsie durchgeführt werden (Raghu et al. 2018).

1.6.8 Biomarker

Neuerdings liegt ein Schwerpunkt der Forschung auf dem Erforschen von Biomarkern. Mithilfe verschiedener Biomarker im Serum soll so in Zukunft die Diagnose IPF gestellt werden können.

Noch empfiehlt die American Thoracic Society nicht den flächendeckenden Einsatz von Biomarkern in der Diagnostik der IPF. Dennoch konnte in Studien gezeigt werden, dass eine sich rasch verschlechternde Lungenfunktion oftmals mit einer hohen Serumaktivität von Proteinen einhergeht, die von epithelialen Zellen und Makrophagen stammen, wie zum Beispiel SP-A (Surfactantprotein A), SP-D (Surfactantprotein D), KL-6 (Krebs von den Lungen-6), CCL18 (chemokine ligand-18) und MMP-7 (matrix metalloproteinase-7) (Travis et al. 2013) (Raghu et al. 2011) (Sgalla et al. 2018) (Loeh et al 2016) (Raghu et al. 2018).

1.6.9 Klinische Diagnosekriterien der IPF

Um die Diagnose einer IPF stellen zu dürfen, müssen folgende wichtige Diagnoseschritte durchlaufen werden:

Zunächst werden andere interstitielle Lungenerkrankungen aus dem Formenkreis der DPLD, die beispielsweise medikamenteninduziert, umweltinduziert oder durch andere Krankheiten, wie z.B. Kollagenosen oder Vaskulitiden verursacht sein können, ausgeschlossen. Hierzu durchläuft der Patient die ohnehin notwendigen Diagnoseschritte wie z.B. Anamnese und körperliche Untersuchung, inklusive Auskultation der Lunge. Ein Standardlabor bestehend aus kleinem Blutbild, aber auch ein Antikörpersuchtest auf Autoimmunerkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen kann hier ergänzend durchgeführt werden (Behr 2013) (Raghu et al. 2018).

Um den Diagnosepfad zu vervollständigen muss ein HR-CT der Lunge angefertigt werden. Zeigen sich hier eine retikuläre Zeichnungsvermehrung, Verdickung der Basalmembran und sogenannte „Milchglastrübungen“, so spricht dies für ein UIP-

Muster und die Diagnose IPF kann gestellt werden (Behr et al. 2013) (Raghu et al. 2018).

Sollte das HR-CT kein typisches UIP-Muster zeigen, so wird die Durchführung einer Lungenbiopsie empfohlen. Somit kann bei gleichzeitigem Vorliegen eines möglichen UIP-Musters im HR-CT und einem histopathologisch gesicherten Befund eines mikroskopischen UIP-Musters die Diagnose IPF gestellt werden (Raghu et al. 2018).

Da die meisten Patienten bei Erstdiagnose über Dyspnoe klagen, kann eine Lungenfunktionsanalyse mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie sinnvoll sein. Bei einer IPF würde man hier eine restriktive Lungenfunktionsstörung erwarten. Diese kann durch eine erniedrigte Vitalkapazität oder aber auch durch eine erniedrigte DLco, also einem gestörten Gasaustausch, imponieren (Behr 2013). Für die Diagnosestellung der IPF ist eine Lungenfunktionsanalyse laut aktuellen Leitlinien aber nicht notwendig (Raghu et al. 2018).

1.7 Differentialdiagnosen

Als Differentialdiagnosen zur IPF kommen prinzipiell alle anderen Erkrankungen infrage, die den UIPs zuzuordnen sind.

Zudem können auch rheumatische Krankheitsbilder dem Bild einer IPF gleichen. Beispielsweise sollte abgeklärt werden, ob der Patient eventuell unter einer Rheumatoiden Arthritis oder einer Systemischen Sklerose leidet (Meltzer et al. 2008).

Weiterführende Untersuchungen sollten auch Aufschluss darüber geben, ob es sich um eine Asbestose, drogeninduzierte UIP oder Langerhanszell-Histiozytose handeln könnte (Behr et al. 2013).

In weniger als fünf Prozent der Fälle tritt die IPF als Familiäre Pulmonale Fibrose (f-IPF) auf (Hodgson et al. 2002) (Newton et al. 2018). Bei dieser Sonderform konnten Mutationen in Surfactant Proteinen (SFTPA2, SFTPC) sowie im Mucin 5B (MUC5B) nachgewiesen werden. Darüber hinaus scheinen Patienten mit einer f-IPF ein erhöhtes Risiko für Bronchialkarzinome zu haben (Wang et al. 2009) (Renzoni et al. 2014) (Lawson et al. 2011).

Als weitere Ursache für eine UIP konnte das Hermansky-Pudlak-Syndrom identifiziert werden. Dabei handelt es sich um eine autosomal rezessive Erbkrankheit, die mit einem Albinismus, einer Störung der Thrombozytenaggregation und einer

Lungenfibrose einhergeht. Typischerweise tritt die Lungenfibrose bei diesen Patienten schon in jüngeren Jahren auf, sodass eine IPF eher unwahrscheinlich erscheint (Allaix et al. 2017).

1.8 Komorbiditäten

Als eine mögliche Komorbidität lässt sich bei IPF-Patienten häufig Lungenkrebs diagnostizieren. Demnach scheinen Patienten mit einer IPF ein wesentlich höheres Risiko für die Entstehung eines Lungenkrebses zu haben als der Rest der Bevölkerung (Fulton et al. 2015). Insbesondere Patienten mit genetischer SP-A Mutation haben auch unabhängig vom Rauchen ein deutlich erhöhtes Lungenkrebsrisiko. Der vorhandene Epithelschaden bei IPF-Patienten könnte in diesem Zusammenhang die Krebsentstehung erklären. Nicht zuletzt die ausgeprägte Rauchervergangenheit vieler IPF-Patienten scheint diesen Epithelschaden noch zu vergrößern und dementsprechend das Krebsrisiko zu erhöhen (Vancheri et al. 2015).

Auch sinkt die Lebenserwartung von IPF-Patienten mit Lungenkrebs um 2 Jahre im Vergleich zu IPF-Patienten ohne Lungenkrebs (Tomassetti et al. 2015) (Raghu et al. 2015). Somit sollten bei IPF-Patienten Symptome wie Hämoptysen, Fieber sowie Gewichtsverlust Anlass für eine gründliche Tumordiagnostik sein.

Eine weitere mögliche Begleiterkrankung ist die Pulmonale Hypertonie (Raghu et al. 2015). Womöglich wird diese durch eine langandauernde Hypoxie begünstigt, die wiederum zu einer Vasokonstriktion und damit zur Rechtsherzbelastung führt (Fulton et al. 2015). Dabei sind die Daten zur Prävalenz nicht ganz eindeutig. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten, bei der die IPF schon weit fortgeschritten war und die auf ein Spenderorgan warteten, ca. 50% eine Pulmonale Hypertonie zeigten (Nadrous et al. 2005) (Olschewski et al. 2018). Somit sollte bei IPF-Patienten, die klinisch und in der Echokardiographie Anzeichen einer Pulmonalen Hypertonie zeigen, die Indikation für die Durchführung eines Rechtsherzkatheters großzügig gestellt werden (Cano-Jiménez, et al. 2018).

Patienten, die an einer IPF erkrankt sind, befinden sich in den meisten Fällen in einem schlechteren Allgemeinzustand. Dies führt zu einer geringeren Belastbarkeit mit daraus resultierender Immobilisation. Auch kann es so zu einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit von venösen Thromben und thromboembolischen Ereignissen, wie der Lungenembolie, kommen (Fulton et al. 2015). IPF-Patienten haben demnach ein um 34% höheres Risiko an einer Thrombose zu erkranken, als die

Allgemeinbevölkerung (Sprunger et al. 2012). Dennoch sollten nach aktuellen Leitlinien nicht alle IPF-Patienten automatisch mit einem Cumarinderivat behandelt werden (Behr et al. 2018).

Als weitere Komorbidität einer IPF wird das Obstruktive Schlafapnoe Syndrom (OSAS) angesehen (Fulton et al. 2015) (Bosi et al. 2017). Diese Patienten leiden unter abnormer Tagesmüdigkeit, was nicht zuletzt ihre Lebensqualität und Leistungsfähigkeit einschränkt. Besonders kritisch wird dabei auch das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie z.B. der Entwicklung einer Hypertonie und Myokardschäden gesehen (Xu et al. 2017). IPF-Patienten, bei denen ein Obstruktives Schlafapnoe Syndrom diagnostiziert wird, sollte die Therapie mittels CPAP-Beatmung nahegelegt werden (Mermigkis et al. 2015).

1.9 Therapie

Als Standardtherapie galten lange Zeit Corticosteroide als Mittel der ersten Wahl, da eine chronische Entzündung als Ursache vermutet wurde. Heute wird der Einsatz von Corticosteroiden durch die Vielzahl an Nebenwirkungen eher kritisch betrachtet. Verschiedene Studien belegen, dass der Einsatz von Corticosteroiden die Überlebenszeit und auch die Lebensqualität von IPF-Patienten nicht verbessern kann (Cottin et al. 2014) (Douglas et al. 2000).

Zudem erbrachte der Versuch, Corticosteroide mit Azathioprin und N-Acetylcystein zu kombinieren, kein besseres Outcome, sondern ganz im Gegenteil fanden sich hier höhere Sterberaten unter den Patienten, sodass heutzutage von einer derartigen Kombinationstherapie abgesehen werden muss (Ganesh et al. 2012). So wird diese Kombination in den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen (Behr et al. 2018)

Seit ein paar Jahren gibt es eine neue Medikamentengruppe auf dem Markt, die die Proliferation von Extrazellulärmatrix (ECM) unterdrücken soll. Da Fibroblasten, Myofibroblasten und Pneumozyten eine wichtige Rolle bei der Fibrosierung des Lungengewebes spielen, sollen diese durch die neuen Medikamente in der Produktion von ECM gehemmt werden (Korfei et al. 2018).

Zu den neuen Medikamenten zählt unter anderem Esbriet®, welches den Wirkstoff Pirfenidon enthält und erstmals im September 2011 in Deutschland zugelassen wurde. In Experimenten mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass Pirfenidon die Kollagenproduktion und somit auch die pulmonale Fibrosierung reduzieren konnte (Li

et al. 2011). So können sich unter Ansprechen auf eine Pirfenidon-Therapie die Lungenfunktionswerte deutlich stabilisieren. Insbesondere die Werte der FVC konnten mithilfe dieser Medikation konstant gehalten werden (Noble et al. 2011) (Taniguchi et al. 2010) (Günther et al. 2012). Dabei sollten aber die zahlreichen Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Fatigue, Diarrhoe, Dyspepsie, Gewichtsverlust und Photosensibilität nicht außer Acht gelassen werden (Noble et al. 2011) (Sgalla et al. 2018). Eine Therapie mit Pirfenidon sollte unter regelmäßiger Kontrolle der Leberwerte erfolgen. Zudem muss den Patienten zu einem langfristigen Lichtschutz mit Lichtschutzfaktor 50+ geraten werden. Das Rauchen sollte während der Therapie mit Pirfenidon komplett eingestellt werden (Cottin et al. 2014). Eine weitere Studie zum Nutzen von Pirfenidon konnte zudem zeigen, dass Pirfenidon das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken signifikant senken kann (Miura et al. 2018).

Ein weiteres Medikament in dieser Gruppe ist Ofev® (Wirkstoff: Nintedanib), ein Tyrosinkinaseinhibitor, welcher seit 2015 auf dem deutschen Markt erhältlich ist. Patienten, die mit Nintedanib therapiert wurden, haben bessere Werte für die FVC als Patienten in der Placebogruppe (Bonella et al. 2016). Somit konnte bewiesen werden, dass Nintedanib die Progression der IPF signifikant verlangsamt (Richeldi et al. 2014) (Varone et al. 2018). Zudem scheint es unter der Anwendung von Nintedanib zu weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu kommen, als unter einer Pirfenidon-Therapie.

Letztendlich kann zurzeit kein einziges Medikament die Erkrankung wirklich heilen. Eine gut gewählte Kombination aus verschiedenen Medikamenten kann aber die Progression der IPF und damit auch die Überlebenszeit verlängern.

Laut den aktuellsten Leitlinien gibt es eine starke Empfehlung für die Behandlung von IPF-Patienten mit Nintedanib und Pirfenidon (Behr et al. 2018).

Von einer Therapie mit Antikoagulantien, selektiven Endothelinrezeptorantagonisten und die Kombination aus Prednisolon, N-Acetylcystein und Azathioprin wird hingegen stark abgeraten (Raghu et al. 2015).

Als Ultima Ratio hat sich in den letzten Jahren die Lungentransplantation bewährt (du Bois et al. 2001) (Thabut et al. 2003). Diese wird bei Patienten in Erwägung gezogen, die jünger als 65 Jahre sind und nur wenige Komorbiditäten besitzen. Daher sollte ein Screening zur Lungentransplantation frühzeitig durchgeführt werden, um den Patienten das bestmögliche Outcome zu ermöglichen. (Orens et al. 2006) (Delanote et al. 2016).

Ein positiver Nutzen wird auch in Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken gesehen (Löh et al 2017). Das Robert-Koch-Institut empfiehlt allen Patienten, die an einer IPF oder einer anderen Lungenerkrankung erkrankt sind, sich gegen Influenza und Pneumokokken impfen zu lassen. Des Weiteren wird zu einer Sauerstofftherapie geraten, da diese die subjektiv wahrgenommene Dyspnoe lindern kann (Cottin et al. 2014). Ob eine eingeleitete Sauerstofftherapie jedoch die Überlebenszeit verlängern kann, bleibt weiterhin fraglich.

Zudem sollte bei der Therapie einer IPF die psychische Gesundheit des Patienten nicht vernachlässigt werden (Sgalla et al. 2018). Demnach liegt die Prävalenz von Depressionen und Angststörungen bei Patienten mit einer IPF bei ca. 11-50%. Die Depression als Komorbidität einer IPF bleibt bei vielen Patienten unerkannt und wird deswegen auch nur selten therapiert. Darunter leidet die Lebensqualität der Patienten sehr. Die Möglichkeit eines Screenings von IPF-Patienten auf psychiatrische Erkrankungen sollte in Erwägung gezogen werden (Akhtar 2013).

Als generell empfehlenswert gilt, wie bei allen anderen Lungenerkrankungen, ein strenger Verzicht auf Nikotin. Im Zuge eines gesunden Lebensstils sollten sich Patienten mit einer IPF zudem regelmäßig bewegen und sich gesund ernähren (Nishiyama et al. 2018).

1.10 Fazit

Bei der IPF handelt es sich um eine lebensbedrohlich voranschreitende Erkrankung, bei der es zum jetzigen Zeitpunkt noch kein Medikament gibt, welches eine komplette Heilung versprechen könnte. Durch gezielte Maßnahmen lässt sich die Progression der Erkrankung aber verlangsamen. Auch der Einsatz von neuen antifibrotischen Medikamenten, die die Fibrosierung des Lungengewebes stoppen sollen, kann einen Überlebensvorteil bieten. Nichtsdestotrotz wird es noch viele Jahre an intensiver Forschung dauern bis ein möglichst kurativer Therapieansatz etabliert werden kann. Umso wichtiger erscheint daher auch eine gute supportive Therapie, welche u.a. ein Screening auf Depressionen und die Gabe von Sauerstoff beinhalten sollte.

2 Zielsetzung

Wie in dem Einleitungsteil dieser Dissertation beschrieben, handelt es sich bei der IPF um eine schnell voranschreitende Erkrankung, für die es bis heute keine kausale Therapie gibt. Umso wichtiger erscheint die Erforschung neuer Therapiemöglichkeiten, welche die Krankheitsprogression verlangsamen könnten.

Insbesondere aktuelle Forschungsergebnisse, welche Zusammenhänge zwischen mechanischem Stress und der Entwicklung einer Lungenfibrose erkennen lassen, waren Anlass folgende Fragen in dieser Dissertation zu adressieren:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem spontanen Atemmuster bzw. der Höhe des Tidalvolumens, und der Krankheitsprogression einer IPF?
- Können daraus möglicherweise neue Therapieempfehlungen für die Patienten abgeleitet werden, wie z.B. Anleitung zu einem „lungenprotektiven“ Atmungsmuster?
- Korreliert das Tidalvolumen mit diversen anderen Lungenfunktionsparametern, hier vor allem der forcierten Vitalkapazität (FVC)?
- Ist das spontane Atemmuster bzw. das Tidalvolumen von prognostischer Bedeutung?

3 Methoden

3.1 Allgemeines Studiendesign

Für die hier vorliegende Dissertation wurden retrospektiv Daten aus dem eurIPFreg, einem auf europäischer Ebene geführten IPF-Register, extrahiert und unter dem Gesichtspunkt einer explorativen Datenanalyse ausgewertet.

Bei dem eurIPFreg handelt es sich um eine seit 2008 etablierte Datenbank, bei der hauptsächlich Patienten registriert werden, welche eine Diagnose aus dem Formenkreis der DPLD erhalten haben (Guenther et al. 2008). Darüber hinaus werden auch Patienten als Kontrollgruppe erfasst, welche an anderen Lungenerkrankungen leiden. Die Patienten wurden dazu in 11 unterschiedlichen Zentren untersucht und in das Register eingetragen (siehe Tabelle 1).

Exploriert wurden u.a. klinische Daten aus Anamnese und körperlicher Untersuchung, aber auch aus der Bronchoskopie, Serologie und bildgebenden Verfahren. Außerdem sollen die vom Patienten subjektiv geäußerten Beschwerden wie Dyspnoe und die Lebensqualität mithilfe des eurIPFreg erfasst werden. Ziel des eurIPFreg ist es, möglichst viele Informationen über die IPF zentral zu sammeln und zu koordinieren, um in Zukunft IPF-Patienten bessere Therapiemöglichkeiten zu ermöglichen (Guenther et al. 2011).

An der Datenerhebung für das Lungenzentrum Gießen (Giessen Lung Center) nahmen das Universitätsklinikum Gießen-Marburg (Standort Gießen) und die Agaplesion Lungenklinik Waldhof Elgershausen (Greifenstein) teil. Die Tabelle 1 liefert eine Übersicht über die am eurIPFreg teilnehmenden Zentren.

Zentrum	Anzahl Patienten	Prozent
Semmelweis University (Ungarn)	10	0,8
Dijon CHU (Frankreich)	9	0,8
Gießen Lung Center (Deutschland)	746	62,2
Hospital Clinico San Carlos (Spanien)	33	2,8
London Royal Brompton Hospital (GB)	54	4,5
Ospedale San Gerardo (Italien)	1	0,1
Paris Hopital Bichat (Frankreich)	209	17,4
Thomayer University Prague (Ungarn)	8	0,7
Università degli Studi di Napoli Frederico II (Italien)	1	0,1
Vienna University (Österreich)	129	10,8
Gesamt	1200	100,0

Tabelle 1: Übersicht über die am EurIPFreg teilnehmenden Zentren; Gießen Lung Center bestehend aus Waldhof Elgershausen und UKGM, Standort Gießen

eurIPFreg = Europäisches IPF Register

3.2 Spezielles Studiendesign

Die vorliegende Studie umfasste zwei Teilabschnitte. Zunächst wurden die Patienten über die Aufnahme in das eurIPFreg aufgeklärt und ihr Einverständnis eingeholt (**siehe Anhang**). Zusätzlich zur Einverständniserklärung wurde den Patienten ein Basisfragebogen (**siehe Anhang**) ausgehändigt. Dieser beinhaltete umfassende Fragen bezüglich des aktuellen Gesundheitszustandes und einer ausführlichen Anamnese, insbesondere Raucheranamnese, Sozialanamnese, Vorerkrankungen und Vormedikationen. Hier wurden die Patienten auch gebeten, Angaben bezüglich ihrer Luftnot zu machen. Die Patienten konnten dabei ihre Luftnot in fünf Grade einteilen,

wobei Grad 1 einer im Alltag kaum einschränkenden Luftnot entsprach und Grad 5 einer sehr starken Luftnot gleichkam (siehe Abbildung 11).

9. Markieren Sie bitte, welche Aussage am besten das Ausmaß Ihrer Luftnot beschreibt:

	Grade	Ausmaß der Luftnot, bezogen auf die Tätigkeiten
◯	1	Luftnot nur bei stärkster Belastung
◯	2	Kurz andauernde Luftnot bei leichter Belastung
◯	3	Beim Gehen muss ich langsamer als Altergenossen gehen oder ich muss Pausen einlegen um Luft zu holen
◯	4	Beim Gehen in der Ebene muss ich nach ca. 100m oder einigen Minuten eine Pause einlegen
◯	5	Luftnot bereits beim Ankleiden oder zu luftnötig um das Haus verlassen zu können

Abbildung 11: Erfassung vom Grad der Luftnot (Quelle: eurIPFreg)

Des Weiteren beinhaltete der Basisfragebogen den sogenannten SF-36 Fragebogen. Die Patienten wurden gebeten, auch diesen auszufüllen, um nochmals objektiv den Gesundheitszustand bewerten zu können. Hierbei hatten die Patienten u.a. die Möglichkeit mittels „European Quality of Life Dimension Visual Analogue Scale“ (EQ-5D VAS) ihre aktuelle Lebensqualität visuell darzustellen, was wiederum für die spätere Datenanalyse von Bedeutung war (siehe Abbildung 12). Vergaben die Patienten eine Null, so entsprach dies laut EQ-5D VAS der schlechtesten sich vorstellbaren Lebensqualität. Eine 100 auf der Analogskala entsprach hingegen der bestmöglichen Lebensqualität. Der letzte Teil des Fragebogens bestand in dem Ausfüllen des „Health Economics Baseline“ Fragebogen, in welchem die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen aufgrund der vorhandenen Lungenerkrankung dokumentiert wurde.

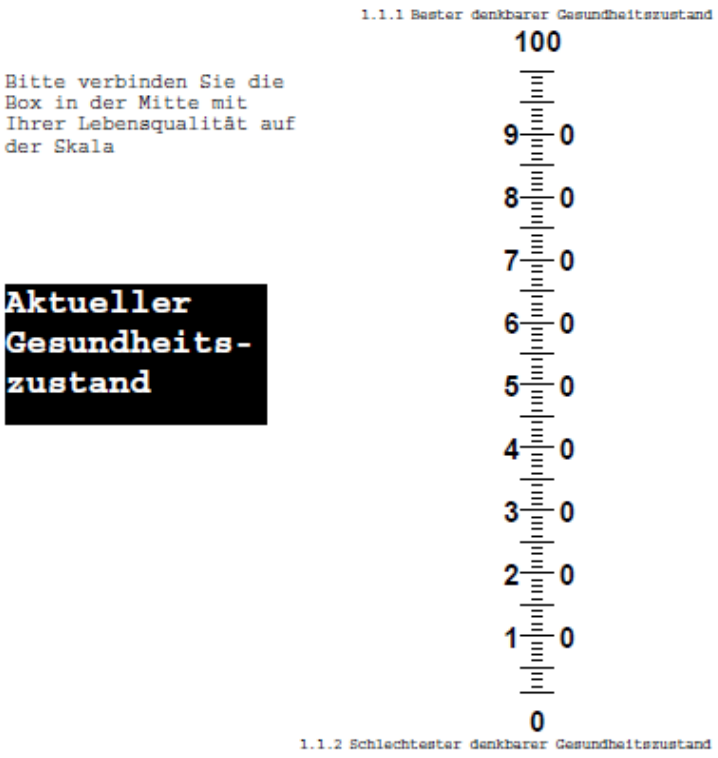


Abbildung 12: European Quality of Life Dimension Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) (Quelle: EurIPFreg)

In der Regel erfolgte noch am Tag der Aufnahme in die Studie eine Lungenfunktionsprüfung mittels Bodyplethysmographie (siehe Einleitung) inklusive Messung der Diffusionskapazität und einer Blutgasanalyse.

Zur Erfassung der Lungenfunktionsparameter, insbesondere für die Erfassung des Tidalvolumens der Gießener IPF-Patienten, wurden zum einen die Bodyplethysmographen der Firma Jäger (im UKGM Standort Gießen) und der Firma GANSHORN (im Waldhof Elgershausen) verwendet.

Weiterhin erfolgte eine körperliche Untersuchung, bei der neben der Auskultation von Herz und Lunge auch Anzeichen von Kollagenosen (Sklerodaktylie, Uveitis, Raynaud Syndrom etc.) und die NYHA-Klassifikation erfasst wurden. Außerdem erfolgte eine venöse Blutentnahme zur Analyse der gewöhnlichen klinischen Chemie, aber auch um ein Autoantikörperscreening (Rheumafaktor, Anti-CCP, ANA, ANCA etc.) durchzuführen. Ebenfalls wurde bei klinischem Verdacht auf eine mögliche EAA ein

Allergietest, vor allem im Hinblick auf Vogelantigene, durchgeführt und es wurde nach atypischen Antikörpern im Serum gesucht (Mycoplasmen, Chlamydien, Legionellen). Soweit es den Patienten in ihrem aktuellen Gesundheitszustand möglich war, wurde auch ein 6-Minuten-Gehtest veranlasst, inklusive Messung der Sauerstoffsättigung vor und nach dem Test. Darüber hinaus wurde die Gehstrecke notiert sowie der Grad der Dyspnoe anhand der Borg-Skala ermittelt (siehe Abbildung 13). Aus den Patientenakten wurden zudem, falls vorhanden, die Ergebnisse weiterer Untersuchungen im eurIPFreg erfasst. Dazu gehörten u.a. Bronchoskopien, Lungenbiopsien, Echokardiographien, Rechtsherzkatheter, Schlafapnoe-Score, Spiroergometrie und die Ergebnisse der HR-CT-Untersuchungen.

Skala	Schwere der Dyspnoe
0	keine Dyspnoe
0,5	sehr sehr leichte (gerade vorhandene) Dyspnoe
1	sehr leichte Dyspnoe
2	leichte Dyspnoe
3	moderate Dyspnoe
4	moderat bis schwere Dyspnoe
5	schwere Dyspnoe
6	
7	sehr schwere Dyspnoe
8	
9	sehr sehr schwere (fast maximale) Dyspnoe
10	maximale Dyspnoe

Abbildung 13: Dyspnoe-Skala nach Borg

Grad 6 und Grad 8 sind laut Dyspnoe-Skala nach Borg nicht näher definiert

Je nach Gesundheitszustand der Patienten erfolgten nach drei bis sechs Monaten die Kontrolluntersuchungen, bei denen wiederum Blut für die Laborkontrolle abgenommen wurde. Ein erneutes Screening auf Allergien und Antikörper erfolgte nur, wenn vorherige Untersuchungen nicht eindeutig waren. Des Weiteren nahmen die Patienten wieder an Lungenfunktionstests teil und sie wurden gebeten, den 6-Minuten-Gehtest durchzuführen. Falls im Verlauf apparative Untersuchungen wie zum Beispiel HR-CT oder Bronchoskopie bei den Patienten wiederholt wurden, so wurden diese nachträglich in das eurIPFreg übernommen.

Weiterhin wurde im eurIPFreg eine Schaltfläche eingefügt, mit der man das Tidalvolumen (VT) der Patienten eintragen konnte. Dies ermöglichte den Nachtrag des Tidalvolumens der 238 IPF-Patienten aus dem Gießener Zentrum.

Somit ergaben sich für die Datenauswertung zwei Datensätze: Der erste Datensatz umfasste die Baseline-Untersuchungen sowie die Fragebögen. Der zweite Datensatz beinhaltete die Folgeuntersuchungen, v.a. im Hinblick auf die Lungenfunktions-parameter.

Grundsätzlich erfolgte die Dokumentation der patientenbezogenen Daten in pseudonymisierter Form. Hierzu erhielt jeder Patient eine Patienten-ID und ein Pseudonym. Somit erfolgte die Re-Identifizierung eines Patienten nur unter den im Aufklärungsbogen benannten Bedingungen. Auch die spätere Datenauswertung erfolgte ausschließlich pseudonymisiert.

Der Übertrag der Daten in das eurIPFreg fand durch die Mitarbeiter der jeweiligen Zentren statt. Mit der Aufnahme in das eurIPFreg stimmten die Patienten auch der Erfassung der regelmäßigen routinemäßigen Kontrolluntersuchungen zu, die in der Regel alle 3-6 Monate durchgeführt wurden. Dabei wurde den Patienten erläutert, dass sie jederzeit ohne Angaben von Gründen von der Teilnahme an der Studie zurücktreten könnten, ohne dass sich hieraus irgendwelche Nachteile für die Patienten ergäben.

Die Studie erhielt das positive Votum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen; 111/08, ClinicalTrials.gov NCT02951416. Die klinischen Studien des eurIPFreg wurden strikt nach Helsinki-Deklaration durchgeführt.

3.3 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie wurden zunächst alle Patientendaten, die bis zum 31.12.2016 im eurIPFreg erfasst wurden, extrahiert und betrachtet (n=1200). Die Patientengruppen, die eine restriktive Lungenerkrankung aufwiesen, wurden daraufhin auf Homogenität überprüft, um eine Verzerrung/“Bias“ zu vermeiden. Die statistische Auswertung erfolgte im weiteren Verlauf nur noch mit der für die Fragestellung dieser Dissertation wichtigen Gruppe der IPF-Patienten, welche in Gießen registriert wurden (n=238).

Abbildung 14 stellt das Zustandekommen des für die spätere Datenauswertung wichtigen Patientenkollektivs von 238 IPF-Patienten näher dar.

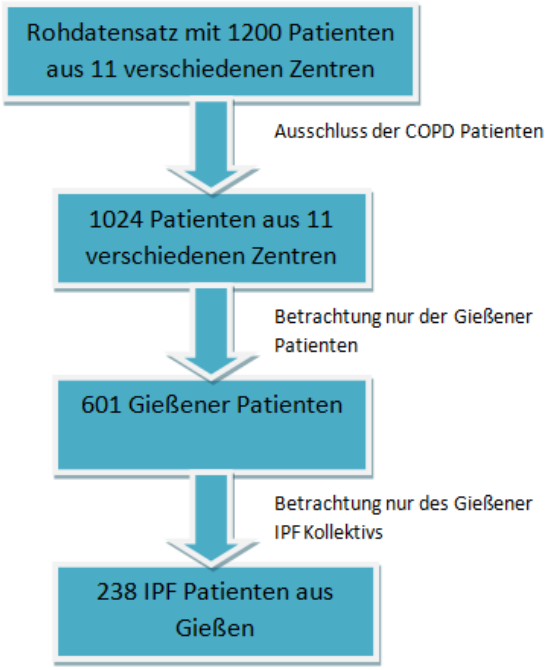


Abbildung 14: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

COPD = Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung, IPF = Idiopathische Pulmonale Fibrose

3.4 Einschlusskriterien

Alle Patienten über 18 Jahre, die in die Aufnahme der Studie eingewilligt hatten und bei denen gemäß der Leitlinien die Diagnose einer IPF gestellt werden konnte.

3.5 Ausschlusskriterien

Patienten unter 18 Jahren sowie Patienten, die die Studie abgelehnt haben.

3.6 Angaben zur Statistik

Das Sammeln der Rohdaten erfolgte über die Datenbank des eurIPFreg. Die weitere statistische Auswertung konnte unter Einbezug und Mithilfe des Instituts für

medizinische Informatik der Uni Gießen durchgeführt werden. So wurde für die Datenextraktion das Computerprogramm Windows®Excel 2010 verwendet sowie für die Erstellung von Tabellen und anderen graphischen Auswertungen Windows®Word 2010.

Des Weiteren erfolgten statistische Analysen mithilfe von IBM SPSS Statistics Version 24 und R Version 3.4.2 für Windows. Da die zu untersuchenden Parameter keiner Normalverteilung folgten, erfolgte hauptsächlich die Datenauswertung der Mediane (x_{med}) unter Angabe der minimalen und maximalen Ausprägung (x_{min} und x_{max}).

