

**Einfluss des Musters in der konfokalen Endomikroskopie (pCLE) auf den Langzeit-
Verlauf bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen**

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

vorgelegt von Hamberger, Daniel
aus Trostberg

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Medizinische Klinik II

Gutachter: Prof. Dr. med. Frank Reichenberger

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Günther

Tag der Disputation: 07.07.2025

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

1	Einleitung	1
2	Interstitielle Lungenerkrankungen	1
3	Interstitielle Lungenerkrankungen mit bekannter Ursache	2
3.1	Medikamentenassoziierte ILD (DILD)	2
3.2	Pneumokoniosen	4
3.3	Die Exogen-allergische Alveolitis	5
3.4	Systemerkrankungen	6
3.4.1	Kollagenosen	6
3.4.2	Tumorassoziierte Erkrankungen	11
3.4.3	Gastrointestinale Erkrankungen	14
3.4.4	Hereditäre Erkrankungen	15
3.5	Infektionen	17
3.5.1	Pneumocystis Jiorvecii Pneumonie (PJP)	17
3.5.2	Cytomegalie-Virus-Infektion (CMV-Pneumonie)	18
3.5.3	COVID-19- Pneumonie	18
4	Interstitielle Lungenerkrankungen ohne bekannte Ursache	20
4.1	Fibrosierende Formen	20
4.1.1	Die nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)	20
4.1.2	Die idiopathische Lungenfibrose (IPF)	21
4.2	Rauch-assoziierte Formen	22
4.2.1	Die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)	22
4.2.2	Die respiratorische Bronchiolitis (RB und RB-ILD)	23
4.2.3	Kombinierte pulmonale Fibrose mit Emphysem (CPFE)	24
4.2.4	Raucherassoziierte interstitielle Fibrose (SRIF)	25
4.3	Akute oder subakut verlaufende ILD	25
4.3.1	Die kryptogen organisierende Pneumonie (COP)	25
4.3.2	Die akute interstitielle Pneumonie (AIP)	26

4.4 Seltene Formen interstitieller Lungenerkrankungen	27
4.4.1 Die lymphozytische interstitielle Pneumonie (LIP)	27
4.4.2 Die idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose	28
4.4.3 Idiopathische pulmonale Hämosiderose	29
5 Andere Formen interstitieller Lungenerkrankungen	30
5.1 Lymphangioliomyomatose	30
5.2 Pulmonale Alveolarproteinose	32
5.3 Eosinophile Pneumonie	33
5.4 IgE4-assoziierte Erkrankung	34
5.5 Sarkoidose	34
6 Diagnostik	36
6.1 Klinische Diagnostik	36
6.1.1 Anamnese	36
6.1.2 Körperliche Untersuchung	37
6.2 Funktionelle Diagnostik	37
6.2.1 Die Blutgasanalyse	37
6.2.2 Bodyplethysmographie und Spirometrie	37
6.2.3 kardiopulmonale Belastungsuntersuchungen	38
6.3 Labordiagnostik	39
6.4 Radiologische Diagnostik	41
6.4.1 Das Röntgen-Thorax	41
6.4.2 Die (High-Resolution)-Computertomographie	42
6.4.3 Sonographie	43
6.4.4 Magnetresonanztomographie des Thorax	44
6.5 Invasive Diagnostik	44
6.5.1 Bronchoskopie	44
6.5.2 Chirurgische Diagnostik	46
6.6 Histopathologische Aufarbeitung	47

6.7 Entscheidungsfindung	48
6.7.1 Das interdisziplinäre ILD-Board	48
6.7.2 Verlaufskontrollen.....	49
7 Therapie.....	49
7.1 Supportive und nicht-medikamentöse Therapien.....	49
7.2 medikamentöse Therapie.....	50
7.3 experimentelle Therapieansätze	52
8 Die konfokale Laserendomikroskopie	53
9 Fragestellung und Hypothese	54
10 Material und Methoden	55
10.1 Basisdaten.....	55
10.2 Datenerhebung	56
10.3 Statistik.....	56
10.3.1 Kaplan-Meier-Kurven	56
10.3.2 Mittelwert der pCLE-Bilder bezogen auf die Erkrankung.....	57
10.3.3 Veränderung der Lungenfunktion über die Zeit.....	57
10.4 Ethik	58
11 Ergebnisse	58
11.1 Ergebnisse der Datenerhebung.....	58
11.2 Mortalität nach Erkrankungen.....	59
11.3 Mortalität bezogen auf die pCLE-Merkmale	59
11.3 pCLE-Merkmale bezogen auf die Erkrankungen.....	61
11.4 Veränderung der Vitalkapazität über die Zeit bezogen auf die pCLE-Merkmale.....	63
11.4.1 Veränderung der Vitalkapazität über die Zeit bezogen auf die Konsolidierung	63
11.4.2 Veränderung der Vitalkapazität über die Zeit bezogen auf die Gewebsdichte	64

11.4.3 Veränderung der Vitalkapazität über die Zeit bezogen auf die nachweisbaren Alveolarmakrophagen	65
11.4.4 Veränderung der Vitalkapazität über die Zeit bezogen auf die Gewebszerstörung	65
11.5 Veränderung der Vitalkapazität über die Zeit bezogen auf die interstitiellen Lungenerkrankungen.....	67
12 Diskussion	69
13 Zusammenfassung	74
14 Summary	75
15 Abbildungsverzeichnis	75
16 Tabellenverzeichnis.....	76
17 Wichtige Abkürzungen	76
18 Literaturverzeichnis.....	78
19 Publikationsverzeichnis.....	97
20 Danksagung	98

1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wurden die aktuellen Daten und der Status der Patienten erhoben, die zwischen November 2013 und November 2016 mittels konfokaler Endomikroskopie (pCLE) untersucht wurden. Daher baut diese Arbeit thematisch und inhaltlich auf der vorangegangenen Dissertationsarbeit von E. Silbernagel auf. Bei allen diesen Patienten wurde damals eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) diagnostiziert. Im Folgenden wird auf die unterschiedlichen Arten der ILDs eingegangen und die Diagnostik sowie Therapie nach derzeitigem Standard beschrieben.

2 Interstitielle Lungenerkrankungen

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), auch als diffuse parenchymale Lungenerkrankungen (DPLD) bezeichnet, bestehen aus über 150 unterschiedlichen Erkrankungen. Obwohl diese sich in ihrer Ätiologie deutlich unterscheiden, ist ihnen der Befall der peripheren Strukturen der Lunge, also der Alveolen, Bronchiolen und des Interstitiums gemein (¹). Dabei kann das Erkrankungsmuster vorrangig entzündlich oder fibrosierend sein, was insbesondere für die Therapie und die Einteilung wichtig ist. Nach der derzeit gültigen Einteilung der Erkrankung die durch die American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) festgelegt wurde, werden die ILD wie folgt in 4 Gruppen eingeteilt (¹):

- DPLD mit bekannter Ursache, z.B. die Silikose oder auch DPLD durch Medikamente oder auch Kollagenosen verursacht.
- Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP)
- Die granulomatösen DPLD wie z.B. Sarkoidose
- Seltene Formen z.B. die Lymphangiomyomatose (LAM)

Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien werden nach aktuellem Stand noch weiter in folgende Untergruppen eingeteilt:

- Fibrosierende Formen, wie die nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) und die idiopathische Lungenfibrose (IPF).
- Rauch-assoziierte Formen wie die desquamative interstitielle Pneumonie und die respiratorische Bronchiolitis
- Akute oder subakut verlaufende ILD wie die kryptogen organisierende Pneumonie (COP) oder die akute interstitielle Pneumonie (AIP)
- Seltene Formen wie die lymphozytische interstitielle Pneumonie (LIP) und die pleuroparenchymale Fibroelastose.

Daneben gibt es noch extrem seltene nicht klassifizierbare Formen der IIP.

Die IPF verläuft immer fibrosierend. Bei der NSIP wird eine fibrosierende und eine zelluläre NSIP unterschieden. Die IPF ist die häufigste Lungenfibrose, obgleich andere häufige Fibrosen mit einer Systemerkrankungen assoziiert sind. Insbesondere wird das bei der rheumatoiden Arthritis und der systemischen Sklerodermie beschrieben, wobei die Lungenbeteiligung bei diesen Erkrankungen auch der Hauptfaktor für Morbidität und Mortalität ist ^(2,3). MancheILD können fibrosierend verlaufen, tun dies aber nicht immer. Hier sind zu nennen: MedikamentenassoziierteILDs, die Sarkoidose, die exogen allergische Alveolitis (EAA), oder auch nicht klassifizierbare Formen der IIP. Die meistenILD sind sehr seltene Erkrankungen. Jedoch unterscheidet sich die Häufigkeit unter denILDs doch deutlich je nach spezifischer Erkrankung aber auch nach der betrachteten Population. Die Inzidenz wird demnach über alleILDs hinweg mit 1-35,5 pro 100.000 Personen pro Jahr und die Prävalenz mit 6,3-71 pro 100.000 Personen pro Jahr angegeben. Dabei spielt auch die untersuchte Population eine Rolle. So sind die idiopathische Lungenfibrose (IPF) und die Sarkoidose in Europa und Nordamerika die häufigsten Formen derILD, während in Asien die Prävalenz der Hypersensitivitätspneumonie deutlich höher als in Europa ist ⁽⁴⁾.

3 Interstitielle Lungenerkrankungen mit bekannter Ursache

3.1 MedikamentenassoziierteILD (DILD)

Viele unterschiedliche Medikamente können eine interstitielle Lungenerkrankung verursachen. Um Informationen über die potentiell lungenschädigende Wirkung von Medikamenten zu erhalten sei an dieser Stelle auf www.pneumotox.com verwiesen. Medikamente die eine DILD auslösen können sind in vielen medizinischen Fachrichtungen zu finden. Die Inzidenz ist je nach Medikament sehr unterschiedlich. Auch die zugrundeliegenden Wirkmechanismen sind abhängig von der applizierten Substanz und sind z.T. nicht vollständig geklärt.

Bei den onkologischen Medikamenten sind unter den Chemotherapeutika besonders Taxane wie Paclitaxel oder Docetaxel und seltener bei Cabazitaxel und Nano-Albumin-gebundenem Paclitaxel (NAB-Paclitaxel) potentielle Auslöser einer DILD. Besonders gefürchtet ist auch die oft fatal verlaufende Bleomycin-induzierte Pneumonitis (BIP). Die BIP ist mit einer Inzidenz von 3-5% bei niedrigeren Dosen und mit über 20% bei Dosen >500mg hoch ⁽⁵⁾. Auch bei anderen Chemotherapeutika unterschiedlicher Substanzklassen werden DILD beschrieben. Darunter zählen Alkylantien wie Busulfan, Cyclophosphamid und seltener Chlorambucil. Außerdem werden auch DILD bei Mitomycin, Gemcitabin, Irinotecan und

Pemetrexed beschrieben. Weitere Auslöser sind Tyrosin-Kinase-Inhibitoren wie Cetuximab, Panitumumab, Gefitinib, Erlotinib, Afatinib und Crizotinib. Eine wichtige Substanzgruppe als möglicher Auslöser einer DILD sind außerdem die Immun-Checkpoint-Inhibitoren, allen voran die PD1/PDL1-Inhibitoren insbesondere in einer Kombinationstherapie. In der Monotherapie wird die Inzidenz der Pneumonitis über alle Grade dabei mit 1.9%-3.6% angegeben, wobei diese in Kombination mit anderen Checkpoint-Inhibitoren noch deutlich ansteigt. Zudem spielt auch die Tumorentität eine Rolle. So ist die Inzidenz bei Patienten mit NSCLC höher als bei Melanom-Patienten ⁽⁶⁾. PD-1 Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab scheinen zudem eine höhere Inzidenz (2.4%-4.9%) für eine Pneumonitis über alle Grade aufzuweisen als PD-L1-Inhibitoren wie Atezolizumab, Durvalumab und Avelumab (0.8%-1.9%) ⁽⁷⁾.

Auch bei einigen Medikamenten aus der Rheumatologie ist eine DILD als mögliche Komplikation nachgewiesen. Ein bekannter Vertreter dieser Medikamente ist das Methotrexat (MTX). Die MTX-Pneumopathie kann vor allem am Anfang der Therapie als Hypersensitivitätsreaktion auftreten, ist zuletzt aber seltener geworden. Im Therapieverlauf kann eine Verschlechterung unter MTX auch auf eine unter aktueller Therapie ungenügend kontrollierte Grunderkrankung hinweisen. Andere Medikamente welche eine DILD auslösen können sind Leflunomid, Azathioprin und Sulfasalazin. Ebenso Biologika wie Anti-TNF-Alpha Antikörper wie Golimumab oder der Anti-CD20-Antikörper Rituximab können interstitielle Lungenerkrankungen auslösen ⁽⁸⁾.

Bei den kardiologischen Medikamenten ist insbesondere das Amiodaron ein bekannter möglicher Auslöser einer DILD. Auch Phenytoin und Statine wie das Simvastatin sind als mögliche Auslöser bekannt. Typischerweise können auch Antibiotika wie Nitrofurantoin oder Daptomycin eine Lungenschädigung verursachen.

Letztlich ist von über 350 Medikamenten beschrieben eine DILD auslösen zu können. Jedoch wird geschätzt, dass nur rund 5% als solche erkannt werden ⁽⁹⁾. Klinisch sind die Symptome gleich anderer interstitieller Lungenerkrankungen, jedoch kann sich je nach Substanz und Schädigung das radiologische Muster stark unterscheiden. Auch pathologisch zeigen sich oft nur unspezifische Befunde. Das Schädigungsmuster reicht von akuten und subakuten bis chronischen, fibrosierenden Formen. Die Symptome können sich je nach Substanz Wochen bis Monate nach Therapie einstellen. Als wichtigste Maßnahme gilt die Beendigung der Therapie mit der auslösenden Substanz, so dass sich insbesondere akute pulmonale Reaktionen baldmöglichst bessern. Therapeutisch kann die Gabe von Hochdosis-Steroiden und ggf. eine immunsuppressive Therapie notwendig sein. Bei allen Überlegungen der

Behandlung ist aber der Ausschluss von Differenzialdiagnosen und eine ausführliche Anamnese zur Identifikation des auslösenden Medikaments und der Dauer der Einnahme wichtig.

3.2 Pneumokoniosen

In der Berufswelt gibt es eine Vielzahl von pneumotoxischen inhalativen Noxen. Das Schädigungsmuster ist abhängig von der zugrundeliegenden Noxe. Neben obstruktiven und infektiösen sind auch interstitielle Lungenerkrankungen möglich. Bei den Pneumokoniosen unterscheidet man zwischen den anorganischen und den organischen Pneumokoniosen. Die bekannteste anorganische Pneumokoniose ist die Asbestose, die durch die Arbeit mit Asbestfasern auftreten kann. Noch heute sind die Auswirkungen der ungesicherten Arbeit mit Asbest an dem Auftreten von Spätfolgen wie dem Pleuramesotheliom zu sehen. Trotz hoher Arbeitssicherheitsstandards hierzulande treten noch Asbestosen auf. Die Exposition betrifft bzw. betraf Menschen z.B. in der Herstellung von Asbesttextilien, in der Asbestsanierung, bei Herstellung von Bremsbelägen, von Farben und Lacken oder Bodenbelägen mit Asbestzusatz. Zu den anorganischen Pneumokoniosen zählt auch die Silikose die durch kristalline Kieselsäure im Kohlebergbau, Steinbrüchen, in der Keramik- und Glasindustrie und in der Metallverarbeitung auftreten kann.

Die Siderose oder Siderofibrose kommt beim Elektroschweißen von Eisen vor. Die Berylliose entsteht durch Exposition von Berylliumstaub bei der Herstellung von Glühkörpern, beim Flugzeugbau, in zahntechnischen Laboren und in der Nukleartechnik. Weiters treten anorganische Pneumokoniosen bei Sandstrahlarbeiten z.B. in der Textilindustrie, in Edelsteinschleifereien (Diamantstaub) und beim Abbau von Kobalt für z.B. Elektrobatterien auf. ⁽¹⁰⁾

Als organische Pneumokoniose ist vor allem die exogen allergische Alveolitis zu erwähnen, die im folgenden Kapitel 3.3. näher beschrieben wird.

Die Beschwerden der Pneumokoniosen können sich je nach Substanz und Schädigungsmuster unterscheiden. Dieses kann dabei von akuten Reaktion bis fibrotischem Parenchymbau reichen. Erwähnt sei zudem auch das mögliche Auftreten von obstruktiven Lungenerkrankungen und in einigen Fällen das spätere Auftreten maligner Erkrankungen wie dem malignen Pleuramesotheliom bei der Asbestose.

Die radiologische Diagnostik der Pneumokoniosen wird durch die International Labour Organisation (ILO) über die International Classification of Radiographs of Pneumoconioses

festgelegt. Aber neben der radiologischen Diagnostik, bei der i.d.R. ein High-Resolution (HR) CT notwendig ist, sollte eine ausführliche Anamnese insbesondere des Berufslebens erfolgen.

3.3 Die Exogen-allergische Alveolitis

Bei der Exogen-allergischen Alveolitis (EAA), die auch Hypersensitivitätspneumonie genannt wird, kommt es zu einer allergischen Entzündungsreaktion auf ein inhalatives Antigen. Es gibt eine Vielzahl von möglichen Antigenen die eine EAA auslösen können. Dabei können die pulmonalen Beschwerden mit anderen systemischen Beschwerden einhergehen, müssen dies aber nicht. Wichtige Auslöser sind inhalative Antigene durch Bakterien und Schimmelpilze z.B. in feuchtem Heu (Farmerlunge), Mykobakterien z.B. in ungereinigten Pools („Hot Tub Lung“), eine Reihe tierischer Proteine wie z.B. Vogelfedern oder Vogelkot (Taubenzüchterlunge), aber auch chemische Stoffe wie in Sprühfarben, Lacken oder Klebstoffen (Chemiearbeiterlunge) ⁽¹¹⁾. Die Reaktion gegenüber dem Antigen besteht dabei sowohl in einer humoralen Reaktion mittels Antigen-spezifischer IgG-Antikörper, als auch in einer zellulären Immunreaktion der T-Helfer-Zellen (Th1).

In Europa beträgt der Anteil der EAA an allen ILDs zwischen 4% und 13% ⁽¹²⁾. Die Inzidenz ist schwierig anzugeben, da es keine einheitliche Diagnosekriterien gibt und weil die Erkrankung oft nicht erkannt wird. Zudem ist auch die Prävalenz aufgrund geographischer und klimatischer Besonderheiten in vielen Ländern deutlich unterschiedlich und kann sich sogar innerhalb eines Landes zwischen Regionen stark unterscheiden ⁽¹¹⁾.

Bisher wurde die EAA in eine akute, subakute und chronische Form unterteilt, wobei die Kriterien dieser Einteilung nicht genau definiert waren und daher eine Prognose über den Krankheitsverlauf kaum möglich war. Die aktuelle Empfehlung sieht eine Einteilung der EAA in eine fibrosierende (FHP) und eine nicht-fibrosierende (NFHP) Form vor ⁽¹³⁾.

Die Symptome einer EAA umfassen (Belastungs-)Dyspnoe und Husten, aber auch unspezifische Symptome wie z.B. Gewichtsverlust oder subfebrile Temperaturen. Dabei können die Symptome Tage, Wochen oder Monate nach Kontakt mit dem auslösenden Agens auftreten. Jedoch korreliert das zeitliche Auftreten von Symptomen nicht mit dem Vorhandensein oder Grad einer Fibrose. Für die Diagnose der EAA ist eine ausführliche Anamnese zur Identifikation des auslösenden Antigens essentiell. Es sollte hier insbesondere auf die häuslichen Lebensumstände (Schimmel in der Wohnung, Daunenkissen, Daunenjackette etc.) und das Berufsleben eingegangen werden.

Bildgebend ist das HR-CT das Mittel der Wahl. Aktuell werden hier die radiologischen Befunde in die für fibrosierende und die nicht-fibrosierende Form typische, wahrscheinliche

und unbestimmte Muster eingeteilt. Für die NFHP sind Milchglas und Mosaikmuster typisch, die symmetrisch und bilateral vorkommen. Bei der FHP werden zusätzlich unregelmäßige Retikulationen, verdickte Interlobärsepten, Traktionsbronchiektasen und Honigwaben beschrieben (¹³). Zur weiteren Diagnostik ist eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) notwendig. Bei Vorliegen einer EAA finden sich in der BAL eine Lymphozytose von >30% bei Nicht-Rauchern und >20% bei Rauchern, sowie eine deutlich erhöhte Zahl an CD8+ Lymphozyten (¹¹). Zudem finden sich im Blut für das Antigen spezifische IgG-Antikörper die Serum-Präzipitine, die jedoch auch bei Menschen erhöht sein können, die zwar eine Exposition haben (z.B. Farmer, Vogelzüchter), aber nie klinisch relevante Symptome entwickeln (¹⁴). Histologisch finden sich je nach Ausprägung interstitielle Infiltrate, eine zelluläre Bronchiolitis und unscharf geformte nicht verkäsende Granulome. Bei der FHP zeigen sich interstitielle Fibrose und ein UIP-Muster, hierbei insbesondere Fibroblastenfoci, Honigwaben und eine subpleurale oder paraseptale Verteilung. Wie bei anderen ILD können bei einer akuten Exazerbation auch Zeichen der akuten Inflammation mit Fibrin, zellulären Infiltraten und neutrophilen Granulozyten vorliegen (¹¹). Zur Behandlung ist die Vermeidung des auslösenden Antigens essentiell. Sollte diese Maßnahme nicht zu einer Besserung der Symptome führen, werden systemische Steroide zu Behandlung eingesetzt. Bei der FHP sollte in schweren Fällen zudem die Möglichkeit einer Lungentransplantation erwogen werden.

3.4. Systemerkrankungen

3.4.1 Kollagenosen

Kollagenosen sind rheumatische Systemerkrankungen, bei denen es aufgrund von Autoimmunprozessen zu einer Entzündungsreaktion in Bindegeweben kommt (engl. Connective tissue disease - CTD). Die Inzidenz einer pulmonalen Beteiligung einer CTD ist abhängig von der Art der Erkrankung. Je nach Art der CTD kann sich ein pulmonaler Befall unterschiedlich präsentieren. Es können Atemwege, Pleura, Interstitium, Gefäße oder auch Atemmuskulatur betroffen sein. Die häufigsten pulmonalen Manifestationen sind jedoch der Befall des Interstitiums im Sinne einer ILD und die pulmonale Hypertonie. Mittels HR-CT lässt sich eine pulmonale Beteiligung je nach Erkrankung unterschiedlich oft nachweisen. Bei der Systemischen Sklerose oder Sklerodermie (SSC) zu 70%, bei der Mischkollagenose (Mixed connective tissue disease - MCTD auch Mb. Sharp genannt) zu 65%, bei der Polymyosits/Dermatomyositis (PA/DA) zu 65%, beim systemischen Lupus Erythematoses (SLE) zu 25%, beim Sjögren Syndrom (SS) zu 22% und bei der rheumatoiden Arthritis (RA)

zu 20%⁽¹⁵⁾. Bei der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) früher auch Morbus Wegener oder Wegener-Granulomatose genannt, kommt es zu 90% zu einer pulmonalen Beteiligung⁽¹⁶⁾. Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, früher auch Churg-Strauss-Syndrom, hat bei positiven ANCAs zu 60% und bei negativen ANCAs zu 84% eine pulmonale Beteiligung⁽¹⁷⁾. Bei der Sarkoidose sind die Lunge und die intrathorakalen Lymphknoten in bis zu 90% beteiligt⁽¹⁸⁾. Die MDA-5 positive Dermatomyositis, die zumeist auch positiv für Ro-55 (SS-A)-Antikörper ist, ist ein seltener aber rasch progredienter Subtyp, der mit pulmonalen Infekten assoziiert ist und eine hohe Mortalität aufweist⁽¹⁹⁾. Eine weitere seltene Entität ist das Antisynthetase-Syndrom. Hierbei handelt es sich um eine systemische Kollagenose mit laborchemisch positiven Anti-Aminoacyl t-RNA Synthetase Antikörpern (ARS), von denen der häufigste der Anti-Jo-1 Antikörper ist⁽²⁰⁾.

