

**Explorative Analyse der Aeonose® bei Patienten mit interstitiellen
Lungenerkrankungen oder Bronchialkarzinom**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Jana Sophie Haberer, geb. Zölitz
geboren in Preetz

Gießen 2019

Aus dem
Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik II
Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. A. Günther

Gutachter: Prof. Dr. R. Voswinckel

Tag der Disputation: 27.08.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Idiopathische pulmonale Fibrose	1
1.1.1. Epidemiologie	2
1.1.2. Risikofaktoren / Pathogenese	4
1.1.3. Komorbiditäten	6
1.1.4. Klinische Symptomatik	9
1.1.5. Krankheitsverlauf	10
1.1.6. Diagnostik	10
1.1.7. Therapie	12
1.2. Bronchialkarzinom	16
1.2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren	16
1.2.2. Komorbiditäten	18
1.2.3. Klinische Symptomatik	18
1.2.4. Diagnostik und Screening	20
1.2.5. Therapie	22
1.3. Entwicklung der eNose-Technologie	24
1.4. Elektronische Nasen in der Diagnostik von Bronchialkarzinomen	27
1.5. Einsatz elektr. Nasen bei interstitiellen Lungenerkrankungen	27
1.6. Fragestellung	28
2. Material und Methoden	29
2.1. Die Aeonose®	29
2.2. Patientenkollektiv	31
2.3. Probengewinnung	33
2.4. Statistische Auswertung und Datenpräsentation	33
3. Ergebnisse	35
3.1. Demographie der Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen	35
3.2. Demographie der Bronchialkarzinom-Gruppe	38
3.3. Analyse der eNose-Messungen	40

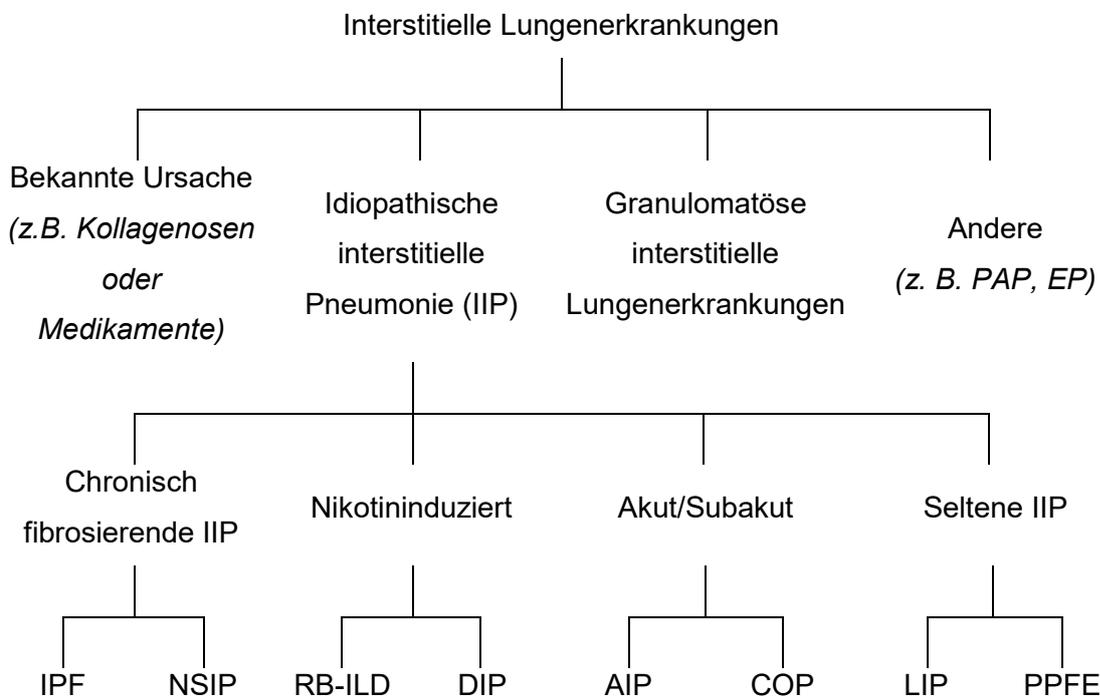
3.3.1. Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen: IPF	40
3.3.2. Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen: CTD-ILD	41
3.3.3. Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen: COP	43
3.3.4. Querschnittsanalysen erkrankter Personengr. mit untersch. ILD	45
3.3.5. Patientengruppe Bronchialkarzinom	54
4. Diskussion	62
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	62
4.2. Methodische Aspekte	63
4.3. Die Aenose® in früheren Publikationen	64
4.4. Mögliche Einschränkungen der Studie	65
4.5. Konsequenzen für den klinischen Alltag und die weitere Forschung	66
5. Zusammenfassung	70
6. Summary	71
7. Literaturverzeichnis	72
8. Anhang	89
8.1. Verzeichnis der Abbildungen	89
8.2. Verzeichnis der Grafiken	92
8.3. Verzeichnis der Tabellen	92
8.4. Verzeichnis der Abkürzungen	93
8.5. Patienteninformation und Einwilligungserklärung zum Forschungsvorhaben „Europäisches IPF Register“	96
9. Zustimmung der Ethik-Kommission	106
10. Publikationsverzeichnis	110
11. Erklärung zur Dissertation	111
12. Danksagung	112

1. Einleitung

1.1. Idiopathische pulmonale Fibrose

Interstitielle oder diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen (englisch: ILDs oder DPLDs) sind eine große, heterogene Gruppe unterschiedlicher Krankheiten, von denen die meisten als seltene Erkrankungen klassifiziert sind. Der Großteil der interstitiellen Lungenerkrankungen ist idiopathisch und schließt die Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIPs) ein (Oldham und Collard 2017).

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), die häufigste Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (Günther et al. 2012), (Purokivi et al. 2017), ist eine schwere chronisch progrediente Lungenerkrankung mit bislang ungeklärter Ätiologie (Buendía-Roldán et al. 2016). Zwar konnte eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert werden, wie das Rauchen von Zigaretten, das Einatmen von Metallstäuben oder anderen schädlichen Noxen sowie genetische Mutationen oder Polymorphismen, dennoch bleibt die genaue Ätiopathogenese bislang ungeklärt (Puglisi et al. 2016), (Bargagli et al. 2017). Die idiopathische pulmonale Fibrose tritt meist sporadisch auf, aber auch familiäre Fälle kommen vor (Armanios 2012), (Raghu et al. 2018), (Newton et al. 2018).



Grafik 1: Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen.

PAP: Alveolarproteinose, EP: eosinophile Pneumonie, IPF: idiopathische pulmonale Fibrose, NSIP: nichtspezifische interstitielle Pneumonie, RB-ILD: respiratorische Bronchiolitis mit

interstitieller Lungenerkrankung, DIP: desquamative interstitielle Pneumonie, AIP: akute interstitielle Pneumonie, COP: kryptogen organisierende Pneumonie, LIP: lymphoide interstitielle Pneumonie, PPF: pleuroparenchymale Fibroelastose.

Die idiopathische pulmonale Fibrose ist mit einer erheblichen Einschränkung der Lebenserwartung vergesellschaftet (Sharif 2017). Die Prognose liegt durchschnittlich bei 3 bis 5 Jahren Überlebensrate ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung (Guenther et al. 2018). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei circa 10-15% (MacKenzie et al. 2015).

In Anbetracht der aktuellsten Einschätzungen zur 5-Jahres-Überlebensrate ist die IPF per definitionem zwar keine maligne Erkrankung, hat aber eine schlechtere Prognose als viele Malignome (Korfei et al. 2018).

Der Krankheitsverlauf der idiopathischen pulmonalen Fibrose ist variabel und nur schwer einschätzbar. Während bei den meisten Patienten eine kontinuierliche Verschlechterung der Lungenfunktion festzustellen ist, bleiben andere Erkrankte über einen längeren Zeitraum stabil oder verschlechtern sich rasant (Robbie et al. 2017), (Russell et al. 2016), (Selman et al. 2007). Trotz signifikanten Fortschritten das Verständnis der Pathogenese betreffend, kann man bisher den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf eine Behandlung bei individuellen Patienten nicht zuverlässig voraussagen (Drakopanagiotakis et al. 2018). Da Patienten in einem früheren Stadium der Erkrankung insgesamt eine bessere Prognose haben, ist eine reliable und möglichst nicht-invasive Frühdiagnostik wünschenswert (Du Bois 2012).

1.1.1. Epidemiologie

Die IPF ist eine Erkrankung, die im Erwachsenenalter auftritt, typischerweise in der sechsten bis siebten Lebensdekade (Danoff 2017), (Guenther et al. 2018). Selten erkranken Personen, die jünger als 50 Jahre alt sind (Raghu et al. 2018). Bei den Patienten mit einem früheren Erkrankungsalter handelt es sich meist um Patienten mit einer familiären Form der IPF (García-Sancho et al. 2011), (Raghu et al. 2018). Die meisten Fälle der IPF gelten als sporadisch, aber bei circa 5-10% der Fälle besteht eine positive Familienanamnese mit zwei oder mehr betroffenen Familienmitgliedern (Kannengiesser et al. 2015). Es zeigte sich zudem, dass einhergehend mit einem früheren Erkrankungsalter die Krankheitsverläufe bei der familiären IPF aggressiver waren (Krauss et al. 2019b). Das Vererbungsmuster zeigte sich in der Studienkohorte von Krauss et al. meist autosomal-dominant mit variabler Penetranz und das Erkrankungsalter nahm von Generation zu Generation ab (Krauss et al. 2019b).

In einer Studie an der Mayo Klinik in Rochester, an einem kleinen Patientenkollektiv von Patienten unter 50 Jahren, konnte festgestellt werden, dass ein jüngeres Erkrankungsalter nicht mit einer besseren Prognose einhergeht (Nadrous et al. 2005).

Da es mehr gemeldete Fälle von männlichen im Vergleich zu weiblichen Patienten gibt, ist davon auszugehen, dass Männer häufiger von der IPF betroffen sind als Frauen (Korfei et al. 2013), (Sgalla et al. 2016), (Raghu et al. 2018), (Lynch et al. 2018). Außerdem besteht bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten mit IPF ein fortgesetzter oder zurückliegender Nikotinkonsum (Behr et al. 2015b).

Je nach Studie wurden die Inzidenz und Prävalenz der IPF mit sehr uneinheitlichen Angaben eingeschätzt. Der Grund für die fehlende Einheitlichkeit historischer epidemiologischer Daten ist, neben der Seltenheit der Erkrankung, dass erst nach dem im Jahre 2000 definierten internationalen „Consensus Statement“ eine einheitliche Definition der IPF existierte (Sgalla et al. 2016).

In einer britischen Studie wurde eine Inzidenz von 4,6/100 000 Einwohner im Vereinigten Königreich angegeben; diese Analyse bezog jedoch Patienten von 1991 bis 2003 ein (Gribbin et al. 2006). Es fehlte somit bei einem Großteil der analysierten Daten eine einheitliche Definition der Erkrankung. In einer Studie der Vereinigten Staaten wurde die Inzidenz auf 6,8-16,3/100 000 Einwohner, die Prävalenz auf 14-42,7/100 000 Einwohner geschätzt (Raghu et al. 2006). In diese Studie gingen Patientendaten von 1996-2000 ein, somit fehlte auch hier noch die einheitliche Definition der IPF.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013, welche 13 epidemiologische Studien ab dem Jahr 2000 berücksichtigte, zeigten sich Prävalenzraten von 0,5-27,9/100 000 Einwohner und Inzidenzraten von 0,22-8,8/100 000 Einwohner (Kaunisto et al. 2013). Unbekannt ist, ob Geografie, Ethnie, Kultur oder Abstammung die Inzidenz und die Prävalenz beeinflussen (Raghu et al. 2011).

Weltweit steigt die Inzidenz der IPF (White et al. 2016) mit damit einhergehender hoher Morbidität, Mortalität sowie steigender ökonomischer Belastung des Gesundheitssystems (Barratt et al. 2018). Die Verschlechterung der Lungenfunktion im Krankheitsverlauf der IPF führt sowohl zu einer erheblichen Mortalität als auch Morbidität (Huapaya et al. 2018).

1.1.2. Risikofaktoren / Pathogenese

Bei der IPF kommt es zu einem progredienten Umbau des funktionsfähigen Lungengewebes in Binde- und Narbengewebe (Loeh et al. 2016). Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen funktionsfähigem und normalerweise weichem Lungenparenchym (Alveolen) und Bindegewebe zugunsten des versteiften, harten Bindegewebes. Hierbei erhöht sich die Diffusionsstrecke zwischen Blut und Gasen, was zu einem verminderten Gasaustausch führt (El Agha et al. 2017a). Die Lunge kann ihre Funktion mit Progredienz der Erkrankung somit nur noch zunehmend eingeschränkt erfüllen (Giménez et al. 2017).

Bei der IPF reichern sich Myofibroblasten progressiv im Interstitium der Lunge an und akkumulieren in sogenannten „Fibroblasten-Foci“. Diese sind für die verstärkte Ablagerung von Kollagen und anderer Extrazellulärmatrix im Lungenparenchym verantwortlich. Einige Signalwege konnten bisher mit der anhaltenden Fibroblastenaktivierung im Rahmen der IPF in Zusammenhang gebracht werden: überzeugende Hinweise bestehen dafür, dass der TGF- β -1 (transforming growth factor beta-1) eine Schlüsselrolle bei diesen Prozessen spielt (Korfei et al. 2018). TGF- β -1 ist der wichtigste profibrotische Mediator zur Myofibroblastendifferenzierung. TGF- β -Liganden und ihre Rezeptoren sind in den Lungen von Patienten mit IPF sowie in experimentellen Modellen der Lungenfibrose stark induziert (Semren et al. 2015). In diesem Zusammenhang trägt auch das Hitzeschockprotein-90 (Hsp90) zur Entwicklung der IPF bei (Sibinska et al. 2017).

Definitionsgemäß ist die idiopathische pulmonale Fibrose eine Erkrankung mit unbekannter Ursache. Dennoch wurden diverse Faktoren beschrieben, die möglicherweise das Auftreten einer IPF begünstigen (Raghu et al. 2011). Obwohl die genauen Pathomechanismen noch nicht vollständig bekannt sind, wird davon ausgegangen, dass anhaltende Epithelzellschäden der Lunge bei genetisch anfälligen Individuen die Entwicklung einer IPF verursachen (Grimminger et al. 2015), (Ota et al. 2018). Insbesondere handelt es sich hierbei um die Alveolarepithelzellen (oder Pneumozyten) Typ II, welche alle Komponenten des Surfactants synthetisieren, sezernieren und recyceln (Günther et al. 2012). Surfactant-Protein A (SP-A) und D (SP-D), welche zu diesen von Alveolarepithelzellen Typ 2 gebildeten Komponenten gehören, sollen als Biomarker die Mortalität, Exazerbationen und Progression der IPF vorhersagen können (Ota et al. 2018).

Zu den begünstigenden Faktoren für die Entstehung einer IPF gehören Nikotinkonsum, bakterielle Erkrankungen sowie Viruserkrankungen mit EBV, Hepatitis C, CMV, den humanen Herpesviren HH-7 und HH-8 (Tang et al. 2003), (Molyneaux und Maher 2013), Umweltfaktoren wie Metall- und Holzstäube sowie die berufliche Tätigkeit in Bereichen wie Landwirtschaft, Vogelzucht, Friseursalons und Steinmetz-Betrieben, bei denen man mit Stäuben in Kontakt kommt.

Es wurden außerdem in diversen unterschiedlichen Studien mögliche pathogenetische Faktoren ermittelt, die zum Auftreten der Krankheit beitragen können:

So beschreibt Schwartz eine genetische Mutation im MUC5B-Gen als den stärksten Risikofaktor sowohl für die familiäre, als auch für die sporadisch auftretende IPF. Das MUC5B-Protein konnte in fibrotischen Lungenbezirken von Erkrankten nachgewiesen werden (Seibold et al. 2011). Die Expression sei 14 mal höher als bei nichterkrankten Personen (Boucher 2011). Es wird angenommen, dass durch chronische Hypersekretion der mukoziliäre Transport beeinträchtigt wird, wodurch eine bronchoalveoläre chronische Inflammation und Verletzung induziert wird (Schwartz 2016).

Desweiteren wird davon ausgegangen, dass durch Tyrosinkinase ausgelöste intrazelluläre Signalkaskaden die Fibroblastenproliferation anregen. Zu den hierdurch aktivierten Faktoren gehören der VEGF (vascular endothelial growth factor), FGF (fibroblast growth factor) sowie der PDGF (platelet-derived growth factor) (Grimminger et al. 2015), (Richeldi et al. 2014).

Auch das Clubzell-Protein 16 (CC16), das von Keulenzellen (alt: Clara-Zellen) sowie Bronchial- und Alveolarepithelzellen produziert wird, ist bei Patienten mit IPF oder anderen interstitiellen Lungenerkrankungen im Serum und in den gewonnenen Flüssigkeiten durch BAL signifikant erhöht. CC16 wird mutmaßlich eine antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben, die genaue Wirkweise ist jedoch unbekannt. Möglicherweise beeinflusst die proapoptische Wirkung von Keulenzellen den Krankheitsverlauf bei interstitiellen Lungenerkrankungen (Buendía-Roldán et al. 2016).

Peroxisomen konnten als vor der Entwicklung einer IPF schützende Zellorganelle nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass peroxisomale Proteine in Gewebeproben von Patienten mit IPF herunterreguliert sind. Die siRNA-vermittelte Herunterregulierung des peroxisomalen Proteins PEX13p löst eine profibrotische Reaktion aus, die durch die

Aktivierung von TGF- β -Signalwegen eine gesteigerte Kollagenproduktion induziert (Oruqaj et al. 2015).

In mehreren Studien konnten Hinweise darauf gefunden werden, dass intrazellulärer Stress, ausgehend vom endoplasmatischen Retikulum, eine entscheidende Rolle bei der Initiation und dem Progress der IPF hat. Stressoren, beispielsweise die oben genannten Viren wie CMV und EBV, induzieren hierbei über fehlgefaltete Proteine eine intrinsische Apoptose, die den Ursprung des fibrotischen Umbaus des Lungenparenchyms darstellt (Zhang et al. 2017a).

Ferner konnte eine beeinträchtigte Funktion des Surfactants als weiterer pathogenetischer Faktor der IPF ermittelt werden. Durch die erhöhte Oberflächenspannung in den distalen Lungenabschnitten kann es zu einem Kollabieren der Alveolen kommen, was eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der sporadischen sowie familiären IPF spielen kann (Birkelbach et al. 2015), (Lutz et al. 2015).

Inzwischen konnte zudem eine mögliche Assoziation zwischen Luftverschmutzung durch Abgase und der Entstehung, der Krankheitsprogression und der Mortalität einer IPF festgestellt werden (Johannson et al. 2018). Es zeigte sich, dass eine erhöhte NO₂-Konzentration mit einem saisonal abhängigen Anstieg der Inzidenzrate der IPF assoziiert war (Conti et al. 2018).

1.1.3. Komorbiditäten

Folgende Komorbiditäten führen zu einer Einschränkung der Lebenserwartung unter anderem durch eine erhöhte Rate an Exazerbationen, welche wiederum zu einer rascheren Verschlechterung von Lungenfunktion beitragen:

- Pulmonalarterielle Hypertonie,
- Gastroösophageale Refluxerkrankung,
- COPD,
- Bronchialkarzinome,
- Lungenembolien,
- Obstruktives Schlafapnoesyndrom,
- ischämische Herzerkrankung,
- Depressionen und
- Diabetes (Witt et al. 2019), (Behr et al. 2015b), (Sharif 2017), (Oldham und Collard 2017).

Durch die chronische Hypoxie sowie die Zerstörung des Kapillarbettes im Rahmen der Fibrosierung kommt es zu pulmonaler Hypertonie. Pulmonale Hypertonie ist ein Zustand, bei dem der Blutdruck innerhalb des Lungenkreislaufs chronisch erhöht ist (pulmonalarterieller Druck überschreitet 25 mmHg in Ruhe). Diese Erkrankung ist durch gesteigerte Muskularisierung der Pulmonalarterien charakterisiert, welche zu Vasokonstriktion, rechtsventrikulärer Hypertrophie und, falls unbehandelt, zur Herzinsuffizienz führt (Gamen et al. 2016), (El Agha et al. 2017b). Ein mPAP (mittlerer pulmonalarterieller Druck) von ≥ 25 mmHg wird bei 8-15% der IPF-Patienten zur Diagnosestellung beschrieben; noch höher ist die Prävalenz im fortgeschrittenen Stadium mit 30-50% beziehungsweise im Endstadium mit $>60\%$ (Nathan et al. 2019). Bei rund 50% der Patienten, die sich auf die Liste für eine Lungentransplantation eintragen lassen, liegt eine pulmonale Hypertonie vor (Olschewski et al. 2018). Hinweise für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie bei IPF-Patienten sind eine unproportional stark ausgeprägte Dyspnoe in Anbetracht des Schweregrades der Fibrosierung, ein Sauerstoffbedarf, welcher nicht der Lungenfunktionseinschränkung zu entsprechen scheint, klinische Zeichen der Rechtsherzbelastung oder bildgebende Hinweise auf eine Vergrößerung des Pulmonalarteriensegments oder eine rechtsventrikuläre Hypertrophie sowie ein unproportional niedriger DL_{CO} , der nicht zur FVC zu passen scheint (Cano-Jiménez et al. 2018). Pulmonale Hypertonie bei IPF-Patienten ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Seeger et al. 2013).

Die gastroösophageale Refluxerkrankung ist eine häufige Komorbidität vieler chronisch respiratorischer Erkrankungen, besonders bei der IPF (Wuyts und Crestani 2016). Es wird vermutet, dass Mikroaspiration von Mageninhalt im Rahmen der gastroösophagealen Refluxerkrankung eine Rolle bei der Entstehung der IPF spielt (Allaix et al. 2017). Gastroösophagealer Reflux ist bei IPF-Patienten häufiger als in der übrigen Gesellschaft; 50-60% der Patienten leiden unter Refluxbeschwerden und bis zu 90% weisen einen abnormen ösophagealen pH-Wert auf (Fulton und Ryerson 2015), (Cano-Jiménez et al. 2018). Bis vor kurzem wurden daher viele IPF-Patienten mit Antazida behandelt, was nach aktuellsten Leitlinien aufgrund des nicht nachgewiesenen positiven Effekts sowie des Nebenwirkungsprofils jedoch nicht mehr empfohlen wird (Kreuter et al. 2017a).

Da das Rauchen ein gemeinsamer Risikofaktor sowohl für die Entwicklung einer IPF als auch einer COPD beziehungsweise eines Lungenemphysems ist, ist es nicht überraschend, dass circa 30% der IPF-Patienten zusätzlich ein Lungenemphysem aufweisen (Oldham und Collard 2017). Diese Störung wird CPFE (combined pulmonary

fibrosis and emphysema) abgekürzt und begünstigt das Auftreten einer zusätzlichen pulmonalen Hypertonie (Seeger et al. 2013).

In der Lungenfunktionsuntersuchung haben Patienten mit IPF eine restriktive Ventilationsstörung mit reduzierten Lungenvolumina, während Patienten mit einem Emphysem erhöhte Lungenvolumina bei einer obstruktiven Ventilationsstörung aufweisen. Die Kombination beider struktureller Veränderungen in einem Patienten kann eine „Pseudonormalisierung“ der Lungenvolumina in der Lungenfunktionsuntersuchung bewirken. Dementsprechend langsamer zeigt sich eine Reduktion der FVC bei Patienten mit IPF und Emphysem. Ob die Überlebensrate durch das zusätzliche Vorhandensein eines Emphysems reduziert wird, konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden (Cano-Jiménez et al. 2018). Ein Faktor, welcher jedoch für eine Reduktion der Lebenserwartung spricht, ist die signifikant höhere Prävalenz an Bronchialkarzinomen bei der Kombination von IPF und Emphysem im Vergleich zur Prävalenz bei isolierter IPF (Antoniou et al. 2015).

Bronchialkarzinome sind eine weitere häufige Komorbidität der IPF, welche bei mehr als 50% aller IPF-Patienten zehn Jahre nach Diagnosestellung auftritt. Im Vergleich mit der Gesamtpopulation haben Patienten mit IPF ein etwa fünffach höheres Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken (Cano-Jiménez et al. 2018). So erkrankt etwa einer von zehn IPF-Patienten zusätzlich an einem Bronchialkarzinom (Antoniou et al. 2015). Die IPF und Bronchialkarzinome teilen sich diverse Risikofaktoren und pathogenetische Signalwege und zeigen eine ähnliche anatomische Ausbreitung. Das Vorhandensein eines Bronchialkarzinoms bei einem Patienten mit IPF weist eine signifikante Verschlechterung der Prognose auf, da alle Behandlungsverfahren (Chemotherapie, Operation und Radiotherapie) mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergehen (Vancheri et al. 2015).

Grund für das erhöhte Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien bei IPF-Patienten ist die im Verlauf der Erkrankung deutlich eingeschränkte Mobilität der Erkrankten. Es folgten Studien zur Gabe von Warfarin bei Patienten mit IPF, welche eine erhöhte Mortalität bei den mit Warfarin behandelten IPF-Patienten nachweisen konnten. Durch diesen nachweislich signifikant schädigenden Effekt des Warfarins bei IPF-Patienten ist es weiterhin unklar, welche Antikoagulationstherapie am besten für Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren geeignet ist. Bisher werden die IPF-Patienten mit venöser Thromboembolie genau wie Patienten ohne IPF und venöser Thromboembolie behandelt (Fulton und Ryerson 2015).

Auch Schlaf-abhängige Störungen sind eine wichtige Komorbidität bei Patienten mit IPF. Gesunde Menschen schlafen schätzungsweise ein Drittel ihrer Lebenszeit. Insbesondere in den REM-Phasen (rapid eye movement) ist der Schlaf mit einer physiologischen Hypoventilation assoziiert, welche von gesunden Individuen gut toleriert werden kann (Cano-Jiménez et al. 2018).

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist eine sehr häufige Komorbidität dieser Kategorie (Bosi et al. 2017). Je nach Schweregrad, welcher durch den AHI (Apnea-Hypopnea-Index) definiert wird, leiden insgesamt 59-88% der IPF-Patienten unter einem OSAS. Hierdurch ist die Qualität des Schlafs, welcher einen natürlichen Erholungsprozess darstellt, signifikant negativ beeinträchtigt. Bei einer lebensbedrohlichen und progressiven Erkrankung wie der IPF, sollte die Rolle einer schlechten Qualität des Schlafs als signifikante Komorbidität erkannt werden (Cano-Jiménez et al. 2018).

Das Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK) zeigt sich bei IPF-Patienten ebenfalls um das Zweifache erhöht im Vergleich zu Kontrollpopulationen. Eine KHK bei IPF-Patienten ist mit einer gesteigerten Mortalität vergesellschaftet (Fulton und Ryerson 2015). Ein Grund für das gesteigerte Vorkommen einer KHK bei IPF Patienten könnte die oben genannte Komorbidität des obstruktiven Schlafapnoesyndroms sein: in einem Tierversuch zeigten sich eine, durch wiederholte intermittierende Hypoxie im Rahmen des OSAS induzierte, Hypertonie sowie Myokardschäden (Xu et al. 2017). Die Behandlung mittels CPAP führt zu einer signifikanten Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens und der Schlaf- und Lebensqualität bei IPF-Patienten und scheint auch die Mortalität zu vermindern (Mermigkis et al. 2015).

Nicht zu unterschätzen ist außerdem die Depression als psychische Komorbidität der IPF. Der Bedarf an psychologischer Unterstützung bei IPF-Patienten ist etwa vergleichbar mit dem Bedarf von Krebspatienten. Etwa 25% der IPF-Patienten erleiden eine Depression im Zusammenhang mit ihrer Kurzatmigkeit, Fatigue und Husten (Sgalla et al. 2018).

1.1.4. Klinische Symptomatik

Klinisch leiden Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose an progredienter Belastungsdyspnoe mit unproduktivem Husten. Die Patienten beschreiben eine Dyspnoe insbesondere bei Belastung und leiden unter chronischer Fatigue (Guenther et al. 2018). Durch die progrediente Belastungsdyspnoe und den belastungsabhängigen

Husten sind Patienten mit IPF körperlich signifikant inaktiver im Vergleich mit gleichaltrigen gesunden Personen (Nishiyama et al. 2018).

Bei der körperlichen Untersuchung der Betroffenen kann ein inspiratorisches Knistern (Sklerosiphonie) auskultiert werden. Weiterhin können sog. „Trommelschlägelfinger“ als Zeichen der chronischen Hypoxie bei der körperlichen Untersuchung auffallen.

In der Lungenfunktionsuntersuchung zeigt sich eine restriktive Ventilationsstörung mit verminderter DL_{CO} und einer arteriellen Hypoxie (Kasper et al. 2016).

1.1.5. Krankheitsverlauf

Die IPF ist durch eine große Heterogenität hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs gekennzeichnet. Es handelt sich um eine chronische, fibrosierende Lungenerkrankung, welche zu Atemnot, respiratorischer Insuffizienz und dadurch letztlich zum Tode führt (Mümmeler et al. 2018). Eine individuelle Vorhersage zum Krankheitsverlauf oder Therapieansprechen zu treffen, ist bisher nicht möglich (Drakopanagiotakis et al. 2018).

Dennoch existiert das GAP-Punktesystem (GAP-Index), welches als klinisches Vorhersagewerkzeug zur Prognoseabschätzung der IPF dient. Es nutzt dazu Geschlecht, Alter sowie die zwei Lungenfunktionsvariablen FVC und DL_{CO} . Der GAP-Index ordnet die Patienten in drei verschiedene Stadien ein: I, II und III mit entsprechenden Schätzwerten der Einjahres-Mortalität von 6%, 16% und 39% (Behr et al. 2015b). Die Buchstaben GAP stehen dabei für die englischen Begriffe gender, age und physiology (Shioya et al. 2018).

Weiterhin wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, welche die Relation zwischen physiologischen Messungen, Überlebensraten und quantitativer Computertomografie (HRCT) beurteilte. Die Daten zeigten eine Korrelation der HRCT-Indices und der physiologischen Messungen. Es wurden unterschiedliche Indices verglichen; als bester Prädiktor für die DL_{CO} zeigte sich AROIP (area right of the inflexion point). Dieser ist von zusätzlichem Wert bei der Vorhersage des Outcomes der IPF (Loeh et al. 2019).

1.1.6. Diagnostik

Bei Patienten, bei denen aufgrund von ungeklärter Dyspnoe bei Belastung oder Husten mit Hinweis auf eine interstitielle Lungenerkrankung der Verdacht auf IPF besteht, soll zunächst eine identifizierbare Ursache für eine interstitielle Lungenerkrankung gesucht werden. Bei den identifizierbaren Ursachen einer Lungenfibrose handelt es sich, grob

zusammengefasst, um expositionsabhängige Erkrankungen (Asbestose, Medikamente) und Systemerkrankungen wie Kollagenosen (Behr 2013), (Lynch et al. 2018). Sollte keine Ursache erkennbar sein, gilt ein HRCT (high-resolution computed tomography), welches ein sogenanntes UIP-Muster (usual interstitial pneumonia bzw. gewöhnliche interstitielle Pneumonie) zeigt, als Diagnosekriterium für die IPF (Du Bois 2012).

Das UIP-Muster ist durch retikuläre Verschattungen charakterisiert, die oft mit Traktionsbronchiektasen vergesellschaftet sind. Klassisch ist das Bild einer Honigwabenlunge, auch „honeycombing“ genannt (Behr et al. 2013). Honeycombing manifestiert sich im HRCT als gebündelte pulmonale zystische Hohlräume, die subpleural liegen und eine deutliche Bewandung aufweisen. Die beschriebenen Charakteristika finden sich vor allem in den basalen peripheren Lungenabschnitten (Raghu et al. 2011).

Bei Patienten, bei denen ein eindeutiges („definite“) UIP-Muster im HRCT vorliegt, genügt diese Bildgebung zur Diagnosestellung, während bei Patienten, bei denen ein mögliches („possible“) UIP-Muster vorliegt, zusätzlich eine transbronchiale Kryobiopsie oder chirurgische Lungenbiopsie mit dem Nachweis einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie erforderlich ist (Aburto et al. 2018). Untypisch für ein UIP-Muster im HRCT wären eine ausgeprägte Milchglaszeichnung oder klassische Emphysemzeichen („air trapping“) (Andrade und Luckhardt 2017).

Klassische Untersuchungen zur Diagnostik der idiopathischen pulmonalen Fibrose sind bildgebende Verfahren, besonders das HRCT, sowie die Kryobiopsie, welche die chirurgische Lungenbiopsie weitestgehend ersetzt hat (Zhou et al. 2017), (Aburto et al. 2018). Sowohl eine offene Lungenbiopsie als auch die Gewebsentnahme im Rahmen einer Thorakoskopie sind in Hinsicht auf Mortalität und Komplikationen risikoreiche Eingriffe (Meng et al. 2016). Eine weniger invasive, reliable Diagnostik ist daher wünschenswert und Gegenstand aktueller Forschung.

Meng et al. publizierte hierzu 2016 eine Studie über FCFM (fibred confocal fluorescence microscopy). Hierbei soll Lungengewebe in vivo im Rahmen einer Bronchoskopie bis auf zelluläre Ebene sichtbar gemacht werden. FCFM wurde unter anderem bereits zur Identifikation von Malignität, Abstoßungsreaktionen und Amiodaron-induzierter Lungenfibrose in Studien genutzt. Bei der FCFM wird unter Beleuchtung durch einen 488 nm Wellenlänge Laser ein Sichtfeld von 600x600 µm mit einer Auflösung von 5µm generiert. Anschließend werden die intrazellulären Fasern einem von sechs Mustern

(normal, vermehrte Fasern, dicht gepackte Fasern, hyperzellulär, verdickte Fasern, unspezifisch) zugeordnet, was zur Klassifizierung interstitieller Lungenerkrankungen genutzt werden soll. Trotz einiger positiver Ergebnisse der Studie musste allerdings doch geschlussfolgert werden, dass „optische Biopsien mittels FCFM“ keinen ausreichenden diagnostischen Stellenwert für interstitielle Lungenerkrankungen haben (Meng et al. 2016).