Ein Wilcoxon-Rangtest wurde durchgeführt, um eine Aussage darüber treffen zu können, dass sowohl die Gießener Kohorte als auch die restliche europäische Kohorte derselben Grundgesamtheit entstammen.

3.6.1 Deskriptive Statistik

Die Auswertung der deskriptiven Statistik erfolgte mit SPSS und R Version 3.4.2. Hierfür wurde zunächst der Excel Datensatz nach SPSS bzw. R importiert. In diesem Rohdatensatz waren die Daten von 1200 Patienten registriert. Für die deskriptive Statistik wurden alle Gießener Patienten mit einbezogen, um eine Gegenüberstellung der wichtigsten restriktiven Krankheiten inklusive wichtiger klinischer Parameter zu ermöglichen.

So erfolgte zunächst eine Häufigkeitsanalyse des Parameters „Diagnose“.

Für die Berechnung des Alters der Patienten wurde eine neue Variable berechnet. Als Referenzzeitpunkt diente der 31.12.2016 bzw. falls die Patienten bereits verstorben waren, das Sterbedatum. Von diesem Datum ausgehend wurde das Geburtsjahr der Patienten subtrahiert und somit die neue Variable „Alter des Patienten“ ermittelt.

Um nähere Angaben zu den Mittelwerten und Medianen der einzelnen Untergruppen zu erhalten, erfolgte dann ein Vergleich der Mittelwerte. Dabei waren FVC, FVC%, Alter des Patienten, Grad der Dyspnoe und die Lebensqualität jeweils die abhängige Variable und „Diagnose“ die unabhängige Variable. Unter Optionen wurden in die Auswertung noch Minimum, Maximum, Standardabweichung und der Median mit einbezogen.

Außerdem wurde in einer Kreuztabelle das Rauchverhalten der einzelnen Patientengruppen untersucht. Hierbei konnte zwischen „Rauchern“, „Ex-Rauchern“ und „Nie-Rauchern“ unterschieden werden.

Zur Ermittlung der Geschlechterverteilungen in den einzelnen Untergruppen wurde eine Kreuztabelle mit den Parametern „Diagnose“ und „Geschlecht“ angefertigt.

3.6.2 Vergleich der Kohorten

Um zu untersuchen, ob die Gießener Patientengruppe und die Patientengruppe der restlichen Länder einer gleichen Grundgesamtheit entstammen, wurde ein Wilcoxon-Test anhand folgender Parameter durchgeführt: FVC, FVC%, Age, Grad der Dyspnoe, Lebensqualität und der „pack years”.

3.6.3 Korrelations- und Regressionsanalysen der Lungenfunktionsparameter

Hier wurde für die statistische Auswertung ausschließlich das Programm IBM SPSS Version 24 verwendet. Zunächst wurden die Werte für VT, FVC, TLC, DLco und der Sauerstoffsättigung nach Absolvierung des 6-Minuten-Gehtests logarithmiert, damit mögliche Ausreißer weniger starken Einfluss auf die Auswertung erhielten. Mit den logarithmierten Werten wurde dann jeweils ein Punkt-Wolken-Diagramm für VT gegen einen der anderen Werte angefertigt. Des Weiteren erfolgte für jedes der Punkt-Wolken-Diagramme eine Korrelations- und Regressionsanalyse.

In einigen Fällen wurden aber auch Korrelationsgraphiken für nicht-logarithmierte Werte erstellt, um eine bessere Übersicht und Vergleichbarkeit der Gruppen zu erreichen.

3.6.4 Betrachtung von VT/FVC und Grad der Dyspnoe

Hierfür wurde je ein Boxplot-Diagramm für VT bzw. FVC gegen den Grad der Dyspnoe und zudem eine Analyse der deskriptiven Statistik für VT/FVC bei jeweiligem Grad der Dyspnoe erstellt. Als statistische Tests wurden der Median-Test, der Kruskal-Wallis-Test und der Levene-Test angewandt.

3.6.5 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Für die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven mussten zunächst neue Variablen berechnet werden. Wurde ein Sterbedatum in den Baseline-Daten angegeben, so wurde dieses als neue Variable „Event“ mit 1,0 kodiert. Alle anderen Patienten, bei denen kein Sterbedatum vorhanden war, wurden mit 0,0 kodiert. Für die Patienten, die bereits verstorben waren, wurde die Überlebensspanne (in Wochen) seit Diagnosestellung berechnet. Bei Patienten, die zum 31.12.2016 noch lebten, wurde dieses Datum als Referenzdatum genommen und hiermit die Überlebensspanne seit Diagnosestellung berechnet. Nun konnten die Patienten hinsichtlich des Tidalvolumens, der FVC, der DLco und der Anzahl der “pack years” in unterschiedliche Gruppen einsortiert werden (für die genaue Gruppeneinteilung siehe Kapitel Ergebnisse → Kaplan-Meier-Überlebenskurven). Mit dieser Gruppeneinteilung und den Überlebenszeitspannen wurden dann die Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Gleichzeitig wurde eine Cox-Regressionsanalyse für die Berechnung der Hazard Ratios durchgeführt.

3.6.6 ROC-Kurve

Um Angaben über Sensitivität und Spezifität für „VT“ als prognostischen Marker machen zu können, wurde eine ROC-Analyse mittels R durchgeführt.

3.6.7 Follow Up

Für die Auswertung der Follow-Up-Daten wurden zuerst neue Variablen berechnet, die zum einen die Tage seit der ersten Lungenfunktionsdiagnostik wiedergaben und zum anderen die Tage zwischen den einzelnen Lungenfunktionstests. In die Auswertung wurden alle Patienten mit einbezogen, die mindestens drei oder mehr Lungenfunktions-tests inklusive Angabe des Tidalvolumens in ihrer Krankengeschichte nachweisen konnten. Somit wurden 130 Patienten eingeschlossen und insgesamt 1439 einzelne Untersuchungen betrachtet.

Die statistische Auswertung der Follow-Up-Daten erfolgte dann mit dem Programm R, bei der eine Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen und ein Maximum-Likelihood-Test für gemischte Modelle angewandt wurden.

4 Ergebnisse

Die Überprüfung auf Homogenität innerhalb der Gruppen mithilfe des Wilcoxon-Tests erbrachte, dass sich die Gießener Patientenkohorte im Hinblick auf die Biometrischen Daten, der Lungenfunktionsparameter und der Anzahl der „pack years“ nicht signifikant von der Kohorte der anderen Zentren unterschied. Somit ließ sich annehmen, dass beide Kohorten der gleichen Grundgesamtheit entstammten.

Als einziger Parameter unterschied sich das Alter der Patienten laut Wilcoxon-Rangtest in den Kohorten. Demnach lag das Durchschnittsalter aller Patienten in Italien bei 66,5 Jahren, wo hingegen die Patienten in Spanien mit einem Durchschnittsalter von 80 Jahren wesentlich älter waren.

In der Untergruppe der IPF-Patienten gab es hinsichtlich Alter und der Lebensqualität signifikante Unterschiede. Dabei waren die Gießener IPF-Patienten etwas jünger und gaben eine etwas schlechtere Lebensqualität an, als die Patienten aus den restlichen Ländern.

4.1 Deskriptive Statistik

Grundlage der gesamten statistischen Auswertung waren im Weiteren insbesondere die Baseline-Daten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Allein die Follow-Up-Daten basieren auf Folgeuntersuchungen der IPF-Patienten.

4.1.1 Biometrische Daten

Die Gruppe der IPF-Patienten in der Gießener Kohorte umfasste 238 Patienten. Im Median waren die IPF-Patienten 73 Jahre alt bei einer Altersspannweite von 48-90 Jahren. Betrachtete man die gesamte Kohorte aus Gießen, so ergab sich ein mittleres Alter von 71 Jahren mit einer Spannweite von 20-90 Jahren. Neben der IPF konnte man die Patienten in sieben weitere Diagnoseklassen einteilen. Von den IPF-Patienten waren 186 männlich und 48 weiblich (n=234). Insgesamt waren mehr Männer (n=340) als Frauen (n=199) im EurIPFreg registriert (bei n_{gesamt}=539).

4.1.2 Lungenfunktion

Betrachtete man in der Lungenfunktion den Wert der forcierten Vitalkapazität (FVC), so zeigte sich bei den IPF-Patienten ein Median von 2,24 (x_{min}=0,57, x_{max}=4,73). Dies entsprach 63% des Solls (siehe Tabelle 2). Damit war der Wert für die Gruppe der IPF-Patienten unter allen ausgewerteten Gruppen mit restriktiver Lungenerkrankung einer der schlechtesten.

Das gemessene Tidalvolumen lag bei den IPF-Patienten im Schnitt bei 960ml (x_{min}=420ml, x_{max}=3180ml, n=144). Daraus ergab sich ein Wert, der bei 164,5% des Solls lag. Somit überstieg das Tidalvolumen der Gießener Patienten den in der Literatur genannten Wert von VT=500ml deutlich (Haber 2013) (Pape 2014). Die Tabelle 2 zeigt biometrische und klinische Merkmale der Baseline Untersuchung.

Diagnose	Häufigkeit n	Geschlecht	Alter (x_{med}) (Min-Max)	FVC (in Liter) in x_{med} (Min-Max)	FVC (in %) in x_{med} (Min-Max)
DPLD unklassifiziert	82	♂=44 ♀=25 (n=69)	75,0 (23-89) (n=69)	2,550 (0,86-3,64) (n=35)	68,0 (37-111) (n=35)
DPLD bei Kollagenose	102	♂=36 ♀=55 (n=91)	68,0 (30-88) (n=92)	2,220 (1,02-4,71) (n=33)	77,0 (35-129) (n=33)
EAA	71	♂=28 ♀=29 (n=57)	73,0 (20-88) (n=56)	2,120 (1,14-3,51) (n=19)	60,0 (26-102) (n=19)
IPF	238	♂=186 ♀=48 (n=234)	73,0 (48-90) (n=234)	2,240 (0,57-4,73) (n=227)	63,0 (14-117) (n=227)
IPF und andere Diagnosen	1	♂=1	69,0	2,210	58,0
Multiple Diagnosen	4	♂=2 ♀=2 (n=4)	47,5 (37-54) (n=4)	1,070 (n=1)	33,0 (n=1)
NSIP	27	♂=13 ♀=10 (n=23)	72,0 (38-87) (n=23)	2,190 (0,81-4,51) (n=15)	72,0 (21-106) (n=15)
Sarkoidose	76	♂=30 ♀=30 (n=60)	60,0 (26-85) (n=61)	3,290 (1,60-4,57) (n=15)	86,0 (47-127) (n=15)
Gesamt	601	♂=340 ♀=199 (n=539)	71,0 (20-90) (n=540)	2,295 (0,57-4,73) (n=346)	66,0 (14-129) (n=346)

Tabelle 2: Biometrische und klinische Merkmale der Baseline Untersuchung

DPLD = Diffuse Parenchymatöse Lungenerkrankung, EAA = Exogen Allergische Alveolitis, IPF = Idiopathische Pulmonale Fibrose, NSIP = nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, n= Anzahl, x_{med} = Median, Min = Minimum, Max = Maximum, FVC = Forcierte Vitalkapazität

4.1.3 Rauchverhalten

Von den untersuchten IPF-Patienten gaben 75,5% eine Rauchervergangenheit an, wobei zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie nur noch 3,6% aktive Raucher waren (siehe Tabelle 3). Ähnliche Verteilungen fanden sich auch bei den restlichen Gießener Patienten. Insgesamt gaben 67,6% der Patienten an, geraucht zu haben. Auch in Bezug auf die „pack years“, mit der sich die Anzahl der gerauchten Zigaretten abschätzen lässt, fanden sich annähernd gleiche Verteilungen. Bei den IPF-Patienten

lag der Median bei 23,50 pack years und der Mittelwert bei 26,66 (σ=18,55). Für die gesamte Gießener Kohorte ergab sich ein Median von 19,50 pack years und ein Mittelwert von 23,87 (σ=18,68). Damit lag die gesamte Gießener Kohorte nur knapp unter den Werten der IPF-Patienten. Die Tabelle 3 stellt das Rauchverhalten der Patienten dar.

Diagnose	aktive Raucher Häufigkeit (n) (%)	ehemals Raucher Häufigkeit (n) (%)	nie geraucht Häufigkeit (n) (%)	pack years (x_{med}) (Min-Max)
DPLD unklassifiziert (n=65)	6 (=9,2%)	44 (=67,7%)	15 (=23,1%)	18,75 (1,0-92,0)
DPLD bei Kollagenose (n=87)	8 (= 9,2%)	45 (=51,7%)	34 (=39,1%)	16,75 (0,0-99,0)
EAA (n=55)	1 (=1,8%)	25 (=45,5%)	29 (=52,7%)	11,50 (0,0-70,0)
IPF (n=224)	8 (=3,6%)	161 (=71,9%)	55 (24,6%)	23,50 (1,0-90,0)
IPF und andere Diagnosen (n=1)	-	-	-	-
Multiple Diagnosen (n=4)	4 (=100%)	-	-	27,75 (23,0-39,0)
NSIP (n=23)	2 (=8,7%)	17 (=73,9%)	4 (=17,4%)	15,75 (2,0-45,0)
Sarkoidose (n=61)	1 (=1,6%)	29 (=47,5%)	31 (=50,8%)	12,88 (0,0-54,0)
Gesamt (n=519)	30 (=5,8%)	321 (=61,8%)	168 (=32,4%)	19,50 (0,0-99,0)

Tabelle 3: Rauchverhalten der Patienten

DPLD = Diffuse Parenchymatöse Lungenerkrankung, EAA = Exogen Allergische Alveolitis, IPF = Idiopathische Pulmonale Fibrose, NSIP = nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, n= Anzahl, x_{med} = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

4.1.4 Lebensqualität

Die mittels European Quality of Life Dimension Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) gemessene Lebensqualität ergab bei den IPF-Patienten einen Mittelwert von 49,53 (σ=20,59). Damit erzielte die Untergruppe der IPF-Patienten zusammen mit den EAA-Patienten eine der schlechtesten Punktwerte für die Lebensqualität (siehe Tabelle 4). Nur die Gruppe der DPLD-Patienten ohne Kollagenose-Anzeichen hatte noch

schlechtere Werte. Dies entsprach einer subjektiv empfundenen niedrigeren Lebensqualität, wenngleich die gemessenen Unterschiede als nicht hoch anzusehen waren (siehe Tabelle 4).

4.1.5 Dyspnoe

Der im Basisfragebogen ermittelte Grad der Dyspnoe lag bei den IPF-Patienten bei x_{med}=3,0. Gemessen am Median ergaben sich somit kaum wesentliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Erkrankungen, denn auch über alle Gruppen gesehen lag der Median bei 3,0. Betrachtete man aber die Mittelwerte, so lagen die IPF-Patienten mit einem Wert von 2,69 (σ=1,41) im Mittelfeld. Den niedrigsten Dyspnoewert erzielten die Patienten mit Sarkoidose. Hier lag der Median bei 1,0 und der Mittelwert bei 1,85 (σ=1,17). Die Tabelle 4 gibt eine Übersicht über Grad der Dyspnoe und Lebensqualität (EQ-5D VAS).

	EQ-5D VAS Mittelwert Häufigkeit (n)	Grad der Dyspnoe Mittelwert Häufigkeit (n)	Grad der Dyspnoe Median (x_{min}-x_{max})
DPLD unklassifiziert	46,22 n=49	2,69 n=45	3,00 (1,00-5,00)
DPLD bei Kollagenose	57,92 n=74	2,51 n=53	2,00 (1,00-5,00)
EAA	49,84 n=50	3,09 n=35	3,00 (1,00-5,00)
IPF	49,53 n=156	2,69 n=137	3,00 (1,00-5,00)
IPF und andere Diagnosen	-	-	-
Multiple Diagnosen	57,50 n=4	3,00 n=4	3,00 (2,00-4,00)
NSIP	51,94 n=18	2,70 n=10	2,5 (1,00-5,00)
Sarkoidose	57,46 n=57	1,85 n=40	1,00 (1,00-5,00)
Gesamt	51,99 n=408	2,60 n=324	3,00 (1,00-5,00)

Tabelle 4: Übersicht über Grad der Dyspnoe (1= kaum Luftnot, 5 =Luftnot schon beim Ankleiden) und Lebensqualität (EQ-5D VAS)(0%=schlechtester denkbarer Gesundheitszustand, 100%= bester denkbarer Gesundheitszustand)

DPLD = Diffuse Parenchymatöse Lungenerkrankung, EAA = Exogen Allergische Alveolitis, IPF = Idiopathische Pulmonale Fibrose, NSIP = nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, EQ-5D VAS = European Quality of Life Dimension Visual Analogue Scale, Min = Minimum, Max = Maximum

4.2 Korrelations- und Regressionsanalysen der Lungenfunktionsparameter

Zunächst wurden für die Korrelationen die Variablen der Lungenfunktion logarithmiert, um mögliche Ausreißer bei der Auswertung zu berücksichtigen. So ließ schon das Punkt-Wolken-Diagramm einen starken Zusammenhang zwischen Tidalvolumen und forcierter Vitalkapazität vermuten (siehe Abbildung 15). Auch statistisch zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tidalvolumen und forcierter Vitalkapazität. Hierbei lag der Pearson Korrelationskoeffizient bei r(log)=0,628. Dies entsprach einem starken Zusammenhang der beiden Parameter. Je höher das Tidalvolumen war, umso höher war auch der Wert der FVC.

Die statistische Auswertung ergab zudem einen Wert für R^2=0,395 bei einem signifikanten p-Wert von 0,000. Somit konnten 39,5% der Varianz von VT durch die FVC erklärt werden.

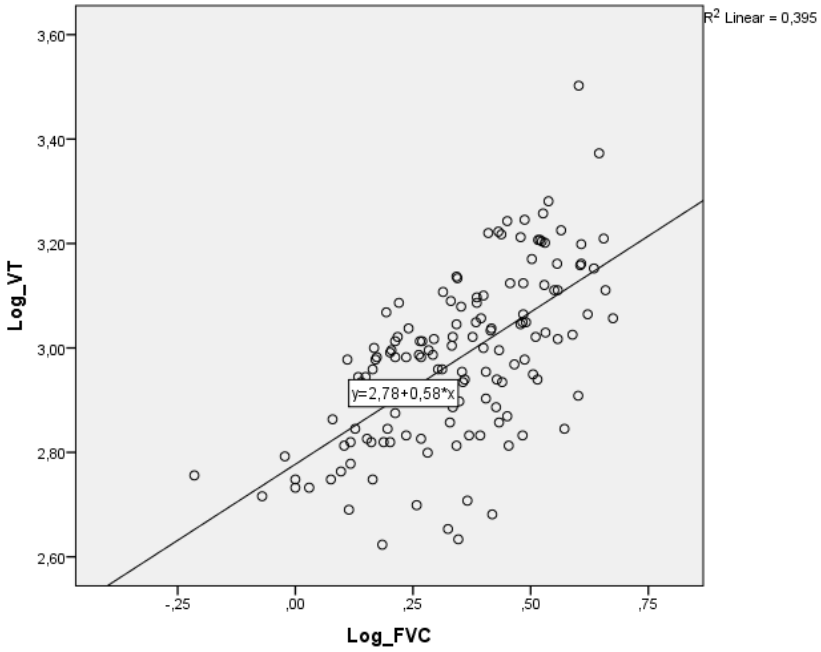


Abbildung 15: Punkt-Wolken-Diagramm zu FVC und VT

Log_VT = Logarithmierter Wert des Tidalvolumens, Log_FVC = Logarithmierter Wert der forcierten Vitalkapazität, R^2 = Bestimmtheitsmaß

In unlogarithmierter Form zeigte das Punkt-Wolken-Diagramm der FVC und VT einige „Ausreißer“ (siehe Abbildung 16), welche durch das Logarithmieren weniger gewichtet wurden. Insgesamt waren die Werte des Tidalvolumens bei Patienten mit einer FVC von über 90% vom Soll wesentlich variabler, als bei Patienten mit niedrigen Werten für die FVC. Dies bedeutet, dass Patienten mit noch erhaltener FVC zum Teil sehr niedrige Tidalvolumen deutlich unter 1000ml, zum Teil aber auch recht hohe Tidalvolumen von zum Teil 2000ml, aufweisen. Dies wird unter anderem auch in Abbildung 17 noch verdeutlicht.

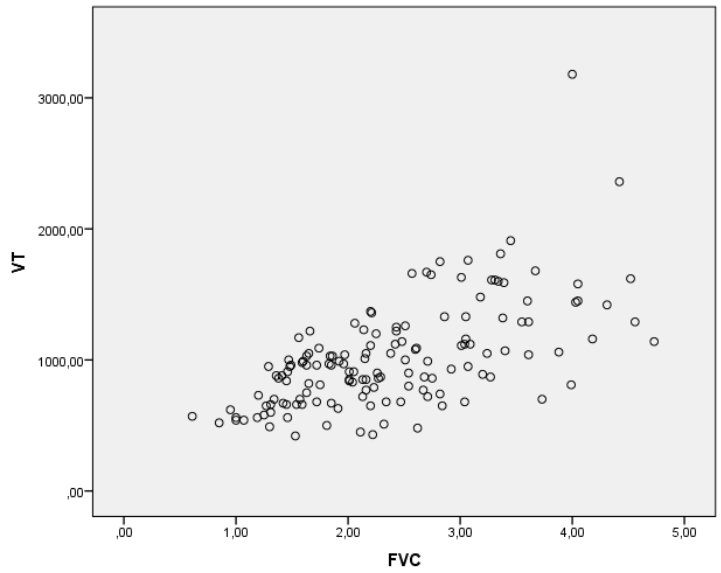


Abbildung 16: Punkt-Wolken-Diagramm zu FVC und VT in unlogarithmierter Form

VT = Tidalvolumen in Milliliter, FVC = forcierte Vitalkapazität in Liter

Hier wurde ein Boxplot-Diagramm erstellt, welches in kategorialer Weise den Zusammenhang zwischen Tidalvolumen[ml] und der FVC[L] verdeutlichen sollte (siehe Abbildung 17).

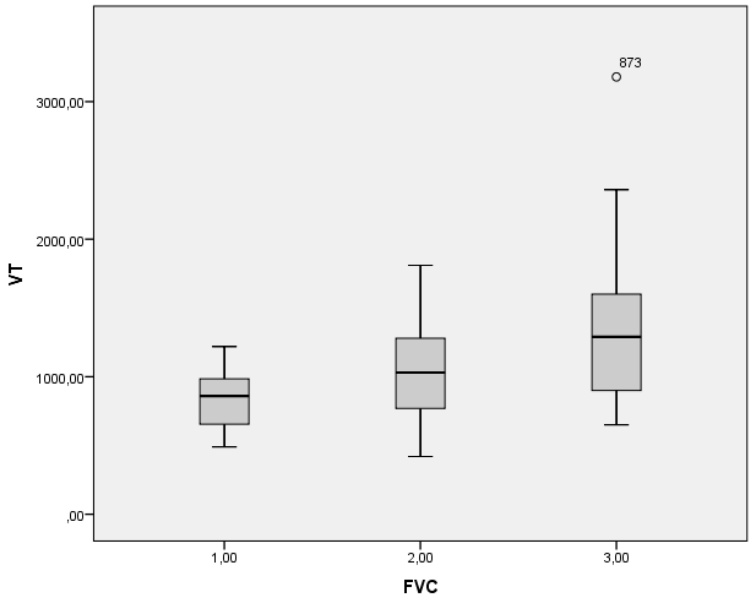


Abbildung 17: Boxplot-Diagramm zum Verhalten von VT zu FVC

VT = Tidalvolumen in Milliliter, FVC = Forcierte Vitalkapazität in Prozent des Solls (Gruppe 1: FVC<50%, Gruppe 2: FVC 50-90%, Gruppe 3: FVC >90%)

Hierfür wurden die Patienten wieder hinsichtlich ihrer FVC in folgende Gruppen unterteilt:

Gruppe 1: FVC<50% des Solls (n=43)

Gruppe 2: FVC 50-90% des Solls (n=85)

Gruppe 3: FVC>90% des Solls (n=16)

Patienten mit einer sehr niedrigen FVC (Gruppe 1) erreichten im Schnitt einen Wert für das Tidalvolumen von 829,77ml. Die Patienten der Gruppe 2 erreichten dagegen schon höhere Werte (VT=1044,59ml). Patienten der Gruppe 3 erreichten die höchsten Werte für das Tidalvolumen. Hier lag der Mittelwert bei VT=1392,50ml. Je höher die FVC, desto höher war auch das Tidalvolumen. Allerdings zeigte sich in dieser Graphik auch, dass die Streuung in der Gruppe 3 etwa doppelt so groß war wie in Gruppe 1.

Einen ähnlich starken Zusammenhang fand sich auch bei der Betrachtung des Tidalvolumens und der totalen Lungenkapazität (siehe Abbildung 18). Hier lag der Pearson Korrelationskoeffizient bei r(log)=0,569, R^2=0,323, p=0,000.

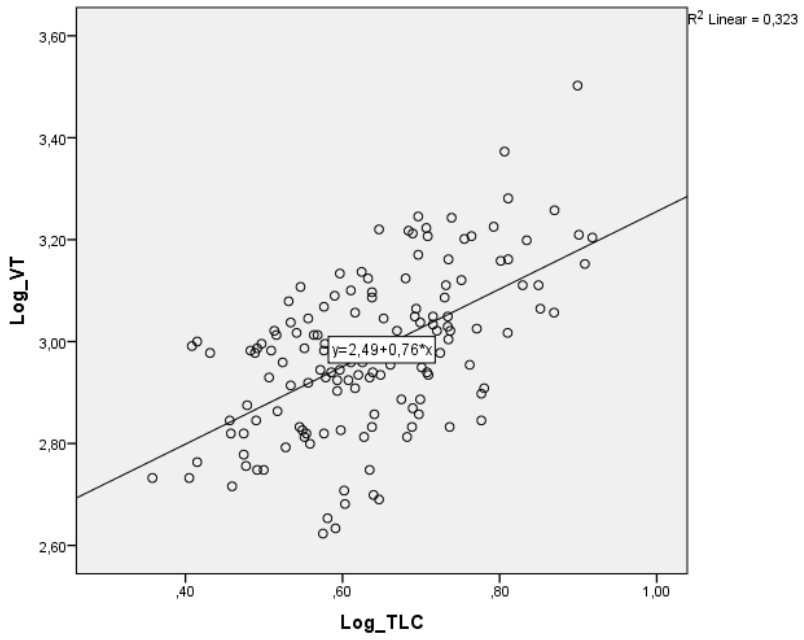


Abbildung 18: Punkt-Wolken-Diagramm zu TLC und VT

Log_VT = logarithmierter Wert des Tidalvolumens, Log_TLC = logarithmierter Wert der totalen Lungenkapazität, R^2 = Bestimmtheitsmaß

Hingegen konnte man keinen Zusammenhang zwischen Tidalvolumen und der Diffusionskapazität (DLco) erkennen. Hier lag das Ergebnis bei r(log)=0,109. Auch die Regressionsanalyse bestätigte dies mit R^2=0,012 (p=0,226).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei der Korrelation von Tidalvolumen und der gemessenen Sauerstoffsättigung nach Beendigung des Sechs-Minuten-Gehtests. Hier zeigte sich der Pearson Korrelationskoeffizient bei r(log)=-0,132, R^2=0,017 (p=0,156). Somit lagen hier keine signifikanten Zusammenhänge vor.

Als Letztes wurde noch untersucht, inwiefern das Rauchverhalten der Patienten, also die Anzahl an „pack years“, einen Einfluss auf die Höhe des Tidalvolumens hatte. Die Analyse ergab r=0,124, R^2=0,015 (p= 0,275). Somit lässt sich zwar ein leichter Zusammenhang erkennen, der aber auf dem 5%-Niveau nicht signifikant ist (siehe Abbildung 19).

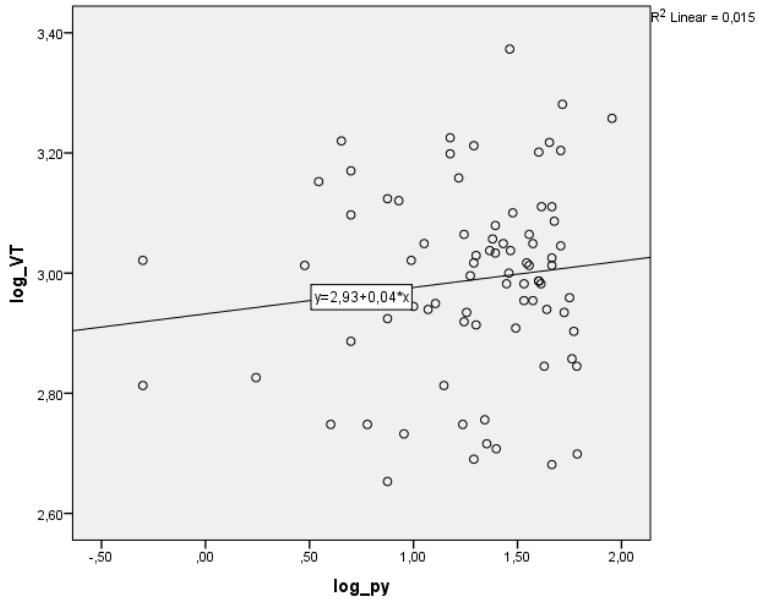


Abbildung 19:Punkt-Wolken-Diagramm zu „pack years“ und VT

VT = Tidalvolumen, ml = Milliliter, R^2 = Bestimmtheitsmaß

Auch ein dazu erstelltes Boxplot-Diagramm zeigte keinen signifikanten Unterschied in den Tendenzen der Mittelwerte von VT bei dem Vergleich der verschiedenen Patientengruppen (siehe Abbildung 20).

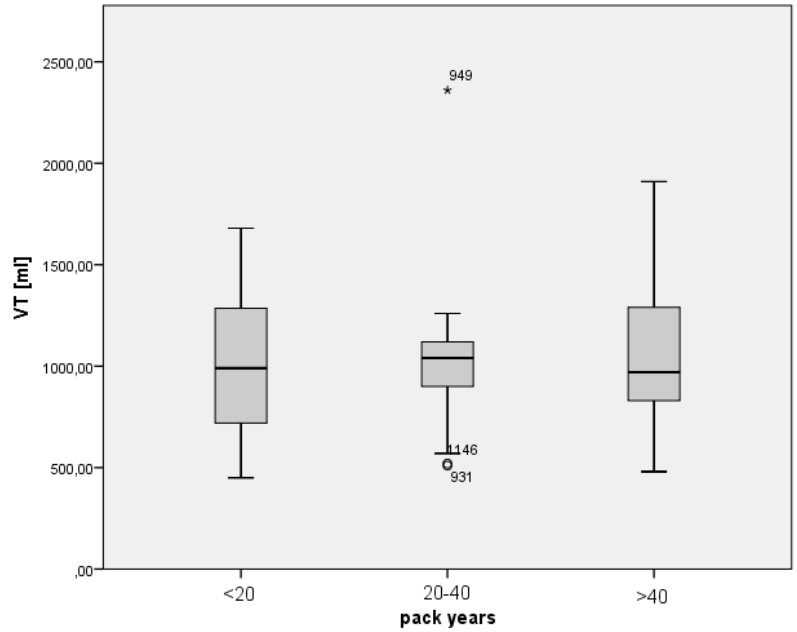


Abbildung 20: Boxplot-Diagramm zum Vergleich von VT zu dem Nikotinkonsum (dargestellt in „pack years“)

VT = Tidalvolumen, ml = Milliliter, in Gruppe 1 wurden weniger als 20 pack years geraucht, in Gruppe 2 wurden zwischen 20 und 40 pack years geraucht und in Gruppe 3 wurden über 40 pack years geraucht

4.3 Betrachtung von VT/FVC und Grad der Dyspnoe

Das in Abbildung 21 erstellte Boxplot-Diagramm vermittelte den Eindruck, dass mit zunehmender Dyspnoe das Tidalvolumen der Patienten leicht sank. Lag der Mittelwert von VT bei Dyspnoe Grad 1 noch bei 1140,95ml (σ=431,22), so wurde er mit steigender Dyspnoe immer niedriger. Bei Dyspnoe Grad 5 lag der mittlere Wert von VT dann nur noch bei 859,17ml (σ=250,07).