Da die Kollagenosen als Systemerkrankungen unterschiedliche Organsysteme betreffen können, sind die möglichen Symptome sehr vielfältig und abhängig davon welche Organe betroffen sind. Im allgemeinen zeigt sich bei Kollagenosen eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit oft kontinuierlichem meist aber nicht hohem Fieber. Zudem kommt es oft zu Arthralgien und Gewichtsverlust. Auch das Sicca-Syndrom, also die Trockenheit von Schleimhäuten und das Raynaud-Syndrom werden oft beschrieben. Beim Raynaud-Syndrom kommt es zu einem symmetrischen ischämischen Erblassen der Finger mit anschließender Zyanose und schließlich einer reaktiven Hyperämie, was als Tricolore-Phänomen bezeichnet wird. Neben einer ausführlichen Anamnese richtet sich die Diagnostik nach den Beschwerden bei dem jeweiligen Organbefall. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Kollagenose sollte außerdem eine weiterführende Labordiagnostik erfolgen. Hierbei sollte neben dem Differentialblutbild, die Abnahme von CRP, BSG und Ferritin zur Entzündungsdiagnostik, außerdem CCP-Antikörper, Antinukleäre Antikörper (ANA), und der Rheumafaktor erfolgen. Negative ANA schließen aber beispielsweise eine MDA5-positive Dermatomyositis nicht aus, so dass eine weiterführende laborchemische Diagnostik notwendig ist^(20,21). Zur Einschätzung der Organbeteiligung empfehlen sich Transaminasen, alkalische Phosphatase und GGT für Leberbeteiligung, LDH, Kreatinkinase bei Muskelbeteiligung, Phosphat und Calcium bei Knochenbeteiligung, Kreatinin bei Nierenbeteiligung und Harnsäure zum Ausschluss einer Gicht. Zusätzlich sollte ebenfalls als Basisdiagnostik ein Urinstatus und eine Serumelektrophorese erfolgen. Zur radiologischen Diagnostik einer rheumatologischen Systemerkrankung ist die hochauflösende Computertomographie (HR-CT) das Mittel der Wahl. Die Diagnostik sollte

zudem großzügig um Lungenfunktion, EKG, Echokardiografie und Abdomensonografie erweitert werden.

Die häufigsten radiologischen Veränderungen bei Kollagenosen sind subpleural gelegene verdickte Intralobularsepten, pleurale Verdickungen, bandförmige Verdichtungen dorsal und ventral, mattglasartige Dichteerhöhungen, knötchenförmige Infiltrate, Interlobärsepten, subpleurale Linien, wabenähnliche Veränderungen und Bronchiektasen⁽²²⁾. Die radiologischen Veränderungen treten dabei oft in Kombination miteinander auf.

Bei Vorliegen einer Kollagenose richtet sich natürlich auch die Therapie nach der zugrundeliegenden rheumatologischen Erkrankung und sollte immer in Abstimmung aller beteiligten Fachdisziplinen erfolgen. Die Behandlung von Kollagenosen richtet sich zum einen nach den jeweilig betroffenen Organen und zum anderen, ob gerade ein akuter Erkrankungsschub vorliegt oder nicht. Aufgrund der Vielzahl der Erkrankungen wird an dieser Stelle nicht auf einzelne Therapiestrategien eingegangen. Insgesamt bildet die Basis der Behandlung von Kollagenosen die Gabe von Glucocorticoiden meist in Kombination mit anderen Medikamenten. Für eine langfristige systemische Behandlung werden Glucocorticoide aufgrund der bekannten Nebenwirkungen nur in geringen Dosen verabreicht. Zur Vermeidung eines iatrogenen Cushing-Syndroms sollte hier die Cushing-Schwelle des jeweils eingesetzten Präparats beachtet werden. Für einen akuten Krankheitsschub erfolgen aber kurzfristig hochdosierte Glucocorticoidgaben. Neben den Glucocorticoiden werden als Basistherapeutika Immunsuppressiva eingesetzt, hierzu zählen etwa Cyclophosphamid, Mycophenolat, Azathioprin, Leflunomid, Methotrexat, Cyclosporin A und Tacrolimus⁽²³⁾. Ebenfalls Basistherapeutika sind das Anti-Malaria-Mittel Hydroxychloroquin, das antiinflammatorische Sulfasalazin, welches zur Behandlung der CEDs entwickelt wurde und das Auranofin, dessen genauer Wirkmechanismus bis heute unbekannt ist. Biologika sind neue zielgerichtete Therapeutika die durch Hemmung proinflammatorischer Zytokine immunmodulatorisch wirken. Hierzu zählen die Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha-Hemmer (TNF- α - Inhibitoren) wie Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Certolizumab. Der CD-20-Inhibitor Rituximab ist zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der GPA zugelassen und wird auch Off-Label zur Therapie anderer rheumatoider Systemerkrankungen eingesetzt⁽²³⁾. Weitere Biologika sind der IL-1-Antagonist Anakinra, der IL-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab und die Januskinase (JAK) -Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib⁽²⁴⁾. Für die Therapie der EGPA ist der IL-5-Antikörper Mepolizumab zugelassen. Belimumab, ein Antikörper gegen den B-Lymphozyten-aktivierenden-Faktor (BAFF oder BlyS) ist für die Behandlung des SLE zugelassen.

Zudem sollte die Wichtigkeit nicht-medikamentöser Therapie nicht unerwähnt bleiben. Generell ist das die ausreichende körperliche Aktivität, bei Gelenkbeteiligung auch die Physiotherapie. Insbesondere bei pulmonaler Beteiligung sollte eine strikte Rauchkarenz eingehalten werden. Insgesamt und im speziellen aber bei Behandlung mit Glucocorticoiden, sollte zudem auf eine ausgewogene Ernährung geachtet werden.

Ein Sonderfall stellen Patienten mit interstitieller Pneumonie dar, die serologische Hinweise auf das Vorliegen einer Kollagenose haben, jedoch ohne die Beteiligung anderer Organsysteme. Nach Konsens der European Respiratory Society und American Thoracic Society Task Force spricht man hier von einer interstitiellen Pneumonie mit autoimmun Features (IPAF). Die diagnostischen Kriterien für das Vorliegen einer IPAF sind dabei wie folgt definiert (²⁵):

1. Vorliegen einer ILD im HRCT oder histologisch gesichert durch eine Lungenbiopsie
2. Der Ausschluss anderer möglicher Ursachen
3. Die vorliegende Erkrankung erfüllt nicht die Kriterien einer definierten ILD

Neben diesen Voraussetzungen muss zumindest ein Kriterium aus mindestens 2 der folgenden Domänen vorliegen. Die nachfolgende Tabelle wurde nach dem offiziellem Statement der European Respiratory Society/American Thoracic Society (²⁶) erstellt:

Klinische Domäne	Serologische Domäne	Morphologische Domäne
distale digitale Fissuren, sog. „Mechanic hands“	ANA-Titer $\geq 1:320$, diffuse, gesprenkelte, homogene Muster oder A) nukleäres ANA-Muster (jeder Titer) oder B) zentromeres ANA-Muster (jeder Titer)	Suggestive radiologische Muster durch ein HRCT A) NSIP B) Organisierende Pneumonie (OP) C) NSIP mit OP-Überlappung D) LIP
Distale Fingerkuppenulzerationen	Rheumafaktor $>2x$ der oberen Norm Anti-CCP Anti-dsDNA	Histopathologische Muster oder Merkmale bei chirurgischer Lungenbiopsie: A) NSIP B) OP C) NSIP mit OP Überlappung

Entzündliche Arthritis oder polyartikuläre Morgensteifigkeit >60min	Anti-Ro (SS-A) Anti-La (SS-B) Anti-Ribonucleoprotein	D) LIP E) Interstitielle lymphozytäre Aggregate mit Keim-Zentren F) Diffuse lymphozytoplasmatische Infiltration mit oder ohne Lymphfollikel
Palmare Teleangiektasien	Anti-Smith (Sm)	Multi-Kompartiment-Beteiligung (zusätzlich zur Interstitiellen Pneumonie)
Raynaud-Syndrom	Anti-Topoisomerase (Scl-70)	A) unklarer Pleuraerguss oder Pleuraverdickung B) unklarer Perikarderguss oder Perikardverdickung
Unklares digitales Ödem	Anti-tRNA Synthetase (z.B. Jo-1, PL-7, PL-12 andere sind: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)	C) Unklare intrinsische Atemwegserkrankung (durch Lufu, Bildgebung oder Histopathologie)
Gottron-Zeichen (unklarer Hautausschlag auf den digitalen Extensorflächen)	Anti-PM-Scl Anti-MDA-5	D) Unklare pulmonale Vaskulopathie

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der IPAF nach dem offziellem Statement der European Respiratory Society/American Thoracic Society (26). Abkürzungen: HRCT: high-resolution-Computertomographie; ANA: Antinukleäre Antikörper; NSIP: Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie; OP: organisierende Pneumonie; LIP: Lymphoide interstitielle Pneumonie;

Bei den vorliegenden diagnostischen Vorgaben ist aber kritisch anzumerken, dass die ANCA's nicht in der serologischen Domäne enthalten sind.

Im Falle von positiven Anti-tRNA-Synthetase-Antikörpern und dem Vorliegen einer ILD sollte auch an ein Antisynthetase-Syndrom gedacht werden. Das UIP-Muster wurde in der morphologischen Domäne radiologisch oder histologisch nicht berücksichtigt. Jedoch ist zu beachten, dass ein UIP-Muster eine IPAF nicht ausschließt. Außerdem haben Daten bei Patienten mit UIP-Muster und zugrundeliegender Kollagenose im Vergleich zu Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose eine günstigere Prognose gezeigt (25). Daher ist die Ätiologie der ILD zur Prognoseeinschätzung sehr bedeutsam, selbst wenn der radiologische und/oder histologische Befund praktisch gleich sind. Die IPAF stellt im Prinzip keine eigenständige Erkrankung, sondern einen wissenschaftlichen Konsens dar und ist damit letztlich als eine Ausschlussdiagnose zu verstehen (27). In der Therapie der IPAF sollte in einem interdisziplinärem Team das Nutzen/Risiko-Profil individuell abgewogen werden. Es gibt keine randomisiert-kontrollierten Studien die einen Nutzen der Immunmodulation bei IPAF

zeigen, daher erfolgt die Behandlung meistens mit Corticosteroiden in Verbindung mit Immunsuppressiva und im späteren Verlauf auch mit Antifibrotika wie Nintedanib und Pirfenidon (²⁷).

3.4.2 Tumorassoziierte Erkrankungen

3.4.2.1 Lymphangiosis carcinomatosa

Die Lymphangiosis carcinomatosa beschreibt eine Infiltration der Lymphgefäße mit malignen Zellen. Bei den derart infizierten Lymphbahnen kommt es infolge der Infiltration zum Verschluss. Dabei kann dies prinzipiell in jedem Organsystem vorkommen, jedoch ist die pulmonale Lymphangiosis carcinomatosa (pLC) klinisch am bedeutsamsten. Sie wird meistens von Adenokarzinomen verursacht, hierbei am häufigsten sekundär durch Formen des Mammakarzinoms und primär durch das Lungenkarzinom. Auch andere Adenokarzinome, z.B. des Gastrointestinaltrakts können eine pLC auslösen. Ist ein Lymphom der auslösende Tumor, bezeichnet man eine Infiltration der Lymphgefäße als Lymphangiosis blastomatosa. Auch Sarkome sind mögliche Auslöser, wobei dann Lymphangiosis sarcomatosa die korrekte Bezeichnung ist. Die Infiltration erfolgt entweder sekundär zur hämatogenen Aussaat oder retrograd über befallene Lymphknoten und außerdem kann die pLC auch perifokal entstehen. Durch den Verschluss der Lymphgefäße und den Befall des Interstitiums durch die Tumorzellen kommt es zu einer Akkumulation von Flüssigkeit (²⁸). Die Symptome der pLC sind häufig Husten oder Dyspnoe, auch Hämoptysen sind möglich. Insbesondere bei extrapulmonalen Tumorausprung sind diese unspezifischen Symptome aber möglicherweise auch mit Symptomen des Primärtumors vergesellschaftet.

Die Diagnose erfolgt mittels thorakaler Computertomographie. Radiologisch zeigen sich lineare, mikronoduläre oder retikuläre interstitielle Infiltrate. Diese sind meist grob und lückenhaft, können aber auch symmetrisch oder diffus auftreten (²⁹). Seltener sieht man größere Noduli, auch Pleuraergüsse können vorkommen. Mediastinale und/oder hiläre Lymphadenopathie sind ebenfalls möglich, abhängig vom Primärtumor.

Differentialdiagnostisch sollte an eine Strahlenpneumonitis, eine pulmonale Stauung, eine opportunistische Infektion bei Immunsuppression und eine medikamentenassoziierte ILD (DILD) gedacht werden (²⁹). Die pLC ist bei Patienten mit einer R1-Resektion in über 40% histologisch nachweisbar und hat eine sehr schlechte Prognose (^{29,30}). Dabei ist bei histologisch nachgewiesener pLC bei R1-Situation die Prognose unabhängig des Stadiums (T), des Lymphknotenstadiums (N), der Tumorhistologie und des Bronchialwandbefalls (³⁰).

Die kausale Therapie der pLC ist die Behandlung des Primärtumors. Symptomorientiert werden Corticosteroide und Diuretika eingesetzt.

3.4.2.2 Strahlenpneumonitis

Die Strahlenpneumonitis, auch Strahlentherapie-assoziierte Pneumonitis (radiation-induced-lung-disease RILD), ist eine durch ionisierende Strahlen ausgelöste interstitielle Lungenerkrankung. Die Lungenschädigung durch Röntgenstrahlung wurde bereits 1898 durch Bergonie et al beschrieben. Die RILD zeigt sich je nach Strahlendosis entweder als subakute Pneumonitis oder als Lungenfibrose. Dabei betrifft die RILD meistens Patienten mit Lungenkarzinom oder mit Mammakarzinom. Durch die ionisierende Strahlung kommt es zur Schädigung der DNA und zur Ausschüttung von Zytokinen in das Gewebe, was wahrscheinlich schon kurz nach der Therapie beginnt und über Monate anhalten kann ⁽³¹⁾. Zudem führt eine Schädigung der Pneumozyten zu einer Störung der funktionellen Barriere und zur Verringerung der Surfactant Produktion, was letztlich zu einer intraalveolären Transsudation von Proteinen und damit zur Entwicklung eines Lungenödems führen kann ⁽³¹⁾. All dies ist bezeichnend für die akute und subakute Phase der RILD. Kommt es durch Zytokin-aktivierte Fibroblasten zu einer übermäßigen Produktion von Kollagen und der Rekrutierung von Entzündungszellen entsteht eine irreversible Lungenfibrose. Das Risiko für RILD ist bei stereotaktischer Bestrahlung geringer als bei der konventionellen Radiotherapie und steigt bei engmaschiger Fraktionierung ⁽³²⁾. Auch die Lage des Tumors, pulmonale Komorbiditäten und genetische Prädispositionen können das Risiko erhöhen. Die Toxizität für die Lunge und das Risiko einer RILD sind zudem bei Gabe von Chemotherapeutika erhöht und zwar sowohl bei Radiochemotherapie, als auch bei sequentieller Gabe von Zytostatika mit „Radiosensitizer Effekt“ (Doxorubicin, Taxane, Cyclophosphamid, Mitomycin, Vincristin, Bleomycin, Bevacizumab und Gemcitabin) ^(31,32). Die Lungenfibrose bezieht sich zwar auf das Bestrahlungsgebiet, jedoch kann auch außerhalb des bestrahlten Gebiets eine lymphozytäre Alveolitis als Hypersensitivitätsreaktion entstehen ⁽³¹⁾. Klinisch äußert sich die Strahlenpneumonitis unspezifisch durch Husten, Dyspnoe, Fieber und Thoraxschmerzen. Radiologisch zeigt sie sich durch streifige Verdichtungen, Milchglatrübungen bis hin zu fleckigen oder verdichteten Konsolidierungen je nach Schwere der Reaktion. Dabei wird die Schädigung nicht durch anatomische Strukturen wie Fissuren begrenzt, sondern folgt dem Gebiet der Exposition.

Die RILD wird im Wesentlichen durch die hochdosierte Gabe von Glucocorticoiden über einen Zeitraum von 6 Wochen behandelt. Hierbei sollte eine Prophylaxe für die *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonie (PJP) durchgeführt werden. Es besteht zudem die Gefahr von bakteriellen Superinfektionen die entsprechend antibiotisch behandelt werden müssen. Differentialdiagnostisch sollte z.B. an atypische Pneumonien, DILD und Lungenarterienembolie mit Infarktpneumonie gedacht werden. In der Nachsorge ist zudem auf noduläre Veränderungen zu achten die einem möglichen Tumorrezidiv entsprechen können ⁽³¹⁾.

Ein seltenes gefährliches Phänomen ist die Radiation Recall Pneumonitis (RRP). Sie tritt in vorbestrahltem Gewebe nach der Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren und Zytostatika, insbesondere bei Taxanen und Anthrazyklinen als akute inflammatorische Reaktion auf ⁽³³⁾. Die Behandlung erfolgt analog zur RILD, jedoch sollte auch die auslösende Systemtherapie beendet werden.

3.4.2.3 Die Langerhanszell-Histiozytose (LCH)

Die Langerhans-Zellen gehören als Antigen-repräsentierende Zellen dem mononukleärem-phagozytärem System (MPS) an. Die LCH ist mit einer Inzidenz von 3-5:1.000.000 eine sehr seltene Erkrankung, zumal die meisten Fälle bei Kindern bis 3 Jahren auftreten und damit die Inzidenz bei Erwachsenen noch niedriger ist ⁽³⁴⁾. Obwohl die LCH bereits 1893 erstbeschrieben wurde, war die Pathophysiologie lange Zeit nicht bekannt. Erst 2010 wurde eine Gain-of-Function Mutation im BRAFV600E nachgewiesen, welche zu einer Aktivierung von ERK (extracellular signal pathway) führt. Inzwischen wurde eine Aktivierung des ERK-Signalwegs in allen LCH Patienten nachgewiesen, auch wenn keine BRAF Mutation vorliegt, was durch Mutationen in anderen für den Signalweg relevanten Enzymen erklärt werden kann (z.B. MAP2K1; MAP3K1) ^(34,35). Dadurch ist die LCH als eine myeloische Neoplasie zu bewerten, die durch die unkontrollierte Vermehrung und Granulombildung der dendritischen Langerhans-Zellen gekennzeichnet ist. Die Manifestation der LCH geht von einer Ein-Organ-Erkrankung bis zu einer Multisystemerkrankung. Die Symptome sind dementsprechend schwierig zu beschreiben bzw. sind unspezifisch und je nach Organbefall unterschiedlich. Die radiologische Diagnostik ist abhängig von der Organbeteiligung. Bei der pulmonalen LCH ist ein HR-CT und eine histologische Sicherung erforderlich. Die isolierte pulmonale LCH ist dabei vor allem mit dem Konsum von Zigaretten assoziiert und ein Beispiel für das Auftreten der LCH in einem einzigen Organ. Die Therapie der Wahl ist zunächst der sofortige Stopp des

Nikotinkonsums. Als Therapieoption werden in erster Linie Glucocorticoide verwendet, die insbesondere bei Multiorganbefall mit anderen Immunsuppressiva wie Methotrexat oder auch Zytostatika wie Etoposid kombiniert werden (³⁶).

3.4.3 Gastrointestinale Erkrankungen

3.4.3.1 Primär biliäre Zirrhose

Die primär biliäre Zirrhose (PBC) ist eine seltene Autoimmunerkrankung unbekannter Ursache die bei Frauen häufiger vorkommt. Laborchemisch ist sie durch die Anti-mitochondrialen Antikörper (AMA) charakterisiert, wobei der AMA-2 die höchste Spezifität aufweist. Die PBC ist oft mit anderen Autoimmunerkrankungen wie etwa der rheumatoiden Arthritis oder dem Sjögren-Syndrom assoziiert, wodurch bereits eine pulmonale Beteiligung bedingt sein kann. Jedoch werden immer wieder auch Fälle einer ILD bei einer PBC-Erkrankung beobachtet, die Ätiologie und die Häufigkeit sind aber bisher ungeklärt (³⁷).

3.4.3.2 ILD bei Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind rezidivierende oder permanente inflammatorische Erkrankungen des Verdauungstraktes. Hierunter zählt man vor allem die Colitis ulcerosa, den Morbus Crohn, daneben gibt es noch seltene Formen. Die Ätiologie der CED ist weitestgehend unklar. Bei den CED kann es zu extraintestinalen Manifestationen der Erkrankung kommen. Als pulmonale Manifestationen werden granulomatöse (GLD) und fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) beschrieben, die entweder medikamentös-toxisch oder krankheitsassoziiert auftreten können (³⁸). Die medikamentenassoziierten Erkrankungen sind als DILD (Siehe 3.1.) zu verstehen. Unter den ILD wurden COP, idiopathische Fibrose und unklassifizierbare Formen beschrieben.

3.4.3.3 ILD bei Chronischer Hepatitis

Bei der Hepatitis B und C führt die gefürchtete chronische Verlaufsform letztlich zu einer Leberzirrhose und ist mit einem signifikant erhöhtem Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom verbunden. Weniger bekannt ist eine Assoziation der chronischen Virushepatitis mit dem Auftreten einer ILD. Die Hepatitis hat direkte und indirekte Auswirkungen auf die Lunge. Häufiger kommt es zu indirekten Auswirkungen durch die Ausbildung eines hepato-pulmonalen Syndroms oder einer pulmonalen Hypertonie. Seltener kommt es zu einer Verschlechterung präexistenter pulmonaler Erkrankungen oder zum Auftreten einer ILD (³⁹).

Als Ursache geht man von einer permanenten Aktivierung des Immunsystems aufgrund der chronischen Infektion aus. Dies kann zur Ausbildung einer lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP) führen (Siehe 4.4.1). Neben der Lungenfibrose kommen auch nicht spezifische interstitielle Pneumonien (NSIP), COP und Sarkoidose vor.³⁸

3.4.4 Hereditäre Erkrankungen

Es gibt eine Reihe hereditärer Erkrankungen, die mit dem Auftreten interstitieller Veränderungen der Lunge assoziiert sind. Diese sind im Wesentlichen selten und werden unterschieden in Erkrankungen, die primär die Lunge betreffen und denen, die als Systemerkrankungen auftreten. Da es eine Vielzahl hereditärer ILD gibt, diese jedoch insgesamt selten sind, erfolgt im Folgenden nur eine Aufzählung der Eckdaten, angelehnt an die Daten von Devine et al. (⁴⁰) ohne aber auf Details der einzelnen Erkrankungen einzugehen.

