

**Bronchoskopische Alveoloskopie mittels konfokaler Laserendomikroskopie  
(probe-based Confocal Laser Endomicroscopy, pCLE) zur  
Diagnose von Lungenparenchymerkrankungen**

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

vorgelegt von Silbernagel, Edith  
aus Krefeld

Gießen 2019

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II,  
unter der Leitung von Prof. Dr. Werner Seeger,  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Gutachter: Prof. Dr. med. Frank Reichenberger

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Günther

Tag der Disputation: 16.09.2020

## **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

## Inhaltsverzeichnis

<b><u>1</u></b>	<b><u>DIFFUSE PARENCHYMALE LUNGENERKRANKUNGEN</u></b>	
	<b><u>(DIFFUSE PARENCHYMAL LUNG DISEASE = DPLD)</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b><u>2</u></b>	<b><u>DIFFUSE PARENCHYMALE LUNGENERKRANKUNGEN MIT</u></b>	
	<b><u>BEKANNTER URSACHE</u></b>	<b><u>3</u></b>
2.1	RHEUMATISCHE AUTOIMMUNERKRANKUNGEN (KOLLAGENOSEN)	3
2.2	INFEKTIONEN	7
2.2.1	PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIE (PJP)	7
2.2.2	CMV(CYTOMEGALIEVIRUS) - INFEKTION	8
2.3	MALIGNITÄT	8
2.3.1	LYMPHANGIOSIS CARCINOMATOSA	8
2.4	BERUFS- UND UMWELTEXPOSITIONEN	9
2.5	HP – HYPERSENSITIVITÄTSPNEUMONIE	9
2.6	MEDIKAMENTENINDUZIERTE ILD	11
<b><u>3</u></b>	<b><u>DIFFUSE PARENCHYMALE LUNGENERKRANKUNGEN MIT</u></b>	
	<b><u>UNBEKANNTER URSACHE</u></b>	<b><u>12</u></b>
3.1	GRANULOMATÖSE DPLD	12
3.1.1	SARKOIDOSE	12
3.2	IDIOPATHISCHE INTERSTITIELLE PNEUMONIEN	14
3.2.1	IPF - IDIOPATHISCHE PULMONALE FIBROSE	14
3.2.2	NSIP NICHT SPEZIFISCHE INTERSTITIELLE PNEUMONIE	16
3.3	RAUCHER-ASSOZIIERTE INTERSTITIELLE PNEUMONIEN:	18
3.3.1	RB-ILD RESPIRATORISCHE BRONCHIOLITIS MIT INTERSTITIELLER LUNGENERKRANKUNG	18
3.3.2	DIP DESQUAMATIVE INTERSTITIELLE PNEUMONIE	19
3.4	AKUTE / SUBAKTUE INTERSTITIELLE PNEUMONIEN:	19
3.4.1	COP CHRONISCH ORGANISIERENDE PNEUMONIE	19
3.4.2	AIP AKUTE INTERSTITIELLE PNEUMONIE	21
3.5	SELTENE IDIOPATHISCHE INTERSTITIELLE PNEUMONIEN:	21
3.5.1	LIP LYMPHOZYTÄRE INTERSTITIELLE PNEUMONIE	21
3.5.2	PPFE PLEUROPARENCHYMALE FIBROELASTOSIS	22
3.6	ANDERE FORMEN DIFFUSER PARENCHYMALER LUNGENERKRANKUNGEN	23

3.6.1	LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSE (LAM) .....	23
3.6.2	EOSINOPHILE PNEUMONIEN .....	25
3.6.3	PULMONALE ALVEOLARPROTEINOSE .....	27
3.6.4	PULMONALE LANGERHANSZELL HISTIOZYTOTOSE (PLCH) .....	28
3.6.5	ACIF (AIRWAY CENTERED INTERSTITIAL FIBROSIS) .....	30
3.6.6	AFOP (AKUTE FIBRINÖSE UND ORGANISIERENDE PNEUMONIE) .....	30
<b>3.7</b>	<b>NICHT KLASSIFIZIERBARE IDIOPATHISCHE INTERSTITIELLE</b>	
	<b>PNEUMONIEN .....</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b><u>KLINISCHE DIAGNOSTIK .....</u></b>	<b><u>32</u></b>
<b>4.1</b>	<b>ANAMNESE .....</b>	<b>32</b>
<b>4.2</b>	<b>KLINISCHES BESCHWERDEBILD .....</b>	<b>32</b>
<b>4.3</b>	<b>FUNKTIONELLE DIAGNOSTIK .....</b>	<b>33</b>
4.3.1	LUNGENFUNKTION .....	33
4.3.2	BLUTGASANALYSE .....	33
4.3.3	6-MINUTEN-GEHTEST .....	33
4.3.4	SPIROERGOMETRIE .....	34
4.3.5	BEWERTUNGSSYSTEME .....	35
4.3.6	LABORANALYSE .....	36
4.3.7	RADIOLOGISCHE DIAGNOSTIK .....	39
4.3.8	BRONCHOSKOPIE .....	41
4.3.9	BRONCHOALVEOLÄRE LAVAGE (BAL) .....	41
4.3.10	TRANSBRONCHIALE BIOPSIEN .....	42
4.3.11	VATS (VIDEOASSISTIERTER THORAKOSKOPISCHE CHIRURGIE) .....	44
4.3.12	PATHOLOGIE .....	44
4.3.13	MULTIDISZIPLINÄRES ILD-BOARD .....	47
<b>5</b>	<b><u>THERAPIE .....</u></b>	<b><u>48</u></b>
<b>5.1</b>	<b>MEDIKAMENTÖSE THERAPIE .....</b>	<b>48</b>
<b>5.2</b>	<b>NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIEANSÄTZE .....</b>	<b>49</b>
<b>6</b>	<b><u>PCLE (PROBE BASED CONFOCAL LASER ENDOMICROSCOPY) .....</u></b>	<b><u>50</u></b>
<b>7</b>	<b><u>FRAGESTELLUNG DER ARBEIT .....</u></b>	<b><u>55</u></b>
<b>8</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN .....</u></b>	<b><u>56</u></b>

8.1	LUNGENFUNKTIONSTEST UND BLUTGASANALYSE .....	57
8.2	LABORTESTS .....	57
8.3	GAP-SCORE .....	57
8.4	BRONCHOSKOPIE .....	58
8.5	PCLE BILD AKQUISE, BEARBEITUNG UND BEWERTUNG .....	58
8.6	ETHIK, STATISTIK.....	59
<b>9</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b> .....	<b>59</b>
9.1	DIAGNOSE VON DIFFUSEN PARENCHYMÄTÖSEN LUNGENERKRANKUNGEN .....	59
9.2	BRONCHOSKOPIE UND NEBENWIRKUNGEN .....	60
9.3	PCLE-MUSTER .....	60
9.4	PCLE EINES NORMALEN LUNGENGEWEBES .....	62
9.5	PCLE MUSTER BEI COP (CRYPTOGEN ORGANISIERENDE PNEUMONIE).....	63
9.6	PCLE MUSTER BEI NSIP (NICHT SPEZIFISCHE INTERSTITIELLE PNEUMONIE).....	64
9.7	PCLE MUSTER BEI CHRONISCHER HYPERSENSITIVITÄTSPNEUMONIE.....	65
9.8	PCLE MUSTER BEI UIP (USUAL INTERSTITIAL PNEUMONIA) / IPF (INTERSTITIAL PULMONARY FIBROSIS).....	66
9.9	PCLE MUSTER BEI AMIODARON GESCHÄDIGTER LUNGE .....	67
9.10	PCLE MUSTER BEI SARKOIDOSE .....	68
9.11	PCLE MUSTER BEI IPAF (INTERSTITIAL PNEUMONIA MIT AUTOIMMUNE FEATURES).....	69
9.12	PCLE UND BAL (BRONCHOALVEOLÄRE LAVAGE).....	72
9.13	LUNGENFUNKTIONSTEST UND KLINISCHER STATUS (GAP SCORE) .....	74
<b>10</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b> .....	<b>76</b>
<b>11</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b> .....	<b>81</b>
<b>12</b>	<b><u>SUMMARY:</u></b> .....	<b>82</b>
<b>13</b>	<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u></b> .....	<b>83</b>
<b>14</b>	<b><u>TABELLENVERZEICHNIS</u></b> .....	<b>84</b>
<b>15</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS:</u></b> .....	<b>85</b>

<b>16</b>	<b><u>ANHANG.....</u></b>	<b><u>92</u></b>
<b>16.1</b>	<b>ETHIKVOTUM DER KOMMISSION DER LUDWIG MAXIMILIANS UNIVERSITÄT MÜNCHEN.....</b>	<b>92</b>
<b>16.2</b>	<b>INFORMATIONSBLETT FÜR PATIENTEN .....</b>	<b>93</b>
<b>17</b>	<b><u>DANKSAGUNG.....</u></b>	<b><u>99</u></b>
<b>18</b>	<b><u>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>100</u></b>

## **1 DIFFUSE PARENCHYMALE LUNGENERKRANKUNGEN**

### **(Diffuse Parenchymal Lung Disease = DPLD)**

Unter dem Begriff der diffusen parenchymalen Lungenerkrankungen (DPLD) oder Interstitiellen Lungenerkrankungen (Interstitial Lung Disease, ILD) wird eine heterogene Gruppe von fast 300 verschiedenen Lungengerüsterkrankungen zusammengefasst, denen Veränderungen an den Alveolen und dem Interstitium gemeinsam sind, die sich jedoch in der Ätiologie unterscheiden. Viele davon sind sehr selten. Es wird eine Inzidenz von 4,6 -7,4 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr beschreiben.

2002 wurde von der Amerikanischen Thorax (American Thoracic Society = ATS) und der Europäischen Pneumologen Gesellschaft (European Respiratory Society = ERS) eine Neustrukturierung durchgeführt. Es wurden 4 große Gruppen definiert: DPLD bekannter Ursache (z. B. Medikamente, Kollagenosen), die idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP's), die Granulomatösen DPLD (z. B. Sarkoidose) und andere Formen wie z. B.

Lymphangioliomyomatose (LAM) oder Histiozytosis X (1).

Die Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien wurden dabei nochmals genauer in die Idiopathische Pulmonale Fibrose vom Typ der Usual Interstitial Pneumonia (UIP), die Nicht Spezifische Interstitielle Pneumonie (NSIP), die Cryptogene Organisierende Pneumonie (COP), die Desquamative Interstitielle Pneumonie (DIP), die Akute Interstitielle Pneumonie (AIP), die Respiratorische Bronchiolitis mit Interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD) und die Lymphozytäre Interstitielle Pneumonie (LIP) unterteilt.

Letztendlich bleibt eine Rate von 15-25% von nicht klassifizierbaren interstitiellen Lungenerkrankungen. Mögliche Gründe dafür können nicht eindeutige oder überlappende Befunde sein oder Umstände, die eine Entnahme einer Biopsie beim Patienten nicht erlauben. 2013 wurde diese Einteilung um Sonderformen wie die Pleuroparenchymale Fibroelastose (PPFE), die Akute Fibrinöse und Organisierende Pneumonie (AFOP), die Airway Centered Interstitial Fibrosis (ACIF) und die Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) ergänzt.

Die Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien wurden neu in fibrosierende interstitielle Pneumonien mit der IPF und der NSIP, in die Raucher-assoziierten Interstitiellen Pneumonien mit der RB-ILD und der DIP sowie in die akuten und subakuten interstitiellen Pneumonien, die COP und die AIP, eingeteilt (2).

Die Genese kann entzündlich oder fibrosierend sein oder im Rahmen von bekannten oder noch nicht diagnostizierten Systemerkrankungen bedingt sein. Auch ein mögliches Rauchverhalten kann die Genese mitbestimmen.



## **2 Diffuse Parenchymale Lungenerkrankungen mit bekannter**

### **Ursache**

#### **2.1 Rheumatische Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen)**

Die Inzidenz für eine Beteiligung der Lunge bei zugrunde liegender Kollagenose (CTD: Connective Tissue Disease - ILD) beträgt ca. 15% und geht mit einer beeinträchtigten Mortalität einher.

Rheumatische Erkrankungen können sich mannigfaltig an der Lunge manifestieren. Es können Einschränkungen der Atemmuskulatur, Veränderungen an der Pleura, dem Lungenparenchym sowie den Gefäßen im Sinne einer Vaskulitis oder einer obstruktiven Vaskulopathie (Pulmonal arterielle Hypertonie – PAH) auftreten. Die interstitiellen Veränderungen stellen den größten Anteil dar.

Die Häufigkeit einer Lungenbeteiligung im HRCT (High-Resolution Computed Tomography) ist bei der Systemischen Sklerose mit fast 80% am höchsten, gefolgt von der Poly-/Dermatomyositis mit 50%, der Mischkollagenose mit 35% und der Rheumatoiden Arthritis mit 20%. Alle übrigen zeigen eine Häufigkeit kleiner bzw. gleich 10%. Beim Systemischen Lupus Erythematodes und der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom) liegt sie unter 5%, Sjögren Syndrom und Sarkoidose weisen eine Häufigkeit von 10% auf und bei der Mikroskopischen Polyangiitis beträgt sie 7%.

Das Patientenkollektiv unterscheidet sich von dem einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie. Es sind vornehmlich Frauen jüngeren Alters betroffen, die häufig Nichtraucherinnen sind.

Neben der Form einer extraartikulären Manifestation der jeweiligen rheumatischen Erkrankung ist auch das Auftreten einer toxischen Nebenwirkung der laufenden Therapie an der Lunge, z. B. durch Methotrexat (MTX) oder eine opportunistische Infektion möglich.

Gelegentlich geht eine pulmonale Beteiligung einer klinisch präsentierenden Bindegewebserkrankung voraus. Genauso kann auch bereits eine rheumatische Erkrankung mit extrathorakaler Manifestation bekannt sein.

Nicht selten findet sich eine Laborkonstellation mit positiven Autoimmunmarkern ohne ein klinisches extrathorakales Beschwerdebild, das klar einer Kollagenose unter Ausschluss einer anderen Ätiologie zuzuordnen ist. Einer solchen Konstellation wurde von einer ATS/ERS-Arbeitsgruppe im Rahmen einer Konsensusempfehlung 2015 eine eigene Entität mit IPAF zugeordnet, für die derzeit folgende diagnostische Kriterien gelten: (3)

**Klassifizierungskriterien für eine Interstitielle Pneumonie mit Autoimmunmerkmalen:**

Vorhandensein einer interstitiellen Pneumonie (durch HRCT oder chirurgische Lungenbiopsie gesichert) und Ausschluss alternativer Ätiologien und Nichterfüllung der Kriterien einer definierten Bindegeweserkrankung und mindestens ein Merkmal aus mindestens zwei der folgenden Domänen: klinische Domäne (A), serologische Domäne (B), morphologische Domäne (C).

- A. Klinische Domäne: distale digitale Fissuren („Mechanic hands“), distale digitale Ulzerationen, entzündliche Arthritis oder polyartikuläre Morgengelenksteifigkeit > 60min, palmare Teleangiektasien, Raynaud-Phänomen, unerklärliches digitales Ödem oder unerklärlicher fester Hautausschlag auf den digitalen Extensorflächen (Gottron-Zeichen)
- B. Serologische Domäne: ANA (Antinukleäre Antikörper) > 1:320 Titer, diffuse, gesprenkelte, homogene Muster oder ein ANA-Nuklear-Muster (beliebiger Titer) oder ANA-Zentromer-Muster (beliebiger Titer), Rheumafaktor > 2-fache der oberen Normgrenze, Anti-CCP, Anti-dsDNA, Anti-Ro (SS-A), Anti-LA (SS-B), Anti-Ribonukleoprotein, Anti-Smith, Anti-Topoisomerase (Scl-70), Anti-tRNA-Synthetase (z.B. Jo-1, PL-7, PL-12; andere sind: EJ, OJ, KS, Zo, tRS), Anti-PM-Scl, Anti-MDA-5
- C. Morphologische Domäne:
  1. Suggestive radiologische Muster nach dem HRCT (Hochauflösende Computertomographie): NSIP (Nicht-Spezifische Interstitielle Pneumonie), OP (Organisierende Pneumonie), NSIP mit OP-Überlappung, LIP (Lymphoide Interstitielle Pneumonie)
  2. Histopathologische Muster oder Merkmale durch chirurgische Lungenbiopsie: NSIP, OP, NSIP mit OP-Überlappung, LIP (Lymphoide Interstitielle Pneumonie), Interstitielle lymphozytäre Aggregate mit Keimzentren, diffuse lympho-plasmazytische Infiltration (mit oder ohne Lymphfollikel)
  3. Beteiligung mehrerer Kompartimente (zusätzlich zur interstitiellen Pneumonie): unerklärter Pleuraerguss oder Verdickung, unerklärter Perikarderguss oder Verdickung, unerklärte intrinsische Atemwegserkrankung (beinhaltet Bronchialobstruktion, Bronchiolitis oder Bronchiektasie) durch Lungenfunktion, Bildgebung oder Pathologie

Das Basislabor sollte neben dem CRP (C-Reaktives Protein) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit Autoantikörper gegen Ro/SSA, La/SSB, Jo-1 und Cyclische Citrullin Peptid-Antikörper (CCP-AK) und Rheumafaktor sowie ANA (Antinukleäre Antikörper) und ANCA (Anti-Neutrophilen Cytoplasmatischen Antikörper) beinhalten.

Die weitere Labordiagnostik sollte in der Folge dem klinischen Beschwerdebild angepasst bzw. erweitert werden.

Bei begründetem Verdacht auf eine Myositis, Antisynthetase- oder Overlap-Syndrom ist die Bestimmung von PL-7 und PL-12 sinnvoll, besonders im Falle eines negativen ANA-Testes. Die Diagnostik weiterer Antikörper wie OJ, EJ, KS, Mi-2 und PM/SCL-75/100 ist von jedem Einzelfall abhängig zu entscheiden.

Im Falle einer Vaskulitis sind die ANCA erhöht. Bei der GPA (Granulomatose mit Polyangiitis) sind mit einer Spezifität von 100% die c-ANCA (c: cytoplasmatisches Fluoreszenzmuster) mit dem Zielantigen, der Proteinase 3 (PR3), nachzuweisen und bei der MPA (Mikroskopische Polyangiitis) und EGPA (Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) in der Mehrheit die p-ANCA (p: perinukleäres Muster) mit dem Zielantigen der Myeloperoxidase (MPO).

Bei positivem Nachweis von ANA sollte entsprechend der klinischen und radiologischen Befunde ein weiteres Screening erfolgen. Für die systemische Sklerose und das CREST-Syndrom sollten Scl-70, Th/To, RNA-Polymerase III und CENP-B bestimmt werden. Sm und ds-DNA gehören bei Verdacht auf einen Systemischen Lupus Erythematoses und U1-RNP bei möglicher Mixed Connective Tissue disease hinzu.

Bei der Anamnese sind insbesondere auf eine Sicca-Symptomatik (trockene Augen und trockener Mund), eine proximale Muskelschwäche, Raynaud Phänomen, Dysphagien, Arthralgien und Hautveränderungen zu achten.

Ein HRCT der Lunge sollte zur radiologischen Einordnung der Befunde durchgeführt werden. Man findet bei den einzelnen Erkrankungen schwerpunktmäßig bestimmte radiologische Muster, z. B. NSIP bei der Dermato-/Polymyositis, Sjögren Syndrom und IPAF, UIP als häufigstes Muster bei der rheumatoiden Arthritis und der Systemischen Sklerose, die organisierende Pneumonie häufig bei der Dermato-/Polymyositis und der IPAF, eine Mischung aus NSIP und organisierender Pneumonie bei idiopathischen entzündlichen Myopathien und dem Antisynthetase-Syndrom, die LIP beim Sjögren´s Syndrom und das Muster eines diffusen alveolären Schadens tritt bei einer akuten Exazerbation der zugrunde liegenden Erkrankung auf.

Das therapeutische Konzept sollte, wenn möglich, in Abstimmung mit einem Rheumatologen erstellt werden. Prinzipiell ist die Indikation einer immunsuppressiven Therapie vom Stadium der Erkrankung und der Krankheitsaktivität abhängig.

Es kommen immunmodulatorische Medikamente zum Einsatz. Dazu zählen systemische Steroide, Mycophenolat, Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat und Tacrolimus.

Auch Rituximab, ein chimärer CD20-Antikörper erwies sich sowohl bei der Rheumatoiden Arthritis (2006) als auch der ANCA-assoziierten Vaskulitis (2013) als wirksam. Aktuell wird Rituximab ebenso als off-label-use bei Systemischer Sklerose, Sjögren Syndrom, Systemischem Lupus Erythematodes und chronischer Myositis erfolgsversprechend verabreicht.

Außerdem können Immunglobuline intravenös eingesetzt werden. Ihre Wirksamkeit ist neben den primären und sekundären Immunglobulinmangelkrankungen ebenso für refraktäre Verläufe bestimmter Autoimmunerkrankungen wie bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden belegt.

Für die Rheumatoide Arthritis wurde 2012 in den USA der JAK (Januskinase)-Inhibitor Tofacitinib für Patienten zugelassen, die unter Methotrexat keine klinische Besserung gezeigt bzw. die Therapie nicht vertragen haben. In Europa ist Baricitinib seit Anfang 2017 zugelassen und verfügbar. Nur 0,1% der Patienten entwickelten unter der Einnahme von Baricitinib eine ILD, so die Angaben eines japanischen Patientenkollektivs (4).

Mepolizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-5, steht seit 2017 in den USA bei EGPA zur Verfügung, wenn unter systemischen Steroiden und Immunsuppressiva die Krankheitsaktivität nicht suffizient kontrolliert werden kann.

Unter einer Therapie mit Tocilizumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen Interleukin-6, beschrieben Daten einer Phase II- Studie, in der Tocilizumab mit Placebo verglichen wurde, bei einigen Patienten einen geringeren Abfall der FVC (Forcierte Vitalkapazität) in Woche 48 von 57% im Vergleich zu 84% bei Placebo (5). Eine kleine Fallserie mit 9 Patienten mit einer progredienten unspezifischen fibrosierenden Lungenerkrankung bei Systemischer Sklerodermie und entsprechender Vorbehandlung erhielten zusätzlich zu Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon eine Therapie mit Tocilizumab. Bei 44% der Patienten konnte eine Stabilisierung bzw. Verbesserung der Lungenfunktion bei einem nur geringen Nebenwirkungsprofil von 11% mit wiederholten Infektionen festgestellt werden (6).

Belimumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den B-Lymphozytenstimulator, ist seit 2011 bei seropositiven SLE-Patienten zusätzlich zur Standardtherapie zugelassen. Die Studien schlossen hauptsächlich Patienten mit Manifestationen an den Gelenken, an der Haut oder mit einer Serositis ein (7). Daten bezüglich des Effektes auf eine Lungenbeteiligung fehlen bisher. Bei guter klinischer Verträglichkeit ohne Nachweis einer erhöhten Mortalität führt es sowohl zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität als auch der immunologischen Marker (8).

Hinsichtlich des Beginns einer spezifischen Therapie und über die Therapiedauer gibt es keine zuverlässigen Daten. Allein für die Systemische Sklerodermie (SSc) existieren suffiziente Daten für die Effektivität einer Therapie mit Cyclophosphamid, Azathioprin, Mycophenolat und Rituximab.

Patienten, die bereits eine immunsuppressive Therapie aufgrund extrapulmonaler Manifestationen erhalten, gilt es regelmäßig einer pulmonalen Verlaufsuntersuchung zu unterziehen, da die pulmonalen Veränderungen eine andere Dynamik aufweisen können als die extrapulmonalen Beteiligungen.

## **2.2 Infektionen**

### **2.2.1 Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PjP)**

Diese Pilzinfektion verursacht vor allem bei immunkomprimierten Patienten eine Pneumonie. Sie gilt als AIDS-definierende Erkrankung und tritt vermehrt bei einer CD4-Lymphozytenzahl unter  $200/\text{mm}^3$  auf. Die Erreger siedeln sich vor allem in den Alveolen an und verursachen eine respiratorische Einschränkung. Die Patienten berichten über Dyspnoe und trockenen Husten. Die LDH kann erhöht sein, ist aber nicht spezifisch.

Die Diagnose kann über den Nachweis des Erregers im Sputum oder in einer Bronchoalveolären Lavage mit einer Sicherheit von 85-90% gestellt werden.

Im HRCT der Lunge zeigt sich Milchglas, bevorzugt perihilär sowie in den oberen und mittleren Abschnitten der Lunge mit subpleuraler Aussparung. Außerdem können retikuläre Veränderungen und eine Verdickung der Alveolarsepten gesehen werden.

In 1/3 der Fälle kann sich das Röntgen-Thorax-Bild unauffällig präsentieren. Im Falle von Patienten, die eine PjP-Prophylaxe einnehmen, können atypische radiologische Befunde wie Konsolidierungen, Granulome, Lymphadenopathie und Pleuraergüsse auftreten.

Therapie der Wahl ist die Verabreichung von Cotrimoxazol und im Falle einer respiratorischen Insuffizienz die zusätzliche Gabe von Prednisolon. Therapiealternativen sind Pentamidin, Dapson und Atovaquon.

Die Prognose ist mit einer Heilungsrate von 50-85% gut, obwohl die Patienten mit einer malignen Erkrankung oder diejenigen, die unter einer Chemotherapie stehen, eine höhere Mortalitätsrate (34-39%) als die HIV-infizierten Patienten (6-7%) aufweisen.

Eine PjP-Prophylaxe sollte vor allem bei Patienten durchgeführt werden, die an einer Immunschwäche (AIDS) leiden, nach einer Organ- oder Knochenmarkstransplantation oder bei solchen, die unter einer Chemotherapie oder einer immunsuppressiven Therapie stehen.

Kritisch ist dabei eine CD4-Lymphozytenzahl  $< 200 \mu\text{l}$ .

### **2.2.2 CMV(Cytomegalievirus) - Infektion**

Neben der PjP tritt auch die Zytomegalievirusinfektion vor allem bei immunsupprimierten Patienten auf. Es handelt sich in den meisten Fällen um eine Reaktivierung und nicht um eine Neuinfektion.

Das Zytomegalievirus gehört zur Gruppe der Herpesviren.

Die Diagnostik kann zum einen serologisch über den Nachweis virusspezifischer Antikörper bzw. den Nachweis von viraler DNA in Leukozyten über eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und zum anderen über den direkten Virusnachweis in Biopsiematerial oder der Bronchoalveolären Lavage geführt werden.

Die Patienten beklagen bei pulmonalem Befall eine grippale Beschwerdesymptomatik sowie Husten und progrediente Dyspnoe.

Radiologisch imponiert die CMV-Infektion mit bilateralen interstitiellen Infiltraten. Untypisch sind Pleuraergüsse oder eine Lymphadenopathie.

Therapie der Wahl ist das Virostatikum Ganciclovir. Bei Unverträglichkeit oder Entwicklung einer Resistenz stehen Foscavir oder Cidofovir zur Verfügung.

## **2.3 Malignität**

### **2.3.1 Lymphangiosis carcinomatosa**

Im Falle einer Lymphangiosis carcinomatosa kommt es zum Einbruch von Tumorzellen in die Lymphgefäße. Dadurch kommt es zu einer Verbreiterung der Lymphgefäße und im Verlauf zu einer Behinderung des Lymphabflusses.

Typisch sind solche Veränderungen bei Tumoren der Mamma, der Lunge, des Gastrointestinaltraktes und bei Lymphomen.

Die Patienten selbst beklagen Dyspnoe und trockenen Husten. Funktionell lässt sich eine restriktive Ventilationsstörung beschreiben.

Radiologisch findet man eine netzartige Zeichnungsvermehrung. Pleuraergüsse sind ebenfalls möglich.

Differentialdiagnostisch muss an eine atypische Pneumonie unter Immunsuppression, eine pulmonale Stauung oder eine mögliche radiogene Pneumonitis gedacht werden.

Über eine Biopsie lassen sich die Veränderungen histologisch einordnen.

Therapeutisch erhalten die Patienten systemische Steroide sowie Diuretika. Darüber hinaus muss die primär onkologische Therapie gegebenenfalls geändert werden.

## 2.4 Berufs- und Umweltexpositionen

Aufgrund von weltweit unterschiedlich umgesetzten Arbeitssicherheitsstandards bleibt diese Gruppe der pulmonalen Erkrankungen bedingt durch tägliche berufliche Schadstoffexposition in Form von Inhalation von Staub oder chemischen Antigenen erhalten.

Zu den häufigen Auslösern zählen Siliziumdioxid, Asbest und Berylliumstaub. Des Weiteren sind Fälle infolge einer Exposition gegenüber Hartmetall (z. B. Wolframkarbid, Kobalt, Diamantenstaub) oder Biomasse bekannt.