Ein durchgeführter Mediantest hingegen stellte fest, dass die Mediane von VT über alle Grade der Dyspnoe identisch sind. Somit waren die scheinbar abnehmenden Werte von VT statistisch nicht signifikant und das Tidalvolumen veränderte sich mit steigender Dyspnoe nicht. Allerdings fällt auch hier auf, dass bei geringer Luftnot die Streubreite der Ereignisse deutlich höher ist.

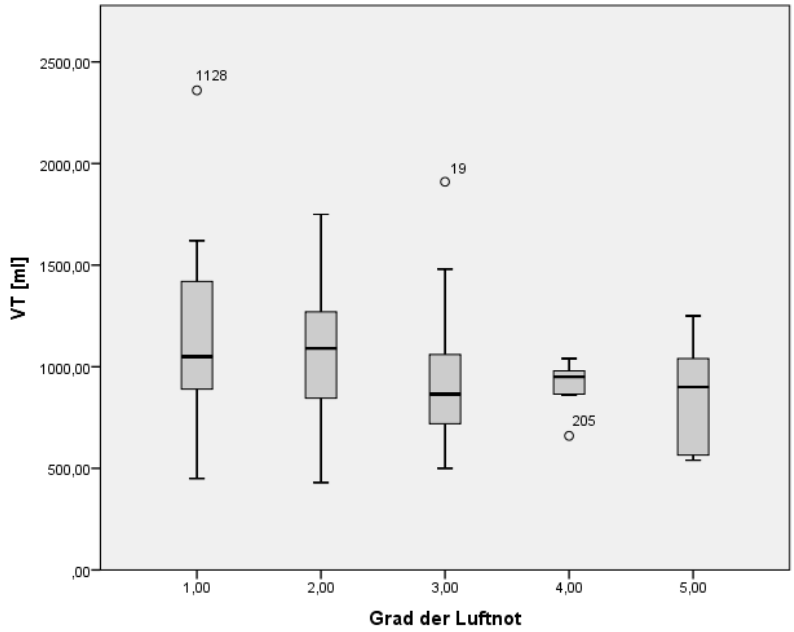


Abbildung 21: Boxplot-Diagramm über den Zusammenhang zwischen VT und der Grad der Luftnot

VT = Tidalvolumen, ml = Milliliter

Betrachtete man die Tendenzen der Mittelwerte von FVC, so zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Patienten mit großer Dyspnoe schienen eine erniedrigte FVC zu haben. Patienten mit einer Dyspnoe Grad 1 hatten im Schnitt eine FVC von 2,88l (σ=1,13), wo hingegen Patienten mit einem Grad 5 eine FVC von nur noch 1,65l (σ=0,53) erzielten. Anders als bei der Betrachtung des Tidalvolumens bestätigte hier der Mediantest die Hypothese, dass mit steigender Dyspnoe die Werte für FVC abnehmen. Auch der Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen erbrachte das gleiche Ergebnis. Mit einer Signifikanz von p=0,001 musste die Nullhypothese abgelehnt werden.

4.4 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Mittels Kaplan-Meier-Kurven sollte das kumulative Überleben hinsichtlich unterschiedlicher Werte für FVC, VT, DLco und „pack years“ untersucht werden. Hierfür wurden die Patienten in jeweils drei Gruppen unterteilt. Der Beobachtungszeitraum wurde auf 5 Jahre (bzw. 260 Wochen) definiert.

4.4.1 Überleben in Abhängigkeit der FVC

Für die Betrachtung des Überlebens in Abhängigkeit der FVC wurde folgende Gruppeneinteilung gewählt:

In Rot: FVC<50% des Solls (n=55)
In Grün: FVC 50,1-90,0% des Solls (n=112)
In Blau: FVC>90% des Solls (n=19)

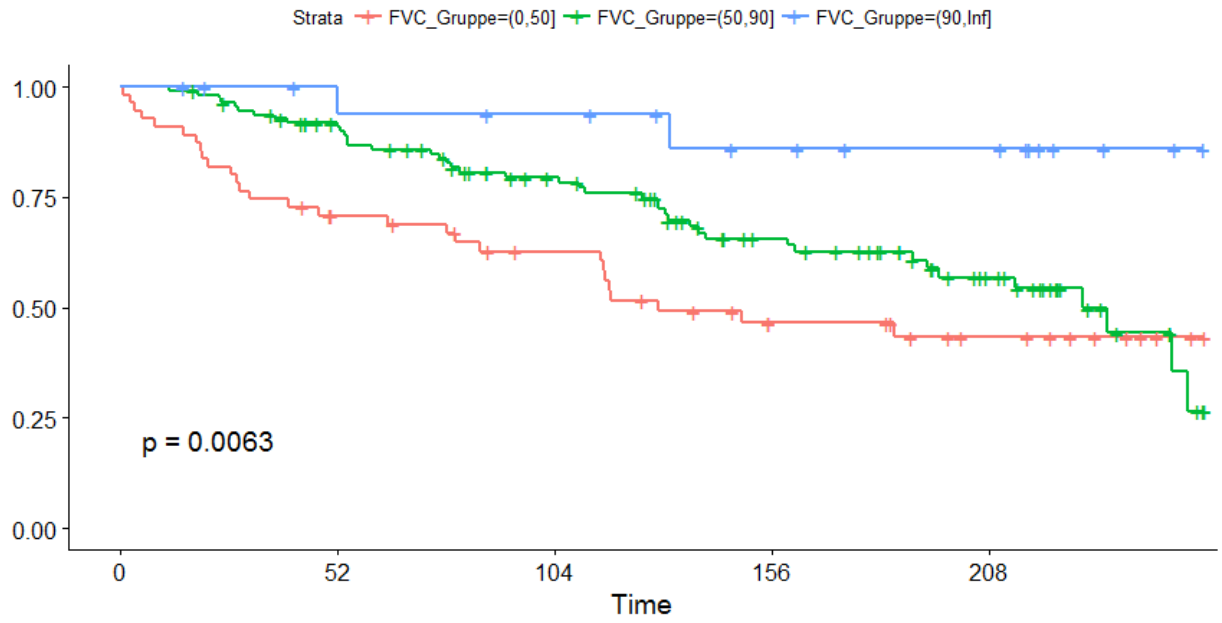


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben in Abhängigkeit der FVC.

FVC = Forcierte Vitalkapazität, Inf = Unendlich, Gruppe 1 (in Rot) = Forcierte Vitalkapazität unter 50% des Solls, Gruppe 2 (in Grün) = Forcierte Vitalkapazität zwischen 50 und 90% des Solls, Gruppe 3 (in Blau) = Forcierte Vitalkapazität über 90% des Solls, Time = Zeit in Wochen gemessen

Laut der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse hatten Patienten mit einer hohen FVC einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit einer niedrigen FVC (siehe Abbildung 22). Dieses Ergebnis ist über alle drei Gruppen mit p=0,0063 signifikant.

4.4.2 Überleben in Abhängigkeit des Tidalvolumens

Für die Betrachtung des Überlebens in Abhängigkeit des Tidalvolumens wurden ebenfalls die ersten fünf Jahre nach Diagnose ausgewertet und dafür folgende Gruppeneinteilung gewählt:

Gruppe 1 (In Rot): VT<500ml (n=6)

Gruppe 2 (In Grün): VT 500-750ml (n=23)

Gruppe 3 (In Blau): VT>750ml (n=91).

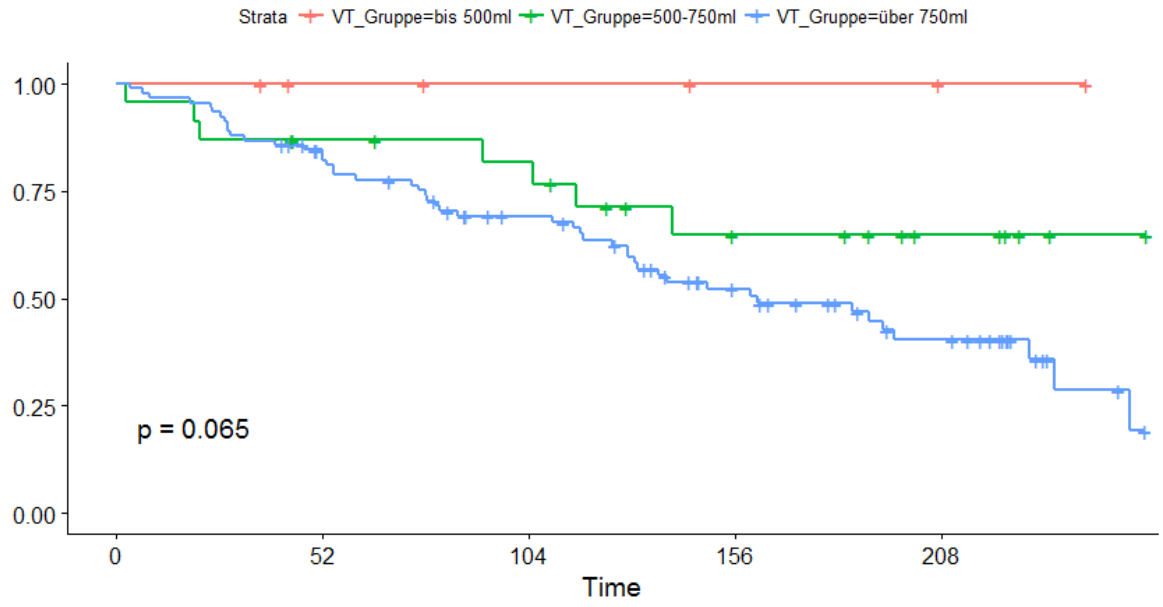


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben in Abhängigkeit des Tidalvolumens

VT = Tidalvolumen, ml = Milliliter, Gruppe 1 (In Rot) = Tidalvolumen unter 500 Milliliter, Gruppe 2 (in Grün) = Tidalvolumen zwischen 500 und 750 Milliliter, Gruppe 3 (in Blau) = Tidalvolumen über 750 Milliliter, Time = Zeit in Wochen gemessen

So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem niedrigen Tidalvolumen länger lebten, als Patienten mit einem hohen Tidalvolumen (siehe Abbildung 23). In Gruppe eins verstarb innerhalb von fünf Jahren keiner der Patienten. In der Gruppe zwei hingegen gab es 7 Todesfälle. In der Gruppe drei verstarben 48 von 91 Patienten, also 52% (siehe Abbildung 24).

In diesem Fall zeigte die Kaplan-Meier-Kurve, dass Patienten mit einem niedrigen Tidalvolumen einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit einer vertieften Atmung hatten. Dieses Ergebnis ist über alle drei Gruppen gesehen mit p=0,065 und im 5-Jahres-Überleben nicht signifikant. Die Analyse mittels Cox-Regression für die Berechnung der Hazard Ratios ergab des Weiteren, dass die Chance zu versterben in der Gruppe zwei 1,845-fach geringer war, als in der Gruppe drei [0,83; 4,1; p=0,130]. Aussagen hinsichtlich Gruppe eins konnten nicht getroffen werden, da hier die Anzahl an Patienten zu gering war, um signifikante Aussagen über die Überlebens-wahrscheinlichkeit zu machen.

Die gleiche Analyse über den gesamten Beobachtungszeitraum, also nicht auf 5 Jahre beschränkt, ergab, dass die Chance zu versterben in Gruppe zwei 2,347-fach geringer war als in Gruppe drei [1,06; 5,18; p=0,035]. Dies entsprach einem signifikanten Überlebensvorteil der Gruppe zwei gegenüber der Patientengruppe drei. Auch über alle Patientengruppen gesehen war der Überlebensvorteil der Patienten mit einem niedrigen Tidalvolumen mit einem p-Wert von 0,032 signifikant.

	n	events
VT_Gruppe=bis 500ml	6	0
VT_Gruppe=500-750ml	23	7
VT_Gruppe=über 750ml	91	48

Abbildung 24: Anzahl der Verstorbenen (events) in Abhängigkeit der Höhe des Tidalvolumens

VT = Tidalvolumen, ml = Milliliter, n events = Anzahl der Todesfälle

4.4.3 Überleben in Abhängigkeit der DLco

Folgende Gruppeneinteilung wurde für die Analyse der DLco gewählt:

Gruppe 1: <50% vom Soll (n=136)
Gruppe 2: 50-90% vom Soll (n=53)
Gruppe 3: >90% vom Soll (n=5)

Hier ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Analyse der FVC. Patienten, die eine hohe DLco hatten, lebten länger als Patienten mit niedriger DLco. Dieses Ergebnis war mit p=0,005 signifikant. In der Gruppe drei starb im gesamten Beobachtungszeitraum kein Patient. In Gruppe zwei verstarben 7 von 53 Patienten und in der Gruppe eins verstarben 54 von ehemals 136 Patienten.

4.4.4 Überleben in Abhängigkeit des Rauchverhaltens

Folgende Gruppeneinteilung wurde für die Analyse des Rauchverhaltens gewählt:

Gruppe 1: <20py (n=65)
Gruppe 2: 20-40py (n=43)
Gruppe 3: >40py (n=37)

Dieses Ergebnis war insgesamt mit p=0,459 nicht signifikant. Jedoch ließ sich anhand der Kaplan-Meier-Kurve eine Tendenz erahnen. Demnach verstarben in der Gruppe eins 21 von 65 Patienten. In der Gruppe zwei verstarben 16 von 43 Patienten und in der Gruppe drei verstarb fast die Hälfte (16 von 37 Patienten) im gesamten Beobachtungszeitraum.

4.5 ROC-Analyse

Die ROC-Analyse ergab einen Cut-Off-Wert von 700ml für VT mit einer hohen Sensitivität von 92,1%, aber einer nur sehr geringen Spezifität von 36% (siehe Abbildung 25). Die „Area under the curve“ (AUC) betrug 59,9%.
Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass die VT als Maß der prognostischen Überlebenswahrscheinlichkeit gut als eine Art „Suchtest“ verwendet werden kann. Ein „Bestätigungstest“ müsste aber noch die „Richtig-positiven“ von den „Falsch-positiven“ Patienten auftrennen.

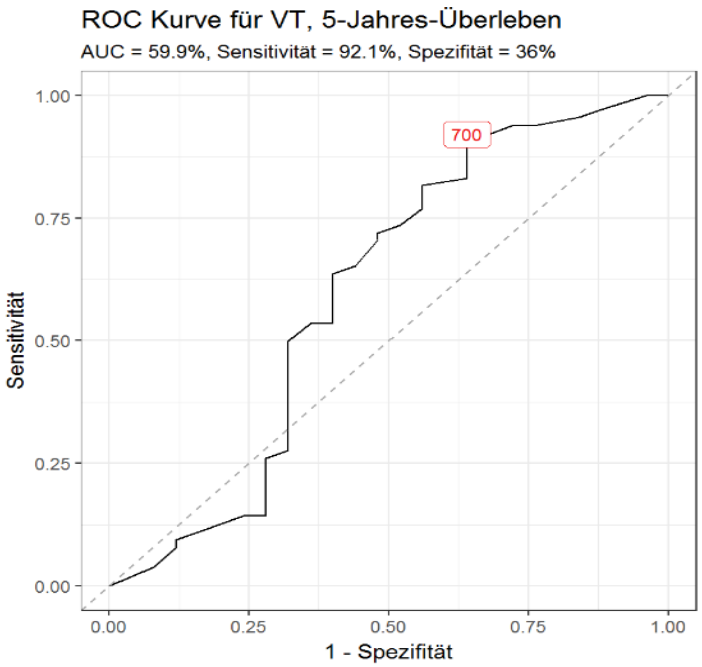


Abbildung 25: ROC-Kurve für das Tidalvolumen

ROC = Receiver Operating Characteristic, VT = Tidalvolumen, AUC = Fläche unter der Kurve

Die aufgrund dieser Ergebnisse neu erstellte Kaplan-Meier-Kurve erbrachte einen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten mit einem Tidalvolumen von unter 700ml gegenüber der Patientengruppe, deren Tidalvolumen über 700ml lag. So lebten die Patienten mit einem Tidalvolumen unter 700ml signifikant länger, als Patienten mit

einem höheren Tidalvolumen (siehe Abbildung 26). Insgesamt hatten Patienten mit einem Tidalvolumen über 700ml eine um 3,477-fach höhere Chance im Beobachtungszeitraum zu versterben, als Patienten mit einem Tidalvolumen unter 700ml [1,385; 8,729; p=0,0047].

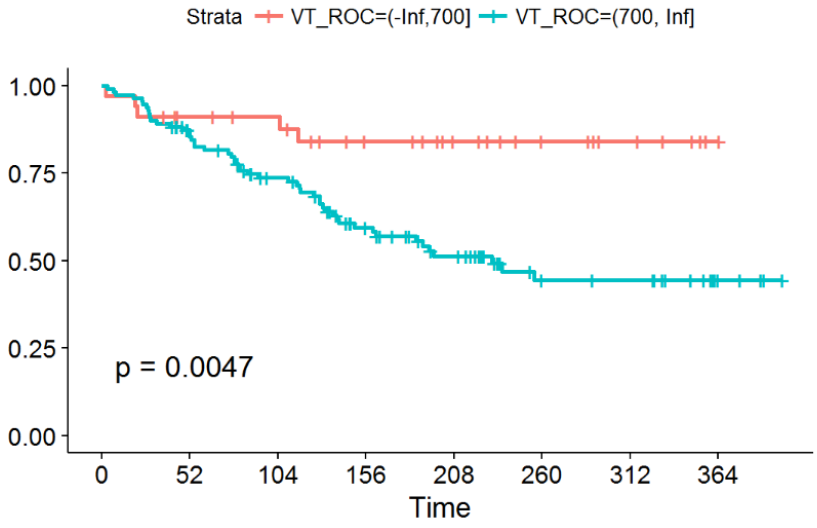


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zu VT nach ROC Analyse

VT = Tidalvolumen, ROC = Receiver Operating Characteristic, Inf = Unendlich, Time = Zeit gemessen in Wochen

4.6 Follow-UP

4.6.1 Auswertung für FVC

Die Untersuchung des Wertes für die FVC über den gesamten Beobachtungszeitraum ergab einen signifikanten Einfluss der Zeit auf die Entwicklung der FVC ($p<0{,}00001$). Im Schnitt hatten die Patienten zur ersten Untersuchung eine FVC von 2,51 Litern. Diese sank im Schnitt pro Tag um 0,0001694 Liter (siehe Abbildung 27). Demnach verringerte sich die FVC bei allen Patienten im Schnitt um 0,061904 Liter pro Jahr.

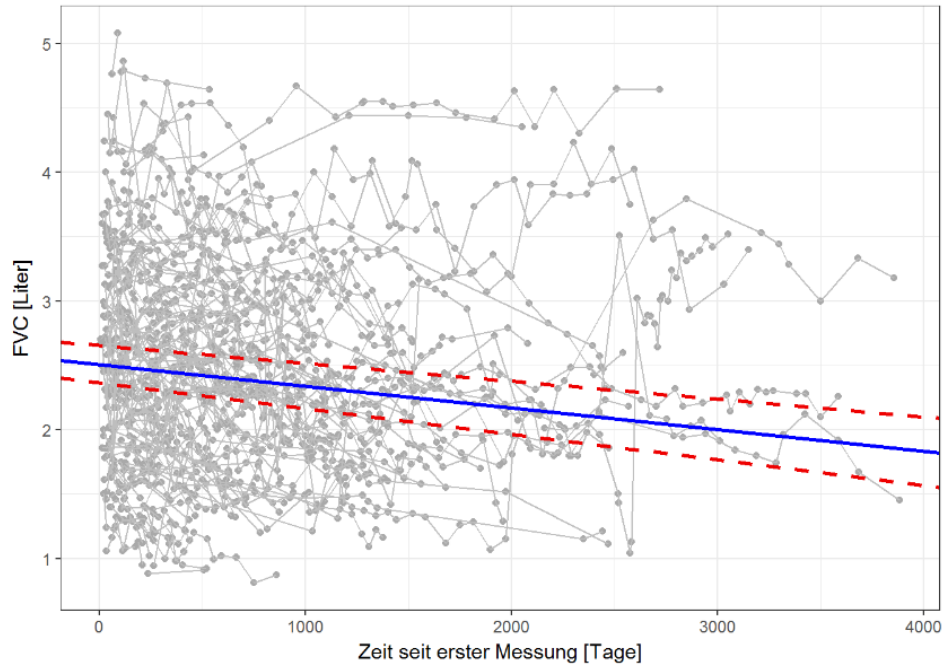


Abbildung 27: Entwicklung der FVC im Verlauf

y-Achse = Forcierte Vitalkapazität gemessen in Liter, x-Achse = Zeit seit der ersten Messung der forcierten Vitalkapazität gemessen in Tagen

4.6.2 Auswertung für VT

Die Auswertung aller Werte für VT über die gesamte Beobachtungszeit ergab keinen signifikanten Einfluss (p=0,5213). Die Auswertung konnte zeigen, dass es über die beobachteten Jahre keine signifikante Änderung hinsichtlich der VT-Werte gab. Das Tidalvolumen blieb also über die Jahre hinweg auf einem relativ stabilen Niveau (siehe Abbildung 28).

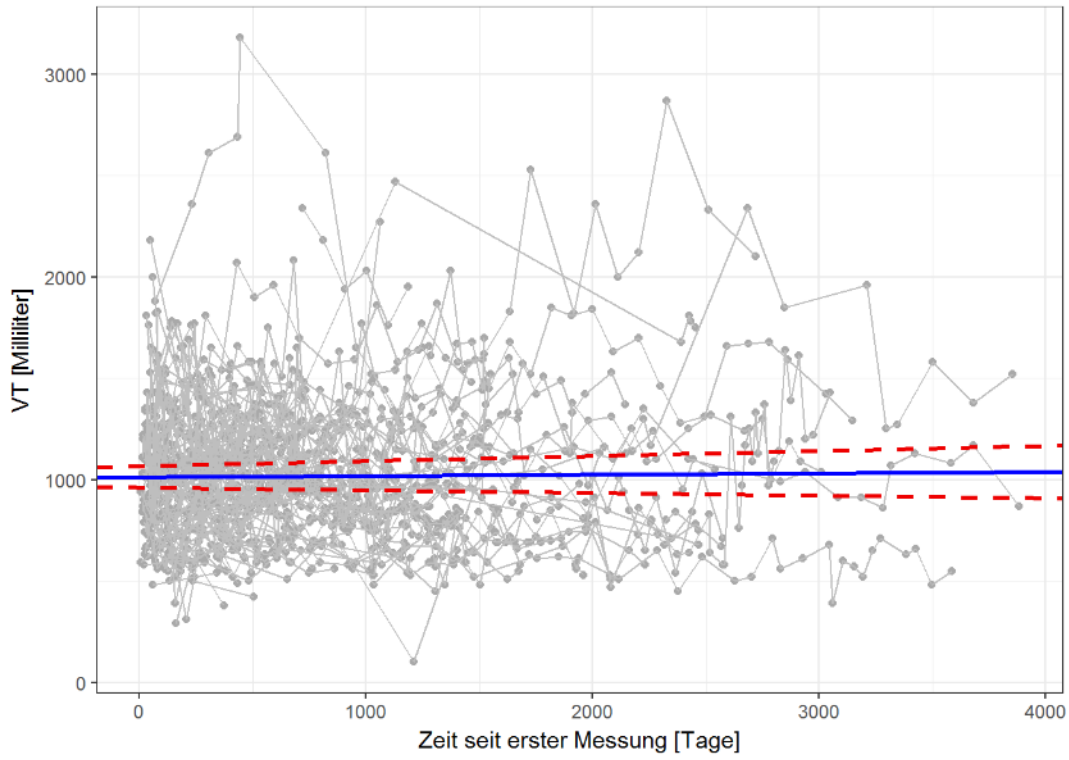


Abbildung 28: Entwicklung von VT im Verlauf

y-Achse = Tidalvolumen gemessen in Milliliter, x-Achse = Zeit seit der ersten Messung des Tidalvolumens gemessen in Tagen

5 Diskussion

5.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, den Einfluss des Tidalvolumens auf den Krankheitsverlauf von IPF-Patienten zu untersuchen. Zudem stellte sich die Frage, ob das Tidalvolumen, ähnlich der FVC, als prognostischer Marker hinsichtlich der Mortalitätswahrscheinlichkeit dienen könnte.

Schon lange hat sich die FVC als prognostischer Marker der IPF etabliert (Behr 2011) (King et al. 2014). Dabei konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die FVC das Ausmaß der Restriktion spiegelt und ein Abfall mit einer höheren Mortalität assoziiert ist (Behr et al. 2015) (Behr et al. 2013) (Latsi et al. 2003) (Ley et al. 2011). Schon eine geringe Abnahme der FVC erhöht die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres zu versterben erheblich (Behr 2011) (Raghu et al. 2011) (Collard et al. 2003). Diese Erkenntnis hat dazu geführt, dass die FVC auch in multiplen klinischen Studien als Zielparameter genutzt wird.

5.2 Zusammenhang zwischen Tidalvolumen und Krankheitsverlauf

Erstmals konnte im Verlauf dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Tidalvolumens und der Wahrscheinlichkeit zu versterben aufgezeigt werden. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein hohes Tidalvolumen hatten, früher verstarben, als Patienten mit einem niedrigen Tidalvolumen.

Bei der ursprünglich anhand willkürlich festgelegter Tidalvolumengrenzen (<500ml, 500-750ml, >750ml) durchgeführten Analyse war dieser Zusammenhang mit $p=0,065$ bei einem Signifikanzniveau von $p<0,05$ im 5-Jahresüberleben zwar nicht signifikant, eine klare Tendenz ließ sich daraus aber dennoch erkennen (Abbildung 23). Dies bestätigte sich bei gleicher Analyse, die nicht auf fünf Jahre beschränkt war. Hier konnten noch mehr Patienten mit einbezogen werden. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Wert von $p=0,032$. Dies lässt den begründeten Verdacht zu, dass ein niedriges Tidalvolumen eine lungenprotektive Wirkung besitzt und sich der Krankheitsverlauf der IPF so eindämmen bzw. verlangsamen lassen könnte. Bekräftigt wird diese Annahme durch eine weitere Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Patienten mit einem Tidalvolumen über bzw. unter 700ml, einem Cutoff-Wert, der bei einer Roc-

Analyse als besonders gut differenzierend erfasst wurde. Hier ergab sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit einem Tidalvolumen unter 700ml.

Die Auswertung der FVC in Bezug auf die Mortalitätswahrscheinlichkeit führte zu ähnlichen Ergebnissen, wie sie bereits in der Literatur und auch im klinischen Alltag etabliert ist. Demnach verstarben Patienten, die initial eine hohe FVC hatten, deutlich später als die Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt eine niedrige FVC hatten (p=0,0063).

Ähnlich plausible Ergebnisse erbrachten auch die Untersuchungen der DLco bzw. des Rauchverhaltens auf die Mortalität. So hatten Patienten mit einer hohen DLco, deren Lunge noch in einem guten Maße am Gasaustausch teilnahm, eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als die restlichen Patienten. Auch zeigte sich, dass Patienten, die im Laufe ihres Lebens viel geraucht hatten, früher verstarben als Nicht-Raucher und „Wenig-Raucher“.

Die Ergebnisse des Punkt-Wolken-Diagramms bezogen auf das Verhalten des Tidalvolumens auf die forcierte Vitalkapazität (Abbildung 15 und 16) und die Kaplan-Meier-Überlebenskurven erscheinen zunächst widersprüchlich. Laut Punkt-Wolken-Diagramm müssten Patienten mit einer hohen FVC auch ein hohes Tidalvolumen haben. Ein hohes Tidalvolumen scheint aber nach der Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit einem schlechten Outcome verbunden zu sein, während eine hohe FCV prognostisch günstig ist. Aus Abbildung 17 geht aber auch hervor, dass Patienten mit einer hohen FVC eine hohe Variabilität ihrer Werte für die VT haben. Somit scheint insgesamt das Atemmuster der Patienten mit einer hohen FVC variabler zu sein. Aufgrund ihrer guten Lungenfunktion scheinen diese Patienten sowohl niedrige als auch hohe Werte für das Tidalvolumen erreichen zu können. Womöglich ist die Lunge bei dieser Gruppe von Patienten noch nicht so vernarbt und starr, sodass ein variables Atemmuster möglich wird. Außerdem fällt auf, dass die Patienten über die Zeit eine deutliche Abnahme der FVC aufweisen, nicht aber des Tidalvolumens. Es scheint also, dass ein individuelles Atemmuster über die Zeit beibehalten wird.

5.3 Mögliche Limitationen der Dissertation

Bei den hier verwendeten Daten handelte es sich ausschließlich um einen retrospektiven Datensatz. Studien, die auf retrospektiven Daten beruhen, könnten anfällig für Datenlücken sein. Beispielsweise bedarf das Beantworten der zum Teil sehr

ausführlichen Fragebögen einer guten Mitarbeit der Patienten. Die Daten in der hier vorliegenden Studie wurden auf Vollständigkeit geprüft und die fehlenden Daten weitgehend nachgetragen.

Als eine mögliche weitere Limitation der Studie sind hier die zum Teil niedrigen Patientenfallzahlen zu erwähnen. In die Untersuchung wurden 238 IPF-Patienten aus Gießen eingeschlossen. Jedoch konnten retrospektiv nicht von allen Patienten Angaben zum Tidalvolumen gefunden werden. Außerdem unterschieden sich die Patienten hinsichtlich der Häufigkeit der Wiedervorstellung in der Klinik zum Teil sehr stark. Einige Patienten kamen regelmäßig zu den Kontrollterminen, sodass hier ein guter Datensatz erarbeitet werden konnte. Andere Patienten hingegen kamen nach der Erstvorstellung nicht wieder zum vereinbarten Kontrolltermin, sodass man von diesen Patienten nur Daten der Baseline Untersuchung zur Verfügung hatte.

Schwierig lässt sich auch der lange Beobachtungszeitraum einordnen. Insgesamt wurden in die Datenanalyse alle Untersuchungen aus den Jahren 2009 bis 2016 einbezogen. Jedoch hat sich in den vielen Jahren einiges in der Behandlung von IPF-Patienten geändert. Die Therapieschemata haben sich beispielsweise durch die Einführung von Pirfenidon (2011) und Nintedanib (2015) stark verändert. Der mögliche Einfluss der Medikation wurde nicht ausgewertet.

Zuletzt bleibt noch festzustellen, dass die Lungenfunktionstests in der Klinik nicht notwendigerweise das natürliche Atemmuster der Patienten widerspiegeln müssen. Zwar wird das Tidalvolumen erst nach längerer Pause in Atemruhelage gemessen, dennoch darf man nicht vergessen, dass sich die Patienten außerhalb ihres gewohnten Alltags befinden und viele von ihnen vor den anstehenden Untersuchungen in der Klinik sehr aufgeregt sind. Besser wäre es, wenn man die Patienten in ihrem Alltag untersuchen könnte. Ein möglicher Ansatz wären hier tragbare Spirometer. Diese könnte man den Patienten im Rahmen einer prospektiven Studie aushändigen und somit über einen längeren Zeitraum das natürliche Atemmuster der Patienten im Alltag aufzeichnen. Solche Studien sind gerade in der an dieser Dissertation beteiligten Arbeitsgruppe in Planung. Eine weitere Möglichkeit wäre die Durchführung einer Polysomnographie, welche durch eine Messung des Tidalvolumens über ein modernes Beatmungsgerät während des Schlafens ergänzt werden könnte. Hierfür müsste man dem Patienten eine festsitzende Maske anlegen und das Gerät so einstellen, dass es ohne PEEP und ohne supportive Drucklevel bei der Einatmung das Tidalvolumen messen könnte. Anders als bei den portablen Spirometern liegt der Vorteil bei der Polysomnographie in der standardisierten Messtechnik, die bei jedem Patienten

gleichermaßen angewandt wird. Dabei könnte das Tidalvolumen in Ruhe über eine längere Zeit aufgezeichnet werden. Störfaktoren, wie z.B. Stress oder körperliche Belastung, sind hier aufgrund der Messung während des Schlafes kaum zu erwarten. Allerdings sind solche Verfahren noch nicht im klinischen Alltag erprobt und etabliert, sodass dieses Verfahren nur unter erhöhtem Aufwand und daher nur für wissenschaftliche Zwecke genutzt werden sollte.