3.4.4.1 Hereditäre Systemerkrankungen mit ILD:

- Die Dyskeratosis congenita ist eine seltene Multiorganerkrankung mit Prädisposition zur Entwicklung maligner Erkrankungen. Die pulmonale Beteiligung mit interstitieller Fibrose ist dabei auf eine Verkürzung der Telomere zurückzuführen.
- Die Neurofibromatose Typ 1 (NF-1), auch Morbus Recklinghausen genannt, wird autosomal dominant vererbt und ist charakterisiert durch multiple Cafe-au-Lait-Flecken und dem Auftreten multipler kutaner Neurofibrome. Die NF-1 assoziierte ILD zeigt sich als diffuse interstitielle Fibrose und Honigwabennmuster. Zusätzlich kann es in der Lunge zur Ausbildung von Bullae kommen. Die Pathogenese der NF-1-ILD ist bislang ungeklärt.
- Die tuberöse Sklerose (tuberous sclerosis complex = TSC), die auch als Bourneville-Pringle-Syndrom oder Bourneville-Brissaud-Pringle-Syndrom bezeichnet wird, ist eine autosomal dominant vererbte Systemerkrankung. Die TSC ist klinisch durch das Auftreten von Harnatomen insbesondere des Gehirns, sowie Epilepsie und geistiger Retardierung charakterisiert. Die Mutationen betreffen die Tumorsuppressor-Gene TSC1 und TSC2. Bei pulmonaler Beteiligung einer TSC kommt es zu einer Proliferation glatter Muskelzellen und letztlich zur Lymphangiomyomatose (LAM). Da es jedoch auch eine sporadische Form der Erkrankung gibt, wird die Pathophysiologie der LAM nochmals genauer im Kapitel (5.1) beschrieben.

- Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHDS) ist eine seltene autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch multiple benigne Hauttumore, im speziellen Fibrofollikulome gekennzeichnet ist. Bei der häufigen pulmonalen Beteiligung kommt es zu multiplen pulmonalen Zysten.
- Das Hermansky-Pudlak-Syndrom (HPS) ist eine autosomal rezessiv vererbte Multiorganerkrankung. Aufgrund einer pathologischen Einlagerung in Lysosomen und verwandten Organellen mit konsekutiver Dysfunktion kommt es zu Albinismus, hämorrhagischer Diathese aufgrund gestörter Thrombozytenaggregation und zu einer pulmonalen Fibrose.
- Morbus Gaucher ist eine lysosomale Speicherkrankheit, die autosomal rezessiv vererbt wird. Die klinische Symptomatik ist sehr variabel und reicht von asymptomatischen Patienten bis hin zu perinatalem Fruchttod. Der Morbus Gaucher wird in Typ I-III eingeteilt. Dabei handelt es sich bei Typ I um eine meist milde nicht neuropathische Form, die sich durch Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie und Knochenläsionen bemerkbar machen kann. Typ II und III sind seltener und durch eine fulminante neuropathische Symptomatik gekennzeichnet, die auch die schlechte Prognose bedingt ⁽⁴¹⁾. Eine pulmonale Beteiligung kann bei allen drei vorkommen. Typ I ist am häufigsten und obwohl eine pulmonale Beteiligung häufig nachweisbar ist, kommt es nur selten (>5%) zu interstitiellen Lungenveränderungen ⁽⁴¹⁾.
- Das Niemann-Pick-Syndrom (NPS) oder Sphingomyelinlipidose ist ebenso eine lysosomale Speicherkrankheit, die autosomal rezessiv vererbt wird. Das NPS wird in Typ A, B und C eingeteilt, wobei Typ C ein eigenständiges Krankheitsbild ist, das nicht mit einem Defekt der Sphingomyelinase assoziiert ist. Während Typ A immer infaust verläuft, haben Betroffene mit Typ B nur eine gering eingeschränkte Lebenserwartung. Bei Typ B kommt es zur Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie, Dyslipidämie und pulmonal zu interstitiellen Lungenveränderungen. Obgleich das NPS selten ist, haben nahezu alle Betroffenen eines Typ B radiologisch sichtbare interstitielle Lungenveränderungen ⁽⁴²⁾.
- Die Lysinurische Proteinintoleranz (LPI) ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte Störung des Aminosäuretransports. Klinisch kommt es zu Wachstumsretardierung, Hepatosplenomegalie und Osteoporose. Pulmonal werden interstitielle Veränderungen mit verdickten Interlobulärsepten und subpleuralen Zysten beschrieben.

3.4.4.2 Hereditäre primär pulmonale Erkrankungen

- Hereditäre Surfactant-Dysfunktionen resultieren aus Mutationen der für die Funktion des Surfactant essentiellen Proteine. Die meisten dieser Störungen werden autosomal dominant oder rezessiv vererbt und sind meistens schon im Kleinkindesalter infaust. Bei der autosomal-rezessiv vererbten Mutation des Membran-Transporters ABCA3 kommt es mitunter nur zu milden pulmonalen Beschwerden im Kindesalter, jedoch entwickeln erwachsene Individuen mit dieser Mutation eine ILD und werden meist nicht älter als 30 Jahre ⁽⁴³⁾. Mutationen im SFTPC-Gen betreffen ebenfalls ältere Kinder und sind von der klinischen Ausprägung ähnlich der ABCA3-Mutation ⁽⁴³⁾. Eine weitere seltene Mutation im Gen für den Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (GM-CSF) führt zur hereditären Form der pulmonalen Alveolarproteinose (PAP), wobei die autoimmune die bei weitem häufigste ist. Diese wird in Kapitel 5.2 näher beschrieben.
- Die familiäre pulmonale Fibrose ist eine autosomal dominant vererbte Mutation im TERT-Gen, die zu einer Verkürzung der Telomere und damit zu einer ILD meistens in Form einer idiopathisch-pulmonalen Fibrose (IPF) führt.
- Die familiäre pulmonale Alveolar-Mikrolithiasis ist eine sehr seltene hereditäre Erkrankung, die über Ablagerungen von Calcium-Phosphat-Konkrementen in den Alveolen zu diffusen bilateralen mikronodulären Veränderungen der Lunge führt.

3.5 Infektionen

3.5.1 *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonie (PJP)

Die PJP (früher auch PCP = *Pneumocystis carinii* Pneumonie) ist eine Pilzpneumonie, die zumeist bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere bei aktiver HIV-Erkrankung lebensgefährlich verlaufen kann. Als Symptome treten trockener Husten, Dyspnoe mit meist Tachypnoe und (sub-)febrile Temperaturen auf. Insbesondere bei einer CD4-positiven Lymphozytenzahl $<200/\mu\text{L}$ sollte bei immunsupprimierten Patienten eine Prophylaxe erfolgen. Serologisch kann auf Vorliegen von PJP-DNS im Serum getestet werden, jedoch ist der Goldstandard die Diagnose im Bronchialsekret, vorzugsweise mittels BAL. CT-graphisch zeigen sich zentrale Milchglasinfiltrate mit subpleuraler Aussparung, auch Konsolidierungen und Noduli sind möglich. Die Therapie erfolgt mittels Trimethoprim-Sulfamethoxazol, oder alternativ Dapson-Trimethoprim, oder auch Clindamycin-Primaquin in allen Fällen als Standard zumindest 21 Tage ⁽⁴⁴⁾.

3.5.2 Cytomegalie-Virus-Infektion (CMV-Pneumonie)

Wie auch die PJP tritt die CMV-Pneumonie meistens als opportunistische Infektion bei immunsupprimierten Patienten auf. Das Cytomegalievirus gehört zur Gruppe der Herpesviren, die nach Primärinfektion in ihrem Wirt persistieren. Nach Angaben des RKI beträgt die Seroprävalenz in Deutschland 47%, ist aber bei z.B. transplantierten Patienten auch deutlich höher. Die initiale Infektion kann still verlaufen oder verursacht nur geringe unspezifische Symptome. Durch eine Immunsuppression kommt es dann zu einer Reaktivierung des Virus. Es kann dann zu schweren Entzündungen verschiedener Organsysteme kommen. Bei einer CMV-Pneumonie kommt es zu progredienter Dyspnoe, Fieber, Abgeschlagenheit und Husten. Radiologisch zeigen sich bei der CMV-Pneumonie beidseitige perihilär betonte interstitielle Infiltrate ohne Pleuraergüsse und ohne Lymphadenopathie. Serologisch ist das erstmalige Auftreten von IgG-Antikörpern der Beweis einer Infektion. Die Diagnostik kann aber auch durch den Nachweis von CMV-DNA im Sputum oder Tracheal- bzw. Bronchialsekret erbracht werden wobei zur Bestätigung einer aktiven Infektion eine quantitative Analyse erfolgen sollte. Als Therapieoptionen der CMV-Pneumonie stehen Ganciclovir, oder alternativ Foscarnet und Valganciclovir zur Verfügung (⁴⁵).

3.5.3 COVID-19- Pneumonie

Im Dezember 2019 wurde in der Provinz Wuhan der Volksrepublik China das neuartige Coronavirus SARS-COV-2 nachgewiesen, das sich darauffolgend pandemisch auf der ganzen Welt ausbreitete. Bis Mitte 2022 erkrankten laut WHO weltweit mehr als 500 Millionen Menschen an COVID-19, von denen über 6 Millionen mit oder an der Infektion verstarben. Jedoch ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen, da ein nicht unerheblicher Teil der Infektionen insbesondere bei jüngeren Infizierten still verläuft (⁴⁶). Nach Informationen des Robert-Koch-Instituts (RKI) hat das SARS-COV-2 eine Inkubationszeit von im Mittel 5-6 Tagen selten bis 14 Tagen. Die Inkubationszeit variiert auch nach der jeweiligen Virusvariante und beträgt z.B. bei der Omikronvariante nur etwa 3 Tage. Die Symptomatik von COVID-19 kann weitestgehend unspezifisch sein, so dass bei Einsetzen der Symptome klinisch nicht sicher von anderen Erkrankungen wie etwa der Grippe unterschieden werden kann. Es kann zu Fieber, Halsschmerzen, Arthralgien, Schnupfen, Nachtschweiß, Husten, Diarrhoe, Müdigkeit und Abgeschlagenheit kommen. Außerdem kommt es bei der COVID-19-Pneumonie zu Dyspnoe. Auch Geruchs- und Geschmacksveränderungen sind möglich. Nach den Daten des RKI kommt es bei 80% der Patienten zu einem milden oder moderaten Krankheitsverlauf. Ein schwerer Verlauf entwickelt sich normalerweise erst etwa eine Woche

nach Beginn der Symptome. Hierbei kann es zu schwerer Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz bis zum Vollbild eines ARDS mit Multiorganversagen kommen. 15% der hospitalisierten Patienten müssen intensivmedizinisch versorgt werden. Von diesen muss etwa die Hälfte im Verlauf invasiv beatmet werden⁽⁴⁷⁾. Als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf gelten unter anderem Alter, Adipositas, Diabetes mellitus, pulmonale Vorerkrankungen, Immunsuppression und männliches Geschlecht. Zur Diagnostik werden Antigen-Tests und der Nachweis mittels PCR herangezogen. Jedoch schließt ein negativer Antigen-Test eine Infektion nicht aus. Der serologische Nachweis von Antikörpern gegen das Spike-Protein und das Nukleokapsid kann eine bereits abgelaufene oder noch aktive Infektion nachweisen. Bei Befall der Lunge insbesondere bei schwerem Verlauf zeigen sich CT-graphisch typischerweise bilaterale Milchglas-artige Verdichtungen.

Insbesondere Patienten mit ARDS können zeitlich verzögert eine Lungenfibrose entwickeln, die durch ein profibrotisches Profil der Alveolarmakrophagen entsteht und im Gegensatz zur IPF zumindest teilweise reversibel scheint⁽⁴⁸⁾.

Medikamentös werden Patienten antiviral und antiinflammatorisch behandelt. Dabei waren die ersten verfügbaren Medikamente die Glucocorticoide die ab der Sauerstoffpflichtigkeit gegeben werden. In Kombination mit Glucocorticoiden kann zudem der Anti-IL6-Antikörper Tocilizumab verwendet werden. Als weiteres antiinflammatorisches Medikament wurde der JAK-Inhibitor Baricitinib zugelassen, der bei hohem Sauerstoffbedarf in Kombination mit Dexamethason gegeben wird. Baricitinib und Tocilizumab können nicht kombiniert werden. Die antivirale Therapie wird in der Frühphase der Erkrankung bei ungeimpften oder unvollständig geimpften Patienten angewendet und kann bei Hochrisikoprofil auch bei vollständig Geimpften verabreicht werden. Hier stehen der gegen das Spike-Protein gerichtete Antikörper Sotrovimab, das virostatische Remdesivir und die Protease-Inhibitor Kombination Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) zur Verfügung⁽⁴⁷⁾.

Zum Schutz vor Infektion wurde eine Pflicht zum Tragen eines Mund-Nase-Schutzes und teilweise auch einer FFP-2 Schutzmaske erhoben und im Infektionsschutzgesetz festgeschrieben. Eine wichtige Maßnahme zum Schutz vor Infektion und zum Schutz vor einem schweren Verlauf ist die Impfung. Europaweit waren bislang zwei mRNA-basierte Impfstoffe, zwei Vektor-Impfstoffe und ein proteinbasierter Impfstoff zugelassen. Weltweit existieren aber noch weitere in Europa nicht zugelassene Impfstoffe gegen das Virus. Nach durchgemachter COVID-Infektion entwickeln manche Patienten das Long-COVID-Syndrom, welches aber nicht genau definiert ist. Es kommt im Wesentlichen zu Fatigue, Dyspnoe und Belastungseinschränkungen, die zum Teil durch schwere Lungenschäden nach

schwerem Verlauf erklärt werden können. Jedoch können auch Patienten nach mildem Verlauf ein Long-Covid-Syndrom entwickeln.

4 Interstitielle Lungenerkrankungen ohne bekannte Ursache

4.1 Fibrosierende Formen

4.1.1 Die nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)

Da die histologischen Ergebnisse von Patienten mit idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen nicht immer zweifelsfrei der idiopathischen Lungenfibrose zuzuordnen waren, wurde 1994 von Katzenstein und Fiorelli der Begriff der NSIP eingeführt. Seit 2002 wurde die NSIP von der ERS und ATS provisorisch und ab 2013 auch vollständig als eigenständiges Krankheitsbild akzeptiert. Die NSIP ist letztlich eine Ausschlussdiagnose, da sowohl die radiologischen, als auch die histopathologischen Merkmale bei anderenILD vorkommen können. Außerdem ist eine genaue Abklärung unerlässlich, weil die NSIP oftmals als pulmonale Manifestation einer Autoimmunerkrankung identifiziert werden kann⁽⁴⁹⁾. Insgesamt haben Patienten mit einer NSIP eine bessere Prognose als mit einer IPF⁽⁵⁰⁾. Trotz der morphologischen Heterogenität der NSIP wird sie in einen prognostisch günstigeren zellreichen Subtyp und einen ungünstigeren fibrosierenden Subtyp (fNSIP) eingeteilt⁽⁵¹⁾. Die Symptome sind unspezifisch. Meistens kommt es zu progredienter Dyspnoe, unproduktivem Husten, Schwäche, mitunter auch zu Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln. Bis zur Diagnose bestehen die Symptome meist schon Monate. Betroffen sind oft Nichtraucher in der sechsten Lebensdekade und etwas häufiger Frauen⁽⁵²⁾. Beim Auftreten von anderen Symptomen wie Arthralgien, Myalgien, Gelenkschwellungen, Hautveränderungen oder Sicca-Symptomatik sollte unbedingt an eine zugrundeliegende rheumatische Grunderkrankung gedacht und dahingehend untersucht werden.

Radiologisch zeigen sich Retikulationen, eine Volumenminderung, bilaterale Milchglasinfiltrate und Traktionsbronchiektasen im HR-CT. Dabei sind vor allem die basalen Lungenabschnitte betroffen, insbesondere bei der fNSIP⁽⁵³⁾. Honeycombing ist für eine NSIP eher untypisch, kann aber auch im Verlauf der fibrosierenden Form vorkommen⁽⁵⁴⁾. Histopathologisch unterscheidet man eine zelluläre und eine fibrosierende Form der NSIP, wobei auch eine Kombination aus beiden Formen möglich ist. Histologisch findet sich in Biopsaten der zellulären Form der NSIP eine milde bis mäßige chronische interstitielle Entzündungsreaktion mit Hyperplasie von Typ II Pneumozyten im Bereich der

Entzündungsareale. Bei der fibrosierenden Form der NSIP findet man hingegen eine im Gegensatz zur interstitiellen Pneumonie homogene Fibrose (^{51,52}).

Als Behandlung für die zelluläre NSIP werden Cortikosteroide alleine oder in Kombination mit Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclophosphamid oder Colchicin eingesetzt. Der Einsatz von Methotrexat, Chlorambucil oder Cyclosporin wurde nur in Einzelfällen beschrieben (⁵⁰). Bei der fNSIP ist eine antifibrotische Therapie mit Nintedanib möglich (⁵⁵). Im Rahmen der RELIEF-Studie wurde Pirfenidon bei Patienten mit nicht-IPF-ILDs als Therapieoption untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass der Zusatz von Pirfenidon zu bereits bestehender antifibrotischer Therapie ein weiteres Fortschreiten der Fibrose verzögern könnte (⁵⁶).

4.1.2 Die idiopathische Lungenfibrose (IPF)

Mit einer Inzidenz zwischen 2,8 und 19 Fällen pro 100.000 Einwohnern ist die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) die häufigste idiopathische interstitielle Pneumonie (^{49,57}). Es handelt sich um eine chronische fortschreitende interstitielle Lungenerkrankung, die nicht reversibel ist. Der Erkrankungsgipfel für die Erstdiagnose einer IPF ist in der 6. Lebensdekade, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind und oft eine positive Raucheranamnese vorliegt. Zudem wurde in bis zu 11% der IPF-Erkrankungen eine familiäre Häufung beobachtet (⁵⁷). Für einige genetische Varianten und Mutationen ist eine Assoziation mit dem Auftreten einer IPF bekannt. So für Varianten im Promotor des Mucin-5B-Gens (MUC5B), Mutationen in Genen, die für die Telomerase kodieren (TERT oder TERC), und Mutationen in den Surfactant-Proteinen (SFTP) (⁵⁷). Die Prognose der IPF ist im Vergleich zur NSIP deutlich schlechter und die Patienten versterben ohne eine Lungentransplantation meist 5-10 Jahre nach Diagnosestellung (⁴⁹).

Die klinische Symptomatik ist unspezifisch. Am häufigsten bestehen ein trockener Husten und Dyspnoe, insbesondere bei körperlicher Belastung. Als weitere Symptome werden Müdigkeit, Schwindel, Brustschmerz und Angst beschrieben, obgleich auch diese Symptome unspezifisch sind. Bei der körperlichen Untersuchung fallen gelegentlich Trommelschlegelfinger (17,5%) auf. Spezifischer sind aber beidseitige basale Rasselgeräusche bei der Auskultation, die in bis zu 80% der Fälle vorkommen können und als Sklerosiphonie bezeichnet werden (¹). In der Lungenfunktion zeigt sich normalerweise eine Restriktion und ein gestörter Gasaustausch. Parameter wie die totale Lungkapazität (TLC), die forcierte Vitalkapazität (FVC) und die Diffusionskapazität stellen zusammen mit der Blutgasanalyse insbesondere bei Belastung wichtige Werte zur Verlaufsbeurteilung dar (^{1,57}).

Die IPF ist eine Ausschlussdiagnose, daher sollte differentialdiagnostisch an ILD mit bekannter Ursache gedacht werden. Radiologisch sollte zur Diagnostik einer IPF ein HR-CT durchgeführt werden. Hier zeigt sich ein UIP-Muster (usual interstitial pneumonia). Dieses ist definiert durch retikuläre Verdichtungen ggf. mit Milchglasinfiltraten, Honigwabemuster (honey-combing) und Traktionsbronchiektasen. Dabei sind diese Erscheinungen von kranial nach caudal zunehmend und auch in höherem Maße subpleural zu finden. Wenn radiologisch keine Honigwaben nachgewiesen sind, spricht man von einem wahrscheinlichen UIP-Muster (possible UIP) und bei atypischen Befunden von „unbestimmt für UIP-Muster“ (not-UIP). UIP-Muster, possible UIP und not-UIP repräsentieren dabei die 3 Level der radiologischen Diagnosesicherheit (⁵⁴).

Histologisch ist die IPF durch ein heterogenes Erscheinungsbild charakterisiert, bei dem ausgeprägte Fibroseareale mit Honigwabenstruktur und Anteile mit erhaltenem Lungenparenchym wechseln. In den Fibrosearealen kommt es zu einer Verbreiterung der Alveolarsepten und zum Auftreten von lockerem Granulationsgewebe, das reich an Fibroblasten ist, die sog. „Fibroblastenfoci“ (⁴⁹). Zeigt das HR-CT kein UIP-Muster sollte zur Diagnostik eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) durchgeführt werden.

Auch histologisch erfolgt eine Abstufung der Morphologie in „UIP-Muster“, „wahrscheinlich-UIP“, „unbestimmt für UIP“ und „alternatives Muster“, wobei die Einteilung nach festgelegten Positiv- und Negativ-Kriterien festgelegt wird (^{50,54}).

Als Therapie stehen die beiden antifibrotischen Medikamente Nintedanib und Pirfenidon zur Verfügung, wobei letzteres auch antiinflammatorische Eigenschaften hat.

4.2 Rauch-assoziierte Formen

4.2.1 Die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)

Die Erstbeschreibung der DIP erfolgte 1965 durch Liebow et al. (⁵⁸). Doch anders als von Liebow angenommen kommt es bei der DIP nicht zu einem Ablösen von Epithelzellen (Desquamation), sondern zu einer massiven Einwanderung von Alveolarmakrophagen in die Alveolen, weshalb sie auch als diapedetische interstitielle Pneumonie bezeichnet wird (⁴⁹). Diese seltene interstitielle Lungenerkrankung ist eng mit der aktiven oder passiven Exposition gegenüber Zigarettenrauch assoziiert, obwohl selten auch Fälle bei Nichtrauchern beschrieben wurden. Die DIP kommt häufiger bei Männern vor und tritt meistens zwischen der 4.-5. Lebensdekade auf, obgleich auch pädiatrische Fälle beschrieben sind (⁵⁹). Die klinischen Symptome sind mit unproduktivem Husten und zunehmender Belastungsdyspnoe nicht spezifisch. Zytologisch lassen sich in der BAL ein möglicher Anstieg von Eosinophilen,

Neutrophilen, Lymphozyten oder Makrophagen nachweisen⁽⁵⁹⁾. Jedoch zeigen sich histopathologisch eine Akkumulation von Alveolarmakrophagen in den Alveolen und verdickte Alveolarsepten⁽⁴⁹⁾. Im HR-CT sind supleural betonte mittig bis basale beidseitige und meist symmetrische Milchglastrübungen ohne retikuläres Zeichnungsmuster typisch. Zudem werden kleine zystische Läsionen beschrieben die a.e. durch dilatierte Alveolargänge und Bronchiolen erklärt sind^(49,59,60). Differentialdiagnostisch sollte an eine EAA, eine RB-ILD und vom histologischen Befund auch an eine Hämosiderose und eine Langerhans-Zell-Histiozytose gedacht werden⁽⁴⁹⁾. Aufgrund des engen Zusammenhangs der Erkrankung mit inhalativen Noxen und damit zumeist dem Zigarettenrauch ist eine strikte Nikotinkarenz zu empfehlen. Auch die DIP kann in ein Fibroestadium übergehen. Die Daten für den Einsatz von Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat sind limitiert und nicht konklusiv⁽⁵⁹⁾. Letztlich ist insbesondere bei ausgeprägter Fibrose mit schweren Einschränkungen der Lebensqualität die Möglichkeit einer Lungentransplantation zu evaluieren.