Salisbury et al. versuchten hingegen eine Erkennungssoftware zu entwickeln, die mittels AMFM (adaptive multiple features method) die Lungentextur im HRCT ermittelt und daraus nicht nur diagnostische, sondern auch prognostische und therapeutische Informationen automatisch generiert. Gegenwärtig wird die Abnahme der FVC über einen bestimmten Zeitraum als Marker für den Krankheitsprogress genutzt (Behr et al. 2015a). Die Korrelation zwischen Abnahme der FVC und den Veränderungen in AMFM GGR (ground glass reticular) war nur von schwacher Signifikanz (Salisbury et al. 2017). Hingegen zeigte sich der bereits oben genannte, erst 2019 neu definierte, Marker AROIP von zusätzlichem Wert für die Vorhersage des Outcomes der IPF (Loeh et al. 2019).

Aufgrund der schlechten Prognose der idiopathischen pulmonalen Fibrose wäre es dringend notwendig eine zuverlässige frühdiagnostische Methode zu finden, um die Erkrankung bereits in frühen Stadien erkennen und behandeln zu können (Du Bois 2012).

1.1.7. Therapie

1.1.7.1. Medikamentöse Therapie

Die Therapie der idiopathischen pulmonalen Fibrose gestaltet sich trotz kontinuierlicher Weiterentwicklung von therapeutischen Ansätzen schwierig. Aufgrund der ungeklärten Ätiologie ist es bislang nicht gelungen, eine definitive kurative medikamentöse Therapie zu etablieren.

Durch das inzwischen etwas bessere Verständnis der Krankheitsmechanismen konnten aber mit den antifibrotischen Medikamenten Pirfenidon (Esbriet®) und Nintedanib (Ofev®) signifikante therapeutische Erfolge erzielt werden. Zwar ist eine Heilung der Erkrankung weiterhin nicht möglich, doch kann nun eine Verlangsamung des Krankheitsfortschritts erreicht werden (Allen et al. 2017). So verlangsamt Pirfenidon den Verlust der FVC und verbessert so das Überleben bei Patienten mit IPF (Loeh et al. 2015). Die Überlebenserwartung kann sich unter dieser Therapie um 2,47 Jahre im Vergleich zur „best supportive care“ erhöhen. Das entspricht einem 25%igen Gewinn an Lebenszeit

im Vergleich zur Lebenszeit, welche die IPF-Patienten ohne diese Therapie durchschnittlich zu erwarten haben (Fisher et al. 2017).

Aufgrund der Erkenntnisse neuer Therapiestudien erschien 2017 eine neue S2k-Leitlinie zur medikamentösen Therapie der idiopathischen pulmonalen Fibrose. In der neuen Leitlinie wurde, basierend auf der dreiarmigen PANTHER-Studie nach (Raghu et al. 2012), eine Tripel-Therapie mit Prednisolon, Azathioprin und Acetylcystein mit dem Empfehlungsgrad A und Evidenzgrad 1-b als nicht für die Therapie der IPF geeignet klassifiziert. Diese zeigte sich vielmehr als schädlich und nicht effektiv. Ebenso sollten Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose keines der folgenden Medikamente erhalten: Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten, Imatinib, Ambrisentan, Bosentan, Macitentan (Behr et al. 2018).

Weiterhin blieb auch in der aktuellen Leitlinie die Wirksamkeit von Sildenafil (Kolb et al. 2018) sowie der Acetylcystein-Monotherapie (Martinez et al. 2014) unbewiesen. Diese wurden mit Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 2-b als negativ bewertet (Behr et al. 2018).

Der Einsatz von Antazida wurde mit Empfehlungsgrad C, Evidenzgrad 4 als negativ bewertet und wird nicht mehr empfohlen. Eine Post-hoc-Analyse der CAPACITY- und ASCEND-Studien konnte keinen positiven Effekt beim Einsatz von Antazida nachweisen. Stattdessen ergaben sich aufgrund des Nebenwirkungsprofils negative Auswirkungen für die Patienten (Kreuter et al. 2017a).

Deutlich positiv konnte in Studien der Nutzen der beiden Medikamente Nintedanib (Richeldi et al. 2014) und Pirfenidon (King et al. 2014) nachgewiesen werden, die seit der neuen Leitlinie nun mit Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1-a für die Behandlung von Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose empfohlen werden (Behr et al. 2017), (Behr et al. 2018). Aktuelle Forschungsergebnisse haben sogar Hinweise darauf ergeben, dass die Therapie mit Pirfenidon mit einem geringeren Risiko für IPF-Patienten korreliert, ein Bronchialkarzinom zu entwickeln (Miura et al. 2018).

Nintedanib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der profibrotische kinasevermittelte Signalkaskaden hemmt (Kreuter et al. 2017b). Pirfenidon wirkt antiinflammatorisch und antifibrotisch, indem es die Fibroblastenproliferation, Kollagenbiosynthese sowie Produktion von TNF- α und TGF- β hemmt (Iyer et al. 1999), (Nakazato et al. 2002), (Oku et al. 2008). Der Wirkmechanismus ist allerdings noch nicht vollständig aufgeklärt (Beck et al. 2014). Als Studienendpunkte zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen

der Vitalkapazität (VC), der forcierten Vitalkapazität (FVC) sowie des progressionsfreien Überlebens (Fujimoto et al. 2015).

In Deutschland ist Nintedanib für alle Patienten mit IPF zugelassen, während Pirfenidon nur für die milden und moderaten Formen der IPF zugelassen ist. Da es keine einheitliche Definition für den Schweregrad der Erkrankung gibt, hängt die Einschätzung des Schweregrades vom behandelnden Ärzteteam ab (Behr et al. 2018).

In der aktuellen PASSPORT-Studie, einer multizentrischen prospektiven Studie nach erfolgter Zulassung des Medikaments, zeigte sich ein gleichbleibendes Sicherheitsprofil für die Therapie mit Pirfenidon (Cottin et al. 2018). Auch Nintedanib zeigt nach wie vor ein vielversprechendes Sicherheitsprofil (Varone et al. 2018).

Gegenstand aktueller Forschung ist zudem der Histon-Deacetylase-Inhibitor Panobinostat, welcher aktuell zur Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt wird. Es erfolgte ein in-vitro-Vergleich von Pirfenidon und Panobinostat an IPF-Fibroblasten, bei dem Panobinostat eine höhere Effizienz bei der Inaktivierung von IPF-Fibroblasten zeigte, als Pirfenidon. Damit könnte Panobinostat, beziehungsweise die Histon-Deacetylase-Inhibitoren, möglicherweise als zukünftige Therapieoption der IPF eine Rolle spielen (Korfei et al. 2018).

1.1.7.2. Nichtmedikamentöse Therapie

Supportiv hilft eine Langzeit-Sauerstofftherapie den Patienten bei ihrer Atemnot (Behr et al. 2013).

Als letzte verbleibende Therapieoption bleibt einigen Patienten, die an IPF leiden, die Lungentransplantation. Die Internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation hat 2006 folgende Richtlinien für geeignete Empfänger publiziert:

- $DL_{CO} > 39\%$,
- $\geq 10\%$ Abnahme der FVC innerhalb von 6 Monaten,
- Verminderung der Sauerstoffsättigung unter 88% beim 6-Minuten-Gehtest
- sowie ein Honigwabenmuster im HRCT.

Als relative Kontraindikation gilt ein Patientenalter über 65 Lebensjahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird auf etwa 50-56% geschätzt (Fujimoto et al. 2015). Die Lungentransplantation ist bisher die einzige Interventionsmöglichkeit, welche die Lebenserwartung der Patienten nachweislich verbessern konnte (Danoff 2017).

In Deutschland werden jährlich etwa 300 Lungentransplantationen durchgeführt, weltweit beträgt die Zahl der Transplantationen pro Jahr circa 2200 (Kasper et al. 2016). Die Organverteilung richtet sich in Deutschland seit 2011 nach dem 2005 in den USA eingeführten Lung Allocation Score (LAS), durch den „Spenderorgane bei passender Größe und Blutgruppe immer an denjenigen Empfänger vermittelt [werden], der durch die Transplantation den größten Überlebensvorteil hat“ (Dietel et al. 2012).

Da es sich bei der idiopathischen pulmonalen Fibrose um eine Erkrankung mit meist aggressivem natürlichen Verlauf handelt, hat die IPF die COPD als Hauptindikation für eine Lungentransplantation verdrängt.

1.2. Bronchialkarzinom

Das Bronchialkarzinom gehört zu den häufigsten malignomassoziierten Todesursachen weltweit. Man hat bei der Klassifikation des Bronchialkarzinoms lange Zeit kleinzellige (SCLC, small cell lung cancer) von nichtkleinzelligen (NSCLC, non small cell lung cancer) Bronchialkarzinomen unterschieden. SCLCs stellen mit nur etwa 15% aller Bronchialkarzinome die Minderzahl dar, während NSCLCs mit etwa 85% die Mehrzahl der Bronchialkarzinome ausmachen (Tan et al. 2017). Histologisch sind die meisten NSCLCs Adenokarzinome (Zhang et al. 2017c).

Neben dem Adenokarzinom (ADC) gehören auch das Plattenepithelkarzinom (SCC) und das großzellige Karzinom ohne neuroendokrine Differenzierung (LCC) zu den Subtypen der NSCLCs. Die SCLCs gehören laut aktueller WHO-Klassifikation nun zur Gruppe der „neuroendokrinen Tumoren/Karzinome der Lunge (NET/NEC)“, zu denen auch die typischen und atypischen Karzinoide sowie die großzelligen neuroendokrinen Karzinome (LCNEC) zählen (Kasper et al. 2016).

1.2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Krebserkrankungen sind eine der häufigsten Todesursachen weltweit. 2015 verstarben schätzungsweise 8,8 Millionen Menschen an einem Tumorleiden. Davon starben 1,68 Millionen an einem Lungenkarzinom, welches damit den ersten Platz hinsichtlich der Todesfälle unter den verschiedenen Tumorarten einnahm (WHO 2017). Dies gilt sowohl für Frauen als auch für Männer (Fintelman et al. 2017).

Da Zigarettenrauch beziehungsweise Nikotinkonsum zu dem stärksten Risikofaktor gehört, variiert die Inzidenz und Prävalenz erheblich je nach Geschlecht, Alter, Ethnie, sozioökonomischem Status und Herkunftsort, da sich in Abhängigkeit davon die Rauchgewohnheiten historisch unterscheiden. Am meisten erkranken Personen in den USA und in Europa, wo die Bevölkerung zum Teil schon in jungen Jahren mit dem Rauchen beginnt (Torre et al. 2016).

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Bronchialkarzinomen liegt bei lediglich 15% in Industrieländern, in der dritten Welt sogar noch niedriger bei 5%. Dies liegt wahrscheinlich auch daran, dass Lungenkarzinome meist erst (zu) spät diagnostiziert werden (Acharya K et al. 2017).

Während die Anzahl der Raucher unter den Männern in den vergangenen Jahren abgenommen hat, steigt diese bei Frauen. Aus diesem Grund steigen die Inzidenzraten für Bronchialkarzinome insbesondere beim weiblichen Geschlecht.

Die Hauptkarzinogene im Zigarettenrauch sind polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH). Es besteht die Hypothese, dass der karzinogene Effekt des Zigarettenrauchs bei Frauen aufgrund der Östrogenrezeptoren stärker ist als bei Männern. Östrogenrezeptoren befinden sich sowohl in normalem Lungengewebe als auch in tumorösem Lungengewebe und könnten den Metabolismus der PAHs stimulieren (Schweigert et al. 2016).

Das relative Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, ist bei Zigarettenrauchern mindestens 10-fach erhöht im Vergleich zu Nichtrauchern. Zwar haben ehemalige Raucher ein niedrigeres Bronchialkarzinomrisiko als aktive Raucher und das Risiko nimmt mit längerer Dauer der Nikotinkarenz weiter ab, doch bleibt das Risiko höher als das von Menschen, die nie geraucht haben. Auch Passivrauchen erhöht nachgewiesenermaßen das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken (Kasper et al. 2016).

Neben Nikotinkonsum existieren weitere Risikofaktoren, welche das Auftreten eines Bronchialkarzinoms begünstigen. Hierbei handelt es sich vor allem um berufsbedingte Exposition von Karzinogenen, Verschmutzung der Innenraumluft, genetische Prädisposition und andere Begleiterkrankungen (Gouvinhas et al. 2018), (Rivera und Wakelee 2016).

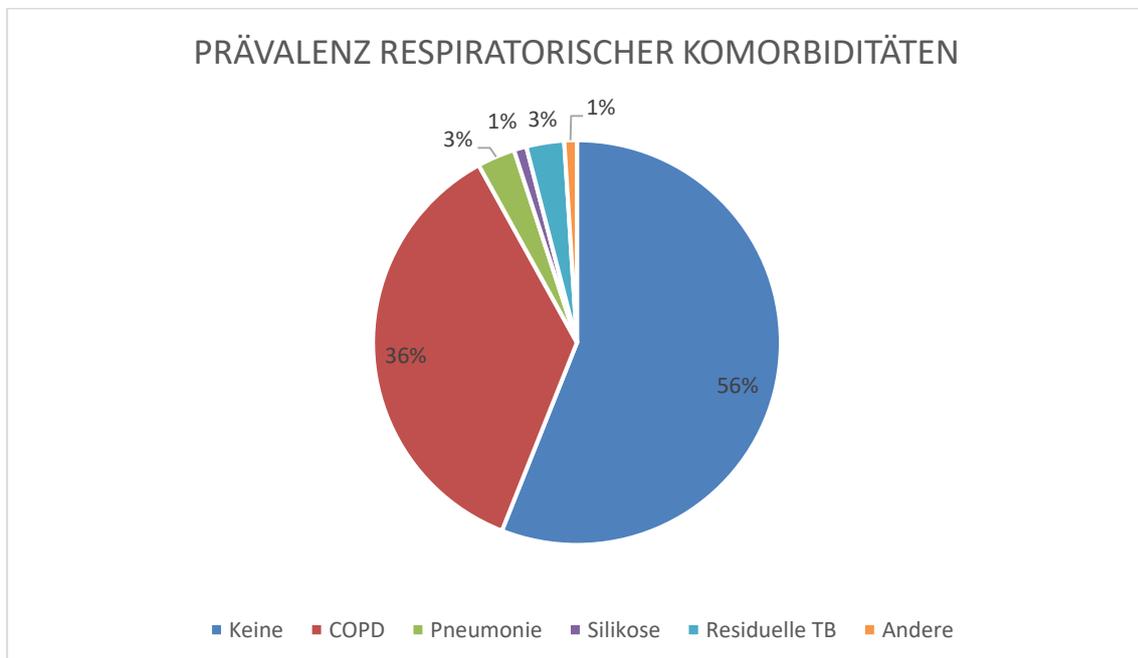
Neben den im folgenden Abschnitt 1.2.5 erwähnten Mutationen, welche als bekannteste Mutationen für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms gelten, wurden in aktuellen Studien weitere Mutationen erforscht. So zeigte sich in zahlreichen Studien eine Inaktivierung von TP53 (Tumorsuppressorgen, welches für das Protein p53 kodiert) sowie des Retinoblastom-Proteins Rb beim SCLC (Pezzuto et al. 2019).

Weiterhin zeigte sich in einer aktuellen Studie an chinesischen Nichtraucherinnen, dass CYP24A1-Polymorphismen signifikant mit der erhöhten Empfänglichkeit der untersuchten Population für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms assoziiert sein könnten. CYP24A1 spielt eine wichtige Rolle bei antiproliferativen Signalwegen (Qu et al. 2019).

Die neuste Meta-Analyse von Zhao et al. weist darauf hin, dass ein Einzelnukleotidpolymorphismus (single nucleotide polymorphism, SNP), das rs189037, im ATM-Gen (Ataxia teleangiectatica Gen) mit dem Auftreten von Lungen-, Brust- und Mundhöhlenkrebs als Risikofaktor assoziiert ist (Zhao et al. 2019).

1.2.2. Komorbiditäten

Zu den wichtigsten Komorbiditäten des Bronchialkarzinoms zählen COPD, kardiovaskuläre Erkrankungen, cerebrovaskuläre Erkrankungen sowie Diabetes mellitus (Dutkowska und Antczak 2016). Insbesondere vorbestehende Lungenerkrankungen können die Diagnosestellung eines Bronchialkarzinoms verzögern, da die ersten Symptome fälschlich zur initial vorbekannten Diagnose attribuiert werden können.



Grafik 2: Prävalenz respiratorischer Komorbiditäten bei Bronchialkarzinomen.

Nach (Dutkowska und Antczak 2016): COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, TB: Tuberkulose.

Ein hohes Patientenalter erhöht die Häufigkeit anderer Begleiterkrankungen und stellt somit einen starken negativen prognostischen Faktor bei Bronchialkarzinomen dar.

1.2.3. Klinische Symptomatik

Da Bronchialkarzinome selten Frühsymptome aufweisen, besteht bei mehr als 50% der betroffenen Patienten bei Diagnosestellung ein entweder lokal fortgeschrittenes oder

bereits metastasiertes Krankheitsstadium (Mehta et al. 2016). Chronischer Husten ist ein unspezifisches, aber bei bis zu 75% der Patienten auftretendes Symptom.

Je nach Tumorlokalisierung und –ausbreitung beziehungsweise Metastasierung unterscheidet sich das klinische Bild beim Bronchialkarzinom. So verursachen zentrale Tumoren neben der klassischen Hustensymptomatik häufig Hämoptysen, Giemen und Stridor bei der Auskultation, Dyspnoe und gegebenenfalls eine poststenotische Pneumonie. Peripher gelegene Bronchialkarzinome hingegen führen eher durch eine Infiltration der Pleura und der Brustwand zu Schmerzen und möglicherweise durch eine Restriktion zu Dyspnoe.

In fortgeschrittenen Stadien kann es durch Tumordinfiltration des umliegenden Gewebes oder der Lymphknoten zur Kompression angrenzender Organstrukturen kommen. In der Folge können Dysphagie, Heiserkeit (Rekurrensparese), Zwerchfellhochstand (Phrenikusparese) oder ein Horner-Syndrom mit der Symptomtrias Ptosis, Miosis, Enophthalmus auftreten. Ferner kann es zu einem malignen Pleuraerguss kommen, der wiederum Husten- und Dyspnoesyndrom verursacht. Bei sogenannten Pancoast-Tumoren, die in der Lungenspitze lokalisiert sind, kann es durch eine Invasion des Plexus brachialis außerdem zu ausstrahlenden Schmerzen in den Arm oder die Schulterregion kommen.

Im Falle einer bereits erfolgten Metastasierung können die Metastasen eine jeweils organspezifische Symptomatik verursachen.

Besonders beim kleinzelligen Bronchialkarzinom kommt es desweiteren häufig zu paraneoplastischen Syndromen wie dem SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) mit Hyponatriämie, einer ektope Produktion von Parathormon mit resultierender Hyperkalziämie sowie zur ektope Sekretion von ACTH mit Elektrolytstörungen.

Bei der klinischen Untersuchung können außerdem bei circa 30% der Patienten, meist mit NSCLC, Trommelschlägelfinger sowie bei bis zu 10% der Patienten, meistens solche mit Adenokarzinom, eine hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom) festgestellt werden (Kasper et al. 2016).

1.2.4. Diagnostik und Screening

Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf ein Bronchialkarzinom, muss die Diagnose mittels Gewebebiopsie gesichert werden. Auch jeder Befund, der das Tumorstadium verschlechtern würde, muss histologisch untersucht werden (Kasper et al. 2016).

Um anschließend die richtige Therapie einleiten und die Prognose abschätzen zu können, teilt man das Bronchialkarzinom mittels des neuen TNM-8-Systems, welches 2015 das TNM-7-System ablöste, in unterschiedliche Stadien ein. TNM steht für „tumor“, „node“ (Lymphknoten) und „metastasis“ und bezieht sich hauptsächlich auf die Tumorausdehnung (Carter et al. 2016). Beim neuen TNM-8-System wurden sowohl die T- und M-Kategorien verändert als auch die Stadiengruppen. So ist die T-Kategorie stärker nach Tumorgröße unterteilt als vorher. Die Beteiligung des Hauptbronchus, unabhängig vom Abstand zur Carina und der Entwicklung von Atelektasen oder obstruktiver Pneumonitis, zählt nun zur T2 Kategorie. Die Invasion des Diaphragmas wurde von T3 (in TNM-7) nun der T4 Kategorie zugeordnet. Die M-Kategorie ist weiter unterteilt in M1b für den Fall einer solitären extrathorakalen Metastase und M1c für multiple Metastasen (Choi et al. 2017).

Tufman et al. konnte in einer retrospektiven Studie „den positiven prognostischen Effekt der vorgeschlagenen M1b- und M1c-Deskriptoren in einer westeuropäischen Population mit Maximalversorgung bestätigen“, da M1b Patienten signifikant länger überlebten als Patienten, die dem Stadium M1c zugeordnet worden waren (Tufman et al. 2017). Auch Nieder et al. bestätigte in einer Studie mit Patienten mit Hirnmetastasen die klinische Signifikanz der neuen Einteilung (Nieder et al. 2017).

Da eine späte Diagnosestellung in der Regel mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium einhergeht und somit die Prognose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dann bereits mit einer erheblich eingeschränkten Lebenserwartung verbunden ist, wurden schon seit den 1970er Jahren Studien zu möglichen Screeninguntersuchungen von Lungenkarzinomen durchgeführt.

Beim Mayo Lung Cancer Project wurden in den 1970er Jahren Röntgenthoraxaufnahmen in Viermonatsintervallen über sechs Jahre mit oder ohne Sputumzytologie als Screeningmethode durchgeführt. Es konnte allerdings kein Beweis für verringerte Mortalität nachgewiesen werden (Taylor et al. 1981). Auch vergleichbare Studien, die die Röntgenthoraxaufnahme als Screeningverfahren nutzten, konnten keinen Nutzen bezüglich Mortalität nachweisen (Fintelman et al. 2017).

In den 1990er Jahren wurde von Kaneko et al. in Japan die CT als Screeningmethode mit der konventionellen Röntgenthoraxaufnahme an einem Hochrisikopatientenkollektiv verglichen. Es zeigte sich, dass die CT der Röntgenthoraxaufnahme überlegen war. 1996 wurde an einem weiteren Risikopatientenkollektiv in Japan bewiesen, dass die LDCT (low-dose computed tomography) im Vergleich mit der Thoraxröntgenaufnahme mit oder ohne Sputumzytologie signifikant mehr Karzinome erkennen konnte und somit die geeignetere Methode zur Diagnostik von Lungenkarzinomen ist (Fintelmann et al. 2017).

Von August 2002 bis September 2007 fand dann der National Lung Screening Trial (NLST) statt, bei dem nochmals das LDCT-Screening mit dem Screening durch die konventionelle Röntgenthoraxaufnahme verglichen wurde (National Cancer Institute 2014). Die Testpersonen, die durch ihre Raucheranamnese mit mindestens 30 pack years (py) sowie ihr Alter zwischen 55 und 74 Jahren als Risikokollektiv ausgewählt waren, wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt und entweder dreimal in Einjahres-Intervallen mittels LDCT oder Röntgenaufnahme gescreent. Die Daten bezüglich des Neuauftretens oder Versterbens am Lungenkarzinom wurden bis Dezember 2009 ausgewertet. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass diese Methode, durchgeführt an einer Hochrisikopopulation, trotz vieler falsch positiver Ergebnisse beim Screening mit LDCT die Mortalität des Bronchialkarzinoms um 20% senken kann (Aberle et al. 2011).

Screeninguntersuchungen müssen eine hohe Sensitivität aufweisen, haben oft aber nur eine niedrige Spezifität. Dies führte beim NLST dazu, dass bei fast 40% der Teilnehmer ein Rundherd entdeckt wurde, der jedoch nur in 3,6% der Fälle wirklich maligne war. Die Abklärung dieser Befunde bedeutete zum einen ein gesundheitliches Risiko (beispielsweise im Rahmen der Probeentnahmen), zum anderen aber auch einen wesentlichen Kostenfaktor (Beer und Prosch 2016).

In Deutschland hat sich diese Screeningmethode bislang nicht durchgesetzt, da sie mit einem hohen Risiko falsch positiver/negativer Ergebnisse einhergeht, die zu teuren und unnötigen Kontrolluntersuchungen mit Strahlenexposition führen (Kasper et al. 2016). Die Strahlenexposition des Screenings selbst könnte das Risiko erhöhen, an Leukämie oder soliden Tumoren zu erkranken (Rampinelli et al. 2017).

Auch europäische Screeningstudien konnten eine Reduktion der Lungenkrebsmortalität zeigen (Oudkerk et al. 2017), da es durch ein frühes Screening zu einem „stage shift“, also einer früheren Erstdiagnose kam (Han et al. 2019).

1.2.5. Therapie

Je nach Tumorstadium des Bronchialkarzinoms werden unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt. In Tumorstadium I und II des NSCLCs ist die operative Resektion die Methode der Wahl. In diesen Stadien liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei dieser Therapie noch bei 60-80% in Stadium I bzw. 40-50% in Stadium II (Kasper et al. 2016). Eine aktuelle Meta-Analyse hat ergeben, dass die Überlebensrate im Tumorstadium I bei einer Segmentektomie nicht reduziert ist im Vergleich mit einer Lobektomie (Bedetti et al. 2017). Als Alternative bei Patienten, die sich gegen eine Resektion entscheiden, wird in diesen Stadien stattdessen eine kurative Strahlentherapie eingeleitet. Diese weist allerdings eine wesentlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate auf als die operative Standardtherapie. Eine Cis-/ Carboplatin-haltige adjuvante Chemotherapie wird erst ab Stadium II und III empfohlen.

Bereits im heterogenen Stadium III führt die Therapie nur noch selten zur Heilung. Zur Option stehen hier im lokal begrenzten Stadium IIIA die operative Therapie mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (mit oder ohne Radiatio).

Patienten mit NSCLC in Stadium IIIB/C oder IV können in der Regel nur noch einer palliativen Chemotherapie, gegebenenfalls auch einer palliativen Strahlentherapie unterzogen werden. Die Chemotherapie kann vor allem bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand die Lebensqualität durch Symptomlinderung verbessern. Leider ist die Effektivität der Cisplatin-basierten Chemotherapie durch eine mit der Zeit abnehmende Wirksamkeit („acquired drug resistance“) limitiert (Sarin et al. 2017).

Zusätzlich zur Chemotherapie existiert für fortgeschrittene, nicht plattenepitheliale NSCLCs der Angiogenesehemmer Bevacizumab. Desweiteren existieren gezielte Therapien für unterschiedliche Genmutationen, auch Treibermutationen genannt, die für die Entstehung des Bronchialkarzinoms verantwortlich sind. Die bekanntesten Mutationen sind eine EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) -Mutation sowie eine ALK (anaplastische Lymphomkinase) -Mutation. Außerdem sind folgende Treibermutationen identifiziert worden: KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS, AKT1, MET, MEK1, ROS1 und RET (Kasper et al. 2016). Über diese Mutationen existieren diverse Studien, die spezifische Inhibitoren für die Therapie erforschen sollen (He et al. 2017), (Mao und Wu 2017), (Noh et al. 2017) oder sich mit einfacheren Methoden auseinandersetzen, anhand derer diese Mutationen nachgewiesen werden können (Pisapia et al. 2017).

Ebenfalls ist die Rolle von miRNAs Gegenstand aktueller Studien (Li et al. 2017). MiRNAs sind kleine Moleküle, die posttranskriptionell Gene regulieren und somit unter anderem zur Tumorentstehung beitragen können. MiR-140-5p wird beim Bronchialkarzinom herunterreguliert. Es haben sich Hinweise ergeben, dass die ergänzende Substitution von miR-140-5p zusätzlich zur Standardtherapie die Therapie unterstützen kann (Flamini et al. 2017). Auch etliche weitere miR-Varianten werden aktuell in ihrer Funktion und bezüglich ihrer möglichen Therapierelevanz erforscht (Zhang et al. 2017b), (Wang et al. 2017), (Zheng et al. 2017).

Bis vor wenigen Jahren scheiterte die Immuntherapie noch hinsichtlich der Therapie von Bronchialkarzinomen (Steven et al. 2016). Mit der Entdeckung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI's) zeigte sich erstmals eine anhaltende Antitumor-Antwort und eine gesteigerte Überlebensrate, womit diese Inhibitoren als die ersten Immuntherapeutika für Patienten mit Bronchialkarzinom in Frage kamen (Quarantino et al. 2017). Als Ansatzpunkte der Immun-Checkpoint-Inhibition kam die Blockade des Zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigens 4 (CTLA-4) sowie des programmed cell death protein 1 (PD-1) und dessen Liganden PD-L1 in Betracht (Khanna et al. 2017).

Anders als traditionelle Chemotherapeutika liegt die Wirkungsweise der ICI's in der Steigerung der körpereigenen natürlichen Tumorabwehr, was allerdings auch organspezifische autoimmune Nebenwirkungen wie z. B. die Checkpoint-Inhibitor-Pneumonitis verursacht (Suresh et al. 2018). Weitere häufige Nebenwirkungen sind Kolitiden, Hepatitiden, kutane Nebenwirkungen und Endokrinopathien (Thyreoiditis oder Hypophysitis); seltener sind (Kardio-)Myositiden und neurologische Nebenwirkungen, welche allesamt ein komplexes Management erfordern. Prospektive Registerstudien zur strukturierten Erfassung von Nebenwirkungen im klinischen Alltag fehlen aktuell und sind dringend erforderlich (Heinzerling et al. 2019). Aktuell sind in der EU die Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab mit der Zielstruktur PD-1 sowie Atezolizumab mit der Zielstruktur PD-L1 für die Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen (Heinzerling et al. 2019). Auch Kombinationstherapien aus Chemo- und Immuntherapie sind jüngst von der EMA nach Ausschöpfen der zielgerichteten Optionen zugelassen worden (Stratmann et al. 2019).

Mittels eines Simulationsmodells, welches die Überlebensdauer von Patienten mit metastasiertem NSCLC von 1990-2015 durch Extrapolation schätzt, wurde zudem die Hypothese aufgestellt, dass ein längeres Überleben auch bei Patienten mit einem Stadium IV Bronchialkarzinom möglich sei, wenn diese von den neueren

Therapiemöglichkeiten profitieren könnten, anstatt wie früher (1990) nur die „*best supportive care*“ zu erhalten (Roth et al. 2017).

1.3. Entwicklung der eNose-Technologie

Unter Breathomics versteht man die nicht-invasive, multidimensionale Molekularanalyse leichtflüchtiger organischer Komponenten (VOC's) aus der Atemluft. Hierfür werden vorwiegend elektronische Nasen (eNoses) oder die Gaschromatografie/Massenspektrometrie genutzt (Santini et al. 2016). Dieses Forschungsgebiet hat das Ziel neue Marker auf molekularem Level zu identifizieren, um Lungenerkrankungen zu diagnostizieren, die Medikamentenforschung zu erleichtern und Behandlungsansätze besser individualisieren zu können (Vries et al. 2018). Die mit den genannten Techniken erstellten spezifischen Profile der leichtflüchtigen Komponenten der Ausatemluft sollen als mögliche Marker entzündlicher Atemwegserkrankungen dienen.

Elektronische Nasen (eNoses) beinhalten in der Regel verschiedene Sensortypen, welche auf spezifische Merkmale eines VOC's reagieren. Anders jedoch als bei der Gaschromatografie oder Massenspektrometrie arbeiten elektronische Nasen mit Mustererkennung (Dragonieri et al. 2017). So erkennen („riechen“) die elektronischen Nasen krankheitstypische Muster von VOC's in der Ausatemluft und nutzen anschließend Algorithmen zur Klassifizierung und dem Vergleich mit zuvor gewonnenen Proben (Beale et al. 2016).

Man vermutet, dass auf diese Weise elektronische Nasen in der Lage sein könnten, Patienten mit respiratorischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, COPD, Bronchialkarzinom oder auch mit Erkrankungen mit einer klinischen relevanten respiratorischen Komponente wie Mukoviszidose oder Primäre Ziliendyskinesie untereinander sowie von gesunden Personen zu unterscheiden (Santini et al. 2016).

Seit ungefähr vierzig Jahren wurde in diversen Studien das Potenzial elektronischer Nasen für unterschiedliche (diagnostische) Anwendungen beschrieben (Bruins et al. 2013a). Auch in anderen Bereichen wurde die eNose-Technologie erfolgreich eingesetzt, so beispielweise beim Militär, für ökologische Zwecke oder bei der Nahrungsmittelindustrie (Dragonieri et al. 2017).

Spezifische Profile leichtflüchtiger Komponenten, sogenannte Atemabdrücke (engl. *breath prints*), sind potenzielle Marker in unterschiedlichen medizinischen Bereichen, nicht nur der Pulmonologie (Amann und Smith 2013), (Kwon et al. 2018).

Die Technologie der elektronischen Nase wurde somit weltweit für eine weite Bandbreite an Verwendungsmöglichkeiten eingesetzt; insbesondere steigt das Interesse am Potenzial elektronischer Nasen, welche die Möglichkeiten der nicht-invasiven Diagnostik und des Krankheitsmanagements von verschiedenen Atemwegserkrankungen verbessern könnten. Die Herausforderung an diese Technologie besteht vor allem darin, eine weitere Standardisierung und Validierung der eingesetzten Technologien zu erreichen (van de Kant et al. 2012). Die eNose-Technologie basiert auf einer Anordnung verschiedener Sensortypen, welche VOC's in der Ausatemluft erkennen (Boots et al. 2015).