5.4 Mechanischer Stress und mögliche Auswirkung auf die Fibrose

Mögliche Erklärungsansätze, die plausibel erscheinen und welche die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse unterstützen, werden beispielsweise durch die Studie von Froese et al. geliefert. In der Arbeit „Stretch induced Activation of Transforming Growth Factor-β1 in Pulmonary Fibrosis" konnte gezeigt werden, dass mechanischer Stress eine vermehrte Bildung von TGF-β1 nach sich zieht (Froese et al. 2016). So scheint eine hohe Zugkraft auf das Lungengewebe, welche zum Beispiel durch angestrengtes tiefes Einatmen entsteht, die Aktivierung von TGF-β1 zu begünstigen. TGF-β1 gilt in der bisherigen Forschung als profibrotisches Zytokin, welches Myofibroblasten zur Differenzierung anregt. Diese Myofibroblasten scheinen wiederum über die Expression von α-SMA, einer Isoform von glatten Muskelzellen, die Synthese von Extrazellulärer Matrix steigern zu können. Einmal außer Kontrolle geraten könnte dies zu einer extensiven Fibrosierung des Lungengewebes beitragen (Hinz et al. 2007) (Hinz 2012) (Korfei et al. 2018). Hinz et al. entdeckten dabei auch, dass nachlassender extrazellulärer Stress die Apoptose von Myofibroblasten fördern kann (Mahavadi et al. 2014). Zusätzlich erwähnt er Interferon γ als mögliches Medikament, um die Fibrose zu stoppen. Interferon γ wird hierbei ein „Anti-TGF-β1-Effekt" zugesprochen. Dies konnte bislang aber nur in experimentellen Versuchen bestätigt werden. Die Gabe von Interferon γ an IPF-Patienten konnte dagegen bislang die Progression der Erkrankung nicht aufhalten, möglicherweise aufgrund von Problemen hinsichtlich der maximal tolerablen Dosis (Loeh et al. 2016).

5.5 Integrin als pro-fibrotische Membranproteine

In einer weiteren Arbeit von Hinz et al. wird zudem die Rolle von TGF-β1 aktivierenden Integrinen diskutiert. Demnach seien „Integrine, vor allem avβ6 und α8β1, für die durch mechanischen Stress ausgelöste Aktivierung von TGF-β1 verantwortlich“ (Hinz 2012). Mit der Entwicklung von Medikamenten, die sich gegen die genannten profibrotischen Integrine richten, könnten in Zukunft weitere Behandlungsmöglichkeiten der Lungenfibrose entstehen. Das frühzeitige Eingreifen in den fibrotischen Umbau der Lunge könnte zudem einen „Circulus vitiosus“ unterbinden, denn mit zunehmender Steifigkeit der Lunge scheint auch die Aktivität der Myofibroblasten zuzunehmen. Über die so induzierte Aktivierung von TGF-β1 wird die Differenzierung der Myofibroblasten aufrechterhalten, welche wiederum die Expression von profibrotischen α-SMA anregt (Loeh et al 2016). Dies endet dann in einer vermehrten Bildung von ECM und einem gesteigerten fibrotischen Umbau des Lungengewebes.

5.6 Rolle von chronischer Inflammation auf die IPF

Welche Rolle eine mögliche chronische Inflammation auf die Progression einer IPF hat, ist bislang noch umstritten. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass einige Zytokine, wie z.B. IL-4, IL-13 und TGF-β einen Einfluss auf die Aktivierung von Fibroblasten und Myofibroblasten haben. Demnach scheint dem Zytokin IL-4 eine besondere Rolle zuzukommen, da es die Fibroblasten zur Proliferation und Synthese von Kollagen anregt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass IL-4 Makrophagen aktivieren kann, welche wiederum für die Expression von weiteren Zytokinen wie TGF-β und PDGF60 verantwortlich gemacht wird. Diese aktivierten Makrophagen unterstützen durch die Ausschüttung der Zytokine zusätzlich die Fibrosebildung (Loeh et al. 2016).

Die Auswirkungen der IL-13 Expression konnten zudem anhand eines Mäusemodels verdeutlicht werden. Bei Mäusen, denen IL-13 fehlte, kam es zu einer geringeren Kollagensynthese und somit zu einer geringeren Fibrose des Lungengewebes. Auch konnte an Fibroblasten, welche man aus dem Gewebe von IPF-Patienten entnahm, eine gesteigerte Affinität zum pro-fibrotischen IL-13 gezeigt werden (Belperio et al. 2002).

Ein weiteres bekanntes pro-inflammatorisches Zytokin ist TNF-α. Studien belegen, dass TNF-α die Produktion von TGF-β anregt, welches in einer überschießenden Aktivierung von Fibroblasten und somit in einer gesteigerten Kollagenproduktion endet

(Loeh et al. 2016). Dennoch konnte die probatorische Gabe von TNF-α Blockern wie z.B. Etanercept nicht die Krankheitsprogression verhindern (Günther et al. 2012).

5.7 Rolle der Pneumozyten Typ 2 für die Fibroseentstehung

Pneumozyten Typ 2 nehmen eine entscheidende Rolle bei der alveolären Homöostase, aber auch bei der Entstehung einer IPF, ein. Physiologischerweise synthetisieren diese Zellen das Surfactant (Fehrenbach 2001). Surfactant ist eine Substanz, welche hauptsächlich aus Lipiden und Proteinen besteht. Die Hauptaufgabe des Surfactants ist die Reduzierung der Oberflächenspannung in den Alveolen, sodass ein Kollaps der Alveolen vermieden werden kann. Des Weiteren liefern diese Zellen einen wichtigen Beitrag zur Immunabwehr, da sie auch Lysozyme und Defensine sezernieren (Günther et al. 2012). Des Weiteren scheinen Pneumozyten Typ 2 eine enorme Proliferationsfähigkeit zu besitzen, so wie man es typischerweise von Stammzellen kennt, und sie können auch alveoläre Typ 1 Zellen regenerieren.

Im klinischen Alltag findet Surfactant Anwendung bei Frühgeborenen und wird in der SK2-Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrischen Intensivmedizin empfohlen. Diese Kinder haben oftmals das Problem, dass ihre Lungen noch nicht ausreichend entwickelt sind und somit das wichtige Surfactant fehlt. Daraus kann ein Atemnotsyndrom resultieren, welches mit einer hohen Mortalität einhergeht (Al-Saiedy et al. 2018). Eine frühzeitige Surfactantgabe ist demnach wichtig, um das Überleben des Säuglings zu ermöglichen.

So konnte in Bezug auf die Lungenentwicklung von Säuglingen gezeigt werden, dass es unter einer mechanischen Beanspruchung des Lungengewebes nach der Geburt zu einer gesteigerten Differenzierung von Pneumozyten Typ 2 kommt (Sanchez-Esteban et al. 2001). Dies könnte zu einer gesteigerten Surfactantbildung führen, die wiederum für die Entwicklung der kindlichen Lunge enorm wichtig ist. Im physiologischen Umfang ist also ein Dehnungsvermittelter Reiz wichtig, da er zur Surfactantsynthese und –sekretion anregt.

Eine andere Studie hingegen konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass mit zunehmender Zugkraft auf das Lungengewebe die Apoptose von Pneumozyten Typ 2 gesteigert wird. Dabei könnten neuartige Medikamente, welche am Bradykinin und den PI3K-Akt Signalweg eingreifen, einen weiteren Therapieansatz darstellen (Hammerschmidt et al. 2007).

Die Erkenntnisse müssen sich demnach aber nicht widersprechen. So scheinen physiologische Tidalvolumina die Entwicklung und Differenzierung der Pneumozyten Typ 2 zu fördern, wo hingegen pathologisch erhöhte Tidalvolumina, so wie in der hier vorliegenden Dissertation untersucht, zu einer Apoptose dieser Zellen zu führen.

In weiteren Studien konnte zudem belegt werden, dass eine Schädigung der Pneumozyten Typ 2 die Entstehung einer IPF begünstigt. Anhand der familiären Form der IPF konnte bereits gezeigt werden, dass Mutationen der Surfactantproteine zu einem Absterben dieser Zellen führen. Die defekten Surfactantproteine können durch eine Fehlfaltung nicht von den Pneumozyten Typ 2 sekretiert werden, häufen sich in ihnen an und führen so zu chronischem „Zell-Stress“, welcher diese Zellen schädigt (Katzen et al. 2019) (Nureki et al. 2018) (Klymenko et al. 2018). Zunehmend wird auch die Rolle des Endoplasmatischen Retikulums (ER) in der Entstehung und Aufrechterhaltung einer IPF diskutiert. So scheint einerseits Stress auf das ER wichtig für das Überleben der Zelle zu sein, andererseits scheint übermäßiger Stress die Zelle zu schädigen, sodass sie in Apoptose übergeht. Dieser Zelluntergang wird durch CHOP und ATF-4 induziert (Günther et al. 2012). Es wird angenommen, dass bei der sporadischen Form der IPF die Pneumozyten Typ 2 durch ER-Stress in die Apoptose getrieben werden, insbesondere dann, wenn sie zusätzlich durch beispielsweise virale Infekte geschädigt werden (Bridges et al. 2006).

Diese Vorgänge scheinen sowohl bei der familiären, wie auch bei der sporadischen Form von Bedeutung zu sein (Günther et al. 2012) (Dickens et al. 2018).

Zudem resultiert aus der gestörten Pneumozyten Typ 2 Homöostase eine erhöhte Oberflächenspannung im alveolären Kompartiment. Patienten müssen dann gegen diese erhöhte Oberflächenspannung anatmen, wofür scheinbar höhere Tidalvolumina benötigt werden (Korfei et al. 2008).

Dieser Ansatz kann zum Teil auch durch die hier vorliegende Dissertation unterstützt werden. Einige der Patienten wiesen sehr hohe Werte für das Tidalvolumen auf. Diese Patienten verstarben signifikant früher als die anderen Patienten mit niedrigeren Werten für das Tidalvolumen. Durch die hohen Tidalvolumina kommt es zudem zu erhöhten Zugkräften des Lungengewebes. Unter Hinzunahme der Studie von Froese et al. wird dieses Bild der IPF-Entstehung noch ergänzt, denn möglicherweise sind die erhöhten Zugkräfte auf das Lungengewebe durch die hohen Tidalvolumina mitverantwortlich für die IPF-Progression. Da das Gewebe im Laufe der Zeit immer steifer wird, müssen Patienten zunehmend tiefer einatmen (Froese et al. 2016).

Derzeit bestehen drei wesentliche Theorien, wie die Apoptose von Pneumozyten Typ 2 zur Lungenfibrose führen könnte. Die erste Theorie geht von einer epithelialen-mesenchymalen Transition (EMT) aus, bei der reife Epithelzellen sich in Fibroblasten transdifferenzieren, möglicherweise getriggert durch das Absterben der Pneumozyten Typ 2 (Kim et al. 2009) (Hinz 2012).

Des Weiteren scheint es durch das Absterben der Pneumozyten Typ 2 zu einem Wegfall der kontrollierenden Funktion der Pneumozyten auf die mesenchymalen Zellen zu kommen, die dadurch in der Lage sind mehr ECM zu produzieren. Dabei kommt neben TGF-β auch Prostaglandin E2 (PEG2) eine wichtige Rolle zu, da in Studien bereits nachgewiesen werden konnte, dass PGE2 die Zellproliferation steuert (Okunishi et al. 2011). Besitzen Patienten weniger PGE2, so scheint es zu einer unkontrollierten Proliferation von mesenchymalen Zellen zu kommen.

In diesem Sinne könnte auch der „cell-derived factor-1“(CXCL12), welcher durch absterbende Pneumozyten Typ 2 sezerniert wird, eine Rolle bei der Steuerung von Fibroblasten oder dem Knochenmark entstammenden Fibrozyten spielen. Werden diese Stoffe von den Zellen abgegeben, so könnte dies ein Reiz für die Fibroblasten/Fibrozyten sein, in das Lungengewebe einzuwandern. An diese Hypothese anlehnend konnte in histologischen Proben von IPF-Patienten eine erhöhte Anzahl an Fibroblasten nachgewiesen werden (Phillips et al. 2004) (Moeller et al. 2009) (Günther et al. 2012)**.**

Einer dritten Hypothese zufolge könnte es durch die extensive Apoptose der Pneumozyten zu einer Reaktivierung embryologisch relevanter Signalwege wie WNT, α-SMA, TGF-β und auch Notch kommen, die einerseits für den Erhalt des Epithels, andererseits (parakrin) auch für die Aktivierung des Mesenchyms und somit auch für die Auslösung der Fibrose verantwortlich sein könnte (Burgy et al. 2018) (Martin-Medina et al. 2018).

In unserer Arbeitsgruppe konnte zudem nachgewiesen werden, dass NOTCH1 zu großen Teilen auch die Dedifferenzierung von Pneumozyten Typ 2 fördert. Daraus resultiert eine potentielle Produktion von Proproteinen der Surfactant-Proteine SP-B und SP-C und ein Verlust der reifen Formen von SP-B und SP-C. Dieser Verlust an maturem SP-B/C bedingt eine Erhöhung der Oberflächenspannung und damit einen vermehrten Alveolarkollaps in Lungen von IPF-Patienten, welcher im HR-CT sichtbar gemacht werden kann.

Somit könnte der Verlust der Oberflächenaktivität über einen dehnungsvermittelten bzw. mechanischen Stress zu den o.g. Phänomenen beitragen (Wasnick et al.).

5.8 Auswirkungen des Tidalvolumens auf den Verlauf eines ARDS

In einer früheren Studie bei Patienten mit einem akuten Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS) konnte ebenfalls der bedeutsame Einfluss des Tidalvolumens auf den Verlauf eines ARDS identifiziert werden. Demnach zeigten Patienten, die mit einem hohen Tidalvolumen beatmet wurden, eine höhere Sterblichkeit als Patienten mit einem niedrigen Tidalvolumen. Ursächlich dafür scheint ein höherer Gewebeschaden durch Überdehnung der Lunge bei hohen Tidalvolumina zu sein (Brower et al. 2000). Dieser Gewebeschaden kann dabei auf zwei verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Zum einen kommt es direkt durch die hohen Beatmungsdrücke zum Schaden der Alveolar- und der Kapillarwände. Des Weiteren scheinen die bei dem Gewebeschaden freigesetzten Zytokine eine sowohl lokale als auch systemische inflammatorische Antwort zu erzeugen. Dies führe insgesamt zu einer hohen Mortalität bei invasiv beatmeten Patienten mit ARDS (Malhotra 2007). Möglicherweise scheint hier wiederum das Zytokin „TGF-β1“ eine Rolle zu spielen (Branton et al. 1999), welches durch die Überdehnung bei hohen Tidalvolumina ausgeschüttet wird und zu der prognostisch ungünstigen Vernarbung der Lunge führen könnte.

5.9 Konsequenzen für die Praxis

Auf Grundlage der hier vorliegenden Ergebnisse scheint eine Anpassung des natürlichen Atemmusters von IPF-Patienten hin zu niedrigen Atemzugvolumina einen möglichen Überlebensvorteil zu bieten. Dabei sollte trotz des subjektiven Gefühls der Luftnot eine Überanstrengung der Lunge durch eine vertiefte Atmung und der daraus resultierenden Überdehnung des Lungengewebes vermieden werden. Somit könnte neben der bereits etablierten medikamentösen Therapie der IPF auch die nicht-medikamentöse Therapie mittels Atemtraining die Krankheitsprogression eindämmen. In speziellen Schulungen könnte den Patienten die Wichtigkeit einer flachen und ruhigen Atmung vermittelt werden. Auch medizinisches Personal wie Physiotherapeuten und Ergotherapeuten müssten dann in Zukunft das Atemtraining als essentiellen Bestandteil ihrer Ausbildung vermittelt bekommen.

Hinsichtlich sportlicher Aktivitäten könnte eine Limitierung der Atemtiefe einen Zwiespalt bedeuten: Einerseits gilt Sport im Allgemeinen als förderlich für die Gesundheit. Andererseits könnten aber IPF-Patienten bei zu intensivem sportlichem Training eine Überdehnung ihrer Lunge erfahren und somit ihr Lungengewebe weiter schädigen. Für sportliche Betätigung sollte also eine moderate körperliche Belastung eingehalten werden, um eine Überdehnung der Lunge zu vermeiden. So könnten Sportarten wie Nordic-Walking und Yoga geeignete Sportarten für IPF-Patienten sein.

6 Zusammenfassung

Ziel der hier vorliegenden Dissertation war es, den Zusammenhang zwischen dem Tidalvolumen und der Progression einer Idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) zu untersuchen. So konnte bereits in verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten gezeigt werden, dass mechanischer Stress, welcher auf die Lunge ausgeübt wird, eine Fibrosierung des Lungengewebes nach sich ziehen kann. Verschiedene Experimente an Mäusen belegen, dass es durch Anwendung hoher Zugvolumina bei der Beatmung einer vorgeschädigten Lunge zur Ausschüttung profibrotischer Zytokine wie z.B. TGF-β kommen kann, welche wiederum die Fibrosierung des Gewebes auslösen. Die hier durchgeführte retrospektive Datenanalyse an 238 IPF-Patienten des Gießener Zentrums des European IPF Registers deckt erstmalig einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des Tidalvolumens unter Spontanatmung und der Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 5 Jahre zu versterben auf:

So hatten Patienten, die initial ein Tidalvolumen von über 700ml hatten, eine um 3,477-fach höhere Chance zu versterben als Patienten mit einem Tidalvolumen von unter 700ml (p=0,0047). Dabei scheint im Gegensatz zur FVC, die im Verlauf der Erkrankung abfällt, die Höhe des Tidalvolumens über die Jahre relativ konstant zu bleiben. Das initial gemessene Tidalvolumen könnte also als möglicher Prognosefaktor dienen. Als eine Limitation dieser Dissertation sollte aber die insgesamt noch relativ geringe Anzahl an Patienten, die in die Auswertung einflossen, erwähnt werden. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse an einer weiteren Kohorte steht noch aus. Dennoch liegt es auf Basis der hier vorgestellten Ergebnisse nahe, IPF-Patienten dahingehend zu schulen, dass sie flach atmen und tiefe Atemzüge vermeiden sollten. In Zukunft könnte also ein gezieltes Atemtraining neben der etablierten antifibrotischen Therapie eine mögliche weitere Säule bei der Behandlung der IPF darstellen.

Summary:

The purpose of this study was to analyze the role of the tidal volume (VT) as predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Research findings of the last few years displayed the fast lung function decline in lung fibrosis patients due to mechanical barotrauma. In experiments with mice it could be shown that high tidal volumes in already damaged lung tissue induce the expression of such pro-fibrotic cytokines e.g. TGF-β, which is known to increase the development of lung fibrosis. This retrospective study on 238 IPF patients of the European IPF Registry of the Lung Center in Gießen detected for the first time the significant correlation between the VT value and survival within the next 5 years:

Patients with VT>700ml had a 3,477 higher risk to die than patients with VT<700ml (p=0,0047). In contrast to the FVC, which declines, the VT seems to stay constant over the years. The tidal volume at baseline could be a relevant prognostic factor. Yet it should be mentioned that only a small cohort was analyzed for this study. Nevertheless the results of this study showed that IPF patients should be trained in shallow breathing techniques to avoid deep breathing. In the future training in how to breathe correctly could be, despite an anti-fibrotic medication, a new base of IPF treatment.

7 Abkürzungsverzeichnis

α-SMA	alpha smooth muscle actin
AIP	akute interstitielle Pneumonie
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
Anti-CCP	Antikörper gegen citrullinierte Proteine
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body Mass Index
BTPS	body temperature pressure saturated
CCL 18	chemokine ligand 18
CO	Kohlenmonoxid
COP	Kryptogen organisierte Pneumonie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DIP	desquamative interstitielle Pneumonie
DLco	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
DPLD	diffuse parenchymale Lungenerkrankung
EAA	exogen allergische Alveolitis
ECM	Extrazellulärmatrix
EMT	epitheliale-mesenchymale Transition
EQ-5D VAS	European Quality of Life Dimension Visual Analogue Scale
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ERS	European Respiratory Society
ERV	Exspiratorisches Rerservevolumen

eurIPFreg	Europäisches IPF Register
FEV1	Einsekundenkapazität
FEV1/FVC	Tiffeneau Index
FPF	Familiäre Pulmonale Fibrose
FRC	funktionelle Residualkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
GB	Großbritannien
HR-CT	High resolution Computertomographie
IGV	Inspiratorisches Gasvolumen
IIP	Idiopathisch interstitielle Pneumonie
IL-4	Interleukin 4
IL-13	Interleukin 13
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
Inf	Unendlich
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
KL-6	Krebs von den Lungen-6
LIP	lymphoide interstitielle Pneumonie
log	logarithmiert
ml	Milliliter
MMP-7	Matrixmetalloproteinase 7
MUC5B	Mucin 5B
n	Anzahl
NO_2	Stickstoffdioxid
NSIP	nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
NYHA	New York Heart Association
p	Signifikanzwert
PaO2	arterielle Sauerstoffsättigung
Patienten-ID	Patienten Identifikationsnummer

PDGF60	platelet-derived growth factor 60
PGE2	Prostaglandin E2
PI3K-Akt	Phosphoinositid-3-Kinase
py	pack years
r	Pearson Korrelationskoeffizient
R^2	Bestimmtheitsmaß
RBILD	respiratorische Bronchiolitis mit assoziierter interstitieller Lungenerkrankung
ROC-Analyse	Receiver Operating Characteristic Analyse
RV	Residualvolumen
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
SFTPA2	Surfactantprotein A2
SFTPC	Surfactantprotein C
SP-A	Surfactantprotein A
SP-D	Surfactantprotein D
TGF-β1	Transforming growth factor beta 1
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
TLC	Totale Lungenkapazität
UIP	usual interstital Pneumonia
va	vor allem
VATS	Video assisted thoracoscopic surgery
VT	Tidalvolumen
VC	Vitalkapazität
x_{med}	Median
x_{min}	kleinster Wert
x_{max}	größter Wert
z.B.	zum Beispiel

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: HR-CT eines 68-jährigen Patienten, welcher sich aufgrund von Belastungsdyspnoe vorstellte 2
Abbildung 2: Kontroll-CT ein Jahr nach Symptombeginn. 3
Abbildung 3: HR-CT-Untersuchung eines 64-jährigen Patienten im Jahr 2015. 4
Abbildung 4: Kontroll-CT im Jahr 2018. 5
Abbildung 5: Übersicht über die DPLD Klassifizierung 8
Abbildung 6: Volumen-Zeit-Diagramm der Lungenvolumina 13
Abbildung 7: Einteilung zur Beurteilung einer Diffusionsstörung 15
Abbildung 8: HR-CT Befund eines Patienten mit IPF 16
Abbildung 9: UIP Muster bei IPF. 19
Abbildung 10: Honigwabenmuster mit erweiterten subpleuralen Alveolarräumen und milden inflammatorischen Infiltraten 19
Abbildung 11: Erfassung vom Grad der Luftnot 29
Abbildung 12: European Quality of Life Dimension Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) 30
Abbildung 13: Dyspnoe-Skala nach Borg 31
Abbildung 14: Zusammensetzung des Patientenkollektivs 33
Abbildung 15: Punkt-Wolken-Diagramm zu FVC und VT 43
Abbildung 16: Punkt-Wolken-Diagramm zu FVC und VT in unlogarithmierter Form 44
Abbildung 17: Boxplot-Diagramm zum Verhalten von VT zu FVC 44
Abbildung 18: Punkt-Wolken-Diagramm zu TLC und VT 45
Abbildung 19:Punkt-Wolken-Diagramm zu „pack years“ und VT 46
Abbildung 20: Boxplot-Diagramm zum Vergleich von VT zu dem Nikotinkonsum 47
Abbildung 21: Boxplot-Diagramm über den Zusammenhang zwischen VT und der Grad der Luftnot 48
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben in Abhängigkeit der FVC. 49
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben in Abhängigkeit des Tidalvolumens 50
Abbildung 24: Anzahl der Verstorbenen in Abhängigkeit der Höhe des Tidalvolumens 51
Abbildung 25: ROC-Kurve für das Tidalvolumen 52
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zu VT nach ROC Analyse 53
Abbildung 27: Entwicklung der FVC im Verlauf 54
Abbildung 28: Entwicklung von VT im Verlauf 55

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die am EurIPF teilnehmenden Zentren 28

Tabelle 2: Biometrische und klinische Merkmale der Baseline Untersuchung 39

Tabelle 3: Rauchverhalten der Patienten 40

Tabelle 4: Übersicht über Grad der Dyspnoe und Lebensqualität (EQ-5D VAS) 42

10 Literaturverzeichnis

Akhtar, A. 2013: 'Depression in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Chronic Respiratory Disease* 10 (3): 127–33. https://doi.org/10.1177/1479972313493098.

Alakhras, Mazen/ Decker, Paul A./ Nadrous, Maria and Ryu, Jay H. 2007: 'Body Mass Index and Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Chest* 131 (5): 1448–53. https://doi.org/10.1378/chest.06-2784.

Allaix, Marco E./ Rebecchi, Fabrizio/ Morino, Mario/ Schlottmann,Francisco and Patti, Marco G.. 2017: 'Gastroesophageal Reflux and Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *World Journal of Surgery*. https://doi.org/10.1007/s00268-017-3956-0.

Al-Saiedy, Mustafa/ Gunasekara, Lasantha/ Green, Francis/ Pratt, Ryan/ Chiu, Andrea/ Yang, Ailian/ Dennis, John. 2018: 'Surfactant Dysfunction in ARDS and Bronchiolitis Is Repaired with Cyclodextrins'. *Military Medicine* 183: 207–15. https://doi.org/10.1093/milmed/usx204.

ATS. 2002: 'ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166 (1): 111–17. https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

ATS, ERS. 2000: 'American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS)'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161 (2 Pt 1): 646–64. https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00.

ATS, ERS. 2002: 'American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensu Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 165 (2): 277–304. https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01.

Baenkler, H.-W./ Goldschmidt, H./ Hahn, J.-M. 2015: *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag.

Behr. 2013: 'The Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Dtsch Arztebl International* 110 (51–52): 875–81.

Behr, J./ Bonella, F./ Bonnet, R./ Gläser, S./ Grohé, C./ Günther, A./ Koschel, D. 2015: 'Positionspapier zur Bedeutung der forcierten Vitalkapazität für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF)'. *Pneumologie* 69 (08): 455–58. https://doi.org/10.1055/s-0034-1392602.

Behr, J./ Günther, A./ Ammenwerth, W./ Bittmann, I./ Bonnet, R./ Buhl, R./ Eickelberg, O. 2013: 'S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose'. *Pneumologie* 67 (02): 81–111. https://doi.org/10.1055/s-0032-1326009.

Behr, Jürgen. 2011: 'A Small Change in FVC But a Big Change for IPF'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 184 (12): 1329–30. https://doi.org/10.1164/rccm.201110-1794ED.

Behr, J./ Günther, A./ Bonella, F./ Geißler, K./ Koschel, D./ Kreuter, M./ Prasse, A. 2018: 'German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017'. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 72 (2): 155–68. https://doi.org/10.1055/s-0043-123035.

Behr, J./ Kreuter, M./ Hoeper, M. M./ Wirtz, H./ Klotsche, J./ Koschel, D./ Andreas, S. 2015: 'Management of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Clinical Practice: The INSIGHTS-IPF Registry'. *The European Respiratory Journal* 46 (1): 186–96. https://doi.org/10.1183/09031936.00217614.

Bellaye, P.-S-/ Shimbori, C./ Upagupta, C./ Sato, S./ Shi, W./ Gauldie, J./ Ask, K./ Kolb, M. 2018: 'Lysyl Oxidase-Like 1 Protein Deficiency Protects Mice from Adenoviral Transforming Growth Factor-B1-Induced Pulmonary Fibrosis'. *American Journal of*

Respiratory Cell and Molecular Biology 58 (4): 461–70. https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0252OC.

Belperio, J. A./ Dy, M./ Burdick, M.D./ Xue, Y.Y./ Li, K./ Elias, J.A./ Keane, M.P. 2002: 'Interaction of IL-13 and C10 in the Pathogenesis of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis'. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 27 (4): 419–27. https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0009OC.

Bois, R. M. du/ Wells, A.U. 2001: 'Cryptogenic Fibrosing Alveolitis/Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *European Respiratory Journal* 18 (32 suppl): 43s–55s.

Bois, R. M. du/ Weycker, D./ Albera, C./ Bradford, W. Z./ Costabel, U./ Kartashov, A./ Lancaster, L. 2011: 'Six-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Test Validation and Minimal Clinically Important Difference'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183 (9): 1231–37. https://doi.org/10.1164/rccm.201007-1179OC.

Bonella, F./ Kreuter, M./ Hagmeyer, L./ Neurohr, C./ Keller, C./ Kohlhaeufl, M.J./ Müller-Quernheim, J./ Milger, K./ Prasse, A. and German Nintedanib Compassionate Use Consortium. 2016: 'Insights from the German Compassionate Use Program of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases* 92 (2): 98–106. https://doi.org/10.1159/000448288.

Bösch, Dennis. 2013: ´Lungenfunktionsprüfung´. 3. Auflage. Berlin, *Heidelberg: Springer Verlag*.

Bosi, M./ Milioli, G./ Fanfulla, F./ Tomassetti, S./ Ryu, J.H./ Parrino, L./ Riccardi, S. 2017: 'OSA and Prolonged Oxygen Desaturation During Sleep Are Strong Predictors of Poor Outcome in IPF'. *Lung* 195 (5): 643–51. https://doi.org/10.1007/s00408-017-0031-4.

Branton, M. H./ Kopp, J.B. 1999: 'TGF-Beta and Fibrosis'. *Microbes and Infection* 1 (15): 1349–65.

Bridges, J.P./ Xu, Y./ Na, C.-L./ Wong, H.R./ Weaver, T.E. 2006: 'Adaptation and Increased Susceptibility to Infection Associated with Constitutive Expression of Misfolded SP-C'. *The Journal of Cell Biology* 172 (3): 395–407. https://doi.org/10.1083/jcb.200508016.

Brower, R. G./ Matthay, M.A./ Morris, A./ Schoenfeld, D./ Thompson, B.T./ Wheeler, A. 2000: 'Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome'. *The New England Journal of Medicine* 342 (18): 1301–8. https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801.

Brown, A. W./ Nathan, S.D. 2018: 'The Value and Application of the 6-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Annals of the American Thoracic Society* 15 (1): 3–10. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201703-244FR.

Burgy, O./ Königshoff, M. 2018: 'The WNT Signaling Pathways in Wound Healing and Fibrosis'. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology* 68–69: 67–80. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.017.

Cano-Jiménez, E./ Hernández González, F./Bermudo Peloche, G. 2018: 'Comorbidities and Complications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Medical Sciences* 6 (3). https://doi.org/10.3390/medsci6030071.