4.2.2 Die respiratorische Bronchiolitis (RB und RB-ILD)

Die respiratorische Bronchiolitis (RB) ist eine chronische Entzündung der Alveolen und der zuführenden Bronchiolen und ist stark mit Zigarettenrauch assoziiert. Sie kommt fast nur bei starken Rauchern vor, weshalb sie auch als Kondensatpneumopathie bezeichnet wird⁽⁴⁹⁾. Im Verlauf kommt es durch die chronische Entzündung zu einer Fibrosierung (RB-ILD). Betroffene haben anamnestisch oft mehr als 30 Packyears und sind zwischen 40-50 Jahre alt. Vor dem Hintergrund des Rauchverhaltens in der Bevölkerung sind mehrheitlich Männer betroffen. Eine COPD als Komorbidität ist verständlicherweise häufig. Daher kann lungenfunktionell neben einer Diffusionsstörung und Restriktion auch eine unterschiedlich ausgeprägte Obstruktion bestehen. Klinisch zeigen sich unspezifische Symptome wie trockener Husten und progrediente Belastungsdyspnoe. Im HR-CT zeigen sich Oberlappenbetonte schlecht abgrenzbare zentrilobuläre Milchglasnoduli. Eine Unterscheidung zwischen RB und RB-ILD ist CT morphologisch nicht möglich, obgleich die radiologischen Veränderungen bei der RB-ILD deutlicher ausgeprägt sein können⁽⁶¹⁾. In der BAL ist oft eine Erhöhung der Makrophagen zu finden. Histologisch kann man eine Akkumulation von Alveolarmakrophagen mit feingranulären Partikeln in Bronchiolen bis in die Alveolen nachweisen. Es besteht zudem eine gering ausgeprägte peribronchioläre Fibrose der Alveolarsepten und eine Hyperplasie von Typ II-Pneumozyten^(49,62). Therapeutisch ist die strikte Nikotinkarenz vordringlich, wodurch eine gute Prognose der Erkrankung erzielt

werden kann. Differentialdiagnostisch sollte radiologischerseits an eine EAA und histologisch an eine Langerhanszell-Histiozytose gedacht werden.

4.2.3 Kombinierte pulmonale Fibrose mit Emphysem (CPFE)

Die normalerweise getrennt betrachteten Entitäten einer interstitiellen Fibrose und eines Emphysems bestehen bei der CPFE gleichzeitig. Der Pathomechanismus ist bisher nicht geklärt, jedoch ist das Rauchen der wichtigste Risikofaktor. Offenbar sind manche Menschen anfälliger für die Ausbildung einer pulmonalen Fibrose durch das Rauchen. Durch das gleichzeitige Auftreten von Emphysem und Fibrose sind Komorbiditäten wahrscheinlicher, insbesondere ist die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie noch höher als bei einer IPF ⁽⁶¹⁾. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung eines Lungenkarzinoms höher als bei einer IPF oder COPD alleine ⁽⁶³⁾. Die Klinik ist unspezifisch, jedoch ähnlicher einer IPF als einer COPD. Betroffene klagen über Dyspnoe und eher unproduktiven Husten. Lungenfunktionell ergibt sich durch die Fibrose eine Diffusionsstörung und durch das Emphysem eine Erniedrigung der Vitalkapazität und meist eine Erhöhung des Residualvolumens bei reduzierter FEV1. Im Verlauf nimmt bei der CPFE die FEV1/FVC-Ratio ab, während sie bei der IPF eher konstant bleibt. Dadurch ist davon auszugehen, dass sich bei der CPFE vorrangig eine vermehrte Obstruktion entwickelt ⁽⁶³⁾. Radiologisch ergibt sich das für die Erkrankung namensgebende Muster mit einem kranial betontem beidseitigem Emphysem und einer beidseitig basalen Fibrose, die radiologisch oft einem UIP-Muster oder einer NSIP entspricht ⁽⁶¹⁾. Eine spezifische Therapie der CPFE existiert nicht, aber auf jeden Fall ist eine strikte Rauchkarenz zu empfehlen. Letztlich sollten für die emphysematöse Komponente bzw. COPD inhalative Bronchodilatoren gegeben werden. Für die Fibrose sind Glucocortikoide und der Einsatz von Antifibrotika zu erwägen, insbesondere vor dem Hintergrund der histologischen Einordnung der Fibrose (z.B. in eine IPF). Außerdem müssen ggf. Komorbiditäten wie etwa eine pulmonale Hypertonie auch behandelt werden. Da die CPFE eine radiologische Diagnose ist, liegen ihr wahrscheinlich unterschiedliche Erkrankungen zugrunde. Die zugrundeliegende Erkrankung einer Fibrose bei einem Emphysempatienten kann beispielsweise eine IPF oder eine SRIF sein. Dies würde auch die in sich unterschiedliche Prognose der CPFE erklären, da die SRIF eine bessere Prognose aufweist als die IPF ⁽⁶¹⁾.

4.2.4 Raucherassoziierte interstitielle Fibrose (SRIF)

Die SRIF wird histopathologisch häufig in Präparaten von Raucherlungen gefunden. Da sie mit Zigarettenrauch assoziiert ist, wird sie oftmals von anderen pulmonalen Veränderungen wie etwa Emphysem oder der respiratorischen Bronchiolitis begleitet ⁽⁶¹⁾. Die SRIF hat im Gegensatz zur IPF eine deutlich bessere Prognose (5-Jahresüberleben: SRIF 85,7%; UIP 40,7%), daher ist die Abgrenzung zur IPF prognostisch relevant ⁽⁶⁴⁾. Radiologisch gibt es bei der SRIF keine spezifischen Merkmale, zumal es vorkommt, dass eine histologisch bestätigte SRIF radiologisch kein Korrelat hat. Auch histologisch finden sich keine UIP-typischen Veränderungen. Es zeigen sich histologisch dicke hyalinisierte Alveolarsepten oft einhergehend mit hyperplastischen glatten Muskelbündeln ⁽⁶¹⁾.

4.3 Akute oder subakut verlaufende ILD

4.3.1 Die kryptogen organisierende Pneumonie (COP)

Die organisierende Pneumonie wird bezogen auf ihre Ätiologie in 2 Kategorien aufgeteilt. Bei bekannter Ursache spricht man von einer sekundären organisierenden Pneumonie, ist jedoch keine Ursache bekannt, wird sie kryptogen organisierende Pneumonie genannt. Früher als Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) bezeichnet, gehört die kryptogen organisierende Pneumonie damit zur Gruppe der idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen. Betroffen sind Personen in der 6. Lebensdekade, wobei häufig auch junge Erwachsene erkranken können ⁽⁴⁹⁾. Frauen und Männer sind in etwa gleich häufig von der Erkrankung betroffen, jedoch erkranken Raucher doppelt so häufig wie Nichtraucher ⁽⁶⁵⁾. Vor Auftreten der Symptome lässt sich anamnestisch sehr häufig ein bronchopulmonaler Infekt feststellen. Hiernach kommt es zu einem subakutem Krankheitsbild mit über Wochen oder sogar Monaten beständigem Husten mit klarem Sputum und (Belastungs-)dyspnoe. Obwohl der Ursprung der COP beispielsweise eine bakterielle oder virale Infektion sein kann, wird in der Blut- oder Sputumkultur kein Erreger nachgewiesen.

Radiologisch präsentiert sich die COP vielgestaltig. Am häufigsten zeigen sich meist bilaterale subpleurale oder peribronchovaskuläre Milchglasinfiltrate oder unscharfe multifokale Konsolidierungen mit positivem Bronchopneumogramm. Auch kleine Knötchen und zylindrisch erweiterte Bronchien kommen häufiger vor ⁽⁶⁵⁾. Außerdem wird in 20% der Fälle das umgekehrte Halo-Zeichen (auch Atoll-Zeichen genannt) beschrieben, was als Milchglastrübung definiert ist, welche von einer sichel- oder kreisförmigen Verdichtung von mindestens 2mm Dicke umgeben ist ⁽⁶⁶⁾. Zudem kommt das „Tree-in Bud“-Zeichen vor (Zeichen des knospenden Baumes). Das Zeichen entsteht aufgrund der transversalen

Darstellung in der Computertomografie durch den einerseits orthogonalen und andererseits tangentialen Anschnitt kleiner Arteriolen oder Bronchiolen, die aufgrund von z.B. Sekret, interstitieller Entzündungsreaktion etc. deutlicher sichtbar sind ⁽⁶⁷⁾.

Histopathologisch ist bei der COP spindelzellig-fibromyxoides Bindegewebe typisch, das als zopfartige Mesenchymknospen die Alveolen zum Teil komplett ausfüllen kann ⁽⁶⁵⁾.

Verletzungen der Alveolarsepten führen zu einer Einwanderung von Entzündungszellen und der Bildung von Fibrin. Je nach Zeitpunkt der histologischen Begutachtung findet sich daher unterschiedlich viel lymphozytäres Entzündungsinfiltrat, unterschiedliche Mengen an Fibrin und ein variabler Anteil an Alveolarmakrophagen und Plasmazellen ^(49,65).

Die Behandlung erfolgt als antiinflammatorische Therapie mit Corticosteroiden. Dabei sollte 1mg/kg/KG oral oder intravenös über einen Zeitraum von 4-8 Wochen verabreicht werden. Hiernach erfolgt eine langsame Reduktion über einen Zeitraum von 6-12 Monaten. Zwar kommen Rezidive häufiger vor, jedoch hat die COP insgesamt eine sehr gute Prognose. Bei einem Rezidiv und insbesondere bei fehlendem Ansprechen auf Corticosteroide sollte die Diagnose einer COP nochmals überprüft werden ^(65,67). Bei einer fokalen COP ist nach erfolgreicher Exzision keine weitere medikamentöse Therapie notwendig ⁽⁶⁵⁾.

4.3.2 Die akute interstitielle Pneumonie (AIP)

Die akute interstitielle Pneumonie ist eine fulminant und oft letal verlaufende Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonie. Bereits 1935 wurde der älteste Fall einer AIP von Hamman und Rich beschrieben, weshalb sie früher auch als Hamman-Rich-Syndrom beschrieben wurde. 1986 wurde durch Katzenstein und Myers aufgrund deren Berichts über Patienten mit akutem respiratorischem Versagen der Begriff der AIP geprägt, jedoch erkannte erst Olsen und Colby 1990 das die AIP und das Hamman-Rich-Syndrom identische Erkrankungen sind ^(49,68). Bei der AIP kommt es zu einem ARDS-artigem Verlauf mit akuten Syndromen wie Husten und rasant zunehmender Dyspnoe. Fieber kann vorkommen, jedoch kommt es zu keinem Erregernachweis. Aufgrund der fortschreitenden respiratorischen Insuffizienz kann es rasch dazu kommen, dass Betroffene invasiv beatmet werden müssen. Die Prognose der AIP ist schlecht, die Mortalität liegt zwischen 50-78% ^(49,68). Radiologisch zeigt sich ein Bild ähnlich dem ARDS mit beidseitigen milchglasartigen Verdichtungen und möglichen Konsolidierungen ⁽⁶⁷⁾. Aufgrund des fulminanten Verlaufs ist eine histologische Sicherung mittels Bronchoskopie in der Praxis nicht immer möglich. In der histopathologischen Begutachtung von Biopsaten lässt sich in der ersten Phase der AIP ein diffuser Alveolarschaden feststellen. Hierbei kommt es zu einem intraalveolärem und

interstitiellem Ödem, sowie zur Bildung von hyalinen Membranen, außerdem kann es zu intraalveolären Blutungen kommen. Erst in der zweiten Phase kommt es zu einer interstitiellen und alveolären Fibroblastenproliferation und einer markanten Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten⁽⁴⁹⁾. Neben der histologischen Sicherung kann mittels BAL eine bakterielle Infektion ausgeschlossen werden. Die BAL zeigt bei der AIP eine neutrophile Alveolitis⁽⁶⁷⁾. Therapeutisch muss diese gefährliche Erkrankung durch eine intensivmedizinische Behandlung mittels invasiver, möglichst lungenprotektiver Beatmung überwunden werden. Therapeutisch werden zudem Steroide verabreicht, auch wenn hier durch Studien keine eindeutige Wirksamkeit belegt ist. Betroffene, die eine AIP überleben, können durch die oben angeführten Umbauprozesse in der Lunge eine Fibrose mit dementsprechenden Funktionseinschränkungen entwickeln. Außerdem kann es zu Traktionsbronchiektasen und Distorsionen kommen⁽⁶⁸⁾. Differentialdiagnostisch sollten andere Gründe für ein ARDS, Reizgase, Medikamente, fulminante Infektionen mit nachweisbaren Erregern, Kollagenosen und Vaskulitiden ausgeschlossen werden. Außerdem sollte bei vorbekannter IPF an eine Exazerbation gedacht werden⁽⁴⁹⁾.

4.4 Seltene Formen interstitieller Lungenerkrankungen

4.4.1 Die lymphozytische interstitielle Pneumonie (LIP)

Die LIP ist eine seltene interstitielle Lungenerkrankung, bei der es durch ein polymorphes lymphozytäres interstitielles Infiltrat zu einer Erweiterung von Alveolar- und Interlobularsepten kommt. Sie wurde 1969 von Liebow et al. erstbeschrieben. Es konnte erst durch die weitere molekularbiologische Diagnostik eine Abgrenzung zu pulmonalen Lymphomen erbracht werden, da sich bei der LIP im Gegensatz zu einem Lymphom eine Polyklonalität nachweisen lässt. Die Symptome sind unspezifisch und umfassen im wesentlichen unproduktiven Husten und Dyspnoe. Weitaus seltener können auch Fieber, Arthralgien, Gewichtsverlust, bei Kindern auch Wachstumsretardierung vorkommen. Die Symptome treten dabei über einen Zeitraum von Monaten bis Jahren auf und sind im Verlauf zunehmend. Die LIP ist häufig mit anderen Systemerkrankungen assoziiert. Dabei wird sie histologisch in 4 Subgruppen unterteilt: LIP assoziiert mit Kollagenosen, LIP assoziiert mit HIV, LIP assoziiert mit anderen Erkrankungen und idiopathische LIP⁽⁴⁹⁾. Zudem liegt der LIP häufig eine Autoimmunerkrankung zugrunde wie das Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Hashimoto-Thyreoiditis, perniziöse oder autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose (PBC) und Myasthenia gravis. Außerdem kann sie auch aufgrund einer Infektion wie etwa der PJP-

Pneumonie, der Hepatitis B, bei HIV- und bei EBV-Infektionen entstehen⁽⁴⁹⁾. Radiologisch finden sich bilaterale basale retikuläre Zeichnungsvermehrungen, Milchglas und zentrilobuläre Noduli. Das Auftreten von perivaskulären dünnwandigen Zysten kommt gelegentlich vor und ist dann auch spezifisch für die LIP. Eine BAL sollte differentialdiagnostisch zum Ausschluss einer Pneumonie erfolgen, hier finden sich bei der LIP viele Lymphozyten. Zur Diagnosesicherung sollte außerdem eine Lungenbiopsie durchgeführt werden. Histopathologisch kann hier neben dem oben erwähnten polymorphen lymphoiden Infiltrat mit Lymphozyten, Plasmazellen, Histiozyten und mäßig vielen Alveolarmakrophagen eine Hyperplasie von Typ-II Pneumozyten festgestellt werden⁽⁴⁹⁾. Außerdem wird das Gewebe auf das Vorliegen von EBV-DNA und HIV-RNA untersucht. Laborchemisch fallen Veränderungen der Serumproteine auf. Am häufigsten sind dabei eine polyklonale Gammopathie und eine Hypogammaglobulinämie. Die Behandlung der LIP besteht aus der Gabe von Glucocorticoiden und Immunsuppressiva wie etwa Azathioprin. Außerdem sollte bei Vorliegen einer der oben erwähnten Grunderkrankungen eine diesbezügliche kausale Therapie erfolgen. Letztlich ist die Symptomatik und damit die Indikation zur Behandlung variabel, daher ist die Prognoseeinschätzung schwierig. Es kommt immer wieder zu spontanen Remissionen. Manche Patienten sind nahezu asymptomatisch, während sich bei anderen eine rasche Symptomverschlechterung bis zur Ausbildung einer Lungenfibrose zeigen kann. In seltenen Fällen kommt es zu einer malignen Transformation in ein Lymphom⁽⁶⁹⁾.

4.4.2 Die idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose

Die pleuroparenchymale Fibroelastose (PPFE) ist eine sehr seltene interstitielle Lungenerkrankung bei der es zu einer subpleuralen Fibrose mit Beteiligung der viszeralen Pleura kommt. Die PPFE tritt im sechsten Lebensjahrzehnt auf und wird bei beiden Geschlechtern gleich häufig diagnostiziert. Im HRCT zeigen sich Traktionsbronchiektasen, subpleurale Konsolidierungen insbesondere der Oberlappen und ein konsekutiver Verlust der Oberlappenvolumina⁽⁵⁴⁾. Letzterer führt insbesondere in Verbindung mit Gewichtsverlust zu einem Plathythorax, einem abgeflachten Brustkorb mit Verringerung des anteroposterioren Durchmessers. Das Entstehen eines Pneumothorax ist häufig, außerdem leiden die Hälfte aller Patienten unter rezidivierenden pulmonalen Infekten^(54,70). Spezifische Laboruntersuchungen für die PPFE existieren derzeit nicht. In der histopathologischen Begutachtung von Biopsiematerial zeigt sich eine intraalveoläre Fibro-Elastose (IAFE), zum Teil auch mit viszeraler Pleurafibrose, wobei letztere bei Biopsieentnahmen nicht immer gesichert werden

kann⁽⁷⁰⁾. Bei einem Großteil der Patienten ist die PPFE chronisch progredient. Es existiert derzeit keine zugelassene Therapieoption. Bei einer empirischen Behandlung mit Corticosteroiden oder Immunsuppressiva wie Azathioprin o.ä. sollte die Prädisposition für pulmonale Infekte bei PPFE-Patienten berücksichtigt werden.

4.4.3 Idiopathische pulmonale Häm siderose

Bei der IPH, auch Morbus Ceelen oder Ceelen-Gellerstedt-Syndrom handelt es sich um eine seltene pulmonale Erkrankung, bei der es zur extrazellulären oder intrazellulären Ablagerung von Häm siderin in den Alveolarmakrophagen kommt. Durch einen bislang nicht bekannten Pathomechanismus kann es zu einer diffusen alveolären Hämorrhagie kommen⁽⁷¹⁾. Da die Erkrankung aber mit einer Glutenunverträglichkeit (Lane-Hamilton-Syndrom) assoziiert sein kann, liegt die Vermutung einer autoimmunen Genese nahe⁽⁷²⁾. Die IPH betrifft meistens Kinder wobei die Diagnose bei Erwachsenen i.d.R. vor dem 30. Lebensjahr gestellt wird^(72,73). Die Inzidenz der IPH beträgt 0,24-1,23 Fälle/Millionen und es wird eine Mortalität von 50% beschrieben⁽⁷³⁾. Die Symptome reichen von unproduktiven Husten, Thoraxschmerzen und Dyspnoe bis zu Hämoptysen im späteren Verlauf^(71,72). Bei Kindern kann es zudem zu Entwicklungsstörungen und Anämie infolge eines Eisenmangels kommen⁽⁷²⁾. Radiologisch zeigen sich meist bilaterale Infiltrate und Emphysem bzw. zystische Veränderungen⁽⁷¹⁾. Nach Blutungsereignissen sind im CT diffuse alveolare Trübungen vorzugsweise in den Unterlappen möglich⁽⁷²⁾. Die histopathologischen Untersuchungen von Lungenbiopsiematerial zeigen verdickte Alveolarwände, eine Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten. Bei längerer Krankheitsdauer zeigt sich mitunter auch eine fokale interstitielle Fibrose⁽⁷²⁾. Eine Diagnose kann auch durch den Nachweis von Häm siderin-beladenen Makrophagen mittels BAL erfolgen⁽⁷¹⁾. Die Behandlung der IPH erfolgt vor allem in der akuten Situation mittels hochdosierten Glucocorticoiden^(71,73). Anders als bei erwachsenen Patienten hat eine längerfristige Behandlung mit Glucocorticoiden in moderater Dosis bei Kindern aber keinen wesentlichen Effekt⁽⁷²⁾. Patienten werden in der Zweitlinie meistens mit Azathioprin behandelt⁽⁷¹⁾.

5 Andere Formen interstitieller Lungenerkrankungen

5.1 Lymphangioliomyomatose

Die Lymphangioliomyomatose (LAM) ist eine seltene Erkrankung, bei der es zu einer Proliferation von glatten Muskelzellen kommt. Diese finden sich in der Lunge, in Blut- und Lymphgefäßen, sowie in der Pleura. Obwohl die Ätiologie der idiopathischen LAM (S-LAM) weitestgehend unbekannt ist, kann die LAM auch als hereditäre Form im Rahmen einer tuberösen Hirnsklerose vorkommen (TSC-LAM). Die TSC-LAM ist eine seltene autosomal dominant vererbte Erkrankung, die etwa 1:6000 Neugeborene betrifft ⁽⁷⁴⁾ (Siehe auch Kapitel 3.4.4.1). Im Gegensatz zur S-LAM kommt es neben der Lungenbeteiligung auch zum Befall anderer Organsysteme wie Augen, Leber, Niere, Lymphknoten und Gehirn. Unter Patienten mit tuberöser Sklerose tritt die TSC-LAM bei bis zu 50% der Frauen und bei 10% der Männer auf ⁽⁷⁵⁾. Die LAM-Zellen exprimieren Glattmuskelaktin und Desmin und zeigen darüber hinaus auch HMB-45, Melan-A und MART-1, weshalb vermutet wird, dass sie aus perivaskulären epitheloiden Zellen hervorgehen, jedoch ist der genaue Ursprung nicht bekannt ⁽⁷⁴⁾. Jedoch handelt es sich beim überwiegenden Anteil der Fälle von LAM um eine sporadisch auftretende Form (S-LAM). Es sind ausschließlich Frauen betroffen, der Grund hierfür ist unklar. Obwohl ein hormoneller Einfluss auf die LAM diskutiert wird, konnte bislang in Studien bislang kein eindeutiger Bezug zu beispielsweise Östrogenspiegel gezeigt werden. Jedoch exprimieren LAM-Zellen normalerweise Östrogen- und Progesteronrezeptoren, sodass eine antihormonelle Therapie schlüssig scheint. Entsprechende klinische Studien sind aber noch rar. Die LAM entsteht aus einer vererbten (TSC-LAM) oder spontanen (S-LAM) Mutation im TSC1 oder TSC2, was zu einem Funktionsverlust des jeweiligen kodierten Proteins führt. Das TSC1-Gen befindet sich am langen Arm des Chromosoms 9 und codiert für Hamartin, während sich das TSC2-Gen auf dem kurzen Arm von Chromosom 16 befindet und als Genprodukt das Tuberin hat ⁽⁷⁴⁾. Hamartin und Tuberin formen einen heterodimeren Komplex der das Rheb-Protein zur Hydrolyse von GTP anregt und damit seine Aktivität verringert, was damit auch die aktivierende Funktion von Rheb auf mTORC1 reduziert und somit Zellwachstum und Proliferation reduziert. Dabei ist TSC2 (Tuberin) die regulatorische Einheit, während TSC1 (Hamartin) den Komplex stabilisiert ⁽⁷⁴⁾. Damit gehören die Gene zu den sog. Tumorsuppressorgenen. Letztlich wird die LAM in der Literatur auch als eine niedrigmaligne Neoplasie mit infiltrativ-destruierendem Wachstum diskutiert. Die Proliferation der LAM-Zellen und die Infiltration in Gefäße und Wände der kleinen Atemwege führt zu einem zystischen Umbau und konsekutiven Funktionsverlust des

Lungengewebes. Die häufigsten Symptome sind Belastungsdyspnoe und rezidivierende Pneumothoraces. Es werden unter anderem auch Husten, Chylothorax, Thoraxschmerzen und Pneumoperitoneum beschrieben. Es können aber auch andere Symptome dazukommen, wie etwa Aszites bei abdominellem Befall.