Immer wieder wird über Fälle von Pneumokoniosen, wie z. B. in der Textilindustrie in der Türkei (Sandstrahler in der Jeansherstellung) oder in China in Edelsteinschleifereien berichtet. Arbeiter im Bergbau, in Zementfabriken, bei Sandstrahlarbeiten und Arbeiten mit Keramik und Steingut sind für das Auftreten einer Silikose prädestiniert. Bei Arbeitern, die im Flugzeugbau, Kernkraftwerken oder in zahntechnischen Labors tätig sind, kann eine Berylliose auftreten. Die Patienten beklagen anfangs einen unproduktiven Husten. In der Folge können zunächst Belastungs- und im Verlauf Ruhedyspnoe auftreten. Die Beschwerden können sich auch mit einer Latenz von vielen Jahren nach der beruflichen Tätigkeit zeigen.

Neben der Durchführung eines HRCT der Lunge ist eine detaillierte berufliche Anamnese sowie körperliche Untersuchung notwendig.

Radiologisch werden die Befunde des Röntgen-Thorax anhand der ILO (International Labour Organisation) - Klassifikation beschrieben bzw. eingeteilt. Dabei erfolgt eine standardisierte Beurteilung der Lunge anhand der Bildqualität, Form, Größe und Streuung von Verschattungen und möglicher pleuraler Veränderungen (9).

Klinisch können sich Beschwerdebilder in Form einer chronisch obstruktiven Bronchitis oder einer Hypersensitivätspneumonie, wie im folgenden Kapitel beschrieben, bis hin zu einer interstitiellen Lungenerkrankung mit respiratorischem Versagen zeigen.

Therapeutisch muss ursächlich frühzeitig eine weitere Exposition gegenüber dem auslösenden Agens im Sinne eines umfassenden Arbeitsschutzes vermieden werden.

Die Erkrankungen sind im Sinne einer Berufserkrankung meldepflichtig.

## 2.5 HP – Hypersensitivätspneumonie

Die Hypersensitivätspneumonie, auch als Exogen Allergische Alveolitis (EAA) bekannt, stellt eine allergische granulomatöse Entzündungsreaktion der Lunge auf bekannte organische Auslöser nach vorheriger Sensibilisierung dar. Es handelt sich um eine Immunreaktion des Typs III (Bildung von Immunkomplexen) und IV (T-zell-vermittelte Spätreaktion).

Die Zahl der Hypersensitivitätspneumonien scheint nicht rückläufig zu sein. Jährlich werden neue Antigene als Auslöser beschrieben.

Prinzipiell kann man eine akute, subakute und eine chronische Form unterscheiden.

Bei der akuten Form ist der Patient dem auslösenden Agens in erheblichem Ausmaß ausgesetzt. Er entwickelt meist 4-12 Stunden nach der Exposition Husten, Atemnot sowie grippeähnliche Symptome. Meidet er danach das auslösende Agens, kommt es zu einer kompletten Remission der Beschwerden. Differentialdiagnostisch kommt das Reactive Airways Dysfunction Syndrom (RADS) in Frage.

Bei der chronischen Form ist der Patient immer wieder kleinen Mengen des auslösenden Agens ausgesetzt. Typische Beispiele sind hierfür der Taubenzüchter (Antigenquelle: tierische Proteine im Vogelstaub, Antigen: der Vogelkot, die Vogelfedern), der Landwirt (Antigenquelle: Heu oder Strohstaub, Antigen: thermophile Aktinomyzeten), die tägliche Exposition durch einen Zimmerspringbrunnen (Antigenquelle: Befeuchterwasser, Antigen: Bakterien, Schimmelpilze, Parasiten) oder das Schlafen in bestimmten Bettfedern (Antigenquelle: Bettdecken, Antigen: Naturfedern).

Radiologisch präsentieren sich die Veränderungen je nach Stadium der Erkrankung unterschiedlich. Im akuten Stadium findet man im Röntgen-Thorax eine Milchglaszeichnung beider Lungen mit Betonung der Ober- und Mittelfelder. Des Weiteren kann man zentrilobuläre Knötchen erkennen. Meist sind die kostophrenischen Winkel nicht betroffen. 20-30% der Röntgenbefunde können sogar unauffällig ausfallen. Beim Übergang in das chronische Stadium sind zunehmend retikulonoduläre Veränderungen insbesondere in den Ober- und Mittelfeldern zu sehen. Später kann man auch emphysematöse Veränderungen und ein Cor pulmonale beschreiben.

Im HRCT der Lunge ist der typische Befund des Milchglases, gepaart mit zentrilobulären Knötchen und Air Trapping infolge einer terminalen Bronchiolitis zu finden, die das typische Mosaikmuster bedingen. Im chronischen Stadium kommt es zu Retikulationen, Air Trapping und dem typischen Mosaikmuster. Final kann es in fibrotisches Stadium mit Honigwaben und Traktionsbronchiektasien übergehen.

Im weit fortgeschrittenen Stadium ist die Unterscheidung zwischen einem UIP- oder NSIP-Muster schwer.

Histologisch zeigen sich kleine, nicht verkäsende, wenig organisierte Granulome neben Riesenzellen sowie eine vorherrschende interstitielle lymphozytäre Infiltration. Im chronischen Stadium sind zunehmend fibrotische Merkmale wie Honigwaben zu beschreiben.

Für die Diagnosestellung ist neben der Histologie, eine ausführliche Anamnese hinsichtlich möglicher inhalativer Noxen oder beruflicher Expositionen, die BAL mit einer Lymphozytose von mindestens  $> 40\%$  und einer typisch erniedrigten CD4/CD8-Ratio, die Bestimmung von spezifischen präzipitierenden Antikörpern im Serum sowie die Durchführung eines Provokations- oder Karenztestes hilfreich. (10, 11) (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Diagnosekriterien der EAA (nach Sennekamp)**

1. Antigen-Exposition
2. Expositions- und/oder zeitabhängige Symptome
3. Spezifische IgG-Antikörper im Serum
4. Sklerosiphonie (Knisterrasseln)
5. Röntgenzeichen der EAA, ggf. im HRCT
6. pO <sub>2</sub> in Ruhe und/oder bei Belastung erniedrigt oder DLCO eingeschränkt
Sind 6 Kriterien erfüllt, liegt eine EAA vor.

Fehlt eines der oben genannten Kriterien, so kann dieses durch eines der folgenden ersetzt werden:

Lymphozytose in der BAL
Mit EAA zu vereinbarenden histopathologischen Befund der Lunge
Positiver Karenztest
Positive inhalative Expositions- oder Provokationstestung

Therapeutisch steht an erster Stelle die absolute Meidung des möglichen auslösenden Agens. Des Weiteren kommen systemische Steroide und höherpotente Immunsuppressiva zum Einsatz und im fibrotischen Stadium stellt die Lungentransplantation eine Option dar.

## 2.6 Medikamenteninduzierte ILD

3-5% der diffusen parenchymalen Lungenerkrankungen sind durch Medikamente ausgelöst. Sie sind mit einer nicht unerheblichen Mortalität assoziiert.

Prinzipiell kann die Einnahme vieler unterschiedlicher Medikamente Reaktionen am Lungenparenchym verursachen. Über Pneumotox.com sind fast 800 Substanzen aufgelistet. Bekannte auslösende Vertreter sind zum Beispiel Chemotherapie-Substanzen wie Bleomycin (Inzidenz 6,8 - 15%), Gemcitabin (1,1 - 3,9%), Erlotinib, Gefitinib, Panitumumab und Cetuximab. Bekannt sind auch die MTOR (Mechanistic Target Of Rapamycin) - Inhibitoren mit Everolimus, Temsirolimus und Sirolimus. Außerdem die Checkpoint-Inhibitoren mit Nivolumab (11,7%) und Ipilimumab (5,44%). Darüber hinaus Irinotecan, Rituximab, Imatinib, Pemetrexed und Granulozyten-Stimulierende Faktoren.

Unter der Einnahme des Antiandrogens Bicalutamid sind ebenso interstitielle Veränderungen der Lunge beschrieben worden, teilweise mit Todesfolge.

Des Weiteren ebenso verschiedene Rheumamittel wie Methotrexat (0,3 - 7,5%) und der TNF (Tumor Nekrose Faktor) - Inhibitor Leflunomid.

Aber auch Medikamente aus der Kardiologie mit Amiodaron (1,2 - 8,8%), Bepridil (6,3%) und den oft eingesetzten Statinen können Auslöser darstellen.

Zuletzt stellt die Gruppe der Antiinfektiva mit Nitrofurantoin (ca. 1%), Daptomycin und Interferon einen nicht geringen Anteil dar.

Radiologisch sind alle Muster möglich vom diffusen alveolären Schaden, akuter eosinophiler Pneumonie, über eine organisierende Pneumonie bis hin zu einem NSIP- oder sogar UIP-Muster.

Wichtig ist der Ausschluss infektiöser Ursachen oder die pulmonale Beteiligung einer möglichen Kollagenose.

Ebenso sollte der Beginn und die Dauer der Einnahme des Medikamentes mit der Beschwerdesymptomatik des Patienten in Zusammenhang stehen. Kann man nämlich ein Medikament ursächlich für die pulmonalen Veränderungen verantwortlich machen, hat der Patient ein besseres Heilungsergebnis.

Histologisch ergeben sich oft unspezifische Befunde.

Die pulmonalen Veränderungen können sich sowohl innerhalb von Wochen bis Monaten als auch innerhalb von Monaten bis Jahren entwickeln. Akute pulmonale Toxizitäten sollten sich nach Absetzen der auslösenden Substanz innerhalb von 72 Stunden verbessern.

Therapeutisch ist neben der Karenz der auslösenden Substanz die Verordnung von systemischen Steroiden oder auch höherpotenten Immunsuppressiva notwendig.

### **3 Diffuse Parenchymale Lungenerkrankungen mit unbekannter**

#### **Ursache**

#### **3.1 Granulomatöse DPLD**

##### **3.1.1 Sarkoidose**

Die Sarkoidose stellt eine Systemerkrankung im Sinne einer granulomatösen Entzündungsreaktion im Bindegewebe dar. Es kommt zur Ausbildung von nicht verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen mit Langerhans-Riesenzellen. Die Granulombildung stellt eine Reaktion des Immunsystems auf einen noch nicht bekannten Auslöser dar. Die Granulome können sich wieder zurückbilden oder in eine Vernarbung übergehen.

Prinzipiell kann jedes Organ betroffen sein.

Die Erkrankung hat in Deutschland eine Prävalenz von 46 pro 100.000 Einwohner. Es sind mehr Frauen als Männer betroffen. Meist befinden sich die Patienten im frühen Erwachsenenalter. Ein weiterer Erkrankungsgipfel ist um das 60. Lebensjahr.

Europa betreffend, zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle. Eine Ursache ist bisher nicht bekannt. Eine familiäre Häufung besteht in 4% der Fälle.

Man kann die Sarkoidose in eine akute (z. B. das Löfgren-Syndrom) und eine chronische Form einteilen.

Das Löfgren-Syndrom ist typischerweise durch eine biläre Lymphadenopathie, ein Erythema nodosum an den Streckseiten der Unterschenkel und eine Sprunggelenksarthritis gekennzeichnet. Die Patienten entwickeln begleitend febrile Temperaturen. Frauen sind häufiger betroffen. Therapeutisch kommen Nicht-Steroidale-Antirheumatika zum Einsatz. Prinzipiell ist der Verlauf dieser akuten Form günstig. Eine mögliche Infektion, eine rheumatische Erkrankung bzw. eine hämatoonkologische Neoplasie gehören differentialdiagnostisch ausgeschlossen.

Das Heerfordt-Syndrom hingegen stellt eine chronische Sonderform der Sarkoidose dar und beinhaltet folgende Symptome: eine Parotitis mit einer fakultativ peripheren Fazialisparese, undulierendes Fieber und eine Uveitis anterior.

Eine chronische Form des Knochenbefalls beschreibt das Jüngling-Syndrom. Dabei kommt es zu einer zystischen Umwandlung der Endphalangen der Fingerknochen (Ostitis cystoides multiplex) sowie zu einer Hyperkalzämie.

Lupus pernio beschreibt eine seltene Erscheinungsform der Sarkoidose mit blau-roten, plaque- oder knotenförmigen Infiltrationen, vornehmlich der Nase, der Wangen und der Ohrfläppchen.

Bei längerem Bestehen können sich Ulzerationen an den beschriebenen Stellen zeigen.

Die Patienten beklagen, da in einem hohen Prozentsatz (90%) die Lunge betroffen ist, Reizhusten und Atemnot bei Belastung. Viele berichten darüber hinaus über Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Müdigkeit (Fatigue).

Anhand des radiologischen Musters unter Berücksichtigung des Befalls der mediastinalen Lymphknoten und der Lunge kann man die Erkrankung wie folgt in 5 Stadien einteilen:

Stadium 0: Normalbefund der Lymphknoten und der Lungen.

Stadium I: Hiläre und mediastinale Lymphadenopathie ohne Lungenbefall.

Stadium II: Hiläre und mediastinale Lymphadenopathie mit Zeichen des Lungenbefalls.

Stadium III: Lungenbefall ohne Lymphadenopathie.

Stadium IV: Fibrotische Lungenveränderungen.

Auffallend ist die große Diskrepanz zwischen Radiologie und Beschwerdebild des Patienten. Radiologisch findet man die typische bilhiläre Lymphadenopathie. Zur Detektion einer möglichen Lungenbeteiligung eignet sich ein HRCT der Lunge. Dabei zeigen sich abhängig von der Ausbreitung kleine Knötchen, perilymphatisch verteilt, über die gesamte Lunge verteilt oder interstitielle Veränderungen, bevorzugt im Ober- und Mittelfeld, mit Raffung der Hili im Falle eines fibrotischen Umbaus.

Die BAL zeigt eine dominante CD-4-Lymphozytose.

Die Sarkoidose an sich hat eine hohe Spontanheilungsrate, vor allem die akute Form mit fast 95%. Eine Therapieindikation besteht daher nur im Falle einer relevanten oder zunehmenden Funktionseinschränkung eines Organes, insbesondere des Herzens, der Lunge, des ZNS und des Auges.

Die Betroffenen erhalten systemische Steroide über mindestens 6 Monate. Andere Immunsuppressiva wie Methotrexat oder Azathioprin kommen als kortisonsparende Medikamente zum Einsatz. Sollte die Erkrankung in ein fibrotisches Stadium übergehen, ist der Patient der Option einer Lungentransplantation zuzuführen.

### **3.2 Idiopathische Interstitielle Pneumonien**

Hauptgruppe der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien:

Chronisch fibrosierende Idiopathische Interstitielle Pneumonien

#### **3.2.1 IPF - Idiopathische pulmonale Fibrose**

Die idiopathische pulmonale Fibrose zählt zu den seltenen Erkrankungen mit einer Inzidenz von 5/100.000 Einwohnern pro Jahr. Die IPF ist die mit fast 55% am häufigsten vorkommende aller idiopathischen interstitiellen Pneumonien. Sie zeigt ein progredientes Wachstum und stellt eine fibrosierende Form der diffusen parenchymalen Lungenerkrankungen dar.

Histopathologisch wie radiologisch wird sie präsentiert durch das UIP (Usual Interstitial Pneumonia) - Muster.

Die Ursache ist bisher nicht sicher identifiziert. Es werden gestörte Reparaturvorgänge auf einen äußeren Reiz jeglicher Art angenommen mit einer darauffolgenden nicht angemessenen überschießenden Wundheilung. Es existiert eine genetische Prädisposition. In Familien kann es zu einem gehäuften Auftreten von ca. 20-30% kommen. Insgesamt stellt die familiäre Form der IPF einen geringen Anteil mit <5% dar. Es sind verschiedenste Mutationen beschrieben, die mit einem gehäuften Auftreten von IPF in einer Familie assoziiert sind. Diese sind ELMOD2 auf dem Chromosom 4q31, die Gene für den Surfactant (Surfactant-Protein C und Surfactant-

Protein-A2), Varianten in den Komponenten des Telomerase-Komplexes (hTERT: humane Telomerase Reverse Transcriptase) oder der RNA der Telomerase (hTR: human Telomerase RNA). Mutationen in der Regulation der Telomeren-Länge (RTEL 1) konnten in 5-9% der familiären Form einer Lungenfibrose nachgewiesen werden. Extrapulmonale Manifestationen wurden bei dieser Art weniger häufig beschrieben im Vergleich zu den übrigen Mutationen des Telomerase-Komplexes (12). Außerdem wurde eine Promotorvariante des MUC5B-Gens auf dem Chromosom 11 beschrieben. Es bewirkt eine vermehrte Mucin-Produktion. Man fand diese Variante gehäuft bei der familiären sowie in 2 Kohorten auch bei der sporadischen Form. Bei der sporadischen IPF konnte man ein gehäuftes Auftreten von Genpolymorphismen von Zytokinen (IL-1a, TNF a, Lymphotoxin a, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 und IL-12) und von Enzymen, Alpha-1-Antitrypsin und ACE (Angiotensin Converting Enzyme), bestimmen. Außerdem wurden gehäuft profibrotische Moleküle (TGF b 1 – Transforming Growth Factor), Gerinnungsfaktoren (Plasminogen Activator Inhibitors PAI 1 und 2), Surfactant-Proteine A und B, Komplementrezeptor 1 und NOD2/CARD 15 und Matrixmetalloproteinasen (MMP-1) nachgewiesen.

Auch einer Schadstoffexposition im Rahmen der beruflichen Tätigkeit, einer gastroösophagealen Refluxerkrankung sowie möglichen Infekten wie CMV (Cytomegalievirus) und EBV (Epstein Barr Virus) wird eine mögliche Beteiligung an der Entstehung einer IPF zugeschrieben.

Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen, im Verhältnis 2:1.

Die meisten sind aktive Raucher oder Ex-Raucher und jenseits des 50. Lebensjahres bei Diagnosestellung.

Die IPF weist die schlechteste Prognose von allen Formen der idiopathischen interstitiellen Pneumonie auf. In der Regel versterben die Patienten nach Diagnosestellung innerhalb von 3-4 Jahren, fast gleichzusetzen mit einer malignen Erkrankung.

Die Patienten berichten über trockenen Husten und Belastungsdyspnoe.

Bei der körperlichen Untersuchung sind Trommelschlegelfinger in 20% - und Uhrglasnägel in ca. 50% der Fälle zu finden neben dem typischen Auskultationsbefund der Sklerosiphonie, einem inspiratorischen Knistern über den basalen Abschnitten der Lunge.

In der Lungenfunktion sieht man eine restriktive Funktionsstörung mit Einschränkung der Diffusionskapazität.

Radiologisch zeigt sich ein klassisches UIP (Usual Interstitial Pneumonia) - Muster mit einem kraniokaudalen Gradienten sowie einer basalen und subpleuralen Dominanz der

Veränderungen. Es finden sich retikuläre Veränderungen, Traktionsbronchiektasien und Honigwabennetze. Milchglas kann vorkommen, jedoch in geringem Ausmaß. Histologisch findet sich eine heterogene Verteilung der Veränderungen. Neben Arealen einer interstitiellen Entzündungsreaktion existieren Areale mit normalem Lungengewebe. Typisch ist der Nachweis von Fibroblastenfoci und von Honeycombing.

Therapeutisch sind, nachdem ein primär antiinflammatorischer Ansatz eine Übersterblichkeit erbrachte (PANTHER-Trial) (13), zwei Medikamente zugelassen, Pirfenidon und Nintedanib, die ein Fortschreiten der Erkrankung durch eine antifibrotische Wirkung verzögern.

Pirfenidon ist seit 2011 für die leichte bis mittelschwere Form der IPF zugelassen. Es vereint sowohl antiinflammatorische als auch antifibrotische Eigenschaften.

Es verringert die Synthese von Zytokinen, darunter unter anderem vom transformierenden Wachstumsfaktor-beta (TGF-beta), welchem eine zentrale Bedeutung in der Regulation der Zellproliferation und -differenzierung zugeschrieben wird und der eine Hauptrolle im Fibrosierungsprozess einnimmt.

Die bestehende Entzündungsreaktion wird durch eine reduzierte Akkumulation von Entzündungszellen und eine verminderte Synthese von proinflammatorischen Zytokinen wie dem Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF-Alpha) und dem Interleukin-1-Beta (IL-1-Beta) verringert.

Die ASCEND-Studie (placebokontrollierte Phase-III-Studie) führte 2014 in den USA zur Zulassung. Unterstützt wurden die Ergebnisse durch zwei weitere Phase-III-Studien (CAPACITY 1 und 2) (14).

Nintedanib hingegen, seit März 2015 für die idiopathische Lungenfibrose zugelassen, ist ein Multikinaseinhibitor. Es bewirkt eine Blockade folgender Rezeptoren: der VEGFR 1-3 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), der Kinaseaktivität von FGFR 1-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor) und der des PDGFR  $\alpha$  und  $\beta$  (Platelet-Derived Growth Factor Receptor). Dahinter steckt die Hypothese, durch die Verminderung der Wachstumsfaktoren die ungebremste Fibroblastenproliferation und Bildung von extrazellulärer Matrix zu reduzieren. Dies konnte in den Zulassungsstudien Phase II Studie TOMMOROW und der Phase III Studie INPULSIS-1 und-2 gezeigt werden (15).

### **3.2.2 NSIP Nicht spezifische interstitielle Pneumonie**

Die Erkrankung macht ca. 14% bis 36% der Fälle der idiopathischen interstitiellen Pneumonien aus.

Die Genese der Erkrankung kann vielfältig sein. Neben einer idiopathischen muss an eine pulmonale Beteiligung im Rahmen einer Kollagenose gedacht werden. Außerdem kann die Einnahme von Medikamenten eine NSIP verursachen. Aber auch im Falle einer Erkrankung mit dem Nachweis von Autoantikörpern, die jedoch keiner spezifischen Kollagenose zugeordnet werden können (IPAF), kann eine NSIP auftreten.

Ebenso ist die NSIP bei einer Hypersensitivitätspneumonie, im Kontext einer IgG4-bezogenen systemischen Erkrankung oder eines ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) mit invasiver Beatmung, einer familiären Disposition oder einer Graft-Versus-Host-Reaktion nach allogener Knochenmarkstransplantation zu finden.

Sie betrifft bei idiopathischer Genese vornehmlich Frauen mittleren Alters, die nicht geraucht haben.

Histologisch kann man zwei Subtypen der NSIP beschreiben. Eine zelluläre Form mit Vorherrschen der chronischen interstitiellen Entzündung, die im Vergleich zur fibrosierenden Form mit führender interstitieller Fibrosierung eine bessere Prognose hat.

Die Patienten berichten über Husten und Dyspnoe, meist mit schleichendem Verlauf.

Außerdem können grippeähnliche Symptome, Gewichtsverlust oder Fieber auftreten. Im Falle einer möglichen Kollagenose ist ein Beschwerdebild aus Myalgien, Arthralgien, trockener Mund und Augen, Gelenkschwellungen, Dysphagien und Hautveränderungen typisch.

Bei der Auskultation der Lunge findet man ein basal betontes inspiratorisches Knistern.

Die Lungenfunktion zeigt eine restriktive Einschränkung mit einer verminderten Diffusionskapazität.

Radiologisch sind eine subpleurale Aussparung sowie eine homogene Verteilung auf beide Lungen mit einer Dominanz der unteren Abschnitte charakteristisch. Retikulationen, Traktionsbronchiektasien sowie Milchglas in unterschiedlicher Ausprägung sind zu finden. Diese Veränderungen bedingen einen Volumenverlust der Lunge.

Histologisch wird eine homogene entzündliche Infiltration des Interstitiums mit fibrotischen Veränderungen beschrieben. Bei der zellulären Form der NSIP überwiegt die gering- bis mäßiggradig interstitielle entzündliche Komponente mit lymphoplasmazellulären Infiltraten und einer herdförmigen Ansammlung von Lymphozyten.

Bei der fibrotischen Form der NSIP ist der zeitlich „homogene“ fibrotische Umbau vorherrschend ohne Nachweis von Fibroblastenfoci oder Honeycombing. Die Alveolarepten sind verdickt, die Struktur der Alveolen an sich bleibt aber erhalten.

Die Therapie besteht aus systemischen Steroiden in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Mycophenolat, je nach Ausprägung der

Veränderungen und funktioneller Einschränkung. In Einzelfällen kommen auch Rituximab, Cyclophosphamid oder Calcineurininhibitoren zum Einsatz.

Zukünftig sind die vornehmlich fibrotischen Formen der NSIP, wie es am Beispiel der pulmonalen Beteiligung im Rahmen der Systemischen Sklerodermie gezeigt wurde, auch mit antifibrotischen Medikamenten, wie Nintedanib, therapierbar (16).

Differentialdiagnostisch sollten die medikamenteninduzierte Lungenfibrose, die Hypersensitivitätspneumonie sowie die Möglichkeit einer Kollagenose abgegrenzt werden. Insgesamt zeigt die NSIP im Vergleich zur IPF eine deutlich bessere 5-Jahresüberlebensrate von 86-92% bzw. eine 10-Jahresüberlebensrate von 26-40%.

### **3.3 Raucher-assoziierte Interstitielle Pneumonien:**

#### **3.3.1 RB-ILD Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung**

Die Erkrankung gehört gemeinsam mit der DIP zu den raucherassoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen. Sie wurde das erste Mal von Niewohner et al 1974 beschrieben. Die Erkrankung zeigt sich bei schweren Rauchern mit dem typischen Befund von pigmentierten Makrophagen sowohl in den Bronchiolen als auch in den Alveolarräumen. Sie ist oft mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) kombiniert.

Betroffen sind mehrheitlich Männer in der 3. bis 6. Lebensdekade.

Klinisch berichten die Patienten über Husten sowie über eine sich langsam entwickelnde Belastungsdyspnoe. Auskultatorisch ist ein endexpiratorisches Knistern in den basalen Abschnitten der Lunge zu hören.

Funktionell imponiert sie durch eine mäßige Einschränkung der Diffusionskapazität (DLCO).

Darüber hinaus kann man sowohl ein restriktives wie ein obstruktives als auch eine Kombination aus beidem finden, wobei die restriktiven Muster überwiegen.

Radiologisch zeigen sich bilateral zentrilobuläre Knötchen, das Blütenzweigzeichen (tree in bud), eine ungleichmäßige Verteilung von Milchglas, Verdickungen der Bronchialwände sowie Retikulationen. Die fibrotischen Veränderungen sind oft mild ausgeprägt und vornehmlich in den Unterlappen zu finden. Zusätzliche Veränderungen, einem Lungenemphysem entsprechend, betreffen meist die Oberlappen.

Die Bronchoalveoläre Lavage (BAL) zeigt eine hohe Gesamtzellzahl mit einem erhöhten Prozentsatz an Alveolarmakrophagen.

Histologisch sind pigmentierte Makrophagen (sog. Rauchermakrophagen) in den Bronchiolen zu finden. Um die Bronchiolen sieht man eine typische chronische Entzündungsreaktion.

Außerdem ist eine variable Verdickung der Alveolarsepten zu sehen.

Die Therapiemaßnahmen enthalten die strikte Einhaltung einer absoluten Nikotinkarenz und je nach klinischem und lungenfunktionellem Verlauf den zusätzlichen Einsatz von systemischen Steroiden. Darunter nimmt die Erkrankung einen guten Verlauf.

Differentialdiagnostisch kommt bei vornehmlich bronchiolitischem Verlauf eine subakute Form einer Hypersensitivitätspneumonie in Frage.

### **3.3.2 DIP Desquamative Interstitielle Pneumonie**

Diese Art der Erkrankung tritt bei Patienten mit Nikotinabusus (zu ca. 85%) sowie anderen inhalativen Noxen (zu ca. 15%) auf. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Patienten sind bei Diagnosestellung in der 3. oder 4. Lebensdekade.

Klinisch beklagen die Patienten einen produktiven Husten und Belastungsdyspnoe. Im Verlauf kann auch Ruhedyspnoe auftreten.

Funktionell imponiert eine restriktive Funktionseinschränkung mit einer herabgesetzten Diffusionskapazität. Eine Hypoxämie kann ebenfalls auffällig sein.

In der BAL kann man die typischen Rauchermakrophagen nachweisen. Diese sind ebenfalls histologisch in den Alveolarräumen zu finden, begleitet von einer geringen interstitiellen Entzündungsreaktion. Fibrotische Veränderungen können vorhanden sein.

Radiologisch zeigen sich beidseits Trübungen und im HRCT Milchglas, multifokal oder diffus, meist subpleural betont, neben möglichen zusätzlichen Retikulationen.

Differentialdiagnostisch ist an eine Sarkoidose, Hypersensitivitätspneumonie, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie oder RB-ILD zu denken.

Die Prognose der Erkrankung ist mit einer 10-Jahresüberlebensrate von 70% gut bei Einhaltung einer strikten Nikotinkarenz. Systemische Steroide oder weitere Immunsuppressiva kommen bei Beschwerdepersistenz zum Einsatz.

Die Erkrankung kann in ein fibrotisches Stadium übergehen.