Cavazza, A./Rossi, G./ Carbonelli,C./ Spaggiari, L./ Paci, M./Roggeri, A. 2010: 'The Role of Histology in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update'. *Respiratory Medicine* 104 (7): S11–22. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.03.013.

Collard, H.R./ King, T.E./ Bucher Bartelson, B./ Vourlekis, J.S./ Schwarz, M.I./ Brown, K.K. 2003: 'Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168 (5): 538–42. https://doi.org/10.1164/rccm.200211-1311OC.

Conti, S./ Harari, S./ Caminati, A./ Zanobetti, A./Schwartz, J.D./ Bertazzi, P.A./ Cesana, G./ Madotto, F. 2018: 'The Association between Air Pollution and the Incidence of

Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy'. *The European Respiratory Journal* 51 (1). https://doi.org/10.1183/13993003.00397-2017.
Cottin, V./ Crestani, B./ Valeyre, D./Wallaert, B./ Cadranel, J./ Dalphin, J.-C./ Delaval, P. 2014: 'Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: French Practical Guidelines'. *European Respiratory Review* 23 (132): 193. https://doi.org/10.1183/09059180.00001814.
Criée, C.-P. et al. 2015: 'Leitlinie zur Spirometrie Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie'. ASU. 2015.
Delanote, I./ Wuyts, W.A./ Yserbyt, J./Verbeken, E.K./ Verleden, G.M./ Vos, R. 2016: 'Safety and Efficacy of Bridging to Lung Transplantation with Antifibrotic Drugs in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Case Series'. *BMC Pulmonary Medicine 16 (1): 156*. https://doi.org/10.1186/s12890-016-0308-z.
Devaraj, A. 2014. 'Imaging: How to Recognise Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society* 23 (132): 215–19. https://doi.org/10.1183/09059180.00001514.
Dickens, J. A./ Malzer, E./ Chambers, J.E./ Marciniak, S.J. 2018: 'Pulmonary Endoplasmic Reticulum Stress-Scars, Smoke, and Suffocation'. *The FEBS Journal*, January. https://doi.org/10.1111/febs.14381.
Douglas et al. 2000: 'Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161 (4): 1172–78. https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.9907002.
Drakopanagiotakis, F./ Wujak, L./ Wygrecka, M./ Markart, P. 2018: 'Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, January. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.023.
Erbes, R./ Schaberg, T./ Loddenkemper, R. 1997: 'Lung Function Tests in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Are They Helpful for Predicting Outcome?' *Chest* 111 (1): 51–57.
Fehrenbach, H. 2001: 'Alveolar Epithelial Type II Cell: Defender of the Alveolus Revisited'. *Respiratory Research* 2 (1): 33–46. https://doi.org/10.1186/rr36.
Fisher, M./ Nathan, S.D./ Hill, C./ Marshall, J./ Dejonckheere, F./ Thuresson, P.-O./ Maher, T.M. 2017: 'Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 23 (3–b Suppl): S17–24. https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s17.
Froese, A. R./ Shimbori, C./ Bellaye, P.S./ Inman, M./ Obex, S./ Fatima, S./ Jenkins, G./ Gauldie, J./ Ask, K./ Kolb, M. 2016: 'Stretch-Induced Activation of Transforming Growth Factor-B1 in Pulmonary Fibrosis'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 194 (1): 84–96. https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1638OC.
Fulton, B. G./ Ryerson, C.R. 2015: 'Managing Comorbidities in Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *International Journal of General Medicine* 8 (September): 309–18. https://doi.org/10.2147/IJGM.S74880.
Ganesh, R./ Anstrom, K.J./ King, T.E./ Lasky, J.A./ Martinez, F.J. 2012: 'Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis'. *The New England Journal of Medicine 366 (21): 1968–77. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354.*
García-Sancho, C./Buendía-Roldán, I./Fernández-Plata, M.R./ Navarro, C./ Pérez-Padilla, R./ Vargas, M.H./ Loyd, J.E./Selman, M. 2011: 'Familial Pulmonary Fibrosis Is the Strongest Risk Factor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Respiratory Medicine* 105 (12): 1902–7. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.08.022.
Geng, X./ Dufu, K./ Hutchaleelaha, A./ Xu, Q./ Li, Z./ Li, C.-M./ Patel, M.P./ Vlahakis, N./ J Lehrer-Graiwer, J./ Oksenberg, D. 2016: 'Increased Hemoglobin-Oxygen Affinity Ameliorates Bleomycin-Induced Hypoxemia and Pulmonary Fibrosis'. *Physiological Reports* 4 (17). https://doi.org/10.14814/phy2.12965.

Giménez, A./ Duch, P./ Puig, M./ Gabasa, M./ Xaubet, A./ Alcaraz, J. 2017: 'Dysregulated Collagen Homeostasis by Matrix Stiffening and TGF-B1 in Fibroblasts from Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients: Role of FAK/Akt'. *International Journal of Molecular Sciences* 18 (11). https://doi.org/10.3390/ijms18112431.

Gribbin, J./Hubbard, R.B./ Jeune, I.L./Smith, C.J.P./ West, J./ Tata, L.J. 2006: 'Incidence and Mortality of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Sarcoidosis in the UK'. *Thorax* 61 (11): 980–85. https://doi.org/10.1136/thx.2006.062836.

Günther, A./ Ermert, L./ Breithecker, A./ Hackstein, N./ Eickelberg, O./ Morr, H./ Grimminger, F./ Velcovsky, H.-G./ Seeger, W.2003:´Klassifikation, Diagnostik, und Therapie der idiopathischen interstitiellen Pneumonien: Eine kritische Bestandsaufnahme der gegenwärtig in Deutschland geübten Praxis´ *Deutsches Ärzteblatt 2003; 100(24)*

Guenther, A./ Eickelberg, O./ Preissner, K.T./ Chambers, R./Laurent, G./ Wells, A./ Crestani, B.2008: 'International Registry for Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Thorax* 63 (9): 841; author reply 841.

Guenther, A. and European IPF Network. 2011. 'The European IPF Network: Towards Better Care for a Dreadful Disease'. *The European Respiratory Journal* 37 (4): 747–48. https://doi.org/10.1183/09031936.00012111.

Guenther, A./ Krauss, E./ Tello, S./ Wagner, J./ Paul, B./Kuhn, S./ Maurer, O. 2018: 'The European IPF Registry (EurIPFreg): Baseline Characteristics and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Respiratory Research* 19 (1): 141. https://doi.org/10.1186/s12931-018-0845-5.

Günther, A./ Korfei, M./Mahavadi, P./ von der Beck, D./ Ruppert, C./ Markart, P. 2012: 'Unravelling the Progressive Pathophysiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society* 21 (124): 152–60. https://doi.org/10.1183/09059180.00001012.

Günther et al. 2003. 'Klassifikation, Diagnostik Und Therapie Der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien: Eine Kritische Bestandsaufnahme Der Gegenwärtig in Deutschland Geübten Praxis - *Dtsch Arztebl 2003; 100(24)'*. 2003. https://www.aerzteblatt.de/archiv/37355/Klassifikation-Diagnostik-und-Therapie-der-idiopathischen-interstitiellen-Pneumonien-Eine-kritische-Bestandsaufnahme-der-gegenwaertig-in-Deutschland-geuebten-Praxis.

Haber, P. 2013: *Lungenfunktion Und Spiroergometrie*. 3. Auflage. Wien: Springer Verlag.

Hammerschmidt, S./ Kuhn, H./ Gessner, C./ Seyfarth, H.-J./Wirtz, H. 2007: 'Stretch-Induced Alveolar Type II Cell Apoptosis'. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 37 (6): 699–705. https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0429OC.

Hinz, B. 2012: 'Mechanical Aspects of Lung Fibrosis: A Spotlight on the Myofibroblast'. *Proceedings of the American Thoracic Society* 9 (3): 137–47. https://doi.org/10.1513/pats.201202-017AW.

Hinz, B./ Phan, S.H./ Thannickal, V.J./ Galli, A./ Bochaton-Piallat, M.-L./ Gabbiani, G. 2007: 'The Myofibroblast'. *The American Journal of Pathology* 170 (6): 1807–16. https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070112.

Hodgson, U./ Laitinen, T./ Tukiainen,P. 2002: 'Nationwide Prevalence of Sporadic and Familial Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence of Founder Effect among Multiplex Families in Finland'. *Thorax* 57 (4): 338–42.

Hutchinson, J./ Fogarty, A./ Hubbard, R./ McKeever, T. 2015: 'Global Incidence and Mortality of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review'. *The European Respiratory Journal* 46 (3): 795–806. https://doi.org/10.1183/09031936.00185114.

Jacob, J./ Bartholmai, B.J./ Rajagopalan,S./ Karwoski, R./ Nair,A./ Walsh, S.L.F./ Barnett,J. 2018: 'Likelihood of Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Emphysema*'. Respirology (Carlton, Vic.) 23 (6): 593–99. https://doi.org/10.1111/resp.13231*

Johannson, K. A/ Vittinghoff, E./ Morisset, J./ Wolters, P.J./ Noth, E.M./ Balmes, J.R./ Collard, H.R. 2018: 'Air Pollution Exposure Is Associated With Lower Lung Function, but Not Changes in Lung Function, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Chest, February*. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.015.

Katzen, J./ Wagner, B.D./ Venosa, A./ Kopp, M./ Tomer, Y./ Russo, S.J./ Headen, A.C./ Basil, M.C./ Stark, J.M./ Mulugeta, S./ Deterding, R.R./ Beers, M.F. 2019:´An SFTPC BRICHOS mutant links epithelial ER stress and spontaneous lung fibrosis´. *JCI Insight. 2019 Mar 21;4(6*). doi: 10.1172/jci.insight.126125.

Kim, K. K./ Wei, Y./ Szekeres, C./ Kugler, M.C./ Wolters, P.J./ Hill, M.L./ Frank, J.A. 2009: 'Epithelial Cell Alpha3beta1 Integrin Links Beta-Catenin and Smad Signaling to Promote Myofibroblast Formation and Pulmonary Fibrosis'. *The Journal of Clinical Investigation* 119 (1): 213–24. https://doi.org/10.1172/JCI36940.

King, T. E. Jr./ Bradford, W.Z./ Castro-Bernardini, S./ Fagan, E.A./ Glaspole, I./ Glassberg, M.K./ Gorina, E. 2014: 'A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *New England Journal of Medicine* 370 (22): 2083–92. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582.

Klymenko, O./ Huehn, M./ Wilhelm, J./ Wasnick, R./ Shalashova, I./ Ruppert, C./ Henneke, I./ Hezel, S./ Guenther, K./ Mahavadi, P./ Samakovlis, C./ Seeger, W./ Guenther, A./ Korfei, M. 2018: ´Regulation and rolte of the ER stress transcription facotr CHOP in alveolar epithelial type-II cells´. *Journal of molecular medicine 2019 Jul;97(7):973-990.* doi: 10.1007/s00109-019-01787-9

Korfei, Martina, Clemens Ruppert, Poornima Mahavadi, Ingrid Henneke, Philipp Markart, Miriam Koch, Gyoergy Lang, et al. 2008. 'Epithelial Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Sporadic Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 178 (8): 838–46. https://doi.org/10.1164/rccm.200802-313OC.

Korfei, M./ Stelmaszek, D./ MacKenzie, B./ Skwarna, S./ Chillappagari, S./ Bach, A.C./ Ruppert, C. 2018: 'Comparison of the Antifibrotic Effects of the Pan-Histone Deacetylase-Inhibitor Panobinostat versus the IPF-Drug Pirfenidone in Fibroblasts from Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *PloS One* 13 (11): e0207915. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207915.

Latsi, P.I./ du Bois, R.M./ Nicholson, A.G./ Colby, T.V./ Bisirtzoglou, D./ Nikolakopoulou, A./ Veeraraghavan, S./ Hansell, D.M./ Wells, A.U. 2003: 'Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168 (5): 531–37. https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1245OC.

Lawson, W. E./ Loyd, J.E./ Degryse, A.L. 2011: 'Genetics in pulmonary fibrosis - familial cases provide clues to the pathogenesis of IPF'. *The American Journal of the Medical Sciences* 341 (6): 439–43. https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31821a9d7a.

Ley, B./ Collard, H.R./ King, T.E. 2011: 'Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183 (4): 431–40. https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0894CI.

Li, J.W./ Shen, X-W./ Sun, W./ Xiao, M./ Tong, S.-H./ Yu, X-C./ Lu, Z.-Q./ Hu, G-X. 2011: 'The study of effects of pirfenidone on the pulmonary fibrosis induced by paraquat in mice'. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi = Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi = Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases* 29 (2): 87–93.

Loeh et al. 2016: 'Pathogenesis of IPF'. *ERS Monograph 2016* 71: 1–15. https://doi.org/10.1183/2312508X.10004815.

Löh et al. 2017: 'Therapie Der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose (IPF)'. *Internistische Praxis* 58: 31–41.

Lynch, D. A./ Sverzellati, N./ Travis, W.D./ Brown, K.K./ Colby, T.V./ Galvin, J.R./ Goldin, J.G. 2018: 'Diagnostic Criteria for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Fleischner Society White

Paper'. *The Lancet. Respiratory Medicine* 6 (2): 138–53. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
Mahavadi, P./ Henneke, I./ Ruppert, C./ Knudsen, L./ Venkatesan, S./ Liebisch, G./ Chambers, R.C. 2014: 'Altered Surfactant Homeostasis and Alveolar Epithelial Cell Stress in Amiodarone-Induced Lung Fibrosis'. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 142 (1): 285–97. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu177
Malhotra, A. 2007: 'Low-Tidal-Volume Ventilation in the Acute Respiratory Distress Syndrome'. *The New England Journal of Medicine 357 (11): 1113–20.* https://doi.org/10.1056/NEJMct074213.
Martin-Medina, A./ Lehmann, M./ Burgy, O./ Hermann, S./ Baarsma, H.A./ Wagner, D.E./ De Santis, M.M. 2018: 'Increased Extracellular Vesicles Mediate WNT-5A Signaling in Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, July. https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1580OC.
Martinez, F. J./ Flaherty, K. 2006: 'Pulmonary Function Testing in Idiopathic Interstitial Pneumonias'. *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (4): 315–21. https://doi.org/10.1513/pats.200602-022TK.
Matthys, H./ Seeger, W. 2008: *Klinische Pneumologie*. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
Meltzer, E. B./ Noble, P.W. 2008: 'Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 3 (March): 8. https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-8.
Mermigkis, C./ Bouloukaki, I./ Antoniou, K./ Papadogiannis, G./ Giannarakis, I./ Varouchakis, G./ Siafakas, N./ Schiza, S.E. 2015: 'Obstructive Sleep Apnea Should Be Treated in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung* 19 (1): 385–91. https://doi.org/10.1007/s11325-014-1033-6.
Meyer, K. C./ Raghu, G./ Baughman, R.P./ Brown, K.K./ Costabel, U./ du Bois, R.M./ Drent, M. 2012: 'An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185 (9): 1004–14. https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0320ST.
Miura, Y./ Saito, T./ Tanaka, T./ Takoi, H./ Yatagai, Y./ Inomata, M./ Nei, T./ Saito, Y./ Gemma, A./ Azuma, A. 2018: 'Reduced Incidence of Lung Cancer in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treated with Pirfenidone'. *Respiratory Investigation* 56 (1): 72–79. https://doi.org/10.1016/j.resinv.2017.09.007.
Moeller, A./ Gilpin, S.E./ Ask, K./ Cox, G./ Cook, D./ Gauldie, J./ Margetts, P.J. 2009: 'Circulating Fibrocytes Are an Indicator of Poor Prognosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 179 (7): 588–94. https://doi.org/10.1164/rccm.200810-1534OC.
Morris, D./ Zamvar, V. 2014: 'The Efficacy of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Lung Biopsies in Patients with Interstitial Lung Disease: A Retrospective Study of 66 Patients'. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 9 (March): 45. https://doi.org/10.1186/1749-8090-9-45.
Nadrous, H. F./ Pellikka, P.A./ Krowka, M.J./ Swanson, K.L./ Chaowalit, N./ Decker, P.A./ Ryu, J.H. 2005: 'Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Chest* 128 (4): 2393–99. https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2393.
Newton, C. A./ Molyneaux, P.L./ Oldham, J.M. 2018: 'Clinical Genetics in Interstitial Lung Disease'. *Frontiers in Medicine* 5: 116. https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00116.
Nishiyama, O./ Yamazaki, R./ Sano, H./ Iwanaga, T./ Higashimoto, Y./ Kume, H./ Tohda, Y. 2018: 'Physical Activity in Daily Life in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Respiratory Investigation* 56 (1): 57–63. https://doi.org/10.1016/j.resinv.2017.09.004.
Noble, P. W./ Albera, C./ Bradford, W.Z./ Costabel, U./ Glassberg, M.K./ Kardatzke, D./ King, T.E. 2011: 'Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (CAPACITY): Two

Randomised Trials'. *Lancet* 377 (9779): 1760–69. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4.

Nureki, S.I./ Tomer, Y./ Venosa, A./ Katzen, J./ Russo, S.J./ Jamil, S./ Barrett, M./ Nguyen, V./ Kopp, M./ Mulugeta, S./ Beers, M.F. 2018: ´Expression of mutant Sftpc in murine alveolar epithelia drives spontaneous lung fibrosis´. *J Clin Invest*. 2018 Aug 31;128(9):4008-4024. doi: 10.1172/JCI99287.

Ohshimo, S./ Bonella, F./ Cui, A./ Beume, M./ Kohno, N./ Guzman, N./ Costabel, U. 2009: 'Significance of Bronchoalveolar Lavage for the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 179 (11): 1043–47. https://doi.org/10.1164/rccm.200808-1313OC.

Okunishi, K./ Sisson, T.H./ Huang, S.K./ Hogaboam, C.M./ Simon, R.H./ Peters-Golden, M. 2011: 'Plasmin Overcomes Resistance to Prostaglandin E2 in Fibrotic Lung Fibroblasts by Reorganizing Protein Kinase A Signaling'. *The Journal of Biological Chemistry* 286 (37): 32231–43. https://doi.org/10.1074/jbc.M111.235606.

Oldham, J. M./ Noth, I. 2014: 'Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Early Detection and Referral'. *Respiratory Medicine* 108 (6): 819–29. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.03.008.

Olschewski, H./ Behr, J./ Bremer, H./ Claussen, M./ Douschan, P./ Halank, M./ Held, M. 2018: 'Pulmonary Hypertension Due to Lung Diseases: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018'. *International Journal of Cardiology*, August. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.043.

Orens, J. B./ Estenne, M./Arcasoy, S./ Conte, J.V./ Corris, P./ Egan, J.J./ Egan, T. 2006: 'International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation'. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 25 (7): 745–55. https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.03.011.

Pape, H-C. 2014: *Physiologie*. 7.Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag.

Papiris, S. A./ Manali, E.D./ Kolilekas, L./ Kagouridis, K./ Triantafillidou, C./ Tsangaris I./ Roussos, C. 2010: 'Clinical Review: Idiopathic Pulmonary Fibrosis Acute Exacerbations - Unravelling Ariadne's Thread'. *Critical Care* 14 (6): 246. https://doi.org/10.1186/cc9241.

Phillips, R. J./ Burdick, M.D./ Hong, K./ Lutz, M.A./ Murray, L.A./ Xue, Y.Y./ Belperio, J.A./ Keane, M.P./ Strieter, R.M. 2004: 'Circulating Fibrocytes Traffic to the Lungs in Response to CXCL12 and Mediate Fibrosis'. *The Journal of Clinical Investigation* 114 (3): 438–46. https://doi.org/10.1172/JCI20997.

Plantier, L./ Cazes, A./ Dinh-Xuan, A.-T./ Bancal, C./ Marchand-Adam, S./ Crestani, B. 2018: 'Physiology of the Lung in Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society* 27 (147). https://doi.org/10.1183/16000617.0062-2017.

Purokivi, M./ Hodgson, U./ Myllärniemi, M./ Salomaa, E.-R./ Kaarteenaho, R. 2017: 'Are Physicians in Primary Health Care Able to Recognize Pulmonary Fibrosis?' *European Clinical Respiratory Journal* 4 (1). https://doi.org/10.1080/20018525.2017.1290339.

Qiu, M./ Chen, Y./ Ye, Q. 2017: 'Risk Factors for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *The Clinical Respiratory Journal*, March. https://doi.org/10.1111/crj.12631.

Raghu, G./ Amatto, V.C./ Behr, J./ Stowasser, S. 2015: 'Comorbidities in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients: A Systematic Literature Review'. *The European Respiratory Journal* 46 (4): 1113–30. https://doi.org/10.1183/13993003.02316-2014.

Raghu, G./ Collard, H.R./ Egan, J.J./ Martinez, F.J./ Behr, J./ Brown, K.K./ Colby, T.V. 2011: 'An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-Based Guidelines for Diagnosis and Management'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183 (6): 788–824. https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL.

Raghu, G./ Remy-Jardin, M./ Myers, J.L./ Richeldi L./ Ryerson, C.J./ Lederer, D.J./ Behr, J. 2018:. 'Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 198 (5): e44–68. https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST.

Raghu, G./ Rochwerg, B./ Zhang, Y./ Cuello Garcia, C.A./ Azuma, A./ Behr, J./ Brozek, J.L. 2015: 'An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 192 (2): e3–19. https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST.

Raghu, G./ Richeldi, L./ Jagerschmidt, A./ Martin, V./ Subramaniam, A./ Ozoux, M.-L./ Esperet, C.A./ Soubrane, C. 2018: 'Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prospective, Case-Controlled Study of Natural History and Circulating Biomarkers'. *Chest* 154 (6): 1359–70. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1083

Renzoni, E./ Srihari, V./ Sestini, P. 2014: 'Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Review of Recent Findings'. *F1000Prime Reports* 6 (August). https://doi.org/10.12703/P6-69.

Richeldi, L./ du Bois, R.M./ Raghu, G./ Azuma, A./ Brown, K.K./ Costabel, U./ Cottin, V. 2014: 'Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *New England Journal of Medicine* 370 (22): 2071–82. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584.

Sanchez-Esteban, J./ Cicchiello, L.A./ Wang, Y./ Tsai, S.W./ Williams, L.K./ Torday, J.S./ Rubin, L.P. 2001: 'Mechanical Stretch Promotes Alveolar Epithelial Type II Cell Differentiation'. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 91 (2): 589–95. https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.2.589.

Sgalla, G./ Iovene, B./ Calvello, M./ Ori, M./ Varone, F./ Richeldi, L. 2018: 'Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pathogenesis and Management'. *Respiratory Research* 19. https://doi.org/10.1186/s12931-018-0730-2.

Sprunger, D.B./ Olson, A.L./ Huie, T.J./ Fernandez-Perez, E.R./ Fischer, A./ Solomon, J.J./ Brown, K.K./ Swigris, J.J. 2012: 'Pulmonary Fibrosis Is Associated with an Elevated Risk of Thromboembolic Disease'. *The European Respiratory Journal* 39 (1): 125–32. https://doi.org/10.1183/09031936.00041411.

Sverzellati, N. 2013: 'Highlights of HRCT Imaging in IPF'. *Respiratory Research* 14 (Suppl 1): S3. https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-S1-S3.

Taniguchi, H./ Ebina, M./ Kondoh, Y./ Ogura, T./ Azuma, A./ Suga, M./ Taguchi, Y. 2010: 'Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *The European Respiratory Journal* 35 (4): 821–29. https://doi.org/10.1183/09031936.00005209.

Thabut, G./ Mal, H./ Castier, Y./ Groussard, O./ Brugière, O./ Marrash-Chahla, R./ Lesèche, G./ Fournier, M. 2003: 'Survival Benefit of Lung Transplantation for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 126 (2): 469–75.

Tomassetti, S./ Gurioli, C./ Ryu, J.H./ Decker, P.A./ Ravaglia, C./ Tantalocco, P./ Buccioli, M. 2015: 'The Impact of Lung Cancer on Survival of Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Chest* 147 (1): 157–64. https://doi.org/10.1378/chest.14-0359.

Travis, W. D./ Costabel, U./ Hansell, D.M./ King, T.E./ Lynch, D.A./ Nicholson, A.G./ Ryerson, C.J. 2013: 'An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 188 (6): 733–48. https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST.

Vancheri, C./ Cottin, V./ Kreuter, M./ Hilberg, O. 2015: 'IPF, Comorbidities and Management Implications'. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases: Official Journal of WASOG* 32 Suppl 1 (August): 17–23.

Varone, F./ Sgalla, G./ Iovene, B./ Bruni, T./ Richeldi, L. 2018: 'Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis'. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 19 (2): 167–75. https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1425681.

Wang, Y./ Kuan, P.J./ Xing, C./ Cronkhite, J.T./ Torres, F./ Rosenblatt, R.L./ DiMaio, J.M./ Kinch, L.N./ Grishin, N.V./ Garcia, C.K. 2009: 'Genetic Defects in Surfactant Protein A2 Are Associated with Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer'. *American Journal of Human Genetics* 84 (1): 52–59. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.11.010.

Wasnick, R./ Korfei M./ Piskulak, K./ Henneke, I./ Wilhelm, J./ Mahavadi, P./ von der Beck, D./ Koch, M./ Shalashova, I./ Klymenko, O./ Fink, L./ Witt, H./ Hackstein, H./ El Agha, E./ Bellusci, S./ Klepetko, W./ Köngishoff, M./ Eickelberg, O./ Braun, T./ Seeger, W./ Ruppert, C./ Günther, A. 2019: 'Restored alveolar epithelial differentiation and reversed human lung fibrosis upon Notch inhibition'. *bioRxiv*. https://doi.org/10.1101/580498.

Xu, L. F./ Cai, Y.F./ Hu, K./ Tang, S./ Zhou, X.F./ Li, H.M. 2017: 'Effects of chronic intermittent hypoxia on left ventricular myocardial contractibility in a rabbit model of obstructive sleep apnea'. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 97 (32): 2528–32.

11 Anhang

11.1 Basis Patienten Fragebogen

eurIPFnet

European Registry for Idiopathic Pulmonary Fibrosis
(eurIPFreg)

Basis Patienten Fragebogen

Liebe Patientin, lieber Patient!

Wir möchten Sie bitten, den folgenden Fragebogen sorgfältig und gewissenhaft auszufüllen. Dieser Fragebogen ist ein wichtiges Werkzeug, um die korrekte Diagnose Ihrer Erkrankung zu stellen und Ihre Beschwerden genau zu erfassen. Diese Daten werden Grundlage für das Register der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose (IPF) sein, an dem Sie teilnehmen. Wir sind Ihnen sehr dankbar für Ihre Mithilfe, Geduld und Anstrengung beim Beantworten unserer Fragen. Wenn in den Fragen mehrere Möglichkeiten zur Auswahl stehen, markieren Sie bitte die zutreffendste. Sollten Sie hinsichtlich der Bedeutung einer einzelnen Frage unsicher sein, fragen Sie bitte Ihr Behandlungsteam. Der von Ihnen ausgefüllte Fragebogen wird später eingelesen werden und die enthaltenen Daten werden automatisiert in die Datenbank übernommen. Aus diesen Gründen ist es wichtig, dass Sie Kreuze in die vorgegeben Kästchen (und nicht daneben) machen und auch bei den Fragen, bei denen Sie Zahlen oder Text angeben können, möglichst gut leserlich in Druckschrift innerhalb der Kästen die Einträge vornehmen. Andernfalls müssten wir die Fragebögen per Hand eingeben was eine erhebliche Arbeitsbelastung darstellen würde.

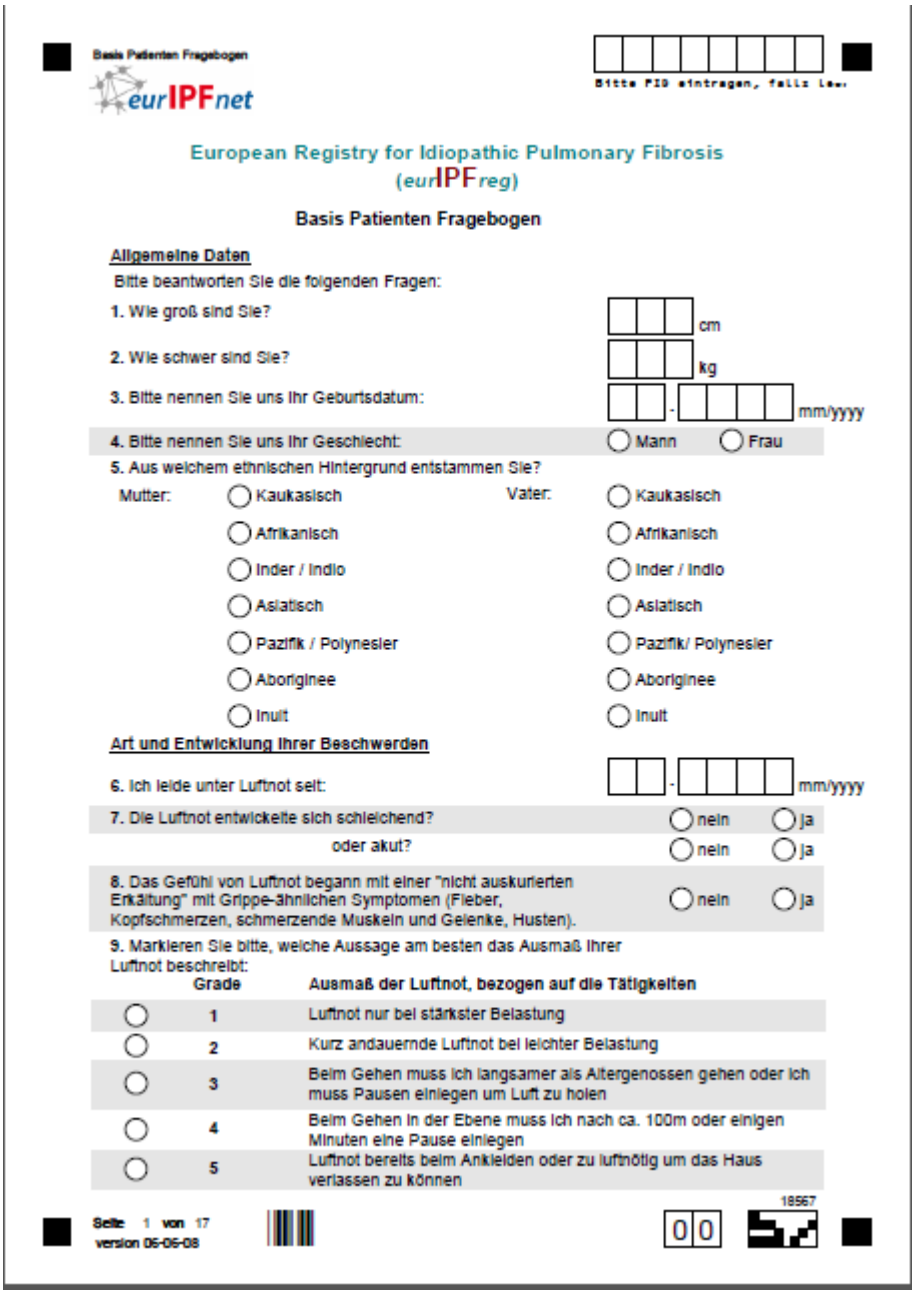
Wir, das wissenschaftliche Team des europäischen eurIPFnet, möchten uns bei Ihnen für Ihre Hilfe und Ihr Vertrauen in unsere Arbeit bedanken. Durch Ihre Unterstützung hoffen wir, den natürlichen Verlauf Ihrer Erkrankung besser beschreiben und Risikofaktoren für das Voranschreiten der Erkrankung identifizieren zu können.

Herzlichst Ihr

eurIPFnet - Team

0 0

53440



Basis Patienten Fragebogen

eurIPFnet

Bitte PID eintragen, falls leer

European Registry for Idiopathic Pulmonary Fibrosis
(eurIPFreg)

Basis Patienten Fragebogen

Allgemeine Daten

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen:

1. Wie groß sind Sie? ___ cm
2. Wie schwer sind Sie? ___ kg
3. Bitte nennen Sie uns Ihr Geburtsdatum: __.__ mm/yyyy
4. Bitte nennen Sie uns Ihr Geschlecht: ◯ Mann ◯ Frau
5. Aus welchem ethnischen Hintergrund entstammen Sie?