Im Röntgen-Thoraxbild kann insbesondere in den Frühstadien eine Diagnose nicht sicher gestellt werden. Im HR-CT präsentiert sich die LAM mit multiplen bilateralen dünnwandigen Zysten ähnlich wie bei Honigwaben. Laborchemisch werden erhöhte Level der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren VEGF-A, VEGF-C und insbesondere VEGF-D beschrieben. Auch eine Erhöhung der Metalloproteinase MMP-9 ist bekannt⁽⁷⁴⁾. Weiterhin sollte bei V.a. auf das Vorliegen einer LAM eine Abdomensonografie zum Ausschluss abdominaler Beteiligung und ein cMRT zur Beurteilung des Gehirns durchgeführt werden. Außerdem werden diese Untersuchungen auch zur Differentialdiagnose herangezogen.

Radiologisch kann sich die LAM nämlich auch ähnlich einem Emphysem zeigen.

Differentialdiagnostisch ist auch an die Langerhanszell-Histiozytose zu denken, bei der es auch zu zystischen pulmonalen Veränderungen und Pneumothorax kommen kann. Letztlich sollte eine Biopsie zum Nachweis von LAM-Zellen herangezogen werden.

In der medikamentösen Therapie der LAM steht der mTOR-Inhibitor Sirolimus zur Verfügung. In der MILES-Studie konnte Sirolimus bei Patienten mit einer FVC<90%, einer Reduktion der FEV1 >90ml/Jahr und chylösen Komplikationen, wie etwa Auftreten eines Chylothorax, eine Stabilisierung der Lungenfunktion erreichen⁽⁷⁶⁾. Alternativ kann bei Unverträglichkeit eine Therapie mit dem strukturverwandten Everolimus versucht werden. Da sich die LAM hormonabhängig z.B. bei Östrogensubstitution oder Schwangerschaft verschlimmern kann, wird auch eine antihormonelle Therapie kontrovers diskutiert. Diese kann eine bilaterale Ovariectomie oder eine medikamentöse Hormonrezeptorblockade mit etwa Tamoxifen oder GnRH-Agonisten sein. Ein Effekt solcher Therapien muss aber erst in klinischen Studien belegt werden und der Einsatz antihormoneller Therapien ist daher außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen^(74,76). Symptomatisch werden Bronchodilatoren eingesetzt. Letztlich ist bei einer fortgeschrittenen LAM die Lungentransplantation eine Therapieoption.

Die Pathophysiologie der LAM bietet auch noch Ansätze anderer Therapeutika, die weiterer Forschung bedürfen, wie einer Hemmung der MMP mit etwa Doxycyclin, GTPase-Inhibition mittels Statinen oder einer Intervention in den Signalweg von JAK-STAT3 mit Interferon-Gamma⁽⁷⁴⁾.

5.2 Pulmonale Alveolarproteinose

Die pulmonale Alveolarproteinose (PAP) ist eine seltene Erkrankung, die durch die Akkumulation von Surfactant und Proteinen in Alveolarmakrophagen und Alveolen gekennzeichnet ist. Sie wurde 1958 von Rosen et al. erstbeschrieben. Die PAP kann in eine hereditäre Form, eine sekundäre Form und eine autoimmune Form unterschieden werden. Dabei macht letztere rund 90% aller PAP aus. Die hereditäre Form die bei Kindern und Neugeborenen auftritt und unter 1% aller Fälle von PAP betrifft, entsteht durch eine Surfactant-Bildungsstörung, die durch Genmutationen in SFTPB, SFTPC, ABCA3 oder TTF1 bedingt ist ^(40,77).

Eine Störung der Surfactant-Clearance wird meistens durch neutralisierende Autoantikörper gegen den Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) verursacht und entspricht der Autoimmun-PAP ⁽⁷⁷⁾. Die sekundäre Form der PAP entsteht wahrscheinlich durch den Funktionsverlust und/oder Verringerung der Anzahl von Alveolarmakrophagen, ausgelöst durch verschiedene Risikofaktoren. Hierzu zählen u.a. hämatologische Erkrankungen, insbesondere das Myelodysplastische Syndrom (MDS), andere Malignome, Infektionen, Immunsuppression und inhalative Noxen. Die klinischen Symptome der PAP sind nicht spezifisch und können Dyspnoe, Fieber, Gewichtsverlust und Fatigue beinhalten. Ein Drittel der Patienten sind aber asymptomatisch ⁽⁷⁸⁾. Die Diagnose der PAP wird radiomorphologisch und mittels Biopsie gestellt. Im HR-CT zeigen sich meistens bilaterale symmetrische Milchglatrübungen in den Mittel- und insbesondere Unterfeldern. Das Muster aus Milchglatrübungen, überlagert von verdickten Interlobärsepten und Retikulationen, wird als „Crazy Paving“ bezeichnet und ist insbesondere typisch für die Autoimmun-PAP ^(77,78). Lungenfunktionell zeigt sich eine Verringerung der Diffusionskapazität (DLCO), die FVC ist normal bis vermindert ⁽⁷⁸⁾. Laborchemisch gibt es keine spezifischen Veränderungen. Jedoch ist es möglich zur Diagnose der Autoimmun-PAP die zugrundeliegenden Autoantikörper gegen GM-CSF im Serum nachzuweisen. Dabei sind Werte von $>19\mu\text{g/ml}$ nahezu 100% spezifisch und sensitiv für die Diagnose einer Autoimmun-PAP ⁽⁷⁸⁾. Zur Diagnosesicherung erfolgt außerdem eine BAL, während eine Lungenbiopsie oder chirurgische Probeentnahme selten erforderlich sind. In der BAL sind PAS (Periodic-Acid Schiff)-positive extrazelluläre Körperchen und große schaumige (aufgrund multipler Vakuolen) Alveolarmakrophagen typisch für eine PAP ^(40,78). Bei einer sekundären PAP kann es bei der BAL auch zum Nachweis einer möglichen Ursache wie etwa Mykobakterien kommen.

Als Therapie wird als Goldstandard eine Whole-lung-lavage mit 40L warmer physiologischer Lösung durchgeführt. Bei der Autoimmun-PAP kann zudem GM-CSF subkutan oder inhalativ substituiert werden. Eine Therapie mit Corticosteroiden kann nicht empfohlen werden (^{77,78}). Der Einsatz von Rituximab kann als Off-Label-Use erwogen werden, wenn eine Therapie mit inhalativen oder subkutanen GM-CSF nicht möglich oder verfügbar ist. Die Effekte von Rituximab wurden bisher nur in kleinen Studien untersucht, es gibt aber keine Daten aus großen prospektiven klinischen Studien (⁷⁸). Letztlich ist in schweren Fällen auch eine Lungentransplantation zu erwägen.

5.3 Eosinophile Pneumonie

Bei den eosinophilen Pneumonien handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, denen eine Akkumulation von eosinophilen Granulozyten im Interstitium oder in den Alveolen oder beides gemein ist. Auch eine Bluteosinophilie ($> 500 \times 10^9$ Zellen/L) kann vorkommen. Bei der Eosinophilen Pneumonie wird gemäß ihrer Ätiologie eine primäre oder auch idiopathische Form und eine sekundäre Form unterschieden. Mögliche Auslöser einer sekundären eosinophilen Pneumonie sind unter anderem Infektionen (e.g. Ascaris, Myiasis, Influenza, HIV, Asp. Niger u.a.), Medikamente (e.g. Phenytoin, Ranitidin, Ampicillin, Iodid, Nitrofurantoin u.a.) und inhalative Noxen (e.g. Zigarettenrauch, Heroin, Kokain, Marihuana, E-Zigaretten u.a.) (^{9,79,80}).

Die primäre Form wird dann weiter eingeteilt in eine akute eosinophile Pneumonie (AEP), eine chronische eosinophile Pneumonie (CEP) und die einfache pulmonale eosinophile Pneumonie die auch als Löffler-Syndrom bezeichnet wird. Die AEP tritt häufiger bei Männern zwischen 20-40 Jahren auf, während die CEP häufiger bei Frauen zwischen 30-40 Jahren auftritt, bei denen bis zu 50% ein Asthma in der Vorgeschichte gefunden wird (⁷⁹). Jedoch ist neben der Unterscheidung zwischen akut und chronisch im klinischen Alltag auch wichtig, ob die Erkrankung auf die Lunge beschränkt oder eine Multisystemerkrankung ist, und ob die Erkrankung das Lungenparenchym oder das Bronchialsystem betrifft (⁸⁰).

Die Symptome der eosinophilen Pneumonie können Fieber, Dyspnoe, starkes Schwitzen und Husten beinhalten. Bei der AEP kommt es dabei zu einem raschen Beginn der Symptome innerhalb weniger Wochen, wobei hier auch Arthralgien und Thoraxschmerzen dazukommen. Die Erkrankung ist ohne Behandlung weiter rasch progredient und führt unbehandelt letztlich zum respiratorischen Versagen. Bei der CEP ist eine im längeren Verlauf zunehmende Dyspnoe und im Verlauf einsetzender Gewichtsverlust typischer (⁷⁹). Die Behandlung der eosinophilen Pneumonie erfolgt durch die Gabe von Glukokortikoiden und je nach

Notwendigkeit durch die Gabe von Sauerstoff oder sogar einer (invasiven) Beatmung. Sofern eine zugrundeliegende Ursache wie etwa Rauchen etc. besteht, sollte diese beseitigt werden⁽⁸⁰⁾. Bei der rechtseitigen Gabe von Glukokortikoiden ist die Prognose der Erkrankung sehr gut. Bei der AEP können die Symptome nach Gabe von Glukokortikoiden innerhalb von wenigen Stunden deutlich regredient sein⁽⁷⁹⁾.

5.4 IgE4-assoziierte Erkrankung

Obwohl die zugrundeliegende Pathophysiologie noch nicht verstanden ist, geht man davon aus, dass die Immunglobulin-4-assoziierten Erkrankungen autoimmuner Genese sind. Die Erstbeschreibung erfolgte im Jahr 2001 zunächst als sklerosierende Pankreatitis in einer Kohorte von japanischen Patienten⁽⁸¹⁾. Heute ist die Erkrankung für viele Organsysteme inklusive der Lunge beschrieben. Aufgrund der späten Erstbeschreibung lässt sich keine sinnvolle Aussage über Inzidenz und Prävalenz treffen. Insgesamt sind die submandibulären Drüsen, Lymphknoten und die Tränendrüsen am häufigsten betroffen und es sind zudem bei mehr als dreiviertel aller Patienten zumindest 3 Organe oder mehr betroffen⁽⁸²⁾. Damit sind auch bei Lungenbeteiligung andere Symptome sehr wahrscheinlich. Bei der IgG4-assoziierten Lungenfibrose (IgG4-ILD) zeigen sich klinisch unspezifische Symptome wie Fieber, Husten und Dyspnoe. Im CT kommen rundliche oder diffuse Milchglastrübungen, Honigwabemuster, Bronchiektasen und Verdickungen der interalveolären Septen oder der bronchovaskulären Bündel vor⁽⁸²⁾. Histopathologisch sind eine erhöhte Anzahl IgG4-positiver Plasmazellen sowie generell ein lymphoplasmazytäres Infiltrat und Fibrose nachweisbar. Bei etwas über 50% der Patienten findet sich serologisch ein erhöhtes IgG4. Bei diesen Patienten ist eine multiple Organbeteiligung wahrscheinlicher, laborchemische Infektparameter sind höher und Therapieversuche weniger erfolgreich^(82,83). Als Therapie werden zumeist Glukokortikoide verabreicht. Jedoch legen klinische Daten nahe, dass ein Großteil der Patienten nicht oder nur unzureichend von einer solchen Therapie profitiert⁽⁸²⁾. Therapieversuche mit Rituximab, Mycophenolat Mofetil (MMF), Azathioprin, Methotrexat oder Cyclophosphamid werden beschrieben. Je nach Organbeteiligung werden zudem invasive Therapiemaßnahmen wie etwa Stents der Ureteren oder der Gallenwege durchgeführt⁽⁸²⁾.

5.5 Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Lungenparenchymerkrankung, die durch die Ausbildung von nicht-verkäsenden Granulomen gekennzeichnet ist. In über 90% der Fälle

betrifft die Sarkoidose das respiratorische System, extrapulmonale Manifestationen sind aber möglich^(84,85). Die Inzidenz der Sarkoidose beträgt abhängig von der ethnischen Herkunft zwischen 1-35 pro 100.000 Personen pro Jahr und es handelt sich typischerweise eher um jüngere Patienten zwischen dem 35 und 50 Lebensjahr⁽²¹⁾. Über 60% der Erkrankungen verlaufen in 2-5 Jahren selbstlimitierend⁽⁸⁴⁾. Als Ursache der Sarkoidose wird bei genetischer Prädisposition eine abnorme Immunreaktion auf Umweltantigene angenommen⁽⁸⁴⁾. Fast die Hälfte aller Sarkoidosepatienten sind asymptomatisch. Bestehen Symptome, sind diese aber meistens unspezifisch und umfassen beispielsweise Husten, Dyspnoe, unklares Fieber, Müdigkeit und Gewichtsverlust. Zur Diagnose ist die Beurteilung des Thoraxröntgenbildes in Verbindung mit der klinischen Präsentation unerlässlich, jedoch wird mitunter auch ein histologischer Nachweis oder ein weiterführendes CT benötigt. Der Nachweis von nicht verkäsenden Granulomen ist aber für die definitive Diagnose einer Sarkoidose alleine nicht ausreichend⁽⁸⁵⁾. Die Sarkoidose wird gemäß ihrem radiologischen Erscheinungsbild im Röntgen-Thorax in 5 Stadien eingeteilt^(85,86):

- Stadium 0: Normalbefund
- Stadium I: hiläre und mediastinale Lymphadenopathie ohne pulmonale Infiltrate
- Stadium II: hiläre und mediastinale Lymphadenopathie mit pulmonalen Infiltraten
- Stadium III: Pulmonale Infiltrate ohne hiläre Lymphadenopathie
- Stadium IV: pulmonale Fibrose

Dabei werden bis zu 65% der Fälle in Stadium I diagnostiziert und nur etwa 5% der Fälle präsentieren sich im Stadium IV⁽⁸⁶⁾. Die Einteilung macht auch deutlich, dass ein unauffälliges Röntgenbild eine Sarkoidose nicht ausschließt (Stadium 0).

Differentialdiagnostisch sollten Lymphome, andere granulomatöse Erkrankungen (z.B. GPA) und infektiöse Ursachen insbesondere die Tuberkulose ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitigem Vorliegen von nicht pulmonal-assoziierten Symptomen sollte auch an die Möglichkeit einer extrapulmonalen Manifestation gedacht und das jeweilige Organsystem untersucht werden. Eine Behandlung der Sarkoidose ist in den Fällen, in denen es zu einer spontanen Regression kommt, nicht erforderlich. Bei fortschreitender Inflammation oder funktionellen Einschränkungen erfolgt eine Behandlung mit Glucocortikoiden. Bei therapierefraktären Patienten sind Immunsuppressiva wie etwa Methothrexat oder seltener auch Azathioprin gebräuchlich. Eine weitere therapeutische Option ist der TNF-Alpha-Antikörper Infliximab^(84,85). Bezüglich der fibrotischen Sarkoidose existiert derzeit kein standardisiertes Behandlungsverfahren und der therapeutische Nutzen von Antifibrotika ist noch unklar⁽⁸⁴⁾.

Eine Sonderform der Sarkoidose ist das selbstlimitierende Löfgren-Syndrom, das sich klassischerweise aus einer Trias von hilärer Lymphadenopathie, akuter Polyarthrit und Erythema nodosum zeigt ⁽⁸⁵⁾. Eine weitere extrapulmonale Manifestation ist das Heerfordt-Syndrom, welches sich als eine Parotisschwellung, Fieber und Uveitis manifestiert. Insgesamt hat die Sarkoidose eine gute Prognose. Extrapulmonale Manifestationen wie etwa die Neurosarkoidose oder eine kardiale Beteiligung sind ungünstig.

6 Diagnostik

Das folgende Kapitel gibt einen kurzen Überblick über die Diagnostik der interstitiellen Lungenerkrankungen. Die einzelnen diagnostischen Maßnahmen werden bereits in den Beschreibungen derILDs in Kapitel 2-5 erwähnt und werden im Folgenden kurz beschrieben.

6.1 Klinische Diagnostik

6.1.1 Anamnese

Die ausführliche Anamnese bildet die Basis jeder Diagnostik und liefert bei ILD-Patienten mitunter wertvolle Hinweise auf die mögliche Ätiologie der Erkrankung. Es sollte neben den aktuellen Beschwerden vor allem der berufliche Werdegang, die Vorerkrankungen und die Medikamenteneinnahme sowie die Raucheranamnese erfragt werden. Zudem muss eruiert werden, ob eine Exposition gegenüber Schimmelpilzen (z.B. in der Wohnung, Blumentöpfe) oder bestimmten Tieren (z.B. Ziervögeln) besteht ⁽¹⁾. Bei der Berufsanamnese sollte nicht nur der aktuelle Beruf, sondern auch frühere berufliche Tätigkeiten aufgenommen werden. Vorerkrankungen wie Rheuma werden von den Patienten und manchmal auch von den Hausärzten nicht in Verbindung mit Lungengerüsterkrankungen gebracht. Bei der Vormedikation sind lungenschädigende Medikamente von Bedeutung wie in Kapitel 3.1. beschrieben. Hierzu zählen z.B. manche Chemotherapeutika (z.B. Bleomycin, Taxane), Amiodaron, Antibiotika, Biologika (z.B. Checkpointinhibitoren) usw. Auch hier sei nochmal auf www.pneumotox.com verwiesen. Hilfreich zur genauen und strukturierten Anamnese ist der Patientenfragebogen zur Erfassung der Ursachen interstitieller und seltener Lungenerkrankungen von Kreuter et al ⁽⁸⁷⁾. Wichtig sind das Auftreten, der zeitliche Verlauf und die Schwere von Symptomen wie Husten, Hämoptysen, rheumatoiden Beschwerden (z.B. Arthralgien). Auch die Familienanamnese kann wichtig sein. Insbesondere bei akut einsetzenden ILD sollte außerdem das Risiko für HIV erfragt werden ⁽⁵⁰⁾. Letztlich muss auch eruiert werden, wie stark die aktuellen Beschwerden den Alltag und die Leistungsfähigkeit

beeinflussen. Dies sollte neben der Anamnese auch mittels eines Belastungstests (Siehe unten) objektiviert werden.

6.1.2 Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung ist die Auskultation der Lunge von außerordentlicher Wichtigkeit. Bei Patienten mit ILD ist oft ein beidseits basales und laterobasales endexpiratorisches und teilweise endinspiratorisches Knisterrascheln auskultierbar, die sogenannte Sklerosiphonie (¹). Je nach Komorbidität ist auch auf andere Auskultationsbefunde zu achten, beispielsweise endexpiratorisches Giemen bei einer exazerbierten COPD. Auch andere Befunde können auf eine ILD hinweisen. Bei chronischen Lungenerkrankungen kann es zur Ausbildung von Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln kommen. Hinweise auf andere Grunderkrankungen wie etwa Rheuma können Gelenkschwellungen und Arthralgien sein. Mechanikerhände, Veränderungen der Haut wie etwa Sklerodaktylie, Trockenheit, Raynaud-Syndrom und der Schleimhäute, wie etwa Zyanose oder Conjunctivitis-Sicca, sind Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer Kollagenose.

6.2 Funktionelle Diagnostik

6.2.1 Die Blutgasanalyse

In der BGA ist bei interstitiellen Lungenerkrankungen häufig eine respiratorische Insuffizienz Typ I festzustellen. Auch in den vorliegenden Daten haben deshalb viele Patienten im Laufe ihrer Behandlung eine Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) erhalten. Um den Bedarf der LTOT zu ermitteln, ist bei mobilen Patienten der 6-Minuten-Gehtest hilfreich. Bei fortschreitender Erkrankung oder im Falle einer (Infekt-)Exazerbation einer ILD kann es durch die vermehrte Atemarbeit zu einer ventilatorischen Insuffizienz mit CO₂-Retention und Hyperkapnie in der BGA kommen.

6.2.2 Bodyplethysmographie und Spirometrie

In den Lungenfunktionstests werden Lungenvolumen und Luftströme gemessen, um zwischen restriktiven und obstruktiven Erkrankungen zu unterscheiden. Bei den ILD kommt es durch die progrediente Fibrosierung zu einer Abnahme der Dehnbarkeit der Lunge und damit einer Abnahme der Compliance. Die Restriktion zeigt sich in der Lungenfunktion insbesondere in einer Abnahme der TLC < 80% des Sollwertes. Bereits in einer einfachen Spirometrie kann die Abnahme der Vitalkapazität (VC) bzw. der forcierten Vitalkapazität (FVC) bei

entsprechender Klinik auf das Vorliegen einer ILD hinweisen. Jedoch kann das insbesondere bei Rauchern erschwert sein. Denn bei Vorliegen eines Emphysems kann die Verminderung der VC durch die Überblähung vollständig maskiert werden ⁽¹⁾. Eine Obstruktion mit Überblähung kann insbesondere auch bei der EAA, der Sarkoidose, der LAM und der Langerhanszell-Histiozytose vorliegen ⁽¹⁾. Bei fortgeschrittener Restriktion kommt es auch zu einem Abfall der Einsekundenkapazität (FEV1). Jedoch ist im Gegensatz zur Obstruktion das Verhältnis von FEV1/FVC normal oder sogar erhöht.

Bei der Diffusionsmessung von Kohlenmonoxid (DLCO) zeigt sich bei den ILDs in der Regel eine Verminderung.

6.2.3 kardiopulmonale Belastungsuntersuchungen

6.2.3.1 Der 6-Minuten-Gehtest

Beim 6-Minuten-Gehtest (6MGT) erfolgt eine Überprüfung der Belastbarkeit, und er wird zudem auch zur Verlaufsbeurteilung unter Therapie sowie zur Prognose herangezogen. Der Vorteil dieser Untersuchung ist die vergleichsweise leichte Durchführbarkeit, außerdem besteht bereits eine umfangreiche klinische Erfahrung mit diesem Test und er ist sehr kostengünstig. Durch die Abnahme der Blutgase vor und nach Belastung wird der individuelle Sauerstoffbedarf ermittelt, um eine Langzeitsauerstofftherapie bedarfsgerecht an Belastungssituationen anzupassen. Der vermehrte Sauerstoffbedarf entsteht bei ILD-Patienten im Verlauf meist durch die fortschreitende Fibrosierung, die einerseits den Gasaustausch beeinträchtigt und andererseits im Verlauf eine pulmonale Hypertonie verursachen kann. Manche Studien konnten zeigen, dass eine initiale Gehstrecke von ca. 200-300 Metern mit einer erhöhten Mortalität einhergeht ⁽⁸⁸⁾. In pharmakologischen Interventionsstudien (INSPIRE und CAPACITY) konnte der prognostische Wert des 6MGT bei der IPF gezeigt werden. Der minimale klinisch wichtige Unterschied (MCID) wird in der CAPACITY-Studie mit 21,7-37m und in der INSPIRE-Studie mit 24-45m angegeben ⁽⁸⁹⁾. Der MCID ist dabei definiert als die kleinste Änderung durch einen Therapieeffekt, die der Patient als wichtig einstufen würde. In der Verlaufsbeurteilung hatten Patienten, die in 24 Wochen eine Reduktion der Gehstrecke über 50m zeigten eine signifikant schlechtere 1-Jahres-Mortalität als Patienten, die weniger als 50m Gehstrecke einbüßten ⁽⁸⁹⁾. Die Ergebnisse des 6MGT zeigten in der CAPACITY-Studie eine starke Korrelation mit der klinisch angegebenen Dyspnoe und der Lebensqualität (QoL), außerdem auch mit der Abnahme der DLCO und der FVC ^(88,89).