## **3.4 Akute / Subakute Interstitielle Pneumonien:**

### **3.4.1 COP Chronisch Organisierende Pneumonie**

Die Erkrankung wurde erstmalig ca. 1950 beschrieben. Sie wurde von Travis et al infolge ihrer idiopathischen Natur mit in die Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien mit aufgenommen.

Früher wurde die organisierende Pneumonie unter der Bezeichnung Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) geführt. Man einigte sich international auf COP, da sie

histopathologisch wie radiologisch das vorherrschende Substrat darstellt und um die Erkrankung klar von der Bronchiolitis obliterans zu trennen, die im Rahmen einer Transplantatabstoßung auftreten kann.

Man kann zwei Formen hinsichtlich der Ätiologie unterscheiden. Als kryptogen wird sie bezeichnet, wenn die auslösende Ursache nicht bekannt ist.

Das andere Muster der organisierenden Pneumonie, deren Genese bekannt ist, kann im Rahmen von Infekten, malignen Erkrankungen, Kollagenosen, nach Organtransplantation, einer Radiotherapie oder der Inhalation von schädlichen Gasen auftreten.

Charakteristisch findet man bei der COP eine chronische überschießende anhaltende Reaktion des Immunsystems, die nicht durch eine Infektion bedingt ist. Weder im Blut noch im Sputum sind Erreger nachzuweisen und typischerweise hatten die Patienten mindestens eine antibiotische Vorbehandlung.

Männer wie Frauen sind gleichermaßen um die 5. Lebensdekade betroffen. Ex-Raucher sind häufiger unter den Patienten.

Klinisch berichten die Patienten über ein grippeähnliches Bild mit Husten, meist subfebrile Temperaturen, Schwitzen, allgemeine Schwäche, progrediente Luftnot und einen geringen Gewichtsverlust. Über der Lunge ist ein spärliches Knistern zu hören.

Radiologisch werden multiple - („Typical COP“), solitäre - („Focal COP“) oder infiltrative Trübungen („infiltrative COP“) beschrieben. Typischerweise finden sich ebenfalls bilaterale periphere oder peri-bronchiale ungleichmäßig verteilte Konsolidierungen mit Aerobronchogramm und mäßiggradiger zylindrischer Erweiterung der Bronchien. Die Konsolidierungen zeigen

gerne die Tendenz zur Migration mit wechselnder Größe und Lokalisation

(„Wanderpneumonie“). Die Mittel- und Unterfelder der Lunge sind häufiger betroffen.

Spezifische Zeichen, die man finden kann, sind das reverse Halo- sowie das Atollzeichen (ringförmige Konsolidierung von normalem Lungengewebe oder von Milchglas umgeben; in 20% der Fälle).

Die Therapie besteht in der Hemmung des Immunsystems durch systemische Steroide. Nur in einem geringen Prozentsatz (5-10%) kommen Spontanremissionen vor. Systemische Steroide sollten in absteigender Dosierung über einen Zeitraum von ca. 6-12 Monaten eingenommen werden, da es in 13-58% der Fälle zu einem Rückfall kommen kann. 10-15% der Fälle scheinen auf systemische Steroide resistent zu sein. Cyclophosphamid und Azathioprin können mit systemischen Steroiden je nach klinischem Verlauf eingesetzt werden.

Für milde Formen der OP kann man als therapeutische Alternative Makrolide (Azithromycin, Erythromycin oder Clarithromycin) einsetzen, auch wenn bisher nur Fallberichte vorliegen, mit dem Schwerpunkt auf ihrer antiinflammatorischen Wirkung (17).

Ebenso ist eine Kombination aus Makroliden und systemischen Steroiden möglich, besonders bei Verläufen, bei denen es nicht gelingt, die Dosis der systemischen Steroide zu reduzieren.

### **3.4.2 AIP Akute Interstitielle Pneumonie**

Die AIP stellt eine rasant verlaufende Form einer idiopathischen Interstitiellen Pneumonie dar. Früher wurde sie als Hamman-Rich-Syndrom bezeichnet.

Es sind Männer wie Frauen in gleicher Weise betroffen, meistens in der 5. Lebensdekade.

Die Patienten entwickeln plötzlich Husten, Fieber und Kurzatmigkeit. Die Symptome aggravierern innerhalb 1-2 Wochen bis hin zum beatmungspflichtigen Lungenversagen.

Radiologisch finden sich beidseitige fleckige symmetrische Milchglastrübungen mit Aussparung des kostophrenischen Winkels. Des Weiteren bilden sich Konsolidierungen, vorwiegend subpleural, die sich im Verlauf lageabhängig auf die unteren Lungenabschnitte konzentrieren. Beidseitige Pleuraergüsse sind ein häufiges Begleitphänomen.

Histologisch kann man das Bild eines diffusen Alveolarschadens (DAD) sehen. Innerhalb der Alveolen finden sich hyaline Membranen. Die Alveolarepten sind bedingt durch ein Ödem verdickt. Außerdem findet sich eine Fibroblastenproliferation.

Differentialdiagnostisch kommen das diffuse alveoläre Hämorrhagiesyndrom, die eosinophile Pneumonie und die kryptogene organisierende Pneumonie in Frage.

Durch die Anfertigung einer BAL (Bronchoalveoläre Lavage) sollte eine Infektion ausgeschlossen werden.

Therapeutisch können systemische Steroide eingesetzt werden, jedoch ist deren Wirksamkeit nicht belegt. Sicherlich liegt der Schwerpunkt der Therapie auf einer lungenprotektiven Beatmung. Die Mortalität ist mit fast 60-80% sehr hoch. Die Patienten, die das Ereignis überleben, können Rezidive entwickeln. Einige entwickeln einen irreversiblen fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms, der einer idiopathischen Lungenfibrose gleichkommt.

## **3.5 Seltene Idiopathische Interstitielle Pneumonien:**

### **3.5.1 LIP Lymphozytäre Interstitielle Pneumonie**

Die LIP gehört zu den selten auftretenden Interstitiellen Pneumonien. Sie umfasst eine Entzündungsreaktion des Bronchus-assoziierten Lymphatischen Gewebes (BALT). Es resultiert

eine Expansion der reaktiven T- und B-Lymphozyten, der Plasmazellen und der Histiocyten, die das Interstitium infiltrieren. Erstmals beschrieben wurde sie 1966 von Carrington und Liebow.

Sie tritt häufig im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wie Sjörgen Syndrom, Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus erythematodes, Perniziosa, primärer biliärer Zirrhose, Hashimoto-Thyreoiditis und Myasthenia gravis auf. Ebenso in Assoziation mit Infektionen wie HIV, Epstein-Barr-Virus oder anderen Viren. Auch eine genetische Disposition ist möglich. Daher ist es notwendig, die zugrunde liegende Erkrankung zu diagnostizieren. Sie bestimmt maßgeblich die Prognose, die hinsichtlich der 5-Jahres Mortalität zwischen 33% und 50% liegt. Laborchemisch ist die Durchführung einer Serumelektrophorese notwendig. In fast 80% der Fälle findet man pathologische Ergebnisse im Sinne einer polyklonalen Gammopathie und einer Hypogammaglobulinämie.

Radiologisch findet man Milchglas sowie zentrilobuläre und supleural betonte Knoten. Zufällig verteilte dünnwandige Zysten sind charakteristisch für diese Entität.

Im fortgeschrittenen Stadium sind Konsolidierungen mit positivem Luftaerobronchogramm typisch.

Histologisch werden polyklonale lymphozytäre Infiltrate entlang der Bronchien und der Gefäße mit verbreiterten Alveolarsepten beschrieben.

In der BAL zeigt sich eine lymphozytäre Alveolitis. Wichtig ist der Ausschluss einer möglichen Infektion über die BAL.

Zudem sollte das Lungengewebe auf EBV- und HIV-DNA untersucht werden.

Differentialdiagnostisch ist an ein Lymphom, was sich immunhistochemisch durch den Nachweis der Polyklonalität abgrenzen lässt, eine Sarkoidose, eine idiopathische Lungenfibrose und Pneumocystis jirovecii Pneumonie zu denken.

Frauen sind doppelt so häufig wie Männer betroffen. Oft befinden sich die Patienten in der 5. Lebensdekade.

Die Therapie besteht aus der Behandlung der Grunderkrankung sowie der Gabe von systemischen Steroiden und je nach Verlauf auch zusätzlichen Immunsuppressiva.

Die Erkrankung kann im Langzeitverlauf in ein fibrotisches Stadium übergehen und in ca. 5% der Fälle ein malignes Lymphom entwickeln.

### **3.5.2 PPFE PleuroParenchymale Fibroelastosis**

Die Erkrankung zählt zu den seltenen idiopathischen interstitiellen Pneumonien. Die Ätiologie ist bisher unbekannt. Die Patienten haben in der Vorgeschichte mehrere Infektionen gehabt.

Auch in Zusammenhang mit einer Knochenmarkstransplantation, Bestrahlung oder einer Autoimmunerkrankung kann diese Form der Erkrankung auftreten. Differentialdiagnostisch muss auch an eine Exogene Allergische Alveolitis gedacht werden.

Sie weist typischerweise eine Oberlappen-Betonung auf.

Histologisch findet sich eine Fibrose der Pleura als auch des daruntergelegenen Lungengewebes. Komplizierend kann ein Pneumothorax auftreten.

Die Prognose ist schlecht. Die Erkrankung zeigt einen progredienten Krankheitsverlauf. Bisher gibt es keinen spezifischen Therapieansatz.

### **3.6 Andere Formen Diffuser Parenchymaler Lungenerkrankungen**

Zu dieser Gruppe zählen die Lymphangioleiomyomatose (LAM), die akute wie chronische eosinophile Pneumonie, die pulmonale Alveolarproteinose sowie die Langerhans-Zell-Histiozytosis.

#### **3.6.1 Lymphangioleiomyomatose (LAM)**

Die LAM gehört zu den seltenen Lungenerkrankungen mit einer Inzidenz von 5:1 000 000, die zu einer zystischen Destruktion der Lunge führt.

Sie betrifft fast ausschließlich Frauen. Das mittlere Durchschnittsalter liegt bei 35 Jahren.

Man unterscheidet prinzipiell zwei Formen, die der nicht vererbaren sporadischen LAM und die als autosomal dominant vererbare LAM, welche im Rahmen der Tuberosen Sklerose auftritt.

Bei der sporadischen Form geht man von einer somatischen Mutation in den Genen TSC1 (kodiert für Hamartin, Chromosom 9q34) und TSC2 (kodiert für Tuberin, Chromosom 16q13.3) für Tuberosen Sklerose aus. Hamartin und Tuberin gehören zum TSC-Proteinkomplex. Dies hat eine unkontrollierte Proliferation der LAM-Zellen zur Folge. Bei der erblichen Form kommt es zu Keimbahnmutationen in diesen Genen.

Die erbliche Form wird autosomal dominant vererbt und betrifft neben der Lunge (30-50%), die Haut, das Gehirn, die Nieren sowie die Lymphknoten (18). Bedingt durch die Keimbahnmutation kommt es zu einem Funktionsverlust des Tuberin-Hamartin-Proteinkomplexes, welcher normalerweise negativ regulierend den mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) - Signalweg beeinflusst. Dieses löst eine dauerhafte und überschießende Aktivierung des mTOR-Signalweges aus. Die Folge ist eine Änderung von Zellvorgängen wie das unkontrollierte Wachstum von atypischen glatten Muskelzellen in Bronchien, Lymph- und Blutgefäßen. Die Rate für Neumutationen liegt bei ca. 70%.

**Tabelle 2 Differenziertes Organbefallsmuster der LAM (18)**

	TSC - LAM	S-LAM
Lungenzysten	Oft mild	Oft reichlich
Erhöhte Serumspiegel für VEGF-D	100%	70%
Chylöse Pleuraergüsse	10%	30%
Pneumozytenhyperplasien	12%	0-1%
Abdominelle Lymphangioliomyome	9%	29%
Angiomyolipome der Niere	93%	32%
Einzel	0%	46%
Bilateral	92%	19%
Perivaskulärer epitheloider Zelltumor des Uterus	100%	70%

TSC-LAM: Tuberöse Sklerose Complex assoziiert LAM – LAM, die auftritt bei einem Patienten mit TSC.  
 S-LAM (Sporadische LAM): LAM, die auftritt bei einem Patienten ohne TSC.

Es wird ein hormoneller Zusammenhang in Bezug auf die Pathogene der LAM vermutet, da es regelhaft zu einer Verschlechterung der Erkrankung entsprechend des Auftretens des Menstruationszyklus, während einer Schwangerschaft und nach Einnahme von Östrogenhaltigen Medikamenten gekommen ist.

Die Patientinnen beklagen Belastungsdyspnoe, Husten und Thoraxschmerzen. Das Auftreten eines Pneumothorax oder chylösen Pleuraergusses führt oft zur Erstdiagnose.

Vonseiten der Lungenfunktion ist der Nachweis einer Obstruktion mit einer Lungenüberblähung typisch. Der p02 kann ebenso wie die Diffusion vermindert sein. Mit Fortschreiten der Erkrankung können die Patienten eine Rechtsherzinsuffizienz vorweisen bedingt durch eine Pulmonale Hypertonie.

Radiologisch zeigen sich dabei diffuse dünnwandige runde Zysten.

Beim Vorliegen einer erblichen Form sollte zusätzlich eine Vorstellung beim Hautarzt erfolgen, ebenso wie die Durchführung eines Ultraschalls bzw. CT's des Abdomen und ein MRT des Schädels. Laborchemisch kann ein erhöhter Serumspiegel des VEGF-D (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor D) über 800mg/l diagnostisch hilfreich sein.

Eine Bronchoskopie mit Entnahme von transbronchialen Biopsien oder eine chirurgische VATS (Videoassistierte Thorakoskopische Chirurgie) können zur Diagnosesicherung herangezogen werden, falls sich radiologisch kein eindeutiger Befund erheben lässt.

Histologisch zeigt sich eine exzessive Proliferation glatter Muskelzellen (LAM-Zellen) neben einem Bild einer zystischen Destruktion des Lungengewebes.

Differentialdiagnostisch kommen die Langerhanszell-Histiozytosis, das Birt-Hogg-Dubè-Syndrom und das Lungenemphysem in Frage sowie seltener die Hypersensitivitätspneumonie und das Sjögren-Syndrom.

Das Birt-Hogg-Dubè-Syndrom ist gekennzeichnet durch typische benigne Hauttumore (Fibrofollikulome), dünnwandige Lungenzysten und Nierentumore. Die Lungenzysten sind für den Patienten oft asymptomatisch, können aber zu einem Pneumothorax führen. Ursächlich nimmt man eine Mutation im FLCN-Gen (Chromosom 17p11.2), welches für Folliculin kodiert und ebenfalls eine Komponente im m-TOR-Signalweg darstellt.

Die Therapie der LAM sieht bei entsprechender Lungenfunktionseinschränkung ( $FEV1 < 70\%$ ) die Möglichkeit des Einsatzes von Sirolimus, einem m-TOR-Inhibitor vor, der mit FKBP 12, einem zytosolischen Rezeptor innerhalb der Zielzelle, einen Komplex bildet und sich an mTOR bindet, wie in der MILES-Studie gezeigt werden konnte (19). Es soll den Verlust der Lungenfunktion als auch das Volumen möglicher Angiomyolipome, Lymphangioleiomyome sowie von Chylusansammlungen verringern. Alternativ steht Everolimus aus der gleichen Wirkstoffgruppe zur Verfügung. Es führt zu einer FVC-Stabilisierung bei vermindertem Abfall der FEV1. Darüber hinaus soll es zu einer Abnahme der VEGF-D-Spiegel im Serum führen. Im Vergleich zu Sirolimus bietet es eine kürzere Halbwertszeit bei höherer Bioverfügbarkeit (20). Außerdem existieren Hinweise bezüglich der Wirksamkeit des Einsatzes des Tetracyclins Doxycyclin. Es soll zu einer Inhibition der Matrixmetalloproteinasen führen, da bei der LAM eine Imbalance zwischen diesen und den endogenen Inhibitoren besteht (21).

Des Weiteren kann eine obstruktive Ventilationsstörung in der Lungenfunktion durch Einsatz von Bronchodilatoren verbessert werden.

Die Einnahme von Östrogenen sollte unter der Vorstellung, dass die LAM-Zellen an ihrer Oberfläche Östrogen-Rezeptoren tragen, die möglicherweise einen Reiz zu weiterem Wachstum auslösen können, vermieden werden.

Die Lungentransplantation ist für die Patientinnen bei fortgeschrittener Erkrankung eine Therapieoption.

### **3.6.2 Eosinophile Pneumonien**

Bei den eosinophilen Pneumonien lassen sich drei Formen unterscheiden: die einfache eosinophile Pneumonie (Löffler's Syndrom), die akute eosinophile Pneumonie (AEP) und die Chronisch Eosinophile Pneumonie (CEP).

Charakterisiert sind sie durch eine Infiltration des Interstitiums als auch der Alveolen durch eosinophile Granulozyten.

Mögliche Auslöser können Arzneimittel (z. B. Penicillin, Nitrofurantoin, Carbamazepin, Isoniazid, Sulfonamide), Chemikalien (Nickeldampf), Drogen (Kokain) oder eine Infektion mit

Pilzen (*Aspergillus fumigatus*, Coccidioidomykose) oder Parasiten (*Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*) sein. Auch das Auftreten im Rahmen einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis ist möglich.

Das Löffler Syndrom beschreibt eine eosinophile Pneumonie mit geringer klinischer Beeinträchtigung. Die Patienten beklagen einen trockenen Husten. Laborchemisch ist eine periphere Bluteosinophilie auffällig. Radiologisch zeigen sich flüchtige Infiltrate in der Lunge. Die Prognose ist gut. Parasiten wie *Ascaris lumbricoides* oder auch Medikamente sollten als mögliche Auslöser bedacht werden.

Bei der AEP sind die Patienten zwischen 20 und 40 Jahren und präsentieren sich mit einer akuten Verschlechterung mit Fieber  $> 38^{\circ}$  Celsius, unproduktivem Husten, allgemeinem Krankheitsgefühl, Kurzatmigkeit und pleuritischen Brustschmerzen. Die Patienten können rasch ein akutes beatmungspflichtiges Lungenversagen entwickeln, welches von einer gleichzeitigen Kreislaufinstabilität begleitet sein kann.

Über den Lungen sind inspiratorische Rasselgeräusche sowie ein gelegentliches Brummen zu auskultieren.

In der Lungenfunktion zeigt sich eine Restriktion und eine verminderte Diffusionskapazität. Außerdem ist eine Hypoxämie auffällig.

Radiologisch sieht man beidseitige periphere, der Pleura aufsitzende Infiltrate mit Betonung des Ober- und Mittelfeldes. Auch beidseitige geringgradige Pleuraergüsse können auftreten. Im CT des Thorax finden sich diffus verteilte Milchglasareale, teilweise unscharf begrenzte Knötchen sowie verdickte Interlobärsepten. Auch isolierte alveoläre Veränderungen sind möglich.

Laborchemisch können die Eosinophilen bei der akuten Form noch im Normbereich liegen. Typisch ist eine Erhöhung des Gesamt-IgE und der Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Wenn es klinisch vertretbar ist, kann man durch die Durchführung der Bronchoalveolären Lavage mit dem Nachweis von mehr als 25% Eosinophilen die Diagnose untermauern. Durch eine Biopsie lässt sich eine mögliche infektiöse Genese mit Pilzen ausschließen. Histologisch lässt sich eine eosinophile Infiltration mit akutem und organisierendem diffusen Alveolarschaden beschreiben.

Die Therapie besteht aus der Gabe von systemischen Steroiden. Bereits innerhalb von 24-48 Stunden lässt sich eine klinische Verbesserung beobachten.

Die CEP ist durch eine langsamere Entwicklung der Beschwerdesymptomatik gekennzeichnet. Sie entwickelt sich innerhalb von Tagen bis Wochen und kann einen rezidivierenden Verlauf zeigen. In mehr als 50% der Fälle liegt bereits ein Asthma vor oder tritt gleichzeitig auf.

Typisch ist für die chronische Form eine 10-15-fache Erhöhung der Eosinophilen im peripheren Blutbild, als auch eine begleitende Eisenmangelanämie und Thrombozytose.

Therapeutisch kommen ebenso unter der Vorstellung einer allergischen Diathese systemische Steroide zum Einsatz, über einen längeren Zeitraum als bei der akuten Form.

### 3.6.3 Pulmonale Alveolarproteinose

Die Alveolarproteinose weist eine Inzidenz von 0,36/1.000.000 und eine Prävalenz von 3,7/1.000.000 auf.

Es kommt zu einer Anhäufung von Surfactantproteinen und – phospholipiden in den Alveolen. Man kann drei Formen unterscheiden.

Bei der kongenitalen Form (ca. 3%), die innerhalb der ersten 4 Lebenswochen auftritt, liegt eine Genmutation des GM-CSF-Rezeptors (Granulozyten Monozyten-Colonie Stimulierender Faktor) vor.

Die autoimmune Form, die auch die häufigste von allen dreien darstellt, ist durch den Nachweis von Antikörpern gegen den GM-CSF gekennzeichnet. So ist der Alveolarmakrophage nicht mehr in der Lage, den Surfactant suffizient abzubauen.

Die sekundäre Form (5-10%) kann sich im Rahmen von Infektionen, Malignomen, Immundefekten oder der Inhalation von Stäuben manifestieren.

Männer sind häufiger als Frauen betroffen im Verhältnis 3:1. Ebenso finden sich mehr Raucher unter den betroffenen Patienten (72%).

Die Patienten beklagen Dyspnoe und einen trockenen Husten sowie eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit. Bei der körperlichen Untersuchung kann man ein Rasseln über den Lungen auskultieren.

Lungenfunktionell zeigt sich vor allem eine Hypoxämie, insbesondere unter Belastung, bei normalem Kohlendioxid sowie eine restriktive Ventilationsstörung mit erniedrigtem Diffusionsgradienten für Kohlenmonoxid. Die Sauerstoffsättigung ist vermindert. Der alveoloarterielle Sauerstoffgradient ist erhöht.

Laborchemisch können die LDH und die Tumormarker CEA, CYFRA-21-1 und NSE erhöht sein.

Radiologisch zeigt sich eine bilaterale Milchglasstrübung mit Verdickung der interlobulären Septen und intralobulären interstitiellen Veränderungen, entsprechend dem Bild eines Kachelmusters („crazy paving“). Die apikalen Zonen sowie die Recessus costodiaphragmaticus sind ausgespart.

Die Diagnose kann meist aus der milchig trüben Bronchoalveolären Lavage, dem HRCT und dem Nachweis von GM-CSF-Antikörpern gestellt werden. Nur selten ist eine zusätzliche Lungenbiopsie notwendig.

In der BAL können zahlreiche PAS (Periodic-Acid Schiff)-positive Körperchen, schaumig vakuolierte Alveolarmakrophagen und Zelldebris gefunden werden. In der Zelldifferenzierung findet man meist eine Lymphozytose.

Therapeutisch erfolgt eine Waschung der gesamten Lunge mit mehreren Litern (10-40 Liter) körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung in Vollnarkose mit sehr guten Ansprechraten. Nach diesem Procedere kann man unmittelbar eine Verbesserung sowohl der Klinik als auch der Blutgase nachweisen.

Bei der kongenitalen Form muss eine Lungentransplantation angestrebt werden und bei der sekundären Form die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung.

Die subkutane Gabe von GM-CSF kann bei der autoimmunen Form eingesetzt werden. Trotz guter Verträglichkeit, jedoch hohen Kosten, sieht man nur in 50% der Patienten Erfolge (22, 23).

Weitere Optionen sind die Substitution von GM-CSF in inhalativer Form mit 60% Erfolgsraten oder der Einsatz von Rituximab, der durch die Depletion der B-Lymphozyten die Bildung des GM-CSF-Autoantikörpers verhindert (24).

#### **3.6.4 Pulmonale Langerhanszell Histiozytose (PLCH)**

Die Langerhanszell-Histiozytose zählt zu den Neoplasien myeloischen Ursprungs mit klonaler Proliferation von CD1- und CD207-positiven Zellen und einer begleitenden entzündlichen Reaktion. Eine pulmonale Beteiligung stellt sich als zystisch interstitielle Lungenerkrankung dar, die gehäuft bei Rauchern auftritt. Die Ätiologie ist bisher nicht geklärt. Die PLCH zeigt eine Inzidenz von 10-15/1 000 000/Jahr. Frauen sollen etwas häufiger betroffen sein.

Sie ist mit Mutationen im MAPK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) - Pathway assoziiert, die in der Folge eine onkogene Transformation bedingen. Dabei kann die aktivierende BRAF V600 E-Mutation mit mehr als 50% am häufigsten nachgewiesen werden.

Es kommt zu einer Proliferation von dendritischen Zellen vom Langerhanszell-Typ.

Hypothetisch soll es durch äußere Reize getriggert zu einer vermehrten Rekrutierung und Aktivierung von Langerhanszellen in den Bronchiolen kommen. Man findet eine Entzündung vornehmlich in den Bronchiolen mit unterschiedlich starker Ausdehnung in das begleitende Interstitium. Die Infiltrate bestehen aus Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten und

Histiozyten. Extrapulmonale Manifestationen können sich in ca. 10% der Fälle im Sinne von zystischen Knochenläsionen finden.

Die Patienten berichten über unproduktiven Husten sowie Belastungsdyspnoe. Darüber hinaus können in ca. 15-20% der Fälle weitere unspezifische Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Schwitzen und Hämoptoe hinzukommen. 15% der Patienten fallen erstmalig durch einen Pneumothorax auf.

Die Lungenfunktion kann sich ohne Einschränkung bis auf eine verminderte Diffusionskapazität zeigen. Ebenso ist aber auch eine obstruktive Ventilationsstörung mit einer begleitenden Überblähung möglich.

Die BAL zeichnet sich durch einen > 4% Anteil an CD1-positiven Zellen aus.

Elektronenmikroskopisch kann man „Birbeck“-Granula nachweisen und immunhistochemisch lassen sich an den Oberflächen der Zellen das CD1a-Antigen und Langerin (CD 207) nachweisen.

Radiologisch findet man im Frühstadium noduläre Herde, unscharf begrenzt, von einer Größe von 5-10 mm über beide Lungen verteilt mit Aussparung des kostophrenischen Winkels. Es zeigt sich eine Betonung der Ober- und Mittelfelder.

Im Spätstadium sieht man im HRCT der Lunge die typischen unregelmäßig begrenzten Zysten, die teilweise auch konfluieren. Die Noduli können zentral einschmelzen und so Ringstrukturen bilden, die später als Zysten imponieren. Lymphknotenvergrößerungen oder ein Volumenverlust der Lungen mit Schrumpfung sind nicht typisch.

Differenzialdiagnostisch muss an eine Lymphangioliomyomatose, an ein Emphysem oder das Birt-Hogg-Dubè-Syndrom gedacht werden.

Die Therapie besteht aus einer absoluten Nikotinkarenz. Es sind auch viele Spontanremissionen beschrieben worden. Alternativ kann eine immunsuppressive Therapie mit systemischen Steroiden, Cyclophosphamid oder Methotrexat je nach Verlauf eingesetzt werden. Auch zytotoxische Therapieansätze mit Cladribin, einem Prodrug, das erst innerhalb der Zellen zu dem aktiven Nukleotid 2-Clordesoxyadenosin-5'-triphosphat phosphoryliert wird, steht zur Verfügung. Es führt zu einer Blockierung der Neusynthese von DNA in sich teilenden Zellen sowie des DNA-Reparaturmechanismus. Die gleiche Wirkung hat es auf die Ribonukleotidreduktase. Cladribin wird sowohl bei therapienaiven als auch bei erneut rückfälligen oder therapierefraktären Verläufen mit gutem Ansprechen eingesetzt (25).

Bei Patienten mit einem positiven Nachweis einer BRAF-V600E-Mutation stellt die Behandlung mit dem BRAF-Inhibitor Verumafenib eine erfolgsversprechende Option dar (26).

An eine Lungentransplantation kann bei chronischen Verläufen mit Komplikationen wie Pulmonaler Hypertonie gedacht werden, wobei die Erkrankung sich im Spenderorgan erneut manifestieren kann (20% Reaktivierung im Transplantat) (27).

### **3.6.5 ACIF (Airway Centered Interstitial Fibrosis)**

Airway centered interstitial fibrosis (ACIF) ist ein seltener Subtyp einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie mit einem variablen Therapieergebnis. Der Ursprung der Erkrankung, Inzidenz sowie Prävalenz sind unbekannt.

Erstmals wurde diese Form der interstitiellen Pneumonie 2004 von Churg et al beschrieben (28).

Man findet eine Geschlechterdominanz für Frauen. Meist liegt ein mäßiger Nikotinkonsum vor. Typisch ist eine Exposition gegenüber inhalativen Noxen. Im Rahmen unserer Studie fanden wir bei einem Patientenkollektiv Expositionen gegenüber Schimmel oder Asbest sowie solche basierend auf ihrer beruflichen Tätigkeit als Schweißer, Bäckereiangestellte oder Lederhosenherstellerin (29).