	Mutter:	Vater:
	◯ Kaukasisch	◯ Kaukasisch
	◯ Afrikanisch	◯ Afrikanisch
	◯ Inder / Indio	◯ Inder / Indio
	◯ Asiatisch	◯ Asiatisch
	◯ Pazifik / Polynesier	◯ Pazifik/ Polynesier
	◯ Aborginee	◯ Aborginee
	◯ Inuit	◯ Inuit

Art und Entwicklung Ihrer Beschwerden

6. Ich leide unter Luftnot seit: __.__ mm/yyyy
7. Die Luftnot entwickelte sich schleichend? ◯ nein ◯ ja
   oder akut? ◯ nein ◯ ja
8. Das Gefühl von Luftnot begann mit einer "nicht auskurierten Erkältung" mit Grippe-ähnlichen Symptomen (Fieber, Kopfschmerzen, schmerzende Muskeln und Gelenke, Husten). ◯ nein ◯ ja
9. Markieren Sie bitte, welche Aussage am besten das Ausmaß Ihrer Luftnot beschreibt:

	Grade	Ausmaß der Luftnot, bezogen auf die Tätigkeiten
◯	1	Luftnot nur bei stärkster Belastung
◯	2	Kurz andauernde Luftnot bei leichter Belastung
◯	3	Beim Gehen muss ich langsamer als Altergenossen gehen oder ich muss Pausen einlegen um Luft zu holen
◯	4	Beim Gehen in der Ebene muss ich nach ca. 100m oder einigen Minuten eine Pause einlegen
◯	5	Luftnot bereits beim Ankleiden oder zu luftnötig um das Haus verlassen zu können

18567

Seite 1 von 17
version 06-06-08

00

10. Bemerken Sie eine Verstärkung der Luftnot:

a - während der Arbeitstage?	◯ nein	◯ ja
b - am Wochenende?	◯ nein	◯ ja
c - in Ihrer Wohnung/Haus?	◯ nein	◯ ja
d - am Arbeitsplatz?	◯ nein	◯ ja
e - nachts?	◯ nein	◯ ja
f - bei anderen Gelegenheiten?	◯ nein	◯ ja

Wenn ja, bitte angeben

11. Seit dem Beginn Ihrer Lungenkrankheit, ist Ihr Gefühl von Atemlosigkeit:
(Bitte nur eine Antwort markieren)

a - mit der Zeit schlechter geworden ?	◯
b - unverändert geblieben ?	◯
c - besser geworden ohne Therapie?	◯
d - besser geworden im Rahmen der Therapie?	◯

Husten und Auswurf

12. Leiden Sie unter trockenem Husten (ohne Auswurf)?	◯ nein	◯ ja
13. Leiden Sie unter Husten mit Auswurf (Sputum)?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, ist der Auswurf verfärbt? (gräulich, gelb/grünlich, bräunlich/schwarz)	◯ nein	◯ ja

Andere Beschwerden, die sich gleichzeitig zu der Lungenerkrankung entwickelt haben

14. Schwäche und Trägheit?	◯ nein	◯ ja
15. Verlust des Appetits?	◯ nein	◯ ja
16. Erhöhte Temperatur?	◯ nein	◯ ja
17. Ausgeprägter Nachtschweiß?	◯ nein	◯ ja
18. Schüttelfrost?	◯ nein	◯ ja
19. Rheumatische Schmerzen?	◯ nein	◯ ja
20. Gelenkschmerzen?	◯ nein	◯ ja
Schmerzhafte Gelenke?	◯ nein	◯ ja
Schwellungen der Gelenke?	◯ nein	◯ ja
Morgensteifheit?	◯ nein	◯ ja
21. Muskelbeschwerden?	◯ nein	◯ ja
Muskelschmerz?	◯ nein	◯ ja

22. Hautveränderungen?	○ nein	○ ja
Hautausschlag?	○ nein	○ ja
Knötchen?	○ nein	○ ja
23. Werden Ihre Hände leicht kalt und verfärben sie sich in der Kälte?	○ nein	○ ja
24. Fühlt sich Ihre Haut verhärtet an?	○ nein	○ ja
25. Haben Sie vergrößerte Lymphknoten bemerkt?	○ nein	○ ja
26. Haben Sie vergrößerte Speicheldrüsen bemerkt?	○ nein	○ ja
27. Leiden Sie unter Mundtrockenheit?	○ nein	○ ja
28. Leiden Sie unter trockenen Augen?	○ nein	○ ja
29. Haben Sie Probleme beim Schlucken?	○ nein	○ ja
30. Leiden Sie unter Kopfschmerzen?	○ nein	○ ja
31. Haben Sie Sehstörungen?	○ nein	○ ja
32. Leiden Sie unter Niesen, brennenden Augen und Schnupfen?	○ nein	○ ja
33. Verspüren Sie beim Atmen Schmerzen in der Brust?	○ nein	○ ja
34. Bemerken Sie Herzstolpern oder starkes Herzklopfen in Ruhe oder unter Belastung?	○ nein	○ ja
35. Haben Sie unbeabsichtigt mehr als 2 kg an Gewicht verloren?	○ nein	○ ja
36. Haben Sie andere Beschwerden?	○ nein	○ ja

Wenn ja, bitte angeben: _____

Rauchen

37. Sind Sie aktiver Raucher?	○ nein	○ ja
Wenn ja, was rauchen Sie?		
Zigarette	○ nein	○ ja
Zigarre	○ nein	○ ja
Pfeife	○ nein	○ ja
Marihuana (Haschisch)	○ nein	○ ja
Andere	○ nein	○ ja
38. Haben Sie jemals geraucht?	○ nein	○ ja
Zigarette	○ nein	○ ja
Zigarre	○ nein	○ ja
Pfeife	○ nein	○ ja
Marihuana (Haschisch)	○ nein	○ ja
Andere	○ nein	○ ja

39. Falls Sie aktiv rauchen oder Zigaretten in der Vergangenheit geraucht haben:

Geben Sie bitte die Zeitspanne des Rauchens an:

Vom ☐☐ bis zum ☐☐ Lebensjahr

Geben Sie bitte auch die durchschnittliche Zahl der Zigaretten an, die Sie am Tag geraucht haben:

- weniger als 5 ◯
- 5 - 10 ◯
- 10 - 15 ◯
- 15 - 20 ◯
- 20 - 25 ◯
- 25 - 30 ◯
- 30 - 35 ◯
- 35 - 40 ◯
- mehr als 40 ◯

Vorhergehende Atemwegs- oder Lungenkrankheiten

Hatten Sie jemals eine oder mehrere der folgenden Krankheiten:

40. Nasennebenhöhlenentzündungen, heftige Erkältungen?	◯ nein	◯ ja
41. Häufige Mandel-/Halsentzündungen, häufige Heiserkeit?	◯ nein	◯ ja
42. Chronische Bronchitis?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, seit wann?	☐☐☐☐ (yyyy)	
43. Lungenemphysem?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, seit wann?	☐☐☐☐ (yyyy)	
44. Heuschnupfen oder Milchschorf während der Kindheit?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, seit wann?	☐☐☐☐ (yyyy)	
45. Asthma bronchiale mit Beginn in der Kindheit?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, seit wann?	☐☐☐☐ (yyyy)	
46. Asthma bronchiale mit Beginn im Erwachsenenalter?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, seit wann?	☐☐☐☐ (yyyy)	

47. Rippenfellentzündung (Pleuritis)?	○ nein ○ ja	
Wenn ja, wann?		(yyyy)
48. Lungenentzündung (Pneumonie)?	○ nein ○ ja	
Wenn ja, wann?		(yyyy)
49. Tuberkulose?	○ nein ○ ja	
Wenn ja, wann?		(yyyy)
50. Sarkoidose?	○ nein ○ ja	
Wenn ja, wann?		(yyyy)
51. Exogen allergische Alveolitis /Hypersensitivitätspneumonitis (Farmerlunge, Vogelhalter-/ Taubenhalterlunge)?	○ nein ○ ja	
Wenn ja, wann?		(yyyy)
52. Staublunge (Silikose)?	○ nein ○ ja	
Wenn ja, wann?		(yyyy)
53. Lungenembolie?	○ nein ○ ja	
Wenn ja, wann?		(yyyy)
54. Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie)?	○ nein ○ ja	
Wenn ja, wann?		(yyyy)
55. Sind Sie jemals über lange Zeit künstlich beatmet worden?	○ nein ○ ja	
Wenn ja, wann?		(yyyy)

Andere Erkrankungen

Hatten Sie jemals eine oder mehrere der folgenden Krankheiten:

56. Krebs?	○ nein ○ ja	
Wenn ja, bitte das betroffene Organ und den Zeitpunkt der Diagnose angeben:		
a - Speiseröhre / Magen / Dickdarm	○ nein ○ ja	
wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
b - Bauchspeicheldrüse	○ nein ○ ja	
wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
c - Leber	○ nein ○ ja	
wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
d - Lunge oder Luftröhre	○ nein ○ ja	
wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)

e - Stimmbänder, Hals, Mund oder Rachen	○ nein ○ ja	
Wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
f - Brust	○ nein ○ ja	
Wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
g - Gebärmutter/-hals	○ nein ○ ja	
Wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
h - Prostata	○ nein ○ ja	
Wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
i - Niere, Blase	○ nein ○ ja	
Wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
j - Mittelfeld (Mediastinum)	○ nein ○ ja	
Wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
k - Schilddrüse	○ nein ○ ja	
Wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
l - Lymphom / Lymphdrüsen	○ nein ○ ja	
Wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
m - Leukämie (Blutkrebs)	○ nein ○ ja	
Wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
n - Hirn und Hirnhäute	○ nein ○ ja	
Wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
o - Knochen	○ nein ○ ja	
Wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
p - Andere Formen von Krebs	○ nein ○ ja	
Wenn ja, Diagnose in:		(yyyy)
Wenn ja, bitte angeben:		

57. Augeninfektionen?	○ nein ○ ja
Netzhautablösung?	○ nein ○ ja
grauer Star (Linsentrübung)?	○ nein ○ ja
Glaukom (grüner Star)?	○ nein ○ ja
Eingeschränktes Sehvermögen?	○ nein ○ ja

58. Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion?	◯ nein	◯ ja
Kropf?	◯ nein	◯ ja
59. Leiden Sie unter Kopfschmerzen oder Migräne?	◯ nein	◯ ja
60. Leiden Sie unter Bluthochdruck?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, Erstdiagnose:		(yyyy)
61. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, Erstdiagnose:		(yyyy)
62. Leiden Sie an koronarer Herzerkrankung (verengte Herzkranzgefäße)?	◯ nein	◯ ja
Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, Erstdiagnose:		(yyyy)
63. Hatten Sie jemals eine Herzmuskelentzündung (Myokarditis)?	◯ nein	◯ ja
Herzinsuffizienz (Herzschwäche)?	◯ nein	◯ ja
Herzfehler?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, Erstdiagnose:		(yyyy)
64. Haben Sie Herzrhythmusstörungen (z.B. Herzstolpern, schneller Puls)?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, Erstdiagnose:		(yyyy)
65. Bemerken Sie Schwellungen der Beine?	◯ nein	◯ ja
geschwollene Augen?	◯ nein	◯ ja
nächtliches Wasserlassen?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, seit wann:		(yyyy)
66. Leiden Sie unter Sodbrennen?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, Erstdiagnose:		(yyyy)
67. Haben oder hatten Sie Magen- oder Darmgeschwüre?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja, Erstdiagnose:		(yyyy)

Haben Sie einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Sodbrennen und Husten bemerkt?
◯ nie ◯ manchmal ◯ immer

Müssen Sie mit erhöhtem Kopfende schlafen?
◯ nie ◯ manchmal ◯ immer

Bemerken Sie nach dem Aufwachen einen sauren Geschmack im Mund?
◯ nie ◯ manchmal ◯ immer

68. Leiden Sie unter Durchfall oder Verstopfung?	◯ nein	◯ ja

69. Haben oder hatten Sie jemals Gelbsucht?	◯ nein	◯ ja	
Gallencholik?	◯ nein	◯ ja	
Gallensteine?	◯ nein	◯ ja	
Wenn ja, Erstdiagnose:			(yyyy)
70. Haben Sie Schmerzen beim Wasserlassen?	◯ nein	◯ ja	
Haben Sie Blutbeimengungen bemerkt?	◯ nein	◯ ja	
Sind bei Ihnen Nierensteine bekannt?	◯ nein	◯ ja	
Wenn ja, Erstdiagnose:			(yyyy)
71. Hatten Sie jemals urogenitale Infektionen?	◯ nein	◯ ja	
Wenn ja, Erstdiagnose:			(yyyy)
72. Sind bei Ihnen Geschlechtserkrankungen bekannt?	◯ nein	◯ ja	
Wenn ja, Erstdiagnose:			(yyyy)
73. Besteht bei Ihnen Rheumatismus?	◯ nein	◯ ja	
eine entzündliche Bindegewebserkrankung?	◯ nein	◯ ja	
oder Gefäßentzündung?	◯ nein	◯ ja	
Wenn ja, Erstdiagnose:			(yyyy)
74. Leiden Sie unter schweren Depressionen oder einer Psychose?	◯ nein	◯ ja	
Wenn ja, Erstdiagnose:			(yyyy)
75. Leiden Sie unter Krampfanfällen?	◯ nein	◯ ja	
Wenn ja, Erstdiagnose:			(yyyy)
76. Haben Sie Schlafstörungen?	◯ nein	◯ ja	
Wenn ja, Erstdiagnose:			(yyyy)

Bitte bewerten Sie das Risiko bei bestimmten Alltagssituationen einzudösen

- Sitzen und Lesen	◯ nie	◯ gering	◯ mäßig	◯ hoch
- Fernsehen	◯ nie	◯ gering	◯ mäßig	◯ hoch
- Sitzen in der Öffentlichkeit (z.B. Theater, Konferenz)	◯ nie	◯ gering	◯ mäßig	◯ hoch
- Als Beifahrer im Auto für eine Stunde ohne Pause	◯ nie	◯ gering	◯ mäßig	◯ hoch
- Hinlegen zum Ausruhen am Nachmittag	◯ nie	◯ gering	◯ mäßig	◯ hoch
- Sitzen und mit jemandem sprechen	◯ nie	◯ gering	◯ mäßig	◯ hoch
- Ruhig sitzen nach dem Mittagessen (ohne Alkohol)	◯ nie	◯ gering	◯ mäßig	◯ hoch
- In einem Auto, im Stau stehend	◯ nie	◯ gering	◯ mäßig	◯ hoch

Bitte PID eintragen, falls Lee.

77. Leiden Sie unter einer Blutarmut (Anämie) oder einer Blutungsneigung? ○ nein ○ ja

Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)

78. Haben Sie vergrößerte Lymphknoten ○ nein ○ ja

Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)

79. Leiden Sie unter Gicht oder erhöhten Harnsäurewerten? ○ nein ○ ja

Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)

80. Haben Sie Diabetes mellitus (Zuckererkrankung)? ○ nein ○ ja

Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)

81. Haben Sie erhöhte Werte für Blutfette oder Cholesterin? ○ nein ○ ja

Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)

82. Haben oder hatten Sie eine oder mehrere der folgenden Infektionskrankheiten:

HIV/AIDS? ○ nein ○ ja

Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)

Virushepatitis? ○ nein ○ ja

Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)

Gürtelrose (Herpes zoster)? ○ nein ○ ja

Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)

Pfeiffersches Drüsenfieber (Mononukleose)? ○ nein ○ ja

Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)

Parasitäre Erkrankungen (z.B. Malaria)? ○ nein ○ ja

Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)

83. Sind bei Ihnen allergische Erkrankungen bekannt? ○ nein ○ ja

Wenn ja, bitte nachfolgend aufführen _____

Ihre Medikation zu Beginn der Erkrankung

84. Haben Sie in der Zeit, als Ihre Luftnot begonnen hat, irgendwelche Medikamente dauerhaft, d.h. für mehr als 4 Wochen, eingenommen? ○ nein ○ ja

Wenn nicht, gehen Sie bitte zur nächsten Frage. Wenn ja, bitten wir Sie die in Frage kommenden Medikamente aufzuführen. Zögern Sie nicht bei Unsicherheiten mit Ihrem Behandlungsteam zu sprechen:

Familiengeschichte

85. Sind irgendwelche der folgenden Krankheiten bei Ihren nächsten Verwandten (Mutter/Vater/Großeltern/Kinder/Tante/Onkel/Neffen) aufgetreten:

a - dieselben Beschwerden wie bei Ihnen?	◯ nein	◯ ja
b - Tuberkulose?	◯ nein	◯ ja
c - Sarkoidose?	◯ nein	◯ ja
d - Asthma bronchiale?	◯ nein	◯ ja
e - Exogen Allergische Alveolitis (Farmerlunge, Vogelhalter/Taubenhalterlunge)?	◯ nein	◯ ja
f - Lungenfibrose?	◯ nein	◯ ja
g - Allergien?	◯ nein	◯ ja
h - Bindegewebige Systemerkrankungen (Kollagenosen, Vaskulitiden, rheumatische Erkrankungen)?	◯ nein	◯ ja

Umweltfaktoren

86. Leben Sie momentan in dem Haus oder in der Wohnung, in dem/r Sie auch gewohnt haben, als sich die Luftnot bei Ihnen entwickelt hat? ◯ nein ◯ ja

87. Trifft bezüglich des häuslichen Umfelds, in dem sie sich am Beginn der Luftnot aufgehalten haben, eine oder mehrere der folgenden Aussagen zu:

Wasserschaden oder feuchte Wände/Decken?	◯ nein	◯ ja
Schimmelpilze (z.B. hinter Tapeten, Badezimmer, bei der Arbeit)?	◯ nein	◯ ja
Haben Sie einen Wintergarten, zahlreiche Zimmerpflanzen, einen Zimmerspringbrunnen oder Hydrokultursysteme?	◯ nein	◯ ja
Haben Sie eine Klimaanlage?	◯ nein	◯ ja

88. Hatten Sie in der Zeit, als Ihre Beschwerden begonnen haben, Kontakt zu ...

Vögeln?	◯ nein	◯ ja
Wenn ja bitte bewerten Sie die folgenden Aussagen:		
Ich halte oder hielt die Vögel selbst.	◯ nein	◯ ja
Ich hatte Kontakt zu den Vögeln in anderen Haushalten.	◯ nein	◯ ja
Ich habe unmittelbar nach dem Kontakt zu Vögeln eine Verschlimmerung der Atembeschwerden bemerkt.	◯ nein	◯ ja
Ich habe einige Stunden nach Kontakt mit Vögeln eine Verschlimmerung der Atembeschwerden bemerkt.	◯ nein	◯ ja
Ich hatte Atembeschwerden nach Kontakt mit anderen Tieren.	◯ nein	◯ ja
Ich habe unmittelbar nach dem Kontakt mit diesen Tieren eine Verschlimmerung der Atembeschwerden bemerkt.	◯ nein	◯ ja
Ich habe einige Stunden nach Kontakt mit diesen Tieren eine Verschlimmerung der Atembeschwerden bemerkt.	◯ nein	◯ ja
Landwirtschaft?	◯ nein	◯ ja
Bei ja bitte zutreffendes ankreuzen:		
Ich hatte wenig Kontakt mit Landwirtschaft.	◯ nein	◯ ja
Ich hatte regelmäßig Kontakt mit Landwirtschaft.	◯ nein	◯ ja
Ich hatte häufig Kontakt mit Landwirtschaft.	◯ nein	◯ ja
Ich habe unmittelbar nach dem Kontakt mit Landwirtschaft eine Verschlimmerung der Atembeschwerden bemerkt.	◯ nein	◯ ja
Ich habe einige Stunden nach Kontakt mit Landwirtschaft eine Verschlimmerung der Atembeschwerden bemerkt.	◯ nein	◯ ja

89. Zu Ihren Freizeitaktivitäten: Sind oder waren sie gelegentlich mit einer der folgenden Aktivitäten, bei der Staub, Gas oder Rauch auftritt, beschäftigt:

a - Verarbeitung Asbest-haltiger Materialien (z.B. Zementasbest, Eternit)?	◯ nein	◯ ja
b - Holzverarbeitung?	◯ nein	◯ ja
c - Gärtnern mit Düngern, Torf, oder Spritzmitteln?	◯ nein	◯ ja
d - Glassarbeiten?	◯ nein	◯ ja
e - Pilzpflanzen?	◯ nein	◯ ja
f - Metallverarbeitung?	◯ nein	◯ ja

90. Haben oder hatten Sie jemals zu einem der folgenden Stoffe Kontakt (entweder bei der Arbeit oder zu Hause):

Wolfram?	◯ nein	◯ ja
Titan?	◯ nein	◯ ja
Beryllium?	◯ nein	◯ ja
Kobalt?	◯ nein	◯ ja

Berufliche Tätigkeit

Betrachten Sie bitte die folgende Liste von Berufstätigkeiten und geben Sie an, ob und wann Sie in einem solchen Umfeld gearbeitet haben.

91. Erfassung der Tätigkeiten anhand der Art der Tätigkeit:

Führten Sie eine oder mehrere der folgenden Tätigkeiten in Ihrem Berufsleben durch?

- Anbauen und Ernten von Pflanzen	◯ nein	◯ ja		
wenn ja von: (yyyy)			bis: (yyyy)	
- Hegen und Züchten von Tieren	◯ nein	◯ ja		
wenn ja von: (yyyy)			bis: (yyyy)	
- Jede Art von Bauarbeiten	◯ nein	◯ ja		
wenn ja von: (yyyy)			bis: (yyyy)	
- Herstellung von Produkten (außer Essen)	◯ nein	◯ ja		
wenn ja von: (yyyy)			bis: (yyyy)	
- Materialverarbeitung	◯ nein	◯ ja		
wenn ja von: (yyyy)			bis: (yyyy)	
- Nahrungsmittelherstellung oder -verarbeitung	◯ nein	◯ ja		
wenn ja von: (yyyy)			bis: (yyyy)	

Bitte PID eintragen, falls bek.

noch Frage 91

- Handelstätigkeit	○ nein ○ ja			
wenn ja von: (yyyy)		bis: (yyyy)		
- Service und Kundenberatung	○ nein ○ ja			
wenn ja von: (yyyy)		bis: (yyyy)		
- Behandlung oder Pflege von Tieren oder Menschen	○ nein ○ ja			
wenn ja von: (yyyy)		bis: (yyyy)		
- Erziehung und Lehre	○ nein ○ ja			
wenn ja von: (yyyy)		bis: (yyyy)		
- Künstlerisch gestaltend, fotografierend oder malend	○ nein ○ ja			
wenn ja von: (yyyy)		bis: (yyyy)		
- Zeichnen oder Entwerfen	○ nein ○ ja			
wenn ja von: (yyyy)		bis: (yyyy)		
- Montage und Installation	○ nein ○ ja			
wenn ja von: (yyyy)		bis: (yyyy)		
- Reparieren aller möglichen Güter	○ nein ○ ja			
wenn ja von: (yyyy)		bis: (yyyy)		
- Warenkontrolle, Warenprüfung und Untersuchung	○ nein ○ ja			
wenn ja von: (yyyy)		bis: (yyyy)		
- Reinigung von Textilien oder Räumen?	○ nein ○ ja			
wenn ja von: (yyyy)		bis: (yyyy)		
- Bürotätigkeiten wie z.B. Dokumentation oder Schreibarbeiten	○ nein ○ ja			
wenn ja von: (yyyy)		bis: (yyyy)		
- Kontrolle und Navigation von Maschinen	○ nein ○ ja			
wenn ja von: (yyyy)		bis: (yyyy)		

noch Frage 91

- Transport von Waren aller Art ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Lagerung und Verpackung von Waren ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Programmierung und Nutzung von Computern ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- andere ○ nein ○ ja

Wenn ja, bitte nachfolgend aufführen:

92. Erfassung der Tätigkeit an Hand der Arbeitsstätte

Arbeiteten oder arbeiten Sie an einem oder an mehr als einem der folgenden Arbeitsstätten in Ihrem Berufsleben?

- Werkstatt oder Fabrik ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Verkaufsraum ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Arbeiten in Außenanlagen (urbanes Umfeld) ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Arbeiten im natürlichen Umfeld ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis (yyyy)
- Erziehungseinrichtungen ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Soziale Einrichtungen ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Medizinische Einrichtungen ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Labore oder technische Prüfstellen ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis:

noch Frage 92

- Hotels oder Restaurants ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- In Büros oder Privaträumen von Kunden ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Mobiler Arbeitsplatz (Auto, LKW etc.) ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Büro ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- anderer Arbeitsplatz ○ nein ○ ja

Wenn ja, bitte nachfolgend aufführen: _____

93. Erfassung der Tätigkeit durch die Art des Materials oder der Ausrüstung

Benutzten oder benutzen Sie eine oder mehrere der folgenden Materialien oder Ausrüstungen in Ihrem Berufsleben?

- Baumaterialien ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Chemische oder synthetische Produkte ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Jede Art von Plastik ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Elektrische oder elektronische Materialien/Ausrüstung ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Auto, LKW, Zug, Schiff oder andere Transportsysteme ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Glas, Keramik oder Juwelen ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis (yyyy)

noch Frage 93

- Holz oder Papier ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Lebensmittel ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Medizinische, wissenschaftliche oder optische Instrumente oder Prüfvorrichtungen ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Menschen ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Metalle ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Entwürfe und Blaupausen ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Gesetze, Regelungen, Normen und Verträge ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Maschinenparks ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Textile Gewebe, Schnüre, Leder oder Mäntel ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Tiere oder Pflanzen ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Materialen notwendig für Zeichnen,Schreiben oder Entwerfen ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Büromaschinen und Materialien ○ nein ○ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)

noch Frage 93

- Informationen und Medien ◯ nein ◯ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Fremdsprachen ◯ nein ◯ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- Maschinen und Werkzeuge ◯ nein ◯ ja
  wenn ja von: (yyyy) bis: (yyyy)
- andere ◯ nein ◯ ja
  Wenn ja, bitte nachfolgend präzisieren: _____

94. Ist bei Ihnen eine Berufserkrankung anerkannt worden ◯ nein ◯ ja

Wenn ja, wählen Sie aus der folgenden Liste aus:

- Silikose aufgrund von Silikatexposition (Steinstaub) ◯ nein ◯ ja
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)
- Silikose in Verbindung mit Tuberkulose ◯ nein ◯ ja
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)
- Erkrankung des Rippenfells oder der Lunge aufgrund von Asbest ◯ nein ◯ ja
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)
- Aluminium-bedingte Lungenerkrankung ◯ nein ◯ ja
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)
- Hartmetall-bedingte Lungenerkrankung ◯ nein ◯ ja
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)
- Beryllium-bedingte Lungenerkrankung ◯ nein ◯ ja
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)
- Thomasphosphat*-bedingte Lungenerkrankung ◯ nein ◯ ja
  * = Phosphate, Silikate and Calciumoxid, Eisenoxid, Manganoxide sowie Spuren von Vanadium
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)

noch Frage 94

- Nickel-bedingte Lungenerkrankung ○ nein ○ ja
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)
- Lungenerkrankung aufgrund von Kontakt mit Kokereirohgasen ○ nein ○ ja
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)
- Chronisch obstruktive Bronchitis oder Emphysem der Steinkohlenarbeiter ○ nein ○ ja
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)
- Lungenkrebs ausgelöst durch Siliziumdioxid (SiO_2) in Verbindung mit Silikose oder Silikotuberkulose ○ nein ○ ja
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)
- Hypersensitivitätspneumonitis / Exogen allergische Alveolitis (Farmerlunge, Vogelhalterlunge) ○ nein ○ ja
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)
- Obstruktive Atemwegserkrankung aufgrund von allergisierenden Stoffen (Friseur oder Bäckerasthma) ○ nein ○ ja
  Wenn ja, Jahr der Diagnose: (yyyy)

95. Bitte bewerten Sie die folgenden Aussagen:

Ich arbeite noch. ○ nein ○ ja

Ich bin krank geschrieben. ○ nein ○ ja

wenn ja, seit wann: (mm.yyyy)

Ich bin vorzeitig aufgrund meiner Lungenerkrankung im Ruhestand seit: (mm.yyyy)

Ich bin nicht aufgrund meiner Lungenerkrankung im Ruhestand seit dem Alter von: (yy)

11.2 SF-36 Fragebogen

SF-36

eurIPFnet

Bitte PID eintragen, falls bek.

SF-36

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.
Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1- Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

○ Ausgezeichnet ○ Sehr gut ○ Gut ○ Weniger gut ○ Schlecht

2- Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

○ 1. Derzeit VIEL BESSER als vor einem Jahr
○ 2. Derzeit etwas BESSER als vor einem Jahr
○ 3. Etwa so wie vor einem Jahr
○ 4. Derzeit etwas SCHLECHTER als vor einem Jahr
○ 5. Derzeit VIEL SCHLECHTER als vor einem Jahr

3- Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark ?

TÄTIGKEITEN	1. Ja, stark eingeschränkt	2. Ja, etwas eingeschränkt	3. Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a)anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	○	○	○
b) mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	○	○	○
c) Einkaufstaschen heben oder tragen	○	○	○
d) mehrere Treppenabsätze steigen	○	○	○
e) einen Treppenabsatz steigen	○	○	○
f) sich beugen, knien, bücken	○	○	○
g) mehr als einen Kilometer zu Fuß gehen	○	○	○
h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	○	○	○
i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	○	○	○
j) sich baden oder anziehen	○	○	○

11309

00

Bitte PID eintragen, falls bek.

4- Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Nein	Ja
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	○	○
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	○	○
c) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	○	○
d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. Ich musste mich besonders anstrengen)	○	○

5- Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z. B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?

	Nein	Ja
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	○	○
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	○	○
c) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	○	○

6- Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

○ 1. Überhaupt nicht ○ 2. Etwas ○ 3. Mäßig ○ 4. Ziemlich ○ 5. Sehr

7- Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

○ 1. Keine Schmerzen ○ 2. Sehr leicht ○ 3. Leicht ○ 4. Mäßig ○ 5. Stark ○ 6. Sehr stark

8- Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen vier Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

○ 1. Überhaupt nicht ○ 2. Ein bisschen ○ 3. Mäßig ○ 4. Ziemlich ○ 5. Sehr

Bitte PID eintragen, falls bek.

9- In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen vier Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen....

	1. Immer	2. Meistens	3. Ziemlich oft	4. Manchmal	5. Selten	6. Nie
a) ... voller Schwung?	○	○	○	○	○	○
b) ... sehr nervös?	○	○	○	○	○	○
c) ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	○	○	○	○	○	○
d) ... ruhig und gelassen?	○	○	○	○	○	○
e) ... voller Energie?	○	○	○	○	○	○
f) ... entmutigt und traurig?	○	○	○	○	○	○
g) ... erschöpft?	○	○	○	○	○	○
h) ... glücklich?	○	○	○	○	○	○
i) ... müde?	○	○	○	○	○	○

Bitte PID eintragen, falls bek.