Die Ausatemluft besteht hauptsächlich aus anorganischen Bestandteilen wie Stickstoff, Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid, Wasserdampf und inerten Gasen. Zusätzlich beinhaltet sie auch mehr als 3000 VOC's (Dragonieri et al. 2017), welche als nicht-invasive Bestimmungsfaktoren von entzündlichen, mikrobiellen, oxidativen oder neoplastischen Prozessen dienen können (Boots et al. 2015). Das Konzept der elektronischen Nase basiert darauf, dass metabolische und biochemische Prozesse in verschiedenen pathologischen Situationen ablaufen und daraus krankheitsspezifische endogene VOC's hervorgehen, welche mit den verschiedenen chemischen Sensoren als Biomarker für bestimmte Erkrankungen erkannt werden können (Drakopanagiotakis et al. 2018), (Kort et al. 2017).

Der Gebrauch der menschlichen Ausatemluft als analytisches Mittel ist keine komplette Neuheit. Schon lange ist bekannt, dass bestimmte Stoffwechsellagen VOC's produzieren, welche auch die menschliche Nase im Atem riechen kann, so zum Beispiel den Geruch von Ketonen im Atem von Patienten mit diabetischer Ketoazidose. Dennoch dauerte es bis zum Jahre 1971, als Pauling die Existenz von VOC's in der Ausatemluft beschrieb, bis diese Technologie ins wissenschaftliche Interesse rückte (Pauling et al. 1971). Diverse Forschungsgruppen konnten daraufhin in Studien demonstrieren, dass VOC-Profile Patienten mit Lungenerkrankungen, beispielweise Bronchialkarzinomen, im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen voneinander differenzieren konnten (Shlomi et al. 2017).

In den letzten Jahrzehnten wurden viele eNose-Geräte entwickelt, welche alle aus verschiedenen Sensoren bestehen, die die VOC's erkennen und daraus Messungsalgorithmen generieren (Wilson 2015). Die Analysen von Kort und Dragonieri lieferten vielversprechende Ergebnisse über die Erkennung von Bronchialkarzinomen (Kort et al. 2017) und anderen Lungenerkrankungen (Dragonieri et al. 2016).

Nachdem die neuesten Studien also eine moderate bis gute diagnostische Genauigkeit demonstrieren konnten, muss bezüglich der eNose-Technologie nun der Fokus auf die Optimierung der Sensortechnologien, auf die analytischen Algorithmen und die unabhängige Validierung der Ergebnisse gelegt werden (Boots et al. 2015). Der ultimative Screeningtest soll sowohl eine hohe Sensitivität (richtiges Erkennen der Patienten mit der Erkrankung) als auch eine hohe Spezifität (richtiges Erkennen der gesunden Personen) aufweisen.

Die elektronische Nase, die für diese Studie genutzt wurde (Aeonose[®]), ist ein nicht-invasives, vom Patienten selbst in der Hand gehaltenes Gerät, welches bequem als diagnostisches Gerät genutzt werden kann. Die Aeonose[®] wurde von der *eNose Company* (Zutphen, Niederlande) entwickelt und unterscheidet sich darin von anderen eNose-Geräten, dass sie die Möglichkeit bietet Kalibrierungsmodelle zu transferieren und somit eine groß angelegte Anwendung ermöglicht (Bruins 2014).

Das Lernkonzept der eNose basiert auf der Fähigkeit Mustererkennungstechniken für komplexe Messungsdaten anzuwenden (Kort et al. 2017). Die Idee ist es, ein ausgedehntes reaktionsfähiges Sensorsystem zu entwickeln, das multidimensionale Messdaten und Mustererkennung einsetzt, um gemessene Reaktionsfelder vorher gemessenen Aufzeichnungen zuzuordnen, um spezifische „Gerüche“ in Form von Mustern innerhalb der VOC's zu identifizieren (Kort et al. 2017), (Bruins 2014). Dabei ist ein wichtiger Aspekt dieses Konzepts, dass eine Substanz beziehungsweise ein Sustainzengemisch (VOC's) erst nach einer Kalibrierungsphase erkannt werden kann, während der das Muster des Gemischs erlernt wurde. Deshalb müssen zunächst die Aeonose[®] trainiert und eine digitale Datenbank an Mustern (sogenannte Atemabdrücke oder *breath prints*), die alle vorangehenden Messungen speichert, entwickelt werden. Auf diese Weise können neue Gerüche bzw. Muster durch vergleichende Mustererkennungsanalyse bereits existierenden Profilen zugeordnet werden (Kort et al. 2017).

Neben der eNose-Technologie gibt es, wie bereits beschrieben, viele andere Methoden, die nach spezifischen Komponenten in der Ausatemluft suchen, zum Beispiel multikapilläre Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie oder gaschromatografische Massenspektrometrie (Halbfeld et al. 2018). Im Gegensatz zur eNose setzen diese Methoden keine Mustererkennungstechniken ein, da sie individuelle Moleküle in der Ausatemluft erkennen sollen, anstatt eines einzigartig zusammengesetzten Atemsignals (Bruins et al. 2013a).

1.4. Elektronische Nasen in der Diagnostik von Bronchialkarzinomen

Bronchialkarzinome weisen erhöhte Spiegel von diversen VOC's in der Ausatemluft auf, vor allem C4 bis C20 monomethylierte Alkane und zusätzlich außerdem Benzolderivate, Styrole, 2-Methylheptane und Dekane (Dragonieri et al. 2009). Frühere Studien wiesen außerdem Butane, 3-Methyltridekane und 4-Methyloktane als informativste VOC's nach (Tirzite et al. 2017).

Screeningprogramme für Bronchialkarzinome konnten bewiesenermaßen die malignom-spezifische Mortalität reduzieren. Jedoch kam es dabei zu einer hohen Zahl an falschpositiven Ergebnissen, welche erhebliche Kosten verursachten, was wiederum die Kosteneffizienz der gesamten Screeningprogramme reduzierte. So führt eine auffällige CT-Untersuchung zu weiteren diagnostischen Verfahren; sei es die Wiederholung der Bildgebung oder invasive Verfahren wie Biopsien oder chirurgische Resektionen (Arai et al. 2018). Diese Interventionen beinhalten assoziierte Risiken, welche die Morbidität und Mortalität von Komplikationen und hohem emotionalem Stress erhöhen.

Daher würde das Feld der Screeningprogramme von einer Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten durch alternative Formen der Diagnostik profitieren, damit es sich nicht mehr nur auf bildgebende Verfahren verlassen muss. Die Früherkennung von Bronchialkarzinomen durch nicht-invasive Verfahren wie die eNose könnte eine relevante Verbesserung der frühdiagnostischen Möglichkeiten darstellen (Tirzite et al. 2018).

1.5. Einsatz elektronischer Nasen bei interstitiellen Lungenerkrankungen

Trotz inzwischen signifikanter Fortschritte hinsichtlich Verständnis zur Pathogenese dieser verschiedenen Erkrankungen, kann weder eine eindeutige Ursache noch eine Prognose bezüglich des Ansprechens auf die Therapie des individuellen Patienten zuverlässig vorhergesagt werden (Drakopanagiotakis et al. 2018). Somit wäre auch in diesem Fall ein einfach handzuhabendes, nicht-invasives diagnostisches Instrument eine relevante Ergänzung zu den aktuellen Screeningtechniken.

1.6. Fragestellung

Sowohl die idiopathische pulmonale Fibrose als auch das Bronchialkarzinom sind Erkrankungen, die mit einer sehr schlechten Prognose einhergehen. Für beide Krankheiten gilt jedoch auch, dass eine frühe Diagnose in einem Anfangsstadium der Krankheit die Prognose deutlich günstiger gestalten kann.

So können die beiden neuen Medikamente Pirfenidon und Nintedanib die Progression der IPF verlangsamen, wovon besonders Patienten in einem frühen Stadium profitieren können, da so eine ausreichende Lebensqualität länger erhalten werden kann. Beim Bronchialkarzinom kann in frühen Stadien sogar eine kurative Therapie eingeleitet werden. Daher wäre es dringend wünschenswert eine zuverlässige und nicht-invasive Frühdiagnostik für diese Erkrankungen zu finden, die sowohl die Lebensqualität der Erkrankten steigern als auch die Mortalität der Erkrankungen in der Folge mindern würde.

In dieser Studie wurde die Aeonose[®] als diagnostisches Instrument an Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen oder Bronchialkarzinom getestet. Elektronische Nasen sollen Veränderungen der leichtflüchtigen organischen Substanzen (VOC's – volatile organic compounds) erfassen, die durch Karzinome, aber auch durch andere Erkrankungen, verursacht werden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, folgende Fragen zu beantworten:

- Ist die Aeonose[®] eine diagnostische Hilfe in der Erkennung von interstitiellen Lungenerkrankungen oder Bronchialkarzinomen?
- Können ILD- oder Bronchialkarzinom-spezifische VOC-Muster von der Aeonose[®] klar erkannt und von gesunden Kontrollpersonen sowie Patienten mit pulmonalen Komorbiditäten abgegrenzt werden?

Sollte dies der Fall sein, wäre die Nutzung von elektrischen Nasen für das Screening von Bronchialkarzinomen oder als Zusatzdiagnostik für interstitielle Lungenerkrankungen gewinnbringend.

Da der Einfluss von Umweltfaktoren in bisherigen Studien mit elektrischen Nasen nicht eindeutig nachgewiesen oder ausgeschlossen werden konnte, wollen wir außerdem herausarbeiten, ob

- exogene oder endogene Einflussfaktoren, wie kürzlich stattgehabte Chemotherapie oder der Messung zeitnah vorausgehender Nikotinkonsum, die Leistungen der Aeonose[®] beeinflussen.

2. Material und Methoden

Im Rahmen dieser explorativen klinischen Studie wurden Messungen mit der Aeonose[®] der niederländischen Firma „The eNose company“ an Patienten mit unterschiedlichen pulmonologischen Erkrankungen durchgeführt und analysiert. Die Messungen fanden in der pneumonologischen Klinik Waldhof Elgershausen in Greifenstein sowie am Uniklinikum Gießen und Marburg (UKGM, Standort Gießen) statt.

2.1. Die Aeonose[®]

Für diese Studie wurde die Aeonose[®] der „The eNose company“ aus Zutphen, den Niederlanden, verwendet. Für eine Messung atmet der Proband fünf Minuten ausschließlich durch den Mund in die Aeonose[®] ein und aus, die er dabei vor sein Gesicht hält. Dabei trägt der Proband einen Nasenclip. Die Aeonose[®] misst die leichtflüchtigen organischen Stoffe (VOC's) aus der daraus gewonnenen Probe des Expirats.



Abbildung 1: Aeonose[®] der The eNose Company, Zutphen, die Niederlande.

(Das Bild wurde uns freundlicherweise von der eNose company für diese Arbeit zur Verfügung gestellt.)

Die Aeonose[®] besteht aus drei Mikroheizelement-Metalloxidsensoren (MOS), welche die Möglichkeit bieten Kalibrierungsmodelle zu übertragen. Dies bedeutet, dass sobald ein Kalibrierungsmodell entwickelt wurde, dieses einfach auf andere Aeonose[®]-Geräte transferiert werden kann. Diverse Metalloxide verhalten sich bei hohen Temperaturen als Halbleiter. Die Sensoren der Aeonose[®] variieren hinsichtlich des Metalloxid-Typs sowie des katalysierenden Agens. An der Oberfläche der Sensoren geschehen während der Messung Redoxreaktionen, welche zu Leitfähigkeitsänderungen führen, welche wiederum gemessen und quantifiziert werden und ein einzigartiges „Atensignal“ ergeben. Diese Redoxreaktionen sind von dem Typus des Metalloxids und vom

Katalysator, den reagierenden Gasen sowie der Temperatur abhängig. Eine weite Bandbreite an VOC's in der Ausatemluft verursachen Redox-Reaktionen. Redox-Reaktionen sind temperaturabhängig. Durch die Nutzung eines zyklischen Heizsystems kann diese Temperaturabhängigkeit als eine Funktion der Zeit bestimmt werden (Kort et al. 2017).

Ein zyklisches Heizprogramm erhitzt den Sensor alle 20 Sekunden auf Temperaturen von 220-320°C. Der Zyklus folgt einem sinusförmigen Profil, um einen gleichmäßigen Übergang zwischen den Temperaturen zu ermöglichen. Dieses Profil führt zu einer sogenannten thermalen Schleife für jede Messung. Die Form der Schleife hängt von der Gaszusammensetzung in der Ausatemluft, dem Katalysatortyp im Metalloxid, der Arbeitstemperatur sowie den Erhitzungsdynamiken ab. Die Leitfähigkeit des Metalloxidsensors verändert sich je nach Temperatur und zugeführten Stoffen im Expirat und wird während der Messung gespeichert (Bruins 2014).

In Abbildung 2 (A) wird verdeutlicht, dass verschiedene VOC's temperaturabhängig unterschiedliche Reaktionen am selben chemischen Sensortyp zeigen. Abbildung 2 (B) zeigt, dass die Reaktionen eines kompletten Messzyklus als Atemmuster gewonnen werden und als eine Funktion der Temperatur präsentiert werden können. Auf diese Weise wird die Temperaturabhängigkeit der Redoxreaktion an einem einzigen Sensor gemessen. Die durch die thermalen Zyklen gewonnenen Atemmuster sind nicht allein von den angewandten Temperaturen abhängig, sondern ebenfalls von deren Dynamik, da Zwischenprodukte, welche an der Sensoroberfläche entstehen, eine limitierte Lebenszeit aufweisen (Kort et al. 2017).

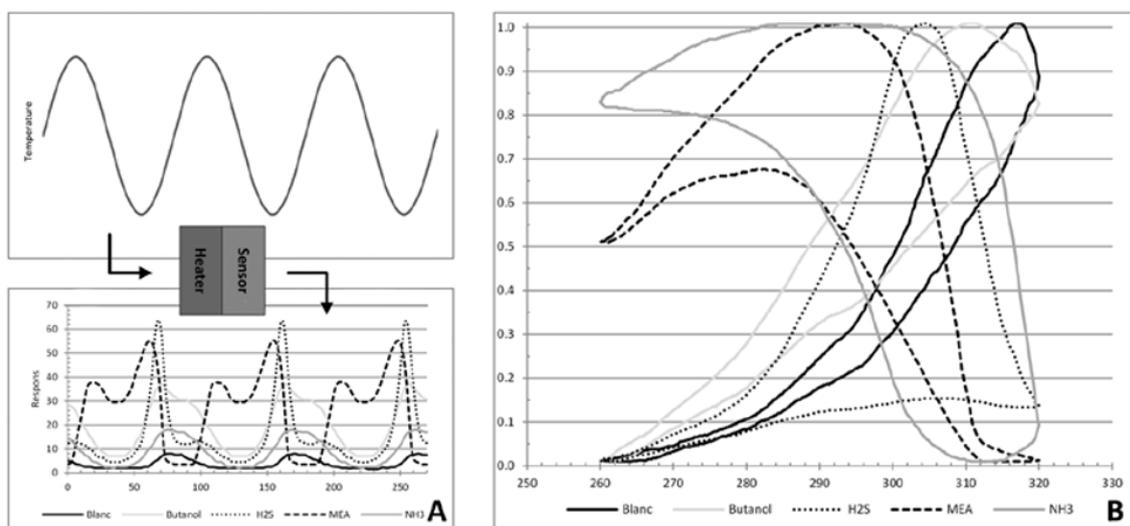


Abbildung 2: Messungsprinzip der Aeonose®.

Aus (Bruins 2014). A: (oben) sinusförmige zyklische Erhitzung, (unten) die Leitfähigkeit des Sensors wird als Funktion der momentanen Temperatur aufgezeichnet. Das Temperaturprofil wird auf das Heizelement angewandt, während die Antwort am Sensor aufgezeichnet wird. B: extrahierte thermische Schleifen eines gesamten thermalen Zyklus. (MEA: Methylmethacrylat, H₂S: Schwefelwasserstoff, NH₃: Ammoniak, Blanc: saubere Luft). Die Nutzung des Bildes erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Dr. M. Bruins.

2.2. Patientenkollektiv

Diese Forschung ist als prospektive, monozentrische, nicht-invasive, explorative Studie mit Patienten mit respiratorischen Erkrankungen im Rahmen eines etablierten Registers konzipiert. Alle Patienten und Kontrollpersonen sind in das europäische IPF-Register aufgenommen worden. Das europäische IPF-Register ist ein internetbasiertes, multizentrisches Register, welches mit der europäischen IPF Biobank (eurIPFbank) verbunden ist. Hier wurden die „*breath prints*“ gespeichert (Guenther et al. 2018). Studien im Rahmen dieses Registers wurden von der Ethik-Kommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (AZ: 111/08 vom 16.09.2008) (Guenther 2011). Das eurIPFreg und die eurIPFbank sind in ClinicalTrials.gov (NCT02951416) aufgelistet.

Für diese Studie wurden Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter, welche aufgrund eines bestehenden oder vermuteten Bronchialkarzinoms oder einer interstitiellen Lungenerkrankung in pulmonologischer Behandlung im UKGM Gießen und Marburg (Standort Gießen) oder in der Pneumonologischen Klinik Waldhof Elgershausen waren, nach der Bereitschaft der Studienteilnahme gefragt. In das Register wurden Patienten seit November 2009 aufgenommen, welche vor der Aufnahme in das Register über dieses informiert worden waren und schriftlich ihr Einverständnis bestätigt hatten. Grundlegende Einschlusscharakteristika der Patienten des europäischen IPF Registers sind in vorherigen Publikationen von Prof. Dr. A. Günther beschrieben (Guenther et al. 2018). Ausschlusskriterien für das eurIPFreg waren: Alter unter 18 Jahren, fehlende Patienteneinwilligung und –information sowie Schwangerschaft. Bei den Analysen durfte bei den ILD-Patienten kein Bronchialkarzinom vorliegen.

Im Rahmen der Studie wurden Messungen an 174 Patienten mit inzidenten und prävalenten interstiellen Lungenerkrankungen sowie Messungen an 120 Patienten mit Bronchialkarzinomen am UKGM, an den Standorten Gießen und Greifenstein, durchgeführt. Darüberhinaus wurden an den gleichen Standorten Messungen an 23 COPD-Patienten und 33 gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Die Diagnosen der Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen waren entsprechend der aktuellen

ATS/ERS/JRS/ALAT Leitlinie gestellt und vom jeweiligen Arzt sowie einer zentralisierten Datenüberprüfung (Andreas Günther, Fotios Drakopanagiotakis, Maria Degen) bestätigt. Die Messungen erfolgten im Zeitraum von März 2013 bis September 2015 und die individuellen Krankheitsverläufe wurden bis September 2018 kontrolliert und somit die Aktualität der Ergebnisse verglichen. Zusätzlich zu diesen Messungen wurden für das initiale Training der Aeonose® weitere Probanden aus dem eurIPFreg mit unterschiedlichen respiratorischen Erkrankungen sowie gesunde Kontrollpersonen untersucht.

Für die erste Kontrollgruppe wurden die VOC's von gesunden Kontrollpersonen, für eine zweite Kontrollgruppe wurden die VOC's von 23 COPD-Patienten genutzt.

Das Kontrollkollektiv gesunder Personen bestand größtenteils aus gesundem Klinikpersonal und Studenten. Die Definition „gesund“ wurde dabei basierend auf dem Fehlen einer bekannten chronischen Erkrankung oder Beschwerden sowie einer unauffälligen körperlichen Untersuchung gestellt.

Patienten mit COPD zeigen eine vergleichbare Raucherhistorie sowie ein ähnliches Altersspektrum wie Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (zumindest IPF) oder Bronchialkarzinomen. Deshalb entschieden wir uns dafür, COPD-Patienten als zweite Kontrollgruppe in die Studie zu inkludieren. Die in diese Studie eingeschlossenen COPD-Patienten wurden während regulärer Kontrolltermine für die Studie geworben und befanden sich ausschließlich in Stadium III oder Stadium IV der COPD.

Bei der Bronchialkarzinom-Untergruppe wurden die VOC's von inzidenten und prävalenten Patienten mit Bronchialkarzinomen mittels Aeonose® gemessen und mit der gesunden Kontrollgruppe verglichen. Nach dem Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe erfolgte darüber hinaus der Vergleich mit Patienten in partieller und kompletter Remission sowie mit reinen COPD-Patienten, bei denen ein Bronchialkarzinom ausgeschlossen war.

Die VOC's der Patientengruppe mit den interstitiellen Lungenerkrankungen wurden initial mit den VOC's der gesunden Kontrollpersonen verglichen und anschließend erfolgte eine Querschnittsanalyse innerhalb der unterschiedlichen Untergruppen von interstitiellen Lungenerkrankungen, um genauere krankheitsspezifische Muster erkennen zu können.

In der Querschnittsanalyse wurden die unterschiedlichen Gruppen mit den Atemmustern von gesunden Kontrollpersonen sowie mit anderen Untergruppen verglichen. Eine

Untersuchung, ob die Aeonose® die Atemmuster unterschiedlicher Gruppen von Bronchialkarzinomen erkennen und differenzieren kann, wurde nicht durchgeführt. Untersucht wurde aber, ob die Aeonose® in der Lage ist zwischen einer aktiven Krebserkrankung und einer vollständigen Remission zu unterscheiden.

2.3. Probengewinnung

Alle Untersuchten lieferten eine Probe ihres Expirats, indem sie über eine Dauer von fünf Minuten durch das Mundstück der Aeonose® ein- und ausatmeten und dabei eine Nasenklemme trugen. Die Atemproben wurden zu individuell unterschiedlichen Zeitpunkten bezüglich der Diagnosestellung gesammelt. Die Patienten wurden nicht gebeten vor der Messung auf Nahrungs- oder Medikationseinnahme zu verzichten, jedoch wurden Sie gebeten den Zigarettenkonsum zwei Stunden vor der Messung zu unterlassen. Der Zeitpunkt des letzten Nikotinkonsums wurde dokumentiert.

2.4. Statistische Auswertung und Datenpräsentation

In der ersten Phase musste das Gerät in der Mustererkennung trainiert werden. Dafür wurde die Luftzusammensetzung alle 20 Sekunden unter der Nutzung zweier 32-schrittiger, sinusförmiger Modulationen der Sensor-Oberflächentemperatur gemessen. Hauptaufgabe der Trainingsphase war es nicht ein spezifisches VOC zu definieren, sondern ein Muster von Widerstandsveränderungen in den Sensoren zu ermitteln, welches durch die Absorption der verschiedenen VOC's im Expirat der Patienten hervorgerufen wird. Dieses resultiert, wie oben beschrieben, in einem grafisch darstellbaren Muster, welches spezifisch für jede Erkrankung ist.

Nach dieser ersten Phase wurden die VOC-Signaturen der Patienten mit der Aeonose® gesammelt und mit gesunden Kontrollpersonen in einer prospektiven Korrelationsanalyse verglichen. Zusätzlich erfolgten direkte Analysen, wie oben beschrieben, um die Fähigkeit der Aeonose® zur krankheitsspezifischen Mustererkennung tiefer zu validieren.

Die eNose Company nutzt ein Softwareprogramm namens „Aethena“, welches Vorprozessierung, Datenkompression und ein künstliches neuronales Netzwerk umfasst, um große Datensätze und –analysen bearbeiten zu können (Bruins et al. 2013a), (Kort et al. 2017). Jede individuelle Messung der Aeonose® enthält eine Datenmatrix mit multiplen Leitfähigkeitswerten (Kort et al. 2017). Diese Daten werden komprimiert und ergeben einen Vektor. Anschließend erfolgt eine Modellauswahl, nachdem Vektoren mit verschiedenen Voreinstellungen in einem künstlichen neuronalen

Netzwerk eingefügt werden, um mit den Ergebnissen zu trainieren und diese auszuwerten. Diese Software wurde bereits in einigen anderen Studien, beispielsweise im Rahmen der Tuberkuloseforschung eingesetzt (Bruins et al. 2013b), (Coronel Teixeira et al. 2017).

Um die Daten der Aeonose® zu interpretieren wurden folgende Parameter genutzt: Sensitivität, Spezifität, die Fläche unter der Kurve (AUC) sowie der Matthews'sche Korrelationskoeffizient (MCC). Vergleiche zwischen den Gruppen erfolgten durch ROC-Analysen. Der MCC ist eine Messgröße der Qualität von binären Klassifizierungen und wird allgemein als ein ausgewogenes Maß angesehen, welches auch bei Gruppierungen sehr unterschiedlicher Größe angewandt werden kann (Boughorbel et al. 2017). Der MCC ist im Wesentlichen eine Korrelation zwischen der verzeichneten und vorhergesagten binären Klassifikation, bei der ein Wert von +1 eine perfekte Korrelation darstellt, 0 eine nicht besser als zufällige Vorhersage und -1 eine totale Nichtübereinstimmung von Vorhersage und Messung beschreibt.

Alle statistischen Prozeduren erfolgten unter der Nutzung der SPSS-24-Software (SPSS, IBM Corp). Für die Ausgangsdaten wurde die zusammenfassende deskriptive Statistik mit kategorischen Daten generiert, welche als absolute Zahlen und relative Häufigkeiten dargestellt werden. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) bei normalverteilten Daten dargestellt. Vergleiche zwischen den Gruppen erfolgten unter der Nutzung eines *t*-Tests.

In den präsentierten Grafiken werden die vorhergesagten Werte vom Grenzwert geteilt und in der sogenannten Cor-Spalte dargestellt. In dieser Spalte (Werte auf der Y-Achse) bedeutet ein positiver Wert eine positive Vorhersage. Die Vorhersagewerte zeigen an, wie gut das Muster der unbekannt, vorhergesagten Probe zu den kalkulierten Proben passt. Falls das Muster gut passt bzw. ähnlich ist (positive Vorhersage), liegt der Wert bei 1, bei geringer Ähnlichkeit liegt der Wert bei -1 (negative Vorhersage). Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge.

Das Gebiet um die gestrichelte Linie zeigt den Grenzbereich an, in dem es unklar ist, ob eine Probe als positiv oder negativ erkannt wird und stellt somit einen unsicheren Bereich bezüglich der finalen Zuordnung dar. Die Aeonose® hat einen Bereich von 10% um den Grenzwert, in dem jede Probe auf der positiven Seite als „wahrscheinlich positiv“ und auf der negativen Seite als „wahrscheinlich negativ“ beschrieben wird.

3. Ergebnisse

3.1. Demographie der Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen

Im Zeitraum von 2013 bis 2015 wurden 174 Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit der Aeonose® untersucht. Die Verteilung dieser Patienten auf die unterschiedlichen Subtypen der interstitiellen Lungenerkrankungen zeigen Tabelle 1 und Tabelle 2. Die statistische Analyse erfolgte im Januar 2018 und, nach zusätzlichen Anpassungen des Algorithmus, im April 2019.

Tabelle 1: Demographie der ILD-Kohorte.

Demografische Parameter	Diagnose und/oder Wert
Patientenanzahl (n)	174
Männliches Geschlecht (n, %)	99 (56,9 %)
Alter zum Zeitpunkt der Messung (Mittelwert \pm Standardabweichung, Jahre)	65,8 (\pm 10,9) J.
Verteilung der Diagnosen	IPF (51): 29,31% COP (28): 16,1% CTD-ILD (25): 14,36% HP (20): 11,49% Sarkoidose (19): 10,91% Asbestose (5): 2,87% NSIP (3): 1,72% EP (1): 0,57% RB-ILD (1): 0,57% DIP (1): 0,57% Unklassifizierbar (20): 11,49%
Raucher/ Ex-Raucher/ Niemals-Raucher (%)	Raucher (11): 6,32% Ex-Raucher (87): 50% Niemals-/Nichtraucher (68): 39,08% Unbekannt (8): 4,59%

Abkürzungen: IPF: idiopathische pulmonale Fibrose, COP: kryptogen organisierende Pneumonie, CTD-ILD: connective tissue disease-associated interstitial lung disease = Lungenbeteiligungen bei rheumatologischen Erkrankungen wie z.B. Kollagenosen, Vaskulitiden und rheumatoider Arthritis, HP: Hypersensivitätspneumonitis, NSIP: nichtspezifische interstitielle Pneumonie, EP: eosinophile Pneumonie, RB-ILD: respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung, DIP: desquamative interstitielle Pneumonie

Tabelle 2: Verteilung innerhalb der ILD-Kohorte, inkl. COPD- und Kontrollgruppe.

Gruppe	Anzahl (n)	Mittleres	Männer (n)	Raucher-Verhalten			
		Alter ± SD (Jahre)		Raucher (n)	Ex- Raucher (n)	Niemals- Raucher (n)	Unbekannt (n)
ILD	174						
• CTD-ILD	25	66,4 ± 11,2	6	1	13	10	1
• COP	28	67,2 ± 7,7	13	-	20	8	-
• HP	20	63,2 ± 12,7	12	-	9	8	3
• IPF	51	68,6 ± 8,3	37	2	33	15	1
• Sarkoidose	19	56,7 ± 14,3	9	2	6	11	-
• uILD	20	65,5 ± 11,7	14	5	5	10	-
• Asbestose	5	72 ± 3,9	5	-	3	2	-
• Andere ILD (NSIP, RB- ILD, EP, DIP)	6	66,8 ± 11,9	3	1	2	3	-
Gesunde Probanden	33	34,4 ± 14,9	1	8	2	10	13
COPD	23	64,4 ± 9,4	18	2	17	2	2

Abkürzungen: CTD-ILD: connective tissue disease-associated interstitial lung disease = Lungenbeteiligungen bei rheumatologischen Erkrankungen, COP: kryptogen organisierende Pneumonie, HP: Hypersensitivitätspneumonitis, IPF: idiopathische pulmonale Fibrose, uILD: unklassifizierbare interstitielle Lungenerkrankungen, NSIP: nichtspezifische interstitielle Pneumonie, RB-ILD: respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung, EP: eosinophile Pneumonie, DIP: desquamative interstitielle Pneumonie, n: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung.

Die Ergebnisse der Lungenfunktionsdaten sowie des Gasaustausches der CTD-ILD, COP, IPF und COPD Kohorten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse der Lungenfunktionsanalyse und der Daten zum Gasaustausch der CTD-ILD, COP, IPF und COPD Kohorten.

	CTD-ILD (n = 25)	COP (n = 28)	IPF (n = 51)	COPD (n = 23)
VC (% predicted), Mittelwert \pm SD	57,33 \pm 6,51	87,38 \pm 21,70	65,58 \pm 17,46	87,00 \pm 17,35
FVC (% predicted), Mittelwert \pm SD	50,67 \pm 11,37	74,88 \pm 24,89	57,33 \pm 17,58	66,00 \pm 23,52
FEV 1 (% predicted), Mittelwert \pm SD	52,67 \pm 22,03	80,63 \pm 30,31	62,13 \pm 20,04	55,67 \pm 18,01
DL _{co} (% predicted), Mittelwert \pm SD	49,67 \pm 9,50	72,88 \pm 14,87	56,71 \pm 19,91	72,67 \pm 25,82
pO ₂ (mm Hg) in Ruhe, Mittelwert \pm SD	66,50 \pm 13,94	74,42 \pm 4,69	68,90 \pm 9,07	65,03 \pm 9,19
6M-Gehtest (Meter), Mittelwert \pm SD	180 \pm 158,74	386,25 \pm 98,12	395,42 \pm 106,65	320 \pm 183,30

Abkürzungen: CTD-ILD: Lungenbeteiligungen bei rheumatologischen Erkrankungen, COP: kryptogen organisierende Pneumonie, IPF: idiopathische pulmonale Fibrose, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, VC: Vitalkapazität, FVC: forcierte Vitalkapazität, FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität, DL_{co}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, pO₂: Sauerstoff-Partialdruck, 6M-Gehtest: 6-Minuten-Gehtest, SD: Standardabweichung.

3.2. Demographie der Bronchialkarzinom-Gruppe

Von den im Rahmen dieser Studie gemessenen Personen waren 120 an einem Bronchialkarzinom erkrankt. Die Verteilung dieser Patienten auf die unterschiedlichen Subtypen des Bronchialkarzinoms zeigt Tabelle 4. Diese Kohorte wurde hinsichtlich der Diagnosen und ihres Krankheitsverlaufs bis September 2018 nachgeprüft, maximal also fünf Jahre nach erfolgter Messung.

Tabelle 4: Demographie der Bronchialkarzinom-Kohorte.

Demografische Parameter	Diagnose und/oder Wert
Patientenanzahl (n)	120
Männliches Geschlecht (n, %)	91 (75,8%)
Alter zum Zeitpunkt der Messung (Mittelwert \pm Standardabweichung, Jahre)	65,9 \pm 9,7 J.
Verteilung der Diagnosen	SCLC (19): 15,8% NSCLC (94): 78,3% Bronchialkarzinom ohne Histologie (7): 5,8%
Raucher/ Ex-Raucher/ Niemals-Raucher (%)	Raucher (15): 12,5% Ex-Raucher (84): 70% Niemals-/Nichtraucher (5): 4,2% Unbekannt (16): 13,3%
Histologische Ergebnisse (n, %)	Adenokarzinom (51): 42,5% Plattenepithelkarzinom (33): 27,5% NSCLC anderer Histologie (10): 8,3% SCLC (19): 15,8% Unbekannte Histologie, nur PET-CT oder CT-Daten (7): 5,8%

Abkürzungen: SCLC: Kleinzelliges Bronchialkarzinom, NSCLC: Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Die Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Patienten innerhalb der Bronchialkarzinom-Kohorte sowie der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen und der Patienten mit COPD. Die Tabelle 6 zeigt die Zeiträume von der Messung mittels Aeonose® bis zur Detektion des Rezidivs bei fünf Patienten der Gruppe „BC in kompletter Remission“.