Die Diagnose kann sicher über eine chirurgische Biopsientnahme (VATS) aber auch mittels bronchoskopischer transbronchialer Kryobiopsie gestellt werden.

Histologisch ist sie gekennzeichnet durch eine bronchozentrische Fibrose, eine lokalisierte interstitielle Lungenfibrose um die Bronchien und eine mäßige Lymphozytose in der BAL. Radiologisch dominieren Bronchiektasien, retikuläre Infiltrate, Areale mit Milchglas und parabranchiale interstitielle Verdickungen.

Die Therapie besteht aus einem konsequenten Meiden der Noxe, einer immunsuppressiven Therapie, primär mit systemischen Steroiden, alternativ auch Makroliden bei steroidresistenten Verläufen und in chronischen Stadien stellt die Lungentransplantation eine Option dar.

Insgesamt zeigt sich eine gute Langzeitprognose.

Differentialdiagnostisch kommen die Hypersensitivitätspneumonie, die obliterative Bronchiolitis nach einer pulmonalen Infektion sowie die NSIP in Frage.

### **3.6.6 AFOP (Akute fibrinöse und organisierende Pneumonie)**

AFOP gehört zu den seltenen Lungenerkrankungen. Sie wurde erstmals von Beasley et al 2002 an 17 Fällen beschrieben. Grundsätzlich ist unklar, ob es sich um eine Variante einer schon bekannten interstitiellen oder um eine eigenständige Lungenerkrankung handelt. AFOP ist

histologisch eine Reaktion auf eine Lungenverletzung, die man zwischen DAD (Diffuse Alveolar Damage) und einer COP einordnen kann.

Männer sind häufiger betroffen. Das Durchschnittsalter liegt im Mittel um 62 Jahre.

Die Patienten beklagen Husten, Fieber und Thoraxschmerzen.

Es gibt idiopathische Formen ebenso wie Assoziationen mit Autoimmunerkrankungen, Kollagenosen, Medikamenten, beruflichen- und Umweltexpositionen und Infekten.

Radiologisch ähnelt das Bild dem der Organisierenden Pneumonie. Man findet Konsolidierungen und Milchglasareale, gerne peribronchovaskulär gelegen sowie ungleichmäßig verteilt.

Die Diagnose wird meist über eine CT-gesteuerte oder chirurgische Biopsie gestellt.

Histologisch wird typischerweise neben der organisierenden Pneumonie intraalveoläres Fibrin ohne den Nachweis hyaliner Membranen beschrieben.

Die subakute Form, die mit einer guten Prognose vergesellschaftet ist, kann mit systemischen Steroiden und ggfs. Cyclophosphamid bzw. Azathioprin therapiert werden.

Die aggressivere Form ist mit einer hohen Sterblichkeit verbunden und führt über eine rasche Beatmungspflichtigkeit zum Tod.

### **3.7 Nicht klassifizierbare Idiopathische Interstitielle Pneumonien**

Diese Gruppe von Erkrankungen macht ca. 10-15% der diffusen parenchymalen Lungenerkrankungen aus.

2002 wurde sie erstmalig von der ATS- und ERS-Gesellschaft als eigenständige Gruppe beschrieben. Es handelt sich um Patienten mit einem vornehmlich fibrotischen Muster, die sowohl klinische Symptome einer IPF als auch einer non-IPF, wie chronischer Hypersensitivitätspneumonie, fibrotischer NSIP oder CTD (Connective-Tissue-Disease)-ILD, vorweisen. 2013 betonte ein Statement der ATS-/ERS-Gesellschaft nochmals die Dringlichkeit der Diskussion dieser Patienten in einem multidisziplinären ILD-Board. Bezüglich der Mortalität scheint diese besondere Gruppe zwischen denen der IPF und der Non-IPF zu liegen (ca. 30% 5-Jahresüberlebenschance).

Im Falle einer vorliegenden Biopsie wiederum können histologische Befunde einer bestimmten Entität nicht zugeordnet werden oder es zeigen sich Diskrepanzen zwischen den histologischen und radiologischen Befunden. Auch bereits durchgeführte Therapien im Vorfeld können die Diagnosestellung erschweren.

Die Patienten müssen in regelmäßigen Abständen einer Kontrolle zugeführt werden, um sie beim Auftreten neuer Informationen einer Krankheitsentität zuzuordnen.

## **4 KLINISCHE DIAGNOSTIK**

### **4.1 ANAMNESE**

Am Anfang der Diagnostik steht eine ausführliche Befragung des Patienten hinsichtlich vorbestehender Erkrankungen, familiärer Vorbelastung bezüglich pulmonaler Erkrankungen, Einnahme von potentiell pneumotoxischen Medikamenten, einschließlich der Einnahmedauer und des zeitlichen Zusammenhanges mit dem Auftreten der Beschwerden, Exposition gegenüber möglichen Auslösern, wie z. B. verschimmeltem Heu (die sog. „Drescherlunge“), Haltung von Tieren (die sog. „Vogelzüchterlunge“), das Betreiben einer außergewöhnlichen Nebentätigkeit wie der Exposition mit Holzblasinstrumenten.

Pneumotoxische Medikamente sind z. B. Amiodaron, Methotrexat, Chemotherapeutika oder Nitrofurantoin.

Hilfreich ist dabei der „Fragebogen zur Erfassung der Ursachen interstitieller und seltener Lungenerkrankungen“ der Sektion 7 der DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie) (30).

### **4.2 KLINISCHES BESCHWERDEBILD**

Der Patient selbst berichtet meist über schleichende Belastungsdyspnoe sowie einen Reizhusten, der manchmal auch von weißlichem Auswurf begleitet sein kann.

Zur Beurteilung der Ausprägung und Intensität des Hustens kann der Leicester Cough Questionnaire und um die Luftnot zu quantifizieren der MRC Breathlessness Scale als sinnvolle Hilfestellung hinzugenommen werden.

Je nachdem, wie weit fortgeschritten die Erkrankung ist, kann bereits eine chronische Sauerstoffpflichtigkeit vorliegen, klinisch gut erkennbar an einer möglichen Lippenzyanose und Ausbildung von Trommelschlegelfingern mit Uhrglasnägeln.

Bei der körperlichen Untersuchung der Patienten ist insbesondere bei der Lungenauskultation auf ein bilaterales basales inspiratorisches Knistern zu achten, die Sklerosiphonie. Dieses Geräuschphänomen wird oft analog „dem Öffnen von Klettverschlüssen“ oder „dem ersten Gehen in frisch gefallenem Schnee“ gesetzt.

Außerdem muss die körperliche Untersuchung in Hinblick auf das Vorliegen einer möglichen Kollagenose fokussiert werden, d. h. es gilt auf einen trockenen Mund oder trockene Augen, eine mögliche Dysphagie, Gelenkschwellungen, Arthralgien oder Myalgien sowie Veränderungen der Haut zu achten.

## **4.3 FUNKTIONELLE DIAGNOSTIK**

### **4.3.1 Lungenfunktion**

Die interstitiellen Lungenerkrankungen sind gekennzeichnet durch eine Abnahme der Dehnbarkeit (Compliance) der Lunge und in der Folge durch den Nachweis einer restriktiven Ventilationsstörung in der Lungenfunktion mit einer gleichsinnigen Verminderung der Totalen Lungenkapazität (TLC), der Vitalkapazität (VC) und des Residualvolumens (RV).

Die Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) kann normal oder vermindert sein bei normalem Tiffeneau-Index (FEV1/FVC).

Frühzeichen für das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung kann eine reduzierte Diffusionskapazität (DLCO) aufgrund der verlängerten alveolokapillären Diffusionsstrecke sein.

Eine Diskrepanz zwischen DLCO und VC ist ursächlich bei einer Emphysemkomponente zu finden.

### **4.3.2 Blutgasanalyse**

Mit der Bestimmung einer Blutgasanalyse kann das Vorliegen einer möglichen Hypoxämie detektiert werden. Initial ist diese zunächst nur unter Belastung und erst später bereits in Ruhe festzustellen.

Je nach Fortschreiten der Erkrankung kann sich eine Hypokapnie infolge der Hyperventilation aufgrund der inadäquaten Atemexkursion zeigen und daraus resultierend auch eine ventilatorische Insuffizienz mit einer Hyperkapnie als Zeichen einer erschöpften Atemmuskulatur.

### **4.3.3 6-Minuten-Gehtest**

Die Durchführung eines 6-Minuten Gehtestes mit Messung der Sauerstoffsättigung am Anfang und Ende des Testes gehört bei Diagnosestellung dazu. Neben der zurückgelegten Wegstrecke ist auch das Verhalten des Sauerstoffs unter Belastung von Bedeutung. Gerne wird dieser Belastungstest auch in der Verlaufskontrolle eingesetzt.

Eine periphere Sauerstoffsättigung  $< 88\%$  in Ruhe ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet.

Der minimal klinisch wichtige Unterschied (Minimal Important Difference, MID) betrug ungefähr 22 – 45 m bei Patienten mit IPF (INPSIRE Bevölkerung 24 - 45 m, Placebo-Kohorte CAPACITY-Studie 22 - 37m) (31).

Der funktionelle Verlauf dient bei der Idiopathischen Lungenfibrose als Prognosefaktor. So sind eine Abnahme von größer/gleich 10% an FVC bzw. größer/gleich 15% an DLCO oder 50m weniger an Gehstrecke innerhalb von 6-12 Monaten Indikatoren für ein Fortschreiten der Erkrankung und somit für eine schlechte Prognose. Bezüglich des 6-Minuten-Gehtestes steigt das Mortalitätsrisiko im 1. Jahr um den Faktor 2 bei einem Abfall von 250 m bzw. um den Faktor 3 nach 24 Wochen bei einem Abfall von 50 m oder mehr.

#### 4.3.4 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie dient zur Erfassung der Leistungsfähigkeit bzw. Leistungslimitierung sowie zur Differenzierung der Genese von unklarer Dyspnoe und Detektion von Begleiterkrankungen wie z. B. Pulmonaler Hypertonie im Zusammenhang der Diagnostik von interstitiellen Lungenerkrankungen.

Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen weisen typischerweise ein restriktives Atemmuster auf mit frühem Anstieg der Atemfrequenz bei zu geringem Tidalvolumen infolge der verminderten Compliance. Dies ist gut zu erkennen im Feld 7 der Spiroergometrie. Des Weiteren lässt sich eine reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme ( $V_{O2}$  peak) nachweisen. Als Ausdruck einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung kann man eine verminderte  $V_{O2}$  an der anaeroben Schwelle feststellen, bedingt durch die ineffektive Atemaktivität und die muskuläre Dekonditionierung.

Außerdem zeigen sie erhöhte Atemäquivalente unter Belastung, teilweise schon in Ruhe, zu sehen in Feld 6 der Spiroergometrie.

Unter der Belastung fällt der arterielle  $p_{O2}$  infolge der verlängerten Diffusionsstrecke ab. Ebenso ist die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz in Ruhe als auch unter Belastung pathologisch erhöht als sensitives Zeichen einer Gasaustauschstörung.

Entsprechend zeigt sich auch eine Erschöpfung der Atemreserve (Breath Reserve). Die Atemreserve ist frühzeitig reduziert bzw. aufgehoben unter Belastung.

#### 4.3.5 Bewertungssysteme

Es existieren mehrere validierte Bewertungssysteme, vornehmlich für die IPF, die durch Bestimmung einer möglichen Mortalitäts-Wahrscheinlichkeit, Hilfen geben hinsichtlich weiterer Therapieentscheidungen.

Eine Hilfe zur Einordnung der Schwere der Erkrankung ist der GAP-Index, der das Geschlecht und das Alter des Patienten sowie lungenfunktionelle Parameter wie die FVC und die DLCO mit einschließt (32). Der Patient erhält entsprechende Punkte, die ihn in eines der möglichen 3 Stadien einteilen mit einer festgelegten Mortalitätswahrscheinlichkeit für die ersten drei Jahre. Dieser kann auch bei unklassifizierbaren interstitiellen Pneumonien verwendet werden. Der Fragebogen K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire) beinhaltet 15 Fragen, die darauf ausgerichtet sind den Einfluss der interstitiellen Lungenerkrankung auf verschiedene Aspekte des Lebens zu bestimmen (33). Der Patient kann diesen selbst im Rahmen einer Verlaufskontrolle ausfüllen. 7 verschiedene Antworten werden für jede Frage vorgegeben, wobei die Wahl der ersten Antwort die höchste und die Wahl der siebten Antwort keinerlei Einschränkung beschreibt. Es werden drei Bereiche: Psychologie, Atemnot und Aktivitäten sowie Thoraxsymptome abgefragt. Die sich am Schluss errechnete Punktzahl bewegt sich zwischen 0 – 100, wobei 100 einen hervorragenden Gesundheitszustand attestiert.

Mit Hilfe des du Bois Score for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Mortality lässt sich die 1-Jahres-Mortalität für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose in Hinblick auf das weitere Therapiemanagement mit möglicher Lungentransplantation bestimmen (34). Das Alter des Patienten, ob der Patient in den letzten 6 Monaten stationär gelegen ist, die aktuelle FVC sowie der Verlauf der FVC in den letzten 24 Wochen sind von Interesse. Am Ende erhält der Patient eine Punktzahl zwischen 0 und >50, die mit einer zu erwartenden 1-Jahres Wahrscheinlichkeit von <2% bis >80% zu versterben vergesellschaftet ist.

Der CPI (Composite Physiologic Index) wurde 2003 von Athol U. Wells et al. erstmalig beschrieben(35). Er dient zur Erhebung der Prognose einer IPF. Ebenso soll es hilfreich sein, die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Rechtsherzinsuffizienz zu evaluieren.

Die radiologische Ausdehnung im CT, die prozentualen Angaben von Diffusionskapazität, FVC und von FEV1 sind die Komponenten, die Einfluss auf das Ergebnis haben.

Zur Berechnung wird folgende Formel verwendet:  $\text{extent of disease on CT} = 91,0 - (0,65 \times \% \text{ predicted DLCO}) - (0,53 \times \% \text{ predicted FVC}) + (0,34 \times \% \text{ predicted FEV1})$ .

Werte über 40 sollen mit einer 50% Wahrscheinlichkeit einhergehen, eine akute Exazerbation im Sinne eines Akuten Lungenversagens zu erleiden.

#### 4.3.6 LABORANALYSE

Ein Routinelabor mit großem Blutbild und Einschluss aller Organfunktionen (Niere, Leber, Herz) und LDH stellt die Basis dar. Neben dem Ausschluss infektiöser Ursachen durch die Bestimmung von C-Reaktivem Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), ist die Suche nach möglichen Autoantikörpern bei Verdacht auf Kollagenosen oder Vaskulitiden erforderlich.

Mögliche Auslöser für Infektionen können HIV, CMV, Mykoplasmen, Chlamydien und Parasiten sein.

Antinukleäre Antikörper (ANA; Immunfluoreszenz) beschreiben die Gesamtheit aller Autoantikörper, die gegen Antigene im Zellkern gerichtet sind. Man verwendet Ihre Bestimmung im Sinne eines Suchtestes bei Verdacht auf systemische Autoimmunerkrankungen. Bedeutung hat der ANA-Nachweis bei folgenden Erkrankungen: Systemischer Lupus erythematodes, medikamenteninduzierter Lupus erythematodes, Sharp-Syndrom, Sklerodermie, CREST-Syndrom, Sjögren-Syndrom, Polymyositis-Dermatomyositis, Juvenile Chronische Arthritis, Autoimmunhepatitis und primäre biliäre Zirrhose.

Bei Vaskulitiden sollten die antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) sowie antiglomeruläre Basalmembran-Antikörper bestimmt werden.

Hauptzielantigen der c-ANCA ist die Proteinase 3. Nachzuweisen sind sie insbesondere bei der Granulomatose mit Polyangiitis und in geringer Frequenz bei mikroskopischer Polyangiitis, Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis und Panarteriitis nodosa.

pANCA's sind bei Vaskulitiden, Kollagenosen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Lebererkrankungen und Infekten zu finden. pANCA mit MPO (Myeloperoxidase) findet man bei der mikroskopischen Polyangiitis.

ACE (Angiotensin Converting Enzyme) und der lösliche IL-2-Rezeptor kann bei Verdacht auf Sarkoidose bestimmt werden.

Bei Hinweisen auf eine Myositis sollten die Muskelenzyme Creatinkinase (CK), Aldolase, Myoglobin und Jo-1 Antikörper bestimmt werden.

Jo-1-Antikörper zählen zu den häufigsten Anti-Synthetase-Antikörpern. Sie sind vor allem bei Erkrankungen wie Poly-/Dermatomyositis nachzuweisen. Bei fehlendem Nachweis kann die Interstitielle Pneumonie die Erstmanifestation eines Anti-Synthetase Syndroms (Myositis plus fibrosierende Alveolitis) darstellen. Der Nachweis von Jo-1-Antikörpern gemeinsam mit Ro-52 ist mit einem klinisch schweren Verlauf einer Polymyositis (schlechtere Prognose, Gelenkbeteiligung) assoziiert.

PL7- und PL-12-Antikörper findet man lediglich bei 2-3% der Patienten mit Myositis.

Im Falle des Verdachtes eines Sjögren Syndroms ist die zusätzliche Bestimmung von anti-SSA/Ro und anti-SSB/La und bei möglicher Systemischer Sklerose die Bestimmung von anti-Scl-70/topoisomerase-1, Anticentromere, Anti-RNA Polymerase III, anti-U1RNP (Ribonucleoprotein), anti-Th/To, anti PMScl U3 RNP (Fibrillarin) und anti-Ku indiziert.

PM/Scl-Antikörper sind gegen PM-Scl 100 und PM-Scl 75 gerichtet und finden sich vor allem bei Patienten mit Polymyositis, Sklerodermie sowie einem Overlap-Syndrom aus beidem.

Signalerkennungspartikel (SRP) sind zuständig für den Transport von neu synthetisierten Proteinen in das endoplasmatische Retikulum. Sie sind bei Patienten mit einer schweren und rasch progredienten proximalen Muskelschwäche anzutreffen. Hauterscheinungen sind nicht typisch. Eine pulmonale Beteiligung ist selten. Die Erfolgsaussichten einer medikamentösen Therapie sind schlecht.

SAE-Antikörper haben als Zielantigen das SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier) - Aktivierungs-Enzym. Patienten mit Dermatomyositis können diese Antikörper vorweisen. Eine pulmonale Beteiligung ist selten.

Antikörper gegen MI-2 (nukleäre Helikase) sind hochspezifisch für eine Dermatomyositis. Ihr Nachweis zeigt einen milden Verlauf an, spricht für seltenere Manifestationen an der Lunge und verspricht ein gutes Ansprechen auf systemische Steroide.

Antikörper gegen MDA5 (Interferon-induziertes Melanom-Differenzierungs-Antigen 5, ein Rezeptor für virale RNA) sind bei Patienten mit amyopathischer Dermatomyositis zu finden. Die pulmonale Beteiligung weist einen raschen Progress auf und ist mit einer hohen Mortalität assoziiert. MDA5 Antikörper treten häufig mit Ro52-Antikörpern auf.

TIF-1-Gamma-Antikörper sind bei der Dermatomyositis in 23% (Erwachsene) bzw. 38% (Kinder, Jugendliche) der Fälle nachzuweisen. Bei positivem Nachweis sind neben der Myositis häufig kutane Ulzerationen und Lipodystrophie zu finden.

Antikörper gegen NXP-2 (Ziel: nukleäres Matrixprotein NXP-2/MORC3 – es ist an der Regulation der p53-vermittelten Zellseneszenz im Zusammenhang mit onkogenen Signalen beteiligt) sind in unterschiedlich hohen Prozentzahlen (von 1,6 bis 30%) bei erwachsenen Patienten mit Dermatomyositis, ebenso bei Polymyositis, zu finden. Patienten, die positiv für NXP-2 sind, zeigen einen klinisch schwereren Verlauf mit Muskelkontrakturen, Muskelatrophie und Calcinosis cutis.

Ku-Antikörper sind gegen das DNA-bindende Protein p70/p80 und die DNA-abhängige Proteinkinase p350 gerichtet. Insgesamt sind sie unspezifisch und können bei verschiedenen systemischen Autoimmunerkrankungen (wie Myositis oder Arthritis) auftreten, häufig bei

Patienten mit einem Overlap-Syndrom. Charakteristisch für die Ku-Antikörper ist ein gutes Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie.

Anti-HMGCR-Antikörper (anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reduktase Antikörper) sind bei Patienten mit nekrotisierender Autoimmunmyopathie zu ca. 25% anzutreffen. Sie stehen in direkter Korrelation mit der Höhe des CK-Wertes und der Muskelstärke. Die Patienten zeigen eine ausgeprägte proximale Muskelschwäche. Eine pulmonale Beteiligung ist selten. Fast die Hälfte der betroffenen Patienten haben Statine in der Vorgeschichte eingenommen. Das Patientenkollektiv zeigt ein gutes Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie. Das gleichzeitige Auftreten von Autoantikörpern gegen SRP (Signal Recognition Particle) ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.

Antikörper gegen U1 RNP sind mit einer Sensitivität von 95-100% bei Vorliegen eines Sharp-Syndroms, einer Mischkollagenose aus Komponenten der rheumatoiden Arthritis, eines SLE, einer Systemsklerose und einer Polymyositis, positiv. Die Höhe des Antikörpertiter korreliert mit der Krankheitsaktivität. Diese Art der Antikörper ist aber auch in geringerer Prävalenz anzutreffen bei Systemischem Lupus erythematodes (SLE) mit 15-40%, bei der Systemsklerose mit 2-12% und bei der Poly-/Dermatomyositis mit 12-16%.

Im Falle einer rheumatischen Genese ist die Bestimmung des Rheumafaktors (RF) sowie die der Antikörper gegen citrullinierte Peptide / Proteine (Cyclische Citrullin-Peptid-Antikörper (CCP-AK) und anti-MCV-Antikörper) sinnvoll.

Bei SLE sind die ANA, die Antikörper gegen doppelsträngige DNA, die pathognomonisch sind, die hochspezifischen Antikörper gegen Sm sowie die anti-Phospholipid-Antikörper zu bestimmen.

Zur Diagnose einer Systemischen Sklerodermie (SSc) sind die ANA erhöht ebenso wie die für die Erkrankung spezifischen Antikörper gegen DNA-Topoisomerase I (anti-Scl 70) und gegen RNA-Polymerase.

Das Sjögren-Syndrom ist neben erhöhten Entzündungszeichen (CRP und BSG) durch positive ANA, RF und Antikörper gegen kleine Ribonukleoproteinantigene (Ro/SS-A und La/SS-B) gekennzeichnet.

Erhöhte Titer für ANA und Antikörper gegen Spliceosomen (U1-nRNP; Ribonucleo-protein) sind bei der Mischkollagenose (Mixed Connective Tissue Disease; MCTD; Sharp-Syndrom) zu finden.

Weiterführende Laborwerte sollten je nach erhobenem klinischen Befund bestimmt werden. Außerdem sollte eine Blutabnahme in Hinblick möglicher präzipitierender Antikörper (spezifische IgG) je nach Anamnese mit der Frage auf das Vorliegen einer nicht selten

vorkommenden Exogen-Allergische-Alveolitis (EAA) erfolgen. Sie können als Hinweise auf eine Exposition in der Diagnosestellung verwendet werden.

#### 4.3.7 RADIOLOGISCHE DIAGNOSTIK

Einen entscheidenden Beitrag zur Diagnostik von interstitiellen Lungenparenchym-erkrankungen liefert die Radiologie neben dem Röntgen-Thorax mit der Anfertigung eines CT ohne Kontrastmittel in High-Resolution Technik mit einer gewöhnlichen Schichtdicke von 1-2 mm in Rückenlage in maximaler Inspiration (HRCT) (36, 37).

Jedoch lässt sich bei fast 60% der Patienten mit einem Usual Interstitial Pneumonia (UIP)-Muster in der chirurgischen Biopsie dies im HRCT der Lunge nicht belegen. Hingegen ist bei der radiologischen Diagnose eines definitiven oder wahrscheinlichen (probable) UIP-Musters in fast 90-100% der Fälle mit einem ebensolchen Nachweis in den histologischen Befunden zu rechnen. Durch die Empfehlungen des kürzlich veröffentlichten Konsenspapier der internationalen radiologischen Fachgesellschaft (Fleischner Society) wurde die Einteilung des radiologischen UIP-Musters verfeinert (38). Das UIP-Muster wurde nochmals unterteilt in ein definitives, ein wahrscheinliches, ein indifferentes und ein mit UIP nicht vereinbares Muster. Somit kann rasch eine Einteilung in die einzelnen Untertypen erfolgen.

Das definitive UIP-Muster ist gekennzeichnet durch Honeycombing mit oder ohne peripherer Traktionsbronchiektasis oder -bronchiolectasis. Die Verteilung ist typisch subpleural mit einer basalen Betonung und oft heterogen.

Das wahrscheinliche UIP-Muster („probable UIP“), den Leitlinien von 2011 dem möglichen UIP-Muster entsprechend, unterscheidet sich vom definitiven durch das Fehlen des Honeycombing. Vorherrschend ist ein retikuläres Muster mit peripheren

Traktionsbronchiektasis oder – bronchiolectasis. Mildes Milchglas darf ebenfalls auftreten.

Bei Vorliegen eines definitiven oder wahrscheinlichen UIP-Musters darf bzw. soll von einer weiteren invasiven Diagnostik Abstand genommen werden. Im Falle eines wahrscheinlichen UIP-Musters untermauern weitere Punkte wie ein Alter über 60 Jahren, das Vorliegen eines männlichen Geschlechts und der Umstand eines Ex-Nikotinabusus den Verdacht.

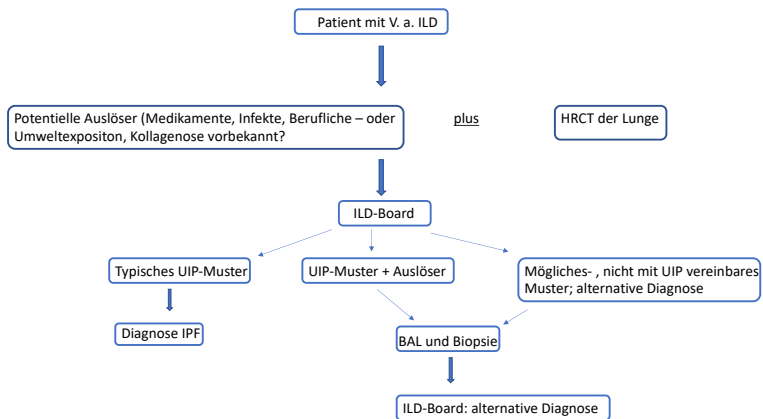
Radiologische Merkmale einer Erkrankung, welche nicht mit UIP („indeterminate for UIP“) vereinbar sind, sind ein feines retikuläres Muster mit einem möglichen milden Milchglas oder Zerstörung. Man ordnet sie auch ein im Sinne einer Frühform eines UIP-Musters („early UIP pattern“). Des Weiteren fallen darunter CT-Merkmale und/oder eine Verteilung einer Fibrose, die nicht an eine spezifische Ätiologie erinnert („truly indeterminate“).

Alle übrigen radiologischen Befunde wie Zysten, eine deutliche mosaikartige Trübung, vorherrschendes Milchglas, profuse Mikronoduli, zentrilobuläre Knoten und Konsolidationen werden in der Kategorie „alternative Diagnosen“ vereinigt. Für eine Hypersensitivitätspneumonie zum Beispiel wären Befunde einer bronchozentrischen Fibrose mit Betonung der Oberlappen oder ein ausgedehntes Mosaikmuster typisch, für eine Sarkoidose eine fibrotische Raffung der Hili und für eine NSIP eine ausgeprägte Milchglastrübung mit einer Aussparung des Subpleuralraumes.

Die Verteilung unterscheidet sich ebenfalls. Man findet eine vornehmlich peribronchovaskuläre bzw. perilymphatische Verteilung. Die Ober- und Mittellappen sind hauptsächlich betroffen.

In solchen Fällen bedarf es einer weiteren Diagnostik mit entsprechender Biopsieentnahme. Weitere Befunde können Hinweise für andere Entitäten sein. So können Pleuraplaques an eine Asbestose erinnern. Ein dilatierter Ösophagus könnte im Rahmen einer Kollagenose auftreten. Bei distalen Erosionen der Klavikula sollte an eine Rheumatoide Arthritis gedacht werden. Deutlich vergrößerte Lymphknoten sollten hinsichtlich Ihrer Ätiologie weiter abgeklärt werden. Patienten mit mediastinalen Lymphomen über 10 mm im Thorax-CT bei ILD, außer Sarkoidose und Medikamentös-assoziierten ILD, wird ein höheres Risiko bezüglich einer stationären Aufnahme attestiert im Vergleich zu denjenigen mit Lymphomen unter 10 mm (39). Darüber hinaus wiesen diese Patienten eine schlechtere Lungenfunktion auf und es konnten niedrigere Zytokin-Level im Serum nachgewiesen werden. Verdickungen der Pleura oder Pleuraergüsse könnten Hinweise geben für das Vorliegen einer Kollagenose oder einer medikamenteninduzierten Ursache sein.