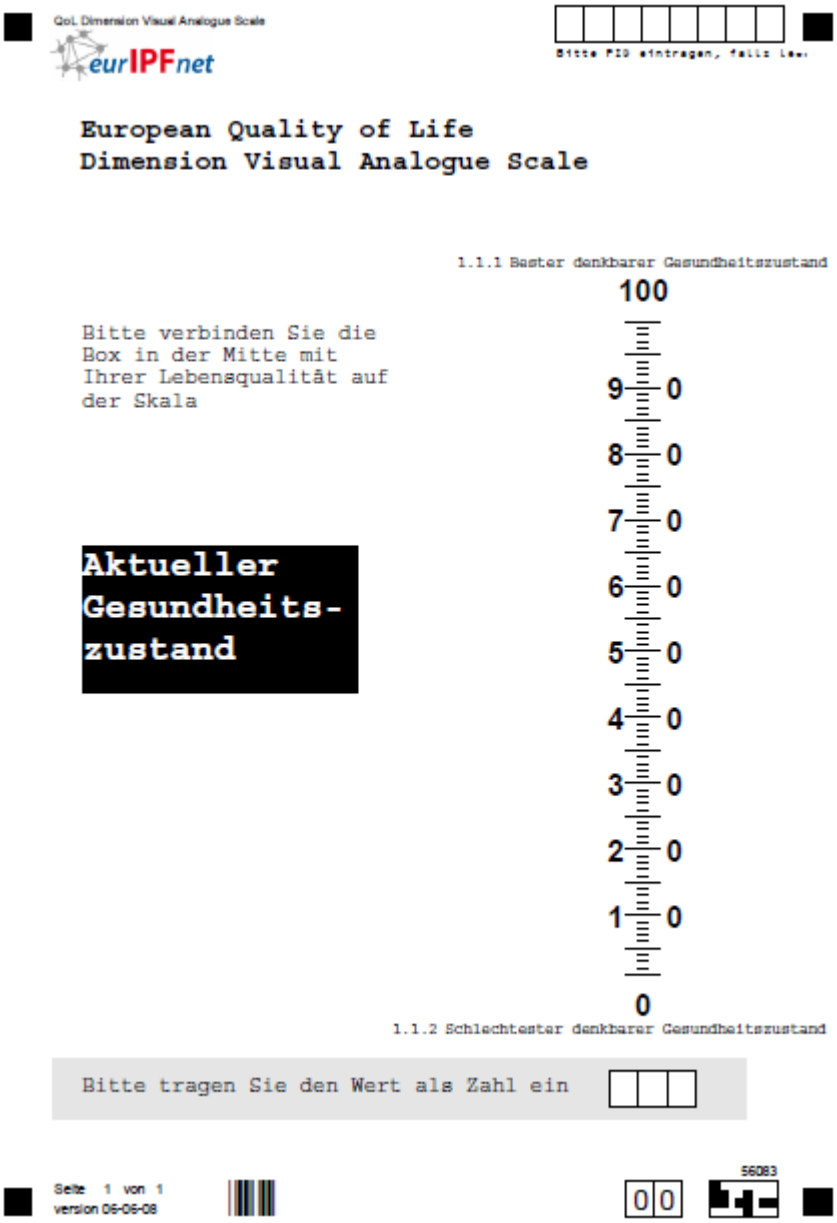
10- Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

- ◯ 1. Immer
- ◯ 2. Meistens
- ◯ 3. Manchmal
- ◯ 4. Selten
- ◯ 5. Nie

11- Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

	1. Trifft ganz zu	2. Trifft weitgehend zu	3. Weiß nicht	4. Trifft weitgehend nicht zu	5. Trifft überhaupt nicht zu
a) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden.	◯	◯	◯	◯	◯
b) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	◯	◯	◯	◯	◯
c) Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	◯	◯	◯	◯	◯
d) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	◯	◯	◯	◯	◯

11.3 European Quality of Life Dimension Visual Analogue Scale



QoL Dimension Visual Analogue Scale

eurIPFnet

Bitte PID eintragen, falls Lee

European Quality of Life
Dimension Visual Analogue Scale

1.1.1 Bester denkbarer Gesundheitszustand

100

Bitte verbinden Sie die Box in der Mitte mit Ihrer Lebensqualität auf der Skala

Aktueller Gesundheits-zustand

90
80
70
60
50
40
30
20
10

0

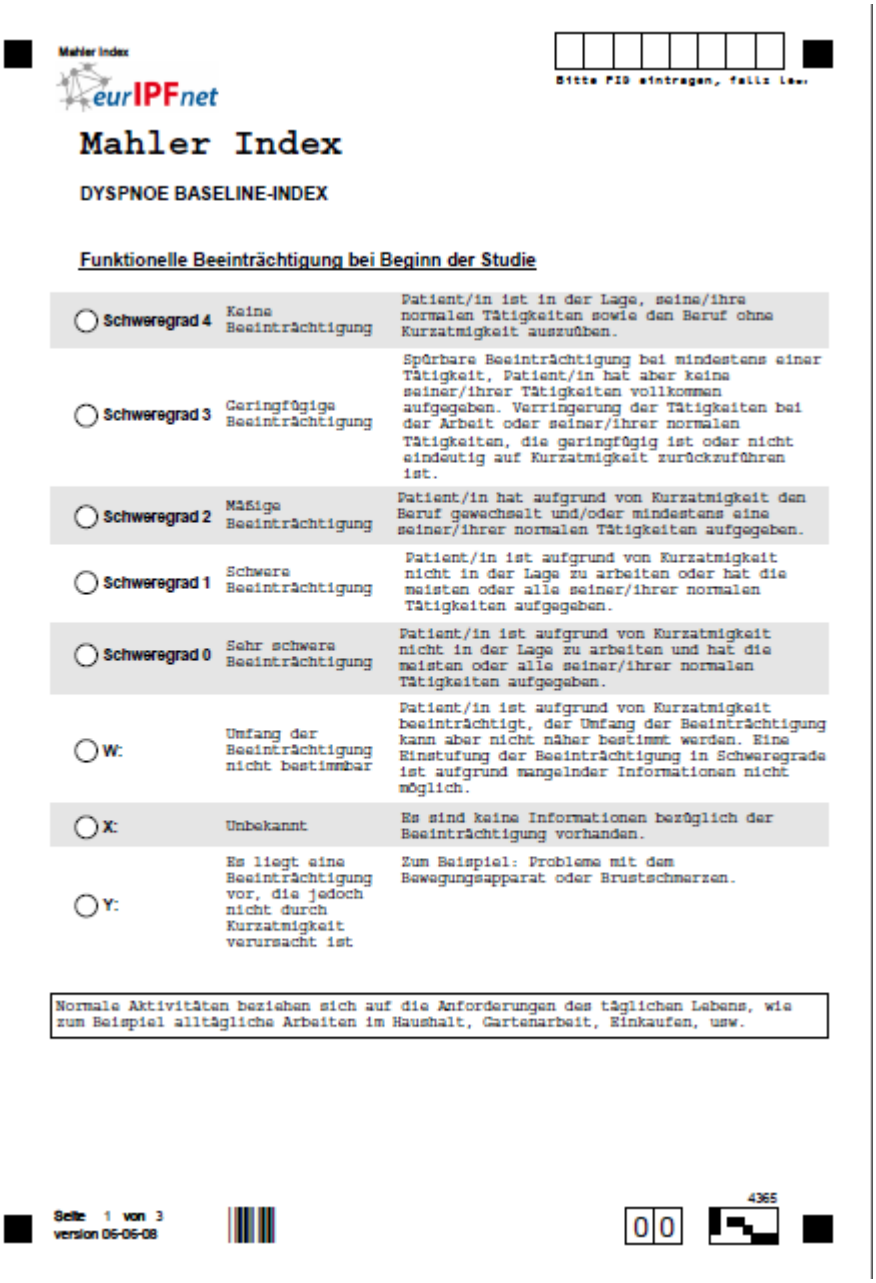
1.1.2 Schlechtester denkbarer Gesundheitszustand

Bitte tragen Sie den Wert als Zahl ein

Seite 1 von 1
version 06-06-08

56083

11.4 Mahler Index



Mahler Index

eurIPFnet

Bitte PID eintragen, falls Lev.

Mahler Index

DYSPNOE BASELINE-INDEX

Funktionelle Beeinträchtigung bei Beginn der Studie

◯ **Schweregrad 4**	Keine Beeinträchtigung	Patient/in ist in der Lage, seine/ihre normalen Tätigkeiten sowie den Beruf ohne Kurzatmigkeit auszuüben.
◯ **Schweregrad 3**	Geringfügige Beeinträchtigung	Spürbare Beeinträchtigung bei mindestens einer Tätigkeit, Patient/in hat aber keine seiner/ihrer Tätigkeiten vollkommen aufgegeben. Verringerung der Tätigkeiten bei der Arbeit oder seiner/ihrer normalen Tätigkeiten, die geringfügig ist oder nicht eindeutig auf Kurzatmigkeit zurückzuführen ist.
◯ **Schweregrad 2**	Mäßige Beeinträchtigung	Patient/in hat aufgrund von Kurzatmigkeit den Beruf gewechselt und/oder mindestens eine seiner/ihrer normalen Tätigkeiten aufgegeben.
◯ **Schweregrad 1**	Schwere Beeinträchtigung	Patient/in ist aufgrund von Kurzatmigkeit nicht in der Lage zu arbeiten oder hat die meisten oder alle seiner/ihrer normalen Tätigkeiten aufgegeben.
◯ **Schweregrad 0**	Sehr schwere Beeinträchtigung	Patient/in ist aufgrund von Kurzatmigkeit nicht in der Lage zu arbeiten und hat die meisten oder alle seiner/ihrer normalen Tätigkeiten aufgegeben.
◯ **W:**	Umfang der Beeinträchtigung nicht bestimmbar	Patient/in ist aufgrund von Kurzatmigkeit beeinträchtigt, der Umfang der Beeinträchtigung kann aber nicht näher bestimmt werden. Eine Einstufung der Beeinträchtigung in Schweregrade ist aufgrund mangelnder Informationen nicht möglich.
◯ **X:**	Unbekannt	Es sind keine Informationen bezüglich der Beeinträchtigung vorhanden.
◯ **Y:**	Es liegt eine Beeinträchtigung vor, die jedoch nicht durch Kurzatmigkeit verursacht ist	Zum Beispiel: Probleme mit dem Bewegungsapparat oder Brustschmerzen.

Normale Aktivitäten beziehen sich auf die Anforderungen des täglichen Lebens, wie zum Beispiel alltägliche Arbeiten im Haushalt, Gartenarbeit, Einkaufen, usw.

Seite 1 von 3
version 06-06-08

4365

0 0

Belastbarkeit bei Beginn der Studie

◯ **Schweregrad 4**	Außergewöhnlich	Kurzatmigkeit tritt erst bei außergewöhnlicher Belastung auf, wie zum Beispiel beim Tragen sehr schwerer Lasten in der Ebene, beim Tragen leichter Lasten bergaufwärts oder beim Rennen. Keine Kurzatmigkeit bei normaler Belastung.
◯ **Schweregrad 3**	Groß	Kurzatmigkeit tritt erst bei größerer Belastung auf, wie zum Beispiel steil bergauf gehen, mehr als drei Treppenabsätze hochsteigen oder Tragen mäßig schwerer Lasten in der Ebene.
◯ **Schweregrad 2**	Mäßig	Kurzatmigkeit tritt bei mäßiger oder durchschnittlicher Belastung auf, wie zum Beispiel leicht bergauf gehen, weniger als drei Treppen hochsteigen oder Tragen einer leichten Last in der Ebene.
◯ **Schweregrad 1**	Leicht	Kurzatmigkeit tritt bereits bei leichter Belastung auf, wie zum Beispiel beim Gehen in der Ebene, beim Waschen oder beim Stehen.
◯ **Schweregrad 0**	Keine Belastung	Kurzatmigkeit tritt bereits in Ruhe, im Sitzen oder Liegen auf.
◯ **W:**	Ausmaß nicht bestimmbar	Die Fähigkeit zur Ausführung von Aufgaben ist aufgrund von Kurzatmigkeit eingeschränkt, der Umfang kann jedoch nicht näher bestimmt werden. Eine Einstufung der Beeinträchtigung in Schweregrade ist aufgrund mangelnder Informationen nicht möglich.
◯ **X:**	Unbekannt	Es liegen keine Informationen bezüglich Einschränkungen der Belastbarkeit vor.
◯ **Y:**	Es liegt eine Beeinträchtigung vor, die jedoch nicht durch Kurzatmigkeit verursacht ist	Zum Beispiel Probleme mit dem Bewegungsapparat oder Brustschmerzen.

Mahler Index

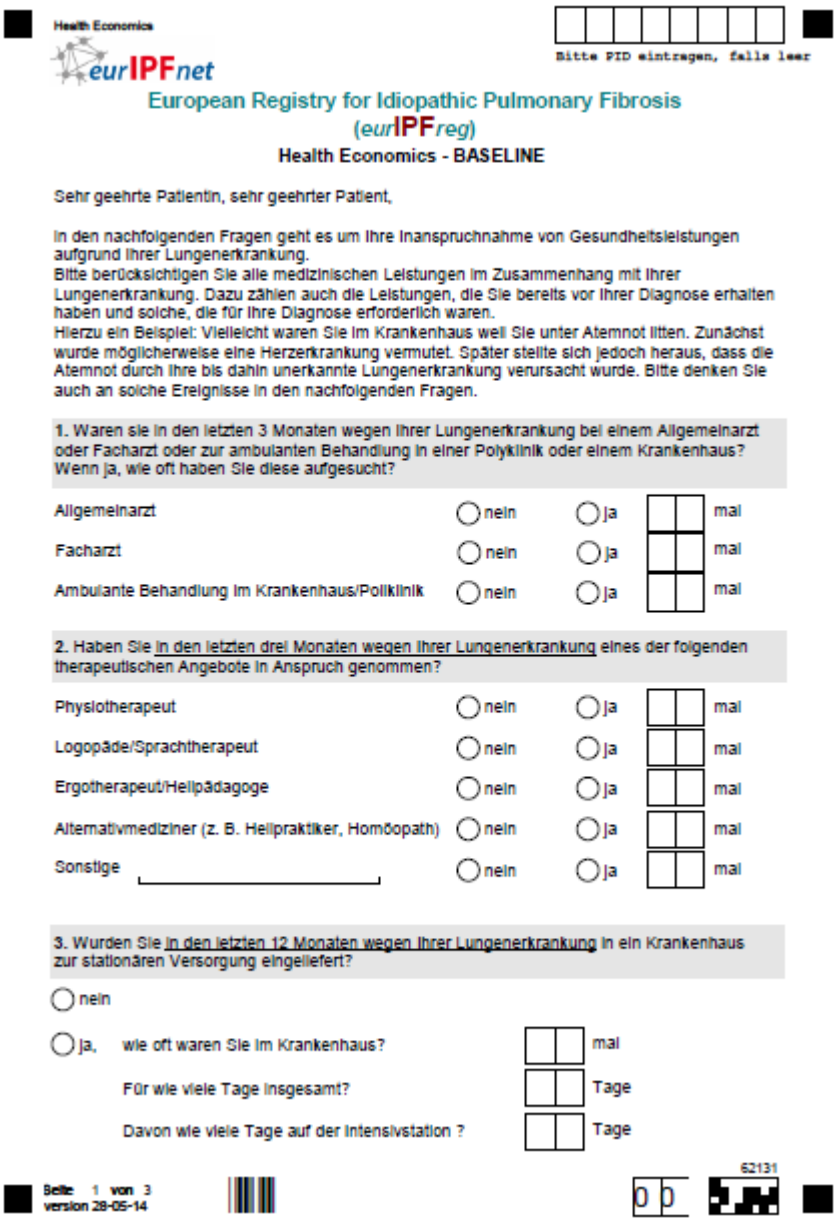
eurIPFnet

Bitte PID eintragen, falls lesbar

Größe der Anstrengung bei Beginn der Studie

◯ **Schweregrad 4**	Außergewöhnlich	Kurzatmigkeit tritt erst bei der größten vorstellbaren Anstrengung auf. Keine Kurzatmigkeit bei normaler Anstrengung.
◯ **Schweregrad 3**	Groß	Kurzatmigkeit tritt erst bei einer Anstrengung auf, die zwar eindeutig unter der größten vorstellbaren Anstrengung liegt, jedoch immer noch groß ist. Tätigkeiten werden ohne Pause ausgeführt, sofern die Tätigkeit nicht eine außergewöhnliche Anstrengung erfordert, die mit Pausen gemeistert werden kann.
◯ **Schweregrad 2**	Mäßig	Kurzatmigkeit tritt bei mäßiger Anstrengung auf. Tätigkeiten werden mit gelegentlichen Pausen ausgeführt und für die Ausführung wird mehr Zeit benötigt als von einer durchschnittlichen Person.
◯ **Schweregrad 1**	Gering	Kurzatmigkeit tritt bei geringer Belastung auf. Es werden nur Tätigkeiten mit geringer Anstrengung ausgeführt oder die Ausführung von schwierigeren Tätigkeiten wird durch häufige Pausen unterbrochen und dauert um 50 - 100 % länger als bei einer durchschnittlichen Person.
◯ **Schweregrad 0**	Keine Anstrengung	Kurzatmigkeit tritt bereits in Ruhe, im Sitzen oder Liegen auf.
◯ **W:**	Ausmaß nicht bestimmbar	Die Fähigkeit, sich anzustrengen ist aufgrund von Kurzatmigkeit eingeschränkt, der Umfang kann jedoch nicht näher bestimmt werden. Eine Einstufung der Beeinträchtigung in Schweregrade ist aufgrund mangelnder Informationen nicht möglich.
◯ **X:**	Unbekannt	Es liegen keine Informationen bezüglich Einschränkungen der Anstrengung vor.
◯ **Y:**	Es liegt eine Beeinträchtigung vor, die jedoch nicht durch Kurzatmigkeit verursacht ist	Zum Beispiel Probleme mit dem Bewegungsapparat oder Brustschmerzen.

11.5 Health Economics - BASELINE



Health Economics

eurIPFnet

Bitte PID eintragen, falls leer

European Registry for Idiopathic Pulmonary Fibrosis
(eurIPFreg)

Health Economics - BASELINE

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

In den nachfolgenden Fragen geht es um Ihre Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen aufgrund Ihrer Lungenerkrankung.
Bitte berücksichtigen Sie alle medizinischen Leistungen im Zusammenhang mit Ihrer Lungenerkrankung. Dazu zählen auch die Leistungen, die Sie bereits vor Ihrer Diagnose erhalten haben und solche, die für Ihre Diagnose erforderlich waren.
Hierzu ein Beispiel: Vielleicht waren Sie im Krankenhaus weil Sie unter Atemnot litten. Zunächst wurde möglicherweise eine Herzerkrankung vermutet. Später stellte sich jedoch heraus, dass die Atemnot durch Ihre bis dahin unerkannte Lungenerkrankung verursacht wurde. Bitte denken Sie auch an solche Ereignisse in den nachfolgenden Fragen.

1. Waren sie in den letzten 3 Monaten wegen Ihrer Lungenerkrankung bei einem Allgemeinarzt oder Facharzt oder zur ambulanten Behandlung in einer Polyklinik oder einem Krankenhaus? Wenn ja, wie oft haben Sie diese aufgesucht?

Allgemeinarzt	◯ nein	◯ ja	mal
Facharzt	◯ nein	◯ ja	mal
Ambulante Behandlung im Krankenhaus/Poliklinik	◯ nein	◯ ja	mal

2. Haben Sie in den letzten drei Monaten wegen Ihrer Lungenerkrankung eines der folgenden therapeutischen Angebote in Anspruch genommen?

Physiotherapeut	◯ nein	◯ ja	mal
Logopäde/Sprachtherapeut	◯ nein	◯ ja	mal
Ergotherapeut/Heilpädagoge	◯ nein	◯ ja	mal
Alternativmediziner (z. B. Heilpraktiker, Homöopath)	◯ nein	◯ ja	mal
Sonstige _____	◯ nein	◯ ja	mal

3. Wurden Sie in den letzten 12 Monaten wegen Ihrer Lungenerkrankung in ein Krankenhaus zur stationären Versorgung eingeliefert?

◯ nein

◯ ja, wie oft waren Sie im Krankenhaus? mal

Für wie viele Tage insgesamt? Tage

Davon wie viele Tage auf der Intensivstation ? Tage

52131

Seite 1 von 3
version 28-05-14

0 0

Health Economics

eurIPFnet

Bitte PID eintragen, falls leer

4. Waren Sie in den letzten 12 Monaten wegen Ihrer Lungenerkrankung zur ambulanten oder stationären Rehabilitation, zur Anschlussheilbehandlung nach einem Krankenhausaufenthalt oder zu einer Vorsorgekur in einer Rehabilitationsklinik?

◯ nein

◯ ja, ambulant Wie viele Tage? ☐☐ Tage In welchem Monat? ☐☐ Monat

◯ ja, stationär Wie viele Tage? ☐☐ Tage In welchem Monat? ☐☐ Monat

5. Besitzen Sie eines oder mehrere der folgenden Hilfsmittel?

◯ nein

◯ ja, welches/welche und seit wann?

		seit: Monat . Jahr
Sauerstoff-Langzeittherapie		
Raumluftanreicherung	☐	☐☐ . ☐☐☐☐
Gasflaschen	☐	☐☐ . ☐☐☐☐
Flüssigsauerstoff	☐	☐☐ . ☐☐☐☐
Nicht-Invasive Beatmung/Masken-Beatmung	☐	☐☐ . ☐☐☐☐
Inhalationsgerät	☐	☐☐ . ☐☐☐☐
Hilfsmittel zur Sekret-Beseitigung	☐	☐☐ . ☐☐☐☐
Sonstiges (z. B. Rollstuhl, Gehhilfe)		
_____	☐	☐☐ . ☐☐☐☐
_____	☐	☐☐ . ☐☐☐☐

6. Haben Sie in den letzten 3 Monaten wegen Ihrer Lungenerkrankung einen Pflegedienst oder Pflege und Hilfe durch Familienmitglieder, Freunde, Bekannte oder Nachbarn in Anspruch genommen?

◯ nein

◯ ja, professionelle Pflege

Wie viele Tage pro Woche oder pro Monat haben Sie Pflege erhalten?

☐ Tage pro Woche oder ☐☐ Tage pro Monat

Wie lange haben Sie im Durchschnitt Pflege erhalten?

☐☐ : ☐☐ Stunden : Minuten pro Tag

◯ ja, Pflege oder Hilfe durch Familienmitglieder, Freunde, Bekannte etc.

Wie viele Tage pro Woche oder pro Monat haben Sie Pflege oder Hilfe erhalten?

☐ Tage pro Woche oder ☐☐ Tage pro Monat

Wie lange haben Sie im Durchschnitt Pflege oder Hilfe erhalten?

☐☐ : ☐☐ Stunden : Minuten pro Tag

Health Economics
eurIPFnet

Bitte PID eintragen, falls leer

7. Informationen zu Ihrer Berufstätigkeit

Arbeiten Sie noch?

- ◯ nein
- ◯ ja, in Teilzeit?
  - ◯ nein
  - ◯ ja, haben Sie wegen Ihrer Lungenerkrankung Ihre Arbeitszeit reduziert?
    - ◯ nein
    - ◯ ja, um wie viele Stunden haben Sie Ihre Arbeitszeit reduziert und seit wann?

☐☐ Stunden weniger seit ☐☐.☐☐☐☐
Monat Jahr

Konnten Sie wegen Ihrer Lungenerkrankung in den letzten 12 Monaten nicht arbeiten?

- ◯ nein
- ◯ ja, wie viele Tage konnten Sie in den letzten 12 Monaten nicht arbeiten?

☐☐ Tage

Sind Sie zur Zeit krank geschrieben?

- ◯ nein
- ◯ ja, seit ☐☐.☐☐☐☐
  Monat Jahr

Sind Sie Rentner?

- ◯ nein
- ◯ ja, sind Sie frühverrentet worden?
  - ◯ nein, wie alt waren Sie bei Ihrer Verrentung? ☐☐
  - ◯ ja, seit ☐☐.☐☐☐☐
    Monat Jahr

Sind Sie wegen Ihrer Lungenerkrankung frühverrentet worden?

- ◯ nein
- ◯ ja

11.6 Patientenaufklärung und Einwilligung

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zum Forschungsvorhaben „Europäisches IPF Register“ (*eurIPFreg*)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen oder bei einem direkten Verwandten wurde eine Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF), eine Nicht-Spezifische Interstitielle Pneumonie (NSIP) oder eine andere Erkrankung aus dem Formenkreis der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien diagnostiziert oder Sie gehören einer Gruppe von Patienten mit Lungenerkrankungen oder anderen Erkrankungen an, die wir aus Gründen des Vergleichs mit Patienten mit Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien gerne in unser Register und in unsere Biobank mit aufnehmen möchten. Wir möchten Sie um Ihre Einwilligung zur Teilnahme an einem Forschungsvorhaben bitten, über dessen Ziele und dessen Ablauf wir Sie in der nachfolgenden Patienteninformation informieren wollen. Eine solche Teilnahme ist freiwillig, Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie Ihre Einwilligung erklären. Um Sie über das Vorhaben und über die etwaigen Vorteile und Risiken Ihrer Teilnahme zu informieren, wird der verantwortliche Arzt ein ausführliches Gespräch mit Ihnen führen. Vor diesem Gespräch **möchten wir Sie bitten, die nachfolgenden Ausführungen zu lesen**. Sie können sich dadurch bereits einen eingehenden Überblick verschaffen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten.

Version 1.6 vom 20.03.2013

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zum Forschungsvorhaben Europäisches IPF Register (eurIPFreg)

Patienteninformation

Patient/in (Name, Vorname):_____

geb. am: _____

in: _____

Zusammenfassende Darstellung des Vorhabens (Kurzversion)

Um den natürlichen Verlauf, die Risikofaktoren und die Gründe für das Entstehen der IPF und anderen Formen der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie besser erforschen zu können, werden wir im Falle Ihrer Zustimmung sowohl Angaben zu Ihrem Beschwerdebild und Ihrer Lebensqualität, klinische Daten als auch die von Ihnen entnommenen Biomaterialien zentral speichern und analysieren. Der Umgang mit den Ihnen entstammenden Daten und Biomaterialien ist hierbei vertraglich geregelt. Das Leitungsgremium des Europäischen IPF Registers in Zusammenarbeit mit einem Ethikgremium wertet die im Register gespeicherten Daten unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten aus und wird Ergebnisse dieser Auswertungen, ohne jeglichen Bezug zu Ihrer Person, veröffentlichen. Ihre Daten sind durch die vorgesehenen Maßnahmen gesichert, d.h. aufgrund der Organisation der Datenbank und des Umgangs mit Ihren Biomaterialien ist eine Identifikation Ihrer Person durch Unbefugte nicht möglich. Im nachfolgenden ist unser Vorhaben nochmals im Detail erläutert.

Wer führt die Studie durch?

Das Europäische IPF Register (eurIPFreg) ist eine Registerstudie, die im Rahmen des Europäischen IPF Netzwerks (eurIPFnet) 2009 ins Leben gerufen wurde. Das IPF Netzwerk bestand von 2008 bis 2011 als ein von der Europäischen Kommission im Rahmen des 7. Rahmenprogramms finanzierter Forschungsverbund. Das Europäische IPF Register, dem derzeit mehrere universitäre und klinische Partner in Europa angehören, besteht dauerhaft weiter. Der Koordinator dieses Registers ist Prof. Dr. Andreas Günther, der unter folgender Adresse erreichbar ist:

Prof. Dr. A. Günther
Medizinische Klinik II
Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinikstrasse 36
D-35392 Giessen
Telefon: +49 641 985 42502
Telefax: +49 641 985 42508
e-mail: andreas.guenther@innere.med.uni-giessen.de

Version 1.6 vom 20.03.2013

Das Europäische IPF Register wird von einem internationalen Leitungsgremium geführt. Dies sind derzeit Prof. Dr. Athol Wells, Royal Brompton Hospital London, Großbritannien, Prof. Dr. Andreas Günther, Gießen (siehe oben), Prof. Dr. Bruno Crestani, Hopital Bichat, Paris, Frankreich, Prof. Dr. Philippe Bonniaud, CHU du Bocage, Dijon, Frankreich und als Stellvertreter Prof. Dr. Carlo Vancheri, Universität Catania, Catania, Italien. In seiner Arbeit unterstützt wird dieses Leitungsgremium von einem Ethikgremium. Dieses wird von Matthias Brumhard, unabhängiger Ethikberater und Mitglied der Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, als externem Experten geleitet. Es unterstützt und berät das Leitungsgremium des Europäischen IPF Registers in allen Aspekten des Datenschutzes und aller relevanten ethischen Aspekte. Dem Europäischen IPF Register können auch andere europäische Wissenschaftler beitreten, insofern sie aufgrund Ihrer klinischen Erfahrung ausreichend qualifiziert sind oder sie wichtige wissenschaftliche Fragestellungen bearbeiten können und wollen. In diesem Fall regelt ein schriftliches Abkommen zwischen dem Europäischen IPF Register und dem Wissenschaftler vor Ort dessen Rechte und Pflichten, insbesondere hinsichtlich des Datenschutzes.
Das Fortbestehen des Europäischen IPF Registers hängt nicht unwesentlich von der finanziellen Unterstützung Dritter ab. Neben der Einwerbung von öffentlichen Mitteln zum Erhalt des Registers ist es daher auch notwendig im Rahmen industrieller Kooperationen Mittel einzuwerben, die der Durchführung wissenschaftlicher Fragestellungen und der Unterstützung der Registerarbeit dienen. Im Rahmen dieser Kooperationen können doppelt pseudonymisierte oder anonymisierte Datensätze sowie Biomaterialien in Abstimmung mit dem Leitungs- und Ethikgremium weitergegeben werden. Von diesen Daten/Proben ist nur mit sehr großem Aufwand Rückschluss auf Ihre Person möglich.

Weitere Informationen, auch speziell für Patienten, und aktualisierte Kontaktmöglichkeiten können Sie der Website des Forschungsverbundes (www.pulmonary-fibrosis.net) entnehmen.

Worum geht es in dieser Studie?
Das Europäische IPF Register, um dessen Teilnahme wir Sie hiermit bitten, hat zunächst zum Ziel, möglichst umfassend den natürlichen Verlauf verschiedener Formen der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien, hier vor allem der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose (IPF) und der Nicht-Spezifischen Interstitiellen Pneumonie (NSIP) zu charakterisieren. Es soll zum einen das klinische Spektrum der zu beobachtenden Beschwerden und deren Veränderungen über die Zeit erfasst werden. Andererseits sollen die Faktoren aufgedeckt werden, die zur Auslösung und zur Beschleunigung des Krankheitsgeschehens führen. Langfristig dient dieses Register also dem besseren Verständnis der auch bei Ihnen vorliegenden Erkrankung und soll zur Entwicklung neuer bzw. wirksamer Therapieansätze führen. Um dieses Ziel zu erreichen, werden auch Patienten mit anderen Lungenerkrankungen (z.B. Lungenkrebs, Asbest-induzierte Lungenfibrose, Exogen Allergische Alveolitis, Sarkoidose, COPD, Pulmonale Hypertonie) in das Register und die Biobank aufgenommen. Für die Aufdeckung zugrunde liegender genetischer Veränderungen bei familiär gehäuft auftretenden Lungenfibrosen ist auch die genetische Untersuchung von Angehörigen der betroffenen Patienten vorgesehen, die daher ebenfalls in das Register und die Biobank aufgenommen werden.

FÜR PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER INTERSTITIELLER PNEUMONIE

Um dieses Ziel zu erreichen, werden wir Sie mittels eines Fragebogens nicht nur ausführlich zu Ihrer Krankheitsgeschichte befragen, sondern werden auch die im Rahmen der Routinediagnostik erhobenen medizinischen Befunde strukturiert erfassen und in einer zentral in unserem Auftrag geführten Behandlungsdatenbank speichern. Um den Verlauf Ihrer Erkrankung gut beschreiben zu können, werden wir die Befragung nicht nur einmalig, sondern mehrfach durchführen. Schließlich möchten wir auch Blut, Lungenspülflüssigkeit, Atemproben und/oder Gewebeproben, die entweder im Rahmen von ärztlichen Routinemaßnahmen oder speziell für Forschungszwecke gewonnen werden, zentral in einer Biobank in Gießen archivieren. In Verbindung mit den gespeicherten klinischen Daten dienen diese Biomaterialien der Aufdeckung neuer Mechanismen der Entstehung der Erkrankung auf molekularer Ebene und sind unverzichtbarer Bestandteil für die Entwicklung neuer Behandlungskonzepte.