Tabelle 5: Verteilung innerhalb der Bronchialkarzinom-Kohorte inkl. COPD- und Kontrollgruppe.

Gruppe	Anzahl (n)	Mittleres	Männer (n)	Raucher-Verhalten			
		Alter ± SD (Jahre)		Raucher (n)	Ex- Raucher (n)	Niemals- Raucher (n)	Unbekannt (n)
BC	120						
• inzidente Fälle	42	64,1 ± 10,2	33	5	31	2	4
• <u>alle</u> prävalenten Fälle	78	66,9 ± 9,2	58	10	53	3	12
• prävalente Fälle, nur <u>aktive</u> Erkrankung	49	67,3 ± 9,7	38	6	34	3	6
• prävalente Fälle, nur <u>komplette</u> Remission	29	66,1 ± 8,2	20	4	19	0	6
Gesunde Probanden	33	34,4 ± 14,9	1	8	2	10	13
COPD	23	64,4 ± 9,4	18	2	17	2	2

Abkürzungen: BC: Bronchialkarzinom, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, n: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung.

Tabelle 6: Zeiträume von der Messung mittels Aeonose® bis zur Detektion des Rezidivs bei fünf Patienten der Gruppe „BC in kompletter Remission“.

Zeitpunkt: Messung im Stadium Remission	Zeitpunkt: Entdeckung des Rezidivs	Zeitraum von Messung bis Rezidiv (Monate)	Zeitraum von Messung bis Rezidiv (Jahre)
09/2014	05/2016	20	1,67
09/2014	02/2016	17	1,42
11/2014	08/2017	33	2,75
01/2015	10/2015	9	0,75
01/2015	03/2016	14	1,17

Fünf Patienten der Gruppe „Bronchialkarzinom in kompletter Remission“ entwickelten innerhalb von 18,6 Monaten ± 9,02 Monate (SD) beziehungsweise innerhalb von 1,55 Jahren ± 0,75 Jahre (SD) ein Rezidiv.

3.3. Analyse der eNose-Messungen

3.3.1. Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen: Idiopathische pulmonale Fibrose

Nach der Kalibrierungsphase wurden die Atemmuster unserer ILD-Kohorte mit der Aeonose[®] untersucht. Es erfolgte ein direkter Vergleich zwischen Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung und gesunden Kontrollpersonen. In der Gruppe der Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose war die Aeonose[®] in der Lage zwischen den an IPF erkrankten Personen (n=51) und den gesunden Kontrollpersonen (n=33) mit einer AUC von 0,95, Sensitivität von 0,88, Spezifität von 0,85 und einem MCC von 0,73 zu unterscheiden. Abbildung 3 dient der Darstellung dieser Daten. Abbildung 4 zeigt die zugehörige ROC-Kurve.

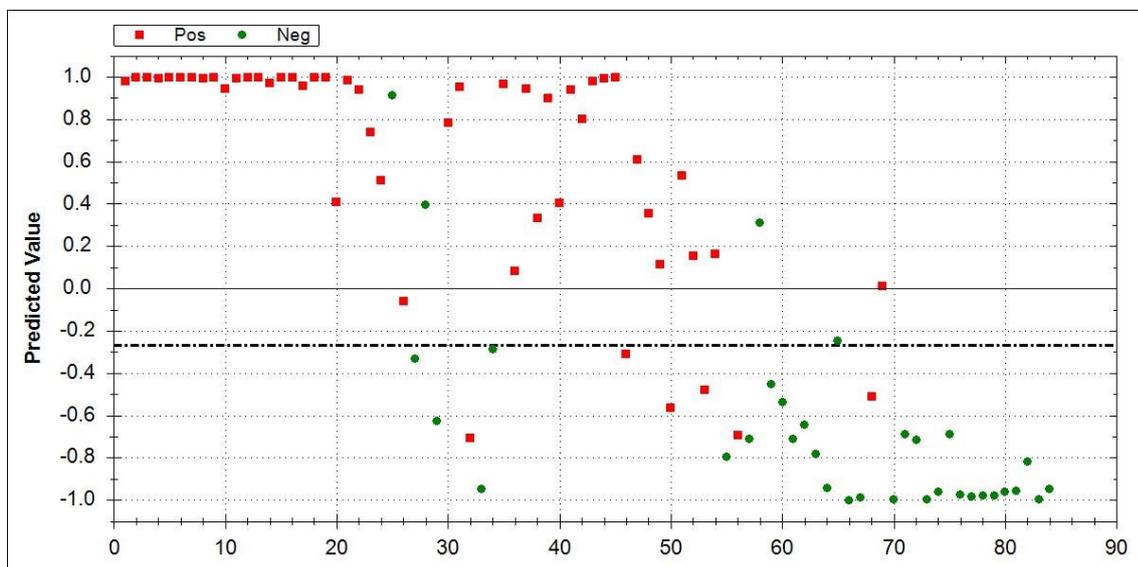


Abbildung 3: Direkter Vergleich von Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (n=51, rote Quadrate) und gesunden Kontrollpersonen (n=33, grüne Punkte).

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jeder Punkt bzw. jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Der erste Punkt bzw. das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, der letzte Punkt bzw. das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

IPF-Bereich von 0 bis 1: Die roten Quadrate stellen korrekt erkannte Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose dar. Die grünen Punkte in diesem Bereich stellen gesunde Kontrollpersonen dar, welche von der Aeonose[®] fälschlicherweise als IPF-Patienten erkannt wurden.

Bereich der gesunden Kontrollpersonen von 0 bis -1: Die grünen Punkte stellen die korrekt als gesund erkannten Kontrollpersonen dar. Die roten Quadrate stellen IPF-Patienten dar, welche fälschlicherweise als gesunde Kontrollpersonen erkannt wurden.

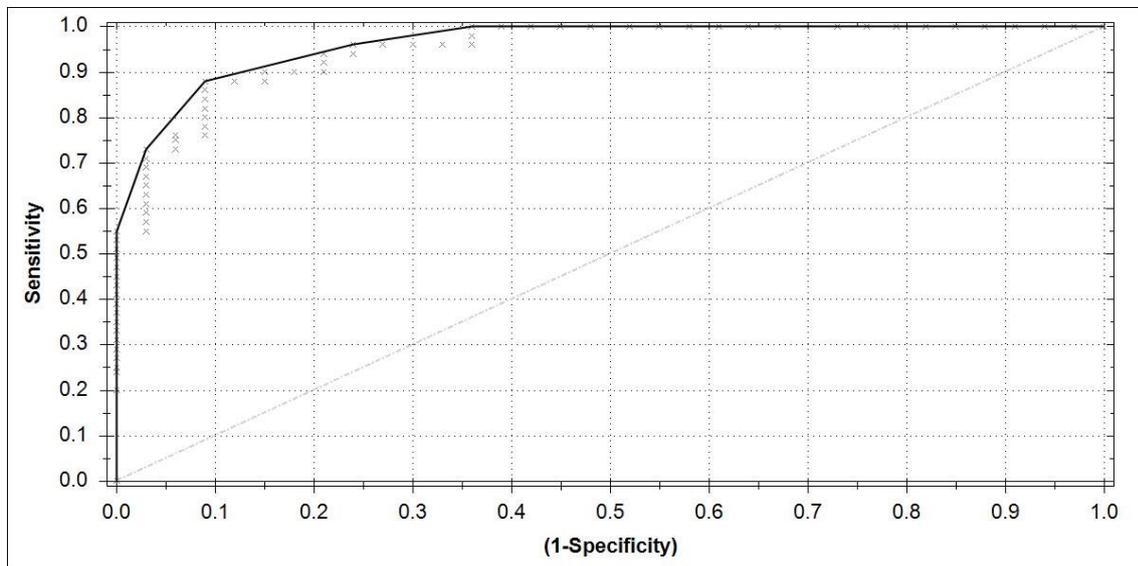


Abbildung 4: ROC-Kurve für die Analyse der IPF-Patienten im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.

3.3.2. Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen: CTD-ILD

Im Falle der Patienten mit Bindegewbserkrankungen mit Lungenbeteiligung (CTD-ILD connective tissue disease-associated interstitial lung disease, n=25) im direkten Vergleich mit den gesunden Kontrollpersonen (n=33) zeigte sich eine AUC von 0,90, Sensitivität von 0,84, Spezifität von 0,85 sowie ein MCC von 0,69. Abbildung 5 zeigt den direkten Vergleich der Patienten mit CTD-ILD mit gesunden Kontrollpersonen durch die Aeonose®. Abbildung 6 zeigt die zugehörige ROC-Kurve.

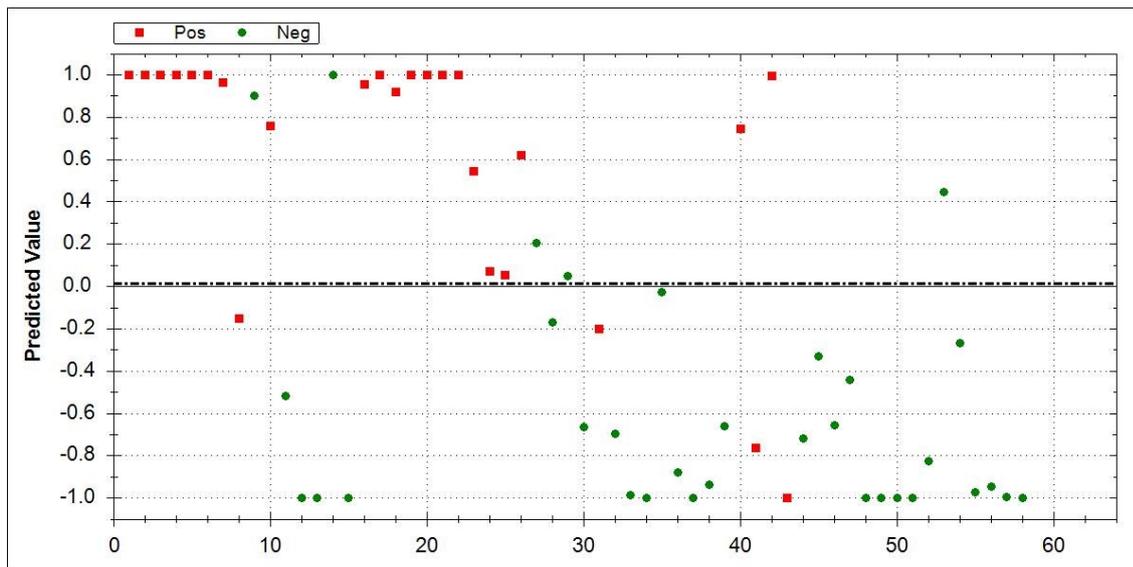


Abbildung 5: Direkter Vergleich der CTD-ILD-Patienten ($n=25$, rote Quadrate) mit gesunden Kontrollpersonen ($n=33$, grüne Punkte) durch die Aeonose[®].

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jeder Punkt bzw. jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Der erste Punkt bzw. das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, der letzte Punkt bzw. das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

CTD-ILD Bereich von 0 bis 1: Die roten Quadrate stellen korrekt als CTD-ILD-Patienten erkannte CTD-ILD-Patienten dar. Die grünen Punkte in diesem Bereich stellen gesunde Kontrollpersonen dar, welche fälschlicherweise als CTD-ILD-Patienten erkannt wurden.

Bereich der gesunden Kontrollpersonen von 0 bis -1: Die grünen Punkte stellen korrekt erkannte gesunde Kontrollpersonen dar. Die roten Quadrate in diesem Bereich stellen CTD-ILD-Patienten dar, welche fälschlicherweise als gesunde Kontrollpersonen erkannt wurden.

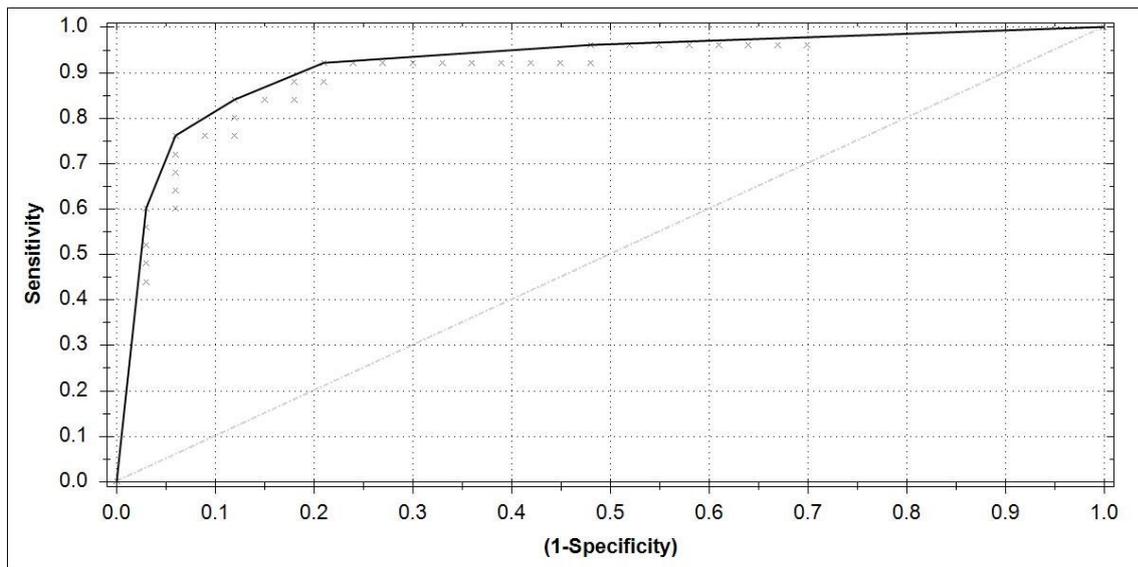


Abbildung 6: ROC-Kurve für die Analyse der CTD-ILD-Patienten im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.

3.3.3. Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen: Kryptogen organisierende Pneumonie

Anschließend erfolgte der direkte Vergleich zwischen Patienten mit kryptogen organisierender Pneumonie (COP, n=28) und gesunden Kontrollpersonen (n=33). Dabei zeigte sich eine AUC von 0,89, eine Sensitivität von 0,86, Spezifität von 0,82 und ein MCC von 0,67. Abbildung 7 zeigt den direkten Vergleich der Patienten mit COP und den gesunden Kontrollpersonen durch die Aeonose®. Abbildung 8 zeigt die zugehörige ROC-Kurve.

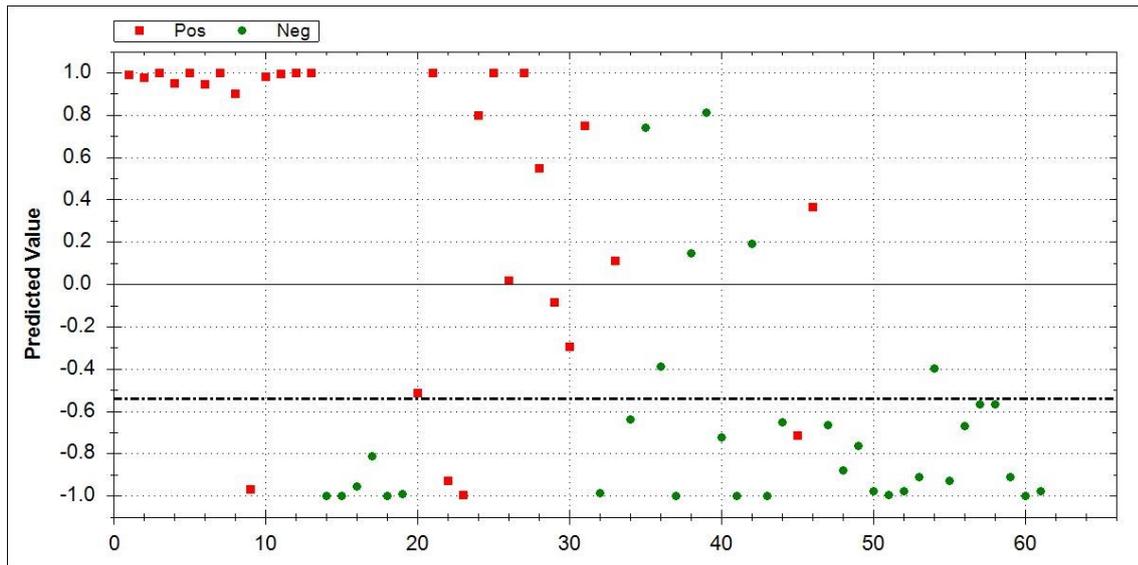


Abbildung 7: Direkter Vergleich der COP-Patienten ($n=28$, rote Quadrate) mit gesunden Kontrollpersonen ($n=33$, grüne Punkte) durch die Aeonose®.

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jeder Punkt bzw. jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Der erste Punkt bzw. das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, der letzte Punkt bzw. das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

COP-Bereich von 0 bis 1: Die roten Quadrate stellen die korrekt als COP-Patienten erkannten COP-Patienten dar. Die grünen Punkte in diesem Bereich stellen gesunde Kontrollpersonen dar, welche fälschlicherweise als COP-Patienten erkannt wurden.

Bereich der gesunden Kontrollpersonen von 0 bis -1: Die grünen Punkte stellen korrekt erkannte gesunde Kontrollpersonen dar. Die roten Quadrate in diesem Bereich stellen COP-Patienten dar, welche fälschlicherweise als gesunde Kontrollpersonen erkannt wurden.

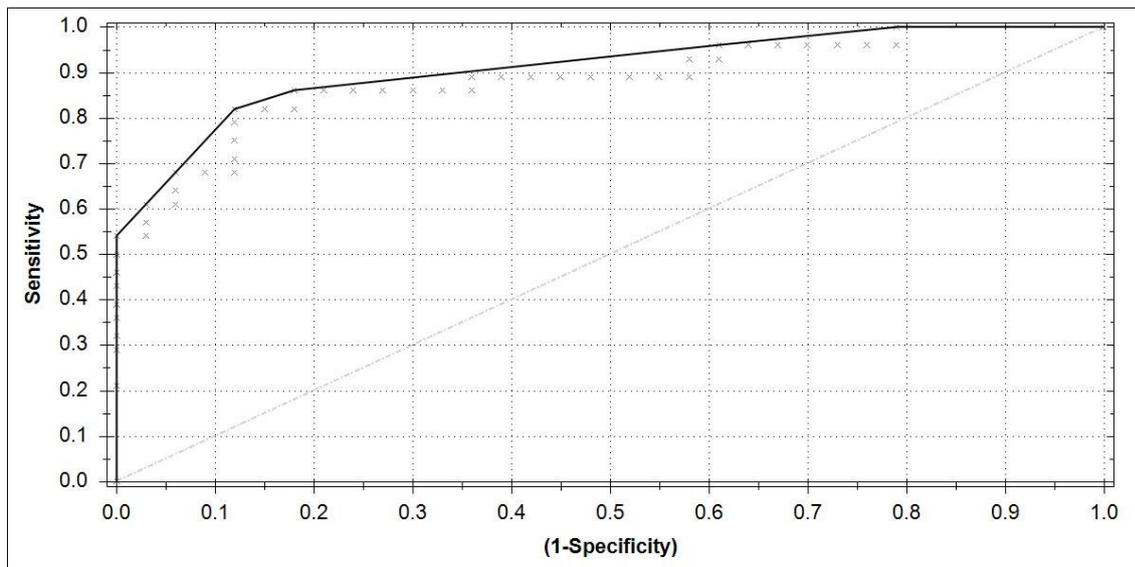


Abbildung 8: ROC-Kurve für die Analyse der COP-Patienten im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.

Aufgrund der limitierten Probenanzahl innerhalb der anderen ILD-Subgruppen konnte eine weitere Differenzierung nicht sicher von der Aeonose[®] durchgeführt werden und wurde daher ausgelassen.

Die Analysen mit direktem Vergleich lieferten vielversprechende und interessante Ergebnisse, mit einer AUC sowie Sensitivitäts- und Spezifitätswerten, die den potenziellen Nutzen der Aeonose[®] als diagnostisches Testmedium anzeigen.

Bis zu diesem Zeitpunkt war die Leistung der Aeonose[®] jedoch noch nicht an einer unabhängigen, zweiten Kontrollkohorte überprüft worden. Hierfür wurden COPD-Patienten (n=23) in die Analyse integriert. Beim Vergleich von COPD-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen zeigte sich eine AUC von 0,91, eine Sensitivität von 0,86, Spezifität von 0,88 sowie ein MCC von 0,73.

3.3.4. Querschnittsanalysen erkrankter Personengruppen mit unterschiedlichen interstitiellen Lungenerkrankungen

Zusätzlich erfolgte eine Querschnittsanalyse, bei der die Gruppe der Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose mit der Gruppe der COP-Patienten verglichen wurde. In diesem Fall sanken Sensitivität und Spezifität signifikant ab. Die Aeonose[®] zeigte eine verminderte Fähigkeit der Mustererkennung im Vergleich zur direkten Vergleichsanalyse, obwohl sie zuvor auf krankheitsspezifische Mustererkennung trainiert worden war. Es wurden zunächst 51 Patienten mit IPF (n=51) mit 28 Patienten mit COP (n=28) verglichen. Die Sensitivität lag bei 0,84, die Spezifität bei 0,64 und die

AUC betrug 0,82. Der MCC lag bei 0,49 Die Abbildung 9 zeigt diese Daten. Abbildung 10 zeigt die zugehörige ROC-Kurve.

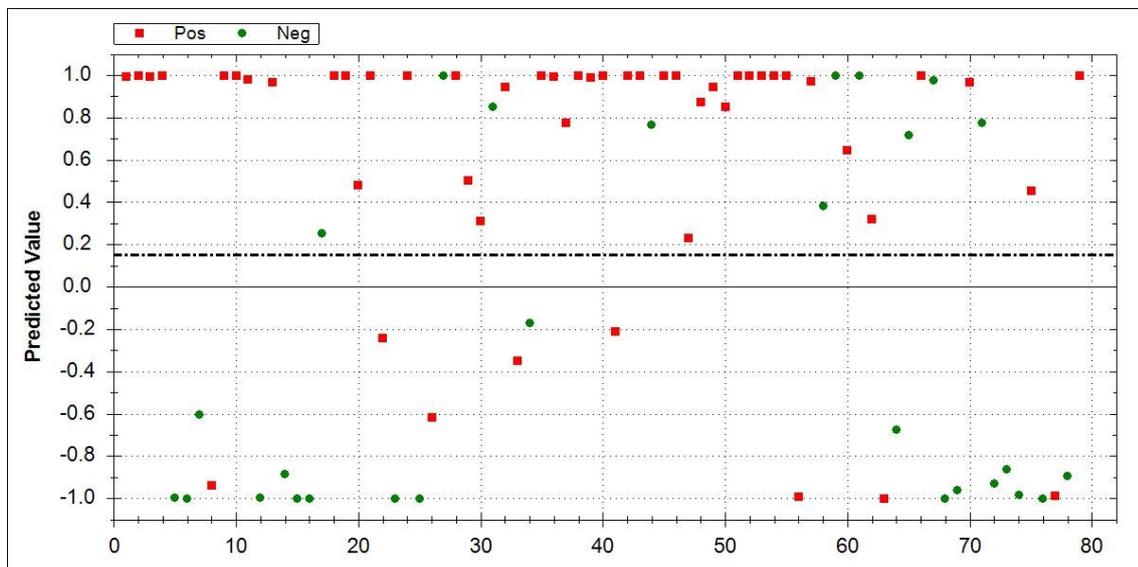


Abbildung 9: Direkter Vergleich der IPF-Patienten ($n=51$, rote Quadrate) mit COP-Patienten ($n=28$, grüne Punkte) durch die Aeonose®.

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jeder Punkt bzw. jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Der erste Punkt bzw. das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, der letzte Punkt bzw. das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

IPF-Bereich von 0 bis 1: Die roten Quadrate stellen die korrekt als IPF-Patienten erkannten IPF-Patienten dar. Die grünen Punkte in diesem Bereich stellen COP-Patienten dar, welche fälschlicherweise als IPF-Patienten erkannt wurden.

Bereich der COP-Patienten von 0 bis -1: Die grünen Punkte stellen korrekt erkannte COP-Patienten dar. Die roten Quadrate in diesem Bereich stellen IPF-Patienten dar, welche fälschlicherweise als COP-Patienten erkannt wurden.

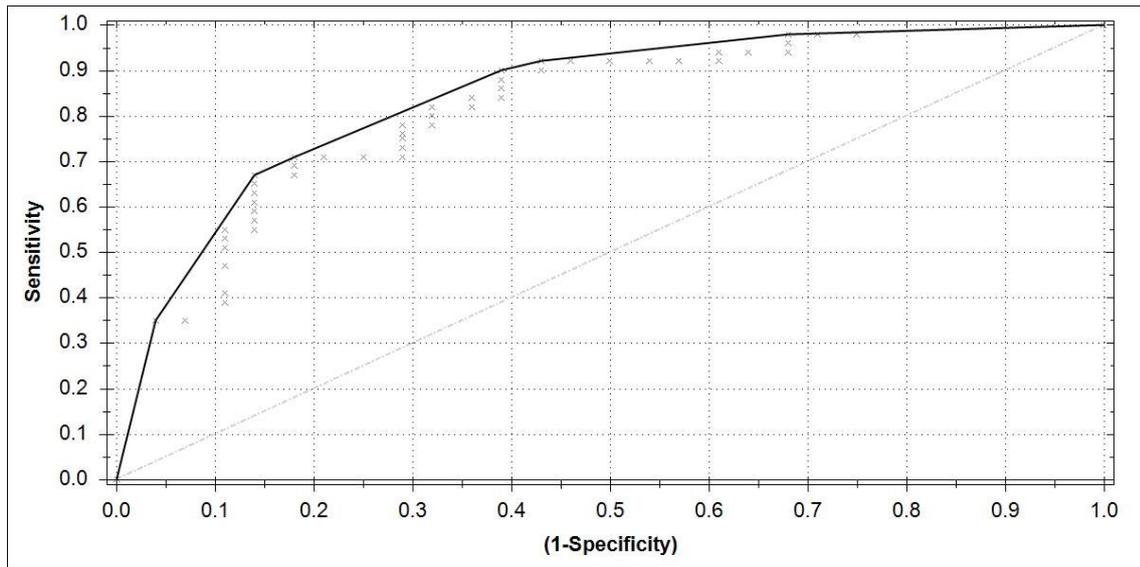


Abbildung 10: ROC-Kurve für die Analyse der IPF-Patienten im direkten Vergleich mit COP-Patienten.

Ferner erfolgte die Querschnittsanalyse zwischen IPF (n=51) und CTD-ILD (n= 25) mit einer AUC von 0,84, einer Sensitivität von 0,86, einer Spezifität von 0,68 und einem MCC von 0,55. Abbildung 11 zeigt den direkten Vergleich der Aeonose® von Patienten mit IPF und Patienten mit CTD-ILD. Abbildung 12 zeigt die zugehörige ROC-Kurve.

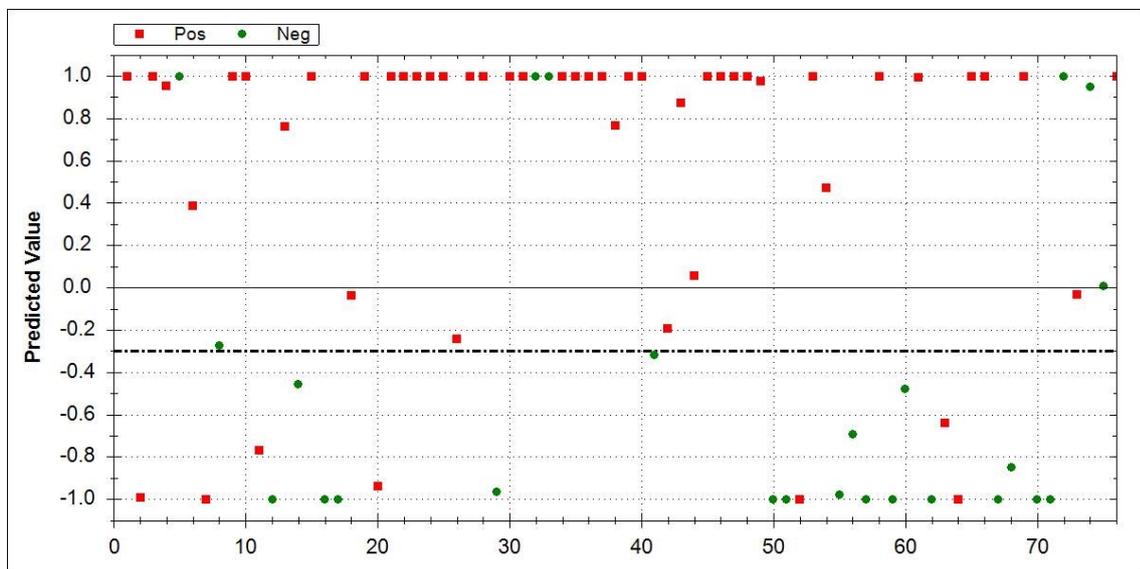


Abbildung 11: Direkter Vergleich der IPF-Patienten (n=51, rote Quadrate) mit CTD-ILD-Patienten (n=25, grüne Punkte) durch die Aeonose®.

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jeder Punkt bzw. jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Der erste Punkt bzw. das erste Quadrat (links) stellt

dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, der letzte Punkt bzw. das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

IPF-Bereich von 0 bis 1: Die roten Quadrate stellen die korrekt als IPF-Patienten erkannten IPF-Patienten dar. Die grünen Punkte in diesem Bereich stehen für CTD-ILD-Patienten, welche fälschlicherweise als IPF-Patienten erkannt wurden.

Bereich der CTD-ILD Patienten von 0 bis -1: Die grünen Punkte stellen korrekt erkannte CTD-ILD-Patienten dar. Die roten Quadrate in diesem Bereich stellen IPF-Patienten dar, welche fälschlicherweise der CTD-ILD-Gruppe zugeordnet wurden.

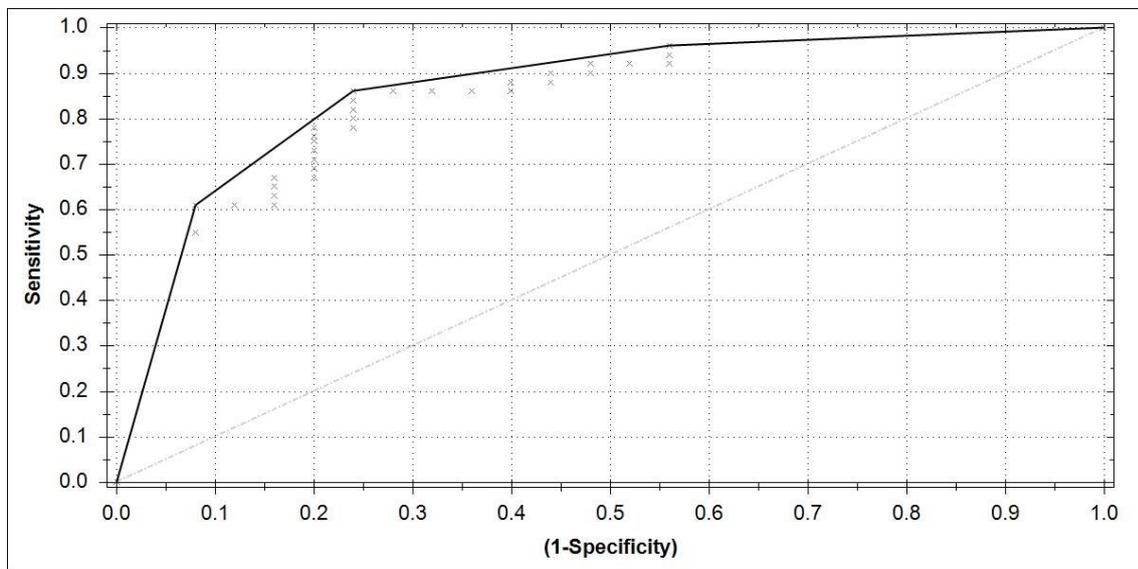


Abbildung 12: ROC-Kurve für die Analyse der IPF-Patienten im direkten Vergleich mit CTD-ILD-Patienten.

In der Querschnittsanalyse zwischen den Gruppen COP (n=28) und CTD-ILD (n=25) ergab sich eine AUC von 0,75, eine Sensitivität von 0,82, eine Spezifität von 0,56 und ein MCC von 0,40. Die Abbildung 13 zeigt diese Daten. Abbildung 14 zeigt die zugehörige ROC-Kurve.

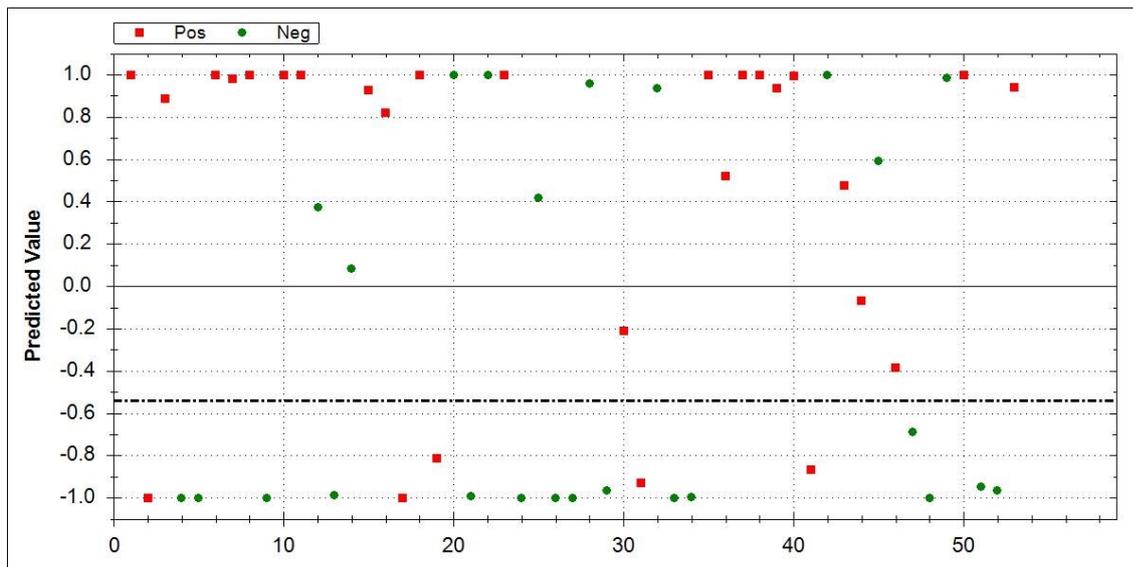


Abbildung 13: Direkter Vergleich der COP-Patienten ($n=28$, rote Quadrate) mit CTD-ILD-Patienten ($n=25$, grüne Punkte) durch die Aeonose[®].