Abbildung 2: Diagnostischer Aufbau für ILD



#### 4.3.8 BRONCHOSKOPIE

Die Bronchoskopie spielt in der Diagnostik von diffusen parenchymalen Lungenerkrankungen eine Rolle mit der Durchführung einer Bronchoalveolären Lavage und zur histologischen Sicherung mit der Entnahme von transbronchialen Biopsien und Lymphknotenbiopsien (z. B. bei der Sarkoidose).

#### 4.3.9 BRONCHOALVEOLÄRE LAVAGE (BAL)

Die Bedeutung der Anfertigung einer Bronchoalveoläre Lavage (BAL) im Zusammenhang der Diagnostik von DPLD ist umstritten. Sie kann weder als diagnostisches noch als prognostisches Mittel verwendet werden, sondern kann Hinweise geben, die eine mögliche Verdachtsdiagnose unterstützen.

Mit Hilfe der BAL erhält man Informationen hinsichtlich der Zellzahldifferenzierung, der Mikrobiologie und der Zytopathologie auf alveolärer Ebene. Bei gesunden Patienten sind hauptsächlich Alveolarmakrophagen zu finden und nur wenig kernhaltige Zellen.

Sie stellt ein nichtinvasives Verfahren dar, welches im Rahmen einer flexiblen Bronchoskopie in einem ausgewählten bronchopulmonalen Segment in Wedge-Position durchgeführt wird.

Über den Arbeitskanal des Bronchoskops werden 160 ml an physiologischer Kochsalzlösung hineingegeben und wieder abgesaugt.

Nach den aktuellen Leitlinien soll diese bei radiologischen Befunden, die nicht typisch für ein UIP-Muster sind, durchgeführt werden, insbesondere in den Verdachtsfällen einer Sarkoidose, eosinophilen Pneumonie, Infektion oder malignen Erkrankung.

Durch die Bestimmung der Höhe der Prozentzahlen der einzelnen Zellen wie Neutrophile, Alveolarmakrophagen, Eosinophile, Lymphozyten und die CD4/CD8-Ratio erhält man Hinweise im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf eine interstitielle Erkrankung.

Ein Lymphozytenanteil über 30% ist zu finden bei der Sarkoidose oder der Hypersensitivitätspneumonie.

Der Neutrophilenanteil (>60%) ist bei Infektionen oder einem ARDS erhöht, in geringerer Höhe auch bei der IPF, Kollagenosen und Pneumokoniosen.

Eosinophile sind bei akuten oder chronisch eosinophilen Pneumonien (>30%) charakteristisch vermehrt, ebenso können sie bei der EGPA erhöht sein.

Hinsichtlich der Analyse der Lymphozyten-Untergruppen kann man unterstützende Hinweise erhalten bei einer akuten Sarkoidose mit einem erhöhten CD4-/CD8-Verhältnis  $> 2$  und im Gegensatz dazu mit einem erniedrigten CD4-/CD8-Verhältnis  $< 1$  bei der Hypersensitivitätspneumonie oder COP.

#### **4.3.10 TRANSBRONCHIALE BIOPSIEN**

Als weiteren diagnostischen Schritt benötigt man eine Gewebeprobe zur Einordnung der interstitiellen Lungenerkrankung. Der Gebrauch einer transbronchialen Zangenbiopsie zur Probengewinnung ist im Falle einer Sarkoidose oder HP möglich. Bei allen anderen interstitiellen Lungenerkrankungen ist diese Art der Probengewinnung nicht aussagekräftig. Die aktuelle Leitlinie der ATS zur Diagnose der IPF spricht sich momentan weder für noch gegen die Durchführung einer transbronchialen Kryobiopsie aus.

Über den Arbeitskanal des Bronchoskops wird eine Zange eingeführt und aus dem radiologisch am stärksten veränderten Gewebe eine Probe entnommen. Die Zangenbiopsie wird jedoch aufgrund Ihrer Probengröße und des Anteils höherer Quetschartefakte nicht mehr favorisiert. Eine diagnostische Wertigkeit von nur ca. 30% wird dieser Methode zugeschrieben. Eine Alternative stellt dabei die transbronchiale Kryobiopsie (TBCB) dar. Sie wurde erstmals 2005 beschrieben. Sie kann in flexibler mit gleichzeitigem Einsatz eines Fogarty-Ballonkatheters zur Beherrschung möglicher Blutungen als auch in starrer Technik

durchgeführt werden. Die Kälteerzeugung an der Spitze der Kryosonde beruht auf dem Joule-Thomson-Effekt, bei dem sich ein fließendes und komprimiertes Gas abkühlt, wenn es sich ausdehnt. Es werden dabei Temperaturen bis  $-80^{\circ}$  Celsius erzeugt. Somit bleibt die Gewebeprobe an der Sondenspitze haften und wird durch das Halten der Sondenspitze in Kochsalz vom Gerät entfernt und kann dann weiterverarbeitet werden.

Der Vorteil im Vergleich zur transbronchialen Zangenbiopsie liegt in der Größe der Proben, die zudem weniger Atelektasen, weniger Einblutungen als auch weniger Quetschartefakte aufweisen (40). Zum einen wird dadurch die diagnostische Sicherheit (Zangenbiopsie 64%, Kryobiopsie 84%) erhöht (41), jedoch ist die Komplikationsrate, die auch von der Größe der Proben abhängt, nicht zu vernachlässigen. Zu nennen sind Blutungen und der Pneumothorax, die im Vergleich zur Zangenbiopsie deutlich erhöht sind (Blutungen: 4% Zangenbiopsie, mittelschwere und schwere ca. 16% Kryobiopsie - Pneumothorax: Zangenbiopsie ca. 6%, Kryobiopsie zwischen 0 und 30%, Durchschnitt 9%).

Abhängig von dem Ausmaß der Einschränkung der Lungenfunktion und des möglichen Vorliegens einer schwergradigen pulmonalen Hypertonie mit einem mPAP  $> 50$  mmHg werden in entsprechenden Zentren unter Beherrschung von Blutungskomplikationen transbronchiale Kryobiopsien aus den am meisten betroffenen Segmenten im Abstand von 1 cm von der Pleura entnommen.

Relative Kontraindikationen gegen eine TBCB sind folgende funktionelle Einschränkungen wie eine DLCO  $< 35\%$ , eine FVC  $< 50\%$ , FEV1  $< 0,8$  Liter sowie ein  $\text{paO}_2 < 55-60$  mmHg unter Raumluft oder die Abhängigkeit von Sauerstoff von 2 Litern pro Minute. Es sollte auf eine Einnahme von Antikoagulantien geachtet werden und die Thrombozyten sollten mindestens über  $50.000/\mu\text{l}$  liegen. Die transbronchialen Kryobiopsien, empfohlen 3-5 an der Zahl mit einem ungefähren Durchmesser von ca. 5 mm, sollten aus zwei verschiedenen Segmenten eines Lappen entnommen werden (42).

Im Vergleich zur chirurgisch entnommenen Biopsie im Rahmen einer Videoassistierten Thorakoskopie (VATS) ist die Wahrscheinlichkeit einer definitiven Diagnose für den Patienten (75-80% bis 84% TBCB versus SLB  $> 93\%$ ) geringer. Jedoch hat die TBCB sicher Ihre Vorteile im geringeren Untersuchungsaufwand, den niedrigeren Kosten und dem kürzeren stationären Aufenthalt (TBCB ca. 2,6 Tage versus VATS mit 6,1 Tagen) (43).

Momentan ist die TBCB noch nicht als Standarduntersuchung definiert. Sie kann eingesetzt werden bei der Abklärung jeglicher Art von diffusen parenchymalen Lungenerkrankungen und hat gerade bei älteren Patienten oder solchen mit signifikanten Komorbiditäten eine Bedeutung.

#### 4.3.11 VATS (VIDEOASSISTIERTE THORAKOSKOPISCHE CHIRURGIE)

Zur Diagnostik ist die Entnahme einer Biopsie im Rahmen einer VATS je nach kardiopulmonalem Status des Patienten und seiner Komorbiditäten möglich.

Nach den Vorgaben der letzten amerikanisch-europäischen Konsensus-Konferenz sind jeweils 3 Proben aus verschiedenen Lappen zu entnehmen. Die Größe der entnommenen Proben sollte mindestens 2 cm betragen.

Bisher wird eine postoperative 60 Tage Mortalität von 2-4,5% beschrieben.

Nachgewiesene Einflussfaktoren für eine mögliche postoperative Verschlechterung im Sinne einer akuten Exazerbation (ca. 3,5%) sind eine niedrige FVC und DCLO, die präoperative Abhängigkeit von Sauerstoff oder die von einer mechanischen Beatmung sowie das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie (44).

#### 4.3.12 PATHOLOGIE

Die Gewinnung einer Histologie ist nicht immer für eine klinische Diagnose notwendig.

In vielen Fällen sind jedoch spezifische histologische Muster von UIP, NSIP, OP, DAD, DIP, RB-ILD oder LIP erkennbar und durch eine Biopsie können alternative Diagnosen wie z. B. Sarkoidose, HP, LAM, Lymphangiosis carcinomatosa, Pneumokoniosen oder eine Infektion ausgeschlossen werden,

Die histopathologischen Merkmale eines UIP-Musters sind charakterisiert durch Aufhebung der histologischen Architektur. Es wird ein gering gesteigertes Auftreten von ungleichmäßig verteilten dichten Fibrosezonen und manchmal auch das Auftreten von Honeycombing beschrieben. Typisch ist eine heterogene Verteilung. Es finden sich ebenso Areale, die nicht verändert sind. Ähnlich zu den radiologischen Befunden sind diese Veränderungen vornehmlich subpleural und paraseptal. Entzündung hingegen ist nur mild ausgeprägt. Die ungleichmäßig verteilten interstitiellen Infiltrate bestehen aus Lymphozyten und Plasmazellen. Diese sind assoziiert mit einer Hyperplasie der Typ 2 Pneumozyten und des Bronchialepithels. Fibroblastenfoci sind charakterisiert durch proliferierte Fibro- und Myofibroblasten und stellen ein typisches Merkmal dar. Als Microhoneycombing gelten zystisch veränderte Fibrosezonen, die von Bronchialepithel ausgekleidet und mit Schleim und Entzündungszellen gefüllt sind. Außerdem wird in den Fibrosearealen und im Bereich von Honeycombing Metaplasien der glatten Muskelzellen im Interstitium gesehen. All diese histopathologischen Merkmale sollten für die Diagnose UIP erfüllt sein, wobei dem Vorkommen von Honeycombing eine besondere Gewichtung zugeordnet wird. Angelehnt an die radiologische Einteilung sollten die Pathologen

die Begriffe UIP, wahrscheinliche UIP („probable UIP“), nicht mit UIP vereinbar („indeterminate for UIP“) und alternative Diagnosen nutzen.

Unter wahrscheinlich UIP („probable UIP“) fallen Merkmale, die wir von der UIP kennen, jedoch unterschiedlich ausgeprägt sind und das Fehlen von solchen, die uns zu einer alternativen Diagnose leiten würden oder der Nachweis von Honeycombing. Kennzeichen für ein histologisch nicht vereinbares Muster für UIP („indeterminate for UIP“) ist zunächst das Vorliegen einer Fibrose mit oder ohne Zerstörung der Lungenarchitektur, mit Merkmalen, die weder ein Muster anders als UIP oder Merkmalen, die eine UIP favorisieren, jedoch aufgrund einer anderen Ursache. Außerdem werden histologische Merkmale aus der Kategorie UIP zugelassen, jedoch mit der Einschränkung, dass weitere Merkmale vorhanden sind, die einen zu einer alternativen Diagnose verleiten.

Ein UIP-Muster kann ebenso auftreten im Falle einer Kollagenose, einer medikamentös-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung, einer HP oder einer Asbestose.

Für die NSIP sind eine entzündliche lymphoplasmazelluläre Infiltration und eine Fibrosierung des Interstitiums typisch. Charakteristisch ist ein uniformes Bild.

Man kann zwei vorherrschende Unterformen unterscheiden. Die der zellulären Form mit einem Schwerpunkt auf der Entzündung und die der fibrotischen Form mit Schwerpunkt der Fibrosierung, jedoch ohne Nachweis von Honeycombing oder Fibroblastenfoci.

Das NSIP-Muster kann sich manchmal viele Monate bis Jahre vor einer möglichen Diagnose einer Kollagenose zeigen. Außerdem kann es in manchen Fällen der einzige histologische Befund bei Verdacht auf eine HP sein.

Die COP Histologie ist durch eine fleckige Verteilung und eine noch relative Erhaltung der Lungengerüstarchitektur gekennzeichnet. Die entzündliche Infiltration des Interstitiums ist nur in mäßigem Ausmaß vorhanden. Typisch sind Bindegewebsproliferate in den Alveolen und Alveolargängen, die sich bis in den Bereich der Bronchiolen hinaus erstrecken können. Eine fibrosierende Form der COP spricht nur selten auf die medikamentöse Therapie mit systemischen Steroiden an. In diesem Falle ist differentialdiagnostisch an das Vorliegen einer Polymyositis oder ein Antisynthetase-Syndrom zu denken.

Der diffuse Alevolarschaden (DAD) ist das histologische Korrelat einer AIP.

Es sind Übergänge in eine fibrosierende Form einer NSIP oder sogar zu ausgeprägten Fibrosen mit Nachweis von Honeycombing möglich.

Schlüsselmerkmale sind eine diffuse Verteilung mit einer Verdickung der Alveolarsepten und das Auftreten von hyalinen Membranen.

Im Falle einer Exazerbation einer IPF kann ebenfalls neben dem UIP-Muster ein diffuser Alveolarschaden auftreten.

Die RB-ILD ist charakterisiert durch den histopathologischen Nachweis einer respiratorischen Bronchiolitis. In den Bronchiolen sind die typischen pigmentierten Makrophagen zu finden. Ein zentrilobuläres Emphysem ist ein nicht seltener Begleitbefund.

Die DIP ist wie die RB-ILD raucherassoziiert. Histopathologisch kann man die DIP als Fortsetzung der RB-ILD mit einer diffus verteilten, stark ausgeprägten respiratorischen Bronchiolitis und einer Füllung der Alveolen durch pigmentierte Makrophagen werten. Das DIP-Muster kann infolge der Assoziation mit Rauchen auch neben einem UIP- oder NSIP-Muster oder auch einer eosinophilen Pneumonie oder einer respiratorischen Bronchiolitis auftreten.

Die Histologie der LIP beschreibt dichte interstitielle lymphoide Infiltrate, bestehend aus Lymphozyten, Plasmazellen und Histiocyten. Oft finden sich entlang der Lymphgefäße Lymphfollikel. Außerdem kann eine Hyperplasie der Pneumozyten Typ II sowie eine geringe Anhäufung von Alveolarmakrophagen festgestellt werden, nur selten kann die Lungengerüststruktur verändert sein mit Auftreten von Honeycombing.

Bei der PPFE findet sich histologisch eine Fibrose der viszeralen Pleura und eine subpleural betonte intraalveoläre Fibrose und Elastose, vorherrschend mit Betonung der Oberlappen.

Histologische Hinweise für eine Hypersensitivitätspneumonie können eine bronchiolozentrische Verteilung mit einer lymphozytenreichen Bronchiolitis, eine ausgedehnte peribronchioläre Metaplasie und nicht-nekrotisierende Granulome im peribronchialen Interstitium. Auch die Beschreibung eines NSIP- oder UIP-Musters kann ein Hinweis für das Vorliegen einer chronischen HP sein (45).

Im Falle einer Pneumokoniose kann man zum Beispiel Asbestkörperchen, Staubpartikel oder Silikonknoten finden.

Charakteristisch für eine Sarkoidose sind nicht-nekrotisierende Granulome.

Kennzeichen für unklassifizierbare interstitielle Lungenerkrankungen ist eine größere Diskrepanz zwischen klinischen, radiologischen und histologischen Befunden. Vorher durchgeführte Therapien können zu einer substantiellen Änderung unter anderem der histologischen Befunde führen, z. B. Biopsie einer DIP nach einer Therapie mit systemischen Steroiden mit Nachweis eines NSIP-Musters. Des Weiteren können sich neue Entitäten oder ungewöhnliche Varianten bekannter Entitäten präsentieren. Ebenso können sich mehrere histologische Muster bei einem Patienten zeigen.

#### **4.3.13 MULTIDISZIPLINÄRES ILD-BOARD**

Der momentane Goldstandard, angelehnt an die Internationalen Empfehlungen von 2011(46), sieht eine Vorstellung jedes Patienten in einem multidisziplinären ILD-Board, bestehend aus einem Radiologen, einem Pathologen, wenn möglich auf Lungenpathologie spezialisiert, und einem Pneumologen vor (47). Thoraxchirurgen, Rheumatologen und eine speziell auf ILD ausgebildete Schwester können ebenfalls Teilnehmer des ILD-Board's sein, je nach Größe der jeweiligen Klinik.

Gemäß des diagnostischen Algorithmusses des ATS von 2018 nimmt das ILD-Board an zwei Stellen eine bedeutende Rolle ein (48). Es übernimmt die Sichtung der radiologischen und klinischen Befunde. Besondere Gewichtung wird dem ILD-Board dabei im Falle eines wahrscheinlichen oder mit einem UIP-Muster nicht zu vereinbarenden oder einer alternativen Diagnose zugeordnet. Dies gilt auch wenn diskordante klinische und radiologische Befunde vorliegen. Kann die Diagnose IPF anhand der vorliegenden Befunde nicht gestellt werden, entscheidet das ILD-Board über weitere diagnostische Schritte wie die Durchführung einer BAL oder Anordnung einer VATS.

Sobald die histologischen Ergebnisse vorliegen, beschließt das ILD-Board eine Diagnose für den jeweiligen Patienten.

Ziel des ILD-Boards ist es, das Management zu optimieren, indem man für den Patienten rasch eine akkurate Diagnose generiert, ihn vor einer inadäquaten oder verspäteten Therapie bewahrt und ihn vor nicht notwendigen weiteren diagnostischen Schritten, wie einer chirurgischen Biopsie schützt.

## 5 THERAPIE

### 5.1 **Medikamentöse Therapie**

Die antientzündliche und die antifibrotische Therapie stellen zwei ganz unterschiedliche Ansätze als therapeutische Möglichkeiten dar.

Die antientzündliche Medikation besteht aus systemischen Steroiden, die im weiteren Verlauf mit anderen höherpotenten immunsuppressiven Medikamenten wie Azathioprin, Methotrexat, Mykophenolat-Mofetil, Cyclophosphamid und Rituximab kombiniert werden können.

Außerdem kommen Makrolide (z. B. Azithromycin), teilweise off-label zum Einsatz.

Des Weiteren können Antibiotika sowie antivirale Mittel je nach entsprechender Genese der Erkrankung verordnet werden.

Der Einschluss in mögliche laufende Studien stellt ebenfalls eine Therapieoption dar.

Für den antifibrotischen Therapieansatz existieren zwei potente Medikamente, das Pirfenidon und das Nintedanib. Beide führen zu einer Verlangsamung der Krankheitsprogression durch einen verringerten Abfall der VC.

Pirfenidon ist in Europa für die leichte bis mittelschwere Form der IPF zugelassen, basierend auf den Ergebnissen der CAPACITY-Studien. Es führt zu einem verzögerten Abfall der FVC und der ASCEND-Studie zufolge zu einer verlängerten Lebensdauer nach 1 Jahr durch eine Stabilisierung der körperlichen Leistungsfähigkeit, gut abgebildet über den 6-Minuten-Gehtest. Bei Pirfenidon ist auf die Einhaltung eines strikten Sonnenschutzes mit dem LSF 50 aufgrund seiner Phototoxizität zu achten. Außerdem können gastrointestinale Nebenwirkungen im Sinne von Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz und Gewichtsverlust auftreten sowie eine Erhöhung der Transaminasen, die anfangs in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden müssen.

Nintedanib ist ein dreifacher Multi-Tyrosin-Kinase-Inhibitor, gerichtet gegen Fibroblasten Wachstumsfaktorrezeptoren (FGFR), gegen thrombozytäre Wachstumsfaktorrezeptoren (PDGFR) und die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGFR). Es ist in Europa seit 2015 zugelassen.

Einsetzen kann man es unabhängig von der Schwere der Erkrankung. Neben einer Verzögerung des Abfalls der FVC wurde in den INPULSIS Studien I bzw. II eine Verzögerung des Auftretens möglicher Exazerbationen gezeigt.

Erstmals im Mai 2019 wurde der Nachweis gebracht, dass Nintedanib auch im Falle einer Autoimmunerkrankung, der Systemischen Sklerodermie mit pulmonaler Beteiligung (HRCT: mindestens 10% Fibrose), ebenfalls zu einem verminderten jährlichen FVC-Abfall führt im Vergleich zu Placebo.

Nintedanib verursacht ebenfalls Nebenwirkungen gastrointestinaler Natur mit dem Schwerpunkt von Diarrhöen. Damit verbunden kann ein Gewichtsverlust einhergehen. Auch hier gilt es die Leberwerte regelmäßig zu kontrollieren.

Bei Fibrosen, die nicht klar zugeordnet werden können, bestimmt der klinische Krankheitsverlauf die Entscheidung bezüglich des Therapieansatzes.

## 5.2 Nicht-medikamentöse Therapieansätze

Neben den medikamentösen Therapiemöglichkeiten sind die physikalischen Maßnahmen wie Atemtherapie und Training des kardiorespiratorischen Systems im Rahmen von Rehabilitationen mit pneumologischem Schwerpunkt ein nicht zu vernachlässigender Baustein in der Therapie.

Ein noch bestehender Nikotinabusus bei Diagnosestellung sollte eingestellt werden.

Dem Patienten sollte nahegelegt werden, Normalgewicht anzustreben.

Bei entsprechender Konstellation in der Blutgasanalyse mit einem  $paO_2 < 55$  mmHg und einem  $pCO_2$  unter 41 mmHg bzw. bei einer Sauerstoffsättigung unter 89% bei Belastung sollte dem Patienten eine Sauerstofflangzeittherapie verordnet werden. Im AmbOx trial konnte unter einer ambulanten Sauerstofftherapie eine Verbesserung gezeigt werden, gemessen am totalen KBILD-Score und zwar im Bereich Kurzatmigkeit, Aktivität und Thoraxsymptome (49). Der Bereich Psychologie war davon nicht betroffen.

Eine Steigerung dessen ist der Einsatz einer High-Flow-Sauerstofftherapie über die Nase, die auch in der akuten Exazerbation seine Berechtigung durch Verbesserung des  $paO_2$ ,  $paCO_2$ , Sauerstoffsättigung und der Atemfrequenz hat.

Je nach Genese der Erkrankung müssen Medikamente als möglicher Auslöser abgesetzt oder ausgetauscht werden.

Eine Karenz gegenüber einem möglichen Allergen muss dem Patienten z. B. im Falle einer EAA vermittelt bzw. es müssen entsprechende Arbeitsschutzmaßnahmen eingeleitet werden. Alle betroffenen Patienten sollten eine jährliche Impfung gegen Influenza und einmalig gegen Pneumokokken erhalten.

Ebenso muss bei jedem Patienten an die Möglichkeit einer Lungentransplantation mit frühzeitiger Vorstellung in einer Transplantationsambulanz gedacht werden, insbesondere wenn sich im Verlauf eine rapide Verschlechterung zeigt.

Zusätzliche bestehende Komorbiditäten müssen therapeutisch mitberücksichtigt werden.

Des Weiteren sind je nach Verlauf der Erkrankung palliative Maßnahmen wie die Verordnung von Morphin zur Kupierung der Dyspnoe und ambulante Betreuung durch ein palliativ geschultes Team sinnvoll.

## **6 pCLE (Probe based Confocal Laser Endomicroscopy)**

pCLE wurde im Jahre 2006 von der Firma Mauna Kea Technology mit Ihrem Hauptsitz in Paris entwickelt, um eine mikroskopische Betrachtung von Gewebe in situ und in vivo zu ermöglichen.

Gewerblich erhältlich ist Cellvizio Lung ® momentan in den USA und in Europa.

Das System besteht aus einer Laserscanningeinheit, der konfokalen Miniprobe (Abbildung 3) und einer Bildverarbeitungssoftware.

Das Prinzip beruht auf der konfokalen Laserendomikroskopie. Die Einheit besteht aus einer Laserlichtquelle, einer konfokalen Anregungslochblende, einem Strahlteiler, einem Spiegelsystem, einem Objektiv, einer konfokalen Detektionslochblende, einem Detektor und einem Kontrollsystem (Abbildung 4). Durch den Einsatz der 2 konfokalen Blenden in den Strahlengang wird nur das Licht, was innerhalb der Brennebene und somit im Fokus des Interesses liegt, detektiert.

Als Anregungslichtquelle dient Laserlicht, welches auf die Anregungslochblende trifft. Ein Strahlteiler, in diesem Fall dichrome Spiegel, die aus einem speziell bedampften Glas bestehen, reflektieren nur bestimmte Wellenlängen. Dies bedeutet, dass das Anregungslicht gespiegelt und das emittierte Fluoreszenzlicht durchgelassen wird. Das Anregungslicht trifft durch ein Objektiv auf das zu untersuchende Objekt, welches zur Autofluoreszenz angeregt wird.

Über ein bewegliches System von Spiegeln, einer für die x- und einer für die y-Richtung, wird der Laserstrahl Zeile für Zeile über das Zielobjekt geführt. Im Falle von Cellvizio Lung 12-mal pro Sekunde. Das Fluoreszenzlicht, welches vom Gewebe emittiert wird, wird vom Objektiv gesammelt und zurück über die Scanspiegel und den Strahlteiler auf die Detektionslochblende abgebildet.

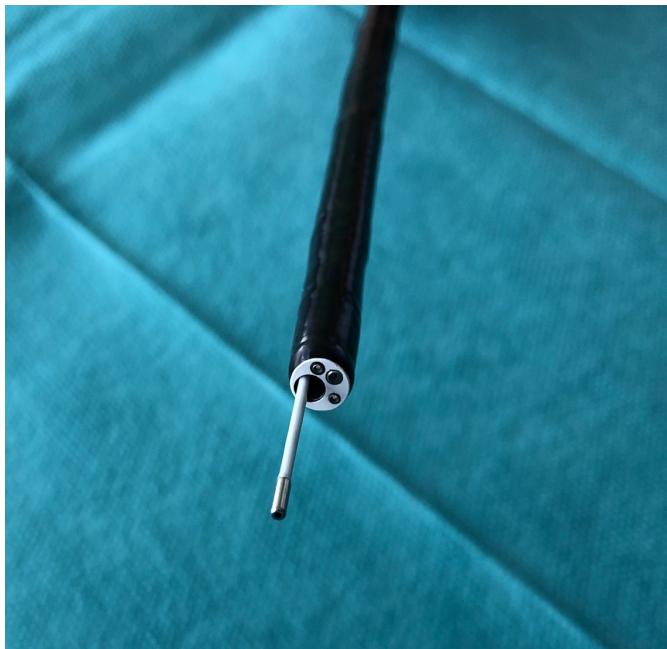
Ein Bild des gesamten Objektes wird erzeugt, indem die Spiegel so angesteuert werden, dass übereinander liegende Bilder der Anregungs- und Detektionslochblende über das Objekt gesteuert werden. Der Lichtdetektor misst das Licht farbselektiv, welches vom Präparat ausgesendet wurde. Das Ergebnis des Lichtdetektors wird durch den Einsatz eines Photomultipliers verbessert.

Das Laserlicht dient zur Erregung der Fluoreszenz in spezifischen Molekülen wie in unserem Fall dem elastischen Netz des Alveolarkompartiments, dem Prinzip der Autofluoreszenz folgend. Ebenso kann es durch den Gebrauch von intravenösem Fluorescein oder dem topischen Einsatz von Acriflavin induziert werden. Es wurde auf die Hinzunahme von fluoreszierenden Stoffen verzichtet, da die Anflutungszeit zu gering ist und kein weiterer diagnostischer Nutzen daraus resultiert.

Der Laser wird aufgrund seiner Intensität und der Möglichkeit sich zu fokussieren als Lichtquelle gewählt. Im vorliegenden Fall wird ein Argon-Ionen-Laser mit einer Wellenlänge von 488 nm eingesetzt.