6.2.3.2 Spiroergometrie

Im Gegensatz zum 6MGT ist die Spiroergometrie eine in der Durchführung deutlich aufwendigere und in der Auswertung deutlich anspruchsvollere Funktionsuntersuchung. Sie dient oft zur Abklärung unklarer Dyspnoe, wobei insbesondere eine pulmonale Genese von einer kardialen abgegrenzt werden kann. Zudem wird sie zur Beurteilung der funktionellen Belastbarkeit insbesondere auch vor größeren Lungeneingriffen verwendet. ILD Patienten haben im Vergleich zu Personen gleichen Alters und Geschlechts eine verringerte maximale Sauerstoffaufnahme (Peak VO_2) und eine verringerte Leistung ($\text{WR} = \text{work rate}$)⁽⁹⁰⁾. Damit zeigt sich die aerobe Kapazität ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$) meist normwertig. Sie neigen außerdem in Ruhephasen zur Hyperventilation was sich in der BGA in einer Reduktion des pCO_2 zeigen kann. Durch die verringerte Compliance der Lunge erhöht sich die Belastung der Atemmuskulatur, was ein Absinken der ventilatorischen Schwelle (VT) unter 50-60% der VCmax zur Folge hat⁽⁹⁰⁾. Durch die kompensatorische Tachypnoe kommt es zu einer erhöhten Totraumventilation (V_D) und damit letztlich zu einer Hypoxämie und einer deutlich verringerten oder sogar fehlenden Atemreserve (BR) in der Spitzenbelastung^(90,91). Hierdurch ist bei strukturellen Lungenerkrankungen auch das Verhältnis von Totraum- zu Tidalvolumen ($\text{V}_\text{D}/\text{V}_\text{T}$) erhöht. Außerdem ist bei ILD, jedoch auch bei kardialen Ursachen das Atemäquivalent für CO_2 ($\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$) erhöht⁽⁹¹⁾. Eine dynamische Hyperinflation wurde bei einigen ILD wie etwa der LAM, der Langerhanszell-Histiozytose und der Hypersensitivitätspneumonie beschrieben, ist aber auch bei anderen ILDs theoretisch möglich, vor allem durch eine begleitende pulmonale Hypertonie⁽⁹⁰⁾.

6.3 Labordiagnostik

Es gibt keinen speziellen Marker zur Diagnose einer ILD. Das liegt vor allem daran, dass die ILDs eine heterogene Gruppe von Erkrankungen für deren verschiedene Ursachen jedoch durchaus spezielle Laborparameter zur Verfügung stehen. In einem Standardlabor beim Hausarzt kann bei entsprechender Klinik eine erhöhte LDH als unspezifischer Marker ein Hinweis für eine ILD sein. Ein erhöhtes NT-proBNP kann als Zeichen der chronischen Stauung ebenfalls erhöht sein⁽¹⁾. Differentialdiagnostisch sollte natürlich eine infektiologische Ursache ausgeschlossen werden. Hierzu sollten CRP, Procalcitonin (PCT), ein Differentialblutbild und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) bestimmt werden. Ggf. sollten auch atypische Erreger wie CMV, HSV, Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, COVID-19, RSV usw. ausgeschlossen werden. Besteht der V.a. eine ILD, so werden weitere Laboruntersuchungen durchgeführt.

Bei entsprechender Klinik können im Routinelabor folgende Auffälligkeiten auf eine ILD hinweisen: ein erhöhtes Kalzium bei Sarkoidose, ein erhöhtes Kreatinin bei Kollagenose mit Nierenbeteiligung, eine Eosinophilie bei eosinophiler Pneumonie und DILD, erhöhte Transaminasen (ALT,AST) und ein erhöhtes Gamma-GT bei Sarkoidose, Amyloidose und auch bei Kollagenosen, ein auffälliges Urinsediment mit Erythrozyten bei Vaskulitiden und eine erhöhte Kreatinkinase (CK) bei Poly- und Dermatomyosits (⁹²).

Wichtig ist aber zu erwähnen, dass die weitere Labordiagnostik vor dem Hintergrund einer ausführlichen Anamnese durchgeführt werden sollte, da sich hier bereits ein Verdacht aufdrängen kann und damit eine gezieltere Laborabnahme möglich ist.

Eine Autoimmundiagnostik kann zur Diagnose von Myositiden, Kollagenosen, der RA-ILD, des Lupus Erythematoses, des Sjögren-Syndroms und der Sklerodermie hilfreich sein. Die hierfür erforderlichen Laborwerte werden zur besseren Übersicht im Folgenden in einer Tabelle dargestellt die nach dem Review von McLean-Tooke et al (2019) erstellt aber noch weiter ergänzt und aktualisiert wurde (⁹³).

Autoantikörper	Erkrankung
Antinukleäre Antikörper (ANA)	SLE, Sjögren-Syndrom SSC, PM, DM, CTD
Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA)	
SS-A (Ro52 + Ro60)	Sjögren-Syndrom, SLE
SS-B (Anti-La)	Sjögren-Syndrom, SLE
Ro52	Sjögren-Syndrom, SLE, PM, DM, SSC, CTD
Anti-Rib-P	SLE
Histon-Antikörper	DILD, SLE, RA
Scl-70	SSC
Anti-Sm	SLE
Anti-RNP	CTD, SLE, SSC
dsDNA	SLE
Rheumafaktor	RA, Sjögren-Syndrom
Anti-CCP-Antikörper	RA
Myositis-spezifische Antikörper (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, SRP, Mi2, NXP2, TIF1c)	PM, DM, Anti-Synthetase-Syndrom

Myositis-assoziierte Antikörper (Anti-Ku, PMScl75, PMScl100)	PM, DM, SSC, SSC-PM-Overlap, SLE
Anti-Neutrophile-zytoplasmatische Antikörper (ANCA)	ANCA-assoziierte Vaskulitis

Tabelle 2: Auflistung von laborchemisch bestimmbaren Autoantikörpern und damit assoziierte Erkrankungen. Angelehnt an das Review von McLean-Tooke et al (2019) (93). Abkürzungen: SLE: systemischer Lupus erythematoses; SSC: Systemische Sklerose (= Sklerodermie); PM: Polymyositis; DM: Dermatomyositis; CTD: Connective tissue disease (=Kollagenose); DILD: Drug induced lung disease; RA: Rheumatoide Arthritis

Bei der Sarkoidose kann die Aktivität des Angiotensin-converting-enzyme (ACE) erhöht und der lösliche IL-2 Rezeptor vermehrt nachweisbar sein. Jedoch kann ein negatives Ergebnis eine Erkrankung nicht ausschließen, sodass diese Werte weniger zur Diagnose sondern eher als Verlaufparameter verwendet werden können (¹). Bei der EAA können spezifische IgG-Antikörper bestimmt werden. Stellt sich CT-morphologisch der V.a. eine EAA bietet sich beispielsweise ein Panel mit den wichtigsten IgG-Antigenen an. Jedoch ist zu beachten, dass auch exponierte Personen positive IgG-Antikörper aufweisen können, obgleich keine aktive Erkrankung besteht. Umgekehrt haben nicht alle Patienten mit EAA nachweisbare IgG (¹).

6.4 Radiologische Diagnostik

6.4.1 Das Röntgen-Thorax

Das Röntgen-Übersichtsbild des Thorax ist oft eine der ersten bildgebenden Verfahren, das bei pulmonalen Beschwerden durchgeführt wird. Es kann wichtige erste Hinweise geben, jedoch sollte auch bei unauffälligem Röntgenbild bei entsprechender Klinik eine weiterführende bildgebende Diagnostik mit einem CT durchgeführt werden. Außerdem können differentialdiagnostisch bereits andere mögliche Ursachen von respiratorischen Syndromen ausgeschlossen werden wie etwa Ergüsse, kardiale Dekompensation, Pneumothorax oder Tumoren. Auf der anderen Seite lassen sich auch im Thoraxröntgenbild schon ILD-typische Erscheinungen nachweisen. So können Noduli auf granulomatöse Erkrankungen hinweisen oder eine hiläre und mediastinale Lymphadenopathie auf eine mögliche Sarkoidose. Auch ein retikuläres Muster kann im Röntgenbild diagnostiziert werden und z.B. auf eine IPF hinweisen (¹). Andere Befunde wie Zysten, Milchglas oder kleinknotige Veränderungen sind deutlich subtiler. Auch die Verteilung von Veränderungen kann Hinweise bieten. So sind interstitielle Veränderungen der Oberfelder eher bei Sarkoidose oder Pneumokoniosen zu finden, während die Unterfelder eher bei IPF oder NSIP betroffen sind. Eine periphere Verteilung findet sich eher bei der COP, der IPF oder der NSIP, eine zentrale Verteilung eher bei der Alveolarproteinose (^{1,94}). Bei pleuralen Veränderungen sollte

insbesondere bei entsprechender Anamnese an eine Asbestose gedacht werden. Bei Konsolidierungen handelt es sich im kurzfristigen Auftreten häufig um pneumonische Infiltrate. Aber auch eine AIP oder eine DILD treten akut auf. Bei chronischen Konsolidierungen kann es sich um eine COP aber auch um hämatologische Neoplasien oder einem Lungenkarzinom handeln ⁽⁹⁴⁾.

6.4.2 Die (High-Resolution)-Computertomographie

Die wichtigste nichtinvasive diagnostische Maßnahme zur Diagnose einer ILD und zur differentialdiagnostischen Einordnung einer ILD ist die Computertomographie des Thorax (CT). Für eine gute Beurteilbarkeit ist ein hochauflösendes CT mit einer Schichtdicke von maximal 2mm wichtig. Ein Kontrastmittel sollte dabei aber nicht gegeben werden, da dieses durch inhomogene Perfusion ein interstitielles Muster imitieren kann ⁽¹⁾. Anders als beim Röntgenbild lässt sich im CT eine genaue Lokalisation beurteilen, was wichtig für die Planung einer invasiven Diagnostik ist. Nachteilig ist die im Vergleich zu anderen Verfahren hohe Strahlenbelastung. Das Aussehen und die Verteilung der interstitiellen Muster im CT können bereits vor einer invasiven Diagnostik die Unterscheidung zwischen NSIP, UIP und EAA zulassen. Ein unauffälliges CT schließt eine manifeste ILD nahezu aus ⁽⁹²⁾. Jedoch sind durchaus auch Fälle von frühen Erkrankungsstadien im CT nicht sichtbar. Umgekehrt werden durch den vermehrten Einsatz des HR-CTs auch interstitielle Veränderungen entdeckt, deren prognostische und therapeutische Konsequenz unklar ist ⁽⁵⁰⁾. Aktuell wird zur Diagnostik der ILD im HR-CT zwischen „UIP-Muster“, „wahrscheinliches UIP Muster“ und „unbestimmtes UIP-Muster“ unterschieden. Befunde die hiermit nicht vereinbar sind werden als alternative Diagnosen zusammengefasst und enthalten etwa Zysten, überwiegende Milchglatrübung, ausgeprägtes Mosaikmuster, Konsolidierungen, multiple Noduli aber auch untypische Verteilung wie Betonung der Oberlappen oder zentral, bronchovaskuläre oder perilymphatische Ausbreitung, außerdem noch Pleuraergüsse oder pleurale Plaques und ausgeprägte Lymphadenopathie ⁽⁹⁵⁾ (Siehe Abb. 1).

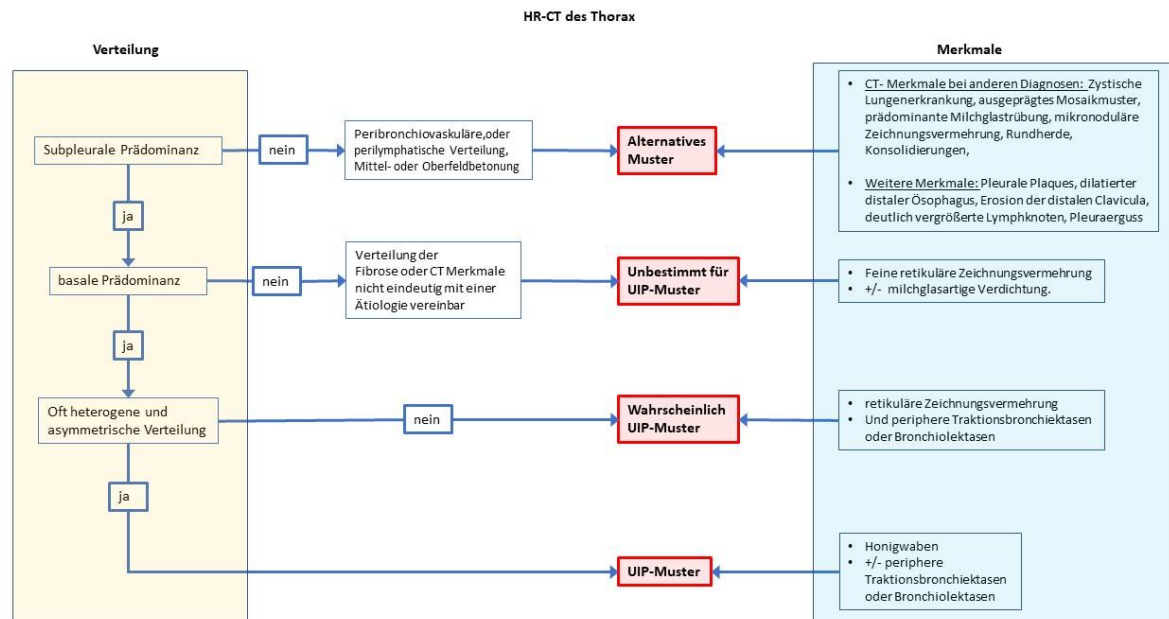


Abbildung 1: Verteilung und radiologische Merkmale zur diagnostischen Einordnung einer ILD. (Schema erstellt nach den aktuellen S2K Leitlinien zur Diagnostik der Idiopathischen Lungenfibrose Tabelle 2, Seite 18/19) ⁽⁵⁷⁾.

Das HR-CT wurde inzwischen durch das Multidetektor-CT (MDCT) abgelöst, welches in einem einzigen Atemzug den kompletten Thorax scannt und sogar noch detailliertere Abbildungen erreicht als das klassische HR-CT ⁽⁹²⁾.

6.4.3 Sonographie

Ultraschall ist eine strahlungsfreie Untersuchung, die auch flächendeckend verfügbar ist. Jedoch ist die Sonografie auch stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Auch sonographisch ist es aber möglich, Hinweise auf eine ILD zu finden. Ein Ultraschall-Score für die ILD bei CTD-ILD beurteilt das Auftreten von B-Linien, die Kontinuität und Dicke von pleuralen Linien sowie das Auftreten von Komplikationen wie Ergüssen, Zysten und Am-Linien ⁽⁹⁶⁾. Am-Linien entstehen als Artefakt bei Vorliegen einer Bulla oder einer Kavität und wurden 2016 von Buda et al. erstmals beschrieben ^(96,97). In einer Untersuchung von Zhang et al. erreichte der modifizierte Ultraschall-Score eine Sensitivität von 97,8%, was der Sensitivität des HR-CTs in dieser Studie entspricht. Jedoch hatte das HR-CT im Gegensatz zum Ultraschall eine höhere Spezifität (93,3% gegenüber Ultraschall 86,7%) ⁽⁹⁶⁾. Bei der Diagnose der ILD spielt die Sonografie aber in den bisherigen Leitlinien nahezu keine Rolle. Man kann bei fortgeschrittenen interstitiellen Erkrankungen sonographisch eine Rechtsherzbelastung detektieren. Auch ein Pneumothorax wie er z.B. bei der LAM oder der PPF auftritt, kann sonographisch diagnostiziert werden.

6.4.4 Magnetresonanztomographie des Thorax

Im Gegensatz zur CT ist das MRT aufwändiger, hat eine längere Untersuchungsdauer, ist teurer und weniger flächendeckend verfügbar. Auch das MRT ist keine Standard-Untersuchung bei der Diagnostik von ILDs. Aufgrund der Thoraxbewegungen muss das MRT mit schnellen Frequenzen oder mit EKG- bzw. Atemtriggerung erfolgen, um aussagekräftige Bilder zu generieren. Auch dann ist es aber bisher nur zur Diagnostik von pulmonaler Hypertonie, Lungenkarzinom und zystischer Fibrose indiziert⁽⁹⁸⁾. In experimentellen Ansätzen mit inhalativem hyperpolarisiertem ¹²⁹Xenon konnte eine Einschätzung über die intraalveoläre und alveolär-kapilläre Gasdiffusion sowie der Ventilation getroffen werden. Jedoch scheint hierdurch bisher keine Differentialdiagnose zwischen den einzelnen ILD möglich, wohl aber eine Bewertung zu einem pulmonal-vaskulären Erkrankungsprogress⁽⁹⁹⁾.

6.5 Invasive Diagnostik

6.5.1 Bronchoskopie

Die Bronchoskopie ist die häufigste Form der invasiven Diagnostik bei der ILD. Wird sie durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt, sind Komplikationen selten⁽⁹²⁾. Die kombinierte starre Bronchoskopie wird dabei in Vollnarkose durchgeführt und bietet dem Untersucher über das starre Rohr einen exzellenten Zugangsweg wodurch auch Biopsien mit der Kryo-Sonde und der endobronchiale Ultraschall (EBUS) möglich werden.

6.5.1.1 Transbronchiale Biopsie und Kryo-Biopsie

Die histologische Gewebegewinnung erfolgt mittels Biopsie. Endobronchiale Biopsien sind in den allermeisten Fällen nicht zielführend, können aber bei endobronchialen Auffälligkeiten wie etwa Noduli möglicherweise zu wertvollen Erkenntnissen beitragen. Multiple transbronchiale Zangenbiopsien können bei bestimmten Formen von ILD wie etwa der Sarkoidose diagnostisch ausreichendes Material fördern, wenn sie nicht in Gebieten von bereits fortgeschrittener Fibrose durchgeführt werden⁽⁹²⁾.

Aktuell werden Gewebeproben zur ILD-Diagnostik oft durch eine Kryo-Biopsie genommen. Dabei wird die Sonde im Zielgebiet an das Gewebe angefroren und dann ruckartig entfernt. Das Gewebe bleibt an der Sonde hängen, welches dann histopathologisch aufgearbeitet wird. Nachteilig ist hier, dass die Sonde nicht durch den Arbeitsanal zurückgezogen werden kann und daher das komplette Bronchoskop mit Sonde herausgezogen wird. In dieser Zeit können etwaig auftretende Blutungen nicht erkannt und behandelt werden⁽¹⁰⁰⁾. Die Kryo-Sonde besteht aus einem dünnen Rohr, durch das flüssiges CO₂ oder seltener auch NO geleitet wird,

welches sich in der Spitze der Sonde dann ausdehnt und beim Übergang in den gasförmigen Zustand durch den Joule-Thompson-Effekt die Sondenspitze in Abhängigkeit von Durchmesser, verwendetem Gas und Gasflaschendruck sehr stark abkühlt. In der aktuellen S2K-Leitlinie wird die Lungenbiopsie mittels Kryo-Sonde als z.T. vorteilhaft gegenüber der chirurgischen Biopsie gesehen. Jedoch ist der Erfolg und die Komplikationsrate abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Bei der Kryobiopsie kann in 96% der Untersuchungen ausreichendes Material für eine ILD-Diagnostik gewonnen werden. Im Vergleich zu einer konventionellen Zangenbiopsie ist aber die Rate an signifikanten Blutungen höher. Im Vergleich zur chirurgischen Biopsie ist der Aufwand der endoskopischen Kryobiopsie geringer, es können auch fortgeschrittenere Fibrosen biopsiert werden und letztendlich ist auch die diagnostische Aussagekraft und die Nebenwirkungsrate vergleichbar⁽⁵⁷⁾.

Wie bereits oben beschrieben, erfolgt die Bronchoskopie mit Kryobiopsie meist über ein starres Bronchoskop unter Vollnarkose und Beatmung. Sollte die Kryobiopsie mittels Bronchoskop über einen flexiblen Tubus erfolgen, so empfiehlt sich der Einsatz eines Bronchusblockers oder Fogarty-Ballons um zu verhindern, dass Blut aus der Biopsiestelle in die zentralen Atemwege vordringen kann, sobald das Bronchoskop mit der Kryosonde nach Biopsie herausgezogen wird⁽¹⁰⁰⁾. Es stehen 1,9mm und 2,4mm Sonden zur Verfügung. Die Gefrierzeit wird für 1,9mm Sonden mit 7 Sekunden und für 2,4mm Sonden mit 5 Sekunden angegeben⁽¹⁰⁰⁾. Die Biopsie sollte im distalen Bereich des Lungenparenchyms erfolgen, jedoch mindestens 1cm entfernt von der Pleura, da sonst die Gefahr eines Pneumothorax signifikant ansteigt⁽⁵⁷⁾. Laut Leitlinie werden mindestens 2 Biopsien aus mindestens 2 Segmenten zu, wenn möglich, 5mm Durchmesser empfohlen. Jedoch werden in vielen Zentren 3-5 Proben genommen auch, wenn es nicht genug Daten über den Nutzen und die Komplikationsrate dieser Praxis gibt^(57,100). Als Komplikationen treten zu 5,2% Blutungen (davon 0,7% schwere Blutungen) zu 1,2% Exazerbationen, zu 13,4% Fistelungen und zu 0,7% respiratorische Infekte auf. Die Gesamtmortalität im zeitlichen Zusammenhang mit einer Kryobiopsie betrug 2,7%, die Prozedur-assoziierte Mortalität immerhin noch 0,2%⁽⁵⁷⁾. Ein weiterer Vorteil der Bronchoskopie ist die Möglichkeit einer transbronchialen Nadelaspiration mithilfe des endobronchialen Ultraschalls (EBUS-TBNA). Diese Technik, bei der ultraschallgesteuert eine Struktur außerhalb der Bronchien transbronchial erreicht werden kann, ist vor allem beim Lymphknotenstaging bei V.a. Lungenkarzinom wichtig. Bei der ILD kommt die EBUS-TBNA aber beispielsweise zur Abklärung von hilärer Lymphadenopathie z.B. bei der Sarkoidose zum Einsatz.

6.5.1.2 Die bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Bei der BAL erfolgt eine Instillation von mindestens 100ml Kochsalzlösung in Wedge-Position eines zuvor ausgewählten Bronchialsegments. Hiernach erfolgt eine kontrollierte Absaugung mittels Spritze, um einen Kollaps des Bronchialsystems zu verhindern. Die abgesaugte Flüssigkeit sollte dann auf 3-5 Proberöhrchen verteilt werden ⁽¹⁰¹⁾. Als Ergebnis erhält man eine zelluläre Zusammensetzung der intraalveolären Zellpopulation. Bestimmt werden Alveolarmakrophagen, Eosinophile, Neutrophile und Lymphozyten mit dem CD4/CD8 Quotienten. Die BAL ist einfach durchführbar und im Gegensatz zur transbronchialen (Kryo-) Biopsie mit einer deutlich geringeren Gefahr für den Patienten verbunden. Zytologisch zeigen sich in der BAL bei einem normalen Nichtraucher Makrophagen > 80%, Lymphozyten < 15%, Neutrophile < 3%, Eosinophile < 0,5% und Mastzellen < 0,5% ⁽¹⁰¹⁾.