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jeder Punkt bzw. jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Der erste Punkt bzw. das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, der letzte Punkt bzw. das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

COP-Bereich von 0 bis 1: Die roten Quadrate stellen die korrekt als COP-Patienten erkannten COP-Patienten dar. Die grünen Punkte in diesem Bereich stehen für CTD-ILD-Patienten, welche fälschlicherweise als COP-Patienten erkannt wurden.

Bereich der CTD-ILD Patienten von 0 bis -1: Die grünen Punkte stellen korrekt erkannte CTD-ILD-Patienten dar. Die roten Quadrate in diesem Bereich stellen COP-Patienten dar, welche fälschlicherweise der CTD-ILD-Gruppe zugeordnet wurden.

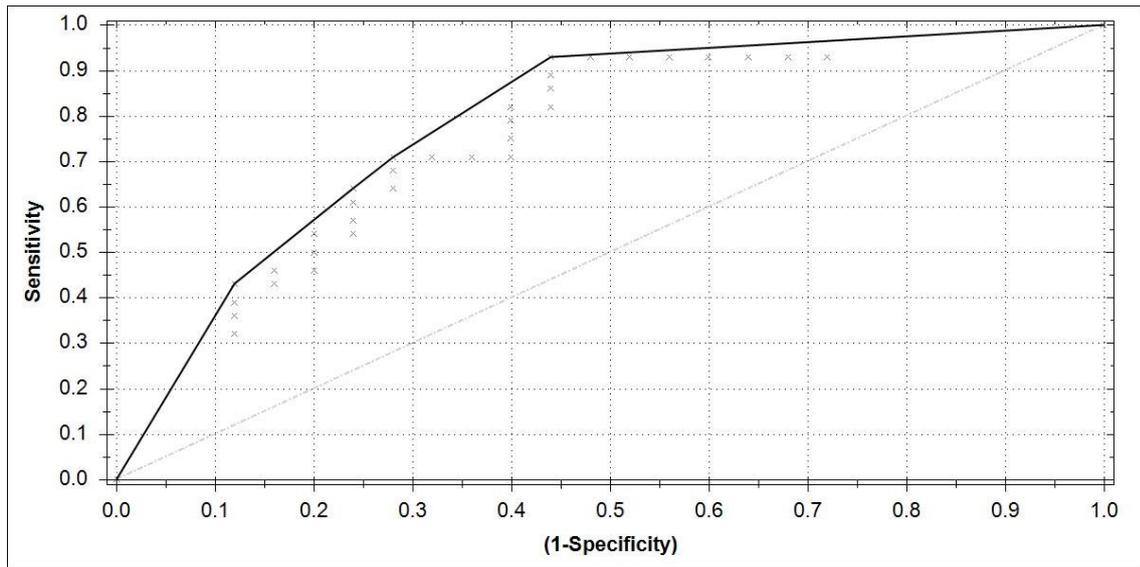


Abbildung 14: ROC-Kurve für die Analyse der COP-Patienten im direkten Vergleich mit CTD-ILD-Patienten.

Weiterhin erfolgte der Vergleich zwischen den Gruppen COP (n=28) und COPD (n=23) mit der COPD-Gruppe als zweite unabhängige Kohorte. Es zeigte sich eine AUC von 0,77. Die Sensitivität lag bei 0,75, die Spezifität bei 0,71 und der MCC bei 0,46.

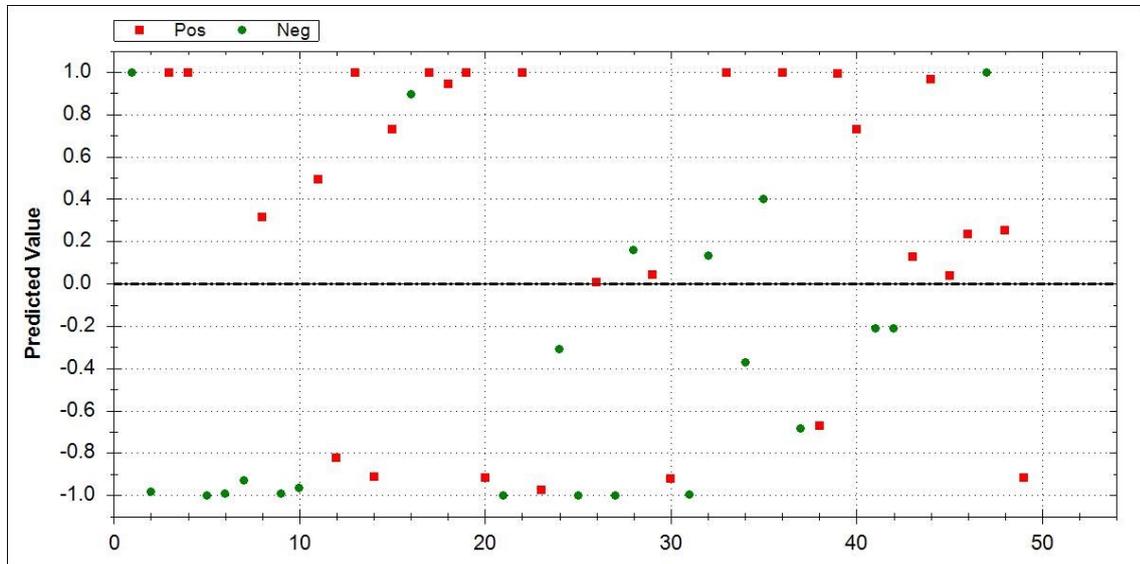


Abbildung 15: Direkter Vergleich der COP-Patienten (n=28, rote Quadrate) mit COPD-Patienten (n=21, grüne Punkte) durch die Aeonose®.

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jeder Punkt bzw. jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Der erste Punkt bzw. das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, der letzte Punkt bzw. das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

COP-Bereich von 0 bis 1: Die roten Quadrate stellen die korrekt als COP-Patienten erkannten COP-Patienten dar. Die grünen Punkte in diesem Bereich stehen für COPD-Patienten, welche fälschlicherweise als COP-Patienten erkannt wurden.

Bereich der COPD Patienten von 0 bis -1: Die grünen Punkte stellen korrekt erkannte COPD-Patienten dar. Die roten Quadrate in diesem Bereich stellen COP-Patienten dar, welche fälschlicherweise der COPD-Gruppe zugeordnet wurden.

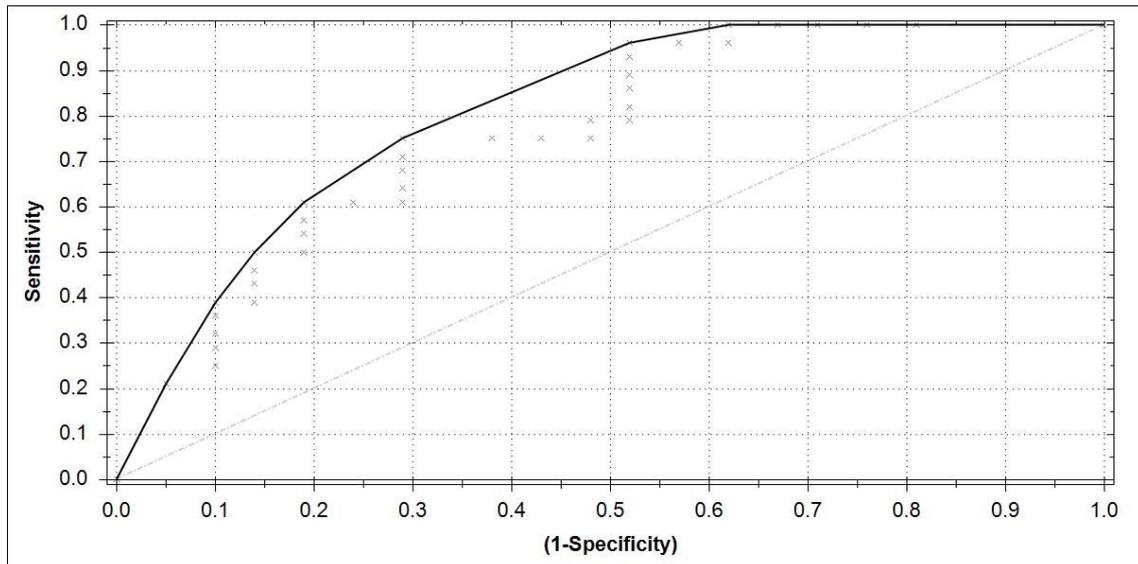


Abbildung 16: ROC-Kurve für die Analyse der COP-Patienten im direkten Vergleich mit COPD-Patienten.

Zuletzt erfolgte der Vergleich zwischen den Gruppen CTD-ILD (n=25) und COPD (n=21) mit der COPD-Gruppe als zweite unabhängige Kohorte. Es zeigte sich eine AUC von 0,85. Die Sensitivität lag bei 0,88 und die Spezifität bei 0,71. Der MCC lag bei 0,61. Abbildung 17 zeigt diese Daten. Abbildung 18 zeigt die zugehörige ROC-Kurve.

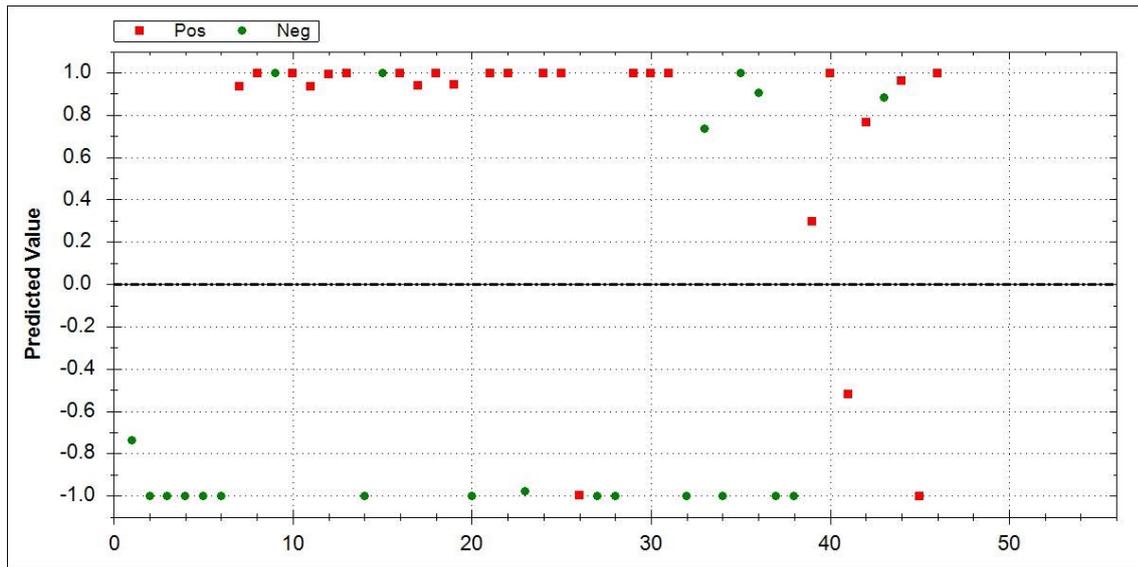


Abbildung 17: Direkter Vergleich der CTD-ILD-Patienten ($n=25$, rote Quadrate) mit COPD-Patienten ($n=21$, grüne Punkte) durch die Aeonose[®].

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jeder Punkt bzw. jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Der erste Punkt bzw. das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, der letzte Punkt bzw. das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

CTD-ILD-Bereich von 0 bis 1: Die roten Quadrate stellen die korrekt als CTD-ILD-Patienten erkannten CTD-ILD-Patienten dar. Die grünen Punkte in diesem Bereich stehen für COPD-Patienten, welche fälschlicherweise als CTD-ILD-Patienten erkannt wurden.

Bereich der COPD Patienten von 0 bis -1: Die grünen Punkte stellen korrekt erkannte COPD-Patienten dar. Die roten Quadrate in diesem Bereich stellen CTD-ILD-Patienten dar, welche fälschlicherweise der COPD-Gruppe zugeordnet wurden.

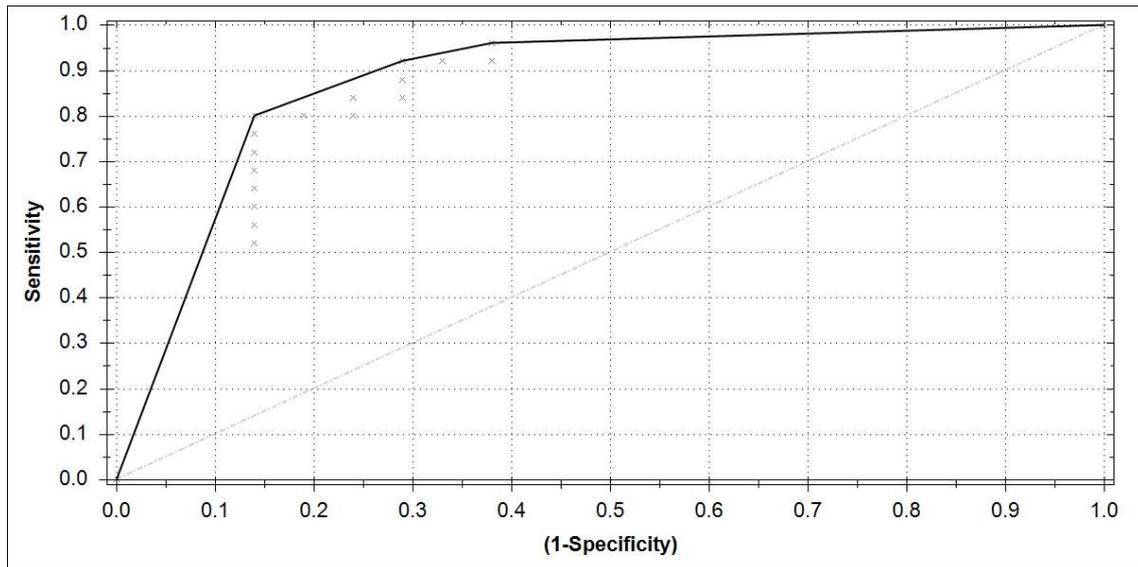


Abbildung 18: ROC-Kurve für die Analyse der CTD-ILD-Patienten im direkten Vergleich mit COPD-Patienten.

Beim Vergleich der ILD-Untergruppen miteinander zeigte die Aeonose® eine geringere Genauigkeit, während das Gerät eine gute Genauigkeit beim Vergleich der Untergruppen mit gesunden Kontrollpersonen gezeigt hatte. Die Ergebnisse der diagnostischen Leistungen der Aeonose® sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Diagnostische Leistungen der Aeonose® bei der ILD-Kohorte.

Gruppen	Anzahl (n)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC (95% CI)	MCC
IPF vs. HC	51 vs. 33	0,88	0,85	0,95	0,73
CTD-ILD vs. HC	25 vs. 33	0,84	0,85	0,9	0,69
COP vs. HC	28 vs. 33	0,86	0,82	0,89	0,67
COPD vs. HC	23 vs. 33	0,86	0,88	0,91	0,73
COP vs. COPD	28 vs. 23	0,75	0,71	0,77	0,46
CTD-ILD vs. COPD	25 vs. 23	0,88	0,71	0,85	0,61
IPF vs. COP	51 vs. 28	0,84	0,64	0,82	0,49
IPF vs. CTD-ILD	51 vs. 25	0,86	0,68	0,84	0,55
COP vs. CTD-ILD	28 vs. 25	0,82	0,56	0,75	0,40

Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve, MCC: Matthews'scher Korrelationskoeffizient, CI: Konfidenzintervall.

3.3.5. Patientengruppe Bronchialkarzinom

Im Rahmen der Analysen der Patienten mit einem Bronchialkarzinom erfolgte zunächst eine Analyse aller Patienten mit Bronchialkarzinom, exklusive derer in kompletter Remission (n=91) im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen (n=33). Es zeigte sich eine AUC von 0,92, eine Sensitivität von 0,84 und eine Spezifität von 0,97. Der MCC betrug 0,73. Die Abbildung 19 zeigt diese Daten. Abbildung 20 zeigt die zugehörige ROC-Kurve.

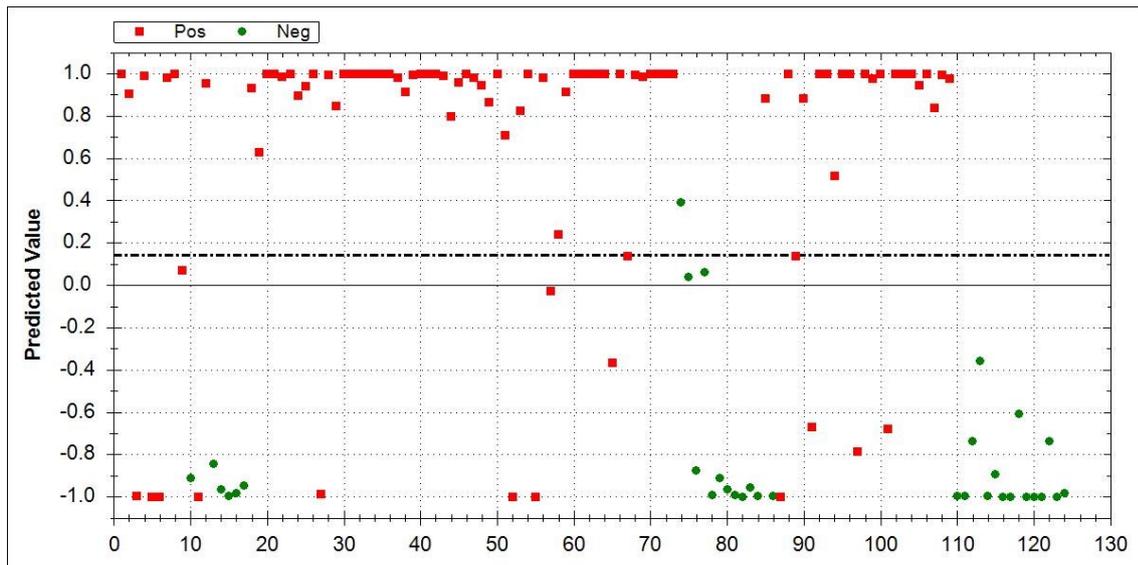


Abbildung 19: Direkter Vergleich der an einem Bronchialkarzinom erkrankten Patienten (n=91, rote Quadrate) mit gesunden Kontrollpersonen (n= 33, grüne Punkte) durch die Aeonose®.

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jeder Punkt bzw. jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Der erste Punkt bzw. das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, der letzte Punkt bzw. das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

Bereich der Patienten mit Bronchialkarzinom von 0 bis 1: Die roten Quadrate stellen die korrekt als Patienten mit Bronchialkarzinom erkannten Patienten dar. Die grünen Punkte in diesem Bereich stehen für gesunde Kontrollpersonen, welche fälschlicherweise als Patienten mit Bronchialkarzinom erkannt wurden.

Bereich der gesunden Kontrollpersonen von 0 bis -1: Die grünen Punkte stellen die korrekt als gesund erkannten gesunden Kontrollpersonen dar. Die roten Quadrate in diesem Bereich stellen Patienten mit Bronchialkarzinom dar, welche fälschlicherweise als gesunde Kontrollpersonen erkannt wurden.

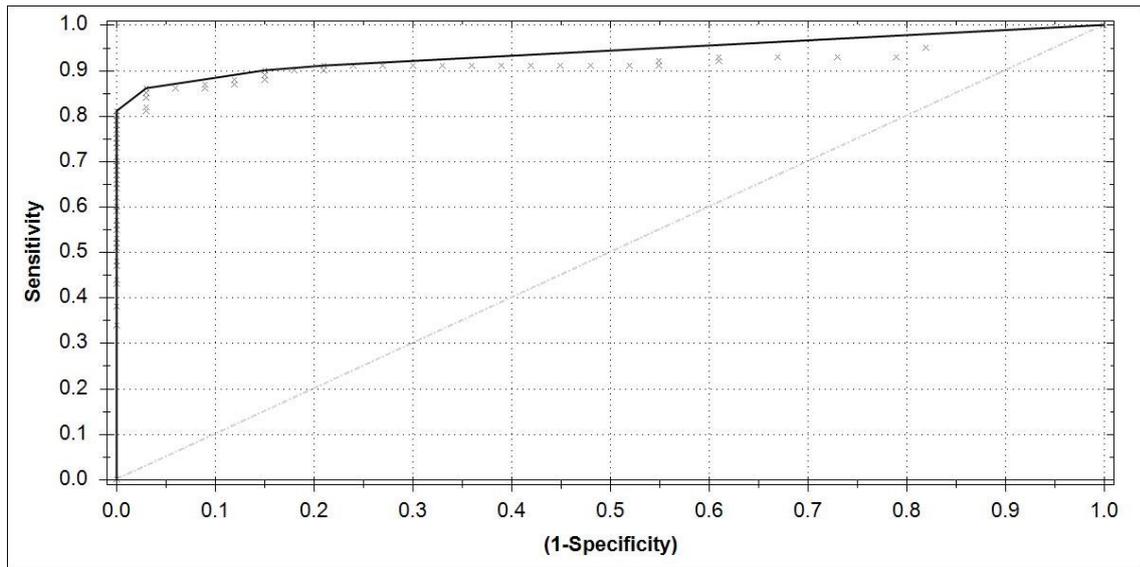


Abbildung 20: ROC-Kurve für die Analyse aller Bronchialkarzinom-Patienten im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.

Aufgrund der Unklarheit bezüglich der Beeinflussung einer aktuellen oder kürzlich stattgehabten Chemotherapie auf die VOC's bei Patienten mit Bronchialkarzinom erfolgte eine weitere Analyse. Hier wurde eine Untergruppe der Bronchialkarzinompatienten (n=51) im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen (n=33) untersucht, bei der Patienten ausgeschlossen wurden, welche aktuell oder in den letzten drei Monaten eine Chemotherapie erhielten. Es zeigte sich eine AUC von 0,89, eine Sensitivität von 0,88 und eine Spezifität von 0,79. Der MCC lag bei 0,67. Die Abbildung 21 zeigt diese Daten. Die Abbildung 22 zeigt die zugehörige ROC-Kurve. Insgesamt zeigte dieses Vorgehen keine verbesserte Leistung des Algorithmus.

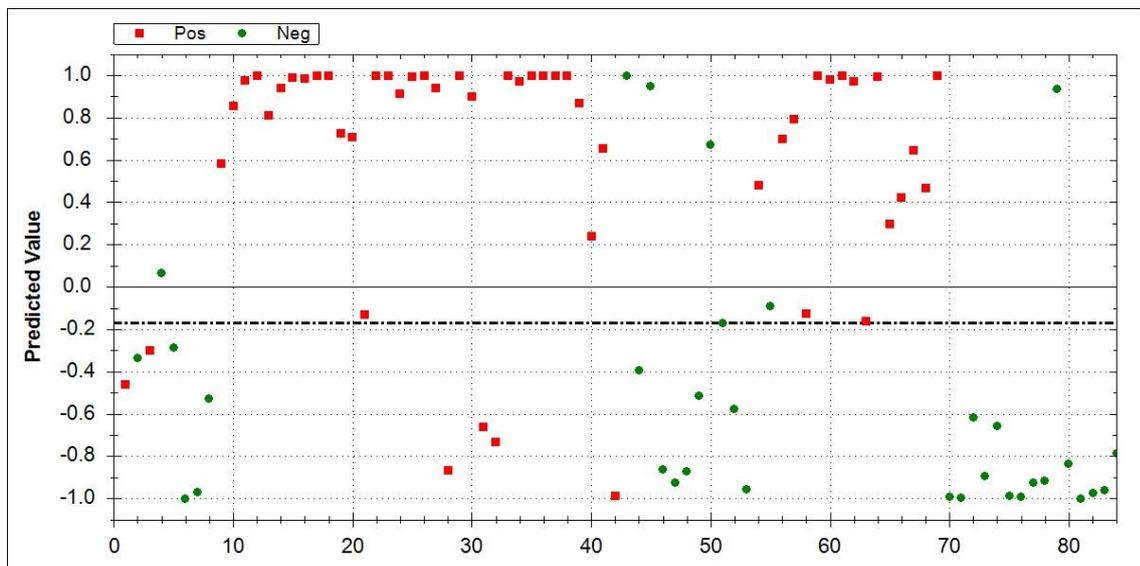


Abbildung 21: Direkter Vergleich der an einem Bronchialkarzinom erkrankten Patienten ohne Chemotherapie innerhalb der letzten drei Monate (n=51, rote Quadrate) mit gesunden Kontrollpersonen (n=33, grüne Punkte) durch die Aeonose®.

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jeder Punkt bzw. jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Der erste Punkt bzw. das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, der letzte Punkt bzw. das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

Bereich der Patienten mit Bronchialkarzinom von 0 bis 1: Die roten Quadrate stellen die korrekt als Patienten mit Bronchialkarzinom erkannten Patienten dar. Die grünen Punkte in diesem Bereich stehen für gesunde Kontrollpersonen, welche fälschlicherweise als Patienten mit Bronchialkarzinom erkannt wurden.

Bereich der gesunden Kontrollpersonen von 0 bis -1: Die grünen Punkte stellen die korrekt als gesund erkannten gesunden Kontrollpersonen dar. Die roten Quadrate in diesem Bereich stellen Patienten mit Bronchialkarzinom dar, welche fälschlicherweise als gesunde Kontrollpersonen erkannt wurden.

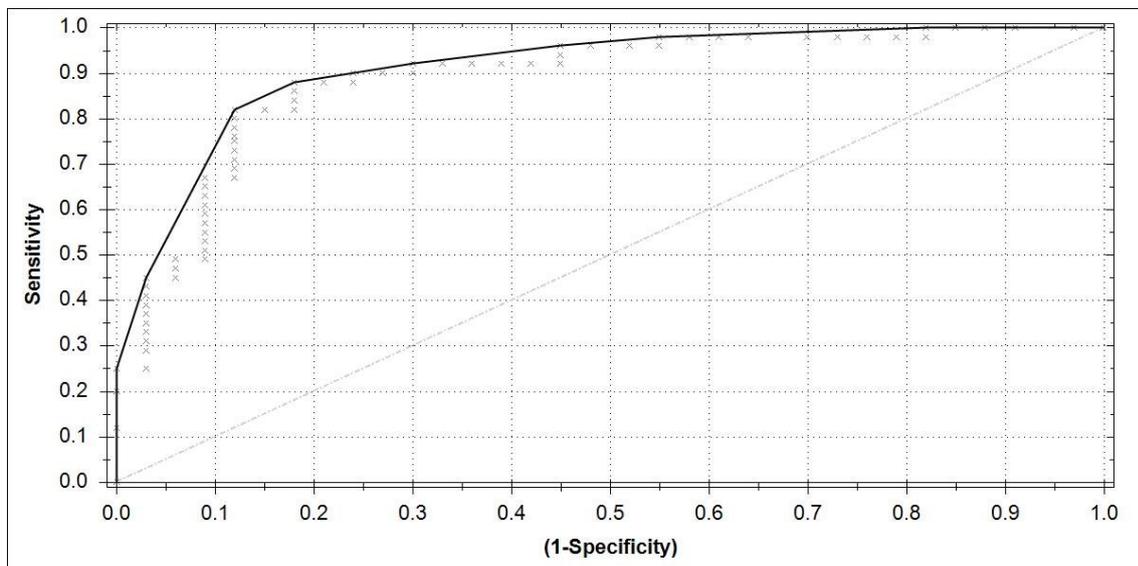


Abbildung 22: ROC-Kurve für die Analyse der Bronchialkarzinom-Patienten ohne Chemotherapie innerhalb der letzten drei Monate im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.

Um den Einfluss von Nikotin auf die VOC's zu ermitteln, erfolgte zudem eine Analyse der Patienten mit Bronchialkarzinom, bei der sowohl Patienten mit stattgehabter Chemotherapie innerhalb der letzten drei Monate als auch Patienten mit stattgehabtem Nikotinkonsum innerhalb der letzten zwei Stunden ausgeschlossen wurden. Dadurch

zeigte sich eine Patientengruppe von 45 Patienten (n=45) im Vergleich mit gesunden, nicht-rauchenden Kontrollpersonen (n=25). Die AUC lag bei 0,92, die Sensitivität bei 0,82 und die Spezifität bei 0,88. Der MCC lag bei 0,68. Die Abbildung 23 präsentiert diese Ergebnisse und Abbildung 24 die zugehörige ROC-Kurve.

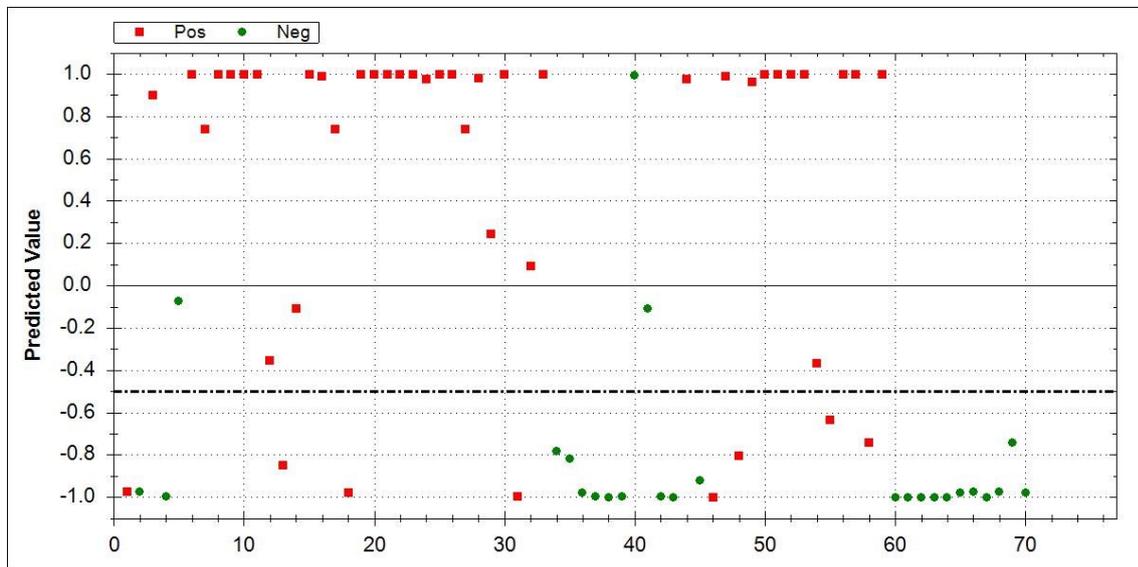


Abbildung 23: Direkter Vergleich der an einem Bronchialkarzinom erkrankten Patienten ohne Chemotherapie (innerhalb der letzten drei Monate) sowie ohne stattgehabten Nikotinkonsum (innerhalb der letzten zwei Stunden) vor der Messung (n=45, rote Quadrate) mit nichtrauchenden Kontrollpersonen (n=25, grüne Punkte) durch die Aeonose®.

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jeder Punkt bzw. jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Der erste Punkt bzw. das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, der letzte Punkt bzw. das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

Bereich der Patienten mit Bronchialkarzinom von 0 bis 1: Die roten Quadrate stellen die korrekt als Patienten mit Bronchialkarzinom erkannten Patienten dar. Die grünen Punkte in diesem Bereich stehen für gesunde Kontrollpersonen, welche fälschlicherweise als Patienten mit Bronchialkarzinom erkannt wurden.

Bereich der gesunden Kontrollpersonen von 0 bis -1: Die grünen Punkte stellen die korrekt als gesund erkannten gesunden Kontrollpersonen dar. Die roten Quadrate in diesem Bereich stellen Patienten mit Bronchialkarzinom dar, welche fälschlicherweise als gesunde Kontrollpersonen erkannt wurden.

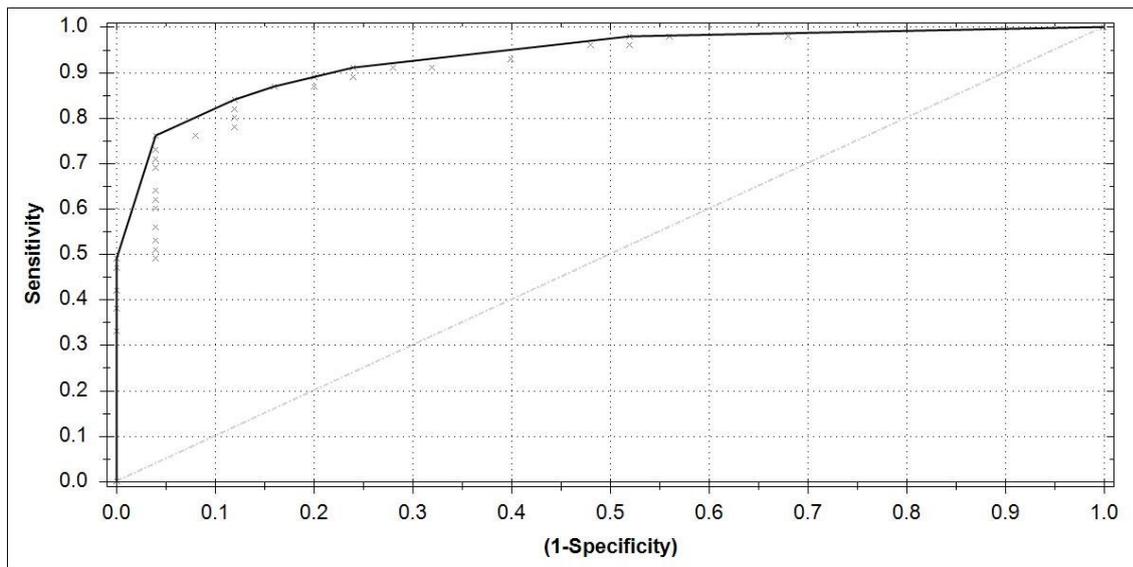


Abbildung 24: ROC-Kurve für die Analyse der Bronchialkarzinom-Patienten ohne Chemotherapie innerhalb der letzten drei Monate sowie ohne stattgehabten Nikotinkonsum innerhalb der letzten zwei Stunden vor der Messung im direkten Vergleich mit gesunden nichtrauchenden Kontrollpersonen.