Abbildung 3: Bronchoskop Olympus IT 180 mit pCLE Sonde





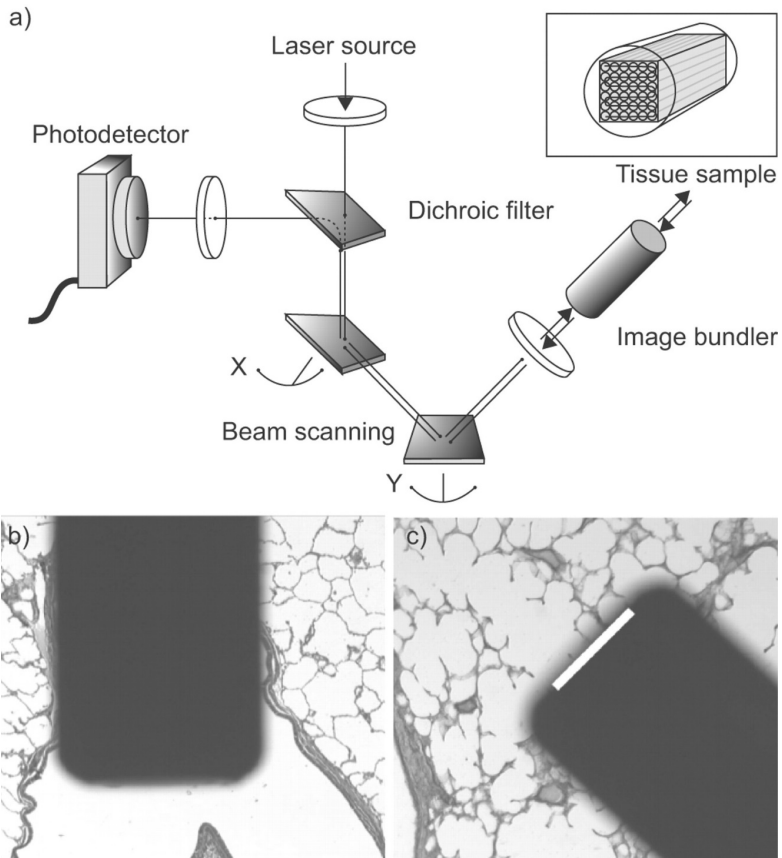


Abbildung 4:a) Schematische Darstellung einer konfokalen Laser Fluoreszenz Mikroskopie (Cellvizio®, Mauna Kea Technologies, Paris, France) und relative Größe einer 1,4 mm großen Alveolflex® Miniprobe Spitze und b) bronchiale und c) alveolare Strukturen. Das weiße Band korrespondiert mit dem Durchmesser des Faserbündels und des Blickfeldes (600µm). (50)

Die pCLE findet bereits in verschiedenen Körperregionen Einsatz.

Im Gastrointestinaltrakt wird sie zur Diagnostik und Kontrolle bei Barrett-Ösophagus, Einordnung von Läsionen im Magen, Detektion von malignen Läsionen des Gallengangsystems und des Pankreas sowie Therapie und Monitoring von entzündlichen Darmerkrankungen, das Follow-up von kolorektalen EMR (Endoskopische Mukosaresektion)

und für die Detektion und Therapie von Gallenblasenkarzinomen eingesetzt. Darüber hinaus ist es hilfreich in der Diagnostik von Harnblasenkarzinomen und Hirntumoren.

In der Folge wurde diese Technik auch zur Beurteilung der Lungenstruktur (51, 52) oder zur Differenzierung von Lungenparenchymerkrankungen (53) genutzt. Im Fokus der Darstellung steht die Abbildung der elastischen Fasern, die für die Rückstellungskräfte der Lunge verantwortlich sind und Ihre Dehnbarkeit bedingen.

Bis jetzt wurde Cellvizio Lung für die Detektion von auffälligen bronchialen Veränderungen wie präinvasiven Läsionen, nicht malignen Abnormalitäten und für die Diagnose von Rundherden *in vivo* eingesetzt.

Weitere bisher genutzte Einsatzgebiete der pCLE finden sich in der Diagnose einer akuten Abstoßungsreaktion bei Lungentransplantierten Patienten, der Beurteilung von solitären Lungenherden, in der Diagnostik von *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie sowie Amiodaron-induzierter Pneumopathie, Diagnostik und Monitoring von Alveolarproteinose, Lungenemphysem mit zunehmendem Parenchymverlust sowie der Detektion von Granulomen im Rahmen einer Sarkoidosis (54-59).

## **7 Fragestellung der Arbeit**

Die sichere Diagnostik und Differenzierung von diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen stellt eine große Herausforderung dar. Es ist der erste Schritt, der zur Therapieentscheidung führt und den klinischen Verlauf des Patienten in positiver oder negativer Weise beeinflusst. Daher ist es von immenser Wichtigkeit, die Diagnostik für den Patienten so sicher und so exakt wie möglich zu gestalten.

Die aktuellen diagnostischen Möglichkeiten beinhalten die Radiologie und die Histologie. Das HRCT stellt die Standarduntersuchung bei Verdacht auf eine ILD dar. Somit kann man die genaue Lokalisation und Art der Veränderungen feststellen. Bestimmte Muster können auf Erkrankungen der Gruppe der DPLD hinweisen. Diese gilt es zu identifizieren. Jedoch können manche Muster auch nebeneinander auftreten oder werden im Verlauf der Erkrankung durch andere ersetzt. Nur im Falle eines definitiven UIP-Musters kann die Radiologie die Diagnostik voranbringen (60).

Zur Gewinnung einer Histologie stehen die Bronchoskopie und die chirurgische Biopsie (VATS) zur Verfügung. Die Bronchoskopie ist zum einen durch die geringe Probengröße bei der Zangenbiopsie und durch die Komplikationen bei der Kryobiopsie limitiert. Die chirurgische Biopsie liefert zwar ein aussagekräftiges histologisches Ergebnis, jedoch mit einem nicht unerheblichen postoperativen Risiko für den Patienten.

Die Entscheidung zur Durchführung der Verfahren, der Bronchoskopie oder der VATS, muss zudem vom klinischen und funktionellen Status des Patienten abhängig gemacht werden. Der Einsatz der konfokalen Laserendomikroskopie könnte daher durch Visualisierung der Alveolarstruktur ein wenig invasives diagnostisches Instrument sein. Dies zu prüfen soll hier Gegenstand dieser Arbeit sein.

## **8 Material und Methoden**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine monozentrische prospektive Studie hinsichtlich des Einsatzes von pCLE während der Bronchoskopie in der Bewertung von interstitiellen Erkrankungen durchgeführt. Probe based Confocal Laser Endomicroscopy (pCLE) ist eine neue Technik, die eine hochauflösende Visualisierung der Alveolarregion in vivo und somit eine Beurteilung des Lungengewebes während der Bronchoskopie ermöglicht.

Es wurde die Rolle der pCLE im Zusammenhang mit der Differenzierung von diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen während der Bronchoskopie untersucht. Unser Ziel war es, bestimmte Bildmuster für die einzelnen Erkrankungen zu generieren.

Patienten mit einem Alter über 18 Jahren und der Indikation zur Abklärung einer ILD, die sich in einem stabilen klinischen Zustand ohne den Nachweis einer momentanen Infektion oder der Abhängigkeit von Sauerstoff befanden, wurden eingeschlossen. Als Kontrollgruppe dienten Patienten, die sich einer Bronchoskopie aus einem anderen Grund, wie z. B. Tumorbefund bei Nichtrauchern mit normalem HRCT, unterzogen.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer schweren restriktiven Ventilationsstörung (VC oder TLC unter 50% pred.), ausgeprägter Hypoxämie ( $pO_2 < 55$  mmHg), angeborener oder erworbener Gerinnungsstörung, Zeichen für eine Pulmonale Hypertonie oder schwerwiegenden Nebenerkrankungen, die die Durchführung einer Bronchoskopie unmöglich machten.

Jeder Patient wurde entsprechend der aktuellen Behandlungsleitlinien diffuser parenchymatöser Lungenerkrankungen zunächst einer strukturierten ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung unterzogen. Dem Patienten wurde der Fragebogen zur Erfassung der Ursachen interstitieller und seltener Lungenerkrankungen der Sektion 7 der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (Version 10-2017) zur Beantwortung ausgehändigt (30). Danach erhielt er eine Laborentnahme inklusive der Parameter für Autoimmunerkrankungen und der Präzipitine wie oben separat aufgeführt, angepasst an die Beschwerdesymptomatik des jeweiligen. Des Weiteren wurde er einem Lungenfunktionstest mit Diffusion sowie einem 6-Minuten-Gehtest unterzogen. Im Anschluss erfolgte neben einem Röntgen-Thorax-Übersichtsbild ein High Resolution CT der Lunge.

Jeder Patient wurde anhand eines extra angefertigten Informationsbogen durch einen Arzt über das Verfahren der pCLE und die möglichen Nebenwirkungen wie Blutung und Pneumothorax ausführlich aufgeklärt. Danach durfte der Patient sein schriftliches Einverständnis dazu abgeben.

Bei Zustimmung von Seiten des Patienten erfolgte eine starre Bronchoskopie. Nach Inspektion des gesamten Bronchialsystems wurde die pCLE auf einer Seite der Lunge, angelehnt an den

Befunden des HRCT's, durchgeführt. Danach wurde die Untersuchung entsprechend fortgesetzt mit der Durchführung einer BAL und Entnahme von Kryobiopsien in den Arealen, die kurz zuvor mit Hilfe der pCLE untersucht worden waren.

Die Ergebnisse wurden im Multidisziplinären Board diskutiert und es erfolgte die Festlegung auf eine Diagnose.

### **8.1 Lungenfunktionstest und Blutgasanalyse**

Jeder Patient unterzieht sich einem Lungenfunktionstest inklusive einer Diffusionsmessung für Carbonmonoxid, Hämoglobin korrigiert (DLCO-SB), einer Blutgasanalyse in Ruhe sowie einer Lungenvolumenmessung im Sinne einer Bodyplethysmographie (Carefusion version V2.19.4, Höchberg, Deutschland). Die Blutgasanalyse erfolgt durch Entnahme einer kapillaren Blutprobe aus einem hyperämisierten Ohrläppchen (Radiometer ABL 800 flex). Des Weiteren muss jeder Patient einen 6-Minuten-Gehtest, angelehnt an die aktuellen Leitlinien, durchführen (61).

### **8.2 Labortests**

Alle Patienten erhalten eine Laborentnahme einschließlich eines Differentialblutbildes, Leber- und Nierenfunktionstests und CRP. Zusätzlich werden routinemäßig die Antinukleären Antikörper, die Anti-Neutrophilen Zytoplasmatischen Antikörper, der Rheumafaktor, CCP-Antikörper sowie die IgG-Antikörper gegen *Aspergillus* spp., *Thermoactinomyces* spp., *Micropolyspora* spp. als auch gegen Wellensittich-, Tauben-, Hühner- und Bettfedern bestimmt.

### **8.3 GAP-Score**

Der GAP-Score ist ein einfaches Bewertungssystem bezüglich der Prognose des Patienten, welcher primär bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose eingesetzt wird.

Vier Parameter wie das Geschlecht (G), das Alter (A) und 2 Werte der Lungenfunktion (P), die FVC und die DLCO, sind von Interesse für die Einteilung.

Für die einzelnen Parameter, die in einen GAP-Rechner eingesetzt werden können, erhält der Patient jeweils eine unterschiedlich hohe Punktzahl (GAP-Index). Der sich ergebende GAP-Index ist mit einem entsprechenden 1-Jahres-Mortalitätsrisiko von 6% (Stadium I), von 16% (Stadium II) und von 39% (Stadium III) assoziiert.

#### **8.4 Bronchoskopie**

Die Bronchoskopie wurde kombiniert in flexibler / starrer Technik in TIVA (Totale IntraVenöse Anästhesie) nach den gegenwärtigen Leitlinien durchgeführt(62).

Nach der Intubation wurde das flexible Bronchoskop (BF-Q 180, Olympus, Japan) eingeführt.

Es erfolgte zunächst eine Inspektion der Schleimhaut des gesamten Bronchialsystems mit nachfolgender Abnahme von Bronchialsekret für mikrobiologische und zytologische Untersuchungen. Danach wurde die spezielle Miniprobe (AlveoFlex, Cellvizio, Mauna Kea Technologies, France) mit einem Durchmesser von 1,4 mm, der doppelten Größe eines Alveolarganges entsprechend, über den Arbeitskanal eingeführt (Abbildung 3).

Die Miniprobe wird entlang des Bronchialbaumes vorgeschoben bis sich auf dem Monitor ein Bild der elastischen Fasern des Alveolarkompartments zeigt. Es wird jeweils eine Videosequenz von 1 Minute Dauer aufgezeichnet.

Basierend auf dem HRCT der Lunge wird die Lungenhälfte mit der Miniprobe untersucht, die am stärksten von den Veränderungen betroffen und mit der Sonde gut zugänglich sind. Dazu zählen das Segment 2 und 3 des Oberlappens, der Mittelappen oder die Lingula sowie das laterale Subsegment des Segments 8 oder 9 im Unterlappen. Sollte es nicht gelingen in diesen Subsegmenten eine entsprechende Bildsequenz zu generieren, wird das benachbarte Segment ausgewählt.

Aus dem mit der pCLE untersuchten Segment erfolgt dann die Entnahme von 3 Kryobiopsien mit einer flexiblen Kryosonde (Durchmesser 1,9 mm; L 900 mm) für die histologische Untersuchung.

Danach wird eine Bronchoalveoläre Lavage mit insgesamt 160 ml NaCl 0,9% im Mittelappen bzw. Lingula für die zytologische Analyse durchgeführt.

Nach Beendigung der Bronchoskopie wird jeder Patient einer Röntgenuntersuchung des Thorax zugeführt, um einen möglichen Pneumothorax auszuschließen.

Die histologischen Proben werden von einer Pathologin, spezialisiert auf Lungenpathologie, analysiert.

Die pCLE-Sonde wird nach der Untersuchung gewaschen und desinfiziert.

#### **8.5 pCLE Bild Akquise, Bearbeitung und Bewertung**

Die Bewertung wird von 2 ärztlichen Kollegen in Unkenntnis der übrigen Befunde des diagnostischen Work-up`s (ES, FR) unter Verwendung der Cellvizio Viewer Software Version 1.6.0 (Mauna Kea Technologies, Frankreich) durchgeführt.

## 8.6 Ethik, Statistik

Alle Patienten werden mindestens 24 Stunden vor der geplanten Bronchoskopie durch einen Pneumologen anhand einer zusätzlich angefertigten Aufklärung über den Einsatz des pCLE-Verfahren während der Bronchoskopie ausführlich informiert. Ein schriftliches Einverständnis von Seiten des Patienten wird gefordert.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität in München geprüft (Projektnummer 048-13).

Die Daten werden als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben, für die Schätzung der Korrelation wird der Korrelationskoeffizient nach Pearson (Signifikanzwert  $p < 0,05$ ) verwendet.

## 9 ERGEBNISSE

### 9.1 **Diagnose von diffusen parenchymätösen Lungenerkrankungen**

Zwischen November 2013 bis November 2016 wurden 51 therapienaive Patienten mit dem durchschnittlichen Alter von 71 +/- 6,4 Jahren mit einem Frauenanteil von 30% (16 Frauen) mit einer diffusen parenchymatösen Lungenerkrankung eingeschlossen. 5 Nichtraucher mit normaler Lungenfunktion und Lungenparenchym im HRCT, die sich aus anderen Gründen einer Bronchoskopie unterzogen, dienten als Kontrollgruppe.

Jeder Patient erhielt anhand der klinischen, der radiologischen und der pathologischen Ergebnisse eine Diagnose nach entsprechender Vorstellung im multidisziplinären ILD-Board.

Tabelle 3: Diagnosenverteilung der ILD (in dieser Studie)

COP	n= 10
NSIP	n= 10
EAA	n= 8
IPF	n= 9
AMR-IP	n= 5
Sarkoidose	n= 5
IPAF	n= 4
Total	n= 51

AMR-IP: Amiodaron-induzierte Pneumonitis

## 9.2 Bronchoskopie und Nebenwirkungen

Die Bronchoskopie wurde von allen Patienten gut toleriert und sie konnten ohne besondere Vorkommnisse nach der Untersuchung extubiert werden.

Während des diagnostischen Procedere inklusive der transbronchialen Kryobiopsien kam es zu kleineren Blutungen, die ohne den Einsatz einer Tamponade oder eines Ballonkatheters gestoppt werden konnten. Schwerwiegende Komplikationen wie z. B. eine verlängerte Beatmungszeit, die Notwendigkeit der Gabe einer Bluttransfusion oder eine chirurgische Intervention traten nicht auf.

Bei 12 Patienten wurde ein postinterventioneller Pneumothorax festgestellt (22%). Diese Patienten erhielten eine Thoraxdrainage für durchschnittlich 3,6 (1,2) Tage. Anzumerken ist, dass diese Komplikation bei den ersten 29 Untersuchungen auftrat.

Keiner der Patienten entwickelte postinterventionell eine Exazerbation seiner Lungenerkrankung oder eine Infektion.

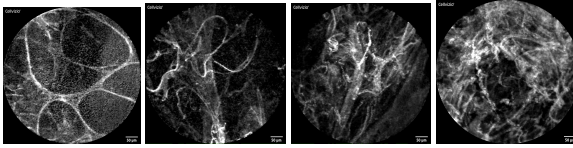
Die Dauer der Durchführung des pCLE-Verfahrens verringerte sich zum positiven während der Studiendauer, geschuldet einer entsprechenden Lernkurve des Anwenders des pCLE-Verfahrens. Anfangs wurde eine Dauer von fast 25 Minuten für jede Untersuchung verzeichnet, die im weiteren Verlauf auf 10 Minuten bei Beibehaltung des Studienprotokolls verkürzt werden konnte.

Die Dauer der Durchleuchtung durch die Hinzunahme der pCLE-Sonde steigerte sich um ca. 10 Sekunden.

## 9.3 pCLE-Muster

Nach Durchsicht der pCLE Videosequenzen sind 4 Qualitäten auffällig: der Grad der Zerstörung des hexagonalen Alveolarmusters (Abbildung 5), die Dichte der Alveolarstrukturen (Abbildung 6), die Konsolidierung (Abbildung 7) und das Vorhandensein von Alveolarmakrophagen (Abbildung 8).

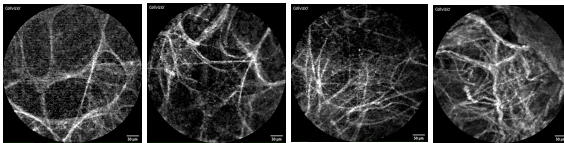
Zerstörung (Abbildung 5) beschreibt die vollständige Aufhebung des normalen hexagonalen Alveolarkompartments. Die Alveolarsepten sind in Ihrer Struktur verändert. Deskriptiv entspricht es einer dauerwellenartigen Veränderung. Hinzu kommt eine Verdichtung der Alveolarregion. Teilweise sind die einzelnen Alveolarsepten nicht mehr voneinander zu trennen.



a: Grad 0      b: Grad 1,      c: Grad 2      d: Grad 3

Abbildung 5: Zerstörung, Alveoflex von Cellvizio, 50µm.

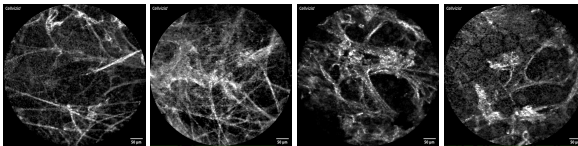
Verdichtung (Abbildung 6) ist charakterisiert durch eine zunehmende Verdichtung der Alveolarstruktur. Die Alveolarsepten selbst bleiben in Ihrer Struktur erhalten.



a: Grad 0      b: Grad 1      c: Grad 2      d: Grad 3.

Abbildung 6: Verdichtung, Alveoflex von Cellvizio, 50µm.

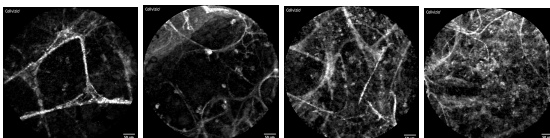
Konsolidierung (Abbildung 7) steht für eine unterschiedlich große punktförmige bis teilweise streifenartige Verdichtung innerhalb des Alveolargerüsts.



a: Grad 0      b: Grad 1      c: Grad 2      d: Grad 3.

Abbildung 7: Konsolidierung – Alveoflex von Cellvizio, 50µm,

Das Vorhandensein von Alveolarmakrophagen (Abbildung 8) beinhaltet unterschiedlich große Punkte innerhalb der Alveolen. Je nach Ausmaß können die Alveolen vollständig davon ausgefüllt sein.



a: Grad 0      b: Grad 1      c: Grad 2      d: Grad 3

Abbildung 8: Alveolarmakrophagen - Alveoflex von Cellvizio – 50µm.

Darüber hinaus wurden die einzelnen Videosequenzen einer semiquantitativen Analyse unterzogen. Die Auswertung wurde durch 2 Personen durchgeführt, die sich gemeinsam auf ein Beurteilungsergebnis einigten.

Die semiquantitative Bildanalyse wird mit Hilfe einer 4-Grad-Skala, angelehnt an repräsentativen Beispielbildern (Abbildungen 5-8) durchgeführt. Die 4-Grad-Skala wurde folgendermaßen eingeteilt: Grad 0 <5%, Grad 1 <20%, Grad 2 <50% und Grad 3 >50%. Die Prozentzahlen beschreiben zu welchem Ausmaß die jeweilige Qualität in den einzelnen Videosequenzen zu finden ist.

Alle Aufnahmen der Patienten wurden hinsichtlich der 4 Qualitäten beurteilt.

Es war möglich, bestimmte pCLE-Muster den einzelnen Lungenerkrankungen zuzuordnen.

#### 9.4 pCLE eines normalen Lungengewebes

Bei Patienten mit normalem Lungengewebe findet man zarte Alveolarsepten mit gut separierten hexagonalen Alveolarkompartimenten und nur wenigen verschwommenen Reflexen infolge von Sekret. Alveolarmakrophagen oder eine Störung in der Architektur sind nicht zu finden.

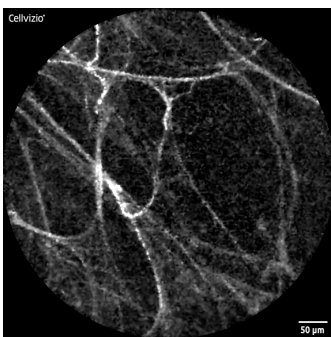


Abbildung 9 a: Beurteilung: Zerstörung 0, Verdichtung 0-1, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 0.

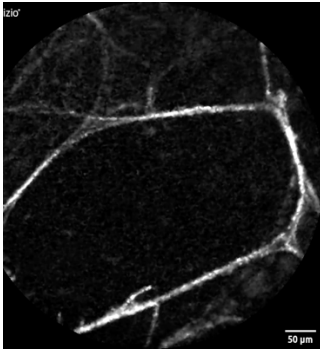


Abbildung 9 b: Beurteilung: Zerstörung 0, Verdichtung 0, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 0.

### 9.5 pCLE Muster bei COP (Cryptogen organisierende Pneumonie)

Typisch für diese Erkrankung ist eine höhere Dichte des Gewebes sowie das immer wieder Auftreten von fokalen Konsolidierungen. Die Alveolarsepten behalten ihre Zartheit. Eine Heterogenität der Verteilung ist auffällig. Die einzelnen Strukturen zeigen aber keine signifikante Zerstörung. Ebenso können keine Alveolarmakrophagen detektiert werden.

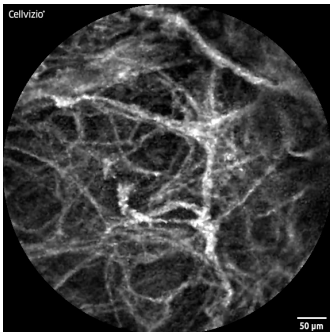


Abbildung 10 a: Beurteilung: Zerstörung 0, Verdichtung 2-3, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 1.

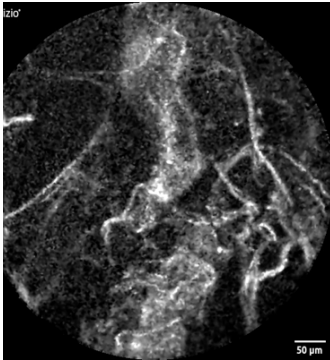


Abbildung 10 b: Beurteilung: Zerstörung 1, Verdichtung 0, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 2.

### 9.6 pCLE Muster bei NSIP (Nicht spezifische interstitielle Pneumonie)

NSIP-Bilder sind gekennzeichnet durch eine signifikante Zunahme in der Dichtigkeit der Strukturen. Die Alveolarsepten sind verdickt bei aber erhaltener Konfiguration. Sie zeigen einen charakteristischen kristallinen Überzug mit „Glanzreflexen“. Bei der zellulären Form der NSIP sind Zellen in den Alveolarräumen zu finden, die sich aber kleiner als die üblichen Alveolarmakrophagen zeigen. Lediglich ein geringer Grad an Zerstörung und Konsolidierung ist zu finden.

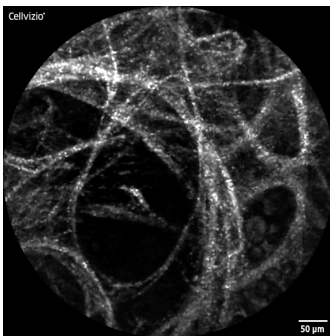


Abbildung 11 a: Beurteilung: Zerstörung 0, Verdichtung 2, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 0.

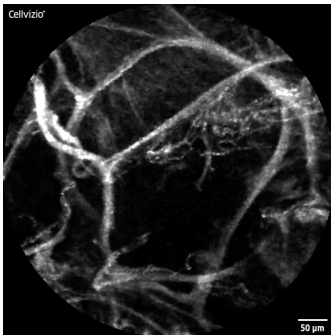


Abbildung 11 b: Beurteilung: Zerstörung 0, Verdichtung 1, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 0.

### 9.7 pCLE Muster bei chronischer Hypersensitivitätspneumonie

In dieser Kategorie findet man überwiegend Konsolidierungen mit einer mild gesteigerten Zerstörung und Verdichtung ohne beladene Alveolarmakrophagen. Andere Merkmale scheinen mit den histologischen Subtypen, z. B. dem fibrotischen Stadium einer zellulären Hypersensitivitätspneumonie zu korrelieren.

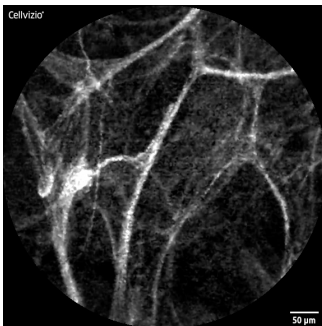


Abbildung 12 a: Beurteilung: Zerstörung 0, Verdichtung 0, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 1.

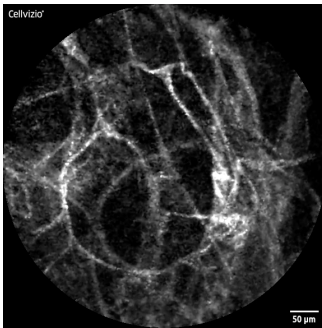


Abbildung 12 b: Beurteilung: Zerstörung 1, Verdichtung 1, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 1-2.

### 9.8 pCLE Muster bei UIP (Usual interstitial pneumonia) / IPF (Interstitial Pulmonary Fibrosis)

Diese Form der Erkrankung ist durch eine schwergradige Zerstörung der Alveolarstruktur und eine höhere Dichte gekennzeichnet. In schweren Fällen kann man die veränderte Alveolarstruktur ähnlich dem Bild einer „Dauerwelle“ beschreiben. In drei Fällen mit aktiven Rauchern konnten wir beladene Alveolarmakrophagen sehen (Fall 7,12,16). In nur geringer Ausprägung sind Konsolidierungen zu finden.

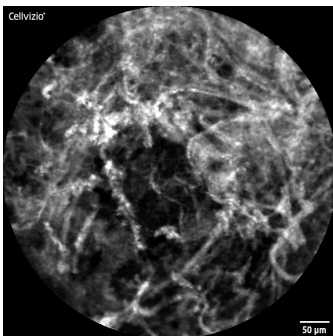


Abbildung 13 a: Beurteilung: Zerstörung 3, Verdichtung 3, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 1.

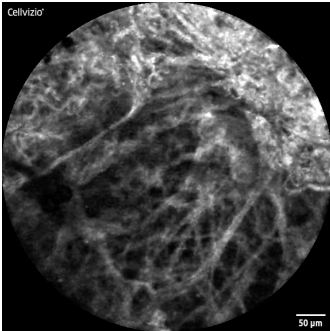


Abbildung 13 b: Beurteilung: Zerstörung 3, Verdichtung 3, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 2.