An Blutproben werden wir ebenfalls genetische Untersuchungen und Genexpressionsstudien durchführen mit dem Ziel, die Faktoren zu identifizieren, die eine sichere diagnostische Einordnung der Erkrankung mittels eines Bluttestes erlauben. Außerdem wollen wir, vor allem bei familiär gehäuften Fällen einer IPF bzw. einer NSIP, neue genetische Verfahren anwenden, um die für die Auslösung der Erkrankung verantwortlichen Gene zu identifizieren.

Grundsätzlich könnten bei der Untersuchung Ihrer oben genannten Biomaterialien durchaus Beobachtungen gemacht werden, die für Sie und Ihre Verwandten von großer Bedeutung sein können. So könnte z.B. eine Genveränderung identifiziert werden, die ursächlich für Ihre Erkrankung ist und nach deren Vorhandensein man im Falle einer familiären Häufung Ihrer Erkrankung durchaus auch bei Ihren nächsten Verwandten fahnden könnte, ohne dass dies als solches bereits eine verbesserte Behandlungsmöglichkeit darstellen würde. Andererseits könnte das Nachweisen bestimmter Genveränderungen aber auch mit der Möglichkeit der Entwicklung zielgerichteter und somit besserer Behandlungsformen einhergehen, einer Entwicklung, von der Sie ggf. auch profitieren könnten. Schließlich könnten ein oder mehrere Faktoren erkannt werden, die eine zuverlässige Aussage zum weiteren Verlauf Ihrer Erkrankung möglich machen. In einem solchen Fall könnte also der weitere Verlauf Ihrer Erkrankung besser vorhergesehen werden, was z.B. im Falle einer angestrebten Lungentransplantation durchaus wichtig wäre, andernfalls allerdings auch für Sie belastend sein kann, wenn das Ergebnis weniger positiv ausfällt und Behandlungsalternativen weiterhin fehlen.

Je mehr Patienten sich bereit erklären an diesem Register teilzunehmen, desto besser wird die Aussagekraft der ausgewerteten Daten und desto höher wird die Chance sein, tatsächlich ein besseres Verständnis der bei Ihnen vorliegenden Erkrankung zu erlangen und ggf. neue therapeutische Verfahren zu entwickeln.

Worum bitten wir Sie?

Ihr Einverständnis vorausgesetzt, bitten wir Sie nach Aufnahme in die Studie um folgendes:

- Ausfüllen eines relativ umfassenden Fragebogens, dessen Beantwortung etwa 1 Stunde Zeit in Anspruch nehmen wird und der die – unserer Meinung nach –

relevanten Informationen zu Ihrer Vorgeschichte und auch Ihre Lebensqualität erfasst.

- Ihre Einwilligung, dass Ihr behandelnder und aufklärender Arzt uns wesentliche, zeitgleich erhobene klinische Untersuchungsbefunde (Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, Blutuntersuchungen, Spiegelungen der Atemwege, Ultraschalluntersuchungen, Lungenfunktionen, Belastungstests etc) mitteilen und uns die Bilder der hochauflösenden Computertomographie (HR-CT) übermitteln darf.
- Ihre Übereignung von Proben, die im Rahmen von Routineeingriffen durch den von Ihnen genannten behandelnden Arzt entnommen wurden und für die weitere Behandlung nicht mehr benötigt werden. Zu den Proben, die im Rahmen von Routinemaßnahmen gewonnen werden, und die wir gerne zentral in unserer Biobank archivieren möchten, gehören unter anderem die sogenannte Lungenspülflüssigkeit (Lavageflüssigkeit) sowie nicht mehr benötigte Gewebeproben von offenen Lungenbiopsien, die im Rahmen diganostischer Untersuchungen gewonnen wurden oder auch Lungengewebe nach einer erfolgten Lungentransplantation, das sonst üblicherweise entsorgt wird .
- Ihre Spende und Übereignung von Proben, die Ihnen vom aufklärenden Arzt zusätzlich für Forschungszwecke entnommen werden. Zu den Biomaterialien, um deren Spende wir speziell für dieses Forschungsvorhaben bitten, gehören Blutproben (15-20ml) sowie ausgeatmete Luftproben und kondensierte Flüssigkeiten Ihres Atemwegstraktes. Die Blutproben werden in der Regel im Rahmen der Routineblutentnahmen entnommen, eine zusätzliche Punktion einer Vene ist in den meisten Fällen also nicht erforderlich. Luftproben und kondensierte Flüssigkeiten (Atemkondensat) werden nicht-invasiv durch einfaches Sammeln der ausgeatmeten Atemluft erhalten. Diese Entnahmen werden im Verlauf der Studie mehrfach durchgeführt werden.

  Ihr Recht auf informationelle Selbstbestimmung bleibt von der Übereignung unberührt, d.h. wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie zurückziehen, werden alle von Ihnen entnommenen Biomaterialien faktisch anonymisiert.
- Nach Aufnahme in das Register in regelmäßigen Abständen (optimalerweise alle 3 Monate, mindestens aber einmal jährlich) das Ausfüllen eines weiteren Fragebogens, dessen Beantwortung etwa 15min Zeit in Anspruch nimmt und in dem einige der bei der Aufnahme in die Studie erfragten Aspekte und Ihre Lebensqualität abgefragt werden.
- Ihre Einwilligung, dass Ihr behandelnder und hier aufklärender Arzt ebenfalls einen Fragebogen ausfüllen und an uns weiterleiten darf, um den Verlauf Ihrer Erkrankung so gut wie möglich darzustellen.
- Ihre Einwilligung in die Übersendung von evtl. in der Zwischenzeit angefertigten, hochauflösenden Computertomographie Bildern durch den aufklärenden Arzt.
- Ihre Einwilligung die erhobenen Daten/Auswertungen Ihrer Daten in pseudonymisierter oder anonymisierter Form, also ohne erkennbare Verbindung zu Ihrer Person, an Dritte weiterzugeben. Dies beinhaltet auch die eventuelle Weitergabe an Industriepartner.

Zum jetzigen Zeitpunkt würden wir keine zeitliche Begrenzung der Teilnahme im Register vorsehen, da wir alle Phasen der Erkrankung im Register entsprechend erfassen wollen.

Die Teilnahme an dieser Studie/diesem Forschungsvorhaben ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf Ihre medizinische Behandlung oder Ihr Verhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt entstehen. Umgekehrt können aber auch Sie aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn es medizinische oder organisatorische Gründe notwendig machen.

Welche Vorteile sind mit der Teilnahme an dieser Studie verbunden?
Mit der Teilnahme an dieser Studie sind zunächst keine direkten Vorteile verbunden. Als am Register teilnehmender Patient werden Sie automatisch über die mögliche Teilnahme an klinischen Studien informiert, wenn Sie die hierfür festgesetzten Eingangskriterien erfüllen und dies wünschen. Schließlich würden Sie auch möglicherweise von neuen Erkenntnissen zur Entstehung Ihrer Erkrankung profitieren, falls Sie dies wünschen. Sollten im Verlauf der Studie solche wichtigen, neuen Erkenntnisse bekannt werden, würden Sie nach Rücksprache mit dem Ethikgremium darüber umgehend informiert werden und im Zweifelsfall auch eine mögliche Abklärung dieser Faktoren in ihrem individuellen Fall angeboten werden. Dies würde auch für evtl. Ergebnisse genetischer Tests zutreffen, falls Sie einer Durchführung solcher Tests zustimmen und auch über diese Ergebnisse informiert werden möchten. Sollten hier relevante Ergebnisse erzielt werden, wird das Ethikgremium zusammen mit dem Leitungsgremium des Europäischen IPF Registers darüber entscheiden, wie Sie über diese Ergebnisse zu unterrichten sind und welche begleitenden Maßnahmen (z.B. eine humangenetische Beratung) Ihnen parallel hierzu anzubieten sind.

FÜR PATIENTEN MIT ANDEREN ERKRANKUNGEN
Im Gegensatz zu den Patienten mit Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien werden wir in Ihrem Fall nur die wesentlichen klinischen Daten erfassen. Außerdem möchten wir, falls möglich, die entweder im Rahmen von ärztlichen Routinemaßnahmen (Blut, Lungenspülflüssigkeit, Atemproben und/oder Gewebeproben) oder speziell für Forschungszwecke (nur Blutentnahmen) gewonnenen Proben zentral in einer Biobank in Gießen archivieren. An Blutproben werden wir ebenfalls genetische Untersuchungen und Genexpressionsstudien durchführen mit dem Ziel, die Faktoren zu identifizieren, die eine sichere diagnostische Einordnung der einzelnen Formen der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie mittels eines Bluttestes erlauben. In Verbindung mit den gespeicherten klinischen Daten dient dies letztlich dem Vergleich wichtiger Ergebnisse zwischen Patienten mit Idiopathischer Interstitieller Pneumonie und solchen mit anderen Erkrankungen auf der Ebene einer vergleichbaren Altersstruktur oder eines ähnlichen Schweregrades.

FÜR ANGEHÖRIGE VON PATIENTEN MIT FAMILIÄR GEHÄUFT AUFTRETENDER LUNGENFIBROSE (IPF/NSIP)
Für die sichere Identifizierung der genetischen Faktoren, die für das Auftreten der Lungenfibrose in Ihrer Familie verantwortlich sind, benötigen wir von Ihnen entweder Blut oder Zellen der Mundschleimhaut. Parallel hierzu bitten wir Sie um Ausfüllen des

Patientenfragebogens, eine klinische Untersuchung durch die Ärzte unseres Zentrums und eine Lungenfunktionsuntersuchung. Ihre klinischen Daten wie auch die Biomaterialien werden wie die Ihrer Angehörigen behandelt.

FÜR ALLE TEILNEHMER

Welche Risiken sind mit einer Teilnahme an dieser Studie verbunden?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Die meisten Blutproben sollen im Rahmen der Routinediagnostik entnommen werden, das heißt, dass bis auf wenige Ausnahmen keine zusätzliche Venenpunktion notwendig sein sollte und Ihnen hierüber auch keine zusätzlichen Risiken entstehen sollten. Sollte ausnahmsweise einmal eine separate Blutentnahme erforderlich sein, könnten sich an der Einstichstelle, an der die Blutproben entnommen werden, kleinere Blutergüssen entwickeln. Die Menge des abgenommenen Blutes wird eine Gesamtmenge von 30-40ml nicht überschreiten (~ halbes kleines Wasserglas).

Ihre Daten und Proben sind gesichert

Die für die Verarbeitung Ihrer Daten verantwortliche Stelle ist die Justus-Liebig-Universität Gießen, an der der Koordinator des Europäischen IPF Registers, Herr Prof. Dr. A. Günther, tätig ist (Kontakt siehe oben). Die Daten verarbeitende Stelle kann entsprechend dem Konsortialvertrag auch bei einem anderen Mitglied des Europäischen IPF Registers angesiedelt werden. Derzeit ist dies nicht vorgesehen. Sie können jederzeit über die Website des Konsortiums (www.pulmonary-fibrosis.net) feststellen, wer aktuell die datenverarbeitende Stelle ist.

Aus Datenschutzgründen werden Ihre medizinischen Daten und Ihre identifizierenden Daten (insbesondere Name, Adresse und vollständiges Geburtsdatum) getrennt an zwei verschiedenen Stellen gespeichert:

- Die oben aufgeführten und medizinisch relevanten Daten, also Ihre Vorgeschichte, die medizinischen Befunde, die Behandlungsarten, die verordneten Medikamente und die Probendaten werden in einer zentralen Behandlungsdatenbank in pseudonymisierter Form (d. h. Ihre identifizierenden Daten, insbesondere Name und Adresse werden durch eine Kenn-Nummer ersetzt) gespeichert. Eine Identifikation Ihrer Person ist anhand des Pseudonyms alleine nicht möglich. Diese zentrale Behandlungsdatenbank wird in unserem Auftrag in einem privaten Rechenzentrum geführt. Wir stellen sicher, dass das Rechenzentrum einen angemessenen Standard an Datenschutz und Datensicherheit einhält.
- Getrennt von diesen medizinischen Daten werden Ihre identifizierenden Daten und Ihre Kenn-Nummer in der Universität München gespeichert. Diese personenbezogenen Daten (Kontaktdaten) werden vertraulich behandelt. Ihre Kontaktdaten werden benötigt, um Sie evtl. zu einem späteren Zeitpunkt kontaktieren und über relevante Ergebnisse der durch diesen Forschungsverbund durchgeführten Untersuchungen, wie auch eine mögliche Teilnahme an weiteren klinischen Studien, informieren zu können (falls Sie dem zustimmen).

Nur ein begrenzter Personenkreis hat Zugang zu Ihren Daten. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem Zugriff geschützt und dürfen nur für das Forschungsvorhaben verwendet werden. Zu Ihren in München gespeicherten Kontaktdaten hat nur ein kleiner, autorisierter Kreis von Mitarbeitern

Zugang und zwar auch nur dann, wenn dies durch ein Votum des durch einen unabhängigen Experten geleiteten Ethikgremiums (s.o.) und dem Leitungsgremium des Europäischen IPF Registers einvernehmlich beschlossen worden ist. Ihre Kontaktdaten werden zu keiner Zeit an eine andere, dritte Stelle weitergegeben werden.

Zur Qualitätssicherung kann Monitoren ein Zugangsrecht zu den Daten für einen begrenzten Zeitraum eingeräumt werden, hierzu ist ein Beschluss des Leitungsgremiums des Europäischen IPF Registers notwendig. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Die Ihnen entnommenen Blut-, Lungenspül- und Gewebeproben sowie die Atemluft- und Atemkondensatproben, zusammengefasst also die Ihnen entnommenen Biomaterialien, werden zentral in der Universität Gießen gesammelt und den im Rahmen des Europäischen IPF Registers geplanten wissenschaftlichen Untersuchungen zugeführt. Die Ihnen entnommenen Proben werden hierbei ebenfalls pseudonymisiert, also unter einer Kenn-Nummer, zentral gelagert und bearbeitet. Die diese Proben betreffenden Daten werden in der zentralen Behandlungsdatenbank unter dieser Kenn-Nummer gespeichert.
Zur Durchführung bestimmter wissenschaftlicher Fragestellungen kann eine Weitergabe der von Ihnen entstammenden Biomaterialien – wie auch klinischer Daten – notwendig sein. Anträge auf wissenschaftliche Analysen der Biomaterialien und Daten des Europäischen IPF Registers können auch von Forschungsgruppen und Institutionen außerhalb des Europäischen IPF Registers an das Leitungsgremium gestellt werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Weitergabe von Biomaterialien und Daten an industrielle Dritte möglich. Auch in diesem Fall wird dies – je nach Fragestellung – in entweder pseudonymisierter oder gar in vollständig anonymisierter Form erfolgen. Über eine solche Weitergabe von klinischen Daten oder Biomaterialien für wissenschaftliche Zwecke entscheidet das Leitungsgremium des Europäischen IPF Registers nach Beratung durch das Ethikgremium des Europäischen IPF Registers.

Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen. Sie haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Sie haben das Recht, zu jeder Zeit die Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten zu widerrufen oder personenbezogene Daten löschen zu lassen, soweit nicht gesetzliche Bestimmungen dem entgegenstehen.

Wenn Sie von der Studie zurücktreten, aber auch im Falle der Beendigung des Forschungsvorhabens, werden keine weiteren Daten mehr von Ihnen erhoben oder Biomaterialien gesammelt. Alle bereits vorhandenen Daten und Biomaterialien werden durch irreversible Löschung der Personen-gebundenen Datensätze faktisch anonymisiert. Dies bedeutet, dass danach ein Bezug dieser Daten und Biomaterialien zu Ihrer Person nicht mehr möglich ist.

Die Studienergebnisse werden ohne Bezug zu Ihrer Person veröffentlicht.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zum Forschungsvorhaben Europäisches IPF Register (*eur*IPF*reg*)

Einwilligungserklärung

Patient/in (Name, Vorname):_____

geb. am: _____

in: _____

(Das Original der Einwilligungserklärung bleibt beim Prüfarzt, der Patient erhält die Kopie der Einwilligungserklärung. Die Patienteninformation bleibt beim Patienten)

Ich habe mir anhand des ausgehändigten Aufklärungsbogens einen Überblick über die klinische Studie verschafft.

Anschließend hat am_____ um_____Uhr Dr._____, erreichbar unter der Tel.Nr._____ ein ausführliches Gespräch mit mir geführt. Gegenstand des Gesprächs war insbesondere

- der nähere Inhalt und der praktische Ablauf der Studie, vor allem
  _____
  _____
- die Frage, inwieweit Vorteile, Risiken oder Belastungen zu erwarten sind, vor allem_____
  _____
- Fragen des Daten- und Versicherungsschutzes sowie der Hinweis auf mein jederzeitiges Widerrufsrecht.

Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet. Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie/Forschungsvorhaben erhalten, und mir wurde eine Kopie meiner unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme ausgehändigt. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Anschließend wurde mir ausreichend Zeit gewährt, um in Ruhe über meine Teilnahme nachzudenken. Derzeit habe ich keine weiteren Fragen.

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie/dem oben genannten Forschungsvorhaben. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme an der Studie/dem Forschungsvorhaben freiwillig ist, mir durch eine Ablehnung der Teilnahme keine Nachteile entstehen und dass ich das Recht habe, die Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden.
Ich bin mit der in der Patienteninformation dargestellten Erhebung, Speicherung, Verarbeitung und Übermittlung von Angaben über meine Gesundheit und Biomaterialien im Rahmen der Studie „Europäisches IPF Register" einverstanden.
Ich bin ebenfalls mit der Einsichtnahme in meine personenbezogenen Daten zur Überprüfung durch autorisierte Mitarbeiter der zuständigen in- und ausländischen Kontrollbehörden und des Auftraggebers im Rahmen ihrer Aufgaben einverstanden. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Über meine Datenschutzrechte wurde ich informiert.

, den
<Ort> <Datum> <Patient>

Ich erkläre hiermit ausdrücklich, dass ich dem Europäischen IPF Register alle Eigentumsrechte an allen bereits früher durch meine behandelnden Ärzte ..... (namentliche Nennung) entnommenen Biomaterialien übertrage, ferner auch alle Eigentumsrechte an den mir künftig durch den aufklärenden Arzt für diese Studie entnommenen Biomaterialien.
ja ( ) nein ( )

Unabhängig von der grundsätzlichen Teilnahme an der Studie bin ich mit der Durchführung genetischer Tests an den mir entnommenen Biomaterialien einverstanden
ja ( ) nein ( )

Ich erkläre hiermit ausdrücklich meinen Wunsch, im Falle des Vorliegens neuer und relevanter genetischer Untersuchungen an den mir entstammenden Biomaterialien über diese Erkenntnisse in geeigneter Form aufgeklärt zu werden
ja ( ) nein ( )

Ich erkläre hiermit ausdrücklich meinen Wunsch, über klinische Studien, die der Überprüfung der Sicherheit und / oder Wirksamkeit bestimmter Medikamente dienen und für die ich aufgrund des Status meiner Erkrankung prinzipiell in Frage kommen würde, informiert zu werden.
ja ( ) nein ( )

Ich wünsche ebenfalls über neue, im Rahmen der Forschungsaktivitäten des Europäischen IPF Registers, gewonnene Erkenntnisse aufgeklärt zu werden, falls diese an den mir entstammenden Biomaterialien gewonnen worden sind und Aussagen über den weiteren Verlauf meiner Erkrankung erlauben.
ja ( ) nein ( )

_____, den_____ _____
<Ort> <Datum> <Patient>
_____, den_____ _____
<Ort> <Datum> <aufklärender Arzt>

Version 1.6 vom 20.03.2013

11.7 Zustimmung Ethikkommission

JUSTUS-LIEBIG UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH 11 MEDIZIN

Ethik-Kommission, Gaffkystr. 11c, D-35385 Gießen

Prof. Dr. A. Günther
Med. Klinik II
Klinikstr. 36
35385 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. Dr. K.L. Schmidt

Gaffkystr. 11c
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 16. September 2008
Dr. Kr./erb

AZ.: 111/08

Titel: *Europäisches IPF-Register (eurIPFreg).*

Sitzung am 04.09.08

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin, Liebe Kollegen Günther

wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das Votum der Gießener Ethik-Kommission zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) ☒
Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung ☐

Eingesandte Unterlagen:

- ☒ Formalisierter Antrag
- ☒ Ausführliche Darstellung des Vorhabens (detaillierte Beschreibung)
- ☒ Datenschutzkonzept
- ☒ Patienten/Probanden-Information und Einwilligungserklärung, Version 1.3 vom 27.08.2008
- ☒ Patientenfragebögen „Baseline" und „Follow-up", Version 06-06-08
- ☒ Arztfragebögen „Baseline" und „Follow-up", Version 06-06-08
- ☒ Vertragsentwurf mit Teilnehmern des Forschungsvorhabens, Version 1.2 vom 13.08.08
- ☒ Consortium Agreement No. 202224, final version 2008-01-22
- ☒ Abteilungsleiter-Haftpflicht-Versicherung

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt. ☐
Sie stimmt dem Vorhaben zu. ☒
Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2). ☐
Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2). ☐

Die Ethik-Kommission erwartet, daß ihr bis 2011 ohne Aufforderung ein kurzer Bericht auf beigefügtem (roten) Formblatt übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.
Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 04.09.2008:

Prof. Dr. Günther trägt vor. Das Europäische IPF-Register (eurIPFreg) wird vom Europäischen IPF-Netzwerk (eurIPFnet) aufgebaut und betreut; dies wiederum ist ein von der Europäischen Union im Rahmen des 7. Rahmenprogramms geförderter Forschungsverbund, dem derzeit 10 Universitäten und ein industrieller Partner in 5 europäischen Staaten angehören. Der Koordinator dieses Forschungsverbundes ist Prof. Günther. Das Europäische IPF-Register hat zunächst zum Ziel, möglichst umfassend den natürlichen Verlauf verschiedener Formen der idiopathischen interstitiellen Pneumonien, hier vor allem der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) und der nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP) zu charakterisieren (klinisches Spektrum mit Beschwerden, Veränderungen über die Zeit, Faktoren, die eventuell auslösende oder beschleunigende Wirkung haben). Langfristig soll das Register einem besseren Verständnis der IPF dienen und zur Entwicklung neuer wirksamer Therapieansätze beitragen. Neben Informationen von den Patienten (Fragebogen) werden alle im Rahmen der Routinediagnostik erhobenen medizinischen Befunde strukturiert erfasst und in einer zentralen Datenbank gespeichert. Die Befragungen werden mehrfach durchgeführt. Blut, Lungenspülflüssigkeit, Atemproben und Gewebeproben, die im Rahmen von Routinemaßnahmen oder für Forschungszwecke gewonnen wurden, werden in einer Biobank in Gießen archiviert. Geplant sind auch genetische Untersuchungen und Genexpressionsstudien zur Erfassung eventueller genetischer Faktoren. Es wird vermutet, dass 15% der Lungenfibrosen einen genetischen Hintergrund haben. Die bisher nur in englischer Sprache vorliegenden Fragebögen werden von autorisierten Übersetzern ins Deutsche übertragen.
Die Kommission stimmt dem interessanten, für Gießen sehr wichtigen Vorhaben zu; die Betrauung von Prof. Günther mit der Funktion des Koordiators stellt für Klinikum und Fachbereich auch eine große Ehre dar.

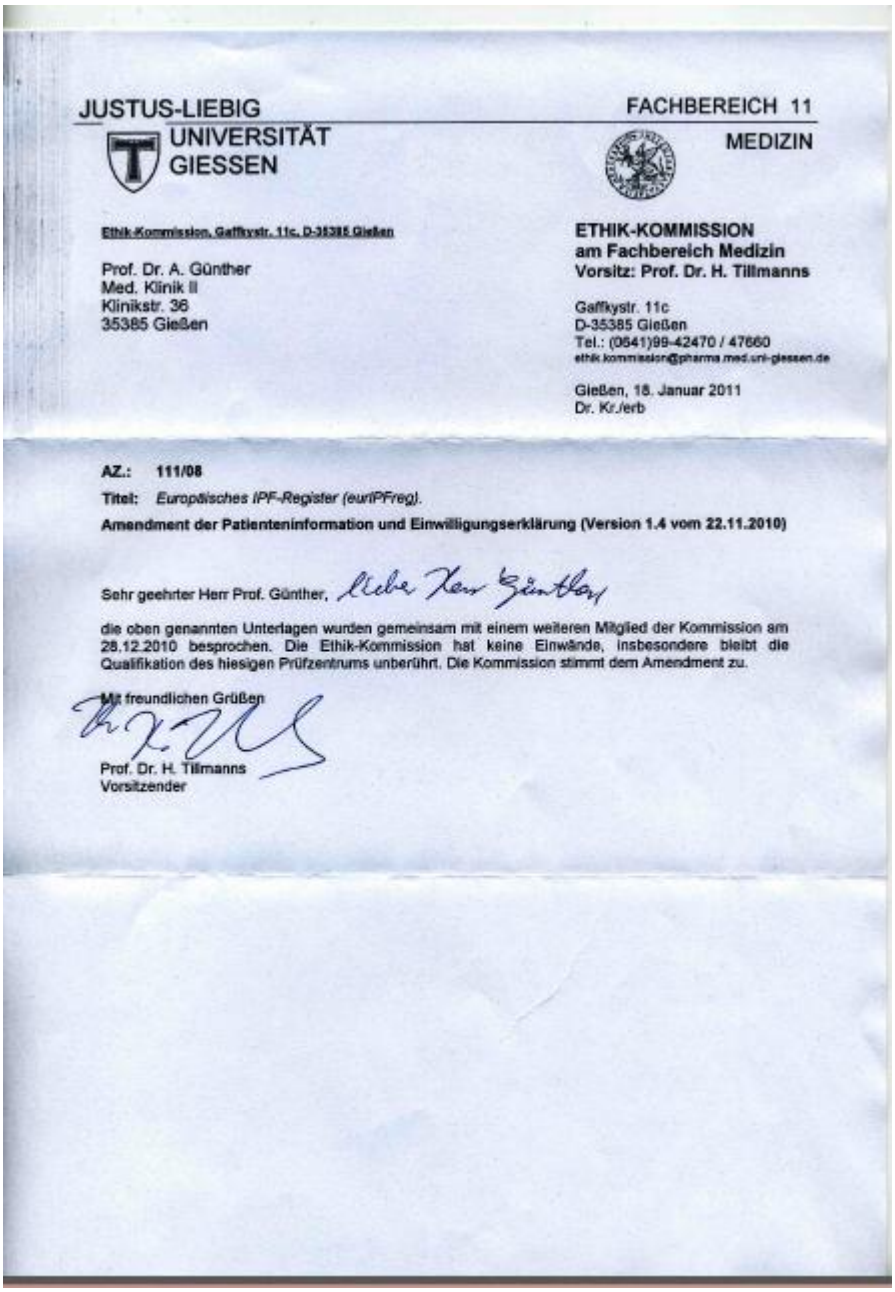
(Ende)

Wir wünschen Ihnen für Ihr Forschungsprojekt viel Erfolg.

Prof. Dr. K. L. Schmidt
Vorsitzender

Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.
Mitglieder: Frau Dr. Blüthers-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); PD Dr. Gödicke (Bürgerliches Recht); Prof. Linn (Innere Medizin), Dr. Repp (Pharmakologie), Prof. Schmidt, Vorsitzender, (Rheumatologie), Prof. Schwenmle, stv. Vorsitzender (Chirurgie); Prof. Rüße (Rechtsmedizin).
Vertreter: Prof. Dreyer (Pharmakologie, Prof. Dudeck (Informatik); Prof. Federlin, (Innere Medizin), Prof. Schapp (Bürgerliches Recht); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Prof. Lasch (Innere Medizin); Prof. Weiler (Rechtsmedizin).

P.S.: Bitte informieren Sie die Ethik-Kommission unter Benutzung des beigefügten Formulars über den Beginn der Studie!



JUSTUS-LIEBIG
UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 11
MEDIZIN

Ethik-Kommission, Gaffkystr. 11c, D-35385 Gießen

Prof. Dr. A. Günther
Med. Klinik II
Klinikstr. 36
35385 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. Dr. H. Tillmanns

Gaffkystr. 11c
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 18. Januar 2011
Dr. Kr./erb

AZ.: 111/08

Titel: *Europäisches IPF-Register (eurIPFreg).*

Amendment der Patienteninformation und Einwilligungserklärung (Version 1.4 vom 22.11.2010)

Sehr geehrter Herr Prof. Günther, liebe Herr Günther,

die oben genannten Unterlagen wurden gemeinsam mit einem weiteren Mitglied der Kommission am 28.12.2010 besprochen. Die Ethik-Kommission hat keine Einwände, insbesondere bleibt die Qualifikation des hiesigen Prüfzentrums unberührt. Die Kommission stimmt dem Amendment zu.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender

JUSTUS-LIEBIG
UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 11
MEDIZIN

Ethik-Kommission, Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik), D-35385 Gießen

Prof. Dr. A. Günther
Med. Klinik und Poliklinik II
Klinikstr. 33
35385 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. Dr. H. Tillmanns

Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik)
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 20. März 2013
Dr. Kr./

AZ.: 111/08

Titel: *Europäisches IPF-Register (eurIPFreg).*

Amendment No. 2 zur Einverständniserklärung (Version 1.6 vom 15.02.2013)

Korrigierte Version vom 20.03.13

Sehr geehrter Herr Prof. Günther, Lieber Herr Günther,

die oben genannten Unterlagen wurden im vereinfachten Verfahren durch den Vorsitzenden Prof. Tillmanns gemeinsam mit dem Leiter der Geschäftsstelle geprüft. Nach Eingang der korrigierten Patienteninformation Version 20.3.13 hat die Ethik-Kommission keine Einwände und stimmt dem Amendment zu.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender

12 Publikationsverzeichnis

Kongressvortrag: 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. 13.-16. März 2019, München

13 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

_____ _____

Ort, Datum Unterschrift

14 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Andreas Günther, der mir das Thema dieser Dissertation überließ und mir immer mit interessanten Ideen zur Seite stand. Seine Begeisterung für die Pneumologie hat mich angesteckt und ermöglichte mir einen leichten Einstieg in das Thema.

Des Weiteren möchte ich meiner Betreuerin Ekaterina Krauss herzlich für die vielen guten Ratschläge und die wirklich gute Betreuung danken.

Auch möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der pneumologischen Ambulanz des Uniklinikums Gießen und Waldhof Elgershausen bedanken. Insbesondere möchte ich mich hier bei Dr. Fotios Drakopanagiotakis bedanken, der mir von Anfang an zur Seite stand und mich einen Großteil der Zeit durch diese Dissertation geführt hat. Genauso möchte ich auch Bettina Paul für die großartige Unterstützung in Bezug auf die Verwaltung und Extraktion der großen Menge an Patientendaten danken.

Ein ganz großes Dankeschön auch an Frau Windhorst für die tolle statistische Beratung, die großartige Hilfsbereitschaft und die Engelsgeduld mit mir. Ohne diese Hilfe wäre ein Großteil dieser Arbeit wohl in dieser Form nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich auch meinem gesamten Freundeskreis danken! Danke, dass ihr mich immer motiviert, an mich geglaubt und wenn nötig auch mal abgelenkt habt!

Den größten Dank haben aber wohl meine Eltern und mein Bruder verdient. Danke, dass ihr die ganzen Jahre immer an meiner Seite gewesen seid, mich durch emotionale Berg- und Talfahrten des Medizinstudiums begleitet habt und mir immer ein offenes Ohr und eine Schulter zum Anlehnen geschenkt habt! Ohne euch wäre diese Arbeit wohl nie fertig geworden!