Diese oben genannten Ergebnisse entsprechen insgesamt den bisher publizierten Studienergebnissen (Kort et al. 2017). Bis zu diesem Punkt zeigte die Datenanalyse interessante und vielversprechende Ergebnisse, bei denen die AUC- sowie die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte die Aeonose® als ein geeignetes diagnostisches Testmedium zeigten. Da die Leistung der Aeonose® zu diesem Zeitpunkt nicht an einer unabhängigen, verblindeten Kohorte getestet worden war, wurde ferner untersucht, ob die Aeonose® in der Lage ist, eine anhaltende komplette Remission eines Bronchialkarzinoms oder ein Rezidiv zu erkennen. Dafür wurde eine Datenstatistik für die Gruppe der Patienten mit einem Bronchialkarzinom in kompletter Remission (n=29) erstellt, bei dem die Messungen blind eingefügt wurden. Hierbei wurden 19 von 29 Patienten (65,5%) in kompletter Remission als Bronchialkarzinom-positiv erkannt, obwohl bei keinem dieser Patienten zum Zeitpunkt der Messung eine aktive Erkrankung festgestellt werden konnte. Fünf dieser Patienten entwickelten im Verlauf nach 2, 14, 17, 20 und 33 Monaten nach der Messung ($18,6 \pm 9,02$ Monate, Mittelwert \pm Standardabweichung) ein Rezidiv. Zehn Fälle wurden als Bronchialkarzinom-frei identifiziert. Die Abbildung 25 zeigt diese Daten.

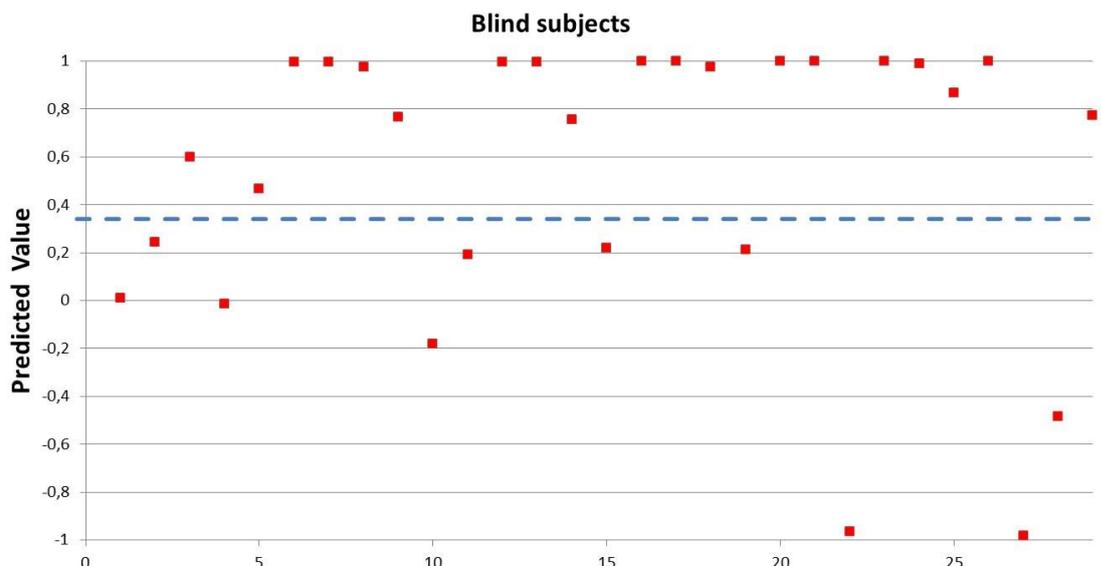


Abbildung 25: Bronchialkarzinom-Gruppe in kompletter Remission als blinde Datenanalyse. Die Aeonose® erkennt die meisten Patienten mit einem Bronchialkarzinom in kompletter Remission (n=29, rote Quadrate) als VOC-positiv für ein aktives Bronchialkarzinom. In dieser Gruppe befinden sich 5 Patienten, welche im Verlauf ein Rezidiv entwickelten.

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

Bereich der Patienten mit aktivem Bronchialkarzinom von 0 bis 1: 19 Fälle von Patienten in kompletter Remission in diesem Bereich werden als VOC-positiv für ein aktives Bronchialkarzinom erkannt.

Bereich der gesunden Kontrollpersonen von 0 bis -1: 10 Fälle von Patienten in kompletter Remission in diesem Bereich werden als VOC-negativ für ein aktives Bronchialkarzinom erkannt. Die gestrichelte Linie ist im Grenzbereich eingefügt als Bereich für unsichere Fälle und beinhaltet zwei Patienten.

Eine entsprechende blinde Analyse wurde auch für Patienten mit Bronchialkarzinom in partieller Remission (n=16) erstellt. In diesem Fall wurden 13 von 16 Patienten als Bronchialkarzinom-positiv erkannt. Die Abbildung 26 zeigt diese Daten.

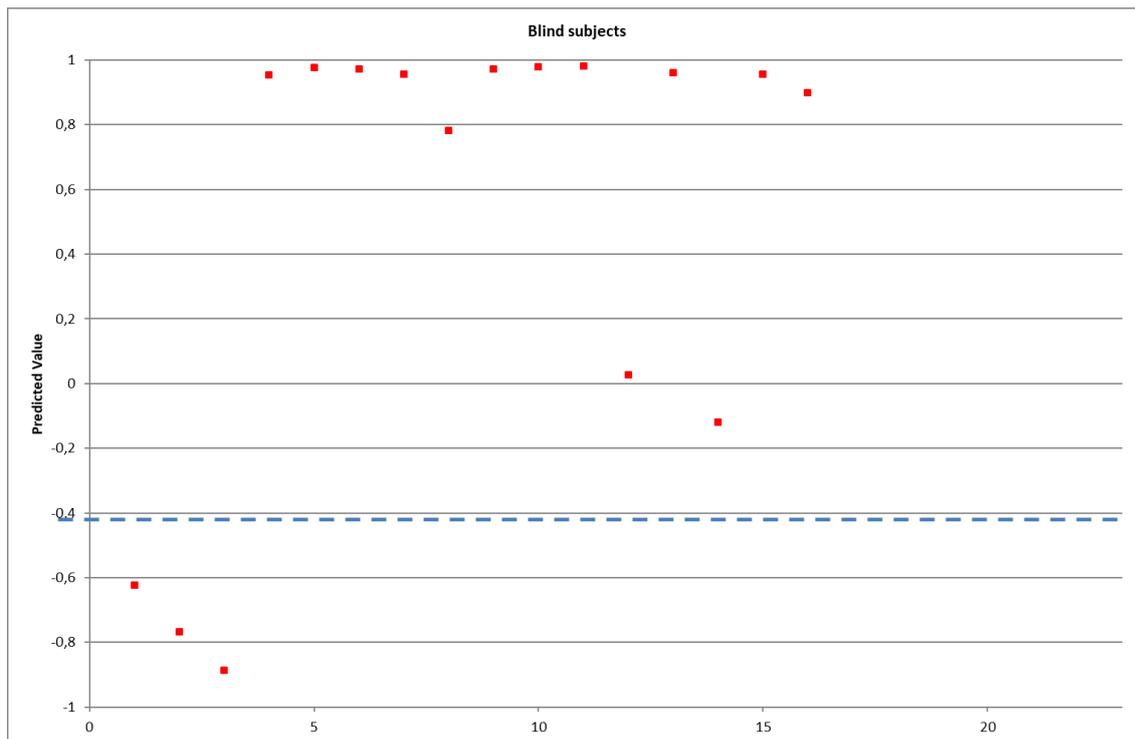


Abbildung 26: Bronchialkarzinom-Gruppe in partieller Remission als blinde Datenanalyse. Die Aeonose® erkennt Patienten mit einem Bronchialkarzinom in partieller Remission (n=16, rote Quadrate) als VOC-positiv für ein aktives Bronchialkarzinom.

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

Bereich der Patienten mit aktivem Bronchialkarzinom von 0 bis 1: 13 rote Quadrate in diesem Bereich stehen für Patienten in partieller Remission, die als VOC-positiv für ein aktives Bronchialkarzinom erkannt werden.

Bereich der gesunden Kontrollpersonen von 0 bis -1: 3 rote Quadrate in diesem Bereich stehen für Patienten in partieller Remission, die als VOC-negativ für ein aktives Bronchialkarzinom erkannt werden.

Weiterhin wurde die Mustererkennungsfunktion der Aeonose® getestet, indem die VOC's von 23 COPD-Patienten als blinde Daten analysiert wurden. Elf dieser Patienten wurden von der Aeonose® als Bronchialkarzinom-positiv erkannt und zwölf Fälle wurden als Bronchialkarzinom-negativ erkannt. Da COPD-Patienten ein erhöhtes Risiko haben an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, wurde diese Gruppe ebenfalls bis September 2018 überprüft. In diesem Zeitraum entwickelte ein Patient 56 Monate nach der Messung ein Bronchialkarzinom, die anderen Probanden jedoch zeigten keine Anzeichen eines

neu aufgetretenen bronchialen Malignoms. Die Diagnosen wurden nur anhand vorliegender medizinischer Berichte kontrolliert, es erfolgte kein diagnostisches Screening dieser Gruppe, da dieses lediglich auf Grundlage der zuvor erhobenen eNose-Daten basiert hätte. Die Ergebnisse der Blindprobe zeigt Abbildung 27.

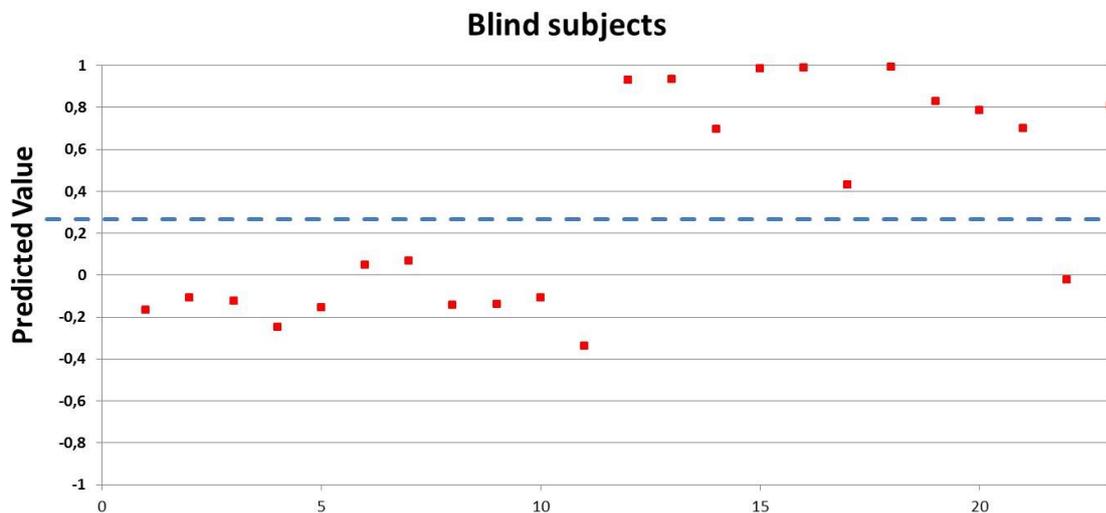


Abbildung 27: COPD-Gruppe (n=23) als blinde Datenanalyse. Die Aeonose® erkennt viele COPD-Patienten als VOC-positiv für ein aktives Bronchialkarzinom.

Die Werte auf der X-Achse repräsentieren die Anzahl der Messungen, eingezeichnet von der linken zur rechten Seite, entsprechend ihrer chronologischen Reihenfolge. Jedes Quadrat repräsentiert eine Messung. Das erste Quadrat (links) stellt dabei den ersten Patienten dar, der gemessen wurde, das letzte Quadrat (rechts) stellt den zuletzt gemessenen Patienten dar.

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Grenzwert. 10% um diese Linie liegt der Grenzbereich, in dem eine Probe als „wahrscheinlich positiv“ oder „wahrscheinlich negativ“ erkannt wird.

Bereich der Patienten mit aktivem Bronchialkarzinom von 0 bis 1: 11 rote Quadrate in diesem Bereich stehen für COPD-Patienten, die als VOC-positiv für ein aktives Bronchialkarzinom erkannt werden.

Bereich der gesunden Kontrollpersonen von 0 bis -1: 12 rote Quadrate in diesem Bereich stehen für COPD-Patienten, die als VOC-negativ für ein aktives Bronchialkarzinom erkannt werden.

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, herauszuarbeiten, ob die Aeonose® eine diagnostische Hilfe in der Erkennung von interstitiellen Lungenerkrankungen oder Bronchialkarzinomen sein könnte. Wir untersuchten, ob ILD- oder Bronchialkarzinom-spezifische VOC-Muster klar von der Aeonose® erkannt werden und von gesunden Kontrollpersonen sowie Patienten mit pulmonalen Komorbiditäten wie der COPD abgegrenzt werden können. Nach Abschluss der Trainingsphase beurteilten wir, ob die Aeonose® reliabel Unterschiede in den VOC-Mustern von IPF-, COP-, CTD-ILD- sowie Bronchialkarzinompatienten detektieren kann.

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Beim direkten Vergleich unserer verschiedenen Patientenkohorten mit gesunden Kontrollpersonen im Fall-Kontroll-Design, zeigten sich eine gute Sensitivität und Spezifität sowie hohe Werte für den Matthews'schen Korrelationskoeffizienten. Dennoch mussten wir feststellen, dass die Sensitivität und Spezifität erheblich sanken, sobald das Studiendesign vom direkten Vergleich (mit gesunden Kontrollpersonen) in eine Querschnittsanalyse modifiziert wurde. In diesem Fall konnte die Aeonose® die unterschiedlichen Erkrankungen nur teilweise korrekt zuordnen und erkennen, obwohl sie zuvor in krankheitsspezifischer Mustererkennung „trainiert“ worden war.

Der Vergleich zwischen den unterschiedlichen Erkrankungsgruppen wies auf eine nicht ausreichende Mustererkennung hin. So lag der MCC bei den Querschnittsanalysen von IPF und COP, COP und CTD-ILD und bei IPF und CTD-ILD circa 0,2 Punkte unter dem erreichten Wert beim Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.

Bei der Analyse der Bronchialkarzinom-Kohorte konnte die Aeonose® im initialen direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen zwar das Atemmuster korrekt als VOC-positiv für Bronchialkarzinome erkennen, jedoch zeigten sich Funktionseinschränkungen der Aeonose® bei der Erkennung einer anhaltenden Komplettremission sowie der Identifizierung von 23 COPD-Patienten als Malignom-frei.

Somit kam die Vermutung auf, dass die VOC's, die als Marker für Bronchialkarzinome angenommen waren, tatsächlich von Komorbiditäten wie der COPD herrührten und fälschlicherweise zur Differenzierung von Bronchialkarzinompatienten und Kontrollpersonen geführt hatten.

4.2. Methodische Aspekte

Zweifelsohne erwiesen sich unsere initialen Ergebnisse des direkten Vergleiches der unterschiedlichen ILD-Kohorten und der Bronchialkarzinomkohorte mit gesunden Kontrollpersonen im Fall-Kontroll-Design, wie es auch in früheren Studien genutzt wurde, durchaus vielversprechend. Der in dieser Studie entwickelte Auswertungsalgorithmus zur Abgrenzung des VOC-Profiles der erkrankten Individuen zu gesunden Kontrollpersonen und COPD-Patienten ergab initial eine gute Sensitivität und Spezifität im Fall-Kontroll-Design. In dieser Hinsicht schien es, als hätte die Aeonose® einiges Potenzial in der sicheren Erkennung von ILD- und Bronchialkarzinompatienten.

Gleichwohl ist das Risiko eines systematischen Fehlers durch das Fall-Kontroll-Design bekannt, wie auch von Leopold et al. beschrieben, weshalb wir unsere Auswertungen von einem direktem Vergleich im Fall-Kontroll-Design auf weitere Vergleiche mit anderen Patientengruppen ausweiteten (Leopold et al. 2015). In diesem Fall funktionierte der Algorithmus der Aeonose® deutlich weniger effektiv und war nicht mehr zufriedenstellend in der Lage die Atemproben voneinander zu unterscheiden und die Patienten korrekt zuzuordnen. Stattdessen zeigten sich unter diesen Bedingungen reduzierte Werte für den Matthews'schen Korrelationskoeffizienten sowie für die Sensitivität und Spezifität. Die Fähigkeit der Aeonose die unterschiedlichen Entitäten voneinander zu unterscheiden war merklich niedriger und daher bietet sich eine solcherart „trainierte“ Aeonose® nicht für den Routinegebrauch an.

Wir gehen davon aus, dass verschiedene mögliche Gründe dazu geführt haben, dass die Diagnosegruppen nicht sicher voneinander zu unterscheiden waren. Einer dieser Gründe könnte die Anzahl der Atemproben in der Analyse sein, die zu einem möglicherweise insuffizienten Training der Aeonose geführt hat. Eine unserer Meinung nach wichtige Erklärung liegt im Trainingsansatz der Aeonose, der stets auf einem dichotomen Vergleich zwischen zwei verschiedenen Konditionen (zum Beispiel ILD versus gesunde Kontrollpersonen) basiert. Dieser Ansatz erlaubt keine nichtüberwachte Gruppierung („*unsupervised clustering*“) der Daten und sichere Zuordnung der Atemsignaturen zu mehreren Erkrankungen nebeneinander.

Bis heute sind keine Studien bekannt, welche spezifische VOC-Muster in fibrosierenden Lungenerkrankungen beschreiben. Es gibt allerdings einige erfolgreiche Publikationen über das Screening diverser respiratorischer und Systemerkrankungen, beispielsweise Diabetes mellitus, oder VOC-Profile bei kritisch kranken Patienten (Behera et al. 2019), (Biehl et al. 2019), (Leopold et al. 2019).

Tatsächlich wurde eine Vielzahl an Publikationen veröffentlicht, welche einen großen diagnostischen Nutzen der Aeonose® nachweisen konnten (Waltman et al. 2018), (Bijl et al. 2018), (Kort et al. 2018), (Schuermans et al. 2018), (van de Goor et al. 2018). Bei den oben zitierten Studien handelte es sich um die Erkennung von Prostatakrebs, eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS), Magenkarzinomen und Bronchialkarzinomen mittels Aeonose®. In der Studie von van de Goor et al. konnte gezeigt werden, dass die Aeonose® in der Lage ist zwischen Personen mit Bronchialkarzinom und gesunden Kontrollpersonen zu unterscheiden (van de Goor et al. 2018). Tirzite et al. analysierten die VOC's von Patienten mit Bronchialkarzinom unter der Nutzung einer anderen elektronischen Nase (Cyranose 320). Sie konnten auch hier eine korrekte Differenzierung zwischen einem Kontrollkollektiv, größtenteils bestehend aus gesunden Kontrollpersonen sowie Probanden mit unterschiedlichen pulmonologischen Erkrankungen und Patienten mit Bronchialkarzinom nachweisen. Die Sensitivität lag bei 95,8 (bei Rauchern) bis 96,2% (bei Nichtrauchern) und die Spezifität bei 92,3% (bei Rauchern) bis 90,6% (bei Nichtrauchern) (Tirzite et al. 2018). Jedoch wurde die „non-cancer“-Gruppe in der Studie von Tirzite et al. nicht in gesunde Probanden und Patienten mit Lungenerkrankungen geteilt, sodass hier nicht von einer zweiten unabhängigen Kontrollkohorte auszugehen ist. So haben alle Studien gemein, dass sie die VOC's der erkrankten Patienten lediglich mit einer (meist gesunden) Kontrollkohorte verglichen und nicht noch mit einer zusätzlichen unabhängigen Kontrollkohorte. In Anbetracht unserer Daten könnte man annehmen, dass auch bei diesen bisherigen Studien die Differenzierung der Krebspatienten in einer Blindstudie gescheitert wäre.

4.3. Die Aeonose® in früheren Publikationen

In früheren Publikationen über die elektronische Nase der *eNose Company* bis zum Jahre 2015 wurde ein Vorgängermodell genutzt, die *DiagNose*. Hier wurde die elektronische Nase unter anderem bei der Erkennung aktiver Tuberkulose untersucht (Bruins 2014), im Vergleich mit menschlichen Nasen bei der Unterscheidung des Geruchs des Vaginalausflusses von Kühen (Sannmann et al. 2013), zur Diagnostik von Kopf-Hals-Karzinomen (Leunis et al. 2014) und weiteren Indikationen. Das Gerät wurde zumeist aufgrund hoher Sensitivität und Spezifität für zukunftsreich erachtet. Eine Studie, welche die *DiagNose* zur Erkennung ventilatorassoziierter Pneumonie (VAP) untersuchte, konnte keine ausreichende Sensibilität oder Spezifität feststellen (Schnabel et al. 2015).

In den Publikationen ab 2016 wurde die Aeonose® eingesetzt. Hier zeigte sich in einer Studie mit Patienten mit Bronchial- und Kopf-Hals-Karzinomen, ähnlich wie in unserer Studie, ein Absinken von Sensitivität und Spezifität, sobald das Studiendesign zu einer Querschnittsanalyse modifiziert wurde. Dennoch wurde die Aeonose® in der Gesamtbetrachtung positiv bewertet (van Hooren et al. 2016).

In einer anderen Studie wurden eine Sensitivität von 83% für die Erkennung viraler und 73% für die Erkennung bakterieller Infektionen bei akut exazerbierter COPD und eine Spezifität von 72% (viral) und 76% (bakteriell) als vielversprechende Genauigkeit interpretiert (van Geffen et al. 2016).

In einer Publikation wurde kritisch vermutet, dass bei der Erkennung der Probe als VOC-positiv für einen bestimmten Befund, möglicherweise das den Patienten umgebende Mikrobiom mehr Verantwortung dafür trägt, als die Pathologie selbst: „Our observations suggest that the aggregate VOC's tested for C. difficile infection were not likely due to C. difficile itself, but rather to the microbial community surrounding a C. difficile-infected individual.“ (Chan et al. 2016).

Insgesamt fehlte bei fast allen diesen Studien der Vergleich mit einer zweiten unabhängigen Kontrollkohorte.

4.4. Mögliche Einschränkungen der Studie

Bei der Diskussion unserer Ergebnisse dürfen die folgenden, theoretischen Schwächen unserer Studie nicht unerwähnt bleiben.

- **Zu geringer Stichprobenumfang:** Es könnte sein, dass die Trainingsphase der Aeonose® trotz aller Bemühungen aufgrund zu niedriger Probandenzahlen nicht ausreichend war. Es wurden 174 Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung und 120 Patienten mit Bronchialkarzinom mit der Aeonose® gemessen. Dies sind möglicherweise noch nicht genug Patienten, um einen validen Algorithmus ableiten zu können.
- **Unterschiede zwischen den Kollektiven:** Eine weitere mögliche Limitation der Studie könnten Differenzen der gesunden Kontrollkohorte gegenüber den Patientenkohorten sein. Hier fällt auf, dass die Rate der Männer bei der Kohorte der gesunden Kontrollpersonen mit 3% signifikant geringer ist, als in der Bronchialkarzinomkohorte mit 75,8% oder der Kohorte der interstitiellen

Lungenerkrankungen mit 56,9%. Ebenfalls zeigte sich bei den gesunden Kontrollpersonen ein deutlich geringeres Alter mit im Mittel 34,4 Jahren.

- **Exogene/endogene Störgrößen:** Möglich ist ferner, dass die diversen endo- und exogenen Einflussfaktoren, wie Alter, Diät, Alkoholkonsum, aktuelle Medikation oder Nikotinkonsum der gemessenen Probanden, die Fähigkeit der Aeonose® beeinträchtigen, zwischen den unterschiedlichen Personengruppen zu differenzieren (Chen et al. 2017). Hierfür fanden wir jedoch im Rahmen der Testreihen, bei denen wir sowohl Patienten mit stattgehabter Chemotherapie und auch zeitnahe Nikotinkonsum im Verlauf aus der Bewertung ausschlossen, keinen Hinweis.
- **Zeitpunkt der Messung:** In dieser Studie wurden konsekutiv gemessene Patienten analysiert. Da es technisch nicht immer möglich war die Atemproben präzise zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu sammeln, konnte der Einfluss des Krankheitsverlaufs auf die VOC-Profile nicht berücksichtigt werden.
- **Stadium der Erkrankung:** Eine weitere Limitierung könnte sein, dass eine fortgeschrittene interstitielle Lungenerkrankung im Vergleich mit einer erst kürzlich entwickelten ILD ein anderes VOC-Profil aufweisen könnte.

4.5. Konsequenzen für den klinischen Alltag und die weitere Forschung

Kürzlich publizierten Leopold et al. über die externe Validierung von Studien, welche unterschiedliche Methoden der eNose-Technologie u. a. bei Bronchialkarzinomen genutzt hatten (Leopold et al. 2017), (Leopold et al. 2015). Es wurden 46 Studien hinsichtlich des unterschiedlichen Ansatzes der Vermessung von Reduktion, Klassifizierung und Validierung der eNose-Technologie bewertet. Sie kamen nach ihren Untersuchungen zu dem Schluss, dass man die diagnostische Leistungsfähigkeit nicht anhand von nur einer Trainingsreihe abschätzen kann. Sie empfahlen die Inklusion einer externen Validierungsreihe in zukünftigen eNose-Projekten.

Schallschmidt et al. publizierte die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie über die Profile der VOC's, bei der gezeigt wurde, dass der Einsatz von festphasenmikroextraktions-gaschromatografischer Massenspektrometrie nicht zuverlässig genug ist, um zwischen Malignom-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zu unterscheiden (Schallschmidt et al. 2016).

Wie bereits beschrieben ist ein wichtiger Aspekt der eNose-Technologie, dass ein Gemisch von VOC's erst nach einer Kalibrierungsphase erkannt werden kann. Das Muster muss also vor der Erkennung bereits bekannt bzw. „gesehen worden“ sein. Die elektronische Nase muss trainiert werden, damit die „Geruchsmuster“ existierender Musterprofile durch vergleichende Mustererkennung zugeordnet werden kann (Kort et al. 2017). Wenn man also Rückschlüsse über die Fähigkeit des vorliegenden Geräts ziehen möchte, Atemmuster klar zu erkennen und zu differenzieren, sind einige Einschränkungen zu berücksichtigen.

So ist die Hauptlimitierung der Mustererkennung ein unzureichendes Training, da es die Fähigkeit des Geräts beeinträchtigt zwischen endogenen und exogenen Komponenten zu differenzieren und den Einfluss vieler verschiedener exogener Faktoren zu erkennen. Derartige exogene Faktoren beinhalten das sich ähnelnde Ernährungs- und Raucherverhalten, Medikamenteneinnahme oder die Verhältnisse der Luft in bestimmten Einrichtungen wie beispielsweise einer Klinik (Leopold et al. 2015).

Unsere Daten lassen vermuten, dass COPD-typische VOC's wesentlich der Unterscheidung zwischen Patienten mit Bronchialkarzinom und gesunden Kontrollen zugrunde gelegen haben. Nur so ist zu erklären, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten mit COPD in dem geblindeten Ansatz als Träger eines Bronchialkarzinoms identifiziert wurden. Da die meisten Patienten mit Bronchialkarzinom auch eine COPD haben, ist das entsprechend leicht zu erklären. Möglicherweise haben hierbei VOC's, die aus einem unspezifischen Epithelzellschaden resultieren, die Differenzierung zwischen gesunden und kranken Personen ermöglicht. Auch wenn man die Daten so interpretieren könnte, dass die Bronchialkarzinom-assoziierten VOC's auch nach kompletter klinischer Remission nachweisbar blieben, könnte dies nicht erklären, wieso die Aeonose® bronchialkarzinomfreie COPD-Patienten als VOC-positiv für ein Bronchialkarzinom erkannte.

Weiterhin werden hinsichtlich des möglichen Screenings von Bronchialkarzinomen neben bildgebenden Techniken alternative Mittel der Diagnostik benötigt. Daher ist die eNose-Technologie in den vergangenen Jahren von großem und wachsendem Interesse für die wissenschaftliche Forschung gewesen und hat sich im Bereich der medizinischen Diagnostik rasch entwickelt. Dennoch konnten elektronische Nasen bisher nicht standardmäßig in die klinische Praxis integriert werden. Die Aeonose® zeigte initial großes Potenzial hinsichtlich der Identifizierung von verschiedenen Bronchialkarzinomen. Jedoch konnte die Aeonose® in unserer Studie die Patienten in

kompletter Remission nicht als VOC-negativ für Bronchialkarzinome erkennen, wahrscheinlich aus den gleichen, obengenannten Gründen.

Ähnlich verhielt es sich auch in der Kohorte der interstitiellen Lungenerkrankungen: initial vielversprechend konnte die Aeonose® krankheitsspezifische VOC's für IPF, COP oder CTD-ILD erfassen und könnte daher ergänzend die bisherige Effektivität und Genauigkeit der bisherigen Diagnostika verbessern. Doch in Querschnittsanalysen zwischen den verschiedenen Kohorten der interstitiellen Lungenerkrankungen und nach Abschluss des Trainings ließ die krankheitsspezifische Mustererkennung erneut deutlich nach. Nach den Ergebnissen dieser Studie lässt sich daher schließen, dass die Aeonose® zurzeit kein geeignetes Gerät ist, um die verschiedenen Krankheiten zuverlässig voneinander unterscheiden zu können.

Biomarker sind wichtig, um die Frühdiagnostik pulmonaler Erkrankungen weiter zu entwickeln und Prognose sowie Therapieansprechen vorhersagen zu können (Krauss et al. 2019a). Moleküle, welche im Zusammenhang mit Epithelzellschäden, Matrix-Remodelling und Immunregulation entstehen, sind vielversprechende Biomarker. Die Kombination mehrerer Biomarker in typischen Signaturen ist dabei der wahrscheinlich zielführendste Ansatz. Die zuverlässige Identifizierung geeigneter Biomarker ist die Voraussetzung einer personalisierteren Medizin im Bereich der Pulmonologie. Hier ist jedoch noch langfristige Forschung notwendig, bevor sie möglicherweise in die klinische Praxis Einzug nehmen können (Drakopanagiotakis et al. 2018). So konnte aktuell kein diagnostischer Benefit von FeNO (Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid)-Messungen nachgewiesen werden, ebensowenig wie bei der Bestimmung von PGE2 und 8-isoprostane in EBC's (Exhaled Breath Condensates) mittels ELISA (Krauss et al. 2019a).

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie ist das hier überprüfte Konzept eines Trainings einer elektrischen Nase im Fall-Kontroll-Design ungeeignet, um dem breiten Spektrum pneumologischer Erkrankungen und derer Komorbiditäten gerecht zu werden. Vielmehr muss - in Analogie zu modernen Techniken des *next generation sequencing* (NGS) und der Anwendung dieses Verfahrens an Einzel-Zell-Analysen - eine nicht überwachte Gruppierung („*unsupervised clustering*“) der Meßwerte erfolgen, um eine sichere Identifizierung krankheitsspezifischer VOC's erzielen zu können.

Trotz unserer teils ernüchternden Ergebnisse im Rahmen der Querschnittsanalysen ist davon auszugehen, dass VOC-Signaturen, wenn sie adäquat dem entsprechenden

vorliegenden pulmonalen Phänotyp zugeordnet werden können, für die schnelle und sichere Differenzierung unterschiedlicher Lungenerkrankungen eingesetzt werden und Screening-Programme vervollständigen können.

5. Zusammenfassung:

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine schwere chronisch progrediente Lungenerkrankung mit einer mittleren Überlebenszeit von 3 bis 5 Jahren ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose. Das Bronchialkarzinom gehört zu den häufigsten malignomassoziierten Todesursachen weltweit sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Beide Erkrankungen haben gemeinsam, dass eine frühestmögliche Diagnosestellung die Prognose deutlich positiv beeinflussen kann, jedoch häufig die Diagnosestellung erst spät erfolgt, da es bisher keine zuverlässigen Screening-Möglichkeiten gibt.

In dieser Arbeit kam die Technologie der elektronischen Nase zur Anwendung, ein sich in den letzten Jahrzehnten rasch entwickelndes Feld der nicht-invasiven Diagnostik. Ziel der Arbeit war es im Rahmen einer Studie mit dem Gerät Aeonose[®] 174 Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung und 120 Patienten mit einem Bronchialkarzinom sowie 33 Gesunden und 23 COPD-Patienten zu untersuchen und herauszuarbeiten, ob die Aeonose[®] in der Lage ist, die erkrankten Patienten mit hoher Spezifität und Sensitivität von gesunden Kontrollpersonen zu unterscheiden. Zudem wurde gefragt, ob die Aeonose[®] darüber hinaus die Erkrankungen in Querschnittsanalysen voneinander unterscheiden kann.