### 9.9 pCLE Muster bei Amiodaron geschädigter Lunge

Das Kennzeichen dieser interstitiellen Lungenerkrankung ist die erhebliche Menge an Makrophagen, die die Alveolarräume ausfüllen, ähnlich dem Bild von Weintrauben an einer Rebe. Dies steht im Kontrast zu dem Befund, den man bei aktiven Rauchern erheben kann. Dort schweben vereinzelt Alveolarmakrophagen durch die einzelnen Räume. Ansonsten sind keine weiteren Auffälligkeiten zu beschreiben.

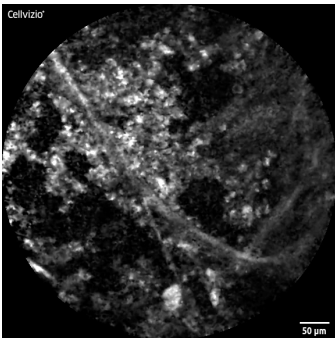


Abbildung 14 a: Beurteilung: Zerstörung 0, Verdichtung 0, Alveolarmakrophagen 3, Konsolidierung 0.

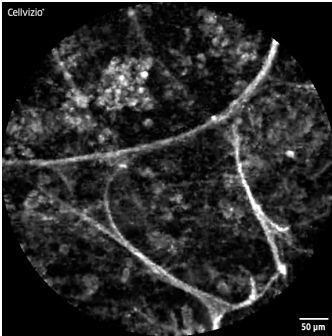


Abbildung 14 b: Beurteilung: Zerstörung 0, Verdichtung 0, Alveolarmakrophagen 3, Konsolidierung 0.

### 9.10 pCLE Muster bei Sarkoidose

Die Veränderungen sind gering ausgeprägt und ähnlich einer normalen Alveolarstruktur. Man kann eine gering gesteigerte Dichte beschreiben. Zerstörung oder Konsolidierung sind nicht präsent.

Anzumerken ist dabei, dass nur Fälle einer Sarkoidose mit mediastinalem Befall untersucht wurden. Daher ähneln die erhobenen Befunde denen von Patienten mit Normalbefunden.

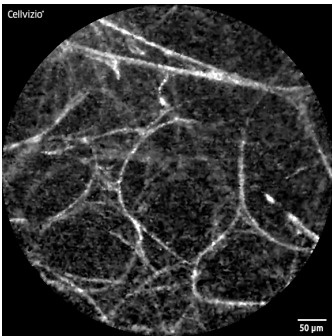


Abbildung 15 a: Beurteilung: Zerstörung 0, Verdichtung 1, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 0.

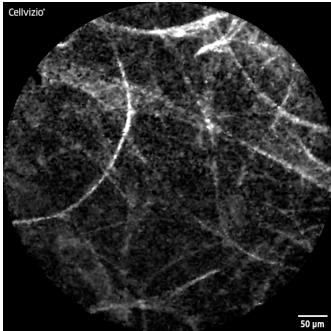


Abbildung 15 b: Beurteilung: Zerstörung 0, Verdichtung 1, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 0.

### 9.11 pCLE Muster bei IPAF (Interstitial Pneumonia mit Autoimmune Features)

Die typischen Merkmale bei IPAF sind eine stärker ausgeprägte Dichte und das Auftreten von Konsolidierungen. Die hexagonale Alveolarstruktur an sich bleibt erhalten. Zerstörung und beladene Alveolarmakrophagen sind nicht vorherrschend.

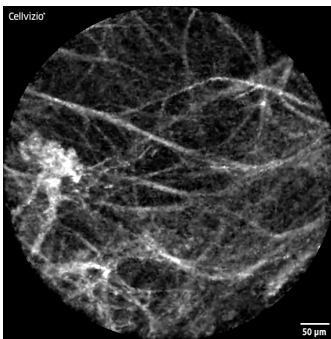


Abbildung 16 a: Beurteilung: Zerstörung 0, Verdichtung 2, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 1.

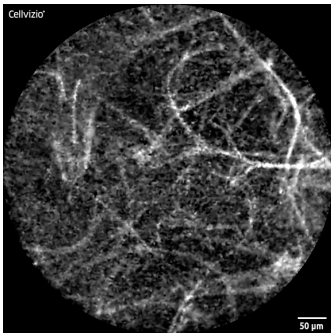


Abbildung 16 b: Beurteilung: Zerstörung 0, Verdichtung 2, Alveolarmakrophagen 0, Konsolidierung 1.

Zusammenfassend kann man primär fibrosierenden das vorherrschende Merkmal der Zerstörung und primär entzündlichen Prozessen das der Verdichtung und der Konsolidierung zuordnen. Somit ist nach der Untersuchung bereits eine Einteilung zu einer entsprechenden Krankheitsentität möglich.

Tabelle: 4: ILD und pCLE – Mittelwert und Standardabweichung ( )

	Zerst.	Verd.	Alv.Makr.	Kons.
COP	1 (0,7)	1,75 (0,66)	0 (0,53)	1 (0,51)
NSIP	1 (0,75)	2 (0,73)	0 (1,28)	1 (142,5)
EAA	1 (0,8)	2 (0,53)	0 (0,46)	1 (0,53)
IPF	2 (0,86)	3 (0,85)	0 (0,33)	1 (0,78)
AMR-IP	1 (0,74)	2 (0,89)	0 (1,51)	0 (0,44)
Sark.	0 (0,44)	2 (0,54)	0 (0)	1 (0,54)
IPAF	1 (1)	2 (2,12)	0 (0,25)	1,75 (1,625)

Zerst.: Zerstörung  
 Verd.: Verdichtung  
 Alv.Makr.: Alveolarmakrophagen  
 Kons.: Konsolidierung  
 AMR-IP: Amiodaron induzierte Pneumonitis  
 Sark.: Sarkoidose

### 9.12 pCLE und BAL (Bronchoalveoläre Lavage)

Die BAL-Ergebnisse sind kompatibel mit den zugrunde liegenden Erkrankungen.

Bei COP konnte eine Korrelation zwischen den pCLE-Alveolarmakrophagen und den Neutrophilen ( $r = 0,68$ ) und der Gesamtzellzahl ( $r = 0,75$ ) sowie eine negative Korrelation zwischen den Lymphozyten und der pCLE Zerstörung ( $r = 0,78$ ) ebenso der pCLE Dichte ( $r = 0,72$ ) gefunden werden.

Bei chronischer Hypersensitivitätspneumonie war eine positive Korrelation zwischen der pCLE Zerstörung und der Gesamtzellzahl ( $r = 0,63$ ) sowie den Neutrophilen ( $r = 0,85$ ) zu registrieren. Eine negative Korrelation zeigte sich zwischen den Lymphozyten und der pCLE Zerstörung ( $r = 0,67$ ).

Bei der NSIP zeigte sich nur eine negative Korrelation zwischen der pCLE Dichte und dem Anteil der Eosinophilen ( $r = 0,81$ ).

Bei den Amiodaron geschädigten Lungen ist eine positive Korrelation zwischen der pCLE Zerstörung und der Gesamtzellzahl ( $r = 0,83$ ) und dem Eosinophilenanteil ( $r = 0,80$ ), der pCLE Dichte und der Gesamtzellzahl ( $r = 0,93$ ) und den Eosinophilen ( $r = 0,86$ ) sowie den pCLE Alveolarmakrophagen und den Lymphozyten ( $r = 0,88$ ) zu sehen. Eine negative Korrelation ist zwischen der pCLE Zerstörung und den Neutrophilen ( $r = 0,79$ ) und den pCLE Alveolarmakrophagen und der Gesamtzellzahl ( $r = 0,73$ ) zu finden.

Bei der Sarkoidose ist eine negative Korrelation zwischen der pCLE Dichte und den Lymphozyten ( $r = 0,89$ ) sowie der pCLE Konsolidierung und den Lymphozyten ( $r = 0,89$ ) festzustellen.

Bei der IPAF sieht man eine Korrelation zwischen der pCLE Zerstörung und den Neutrophilen ( $r = 0,98$ ) und den Eosinophilen ( $r = 0,65$ ), ebenso betrifft es die pCLE Dichte und die Neutrophilen ( $r = 0,98$ ), die pCLE Alveolarmakrophagen und die Lymphozyten ( $r = 0,87$ ) und die pCLE Konsolidierung und die Eosinophilen ( $r = 0,72$ ). Eine negative Korrelation besteht für die pCLE Alveolarmakrophagen und den Eosinophilen ( $r = 0,73$ ).

Hinsichtlich der IPF-Patienten gibt es keine signifikante Korrelation zwischen den pCLE-Mustern und den BAL-Ergebnissen.

**Tabelle 5: ILD - pCLE und BAL (Korrelation)**

<b>COP</b>	Zellzahl $\mu$ l	Neutros %	Lymphos %	Eos %
Zerstörung	0,18	0,50	-0,78	0,15
Verdichtung	0,04	0,52	-0,72	-0,26
Alveolarmakrophagen	0,75	0,68	-0,41	-0,30
Konsolidierung	-0,12	-0,17	-0,06	0,32
<b>NSIP</b>	Zellzahl $\mu$ l	Neutros %	Lymphos %	Eos %
Zerstörung	-0,18	-0,09	-0,45	-0,28
Verdichtung	0,13	-0,09	0,32	-0,81
Alveolarmakrophagen	0,35	0,19	0,12	0,47
Konsolidierung	-0,18	-0,16	0,45	-0,58
<b>EAA</b>	Zellzahl $\mu$ l	Neutros %	Lymphos %	Eos %
Zerstörung	0,63	0,85	-0,67	0,24
Verdichtung	-0,17	0,21	0,30	-0,08
Alveolarmakrophagen	-0,22	0,00	-0,18	0,59
Konsolidierung	0,18	-0,25	0,23	-0,45
<b>IPF</b>	Zellzahl $\mu$ l	Neutros %	Lymphos %	Eos %
Zerstörung	0,10	-0,14	0,20	-0,31
Verdichtung	0,09	-0,32	0,24	-0,22
Alveolarmakrophagen	-0,12	0,17	-0,30	0,15
Konsolidierung	-0,26	0,34	0,01	0,02
<b>AMR-IP</b>	Zellzahl $\mu$ l	Neutros %	Lymphos %	Eos %
Zerstörung	0,83	-0,79	0,13	0,80
Verdichtung	0,93	-0,51	-0,67	0,86
Alveolarmakrophagen	-0,73	0,35	0,88	-0,55
Konsolidierung	-0,54	0,09	-0,27	-0,31
<b>Sarkoidose</b>	Zellzahl $\mu$ l	Neutros %	Lymphos %	Eos %
Zerstörung	0,12	-0,46	-0,26	-0,32
Verdichtung	-0,54	0,11	-0,89	0,46
Alveolarmakrophagen	0	0	0	0
Konsolidierung	-0,54	0,11	-0,89	0,46
<b>IPAF</b>	Zellzahl $\mu$ l	Neutros %	Lymphos %	Eos %
Zerstörung	0,38	0,98	0,11	0,65
Verdichtung	-0,14	0,98	-0,16	-0,20
Alveolarmakrophagen	0,53	-0,39	0,87	-0,73
Konsolidierung	-0,10	0,49	-0,53	0,72

AMR-IP: Amiodaron induzierte Pneumonitis

Tabelle: 6: ILD und BAL – Mittelwert und Standardabweichung ( )

	Zellzahl / $\mu$ l	Neutros %	Lymphos %	Eos %
COP	34,05 (103,07)	18,1 (25,3)	28,8 (14,15)	1,9 (2,51)
NSIP	102,4 (79,09)	10,5 (11,69)	18,4 (26,33)	3,25 (4,32)
EAA	142,5 (153,64)	3,65 (30,84)	28,35 (28,51)	0,5 (5,99)
IPF	91 (20,64)	14,3 (15,13)	9,3 (10,67)	1,8 (4,46)
AMR-IP	153,45 (117,98)	4 (31,74)	24,4 (25,87)	3 (25,6)
Sark.	12,9 (6,48)	1,25 (1,47)	21,5 (14,57)	0,35 (0,31)
IPAF	156,45 (97,17)	6,45 (27,19)	37,88 (26,37)	4,45 (4,3)

AMR-IP: Amiodaron induzierte Pneumonitis  
 Sark.: Sarkoidose

### 9.13 Lungenfunktionstest und klinischer Status (GAP Score)

Die Lungenfunktion zeigt ein moderates restriktives Muster mit einem variablen Grad einer eingeschränkten Diffusion, dargestellt in Tabelle 3. Kein Patient ist zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung in Ruhe auf Sauerstoff angewiesen oder bietet eine Hyperkapnie.

Der GAP-Score mit Geschlecht, Alter und Lungenfunktionsparametern wie FVC und DLCO (32) bildet eine gering- bis mäßiggradige Einschränkung des klinischen Status ab.

Weder die Lungenfunktionstests noch der GAP-Score zeigen eine signifikante Korrelation mit den Ergebnissen der pCLE.

**Tabelle 7: ILD - Lungenfunktion – GAP Score**

Mittelwert und Standardabweichung ( )

	VC (L)	VC %	TLC (L)	TLC %	DLCO %	P02	PCO2	GAP
<b>COP</b>	3,36 (0,9)	88,5 (18,3)	5,81 (1,1)	90,1 (21,9)	69,16 (19,1)	70,93 (8,3)	35,27 (3,0)	3,1 (1,19)
<b>NSIP</b>	2,34 (0,8)	77,3 (16,4)	4,58 (1,0)	82,2 (13,7)	45,38 (17,8)	67,02 (8,5)	35,32 (2,4)	3,9(1,4)
<b>EAA</b>	2,58 (0,8)	74,61 (25,0)	4,37 (1,0)	71,83 (22,5)	46,75 (14,6)	72,31 (13,0)	34,3 (3,7)	4 (1,6)
<b>IPF</b>	2,27 (0,8)	66,02 (20,3)	4,14 (0,7)	67,2 (8,3)	41,06 (17,0)	63,77 (8,4)	40,75 (2,86)	4,77 (1,6)
<b>AMR-IP</b>	2,87 (0,7)	67,46 (17,9)	5,18 (0,9)	72,18 (14,6)	35,5 (7,5)	57,68 (5,3)	32,2 (2,0)	5 (2)
<b>Sark.</b>	4,71 (0,6)	93,8 (16,3)	6,31 (1,8)	94 (15,1)	81,4 (7,7)	73,86 (4,1)	35,04 (2,0)	2 (1,0)
<b>IPAF</b>	2,71 (0,9)	77,25 (9,7)	4,52 (1,0)	73,25 (8,0)	55 (7,0)	72,95 (4,9)	37,95 (1,8)	3,25 (1,5)
<b>Total</b>	2,97 (0,16)	77,84 (4,62)	4,98 (0,35)	78,68 (5,7)	53,46 (5,35)	68,36 (3,05)	35,83 (0,68)	3,71 (0,32)

AMR-IP: Amiodaron induzierte Pneumonitis

Sark.: Sarkoidose

## 10 DISKUSSION

Die Diagnostik bei diffusen Lungenparenchymerkrankungen ist ein viel diskutiertes Thema in der Pneumologie.

Derzeit erfolgt sie anhand der klinischen, der radiologischen und der histologischen Befunde im Rahmen eines interdisziplinären Boards, jedoch werden neue diagnostische Methoden gefordert und nach ihnen geforscht.

Ein Beispiel für neue bildgebende Verfahren ist die optische Kohärenztomographie (OCT).

Durch eine Kombination der OCT mit der CLE erhält man eine Bildgebung der Luftwege, des Lungenparenchyms, der mediastinalen Lymphknoten und der Lungengefäße, die eine der Histologie ähnliche Bildqualität liefern (63).

Wir berichten über unsere Erfahrungen mit pCLE im Einsatz bei der Diagnostik von interstitiellen Lungenerkrankungen.

Unser Protokoll beinhaltet die Aufzeichnung von pCLE-Videsequenzen bzw. die Erstellung von Bildern, aufgenommen in den Segmenten der Lunge, die basierend auf den HRCT am stärksten morphologisch verändert sind.

Entsprechend den einzelnen zugrunde liegenden Lungenparenchymerkrankungen konnten typische Bildmuster beschrieben werden.

Für diesen Zweck wurde von einer semiquantitativen 4-Punkte-, 4-Grade- Bewertungsskala Gebrauch gemacht.

Das normale Lungengewebe zeigt typisch zarte Alveolarstrukturen.

Die COP als eine der häufigsten Formen einer ILD ist durch das Auftreten von fokalen Konsolidierungen und einer deutlich höheren Dichte der Strukturen gekennzeichnet.

Die IPF ist charakterisiert durch ein Bild der Zerstörung. Die übliche hexagonale Alveolarstruktur ist völlig aufgehoben neben einer auffallenden Verdichtung des Gewebes.

Dieses findet sich ebenfalls bei der NSIP, jedoch mit einem zusätzlichen Merkmal eines „kristallinen Überzugs“.

Bei der chronischen Hypersensitivitätspneumonie sind hauptsächlich Konsolidierungen mit einer milden Zerstörung und Zunahme der Dichte zu beschreiben.

Die Sarkoidose zeigt ein Bild der geringen Zunahme hinsichtlich der Dichte und einen milden Parenchymverlust im Gegensatz zur Exogen Allergischen Alveolitis.

Die Amiodaron-geschädigte Lunge bietet den einzigartigen Befund von Alveolarräumen, ausgefüllt von beladenen Alveolarmakrophagen.

Bei IPAF sehen wir sowohl Zeichen der Fibrose im Sinne einer zunehmenden Dichte als auch sogenannte nicht-fibrotische Veränderungen wie Konsolidierungen, die kompatibel mit

Manifestationen einer Entzündung sind. Dies unterstreicht den momentanen Zugang einer antiinflammatorischen Therapie bei dieser Art der Erkrankung (64).

Die Präsenz von Zerstörung und zunehmender Dichte sind Attribute von Lungenerkrankungen mit führender fibrotischer Komponente, die am besten bei der IPF abgebildet werden, in deutlich geringerem Ausmaße bei der NSIP und der chronischen HP, während sie bei Erkrankungen wie der Sarkoidose oder der Amiodaron-geschädigten Lunge nicht zu finden sind.

Dies ist zu einem geringen Ausmaß kompatibel mit der positiven Korrelation zwischen Zerstörung und der Gesamtzellzahl und den Neutrophilen als auch mit einer negativen Korrelation zwischen Zerstörung und Dichte und Lymphozyten in bestimmten Untergruppen der interstitiellen Lungenerkrankungen.

Bei den Erkrankungen des Lungengerüsts ist die Stellung einer definitiven Diagnose vor Einleitung einer spezifischen Therapie, die nicht ohne Nebenwirkungen behaftet ist, unabdingbar. Die Radiologie kann dazu mit dem HRCT im Falle des Vorliegens der typischen Merkmale eines definitiven oder möglichen UIP-Musters als Surrogat für einen primär fibrotischen Prozess einen signifikanten Beitrag leisten, zumal die radiologischen Kriterien durch das Konsensuspapier der internationalen Fleischner Society 02/2018 nochmals aktualisiert wurden.

In allen anderen Fällen ohne typisches Bildmuster jedoch sind weitere diagnostische Untersuchungen notwendig.

Die pCLE ermöglicht eine Visualisierung charakteristischer Veränderungen der Lunge über Erstellung bestimmter Bildmuster, die den unterschiedlichen Typen der interstitiellen Lungenerkrankungen zugeordnet werden können. Somit stellt das pCLE neben dem HRCT ein bildgebendes Verfahren dar, das im Rahmen einer Bronchoskopie eingesetzt werden kann und dem Untersucher unmittelbar weitere diagnostische Informationen liefert.

Die beschriebenen definierten Veränderungen zur Bewertung von DPLD mittels pCLE wurden kürzlich in einer Studie der Gruppe um L. Thiberville bestätigt mit der Deskription von Faktoren die mit der klinischen Erkrankung als auch den radiologischen Mustern übereinstimmen (65). Sie kommen ebenfalls zu der Behauptung, daß einige Erkrankungen der ILD-Gruppe mit spezifischen pCLE-Mustern assoziiert sind. Die von uns bei der IPF als Zerstörung und Verdichtung bezeichneten Veränderungen werden als unorganisiertes, ohne erkennbare Architektur, rigides und dichtes elastisches Alveolarnetzwerk beschrieben. Der Tatsache der Rigidität können wir durchaus zustimmen, obwohl diese nur in der Dynamik der pCLE-Videosequenzen zu sehen ist. Ebenso konnten wir bei einigen der Patienten mit IPAF

und zellulären Formen der NSIP in den Alveolarräumen fluoreszierende Zellen finden, weniger als die bei möglicher Amiodaron-induzierter Pneumonitis. Die von ihnen beschriebenen verdickten elastischen Faserbündel bei IPF oder Asbestosis haben wir insbesondere bei unserer Gruppe von NSIP-Patienten hervorheben können. Ein pCLE-Korrelat für Konsolidierungen wurde im Gegensatz zu unseren Ergebnissen nicht gefunden.

Weiterhin wurde über den Einsatz von pCLE bei seltenen DPLD berichtet.

Die Gruppe um M. Salaün konnte im Falle von Rauchern in den Alveolarräumen charakteristische kugelige Strukturen nachweisen, die man der Diagnose einer pulmonalen Alveolarproteinose zuordnen konnte (66).

Das gleiche Ergebnis konnte bei 6 Patienten mit einer pulmonalen Alveolarproteinose durch die Gruppe um Danilevskaya gefunden werden. Sie sehen einen Nutzen der pCLE-Sonde sowohl in der Diagnostik als auch in der Beurteilung des Therapieerfolges.

Auch im Falle einer Amiodaron-induzierten Pneumonitis kann die pCLE-Sonde durch Nachweis großer ( $>20\ \mu\text{m}$ ) und stark fluoreszierender Zellen in den Alveolarräumen zur Diagnostik mit einer Spezifität von 88% und Sensitivität von 100% eingesetzt werden.

Es existiert eine Fallbeschreibung mit dem Nachweis einer metastatischen Lungenkalzifizierung bei einem Patienten mit Nierenversagen. In diesem Fall ließen sich über die pCLE-Sonde unterschiedlich große rundliche Strukturen mit erhöhter Autofluoreszenz in den Alveolarräumen nachweisen (67).

Außerdem gewinnt die konfokale Laserendomikroskopie bei der Diagnostik von Erkrankungen wie der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie mit dem Nachweis von intraalveolärem Exsudat und der pulmonalen Alveolarproteinose, bei der sich eine fluoreszierende Substanz im Alveolarlumen sowie eine gehäufte Anzahl von Alveolarmakrophagen nachweisen lässt, an Bedeutung.

Interessant ist auch der Gebrauch beim Nachweis einer akuten Abstoßungsreaktion bei Patienten mit einer transplantierten Lunge. Dabei ließ sich zum einen eine Tendenz dickerer elastischer Fasern des Alveolargerüsts als auch eine höhere Anzahl von fluoreszierenden Zellen in den Alveolarräumen mit einer erhöhten Fluoreszenzintensität, ebenso der Gefäßwände, beschreiben (68).

In dieser Pilotstudie konnten wir keine Assoziation zwischen den pCLE-Befunden mit physiologischen Parametern, eingeschlossen der Lungenfunktion und des GAP-Scores, beobachten. Diese Ergebnisse könnten der kleinen Patientenzahl der Studie geschuldet sein.

Bestimmte histopathologische Merkmale wie z. B. Fibroblastenfoci konnten keinem entsprechendem Bildmuster in vivo zugeordnet werden. Dafür ist die Auflösung beim pCLE Verfahren zu gering.

Die pCLE-Technik verwendet ein schmales Fenster an Laserwellenlängen, das es hauptsächlich ermöglicht, die elastischen Fasern in vivo zu visualisieren. Daher ist sie ein Verfahren, was indirekt die komplexen histologischen Veränderungen des Bindegewebes und Kollagens mit Fibroblastenfoci und Honeycombing darstellen kann.

Unter Beachtung der Sicherheitsmaßnahmen, die pCLE Sonde unter Durchleuchtung kontrolliert bis zum Erreichen eines Bildes der Alveolarstruktur auf dem Bildschirm vorzuschieben, konnten keine signifikanten Nebenwirkungen wie Blutungen oder respiratorisches Versagen nach der Intervention beobachten werden.

Während der Studiendauer konnten wir eine Lernkurve feststellen. Bei den ersten 29 Untersuchungen kam es bei 12 Patienten zu einem Pneumothorax, der mit einer Thoraxdrainage versorgt werden mussten. Die folgenden 26 Untersuchungen verliefen ohne signifikante postinterventionelle Komplikationen. Dabei ist nicht zu differenzieren, ob der Pneumothorax durch das pCLE-Verfahren selbst oder durch die transbronchiale Kryobiopsie aus dem mit der pCLE-Sonde untersuchten Bereich bedingt ist.

Wie sicher man Videosequenzen von den ausgewählten Lungensegmenten generieren konnte, hing von dem Ausmaß der Restriktion in der Lungenfunktion und demzufolge dem Ausmaß der Veränderung des Bronchialbaumes, insbesondere dem Vorhandensein von Traktionsbronchiektasien, ab. Da die Alveoloskopie ein Verfahren ist, was einen transbronchialen Zugang nutzt, ist sie bei entsprechend stark veränderten Lungenarealen technisch limitiert.

Es wurde bei der Bildanalyse ein semiquantitativer subjektiver Ansatz genutzt. Dadurch war es möglich, bestimmte Bildmuster zu beschreiben und diese den einzelnen Subtypen der interstitiellen Lungenerkrankungen zuzuordnen. Als nächster Schritt ist die Entwicklung von Verfahren zur quantitativen Bildanalyse notwendig.

Erste Ansätze dazu liefert die Nachbearbeitung der pCLE-Bilder. Über die Faserdicke ist eine Bestimmung der durchschnittlichen Dichte der Alveolarstrukturen möglich, die in unterschiedliche Farben transformiert werden. Darüber hinaus ist die topologische Konnektivität ein Maß für die Vernetzung der elastischen Fasern innerhalb des Alveolarkompartiments. So konnten bisher klare Unterschiede zwischen den pCLE-Bildern einer gesunden Lunge und der einer mit idiopathischer Fibrose gezeigt werden (69).

Ein direkter Vergleich zwischen den histologischen Ergebnissen und den pCLE-Befunden wird als ex vivo Untersuchung erfolgen.

Ebenso wäre der Einsatz im Follow-up hinsichtlich prognostischer Faktoren und therapeutischer Steuerung sinnvoll.

## **11 Zusammenfassung**

Die pCLE-Technik ist ein neues Bronchoskopie-gestütztes bildgebendes Verfahren, das im Rahmen der Bewertung von diffusen interstitiellen Lungenerkrankungen eingesetzt werden kann.

Wir untersuchten damit 51 therapienaive Patienten zur Abklärung einer ILD mit einem durchschnittlichen Alter von 71 +/- 6,4 Jahren und einem Frauenanteil von 30% (16 Frauen). Sie kann ohne signifikante Nebenwirkungen beim Patienten innerhalb einer kurzen Untersuchungsdauer von ca. 10 Minuten durchgeführt werden.

Die pCLE-Technik ermöglicht durch eine in vivo Visualisierung des Lungenparenchyms eine umgehende Einschätzung, ob eine antifibrotische oder antientzündliche Therapie verfolgt werden soll. Der Nachweis von Zerstörung ist suggestiv für führend fibrotische, der von Konsolidierung und zunehmender Dichte für vornehmlich entzündliche Lungenerkrankungen. Diese Einschätzung gewinnt an Bedeutung, zumal bei pulmonaler Beteiligung im Rahmen einer Systemischen Sklerodermie eine antifibrotische Therapie ebenfalls zur Verfügung steht. Bei Amiodaron geschädigten Lungen kann diese Methode in Zukunft sogar als ausreichendes diagnostisches Mittel ohne eine notwendige Biopsie verwendet werden.

Erste Ergebnisse von Techniken zur quantitativen Analyse der pCLE-Bilder liegen vor (69). Weitere Studien zur Analyse des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der Methode sind notwendig, um einen Routineeinsatz der bronchoskopischen pCLE bei DPLD zu evaluieren.

## **12 Summary:**

The pCLE technology is an imaging procedure during diagnostic bronchoscopy which can be used to assess diffuse interstitial lung diseases.

We examined 51 treatment-naive patients for clarification of an ILD with an average age of 71 +/- 6.4 years and a proportion of women of 30% (16 women).

It can be performed on patients without significant side effects within an examination period of approximately ten minutes.

The in vivo imaging of lung parenchyma allows an immediate assessment of whether to follow an antifibrotic or an anti-inflammatory therapeutic approach.

Proof of distortion is suggestive of primarily fibrotic lung diseases while proof of consolidation and increasing density indicates primarily inflammatory lung diseases. This assessment becomes increasingly important given of the fact that an antifibrotic therapy for lung disease associated with systemic sclerosis also became available recently.

In the future this method can be used in case of amiodaron induced pneumonitis as the only diagnostic tool without the need for a biopsy.

First results of techniques for the quantitative analysis of the pCLE images were published (69).