Insgesamt ist der Nutzen der BAL in der Diagnostik der ILDs umstritten. In der aktuellen Leitlinie wird die Durchführung einer BAL zur ILD-Diagnostik nur empfohlen, wenn der klinische V.a. eine IPF besteht und das HR-CT kein eindeutiges UIP-Muster zeigt, oder wenn ein UIP-Muster zwar vorliegt, aber eine andere Erkrankungs-genese wahrscheinlich ist ⁽⁵⁷⁾. Ein lymphozytäres Bild zeigt sich bei viralen Infektionen, Pneumokoniosen, der LIP, EAA, DILD, CT-ILD, zellulärer NSIP, Tuberkulose und Sarkoidose. Ein neutrophiles Bild zeigt sich bei IPF, DIP, fibrotischer NSIP, AIP, bakteriellen Infektionen, Asbestose und auch CT-ILD. Ein eosinophiles Bild kommt insbesondere bei eosinophiler Pneumonie aber auch bei ABPA, DIP, Churg-Strauss-Syndrom, hypereosinophilem Syndrom und DILD vor ⁽¹⁰¹⁾. Die BAL ist zudem nützlich, wenn es um die Frage nach einer opportunistischen Infektion geht, wenn beispielsweise eine ILD mit (hohen Dosen) Corticosteroide behandelt werden muss. Hierfür kann die BAL-Flüssigkeit zytomorphologisch untersucht und mikrobiologisch in Kultur gebracht werden ⁽¹⁰²⁾.

6.5.2 Chirurgische Diagnostik

Eine chirurgische Probeentnahme kann entweder als offener Eingriff oder als videothorakoskopische Biopsie (VATS) erfolgen. Hierbei erfolgt die Biopsie minimalinvasiv nach Einlage eines Trokars. Der Vorteil von chirurgischen Biopsien ist die großzügige Materialgewinnung, da auch mehrfache Biopsien gut möglich sind. Jedoch ist bei älteren Patienten und bei multimorbiden Patienten Vorsicht geboten. Patienten mit schwerer restriktiver Ventilationsstörung oder höhergradiger pulmonaler Hypertonie sind für eine chirurgische Biopsie ungeeignet. Bezüglich der möglichen Komplikationen ist die offene

Biopsie der VATS unterlegen. Die postoperative Mortalität wird bei der offenen Biopsie mit 4,3% und bei der VATS mit 2,1% angegeben ⁽⁹²⁾. Weitere mögliche Komplikationen sind Exazerbationen (6,1%), Blutungen (0,8%), schwere Blutungen (0,2%), prolongierte Fistel (5,9%), Infektionen der Atemwege (6,5%), neuropathische Schmerzen (4,5%) und Wundheilungsstörungen (3,3%) ⁽⁵⁷⁾.

6.6 Histopathologische Aufarbeitung

Um ein gutes histopathologisches Ergebnis zu erhalten, sollten die entnommenen Gewebeproben in ausreichender Menge und Größe vorliegen und in einem für die Erkrankung repräsentativem Areal entnommen worden sein. Die Aufarbeitung beinhaltet bei der ILD-Diagnostik im Wesentlichen konventionelle Färbemethoden wie die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung). Außerdem werden die Van-Gieson-Färbung (Trichom oder Elastika) oder die Masson-Goldner-Färbung zur Beurteilung des Bindegewebes bei V.a. CTD-ILD verwendet. Bei V.a. Mykosen oder Dyskrinie kann eine PAS-Färbung (periodic-acid-Schiff-reaction) bzw. eine Grocott-Färbung durchgeführt werden ^(102,103). Außerdem kann eine Eisen-Färbung bei Eisenüberladung oder eine Kongo-Rot-Färbung bei Amyloidose hilfreich sein. Bei infektiologischen Fragestellungen werden zum Nachweis von Mikroorganismen wie etwa bei der Tuberkulose auch die Ziehl-Neelsen-Färbung verwendet ⁽¹⁰²⁾. Bei V.a. IgE-4 assoziierter Erkrankung kann auch eine IgE-4 Färbung erfolgen ⁽¹⁰³⁾. Immunhistochemische Untersuchungen sind für spezielle Fragestellungen von Bedeutung, spielen aber bei der histopathologischen ILD-Diagnostik nur eine untergeordnete Rolle. Generell kann die Immunhistochemie bei lymphozytären Infiltraten angewendet werden. Sollte differentialdiagnostisch ein Lymphom im Raum stehen, so kann eine Charakterisierung des Entzündungsinfiltrates in der Probe von T- und B-Zellreihe hilfreich sein ⁽¹⁰³⁾. Bei der pulmonalen Langerhanszell-Histiozytose (LCH) kann immunhistochemisch CD1a, CD207 (Langerin) und S100 und bei der Lymphangioleiomyomatose (LAM) kann auf ASMA, HMB45 oder D2-40 gefärbt werden ⁽¹⁰²⁾.

Prinzipiell sollte durch den Pathologen das mikroskopische Muster analog zu den ATS/ERS-Kriterien im histopathologischen Befundbericht beschrieben werden. Es wird histologisch aufgeteilt in das UIP-Muster (usual interstitial pneumonia), das NSIP-Muster (nichtspezifische interstitielle Pneumonie), die organisierende Pneumonie (COP), den diffusen Alveolarwandschaden (DAD), die respiratorische Bronchiolitis (RB), die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), die lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP) und die unklassifizierbaren interstitiellen Pneumonien ⁽⁴⁹⁾.

Die histopathologischen Charakteristika der einzelnen Erkrankungen werden in den jeweiligen Kapiteln beschrieben.

6.7 Entscheidungsfindung

6.7.1 Das interdisziplinäre ILD-Board

Nach erfolgter Diagnostik werden die einzelnen Befunde zusammengetragen und die Diagnose festgelegt. Die Diagnosestellung und das weitere therapeutische Procedere wird nach einer interdisziplinären Diskussion, dem ILD-Board, festgelegt. Das ILD-Board wird dabei entweder in einer Zusammenkunft oder seit der Corona-Pandemie auch verstärkt als Online-Sitzung abgehalten. Am ILD-Board beteiligt sind der behandelnde Arzt, der den zu diskutierenden Fall auch vorstellt, ein erfahrener Radiologe, ein Pneumologe und ein Pathologe. Je nach Möglichkeit kann auch die Thoraxchirurgie und die Rheumatologie vertreten sein. Zur Vorstellung eines Patienten im ILD-Board sollte Anamnese (ggf. mit ILD-Fragebogen), Körperliche Untersuchung, Lungenfunktion und ein natives CT (HR-CT oder MDCT) vorliegen. Oftmals liegen auch schon erste Ergebnisse von spezieller Labordiagnostik vor. Es wird dann in diesem ersten ILD-Board festgelegt, ob eine weitere invasive Diagnostik notwendig ist, oder ob die Diagnose bereits anhand der vorliegenden Befunde insbesondere anhand des radiologischen Musters gestellt werden kann. Eine invasive Diagnostik erfolgt bei ILD unbekannter Genese. Bei V.a. Sarkoidose werden außerdem transbronchiale Nadelaspirationen mittels EBUS durchgeführt. Bei V.a. COP und bei V.a. zystische Lungenerkrankungen (z.B. LAM) kann eine BAL oder eine transbronchiale Biopsie erwogen werden. Stellt sich der V.a. eine Alveolarproteinose oder eine Pneumokoniose, sollte eine BAL durchgeführt werden. Gelegentlich wird eine weiterführende spezielle Labordiagnostik von dem ILD-Board vor der Durchführung einer invasiven Diagnostik gefordert, wenn diese nicht bereits schon vorliegt (zu Labordiagnostik Siehe Kapitel 6.3). Sollte im ersten ILD-Board anhand des Musters und der Befunde nicht bereits eine Diagnose gestellt worden sein, so wird nach den nun ergänzten Befunden, insbesondere nach den histopathologischen Ergebnissen der invasiven Diagnostik in einem zweiten ILD-Board die Diagnose festgelegt. Ein besonderer Fall besteht dann, wenn eine zuvor empfohlene invasive Diagnostik nicht durchführbar ist. Dann muss interdisziplinär diskutiert werden, welche Erkrankung anhand der bereits vorliegenden Befund am wahrscheinlichsten ist. Nach dieser Hypothese wird dann auch behandelt (¹⁰³). Neben der Einleitung einer medikamentösen Therapie sollte man supportive Maßnahmen nicht vergessen. Allen voran muss eine mögliche Langzeitsauerstofftherapie evaluiert werden. Wichtig sind aber auch

Rehabilitationsmaßnahmen, mögliche (Atem-)Physiotherapie, die Behandlung von Symptomen wie Dyspnoe oder Angst und die Behandlung von Komorbiditäten wie etwa Anämie, gastroösophagealer Reflux usw. (⁹²).

In jedem Fall aber muss nach Diagnosestellung eine Verlaufskontrolle erfolgen und auch weiterhin reevaluiert werden ob die gestellte Diagnose zum Krankheitsverlauf passt oder nicht, oder ob im Verlauf neu hinzugekommene Erkenntnisse die Diagnose in Frage stellen (¹⁰³).

6.7.2 Verlaufskontrollen

Nach Festlegung einer Diagnose und Beginn einer Therapie muss im Verlauf auch beobachtet werden, wie erfolgreich eine begonnene Therapie wirkt und ob die ursprüngliche Diagnose vor dem Hintergrund des Krankheitsverlaufs weiterhin Bestand hat. Die Verlaufskontrolle soll nach Therapiebeginn alle 3-6 Monate mittels klinischer Untersuchung und Lungenfunktion durchgeführt werden. Ein Verlaufs-CT kann je nach klinischem Zustandsbild erfolgen (¹⁰³). Der Verlauf von manchen ILD, wie etwa der IPF, sind schwer vorhersagbar. Rasche Progression oder ein sehr langsames Fortschreiten sind möglich. Lungenfunktionell wird vor allem der Verlauf der forcierten Vitalkapazität (FVC) und der Diffusionskapazität (DLCO) beobachtet. Im Verlauf sollte auch an eine erneute Belastungsuntersuchung (6-Minuten-Gehtest) gedacht werden, zudem muss auch der Sauerstoffbedarf in Ruhe evaluiert werden (^{92,103}). Sollte sich klinisch eine Verschlechterung zeigen, die nicht einer Komorbidität geschuldet ist, aber auch nicht eindeutig einer Progression zuzuordnen ist, so sollte auch eine kurzfristige Verlaufskontrolle z.B. nach 4 Wochen erfolgen. Besteht der V.a. auf eine Progression im Verlauf oder besteht eine akute Exazerbation, so sollte ein erneutes HR-CT durchgeführt werden (¹⁰³).

7 Therapie

7.1 Supportive und nicht-medikamentöse Therapien

Die wichtigste nicht-medikamentöse Therapiemaßnahme ist die Entfernung von auslösenden Ursachen, sofern diese bekannt sind. Insbesondere bei der EAA ist dies von außerordentlicher Bedeutung. Bei einer DILD sollte ebenfalls das auslösende Medikament umgehend abgesetzt werden. Auch bei Pneumokoniosen sollte eine weitere Exposition gegenüber den auslösenden Stäuben vermieden werden. Bei allen Formen der ILD, aber insbesondere bei Tabak-assoziierten Formen wie etwa der SRIF, sollte eine umgehende Nikotinkarenz erfolgen. Bei der Sarkoidose besteht nicht immer eine Therapieindikation. Insbesondere bei der akuten

Form, dem sogenannten Löfgren-Syndrom ist eine medikamentöse Therapie nur bei signifikanter klinischer oder lungenfunktioneller Einschränkung indiziert. Zur Verbesserung der Lebensqualität, der Prognose und der Leistungsfähigkeit wird ein regelmäßiges körperliches Training auch z.B. durch eine pneumologische Rehabilitation empfohlen (^{1,104}). Komorbiditäten sollten behandelt werden um die Symptomlast zu verringern. Hierzu zählen insbesondere kardiale Erkrankungen, gastroösophagealer Reflux, schlafbezogene Atemstörungen, Anämie, Osteopenie bzw. Osteoporose und selbstverständlich pneumologische Komorbiditäten wie etwa die COPD. Ggf. sollte auch an eine psychologische Vorstellung gedacht werden (⁹²). Darüber hinaus sollte der Patient Informationsmaterial über die Art und Prognose seiner Erkrankung und mögliche Selbsthilfegruppen erhalten. Da eine ILD ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf von bestimmten Infektionskrankheiten darstellt, ist auf einen ausreichenden Impfschutz zu achten. Dies betrifft insbesondere Pneumokokken, Influenza und COVID-19 (¹⁰⁴). Bei weit fortgeschrittenen Erkrankungen und multiplen medikamentösen Vortherapien und infauster Prognose ist auch eine rein supportive Therapie (best-supportive-care) sinnvoll. Hierzu zählen vor allem symptomorientierte Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität und ggf. die Miteinbeziehung eines ambulanten Palliativteams (SAPV-Team) und bei Bedarf auch der Aufenthalt auf einer Palliativstation oder die Aufnahme in ein Hospiz. Bei geeigneten Patienten sollte frühzeitig über die Möglichkeit einer Lungentransplantation gesprochen werden. Die hierfür notwendigen Untersuchungen sind aufwendig, die Lungentransplantation ist aber letztlich die einzige kurative Therapieoption einer ILD (¹⁰⁴).

7.2 medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie werden zum einen antiinflammatorische bzw. immunsuppressive und zum anderen antifibrotisch wirksame Medikamente verabreicht. Zusätzlich stehen bei infektiöser Genese natürlich auch die entsprechenden antimykotischen, antibiotischen oder antiviralen Medikamente zur Verfügung.

Die Basis der antiinflammatorischen Therapie bei ILD mit hoher Entzündungsaktivität besteht aus der Gabe von Prednisolon. Die Therapie sollte hier mit moderaten Dosen von z.B. 0,5mg/kg KG für 4-6 Wochen durchgeführt und dann langsam ausgeschlichen werden (¹). Insbesondere bei Erkrankungen wie der NSIP, COP, eosinophiler Pneumonie oder der Sarkoidose ist ein signifikanter Therapieeffekt von Glucocorticoiden in Studien belegt (⁹²). Sollte sich im Therapieverlauf aber keine Besserung oder gar ein Progress ergeben, so kann Prednisolon mit einem immunsuppressiven Medikament wie etwa Mycophenolat Mofetil,

Cyclophosphamid, Rituximab oder Azathioprin kombiniert werden⁽¹⁾. Als weiteres Immunsuppressivum wurde auf Grundlage der focuSSced-Studie der Interleukin-6-Antikörper Tocilizumab von der FDA zugelassen. Das Medikament findet bereits Anwendung bei der Behandlung von COVID-19^(47,104). Für die RA-ILD ist außerdem das Fusionsprotein Abatacept zugelassen⁽¹⁰⁴⁾. Allen immunsuppressiven Medikamenten ist als Nebenwirkung das Auftreten von opportunistischen Infektionen gemein. Daher sollte insbesondere bei Kombinationstherapien eine PJP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol/Trimethoprim erfolgen. Als Antifibrotika werden Nintedanib und Pirfenidon verwendet. Bei der IPF ist die antifibrotische Therapie entscheidend, da in der PANTHER-Studie für den Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten bei der IPF eine Übersterblichkeit gezeigt werden konnte^(92,93,104). Nintedanib ist ein intrazellulärer Tyrosinkinase-Inhibitor der gegen den “platelet-derived growth factor receptor” (PDGF-R), den “fibroblast growth factor receptor” (FGF-R) und den “vascular endothelial growth factor receptor” (VEGF-R) gerichtet ist und hierdurch eine Verlangsamung der Progression der Fibrose erreicht^(55,93). Neben der Zulassung bei der IPF konnte in der INBUILD-Studie auch eine Verringerung des jährlichen Abfalls der FVC bei Patienten mit anderen chronisch progredienten interstitiellen Fibrosen gezeigt werden⁽⁵⁵⁾. Als Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Diarrhoe aber auch Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Appetitverlust und Gewichtsabnahme beschrieben. Auch eine Erhöhung der Transaminasen kommt häufig vor⁽⁵⁵⁾.

Die Substanz Pirfenidon wurde in den Phase III-Studien CAPACITY 1 und CAPACITY 2 auf die therapeutische Wirksamkeit für die Behandlung der IPF hin geprüft. Es zeigte sich hier ein positiver Trend für Lungenfunktion und progressionsfreies Überleben, obgleich diese Ergebnisse nicht signifikant waren⁽¹⁰⁵⁾. Eine gepoolte Datenanalyse beider Studien zeigte ebenfalls diese Trends. Letztlich konnte eine unabhängige Metanalyse einen signifikanten Effekt von Pirfenidon auf das progressionsfreie Überleben zeigen⁽¹⁰⁶⁾. Auf Basis dieser Daten ist Pirfenidon in Europa zur Behandlung der IPF zugelassen. Pirfenidon hat im Gegensatz zu Nintedanib nicht nur antifibrotische sondern auch antiinflammatorische und antioxidative Eigenschaften. Durch den regulierenden Effekt auf TGF-Beta und PDGF kommt es zu einer Reduktion der Fibroblastenproliferation und zu einer geringeren Stimulation von Synthese von Kollagen und extrazellulärer Matrix^(92,106).

Letztlich ist auch die Therapie mit Sauerstoff eine medikamentöse Behandlung. Aufgrund der häufigen respiratorischen Insuffizienz Typ I erhalten viele Patienten mit ILD zusätzlich zu anderen Therapien eine Langzeitsauerstofftherapie (LTOT), auch als Heimsauerstofftherapie. Therapieerfolg und Bedarf werden dabei durch BGAs überprüft. Viele Patienten haben unter

Belastung einen höheren Sauerstoffbedarf. Dieser Bedarf wird durch den 6MGT ermittelt und dementsprechend angepasst ⁽⁸⁸⁾ (Siehe Kapitel 6.2.1 und 6.2.3.1).

7.3 experimentelle Therapieansätze

Auf dem Gebiet der interstitiellen Lungenerkrankungen werden auch verschiedene neue Substanzen getestet, die möglicherweise zukünftig neue Therapieoptionen darstellen. Im Folgenden sollen kurz ein paar dieser Ansätze vorgestellt werden.

Der humane Antikörper Pamvrelumab (FG-3019) bindet an den „connective tissue growth factor“, (CTGF) der unter anderem auch in bei der Entwicklung einer IPF eine wichtige Rolle spielt. CTGF wurde zwischenzeitlich in CCN2 unbenannt. In der multizentrischen Phase II-Studie PRAISE konnte nun eine signifikante Reduzierung der Abnahme der FVC sowie eine signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression gezeigt werden ⁽¹⁰⁷⁾. Derzeit wird hierzu eine Phase III-Studie durchgeführt.

Eine weitere in Phase III befindliche Studie testet den Effekt von inhalativem Fentanyl zur Behandlung von Dyspnoe bei IPF-Patienten (NCT03018756). Der Fortschritt der Studie wurde von der COVID-19-Pandemie ausgebremst.

Ein weiterer Ansatz zur Behandlung der IPF ist die medikamentöse Reduktion des oxidativen Stresses. Hierbei entstehen die ROS („reactive oxygen species“), die als chemisch hochreaktive Moleküle wie Hydroxylradikale oder Superoxid-Anionen vorliegen und direkt das Alveolarepithel schädigen und damit fibrotische Veränderungen begünstigen können ⁽¹⁰⁸⁾. Außerdem gibt es inzwischen Hinweise darauf, dass ROS eine Erhöhung der Sekretion des Transforming Growth Factors Beta (TGFβ) verursacht, welcher eine Proliferation von Fibroblasten und eine weitergehende Differenzierung in Myofibroblasten bewirkt ⁽¹⁰⁹⁾. Auch Pirfenidon wirkt über eine Reduktion des TGFβ antioxidativ ⁽⁹²⁾. Unter anderem werden die ROS über die „Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphatoxidasen“ oder kurz NOXs gebildet. Hierbei sind NOX 1,2 und 4 an der Pathogenese pulmonaler Fibrose beteiligt ⁽¹⁰⁸⁾. Verschiedene NOX-Inhibitoren wie z.B. Diphenyleiodonium (DPI) ein NOX-2 Inhibitor werden oder wurden in klinischen Studien getestet. Jedoch gibt es bislang noch keine fortgeschrittenen klinischen Studien mit NOX-Inhibitoren zur Therapie der IPF.

Das direkt antioxidativ wirkende N-Acetylcystein zeigte bei Verabreichung mit Pirfenidon in der Phase II Studie PANORAMA keine Veränderung in der Toleranz gegenüber einer Pirfenidon Therapie, aber auch keinen signifikanten positiven Effekt bezüglich der IPF ⁽¹¹⁰⁾. Auch Thalidomid hat antifibrotische, antiangiogene und antiinflammatorische Eigenschaften. Eine Phase II-Studie, die sich mit dem antifibrotischen Effekt von Thalidomid bei ILD

beschäftigte, wurde zwar abgeschlossen, es wurden jedoch keine Daten hierzu veröffentlicht (NCT00162760). Jedoch zeigte sich in einer anderen Studie, die sich mit dem Symptom des Hustens bei IPF Patienten beschäftigte, eine signifikante Verbesserung durch die Behandlung mit Thalidomid⁽¹¹¹⁾. Viele andere Substanzen werden in klinischen Studien getestet und befinden sich in noch früheren Entwicklungsphasen.

8 Die konfokale Laserendomikroskopie

Konfokale Laserendomikroskopie (CLE) ist eine experimentelle minimalinvasive Technik, die im Bereich der endoskopischen Fachgebiete wie etwa der Pneumologie aber auch der Gastroenterologie eingesetzt wird⁽¹¹²⁾. In der Pneumologie wird dieses Verfahren sowohl in der Diagnostik von interstitiellen Lungenerkrankungen als auch den malignen Erkrankungen erprobt^(113,114). Obgleich in mehreren Studien bereits die Sicherheit dieses Verfahrens bestätigt wurde, ist der klinische Nutzen bei den einzelnen Erkrankungen noch nicht validiert. Die CLE erfolgt während einer starren Bronchoskopie, bei der der Patient unter Vollnarkose mittels starrem Bronchoskop intubiert und über dieses auch beatmet wird. Anschließend wird eine Minisonde unter Durchleuchtung bis in das Untersuchungsgebiet vorgeschoben. Bei der Alveoloskopie wird die Sonde bis in die Alveolen vorgeschoben. Die Sonde hat bei der Probe-based CLE (pCLE) einen Durchmesser von ca. 2 mm. Von der Sonde wird ein Laser mit einer durchschnittlichen Wellenlänge von 488 nm emittiert und je nach Gewebe reflektiert^(112,113). Das reflektierte Licht wird über einen Detektor erfasst und man erhält ein mikroskopisches Bild des untersuchten Bereichs. Dieses Verfahren wurde zunächst in der Gastroenterologie getestet, bevor es 2007 auf die Untersuchung des respiratorischen Systems in der Pneumologie übertragen wurde⁽¹¹⁴⁾. Dabei wurde auch gezeigt, dass die mikroskopischen Bilder, die bei der Reflexion des Laserlichts entstehen, hauptsächlich dem Elastin der Alveolargänge und der extraalveolären Gefäße entsprechen⁽¹¹⁴⁾. Die CLE wurde in klinischen Studien bereits bei Ösophagus, Pankreas, Gallengänge, Magen, Ileum und Kolon eingesetzt⁽¹¹²⁾. Neben der pCLE wurde auch die „needle-based-CLE“ (nCLE) in klinischen Studien getestet. Hierbei handelt es sich um einen sehr dünnen Katheter von gerade einmal 0,85mm Durchmesser und einer Beobachtungstiefe von gerade einmal 40-70µm. So ist eine Beobachtung bis in die Zellebene und eine Untersuchung von parenchymatösen Organen möglich^(113,115,116).