Der in dieser Studie entwickelte Algorithmus zur Differenzierung von Bronchialkarzinom-Patienten bzw. Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen von der Kontrollgruppe erbrachte Ergebnisse mit guter Sensitivität und Spezifität bei einem Fall-Kontroll-Ansatz. Jedoch scheiterte die Aeonose[®] größtenteils bei der sicheren Identifizierung der COPD-Kohorte und der Bronchialkarzinom-Kohorten in partieller oder kompletter Remission als Karzinom-frei im Blindversuch. Unsere Daten legen nahe, dass – basierend auf der Vorgehensweise immer nur zwei Konditionen in der Trainingsphase miteinander zu vergleichen – relevante VOC-Signale, die von Komorbiditäten wie der COPD herrührten, fälschlicherweise zur Unterscheidung von gesunden und kranken Personen geführt haben. Trotz dieser etwas unzufriedenstellenden Ergebnisse ist weiterhin davon auszugehen, dass VOC-Signaturen, wenn sie adäquat gebündelt und dem vorliegenden pulmonalen Phänotyp zugeordnet wären, für die rasche und frühe Erkennung von Bronchialkarzinomen und interstitiellen Lungenerkrankungen genutzt werden und Screeningprogramme für Bronchialkarzinome, die auf low dose CT basieren, vervollständigen könnten. Studien mit einem weitaus größeren Datensatz an Patienten, welche auf Analysen durch künstliche Intelligenzen oder Hauptkomponentenanalysen (principle compound analysis) basieren, könnten weitaus besser in der Lage sein diese Geräte zu trainieren und schlussendlich die sichere Differenzierung innerhalb der interstitiellen Lungenerkrankungen sowie von Malignomen und Nicht-Malignomen ermöglichen.

6. Summary:

The idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive lung disease with a poor mean survival rate of about 3 - 5 years after definite diagnosis. Lung cancer accounts for more deaths than any other cancer in both men and women. Both diseases, IPF and lung cancer, have in common that an early diagnosis can have massive positive impact on the prognosis. Nevertheless, the definite diagnoses in most cases are delayed to a late stage of the disease, as there are no uncomplicated valid screening programs yet.

This study investigates the electronic nose technology, which has been of great scientific interest over the last few years and is a rapidly emerging field of medical diagnostics. In this study, we used a device called Aeonose[®] by the dutch company *The eNose company*.

174 patients with ILD and 91 lung cancer patients were measured by Aeonose[®]. Aim of this study was to investigate whether the Aeonose[®] is able to distinguish the diseased patients from healthy controls with a high sensitivity and specificity and furthermore to study if the Aeonose[®] could distinguish the diseases in cross-sectional analyses.

The algorithm developed in this study to separate LC from controls using the Aeonose[®] resulted in good sensitivity and specificity in separating these two conditions in a case-control approach, but largely failed to safely identify cohorts of COPD and LC in partial or complete remission as being cancer-free in a blinded approach. The Aeonose[®] also showed potential in distinguishing ILD from HC in direct comparison. Our data suggest that - based on the herein applied approach of dichotomous comparison of conditions for training - relevant VOC signals originating from comorbidities such as COPD may have erroneously led to separation between LC or ILD and healthy control. Notwithstanding these somewhat disappointing results, we nevertheless believe that VOC signatures, once being adequately clustered and annotated to the underlying pulmonary phenotype, may be used for rapid and safe detection of lung cancer and ILDs and to accomplish lung cancer screening programs based on low dose CT. We suggest that artificial intelligence or principle compound analysis - based studies of a much broader data set of patients with interstitial lung diseases may be much better suitable to train these devices and ultimately to allow safe differentiation within ILDs as well as cancer and non cancer.

7. Literaturverzeichnis

Aberle, Denise R.; Adams, Amanda M.; Berg, Christine D.; Black, William C.; Clapp, Jonathan D.; Fagerstrom, Richard M. et al. (2011): Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. In: *The New England journal of medicine* 365 (5), S. 395–409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.

Aburto, Myriam; Herráez, Inmaculada; Iturbe, David; Jiménez-Romero, Ana (2018): Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Differential Diagnosis. In: *Medical sciences (Basel, Switzerland)* 6 (3). DOI: 10.3390/medsci6030073.

Acharya K, Vishak; B, Unnikrishnan; Shenoy, Archana; Holla, Ramesh (2017): Utility of Various Bronchoscopic Modalities in Lung Cancer Diagnosis. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 18 (7), S. 1931–1936. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.7.1931.

Allaix, Marco E.; Rebecchi, Fabrizio; Morino, Mario; Schlottmann, Francisco; Patti, Marco G. (2017): Gastroesophageal Reflux and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *World journal of surgery* 41 (7), S. 1691–1697. DOI: 10.1007/s00268-017-3956-0.

Allen, Richard J.; Porte, Joanne; Braybrooke, Rebecca; Flores, Carlos; Fingerlin, Tasha E.; Oldham, Justin M. et al. (2017): Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 5 (11), S. 869–880. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30387-9.

Amann, Anton; Smith, David (2013): Volatile Biomarkers. Non-Invasive Diagnosis in Physiology and Medicine. Oxford: Elsevier Science. Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10685345>.

Andrade, Joao A. de; Luckhardt, Tracy (2017): What Is in a Pattern? That Which We Call Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Any Other Pattern Would Behave Alike! In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 195 (1), S. 10–12. DOI: 10.1164/rccm.201606-1277ED.

Antoniou, Katerina M.; Tomassetti, Sara; Tsitoura, Eliza; Vancheri, Carlo (2015): Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 21 (6), S. 626–633. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000217.

Arai, T.; Nagashima, C.; Muramatsu, Y.; Murao, K.; Yamaguchi, I.; Ushio, N. et al. (2018): Can radiological technologists serve as primary screeners of low-dose computed tomography for the diagnosis of lung cancer?1. In: *Journal of X-ray science and technology*. DOI: 10.3233/XST-180409.

Armanios, Mary (2012): Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Mutation research* 730 (1-2), S. 52–58. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.013.

Bargagli, Elena; Bonti, Viola; Ferrari, Katia; Rosi, Elisabetta; Bindi, Alessandra; Bartolucci, Maurizio et al. (2017): Lung Cancer in Patients with Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Critical Aspects. In: *In vivo (Athens, Greece)* 31 (4), S. 773–777.

Barratt, Shaney L.; Creamer, Andrew; Hayton, Conal; Chaudhuri, Nazia (2018): Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. In: *Journal of clinical medicine* 7 (8). DOI: 10.3390/jcm7080201.

Beale, David J.; Jones, Oliver A. H.; Karpe, Avinash V.; Dayalan, Saravanan; Oh, Ding Yuan; Kouremenos, Konstantinos A. et al. (2016): A Review of Analytical Techniques and Their Application in Disease Diagnosis in Breathomics and Salivaomics Research. In: *International journal of molecular sciences* 18 (1). DOI: 10.3390/ijms18010024.

Beck, D. von der; Löh, B.; Drakopanagiotakis, F.; Markart, P.; Günther, A. (2014): Antifibrotische Therapien. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 139 (49), S. 2523–2525. DOI: 10.1055/s-0034-1387450.

Bedetti, Benedetta; Bertolaccini, Luca; Rocco, Raffaele; Schmidt, Joachim; Solli, Piergiorgio; Scarci, Marco (2017): Segmentectomy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of thoracic disease* 9 (6), S. 1615–1623. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.79.

Beer, L.; Prosch, H. (2016): Bronchialkarzinomscreening - Risikostratifizierung. Wer soll gescreent werden? In: *Der Radiologe* 56 (9), S. 798–802. DOI: 10.1007/s00117-016-0152-4.

Behera, Bhagaban; Joshi, Rathin; Anil Vishnu, G. K.; Bhalerao, Sanjay; Pandya, Hardik J. (2019): Electronic nose: a non-invasive technology for breath analysis of diabetes and lung cancer patients. In: *Journal of breath research* 13 (2), S. 24001. DOI: 10.1088/1752-7163/aafc77.

Behr, J.; Bonella, F.; Bonnet, R.; Gläser, S.; Grohé, C.; Günther, A. et al. (2015a): Positionspapier zur Bedeutung der forcierten Vitalkapazität für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF). In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 69 (8), S. 455–458. DOI: 10.1055/s-0034-1392602.

Behr, J.; Günther, A.; Ammenwerth, W.; Bittmann, I.; Bonnet, R.; Buhl, R. et al. (2013): S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 67 (2), S. 81–111. DOI: 10.1055/s-0032-1326009.

Behr, Jürgen (2013): The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Deutsches Arzteblatt international* 110 (51-52), S. 875–881. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0875.

Behr, Jürgen; Günther, Andreas; Bonella, Francesco; Geißler, Klaus; Koschel, Dirk; Kreuter, Michael et al. (2017): S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. DOI: 10.1055/s-0043-106160.

Behr, Jürgen; Günther, Andreas; Bonella, Francesco; Geißler, Klaus; Koschel, Dirk; Kreuter, Michael et al. (2018): S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 72 (2), S. 155–168. DOI: 10.1055/s-0043-123035.

Behr, Jürgen; Kreuter, Michael; Hoeper, Marius M.; Wirtz, Hubert; Klotsche, Jens; Koschel, Dirk et al. (2015b): Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. In: *The European respiratory journal* 46 (1), S. 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.

Biehl, Wiebke; Hattesoht, Akira; Jörres, Rudolf A.; Duell, Thomas; Althöhn, Ulrike; Koczulla, Andreas Rembert; Schmetzer, Helga (2019): VOC pattern recognition of lung cancer: a comparative evaluation of different dog- and eNose-based strategies using

different sampling materials. In: *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 58 (9), S. 1216–1224. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1634284.

Bijl, Else; Groeneweg, George; Wesselius, Daan; Stronks, Dirk; Huygen, Frank (2018): Diagnosing Complex Regional Pain Syndrome using an electronic nose, a pilot study. In: *Journal of breath research*. DOI: 10.1088/1752-7163/aaf9c1.

Birkelbach, Bastian; Lutz, Dennis; Ruppert, Clemens; Henneke, Ingrid; Lopez-Rodriguez, Elena; Günther, Andreas et al. (2015): Linking progression of fibrotic lung remodeling and ultrastructural alterations of alveolar epithelial type II cells in the amiodarone mouse model. In: *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 309 (1), L63-75. DOI: 10.1152/ajplung.00279.2014.

Boots, Agnes W.; Bos, Lieuwe D.; van der Schee, Marc P.; van Schooten, Frederik-Jan; Sterk, Peter J. (2015): Exhaled Molecular Fingerprinting in Diagnosis and Monitoring: Validating Volatile Promises. In: *Trends in molecular medicine* 21 (10), S. 633–644. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.08.001.

Bosi, Marcello; Milioli, Giulia; Fanfulla, Francesco; Tomassetti, Sara; Ryu, Jay H.; Parrino, Liborio et al. (2017): OSA and Prolonged Oxygen Desaturation During Sleep are Strong Predictors of Poor Outcome in IPF. In: *Lung*. DOI: 10.1007/s00408-017-0031-4.

Boucher, Richard C. (2011): Idiopathic pulmonary fibrosis--a sticky business. In: *The New England journal of medicine* 364 (16), S. 1560–1561. DOI: 10.1056/NEJMe1014191.

Boughorbel, Sabri; Jarray, Fethi; El-Anbari, Mohammed (2017): Optimal classifier for imbalanced data using Matthews Correlation Coefficient metric. In: *PloS one* 12 (6), e0177678. DOI: 10.1371/journal.pone.0177678.

Breast Cancer Diagnosis and Subtyping by analysing exhaled breath: A pilot study using a portable electronic nose (Aeonose®). Alexander Monro Breast Cancer Hospital, Bilthoven, Netherlands. Depts of medical oncology, surgery and radiology.

Bruins, M. (2014): Transferable Odor Differentiation Models for Infectious Disease Diagnostics. Overdraagbare geur-differentiatie modellen voor infectie ziekten diagnostiek. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam.

Bruins, Marcel; Gerritsen, Jan Willem; van de Sande, Wendy W.J.; van Belkum, Alex; Bos, Albert (2013a): Enabling a transferable calibration model for metal-oxide type electronic noses. In: *Sensors and Actuators B: Chemical* 188, S. 1187–1195. DOI: 10.1016/j.snb.2013.08.006.

Bruins, Marcel; Rahim, Zeaur; Bos, Albert; van de Sande, Wendy W. J.; Endtz, Hubert Ph; van Belkum, Alex (2013b): Diagnosis of active tuberculosis by e-nose analysis of exhaled air. In: *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)* 93 (2), S. 232–238. DOI: 10.1016/j.tube.2012.10.002.

Buendía-Roldán, Ivette; Ruiz, Víctor; Sierra, Patricia; Montes, Eduardo; Ramírez, Remedios; Vega, Anita et al. (2016): Increased Expression of CC16 in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *PloS one* 11 (12), e0168552. DOI: 10.1371/journal.pone.0168552.

Cano-Jiménez, Esteban; Hernández González, Fernanda; Pelоче, Guadalupe Bermudo (2018): Comorbidities and Complications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Medical sciences (Basel, Switzerland)* 6 (3). DOI: 10.3390/medsci6030071.

Carter, Brett W.; Godoy, Myrna C. B.; Wu, Carol C.; Erasmus, Jeremy J.; Truong, Mylene T. (2016): Current Controversies in Lung Cancer Staging. In: *Journal of thoracic imaging* 31 (4), S. 201–214. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000213.

Chan, Daniel K.; Leggett, Cadman L.; Wang, Kenneth K. (2016): Diagnosing gastrointestinal illnesses using fecal headspace volatile organic compounds. In: *World journal of gastroenterology* 22 (4), S. 1639–1649. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1639.

Chen, Xing; Wang, Fuyuan; Lin, Liquan; Dong, Hao; Huang, Feifei; Ghulam Muhammad, Kanhar et al. (2017): Association of Smoking with Metabolic Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath. In: *International journal of molecular sciences* 18 (11). DOI: 10.3390/ijms18112235.

Choi, Hoon Sik; Jeong, Bae Kwon; Jeong, Hojin; Lee, Yun Hee; Ha, In Bong; Song, Jin Ho; Kang, Ki Mun (2017): Application of the new 8th TNM staging system for non-small cell lung cancer. Treated with curative concurrent chemoradiotherapy. In: *Radiation oncology (London, England)* 12 (1), S. 122. DOI: 10.1186/s13014-017-0848-2.

Conti, Sara; Harari, Sergio; Caminati, Antonella; Zanobetti, Antonella; Schwartz, Joel D.; Bertazzi, Pietro A. et al. (2018): The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. In: *The European respiratory journal* 51 (1). DOI: 10.1183/13993003.00397-2017.

Coronel Teixeira, Rosarito; Rodríguez, Mabel; Jiménez de Romero, Nilda; Bruins, Marcel; Gómez, Roscio; Yntema, Jan Bart et al. (2017): The potential of a portable, point-of-care electronic nose to diagnose tuberculosis. In: *The Journal of infection* 75 (5), S. 441–447. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.08.003.

Cottin, Vincent; Koschel, Dirk; Günther, Andreas; Albera, Carlo; Azuma, Arata; Sköld, C. Magnus et al. (2018): Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. In: *ERJ open research* 4 (4). DOI: 10.1183/23120541.00084-2018.

Danoff, Sonye K. (2017): Toward understanding patient experience in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The European respiratory journal* 49 (1). DOI: 10.1183/13993003.02202-2016.

Dietel, M.; Suttorp, N.; Zeitz, M. (2012): *Harrisons Innere Medizin. Deutsche Ausgabe* 3 Bände inklusive Registerband und Online-Zugang. 18. Aufl.

Dragonieri, Silvano; Annema, Jouke T.; Schot, Robert; van der Schee, Marc P. C.; Spanevello, Antonio; Carratú, Pierluigi et al. (2009): An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 64 (2), S. 166–170. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.08.008.

Dragonieri, Silvano; Pennazza, Giorgio; Carratu, Pierluigi; Resta, Onofrio (2017): Electronic Nose Technology in Respiratory Diseases. In: *Lung* 195 (2), S. 157–165. DOI: 10.1007/s00408-017-9987-3.

Dragonieri, Silvano; Quaranta, Vitaliano N.; Carratu, Pierluigi; Ranieri, Teresa; Resta, Onofrio (2016): Exhaled breath profiling in patients with COPD and OSA overlap

- syndrome: a pilot study. In: *Journal of breath research* 10 (4), S. 41001. DOI: 10.1088/1752-7155/10/4/041001.
- Drakopanagiotakis, F.; Wujak, Lukasz; Wygrecka, Malgorzata; Markart, P. (2018): Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology* 68-69, S. 404–421. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.023.
- Du Bois, Roland M. (2012): An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 21 (124), S. 141–146. DOI: 10.1183/09059180.00000812.
- Dutkowska, Agata Ewa; Antczak, Adam (2016): Comorbidities in lung cancer. In: *Pneumonologia i alergologia polska* 84 (3), S. 186–192. DOI: 10.5603/PiAP.2016.0022.
- El Agha, Elie; Moiseenko, Alena; Kheirollahi, Vahid; Langhe, Stijn de; Crnkovic, Slaven; Kwapiszewska, Grazyna et al. (2017a): Two-Way Conversion between Lipogenic and Myogenic Fibroblastic Phenotypes Marks the Progression and Resolution of Lung Fibrosis. In: *Cell stem cell* 20 (2), 261-273.e3. DOI: 10.1016/j.stem.2016.10.004.
- El Agha, Elie; Seeger, Werner; Bellusci, Saverio (2017b): Therapeutic and pathological roles of fibroblast growth factors in pulmonary diseases. In: *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists* 246 (4), S. 235–244. DOI: 10.1002/dvdy.24468.
- Fintelmann, Florian J.; Bernheim, Adam; McCloud, Theresa C. (2017): Brief History of Lung Cancer Screening Including the National Lung Screening Trial. In: *Seminars in roentgenology* 52 (3), S. 125–128. DOI: 10.1053/j.ro.2017.06.006.
- Fisher, Mark; Nathan, Steven D.; Hill, Christian; Marshall, Jade; Dejonckheere, Fred; Thuresson, Per-Olof; Maher, Toby M. (2017): Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Journal of managed care & specialty pharmacy* 23 (3-b Suppl), S17-S24. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s17.
- Flamini, Valentina; Jiang, Wen G.; Cui, Yuxin (2017): Therapeutic Role of MiR-140-5p for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. In: *Anticancer research* 37 (8), S. 4319–4327.
- Fujimoto, Hajime; Kobayashi, Tetsu; Azuma, Arata (2015): Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Treatment and Prognosis. In: *Clinical medicine insights. Circulatory, respiratory and pulmonary medicine* 9 (Suppl 1), S. 179–185. DOI: 10.4137/CCRPM.S23321.
- Fulton, Blair G.; Ryerson, Christopher J. (2015): Managing comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *International journal of general medicine* 8, S. 309–318. DOI: 10.2147/IJGM.S74880.
- Gamen, Elisabetta; Seeger, Werner; Pullamsetti, Soni Savai (2016): The emerging role of epigenetics in pulmonary hypertension. In: *The European respiratory journal* 48 (3), S. 903–917. DOI: 10.1183/13993003.01714-2015.
- García-Sancho, Cecilia; Buendía-Roldán, Ivette; Fernández-Plata, Ma Rosario; Navarro, Carmen; Pérez-Padilla, Rogelio; Vargas, Mario H. et al. (2011): Familial

- pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Respiratory medicine* 105 (12), S. 1902–1907. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.08.022.
- Giménez, Alícia; Duch, Paula; Puig, Marta; Gabasa, Marta; Xaubet, Antoni; Alcaraz, Jordi (2017): Dysregulated Collagen Homeostasis by Matrix Stiffening and TGF- β 1 in Fibroblasts from Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients: Role of FAK/Akt. In: *International journal of molecular sciences* 18 (11). DOI: 10.3390/ijms18112431.
- Gouvinhas, Cláudia; Mello, Ramon Andrade de; Oliveira, Daniela; Castro-Lopes, José Manuel; Castelo-Branco, Pedro; Dos Santos, Ricardo Sales et al. (2018): Lung cancer: a brief review of epidemiology and screening. In: *Future oncology (London, England)* 14 (6), S. 567–575. DOI: 10.2217/fon-2017-0486.
- Gribbin, J.; Hubbard, R. B.; Le Jeune, I.; Smith, C. J. P.; West, J.; Tata, L. J. (2006): Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. In: *Thorax* 61 (11), S. 980–985. DOI: 10.1136/thx.2006.062836.
- Grimminger, Friedrich; Günther, Andreas; Vancheri, Carlo (2015): The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The European respiratory journal* 45 (5), S. 1426–1433. DOI: 10.1183/09031936.00149614.
- Guenther, A. (2011): The European IPF Network: towards better care for a dreadful disease. In: *The European respiratory journal* 37 (4), S. 747–748. DOI: 10.1183/09031936.00012111.
- Guenther, Andreas; Krauss, Ekaterina; Tello, Silke; Wagner, Jasmin; Paul, Bettina; Kuhn, Stefan et al. (2018): The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Respiratory research* 19 (1), S. 141. DOI: 10.1186/s12931-018-0845-5.
- Günther, Andreas; Korfei, Martina; Mahavadi, Poornima; Beck, Daniel von der; Ruppert, Clemens; Markart, Philipp (2012): Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 21 (124), S. 152–160. DOI: 10.1183/09059180.00001012.
- Halbfeld, Christoph; Baumbach, Jörg Ingo; Blank, Lars M.; Ebert, Birgitta E. (2018): Multi-capillary Column Ion Mobility Spectrometry of Volatile Metabolites for Phenotyping of Microorganisms. In: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 1671, S. 229–258. DOI: 10.1007/978-1-4939-7295-1_15.
- Han, Daiwei; Heuvelmans, Marjolein A.; Vliementhart, Rozemarijn; Rook, Mieneke; Dorrius, Monique D.; Oudkerk, Matthijs (2019): An Update on the European Lung Cancer Screening Trials and Comparison of Lung Cancer Screening Recommendations in Europe. In: *Journal of thoracic imaging* 34 (1), S. 65–71. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000367.
- He, Linhong; Li, Da; Zhang, Chufeng; Bai, Peng; Chen, Lijuan (2017): Discovery of (R)-5-(benzod1,3dioxol-5-yl)-7-((1-(vinylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)methyl)-7H-pyrrolo2,3-dpyrimidin-4-amine (B6) as a potent Bmx inhibitor for the treatment of NSCLC. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.07.009.

Heinzerling, Lucie; Toni, Enrico N. de; Schett, Georg; Hundorfean, Gheorghe; Zimmer, Lisa (2019): Checkpoint Inhibitors. In: *Deutsches Arzteblatt international* 116 (8), S. 119–126. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0119.

Huapaya, Julio A.; Wilfong, Erin M.; Harden, Christopher T.; Brower, Roy G.; Danoff, Sonye K. (2018): Risk factors for mortality and mortality rates in interstitial lung disease patients in the intensive care unit. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 27 (150). DOI: 10.1183/16000617.0061-2018.

Iyer, S. N.; Gurujeyalakshmi, G.; Giri, S. N. (1999): Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 291 (1), S. 367–373.

Johannson, Kerri A.; Vittinghoff, Eric; Morisset, Julie; Wolters, Paul J.; Noth, Elizabeth M.; Balmes, John R.; Collard, Harold R. (2018): Air Pollution Exposure Is Associated With Lower Lung Function, but Not Changes in Lung Function, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Chest* 154 (1), S. 119–125. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.015.

Kannengiesser, Caroline; Borie, Raphael; Ménard, Christelle; Réocreux, Marion; Nitschké, Patrick; Gazal, Steven et al. (2015): Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. In: *The European respiratory journal* 46 (2), S. 474–485. DOI: 10.1183/09031936.00040115.

Kasper, Dennis L.; Fauci, Anthony S.; Harrison, Tinsley Randolph (2016): *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage. Hg. v. S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, J. L. Loscalzo, Norbert Suttrop, Martin Möckel, et al. New York, NY, Berlin, Stuttgart: McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme.

Kaunisto, Jaana; Salomaa, Eija-Riitta; Hodgson, Ulla; Kaarteenaho, Riitta; Myllärniemi, Marjukka (2013): Idiopathic pulmonary fibrosis--a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. In: *BMC pulmonary medicine* 13, S. 53. DOI: 10.1186/1471-2466-13-53.

Khanna, Priyanka; Blais, Normand; Gaudreau, Pierre-Olivier; Corrales-Rodriguez, Luis (2017): Immunotherapy Comes of Age in Lung Cancer. In: *Clinical lung cancer* 18 (1), S. 13–22. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.06.006.

King, Talmadge E.; Bradford, Williamson Z.; Castro-Bernardini, Socorro; Fagan, Elizabeth A.; Glaspole, Ian; Glassberg, Marilyn K. et al. (2014): A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 370 (22), S. 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.

Kolb, Martin; Raghu, Ganesh; Wells, Athol U.; Behr, Jürgen; Richeldi, Luca; Schinzel, Birgit et al. (2018): Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 379 (18), S. 1722–1731. DOI: 10.1056/NEJMoa1811737.

Korfei, Martina; Beck, Daniel von der; Henneke, Ingrid; Markart, Philipp; Ruppert, Clemens; Mahavadi, Poornima et al. (2013): Comparative proteome analysis of lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), non-specific interstitial pneumonia (NSIP) and organ donors. In: *Journal of proteomics* 85, S. 109–128. DOI: 10.1016/j.jprot.2013.04.033.

Korfei, Martina; Stelmaszek, Daniel; MacKenzie, BreAnne; Skwarna, Sylwia; Chillappagari, Shashipavan; Bach, Anna C. et al. (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. In: *PLoS one* 13 (11), e0207915. DOI: 10.1371/journal.pone.0207915.

Kort, S.; Tiggeloven, M. M.; Brusse-Keizer, M.; Gerritsen, J. W.; Schouwink, J. H.; Citgez, E. et al. (2018): Multi-centre prospective study on diagnosing subtypes of lung cancer by exhaled-breath analysis. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 125, S. 223–229. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.09.022.

Kort, Sharina; Brusse-Keizer, Marjolein; Gerritsen, Jan-Willem; van der Palen, Job (2017): Data analysis of electronic nose technology in lung cancer. Generating prediction models by means of Aethena. In: *Journal of breath research* 11 (2), S. 26006. DOI: 10.1088/1752-7163/aa6b08.

Krauss, Ekaterina; Froehler, Maike; Degen, Maria; Mahavadi, Poornima; Dartsch, Ruth C.; Korfei, Martina et al. (2019a): Exhalative Breath Markers Do Not Offer for Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: Data from the European IPF Registry (eurIPFreg) and Biobank. In: *Journal of clinical medicine* 8 (5). DOI: 10.3390/jcm8050643.

Krauss, Ekaterina; Gehrken, Godja; Drakopanagiotakis, Fotios; Tello, Silke; Dartsch, Ruth C.; Maurer, Olga et al. (2019b): Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). In: *BMC pulmonary medicine* 19 (1), S. 130. DOI: 10.1186/s12890-019-0895-6.

Kreuter, Michael; Spagnolo, Paolo; Wuyts, Wim; Renzoni, Elisabetta; Koschel, Dirk; Bonella, Francesco et al. (2017a): Antacid Therapy and Disease Progression in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Who Received Pirfenidone. In: *Respiration; international review of thoracic diseases* 93 (6), S. 415–423. DOI: 10.1159/000468546.

Kreuter, Michael; Wälscher, Julia; Behr, Jürgen (2017b): Antifibrotic drugs as treatment of nonidiopathic pulmonary fibrosis interstitial pneumonias. The time is now (?). In: *Current opinion in pulmonary medicine*. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000408.

Kwon, Jae-Woo; Park, Hee-Won; Kim, Woo Jin; Kim, Man-Goo; Lee, Seung-Joon (2018): Exposure to volatile organic compounds and airway inflammation. In: *Environmental health : a global access science source* 17 (1), S. 65. DOI: 10.1186/s12940-018-0410-1.

Leopold, Jan Hendrik; Bos, Lieuwe D. J.; Colombo, Camilla; Sterk, Peter J.; Schultz, Marcus J.; Abu-Hanna, Ameen (2017): Non-invasive breath monitoring with eNose does not improve glucose diagnostics in critically ill patients in comparison to continuous glucose monitoring in blood. In: *Journal of breath research* 11 (2), S. 26002. DOI: 10.1088/1752-7163/aa6488.

Leopold, Jan Hendrik; Bos, Lieuwe D. J.; Sterk, Peter J.; Schultz, Marcus J.; Fens, Niki; Horvath, Ildiko et al. (2015): Comparison of classification methods in breath analysis by electronic nose. In: *Journal of breath research* 9 (4), S. 46002. DOI: 10.1088/1752-7155/9/4/046002.

Leopold, Jan Hendrik; Philipp, Alois; Bein, Thomas; Redel, Andreas; Gruber, Michael; Schultz, Marcus J. et al. (2019): Volatile organic compound profiles in outlet air from

extracorporeal life-support devices differ from breath profiles in critically ill patients. In: *ERJ open research* 5 (2). DOI: 10.1183/23120541.00134-2018.

Leunis, Noline; Boumans, Marie-Louise; Kremer, Bernd; Din, Sinh; Stobberingh, Ellen; Kessels, Alfons G. H.; Kross, Kenneth W. (2014): Application of an electronic nose in the diagnosis of head and neck cancer. In: *The Laryngoscope* 124 (6), S. 1377–1381. DOI: 10.1002/lary.24463.

Li, Guang; Fang, Jing; Wang, Ying; Wang, Hu; Sun, Cheng-Cao (2017): MiRNA-based therapeutic strategy in lung cancer. In: *Current pharmaceutical design*. DOI: 10.2174/1381612823666170725141954.

Loeh, Benjamin; Brylski, Lukas T.; Beck, Daniel von der; Seeger, Werner; Krauss, Ekaterina; Bonniaud, Philippe et al. (2019): Lung CT densitometry in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) for the prediction of natural course, severity and mortality. In: *Chest*. DOI: 10.1016/j.chest.2019.01.019.

Loeh, Benjamin; Drakopanagiotakis, Fotios; Bandelli, Gian Piero; Beck, Daniel von der; Tello, Silke; Cordani, Elisa et al. (2015): Intraindividual response to treatment with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 191 (1), S. 110–113. DOI: 10.1164/rccm.201406-1106LE.

Loeh, Benjamin; Korfei, Martina; Mahavadi, Poornima; Wasnick, Roxana; Beck, Daniel von der; Günther, Andreas (2016): Pathogenesis. In: Ulrich Costabel, Bruno Crestani und Athol U. Wells (Hg.): Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Bd. 341: European Respiratory Society, S. 35–49.

Lutz, Dennis; Gazdhar, Amiq; Lopez-Rodriguez, Elena; Ruppert, Clemens; Mahavadi, Poornima; Günther, Andreas et al. (2015): Alveolar derecruitment and collapse induration as crucial mechanisms in lung injury and fibrosis. In: *American journal of respiratory cell and molecular biology* 52 (2), S. 232–243. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0078OC.

Lynch, David A.; Sverzellati, Nicola; Travis, William D.; Brown, Kevin K.; Colby, Thomas V.; Galvin, Jeffrey R. et al. (2018): Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 6 (2), S. 138–153. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.

MacKenzie, BreAnne; Korfei, Martina; Henneke, Ingrid; Sibinska, Zaneta; Tian, Xia; Hezel, Stefanie et al. (2015): Increased FGF1-FGFRc expression in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Respiratory research* 16, S. 83. DOI: 10.1186/s12931-015-0242-2.

Mao, Yanjiao; Wu, Shixiu (2017): ALK and ROS1 concurrent with EGFR mutation in patients with lung adenocarcinoma. In: *OncoTargets and therapy* 10, S. 3399–3404. DOI: 10.2147/OTT.S133349.

Martinez, Fernando J.; Andrade, Joao A. de; Anstrom, Kevin J.; King, Talmadge E.; Raghu, Ganesh (2014): Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 370 (22), S. 2093–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1401739.