Further studies for the analysis of the diagnostic and therapeutic advantages are needed to evaluate routine use of pCLE during bronchoscopy for DPLD.

### 13 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Einteilung der DPLD
- Abbildung 2: Diagnostischer Aufbau für ILD
- Abbildung 3: Bronchoskop Olympus IT 180 mit pCLE Sonde
- Abbildung 4: Schematische Darstellung einer confokalen Laser  
Fluorescence Mikroskopie Sonde
- Abbildung 5: Zerstörung, Alveoflex von Cellvizio, 50µm
- Abbildung 6: Verdichtung, Alveoflex von Cellvizio, 50µm.
- Abbildung 7: Konsolidierung – Alveoflex von Cellvizio, 50µm
- Abbildung 8: Alveolarmakrophagen - Alveoflex von Cellvizio – 50µm.
- Abbildung 9 a,b : pCLE eines normalen Lungengewebes
- Abbildung 10 a,b : pCLE Muster bei COP (Chronisch organisierende Pneumonie)
- Abbildung 11 a,b : pCLE Muster bei NSIP (Nicht spezifische interstitielle  
Pneumonie)
- Abbildung 12 a,b : pCLE Muster bei chronischer Hypersensitivitätspneumonie
- Abbildung 13 a,b : pCLE Muster in UIP (Usual interstitial pneumonia) / IPF
- Abbildung 14 a,b: pCLE Muster in Amiodaron geschädigter Lunge
- Abbildung 15 a,b: pCLE Muster bei Sarkoidose
- Abbildung 16 a,b : pCLE Muster bei IPAF (Interstitial Pneumonia mit  
Autoimmune Features)

**14 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Diagnosekriterien der EAA (nach Sennekamp)
Tabelle 2:	Differenziertes Organbefallsmuster der LAM (18)
Tabelle 3:	Diagnosenverteilung der ILD (in dieser Studie)
Tabelle 4:	ILD und pCLE – Mittelwert und Standardabweichung ( )
Tabelle 5:	ILD – pCLE und BAL (Korrelation)
Tabelle 6:	ILD und BAL – Mittelwert und Standardabweichung ( )
Tabelle 7:	ILD - Lungenfunktion – GAP Score Mittelwert und Standardabweichung ( )

## 15 Literaturverzeichnis:

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277 - 304.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D, Pneumonias AECoII. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-748.
3. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, Husain AN, Montner S, Chung JH, Cottin V, Fischer A, Noth I, Vij R, Strek ME. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2016; 47: 1767-1775.
4. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: i34-i42.
5. Volkman ER, Tashkin DP. Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 2045-2056.
6. Narvaez J, J LL, Alegre Sancho JJ, Molina-Molina M, Nolla JM, Castellvi I. Effectiveness and safety of tocilizumab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated interstitial lung disease: a case series. *Ann Rheum Dis* 2018.
7. Poh YJ, Baptista B, D'Cruz DP. Subcutaneous and intravenous belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: a review of data on subcutaneous and intravenous administration. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 925-938.
8. Guerreiro Castro S, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017; 9: 75-85.
9. Hering KG, Jacobsen M, Bosch-Galetke E, Eliehausen HJ, Hieckel HG, Hofmann-Preiss K, Jacques W, Jeremie U, Kotschy-Lang N, Kraus T, Menze B, Raab W, Raithel HJ, Schneider WD, Strassburger K, Tuengerthal S, Weitowitz HJ, Ilo. [Further development of the International Pneumoconiosis Classification--from ILO 1980 to ILO 2000 and to ILO 2000/German Federal Republic version]. *Pneumologie* 2003; 57: 576-584.
10. Sennekamp J, Muller-Wening D, Amthor M, Baur X, Bergmann KC, Costabel U, Kirsten D, Koschel D, Kroidl R, Liebetau G, Nowak D, Schreiber J, Vogelmeier C, German Extrinsic Allergic Alveolitis Study G. [Guidelines for diagnosing extrinsic allergic

- alveolitis (hypersensitivity pneumonitis) (German Extrinsic Allergic Alveolitis Study Group)]. *Pneumologie* 2007; 61: 52-56.
11. Morisset J, Johansson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, Ley B, Antoniou KM, Assayag D, Behr J, Bonella F, Brown KK, Collins BF, Cormier Y, Corte TJ, Costabel U, Danoff SK, de Boer K, Fernandez Perez ER, Flaherty KR, Goh NSL, Glaspole I, Jones MG, Kondoh Y, Kreuter M, Lacasse Y, Lancaster LH, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Martinez FJ, Meyer KC, Mooney JJ, Gall XM, Noble PW, Noth I, Oldham JM, Alberto de Castro Pereira C, Poletti V, Selman M, Spagnolo P, Renzoni E, Richeldi L, Ryerson CJ, Ryu JH, Salisbury ML, Streck ME, Tomassetti S, Valeyre D, Vancheri C, Wijsenbeek MS, Wuyts W. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. An International Modified Delphi Survey. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017; 197: 1036-1044.
  12. Borie R, Bouvry D, Cottin V, Gauvain C, Cazes A, Debray MP, Cadranel J, Dieude P, Degot T, Dominique S, Gamez AS, JAILLET M, Juge PA, Londono-Vallejo A, Maillieux A, Mal H, Boileau C, Menard C, Nunes H, Prevot G, Quetant S, Revy P, Traclet J, Wemeau-Stervinou L, Wislez M, Kannengiesser C, Crestani B. Regulator of telomere length 1 (RTEL1) mutations are associated with heterogeneous pulmonary and extra-pulmonary phenotypes. *Eur Respir J* 2019; 53.
  13. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968-1977.
  14. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW, Group AS. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-2092.
  15. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR, Investigators IT. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-2082.
  16. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM, Investigators ST. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019.
  17. Pathak V, Kuhn JM, Durham C, Funkhouser WK, Henke DC. Macrolide use leads to clinical and radiological improvement in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 87-91.
  18. Henske EP, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis - a wolf in sheep's clothing. *J Clin Invest* 2012; 122: 3807-3816.

19. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP, 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC, National Institutes of Health Rare Lung Diseases C, Group MT. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595-1606.
20. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, Rosas IO, Peters E, Biswal S, Cheng Y, Khindri S, Kovarik JM, Ma S, McCormack FX, Henske EP. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; 46: 783-794.
21. Moses MA, Harper J, Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangioleiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs. *N Engl J Med* 2006; 354: 2621-2622.
22. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida, Kanegasaki S, Yamada Y, Nakata K. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999; 190: 875-880.
23. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, Hanaoka K, Seymour JF, Schoch OD, Doyle I, Inoue Y, Sakatani M, Kudoh S, Azuma A, Nukiwa T, Tomita T, Katagiri M, Fujita A, Kurashima A, Kanegasaki S, Nakata K. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 658-662.
24. Malur A, Kavuru MS, Marshall I, Barna BP, Huizar I, Karnekar R, Thomassen MJ. Rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis improves alveolar macrophage lipid homeostasis. *Respir Res* 2012; 13: 46.
25. Lorillon G, Bergeron A, Detournignies L, Jouneau S, Wallaert B, Frija J, Tazi A. Cladribine is effective against cystic pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 930-932.
26. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Donadieu J, Amoura Z. Vemurafenib as first line therapy in BRAF-mutated Langerhans cell histiocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: e29-30.
27. Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, Leroy-Ladurie F, Dartevelle P, Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Pison C, Blin D, Stern M, Bonnette P, Dromer C, Velly JF, Brugiere O, Leseche G, Fournier M. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006; 81: 746-750.
28. Chung A, Myers J, Suarez T, Gaxiola M, Estrada A, Mejia M, Selman M. Airway-centered interstitial fibrosis: a distinct form of aggressive diffuse lung disease. *The American journal of surgical pathology* 2004; 28: 62-68.
29. Silbernagel E M-HA, Reu S, King B, Gesierich W, Lindner M, Behr J, Reichenberger F. . Airway-centered interstitial fibrosis – an under-recognized subtype of diffuse parenchymal lung diseases. *SV/DLD* 2018; 35: 218- 229.

30. Kreuter M, Ochmann U, Koschel D, Behr J, Bonella F, Claussen M, Costabel U, Jungmann S, Kolb M, Nowak D, Petermann F, Pfeiffer M, Polke M, Prasse A, Schreiber J, Walscher J, Wirtz H, Kirsten D. [DGP Interstitial Lung Disease Patient Questionnaire]. *Pneumologie* 2018; 72: 446-457.
31. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Szwarcberg J, Thomeer M, Valeyre D, King TE, Jr. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1231-1237.
32. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, Poletti V, Buccioli M, Elicker BM, Jones KD, King TE, Jr., Collard HR. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 684-691.
33. Patel AS, Siegert RJ, Brignall K, Gordon P, Steer S, Desai SR, Maher TM, Renzoni EA, Wells AU, Higginson IJ, Birring SS. The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. *Thorax* 2012; 67: 804-810.
34. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Lancaster L, Noble PW, Raghu G, Sahn SA, Szwarcberg J, Thomeer M, Valeyre D, King TE, Jr. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 459-466.
35. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NS, Cramer D, Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962-969.
36. Hodnett PA, Naidich DP. Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and management and a review of the literature. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 141-149.
37. Gibson GJ, Lodenkemper R, Lundback B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J* 2013; 42: 559-563.
38. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, Goldin JG, Hansell DM, Inoue Y, Johkoh T, Nicholson AG, Knight SL, Raoof S, Richeldi L, Ryerson CJ, Ryu JH, Wells AU. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 138-153.
39. Adegunsoye A, Oldham JM, Bonham C, Hrusch C, Nolan P, Klejch W, Bellam S, Mehta U, Thakrar K, Pugashetti JV, Husain AN, Montner SM, Straus CM, Vij R, Sperling AI, Noth I, Streck ME, Chung JH. Prognosticating Outcomes in Interstitial Lung Disease by Mediastinal Lymph Node Assessment. An Observational Cohort Study with Independent Validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 747-759.

40. Chen XB, Luo Q, Chen Y, Han Q, Zhong CH, Xiao WQ, Su ZQ, Yao Y, Li SY. [The efficacy and safety of transbronchial lung cryobiopsy in interstitial lung disease: a prospective study]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2018; 41: 468-472.
41. Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford AR. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease—a systematic review and cost analysis. *QJM* 2017; 110: 207-214.
42. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, Ryu JH, Fruchter O, Piciucchi S, Dubini A, Cavazza A, Chilosi M, Sverzellati N, Valeyre D, Leduc D, Walsh SLF, Gasparini S, Hetzel M, Hagemeyer L, Haentschel M, Eberhardt R, Darwiche K, Yarmus LB, Torrego A, Krishna G, Shah PL, Annema JT, Herth FJF, Poletti V. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration* 2018; 95: 188-200.
43. Poletti V, Ravaglia C, Tomassetti S. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases. *Current opinion in pulmonary medicine* 2016; 22: 289-296.
44. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, Shrager JB. Complications of video-assisted thoroscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1140-1144.
45. Chung A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *The American journal of surgical pathology* 2006; 30: 201-208.
46. Ragu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE, Jr., Kondoh Y, Myers J, Muller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schunemann HJ, Fibrosis AEJACoIP. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
47. Castillo D, Walsh S, Hansell DM, Vasakova M, Cottin V, Altinisk G, Palmucci S, Sterclova M, Harari S, Richeldi L, Vancheri C, Wells AU, group Elw. Validation of multidisciplinary diagnosis in IPF. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 88-89.
48. Ragu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendia-Roldan I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC, American Thoracic Society ERSJRS, Latin American Thoracic S. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44-e68.

49. Visca D, Tsipouri V, Mori L, Firouzi A, Fleming S, Farquhar M, Leung E, Maher TM, Cullinan P, Hopkinson N, Wells AU, Banya W, Whitty JA, Adamali H, Spencer LG, Sestini P, Renzoni EA. Ambulatory oxygen in fibrotic lung disease (AmbOx): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18: 201.
50. Thiberville L, Salauun M, Bourg-Heckly G. In vivo confocal microendoscopy: from the proximal bronchus down to the pulmonary acinus. *Eur Respir Mon*, 2010, 48, 73–89.; 2010.
51. Thiberville L, Salaun M. Bronchoscopic advances: on the way to the cells. *Respiration* 2010; 79: 441-449.
52. Newton RC, Kemp SV, Yang GZ, Elson DS, Darzi A, Shah PL. Imaging parenchymal lung diseases with confocal endomicroscopy. *Respir Med* 2012; 106: 127-137.
53. Meng P, Tan GL, Low SY, Takano A, Ng YL, Anantham D. Fibred confocal fluorescence microscopy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *J Thorac Dis* 2016; 8: 3505-3514.
54. Yserbyt J, Dooms C, Decramer M, Verleden GM. Acute lung allograft rejection: diagnostic role of probe-based confocal laser endomicroscopy of the respiratory tract. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2014; 33: 492-498.
55. Wellikoff AS, Holladay RC, Downie GH, Chaudoir CS, Brandi L, Turbat-Herrera EA. Comparison of in vivo probe-based confocal laser endomicroscopy with histopathology in lung cancer: A move toward optical biopsy. *Respirology* 2015; 20: 967-974.
56. Shafiek H, Fiorentino F, Cosio BG, Kersul A, Thiberville L, Gomez C, Riera M, Martin ML, Martinez R, Noguera MA, Agusti A, Sauleda J. Usefulness of Bronchoscopic Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy in the Diagnosis of Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Respiration* 2016; 92: 40-47.
57. Salaun M, Roussel F, Bourg-Heckly G, Vever-Bizet C, Dominique S, Genevois A, Jounieaux V, Zalcman G, Bergot E, Vergnon JM, Thiberville L. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in amiodarone-related pneumonia. *Eur Respir J* 2013; 42: 1646-1658.
58. Danilevskaia O, Averyanov A, Lesnyak V, Chernyaev A, Sorokina A. Confocal laser endomicroscopy for diagnosis and monitoring of pulmonary alveolar proteinosis. *Journal of bronchology & interventional pulmonology* 2015; 22: 33-40.
59. Yserbyt J, Dooms C, Janssens W, Verleden GM. Endoscopic advanced imaging of the respiratory tract: exploring probe-based confocal laser endomicroscopy in emphysema. *Thorax* 2018; 73: 188-190.
60. Raghu G, Lynch D, Godwin JD, Webb R, Colby TV, Leslie KO, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Flaherty KR, Martinez FJ, Wells AU, Shao L, Zhou H, Pedersen PS, Sood R, Montgomery AB, O'Riordan TG. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 277-284.
61. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, Lee AL, Camillo CA, Troosters T, Spruit MA, Carlin BW,

- Wanger J, Pepin V, Saey D, Pitta F, Kaminsky DA, McCormack MC, MacIntyre N, Culver BH, Sciruba FC, Revill SM, Delafosse V, Holland AE. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1447-1478.
62. Haussinger K, Ballin A, Becker HD, Bolcskei P, Dierkesmann R, Dittrich I, Frank W, Freitag L, Gottschall R, Guschall WR, Hartmann W, Hauck R, Herth F, Kirsten D, Kohlhauf M, Kreuzer A, Loddenkemper R, Macha N, Markus A, Stanzel F, Steffen H, Wagner M, Working party on Recommendations for Quality Standards in Endoscopy of the German Society of P. [Recommendations for quality standards in bronchoscopy]. *Pneumologie* 2004; 58: 344-356.
  63. Wijmans L, d'Hooghe JN, Bonta PI, Annema JT. Optical coherence tomography and confocal laser endomicroscopy in pulmonary diseases. *Current opinion in pulmonary medicine* 2017; 23: 275-283.
  64. Wiertz IA, van Moorsel CHM, Vorselaars ADM, Quanjel MJR, Grutters JC. Cyclophosphamide in steroid refractory unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia and interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). *Eur Respir J* 2018; 51.
  65. Salaun M, Guisier F, Dominique S, Genevois A, Jounieaux V, Bergot E, Thill C, Piton N, Thiberville L. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in chronic interstitial lung diseases: Specific descriptors and correlation with chest CT. *Respirology* 2019.
  66. Salaun M, Roussel F, Hauss PA, Lachkar S, Thiberville L. In vivo imaging of pulmonary alveolar proteinosis using confocal endomicroscopy. *Eur Respir J* 2010; 36: 451-453.
  67. Vasilev I, Mamenko I, Tabanakova I, Vikulova I, Shevel V, Ushkov A, Novickaya T, Archakova L, Sokolovich E, Yablonskii P. Probe-based Confocal Laser Endomicroscopy in Metastatic Pulmonary Calcification. *Journal of bronchology & interventional pulmonology* 2018; 25: 60-62.
  68. Keller CA, Khoo A, Arenberg DA, Smith MA, Islam SU. Diagnosis of Acute Cellular Rejection Using Probe-based Confocal Laser Endomicroscopy in Lung Transplant Recipients: A Prospective, Multicenter Trial. *Transplantation* 2019; 103: 428-434.
  69. Silbernagel E, Bondesson D, Behr J, Dinkel J, Reichenberger F. Taking Another View on Lung Fibrosis. 2018; 197: 947-948.

## 16 ANHANG

16.1 ETHIKVOTUM DER KOMMISSION DER LUDWIG  
MAXIMILIANS UNIVERSITÄT MÜNCHEN

LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Ethikkommission - Pettenkoferstr. 8 - 80336 München

Herrn  
PD Dr. F. Reichenberger  
Asklepios- Klinik  
82131 Gauting

Vorsitzender:  
Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Telefon+49 (0)89 5160 - 5191  
Telefax+49 (0)89 5160 - 5192  
Ethikkommission@  
med.uni-muenchen.de

[www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de](http://www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de)

Postanschrift:  
Pettenkoferstr. 8a  
D-80336 München

Hausanschrift:  
Pettenkoferstr. 8  
D-80336 München  
München, 15.04.2013 EM /sc

<b>Titel:</b>	<b>Bronchoskopische Alveoloskopie mittel konfokaler Laser-Endomikroskopie (probe-based confocal endomicroscopy, pCLE) zur Diagnose von Lungenparenchymerkrankungen</b>
<b>Antragsteller</b>	<b>PD Dr. F. Reichenberger</b>
<b>Projekt- Nr</b>	<b>048-13</b>

Sehr geehrter Herr Kollege Reichenberger,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 08.04.2013 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen (Zustimmungserklärung Klinikdirektor, EK- Antrag, Unterlagen zur Lasertechnik, CE- Zertifizierung, Studienprotokoll, Informationsschrift und Einverständniserklärung).

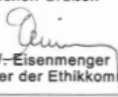
Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen. Sie bittet aber, noch folgende Änderungen in der Informationsschrift vorzunehmen:

Die Risiken der Untersuchung und der klinischen Symptomatik sollten laienverständlicher erklärt werden (Pneumothorax; der Patient weiß damit evtl. nichts anzufangen noch ist er sich der Bedeutung dieser Komplikation bewusst). Bitte auch den Prüfleiter unterhalb des Briefkopfes ausweisen und das Dokument durchgehend – mit Angabe der Gesamtseitenzahl – paginieren!

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen. Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:  
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Hield (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. G. Paunggartner (stellv. Vorsitzender), PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. H. U. Galthas, Prof. Dr. D. Kunze, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. H. H. Müller, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. Ch. Zech

## 16.2 INFORMATIONSBLETT FÜR PATIENTEN

### **Untersuchung „Bronchoskopische Alveoloskopie mittels konfokaler Laser-Endomikroskopie (probe-based confocal endomicroscopy, pCLE) zur Diagnose von diffusen Lung parenchymerkrankungen“.**

Wir möchten Sie *einladen*, an einer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen. Bitte nehmen Sie sich Zeit, die folgenden Informationen zu lesen.

#### **Was ist der Hintergrund der Untersuchung?**

Das Lungengewebe kann von verschiedenen Erkrankungen betroffen werden. Neben häufigen entzündlichen Krankheiten wie z. B. die Lungenentzündung (Pneumonie) gibt es auch seltenere Erkrankungen, die das Lungengewebe befallen und zu einer fortschreitenden Einschränkung der Lungenfunktion führen können.

Die führenden klinischen Symptome sind Belastungseinschränkung und Leistungsminderung, Luftnot und Husten. Eine Rückbildung der Erkrankung und eine Besserung der Beschwerden können durch spezielle Medikamente erreicht werden.

Die Diagnose ist mitunter sehr schwierig, da man u.a. diesen Bereich der Lunge nicht direkt mit dem Auge untersuchen kann.

Seit kurzem wird darüber berichtet, dass mit einem *laserbasierten* Verfahren (konfokale Laser- Endomikroskopie) das Lungengewebe mit den Lungenbläschen direkt sichtbar gemacht werden kann. *Dabei wird während der Lungenspiegelung (Bronchoskopie) ein dünner Schlauch mit einer Laserfaser in die Atemwege geschoben, der über eine starke Vergrößerung die Lungenbläschen und das Lungengewebe sichtbar macht. Das Verfahren wird bereits in der Diagnostik eingesetzt, hat jedoch bisher noch keine weite Verbreitung gefunden.*

#### **Was ist das Ziel dieser Untersuchung?**

Wir möchten in einer gemeinsamen Untersuchung der pneumologischen Abteilung der Asklepios Lungenfachklinik München- Gauting und dem Laser-Forschungslabor am Universitätsklinikum Großhadern der LMU

München *dieses Verfahren* einsetzen und dessen Nutzen bei Erkrankungen des Lungenparenchyms untersuchen.

Dafür werden wir Patienten mit verschiedenen Lungenerkrankungen, die in der Klinik zur weiteren Abklärung eine Lungenspiegelung (Bronchoskopie) erhalten, während der Bronchoskopie eine Untersuchung mit dem *laserbasierten Verfahren* anbieten.

### **Wie können Sie uns helfen?**

Die Untersuchung kann im Rahmen einer bei Ihnen bereits vorgesehenen Bronchoskopie durchgeführt werden. Dabei wird im Anschluss an die Routine- Bronchoskopie eine ca. 2 mm dünne Faser durch das Bronchoskop unter Sicht in die Lunge vorgeschoben und *unter Sicht* platziert.

Bei Rückziehen der Faser werden Aufnahmen von der Lunge, insbesondere den Lungenbläschen und den kleinen Atemwegen gemacht und nachfolgend ausgewertet. Diese anschließende Untersuchung wird die Bronchoskopie um maximal 30 Minuten verlängern. Durch das Einführen der Faser besteht ein gering erhöhtes Risiko für eine Blutung bzw. einen Lungenkollaps, genannt Pneumothorax, wie es auch bei der Bronchoskopie an sich besteht. *Da die Sonde unter Sicht eingeführt und platziert wird, ist dieses Risiko jedoch als minimal anzusehen. Die Laserstrahlen an sich sind aufgrund der technischen Spezifizierung nicht gewebeschädigend.*

**Die im Rahmen der Untersuchung und bei sich daraus evt. ergebenden weiteren Abklärungen aufgezeichneten Daten werden von einem zur Verschwiegenheit verpflichteten Mitarbeiter eingesehen bzw. abgefragt und in pseudonymisierter Form statistisch ausgewertet.**

**Jegliche personenbezogene Information und persönliche Ergebnisse werden vollkommen vertraulich behandelt.**

**Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und *vor der Auswertung* verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.**

**Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet *und die Bilder gelöscht*.**

**Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: PD Dr. med. F. Reichenberger, Dr. med. W. Gesierich. Die Unterlagen werden in der Asklepios Lungenfachklinik München Gauting für 10 Jahre aufbewahrt.**

**Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).**

**Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.**

#### **Welche Vorteile habe ich / haben andere von dieser Studie?**

Diese Studie bringt Ihnen persönlich möglicherweise/wahrscheinlich keine direkten Vorteile. Sollte die zusätzliche *laserbasierte* Untersuchung Anzeichen einer Erkrankung ergeben, werden wir Sie über diese Ergebnisse informieren.

Diese Studie wird jedoch helfen, diffuse Lungenparenchymkrankungen besser zu verstehen, was zu neuen Therapieansätzen und vorbeugenden Maßnahmen **führen** kann.

#### **Wer führt diese Untersuchung durch?**

Die Untersuchungen werden ausschließlich in der pneumologischen Abteilung der Asklepios Fachklinik München – Gauting durchgeführt.

#### **Muss ich an dieser Untersuchung teilnehmen?**

Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist vollkommen freiwillig. Wir denken, dass wir mit dieser Untersuchung die individuelle Betreuung von Lungenpatienten in Zukunft verbessern können.

Bitte füllen Sie diesbezüglich die beigegefügte Einverständniserklärung aus oder sagen Sie Ihrem betreuenden Arzt Bescheid. Dieses Informationsblatt können Sie für Ihre Unterlagen behalten.

#### **Wo kann ich mich weiter informieren?**

Wenn Sie noch weitere Informationen über diese Untersuchung benötigen, dann wenden Sie sich bitte an Ihren Stations- / Ambulanzarzt oder an die unten angegebene Adresse.

PD Dr. med. F. Reichenberger

Dr. med. W. Gesierich

Pneumologische Abteilung

Asklepios Lungenfachklinik München-Gauting

Robert Koch Allee 2

82131 Gauting

Tel. 089- 85791-4113

**Vielen Dank für Ihre Unterstützung!**

## EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR STUDIE

**"Bronchoskopische Alveoloskopie mittels konfokaler Laser- Endomikroskopie (probe-based confocal endomicroscopy, pCLE) zur Diagnose von Lungenparenchymerkrankungen"**

Name:..... Vorname:.....

Geburtsdatum:.....

Ich bin damit einverstanden, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin schriftlich und mündlich aufgeklärt worden über ihr Ziel, die praktische Durchführung, den zu erwartenden Nutzen, die möglichen Risiken und die mit ihr verbundenen Belastungen. Ich bin berechtigt, jederzeit ohne Nachteile oder Angabe von Gründen aus der Untersuchung auszusteigen.

**Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über *mich* erhoben, gespeichert und vor der Auswertung verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder *mein* Name noch *meine* Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.**

**Im Falle des Widerrufs *meiner* Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet und die Bilder gelöscht. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: PD Dr. med. F. Reichenberger, Dr. med. W. Gesierich. Die Unterlagen werden in der Asklepios Lungenfachklinik München Gauting für 10 Jahre aufbewahrt.**

**Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es *meine* eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).**

**Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.**

## EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR STUDIE

**"Bronchoskopische Alveoloskopie mittels konfokaler Laser- Endomikroskopie (probe-based confocal endomicroscopy, pCLE) zur Diagnose von Lungenparenchymerkrankungen"**

Ich konnte Fragen stellen. Sie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich habe keine weiteren Fragen mehr.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Aufklärung und dieser Einverständniserklärung erhalten.

Mit meiner Unterschrift erteile ich mein Einverständnis zur Durchführung folgender Untersuchungen (bitte ankreuzen):

- Untersuchung mittels konfokaler Laser- Endomikroskopie während der Bronchoskopie

**„Ich bin mit der Erhebung und Verwendung  
persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe  
der Patienteninformation einverstanden“.**

Ort/Datum .....

Unterschrift des Patienten / Probanden .....

Unterschrift des Studienleiters Dr Reichenberger / Dr Gesierich.....

## **17 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. F. Reichenberger, für die Bereitstellung des Themas, die fachliche Unterstützung und Seine unermüdliche Geduld bei der Anfertigung der Arbeit.

Ich hatte das große Glück, von ihm fachlich wie menschlich zu lernen und dafür möchte ich Ihm ganz herzlich danken.

## 18 Publikationsverzeichnis

- Silbernagel E, Reichenberger F, Gesierich W, Lindner M, Morresi – Hauf A, Behr J „Imaging Pattern in Interstitial Lung Diseases using Probe based Confocal Laser Endomicroscopy (pCLE)” – Posterpreis beim Air Symposium Potsdam 2015
- Reichenberger F, Silbernagel E, Gesierich W, Lindner M, Morresi – Hauf A, Behr J “Imaging Pattern in Interstitial Lung Diseases using Probe based Confocal Laser Endomicroscopy (pCLE)” – Poster, ATS Denver 2015
- Silbernagel E, Reichenberger F, Gesierich W, Lindner M, Morresi – Hauf A, Behr J “Differentielle Bildmuster bei interstitiellen Lungenerkrankungen mittels konfokaler Laserendomikroskopie – Korrelation mit der Lungenfunktion” – Poster, DGP Leipzig 2016
- Bondesson D, Gaass T, Behr J, Reichenberger F, Dinkel J, Silbernagel E. Automated quantitative evaluation of alveolar structure on confocal laser endomicroscopy (abstract). Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: A7527.
- Silbernagel E., Bondesson D, Behr J, Dinkel J, Reichenberger F. Taking another View on Lung Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197, 947-948.
- Silbernagel E, Stacher – Priese E, Dinkel J, Behr J, Häussinger K, Stepp H, Bondesson D, Gesierich W, Reichenberger F Bronchoskopische konfokale Laserendomikroskopie (pCLE) zur Diagnose diffuser Lungenparenchymerkrankungen, Poster, DGP 2019