Mehta, Aditi; Cordero, Julio; Dobersch, Stephanie; Romero-Olmedo, Addi J.; Savai, Rajkumar; Bodner, Johannes et al. (2016): Non-invasive lung cancer diagnosis by

- detection of GATA6 and NKX2-1 isoforms in exhaled breath condensate. In: *EMBO molecular medicine* 8 (12), S. 1380–1389. DOI: 10.15252/emmm.201606382.
- Meng, Peng; Tan, Gan Liang; Low, Su Ying; Takano, Angela; Ng, Yuen Li; Anantham, Devanand (2016): Fibred confocal fluorescence microscopy in the diagnosis of interstitial lung diseases. In: *Journal of thoracic disease* 8 (12), S. 3505–3514. DOI: 10.21037/jtd.2016.12.60.
- Mermigkis, Charalampos; Bouloukaki, Izolde; Antoniou, Katerina; Papadogiannis, Georgios; Giannarakis, Ioannis; Varouchakis, Georgios et al. (2015): Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 19 (1), S. 385–391. DOI: 10.1007/s11325-014-1033-6.
- Miura, Yukiko; Saito, Takefumi; Tanaka, Toru; Takoi, Hiroyuki; Yatagai, Yohei; Inomata, Minoru et al. (2018): Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone. In: *Respiratory investigation* 56 (1), S. 72–79. DOI: 10.1016/j.resinv.2017.09.007.
- Molyneaux, Philip L.; Maher, Toby M. (2013): The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 22 (129), S. 376–381. DOI: 10.1183/09059180.00000713.
- Mümmeler, Carlo; Burgy, Olivier; Hermann, Sarah; Mutze, Kathrin; Günther, Andreas; Königshoff, Melanie (2018): Cell-specific expression of runt-related transcription factor 2 contributes to pulmonary fibrosis. In: *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 32 (2), S. 703–716. DOI: 10.1096/fj.201700482R.
- Nadrous, Hassan F.; Myers, Jeffrey L.; Decker, Paul A.; Ryu, Jay H. (2005): Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. In: *Mayo Clinic proceedings* 80 (1), S. 37–40. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)62955-8.
- Nakazato, Hitoshi; Oku, Hisashi; Yamane, Shoji; Tsuruta, Yuji; Suzuki, Ryuji (2002): A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. In: *European journal of pharmacology* 446 (1-3), S. 177–185.
- Nathan, Steven D.; Barbera, Joan A.; Gaine, Sean P.; Harari, Sergio; Martinez, Fernando J.; Olschewski, Horst et al. (2019): Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. In: *The European respiratory journal* 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.01914-2018.
- National Cancer Institute (2014): National Lung Screening Trial. Online verfügbar unter <https://www.cancer.gov/types/lung/research/nlst>, zuletzt aktualisiert am 08.09.2014, zuletzt geprüft am 29.07.2017.
- Newton, Chad A.; Molyneaux, Philip L.; Oldham, Justin M. (2018): Clinical Genetics in Interstitial Lung Disease. In: *Frontiers in medicine* 5, S. 116. DOI: 10.3389/fmed.2018.00116.
- Nieder, C.; Hintz, M.; Oehlke, O.; Bilger, A.; Grosu, A. L. (2017): The TNM 8 M1b and M1c classification for non-small cell lung cancer in a cohort of patients with brain metastases. In: *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation*

- of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. DOI: 10.1007/s12094-017-1651-0.
- Nishiyama, Osamu; Yamazaki, Ryo; Sano, Hiroyuki; Iwanaga, Takashi; Higashimoto, Yuji; Kume, Hiroaki; Tohda, Yuji (2018): Physical activity in daily life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Respiratory investigation* 56 (1), S. 57–63. DOI: 10.1016/j.resinv.2017.09.004.
- Noh, Ka-Won; Lee, Mi-Sook; Lee, Seung Eun; Song, Ji-Young; Shin, Hyun-Tae; Kim, Yu Jin et al. (2017): Molecular breakdown. A comprehensive view of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. In: *The Journal of pathology*. DOI: 10.1002/path.4950.
- Oku, Hisashi; Shimizu, Toshikatsu; Kawabata, Tomoji; Nagira, Morio; Hikita, Ichiro; Ueyama, Azumi et al. (2008): Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. In: *European journal of pharmacology* 590 (1-3), S. 400–408. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.06.046.
- Oldham, Justin M.; Collard, Harold R. (2017): Comorbid Conditions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Recognition and Management. In: *Frontiers in medicine* 4, S. 123. DOI: 10.3389/fmed.2017.00123.
- Oruqaj, Gani; Karnati, Srikanth; Vijayan, Vijith; Kotarkonda, Lakshmi Kanth; Boateng, Eistine; Zhang, Wenming et al. (2015): Compromised peroxisomes in idiopathic pulmonary fibrosis, a vicious cycle inducing a higher fibrotic response via TGF- β signaling. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112 (16), E2048-57. DOI: 10.1073/pnas.1415111112.
- Ota, Chiharu; Ng-Blichfeldt, John-Poul; Korfei, Martina; Alsafadi, Hani N.; Lehmann, Mareike; Skronska-Wasek, Wioletta et al. (2018): Dynamic expression of HOPX in alveolar epithelial cells reflects injury and repair during the progression of pulmonary fibrosis. In: *Scientific reports* 8 (1), S. 12983. DOI: 10.1038/s41598-018-31214-x.
- Oudkerk, Matthijs; Devaraj, Anand; Vliegenthart, Rozemarijn; Henzler, T.; Prosch, H.; Heussel, CP. et al. (2017): European position statement on lung cancer screening. In: *Lancet (London, England)* 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30861-6.
- Pauling, L.; Robinson, A. B.; Teranishi, R.; Cary, P. (1971): Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 68 (10), S. 2374–2376.
- Pezzuto, Federica; Fortarezza, Francesco; Lunardi, Francesca; Calabrese, Fiorella (2019): Are there any theranostic biomarkers in small cell lung carcinoma? In: *Journal of thoracic disease* 11 (Suppl 1), S102-S112. DOI: 10.21037/jtd.2018.12.14.
- Pisapia, Pasquale; Lozano, Maria D.; Vigliar, Elena; Bellevicine, Claudio; Pepe, Francesco; Malapelle, Umberto; Troncone, Giancarlo (2017): ALK and ROS1 testing on lung cancer cytologic samples. Perspectives. In: *Cancer*. DOI: 10.1002/cncy.21899.
- Puglisi, S.; Torrisi, S. E.; Giuliano, R.; Vindigni, V.; Vancheri, C. (2016): What We Know About the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine* 37 (3), S. 358–367. DOI: 10.1055/s-0036-1580693.

- Purokivi, Minna; Hodgson, Ulla; Myllärniemi, Marjukka; Salomaa, Eija-Riitta; Kaarteenaho, Riitta (2017): Are physicians in primary health care able to recognize pulmonary fibrosis? In: *European clinical respiratory journal* 4 (1), S. 1290339. DOI: 10.1080/20018525.2017.1290339.
- Qu, Ruoyi; Li, Xuelian; Quan, Xiaowei; Xia, Lingzi; Fang, Xue; Li, Hang; Zhou, Baosen (2019): Polymorphism in CYP24A1 Is Associated with Lung Cancer Risk: A Case-Control Study in Chinese Female Nonsmokers. In: *DNA and cell biology*. DOI: 10.1089/dna.2018.4510.
- Quarantino, Sonia; Forssmann, Ulf; Marschner, Jens-Peter (2017): New Approaches in Immunotherapy for the Treatment of Lung Cancer. In: *Current topics in microbiology and immunology* 405, S. 1–31. DOI: 10.1007/82_2014_428.
- Raghu, Ganesh; Anstrom, Kevin J.; King, Talmadge E.; Lasky, Joseph A.; Martinez, Fernando J. (2012): Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 366 (21), S. 1968–1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
- Raghu, Ganesh; Collard, Harold R.; Egan, Jim J.; Martinez, Fernando J.; Behr, Juergen; Brown, Kevin K. et al. (2011): An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 (6), S. 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- Raghu, Ganesh; Remy-Jardin, Martine; Myers, Jeffrey L.; Richeldi, Luca; Ryerson, Christopher J.; Lederer, David J. et al. (2018): Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 198 (5), e44-e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- Raghu, Ganesh; Weycker, Derek; Edelsberg, John; Bradford, Williamson Z.; Oster, Gerry (2006): Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 174 (7), S. 810–816. DOI: 10.1164/rccm.200602-163OC.
- Rampinelli, Cristiano; Marco, Paolo de; Oraggi, Daniela; Maisonneuve, Patrick; Casiraghi, Monica; Veronesi, Giulia et al. (2017): Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer. Secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 356, j347.
- Richeldi, Luca; Du Bois, Roland M.; Raghu, Ganesh; Azuma, Arata; Brown, Kevin K.; Costabel, Ulrich et al. (2014): Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 370 (22), S. 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
- Rivera, Gabriel Alberto; Wakelee, Heather (2016): Lung Cancer in Never Smokers. In: *Advances in experimental medicine and biology* 893, S. 43–57. DOI: 10.1007/978-3-319-24223-1_3.
- Robbie, Hasti; Daccord, Cécile; Chua, Felix; Devaraj, Anand (2017): Evaluating disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26 (145). DOI: 10.1183/16000617.0051-2017.

- Russell, Anne-Marie; Adamali, Huzaifa; Molyneaux, Philip L.; Lukey, Pauline T.; Marshall, Richard P.; Renzoni, Elisabetta A. et al. (2016): Daily Home Spirometry: An Effective Tool for Detecting Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 194 (8), S. 989–997. DOI: 10.1164/rccm.201511-2152OC.
- Salisbury, Margaret L.; Lynch, David A.; van Beek, Edwin J. R.; Kazerooni, Ella A.; Guo, Junfeng; Xia, Meng et al. (2017): Idiopathic Pulmonary Fibrosis. The Association between the Adaptive Multiple Features Method and Fibrosis Outcomes. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 195 (7), S. 921–929. DOI: 10.1164/rccm.201607-1385OC.
- Sannmann, I.; Burfeind, O.; Suthar, V.; Bos, A.; Bruins, M.; Heuwieser, W. (2013): Technical note: Evaluation of odor from vaginal discharge of cows in the first 10 days after calving by olfactory cognition and an electronic device. In: *Journal of dairy science* 96 (9), S. 5773–5779. DOI: 10.3168/jds.2013-6813.
- Santini, Giuseppe; Mores, Nadia; Penas, Andreu; Capuano, Rosamaria; Mondino, Chiara; Trové, Andrea et al. (2016): Electronic Nose and Exhaled Breath NMR-based Metabolomics Applications in Airways Disease. In: *Current topics in medicinal chemistry* 16 (14), S. 1610–1630.
- Sarin, Navin; Engel, Florian; Kalayda, Ganna V.; Mannewitz, Mareike; Cinatl, Jindrich; Rothweiler, Florian et al. (2017): Cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells is associated with an abrogation of cisplatin-induced G2/M cell cycle arrest. In: *PloS one* 12 (7), e0181081. DOI: 10.1371/journal.pone.0181081.
- Schallschmidt, Kristin; Becker, Roland; Jung, Christian; Bremser, Wolfram; Walles, Thorsten; Neudecker, Jens et al. (2016): Comparison of volatile organic compounds from lung cancer patients and healthy controls—challenges and limitations of an observational study. In: *Journal of breath research* 10 (4), S. 46007. DOI: 10.1088/1752-7155/10/4/046007.
- Schnabel, R. M.; Boumans, M. L. L.; Smolinska, A.; Stobberingh, E. E.; Kaufmann, R.; Roekaerts, P. M. H. J.; Bergmans, D. C. J. J. (2015): Electronic nose analysis of exhaled breath to diagnose ventilator-associated pneumonia. In: *Respiratory medicine* 109 (11), S. 1454–1459. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.014.
- Schuermans, Valérie N. E.; Li, Ziyu; Jongen, Audrey C. H. M.; Wu, Zhouqiao; Shi, Jinyao; Ji, Jiafu; Bouvy, Nicole D. (2018): Pilot Study: Detection of Gastric Cancer From Exhaled Air Analyzed With an Electronic Nose in Chinese Patients. In: *Surgical innovation* 25 (5), S. 429–434. DOI: 10.1177/1553350618781267.
- Schweigert, D.; Krasauskas, A.; Didziapetriene, J.; Kalibatiene, D.; Cicenias, S. (2016): Smoking, hormonal factors and molecular markers in female lung cancer. In: *Neoplasma* 63 (4), S. 504–509. DOI: 10.4149/neo_2016_402.
- Schwartz, David A. (2016): IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS IS A COMPLEX GENETIC DISORDER. In: *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 127, S. 34–45.
- Seeger, Werner; Adir, Yochai; Barberà, Joan Albert; Champion, Hunter; Coghlan, John Gerard; Cottin, Vincent et al. (2013): Pulmonary hypertension in chronic lung diseases.

In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Suppl), D109-16. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.036.

Seibold, Max A.; Wise, Anastasia L.; Speer, Marcy C.; Steele, Mark P.; Brown, Kevin K.; Loyd, James E. et al. (2011): A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 364 (16), S. 1503–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa1013660.

Selman, Moisés; Carrillo, Guillermo; Estrada, Andrea; Mejia, Mayra; Becerril, Carina; Cisneros, José et al. (2007): Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical behavior and gene expression pattern. In: *PloS one* 2 (5), e482. DOI: 10.1371/journal.pone.0000482.

Semren, Nora; Welk, Vanessa; Korfei, Martina; Keller, Ilona E.; Fernandez, Isis E.; Adler, Heiko et al. (2015): Regulation of 26S Proteasome Activity in Pulmonary Fibrosis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 192 (9), S. 1089–1101. DOI: 10.1164/rccm.201412-2270OC.

Sgalla, Giacomo; Biffi, Alice; Richeldi, Luca (2016): Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 21 (3), S. 427–437. DOI: 10.1111/resp.12683.

Sgalla, Giacomo; Iovene, Bruno; Calvello, Mariarosaria; Ori, Margherita; Varone, Francesco; Richeldi, Luca (2018): Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. In: *Respiratory research* 19 (1), S. 32. DOI: 10.1186/s12931-018-0730-2.

Sharif, Roozbeh (2017): Overview of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and evidence-based guidelines. In: *The American journal of managed care* 23 (11 Suppl), S176-S182.

Shioya, Makoto; Otsuka, Mitsuo; Yamada, Gen; Umeda, Yasuaki; Ikeda, Kimiyuki; Nishikiori, Hirotsuka et al. (2018): Poorer Prognosis of Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis Compared with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Advanced Stage. In: *Canadian respiratory journal* 2018, S. 6043053. DOI: 10.1155/2018/6043053.

Shlomi, Dekel; Abud, Manal; Liran, Ori; Bar, Jair; Gai-Mor, Naomi; Ilouze, Maya et al. (2017): Detection of Lung Cancer and EGFR Mutation by Electronic Nose System. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 12 (10), S. 1544–1551. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.06.073.

Sibinska, Zaneta; Tian, Xia; Korfei, Martina; Kojonazarov, Baktybek; Kolb, Janina Susanne; Klepetko, Walter et al. (2017): Amplified canonical transforming growth factor- β signalling via heat shock protein 90 in pulmonary fibrosis. In: *The European respiratory journal* 49 (2). DOI: 10.1183/13993003.01941-2015.

Steven, Antonius; Fisher, Scott A.; Robinson, Bruce W. (2016): Immunotherapy for lung cancer. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 21 (5), S. 821–833. DOI: 10.1111/resp.12789.

Stratmann, J. A.; Tischler, V.; Demes, M., Serve, H. (2019): Molekulare Diagnostik und Differenzialtherapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Treibermutation. In: *hessisches Ärzteblatt* 2019 (10/2019). Online verfügbar unter https://www.laekh.de/images/Hessisches_Aerzteblatt/2019/10_2019/CME_10_2019_Lungenkarzinom.pdf.

- Suresh, Karthik; Naidoo, Jarushka; Lin, Cheng Ting; Danoff, Sonye (2018): Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. In: *Chest* 154 (6), S. 1416–1423. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1048.
- Tan, Li-Ming; Qiu, Cheng-Feng; Zhu, Tao; Jin, Yuan-Xiang; Li, Xi; Yin, Ji-Ye et al. (2017): Genetic Polymorphisms and Platinum-based Chemotherapy Treatment Outcomes in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. A Genetic Epidemiology Study Based Meta-analysis. In: *Scientific reports* 7 (1), S. 5593. DOI: 10.1038/s41598-017-05642-0.
- Tang, Yi-Wei; Johnson, Joyce E.; Browning, Philip J.; Cruz-Gervis, Roberto A.; Davis, Angela; Graham, Barney S. et al. (2003): Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Journal of clinical microbiology* 41 (6), S. 2633–2640.
- Taylor, W. F.; Fontana, R. S.; Uhlenhopp, M. A.; Davis, C. S. (1981): Some results of screening for early lung cancer. In: *Cancer* 47 (5 Suppl), S. 1114–1120.
- Tirzīte, Madara; Bukovskis, Māris; Strazda, Gunta; Jurka, Normunds; Taivans, Immanuels (2018): Detection of lung cancer with electronic nose and logistic regression analysis. In: *Journal of breath research* 13 (1), S. 16006. DOI: 10.1088/1752-7163/aae1b8.
- Tirzīte, Madara; Bukovskis, Māris; Strazda, Gunta; Jurka, Normunds; Taivans, Immanuels (2017): Detection of lung cancer in exhaled breath with an electronic nose using support vector machine analysis. In: *Journal of breath research* 11 (3), S. 36009. DOI: 10.1088/1752-7163/aa7799.
- Torre, Lindsey A.; Siegel, Rebecca L.; Jemal, Ahmedin (2016): Lung Cancer Statistics. In: *Advances in experimental medicine and biology* 893, S. 1–19. DOI: 10.1007/978-3-319-24223-1_1.
- Tufman, Amanda; Kahnert, Kathrin; Kauffmann-Guerrero, Diego; Manapov, Farkhad; Milger, Katrin; Müller-Lisse, Ullrich et al. (2017): Klinische Relevanz der M1b- und M1c-Deskriptoren der neuen TNM-8-Klassifikation des Lungenkarzinoms. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 193 (5), S. 392–401. DOI: 10.1007/s00066-017-1118-9.
- van de Goor, Rens; van Hooren, Michel; Dingemans, Anne-Marie; Kremer, Bernd; Kross, Kenneth (2018): Training and Validating a Portable Electronic Nose for Lung Cancer Screening. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 13 (5), S. 676–681. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.01.024.
- van de Kant, Kim D. G.; van der Sande, Linda J. T. M.; Jöbbsis, Quirijn; van Schayck, Onno C. P.; Dompeling, Edward (2012): Clinical use of exhaled volatile organic compounds in pulmonary diseases: a systematic review. In: *Respiratory research* 13, S. 117. DOI: 10.1186/1465-9921-13-117.
- van Geffen, Wouter H.; Bruins, Marcel; Kerstjens, Huib A. M. (2016): Diagnosing viral and bacterial respiratory infections in acute COPD exacerbations by an electronic nose: a pilot study. In: *Journal of breath research* 10 (3), S. 36001. DOI: 10.1088/1752-7155/10/3/036001.

van Hooren, Michel R. A.; Leunis, Nicoline; Brandsma, Dirk S.; Dingemans, Anne-Marie C.; Kremer, Bernd; Kross, Kenneth W. (2016): Differentiating head and neck carcinoma from lung carcinoma with an electronic nose: a proof of concept study. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 273 (11), S. 3897–3903. DOI: 10.1007/s00405-016-4038-x.

Vancheri, Carlo; Cottin, Vincent; Kreuter, Michael; Hilberg, Ole (2015): IPF, comorbidities and management implications. In: *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG* 32 Suppl 1, S. 17–23.

Varone, Francesco; Sgalla, Giacomo; Iovene, Bruno; Bruni, Teresa; Richeldi, Luca (2018): Nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Expert opinion on pharmacotherapy* 19 (2), S. 167–175. DOI: 10.1080/14656566.2018.1425681.

Vries, Rianne de; Dagelet, Yennece W. F.; Spoor, Pien; Snoey, Erik; Jak, Patrick M. C.; Brinkman, Paul et al. (2018): Clinical and inflammatory phenotyping by breathomics in chronic airway diseases irrespective of the diagnostic label. In: *The European respiratory journal* 51 (1). DOI: 10.1183/13993003.01817-2017.

Waltman, Claire G.; Marcelissen, Tom A. T.; van Roermund, Joep G. H. (2018): Exhaled-breath Testing for Prostate Cancer Based on Volatile Organic Compound Profiling Using an Electronic Nose Device (Aeonose™): A Preliminary Report. In: *European urology focus*. DOI: 10.1016/j.euf.2018.11.006.

Wang, Xin; Zhang, Yi; Zhi, Xiuyi (2017): Correlation between microRNA expression, clinicopathological characteristics, and prognosis in patients with Non-small cell Lung Cancer. A retrospective study. In: *Thoracic cancer*. DOI: 10.1111/1759-7714.12480.

White, Eric S.; Borok, Zea; Brown, Kevin K.; Eickelberg, Oliver; Guenther, Andreas; Jenkins, R. Gisli et al. (2016): An American Thoracic Society Official Research Statement: Future Directions in Lung Fibrosis Research. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 193 (7), S. 792–800. DOI: 10.1164/rccm.201602-0254ST.

WHO (2017): World Health Organisation Cancer. Fact sheet. Online verfügbar unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>, zuletzt geprüft am 28.07.2017.

Wilson, Alphus D. (2015): Advances in electronic-nose technologies for the detection of volatile biomarker metabolites in the human breath. In: *Metabolites* 5 (1), S. 140–163. DOI: 10.3390/metabo5010140.

Witt, Sabine; Krauss, Ekaterina; Barbero, María Asunción Nieto; Müller, Veronika; Bonniaud, Philippe; Vancheri, Carlo et al. (2019): Psychometric properties and minimal important differences of SF-36 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Respiratory research* 20 (1), S. 47. DOI: 10.1186/s12931-019-1010-5.

Wuyts, Wim; Crestani, Bruno (2016): Gastro-oesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: in search of evidence. In: *The European respiratory journal* 48 (3), S. 623–625. DOI: 10.1183/13993003.01444-2016.

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. In: *Zhonghua yi xue za zhi* 97 (32), S. 2528–2532. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.32.012.

Zhang, Lei; Wang, Yi; Pandupuspitasari, Nuruliarizki Shinta; Wu, Guorao; Xiang, Xudong; Gong, Quan et al. (2017a): Endoplasmic reticulum stress, a new wrestler, in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *American journal of translational research* 9 (2), S. 722–735.

Zhang, Xiaoqiang; He, Xianju; Liu, Yunbing; Zhang, Huiqing; Chen, He; Guo, Shanxian; Liang, Yonggang (2017b): MiR-101-3p inhibits the growth and metastasis of non-small cell lung cancer through blocking PI3K/AKT signal pathway by targeting MALAT-1. In: *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 93, S. 1065–1073. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.005.

Zhang, Yan; Feng, Xiuli; Li, Tao; Yi, Erpan; Li, Yu (2017c): Metformin synergistic pemetrexed suppresses non-small-cell lung cancer cell proliferation and invasion in vitro. In: *Cancer medicine*. DOI: 10.1002/cam4.1133.

Zhao, Zhi-Liang; Xia, Lu; Zhao, Cong; Yao, Jun (2019): ATM rs189037 (G A) polymorphism increased the risk of cancer: an updated meta-analysis. In: *BMC medical genetics* 20 (1), S. 28. DOI: 10.1186/s12881-019-0760-8.

Zheng, Wen; Zhou, Ya; Lu, Jia; Xu, Hualin; Lei, Liangyu; Chen, Chao et al. (2017): The prognostic value of miR-126 expression in non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. In: *Cancer cell international* 17, S. 71. DOI: 10.1186/s12935-017-0440-8.

Zhou, Guojun; Zhang, Fangxia; Liu, Yufang; Sun, Bin (2017): Pathway-based detection of idiopathic pulmonary fibrosis at an early stage. In: *Molecular medicine reports* 15 (4), S. 2023–2028. DOI: 10.3892/mmr.2017.6274.

8. Anhang

8.1. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Aeonose® der The eNose Company, Zutphen, die Niederlande.	29
Abbildung 2: Messungsprinzip der Aeonose®.	30
Abbildung 3: Direkter Vergleich von Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (n=51, rote Quadrate) und gesunden Kontrollpersonen (n=33, grüne Punkte).	40
Abbildung 4: ROC-Kurve für die Analyse der IPF-Patienten im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.	41
Abbildung 5: Direkter Vergleich der CTD-ILD-Patienten (n=25, rote Quadrate) mit gesunden Kontrollpersonen (n=33, grüne Punkte) durch die Aeonose®.	42
Abbildung 6: ROC-Kurve für die Analyse der CTD-ILD-Patienten im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.	43
Abbildung 7: Direkter Vergleich der COP-Patienten (n=28, rote Quadrate) mit gesunden Kontrollpersonen (n=33, grüne Punkte) durch die Aeonose®.	44
Abbildung 8: ROC-Kurve für die Analyse der COP-Patienten im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.	45
Abbildung 9: Direkter Vergleich der IPF-Patienten (n=51, rote Quadrate) mit COP-Patienten (n=28, grüne Punkte) durch die Aeonose®.	46
Abbildung 10: ROC-Kurve für die Analyse der IPF-Patienten im direkten Vergleich mit COP-Patienten.	47

Abbildung 11: Direkter Vergleich der IPF-Patienten (n=51, rote Quadrate) mit CTD-ILD-Patienten (n=25, grüne Punkte) durch die Aeonose®.	47
Abbildung 12: ROC-Kurve für die Analyse der IPF-Patienten im direkten Vergleich mit CTD-ILD-Patienten.	48
Abbildung 13: Direkter Vergleich der COP-Patienten (n=28, rote Quadrate) mit CTD-ILD-Patienten (n=25, grüne Punkte) durch die Aeonose®.	49
Abbildung 14: ROC-Kurve für die Analyse der COP-Patienten im direkten Vergleich mit CTD-ILD-Patienten.	50
Abbildung 15: Direkter Vergleich der COP-Patienten (n=28, rote Quadrate) mit COPD-Patienten (n=21, grüne Punkte) durch die Aeonose®.	50
Abbildung 16: ROC-Kurve für die Analyse der COP-Patienten im direkten Vergleich mit COPD-Patienten.	51
Abbildung 17: Direkter Vergleich der CTD-ILD-Patienten (n=25, rote Quadrate) mit COPD-Patienten (n=21, grüne Punkte) durch die Aeonose®.	52
Abbildung 18: ROC-Kurve für die Analyse der CTD-ILD-Patienten im direkten Vergleich mit COPD-Patienten.	53
Abbildung 19: Direkter Vergleich der an einem Bronchialkarzinom erkrankten Patienten (n=91, rote Quadrate) mit gesunden Kontrollpersonen (n= 33, grüne Punkte) durch die Aeonose®.	54
Abbildung 20: ROC-Kurve für die Analyse aller Bronchialkarzinom-Patienten im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.	55

Abbildung 21: Direkter Vergleich der an einem Bronchialkarzinom erkrankten Patienten ohne Chemotherapie innerhalb der letzten drei Monate (n=51, rote Quadrate) mit gesunden Kontrollpersonen (n=33, grüne Punkte) durch die Aeonose®. 55

Abbildung 22: ROC-Kurve für die Analyse der Bronchialkarzinom-Patienten ohne Chemotherapie innerhalb der letzten drei Monate im direkten Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen. 56

Abbildung 23: Direkter Vergleich der an einem Bronchialkarzinom erkrankten Patienten ohne Chemotherapie (innerhalb der letzten drei Monate) sowie ohne stattgehabten Nikotinkonsum (innerhalb der letzten zwei Stunden) vor der Messung (n=45, rote Quadrate) mit nichtrauchenden Kontrollpersonen (n=25, grüne Punkte) durch die Aeonose®. 57

Abbildung 24: ROC-Kurve für die Analyse der Bronchialkarzinom-Patienten ohne Chemotherapie innerhalb der letzten drei Monate sowie ohne stattgehabten Nikotinkonsum innerhalb der letzten zwei Stunden vor der Messung im direkten Vergleich mit gesunden nichtrauchenden Kontrollpersonen. 58

Abbildung 25: Bronchialkarzinom-Gruppe in kompletter Remission als blinde Datenanalyse. Die Aeonose® erkennt die meisten Patienten mit einem Bronchialkarzinom in kompletter Remission (n=29, rote Quadrate) als VOC-positiv für ein aktives Bronchialkarzinom. 59

Abbildung 26: Bronchialkarzinom-Gruppe in partieller Remission als blinde Datenanalyse. Die Aeonose® erkennt Patienten mit einem Bronchialkarzinom in partieller Remission (n=16, rote Quadrate) als VOC-positiv für ein aktives Bronchialkarzinom. 60

Abbildung 27: COPD-Gruppe (n=23) als blinde Datenanalyse. Die Aeonose® erkennt viele COPD-Patienten als VOC-positiv für ein aktives Bronchialkarzinom. 61

8.2. Verzeichnis der Grafiken

Grafik 1: Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen.	1
Grafik 2: Prävalenz respiratorischer Komorbiditäten bei Bronchialkarzinomen.	18

8.3. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Demographie der ILD Kohorte.	35
Tabelle 2: Verteilung innerhalb der ILD-Kohorte, inkl. COPD- und Kontrollgruppe.	36
Tabelle 3: Ergebnisse der Lungenfunktionsanalyse und der Daten zum Gasaustausch der CTD-ILD, COP, IPF und COPD Kohorten.	37
Tabelle 4: Demographie der Bronchialkarzinom Kohorte.	38
Tabelle 5: Verteilung innerhalb der Bronchialkarzinom-Kohorte inkl. COPD- und Kontrollgruppe.	39
Tabelle 6: Zeiträume von der Messung mittels Aeonose [®] bis zur Detektion des Rezidivs bei fünf Patienten der Gruppe „BC in kompletter Remission“.	39
Tabelle 7: Diagnostische Leistungen der Aeonose [®] bei der ILD-Kohorte.	53

8.4. Verzeichnis der Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADC	Adenokarzinom
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AMFM	adaptive multiple features method
AROIP	area right of the inflexion point
ATM	Ataxia teleangiectatica
AUC	Fläche unter der Kurve
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CC16	Clubzell-Protein 16
CI	Konfidenzintervall
CMV	Zytomegalievirus
COP	Kryptogen organisierende Pneumonie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPFE	combined pulmonary fibrosis and emphysema
CT	Computertomografie
CTD-ILD	Connective tissue disease-associated interstitial lung disease
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4
DIP	Desquamative interstitielle Pneumonie
DL _{CO}	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid
EBC	exhaled breath condensate
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGFR	epidermal growth factor
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EP	Eosinophile Pneumonie
FCFM	fibred confocal fluorescence microscopy
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid

FEV1	expiratorische Einsekundenkapazität
FGF	fibroblast growth factor
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GGR	ground glass reticular
HH-7	Humanes Herpesvirus-7
HH-8	Humanes Herpesvirus-8
HP	Hypersensivitätspneumonitis
HRCT	high-resolution computed tomography
Hsp90	Hitzeschockprotein-90
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose
LAS	Lung Allocation Score
LCC	großzelliges Karzinom ohne neuroendokrine Differenzierung
LCNEC	großzellige neuroendokrinen Karzinome
LDCT	low-dose computed tomography
MCC	Matthews'scher Korrelationskoeffizient
miRNA	microRNA, micro Ribonukleinsäure
NET/NEC	neuroendokrine Tumore/Karzinome der Lunge
NLST	National Lung Screening Trial
NO ₂	Stickstoffdioxid
NSCLC	non small cellular lung cancer
NSIP	Nicht spezifische interstitielle Pneumonie
PAH	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PD-1	programmed cell death protein 1
PDGF	platelet-derived growth factor
PD-L1	programmed death ligand 1
PGE2	Prostaglandin E2
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck

py	pack years
Rb	Retinoblastom-Protein
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung
REM	Rapid eye movement
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SCC	Plattenepithelkarzinom
SCLC	small cellular lung cancer
SD	Standardabweichung / Mittelwert
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
SP-A	Surfactant-Protein A
SP-D	Surfactant-Protein D
TGF- β	Transforming growth factor- β
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TNM	Tumorformel: Tumor, Nodus, Metastase
TP53	Tumorsuppressorgen
UIP	usual interstitial pneumonia
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAP	Ventilatorassoziierte Pneumonie
VC	Vitalkapazität
VEGF	vascular endothelial growth factor
VOC's	volatile organic compounds
WHO	Weltgesundheitsorganisation

8.5. Patienteninformation und Einwilligungserklärung zum Forschungsvorhaben „Europäisches IPF Register“



eurIPFreg
Patientenaufklärung und Einwilligung

Seite 1 von 10

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 Probanden 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 (eurIPFreg)**

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.

9. Zustimmung der Ethik-Kommission

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,

Lieber Herr Kollege 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 Gewebeprobe, 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 Koordinators 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. Blüters-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. Schwemmler, stv. Vorsitzender (Chirurgie); Prof. Riße (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.: (0541)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,

Lieber 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



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 / 47690
ethik.kommission@pharma.mz.uni-giessen.de

Gießen, 20. März 2013
Dr. Krü

AZ.: 111/08

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

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

10. Publikationsverzeichnis

1. Krauss, E.; Haberer, J.; Maurer, O.; Barreto, G.; Drakopanagiotakis, F.; Degen, M.; Seeger, W.; Guenther, A. Exploring the Ability of Electronic Nose Technology to Recognize Interstitial Lung Diseases (ILD) by Non-Invasive Breath Screening of Exhaled Volatile Compounds (VOC): A Pilot Study from the European IPF Registry (eurIPFreg) and Biobank. *J. Clin. Med.* 2019, 8, doi:10.3390/jcm8101698.
2. Dichotomous calibration of the electronic nose Aeonose® results in good separation between active Lung Cancer (LC) and healthy controls, but poor performance in LC complete remission and COPD: results of a pilot study.

Ein Teil der Dissertation wurde als Vortrag bei dem folgenden Kongress präsentiert:

- **European Respiratory Congress ERS 2018, Paris, Frankreich**

Die Dissertation wurde als Abstract/Poster bei den folgenden Kongressen präsentiert:

- **Jahrestagung Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL 2018, Bad Nauheim, Deutschland**
 - Diagnosing diffuse parenchymal lung disease (DPLD) by non-invasive breath screening of exhaled volatile compounds using an electronic nose: a pilot study.
 - The use of electronic nose technology for the detection of lung cancer: analysis of exhaled volatile compounds by Aeonose®.
- **Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pulmonologie DGP 2018, Dresden, Deutschland**
 - Diagnosing diffuse parenchymal lung disease (DPLD) by non-invasive breath screening of exhaled volatile compounds using an electronic nose: a pilot study.
 - The use of electronic nose technology for the detection of lung cancer: analysis of exhaled volatile compounds by Aeonose®.
- **American Thoracic Society Congress ATS 2019, Dallas, USA**
 - Diagnosing Interstitial Lung Diseases Using Exhalative Breath Markers. Data From The European IPF Registry And Biobank.
 - The use of electronic nose technology for the detection of Lung Cancer (LC): analysis of exhaled volatile compounds by Aeonose®

11. Erklärung zur Dissertation

„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

12. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Günther, Frau Dr. Krauss und Frau Katharina Müller für die Hilfe, Mitarbeit und fachliche Unterstützung dieser Arbeit. Ich danke meinen Eltern, Schwiegereltern und meiner Schwester für die seelisch-moralische Unterstützung sowie ganz besonders meinem Ehemann für die besondere Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit. Ich danke meinem Sohn Theo, dass er mir in seinem zarten Säuglingsalter genug Zeit ließ, diese Arbeit abzuschließen.