Die pCLE wurde bereits im Rahmen von Studien für verschiedene Lungenerkrankungen eingesetzt. Allen voran wurden Studien zur Diagnostik von pulmonalen Malignomen durchgeführt. Bereits 2007 untersuchten Thiberville et al. mit der pCLE spezifische

Basalmembranveränderungen, die im Zusammenhang mit prämaligen Bronchialläsionen stehen⁽¹¹⁴⁾. Auch bei peripheren Rundherden wurde die pCLE erprobt. Hierbei wurde versucht, die Veränderungen aus den Bilddaten zu interpretieren und letztlich zu klassifizieren, um eine Aussage über die mögliche Malignität zu treffen. Bei den Studien fiel auf, dass insbesondere die Oberlappen durch eine Sonde mit 1mm oder mehr aufgrund der Steifigkeit nicht gut zu erreichen waren, weshalb auf dünnere Sonden zurückgegriffen wurde⁽¹¹³⁾. Mitunter wurde die pCLE auch genutzt, um zwischen malignitätsverdächtigen und nicht-malignitätsverdächtigen Noduli zu unterscheiden, um bei einer endoskopischen Biopsie an diagnostisch aussagekräftiges Material zu kommen⁽¹¹³⁾. Die nCLE wurde in einer aktuellen Studie genutzt, um nach Identifikation von suspekten Noduli durch den radialen EBUS die optimale Biopsielokalisation bei kleinen peripheren Lungenherden zu ermitteln⁽¹¹⁶⁾. Neben dem Einsatz in der Thoraxonkologie wurde die pCLE auch in Studien bei Pneumonien, nach Lungentransplantation zur Beurteilung einer „acute cellular rejection“ (ACR), bei der COPD und auch bei ILD eingesetzt⁽¹¹³⁾. Alle Studien zur pCLE bei ILD hatten kleine Patientenpopulationen und wurden zum Großteil nach der Intervention ausgewertet und interpretiert. Bei der ILD wurde die pCLE als erstes 2010 von Salaün et al. zur Diagnostik der Alveolarproteinose erprobt. Hierbei zeigten sich kugelförmige, stark fluoreszierende Strukturen in den distalen Lungenabschnitten, so dass die pCLE hier als sichere Methode zur in Vivo Darstellung von Patienten mit Alveolarproteinose gewertet wurde⁽¹¹⁷⁾. Die Studie von Silbernagel et al., die dieser Arbeit vorausging, erprobte die pCLE bei Patienten mit unterschiedlichen ILD. Dabei wurden sowohl Patienten mit fibrosierenden wie auch nicht-fibrosierenden Erkrankungen eingeschlossen und auf die spezifischen Merkmale in den durch die pCLE entstandenen Bildern von 2 unabhängigen Beobachtern hin untersucht. Zwar wurde der pCLE ein Potential bei der Diagnostik der ILD zugeschrieben, jedoch konnte keine Aussage zu einem Zusammenhang der Merkmale mit Lungenfunktion oder Prognose getroffen werden⁽¹¹⁸⁾.

9 Fragestellung und Hypothese

Die konfokale Laserendomikroskopie (CLE) und allen voran die Probe-based-CLE wurden bereits in verschiedenen Studien auf den Nutzen zur Diagnostik einer ILD untersucht. Mehrfach konnte dabei die Sicherheit des Verfahrens festgestellt werden und für einzelne Erkrankungen, wie etwa der Amiodaron-induzierten Pneumopathie oder der Alveolarproteinose, konnten eine hohe Spezifität und Sensitivität gezeigt werden⁽¹¹³⁾. Da die entstandenen Bilder zumeist nach erfolgter Intervention ausgewertet wurden, hatten die

bisherigen Studien oft einen deskriptiven Charakter. Bisher konnte aber keine Aussage darüber getroffen werden, ob die beschriebenen Merkmale einen Einfluss auf die Lungenfunktion und damit die Prognose der Patienten hatten. Klar ist, dass die unterschiedlichen Erkrankungen unterschiedliche Prognosen haben. So hat eine IPF eine deutlich schlechtere Prognose als beispielsweise eine COP. Im Zusammenhang der Untersuchungen mit der pCLE ist aber bislang unklar, ob die in den Bilddaten gewonnenen Merkmale unabhängig von der Erkrankung einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, die Lungenfunktion und damit letztlich auf das Überleben haben. Nach der Erhebung der Basisdaten durch Silbernagel et al. sind zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit nun mehrere Jahre vergangen, sodass nun genau diese Fragestellung beleuchtet werden soll.

10 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse der vorliegenden Daten aus der Studie von Silbernagel et al. ⁽¹¹⁸⁾. Zusätzlich erfolgte eine Datenerhebung zur Verlaufsbeurteilung der einzelnen Studienteilnehmer.

10.1 Basisdaten

Die aktuelle Arbeit baut auf den publizierten Daten von Silbernagel et al. ⁽¹¹⁸⁾ auf. Hierbei handelte es sich um eine monozentrische prospektive Interventionsstudie, bei der eine deskriptive Einteilung von Bilddaten vorgenommen wurden, die mittels der pCLE bei ILD-Patienten gewonnen wurden. Eingeschlossen wurden hier Patienten, die eine Indikation zur Abklärung einer möglichen ILD hatten und zum Zeitpunkt des Einschlusses über 18 Jahre alt waren und keinen aktiven Infekt hatten. Ausschlusskriterien waren schwerwiegende Komorbiditäten, die eine endoskopische Intervention unmöglich machten, eine schwere restriktive Ventilationsstörungen (VC oder TLC <50%/Soll), eine schwere Hypoxämie und angeborene Gerinnungsstörungen. Unter anderem erhielten die Patienten eine Lungenfunktionsuntersuchung, die in der vorliegenden Arbeit auch als Basis dient. Nach HR-CT erfolgte bei den Patienten eine starre Bronchoskopie, bei der nach Inspektion des Bronchialsystems zunächst die pCLE mit 1,4mm Minisonde (AlveoFlex, Cellvizio, Mauna Kea Technologies, France) und anschließend die diagnostische Bronchokopie mit entsprechenden Kryobiopsien durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse der Kryobiopsien, der spezifischen Labortests und der Lungenfunktionsdaten wurden leitliniengerecht in einem interdisziplinären ILD-Board besprochen und die jeweilige ILD-Diagnose festgelegt.

Das gewonnene Bildmaterial wurde anschließend gesichtet und von 2 Experten unabhängig voneinander bezüglich den Merkmalen „Consolidation“ (Konsolidierung), „Density“ (Dichte), „Loaded AM“ (Alveolarmakrophagen) und „Distortion“ (Zerstörung) ausgewertet und mit einem Zahlenwert versehen. Die verwendete Software war Cellvizio Viewer Software Version 1.6.0 (Mauna Kea Technologies, Frankreich).

10.2 Datenerhebung

Die damals eingeschlossenen Patienten befanden sich auch nach ihrer Teilnahme an der Intervention aufgrund ihrer ILD-Diagnose in lungenfachärztlicher Behandlung. Die allermeisten von ihnen wurden aber extern behandelt und nur i. R. von stationären Problemen in die Lungenfachklinik aufgenommen. Daher wurden sowohl die Lungenfachärzte als auch die Hausärzte der Patienten telefonisch kontaktiert, um nach Einverständnis der jeweiligen Studienteilnehmer, Daten zu akquirieren, die für eine Verlaufsbeurteilung erforderlich sind. Angefordert wurden dabei vor allem Lungenfunktionen, Blutgasanalyse, 6-Minuten-Gehtests, Infos über die Behandlung mit ILD-spezifischen Medikamenten oder einer Sauerstofflangzeittherapie und falls verfügbar CT-Befunde und Befunde von Interventionen. Aufgrund der Grunderkrankungen, des Alters und der bereits vergangenen Zeit, war auch ein hoher Anteil an Verstorbenen zu erwarten. Eine wichtige Information war daher auch der Todeszeitpunkt. Diese Information wurde ebenfalls von Ärzten, aber auch von Angehörigen oder von veröffentlichten Zeitungsannoncen eingeholt. Es wurde zudem auch immer ein aktueller Arztbrief angefordert, denn es musste auch sichergestellt werden, dass die damalige ILD-Diagnose noch vorliegt, oder festgestellt werden ob diese im Verlauf z.B. aufgrund neuer Informationen aktualisiert wurde.

10.3 Statistik

10.3.1 Kaplan-Meier-Kurven

Die von den Fachärzten und Hausärzten übermittelten Daten lagen zu Beginn überwiegend in Papierform als Fax vor. Nach Zuordnung zu den einzelnen Patienten erfolgte die Digitalisierung der Daten in eine gesicherte Excel-Tabelle in Form der bereits in der vergangenen Studie verwendeten Pseudonymisierung. Die pCLE Bilder wurden wie bereits oben beschrieben unabhängig zu den Merkmalen „Consolidation“ (Konsolidierung), „Density“ (Dichte), „Loaded AM“ (Alveolarmakrophagen) und „Distortion“ (Zerstörung) bewertet. In der Tabelle wurden die Zahlenwerte der einzelnen Merkmale pro Patient aufgetragen. Da das Sterbedatum und das Untersuchungsdatum bekannt waren, wurden

zunächst mittels Excel-Add-In Kaplan-Meier-Kurven bezüglich der einzelnen Merkmale errechnet. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden dabei pro Zahlenwert eines Merkmals (z.B. Consolidation 0 oder 1 oder 2) erstellt und dann in einem Diagramm zusammengefasst, welches alle Werte eines Merkmals enthält. Zusätzlich wurden die Kaplan-Meier-Kurven bezogen auf die Erkrankungen erstellt. Dabei stellte das Untersuchungsdatum den Zeitpunkt 0 dar. Die Zeit wurde in Tagen aufgetragen. Die Untersuchungszeitpunkte lagen z.T. ein Jahr oder mehr auseinander. Daher konnte es bei späten Todeszeitpunkten in Verbindung mit frühen Untersuchungsdaten vorkommen, dass die Zeitspanne bis zum Versterben größer war als bei einem Patienten vom Untersuchungszeitpunkt bis zum Zeitpunkt der Auswertung. Um ein Darstellungsproblem zu verhindern, wurden daher alle Zeitspannen von noch lebenden Personen auf 3000 Tage erhöht.

10.3.2 Mittelwert der pCLE-Bilder bezogen auf die Erkrankung

Der mittlere Wert jedes Bildmerkmals der pCLE-Bilder wurde bezogen auf die jeweilige ILD-Erkrankung in Box-Blots mit Standardabweichung und Median dargestellt. Dadurch soll veranschaulicht werden, welche Merkmale bei welchen Erkrankungen häufiger bzw. in höherem Maße vorkommen. Es handelt sich daher nicht um eine Darstellung einer zeitlichen Veränderung, sondern zeigt die Verteilung der Zahlenwerte jedes Merkmals zum Zeitpunkt 0 (Untersuchungszeitpunkt).

10.3.3 Veränderung der Lungenfunktion über die Zeit

Es erfolgte auch eine Darstellung der Lungenfunktion über die Zeit. Hierfür wurde die klinisch für den Verlauf relevante Vitalkapazität gewählt (VC). Diese wurde sowohl absolut als auch prozentual in einer Exceltabelle für die jeweiligen Patienten zu den Zeitpunkten 0 (Untersuchungszeitpunkt), als auch nach 6, nach 12 und nach 24 Monaten aufgetragen. Da die Patienten nicht immer genau 6 oder 12 Monate Untersuchungszeit eingehalten hatten, wurde eine Abweichung von +/- 2 Monaten toleriert. Da die Patienten sehr unterschiedlich hohe Absolutwerte je nach Größe, Alter und Krankheitsschwere hatten, waren die prozentualen Veränderungen der VC besser vergleichbar und verwertbar. Pro Merkmal erfolgte daher eine Darstellung der prozentualen Veränderung der VC als Boxplot für jeden Zahlenwert eines Merkmals und für die jeweiligen Zeitpunkte (6,12,24 Monate). Zusätzlich erfolgte die gleiche Darstellung mittels Boxplot zu den Zeitpunkten 6, 12 und 24 Monate bezogen auf die Erkrankungen und ebenso als Darstellung fibrosierende Erkrankung (IPF, NSIP) gegenüber nicht-fibrosierende Erkrankung (IPAF, COP, Amiodaron).

10.4 Ethik

Die Teilnehmer haben die Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie bereits zum Zeitpunkt der ursprünglichen Studie unterschrieben. Hierfür wurde jedem 24 Stunden Bedenkzeit eingeräumt. Ein Ethikkommissionsvotum der Ludwig-Maximilians-Universität in München (Projektnummer 048-13) für die ursprüngliche Studie lag bereits vor. Das aktuelle Vorhaben der retrospektiven Analyse wurde nach Anmeldung der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen erneut vorgelegt und gebilligt.

11 Ergebnisse

11.1 Ergebnisse der Datenerhebung

Insgesamt lagen die Basisdaten von 40 Patienten vor. Hiervon wurde ein Patient mit entzündlicher Pneumonie ausgeschlossen. Bei einem Patienten mit IPF stellte sich im Verlauf des beobachteten Zeitraums die Erkrankung als ILD infolge einer Mischkollagenose (MCTD) heraus, woraufhin die Diagnose aktualisiert wurde. Die übrigen Patienten teilten sich wie folgt auf:

ILD	Anzahl
Idiopathische Lungenfibrose (IPF)	10
Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features (IPAF)	2
Kryptogen organisierende Pneumonie (COP)	10
Amiodaron-Pneumopathie	3
Exogen-allergische Alveolitis (EAA)	5
Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)	8
Mischkollagenose (MCTD-ILD)	1

Tabelle 3: Verteilung der Studienpopulation nach Erkrankung. (N=39)

Bei 3 Patienten konnten zwar Verlauf von Lungenfunktion und Untersuchungsergebnisse erfasst werden, jedoch ist bei diesen Patienten der Verbleib unklar. Daher konnten diese im späteren Verlauf für die Verlaufsanalysen eingeschlossen werden, wurden aber nicht für die Analyse der Mortalität (Kaplan-Meier-Kurven) herangezogen. Insgesamt konnte von 3 Hausarztpraxen keine Informationen eingeholt werden, da diese im Verlauf aufgrund von Ruhestand geschlossen wurden. Bei diesen Patienten konnten aber Daten von den Fachärzten eingeholt werden. Insgesamt 12 mal konnten Fachärzte oder Allgemeinärzte keine relevanten Daten beisteuern, hauptsächlich aufgrund von Ärztechsel der Patienten. Oftmals gelang

aber eine Kontaktaufnahme zu den aktuell behandelnden Ärzten. Zum Teil wurden Patienten von den selben Fachärzten oder Facharztzentren behandelt. Insgesamt wurden daher 58 Fachärzte, Allgemeinärzte oder Kliniken kontaktiert.

11.2 Mortalität nach Erkrankungen

Als Basis der Betrachtungen über die Mortalität wurde zunächst die Mortalität bezogen auf die einzelnen Erkrankungen betrachtet. Hierbei ist wie zu erwarten war ein deutlich schlechterer Verlauf der fibrosierenden ILD (NSIP und IPF) zu beobachten als bei den anderen ILD (Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven bezogen auf die jeweiligen ILD. Auf der Y-Achse aufgetragen das Überleben in Prozent und auf der X-Achse die Zeit in Tagen. IPF und NSIP zeigen im Vergleich einen deutlich schlechteren Verlauf als die COP und die EAA.). Diese Betrachtung ist umso ausgeprägter, wenn man bedenkt, dass es deutlich mehr Patienten mit IPF in der Studie gab als Patienten mit etwa einer EAA. Daher fällt ein Todesfall bei der EAA deutlich mehr ins Gewicht als bei der IPF, trotzdem bleibt der Unterschied deutlich. Da insgesamt nur 3 Teilnehmer eine amiodaroninduzierte ILD und nur 2 Teilnehmer eine IPAF hatten, kommen diese hier nicht zur Darstellung.

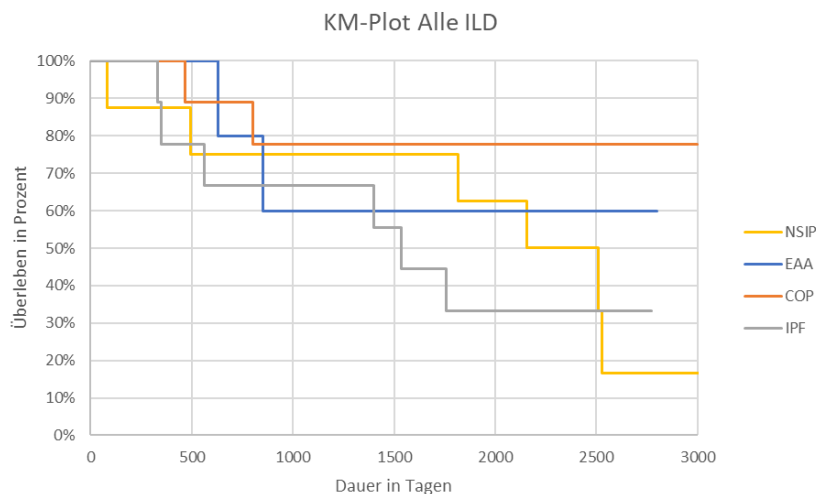


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven bezogen auf die jeweiligen ILD. Auf der Y-Achse aufgetragen das Überleben in Prozent und auf der X-Achse die Zeit in Tagen. IPF und NSIP zeigen im Vergleich einen deutlich schlechteren Verlauf als die COP und die EAA.

11.3 Mortalität bezogen auf die pCLE-Merkmale

Es wurde untersucht, ob die Ausprägung der einzelnen pCLE-Merkmale eine prognostische Abschätzung erlauben, die unabhängig von der Erkrankung Gültigkeit hat. Hierfür wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, die pro Merkmal nach den Ausprägungen (Zahlenwert)

aufgeteilt sind. Bei der „Consolidation“ (Konsolidierung) haben Patienten, die in der pCLE die Ausprägung 1 haben, den besten Verlauf, die mit einer höheren Konsolidierung von 2 laufen erwartungsgemäß schlechter. Jedoch zeigen die Patienten ohne signifikante Konsolidierung im pCLE-Muster unerwartet den schlechtesten Verlauf (Abbildung 3 links oben).

Bei der „Density“, also der Gewebsverdichtung haben Teilnehmer mit der meisten Verdichtung im pCLE-Muster den schlechtesten Verlauf. Deutlich besser scheint es, wenn die Verdichtungen mit dem Wert 2 etwas weniger ausgeprägt sind. Jedoch zeigen Patienten mit der geringsten Verdichtung (Wert 1) einen nur etwas besseren Verlauf als die mit einer ausgeprägten Verdichtung von 3 (Abbildung 3 rechts oben).

Bezüglich der „Distortion“ (Zerstörung) scheint der Verlauf für die ausgeprägteren Bilder mit den Werten 2 und 3 einen besseren Verlauf zu nehmen als für wenig (Wert 1) oder keine Zerstörung. Bei Patienten mit mittlerem Wert von 2 verschlechtert sich der Verlauf über die Zeit, sodass letztlich Patienten mit mäßig viel (2) und keiner signifikanten Zerstörung (0) am Schluss ähnlich abschneiden. Im Gegensatz zu allen anderen Merkmalen ist das Überleben für alle Ausprägungen des Merkmals Zerstörung am Ende des Beobachtungszeitraums in etwa gleich (Abbildung 3 links unten).

Bei „loaded AM“ also den sichtbaren Alveolarmakrophagen wurde unterschieden, ob sich Makrophagen in den pCLE Bildern befanden (Wert 1) oder ob keine zu sehen waren (Wert 0). Hier zeigt sich im zeitlichen Zusammenhang ein besserer Verlauf, wenn Alveolarmakrophagen zu detektieren waren (Abbildung 3 rechts unten).

Insgesamt zeigt sich damit kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Veränderungen im pCLE-Muster und der Mortalität. Patienten mit Alveolarmakrophagen in den pCLE-Bildern haben aber einen besseren Verlauf als solche, bei denen keine Makrophagen nachweisbar waren.

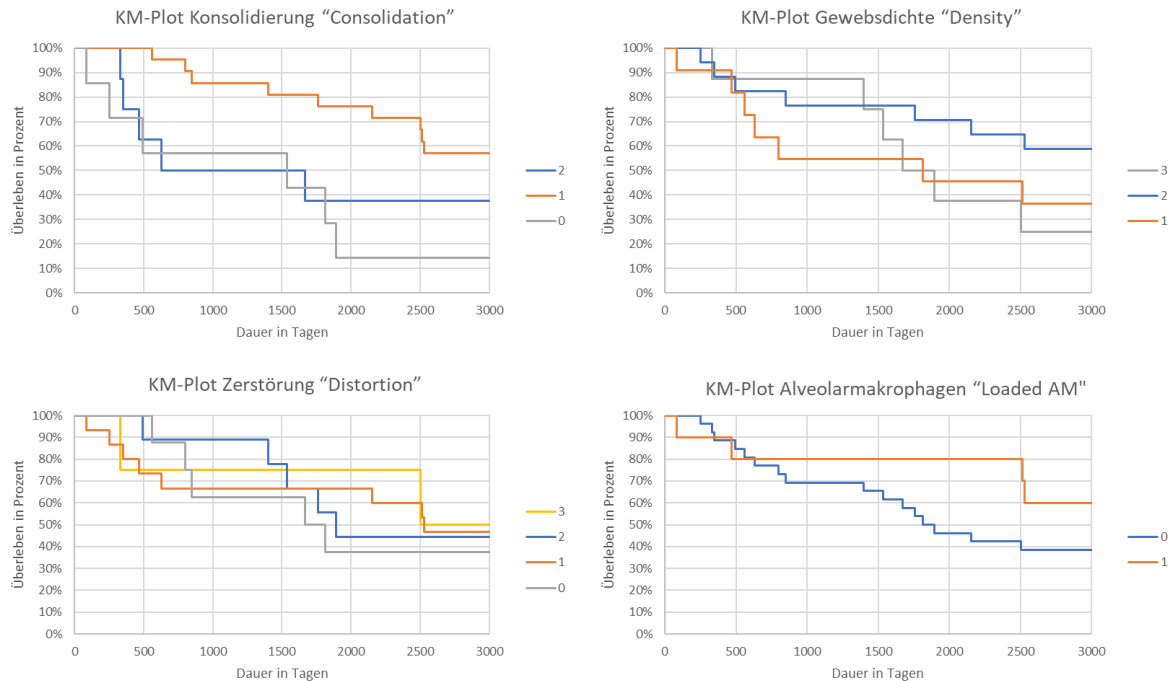


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven bezogen auf die pCLE-Muster. Auf der Y-Achse aufgetragen das Überleben in Prozent und auf der X-Achse die Zeit in Tagen. In den folgenden Diagrammen wird die Mortalität über die Zeit als Kaplan-Meier-Plot dargestellt: Links oben bei Konsolidierung mit der Schwere 0 (keine Konsolidierung), 1 und 2. Rechts oben bei einer Gewebsdichte mit der Ausprägung 1, 2 bzw. 3. Links unten die Gewebserstörung mit der Schwere 0 (Normale Struktur), 1, 2 und 3. Rechts unten bei nachweisbaren (Wert 1) oder ohne nachweisbare (Wert 0) Alveolarmakrophagen.

11.3 pCLE-Merkmale bezogen auf die Erkrankungen

Es wurde untersucht, ob sich die einzelnen Merkmale von den pCLE-Bildern mit den jeweiligen Erkrankungen korrelieren lassen. Hierfür wurden die einzelnen Schweregrade der Merkmale betrachtet und ausgewertet, ob eine Erkrankung sich durch besonders viele hohe oder niedrige Werte auszeichnet.

Bei den Alveolarmakrophagen zeigt sich, dass sich in den pCLE-Bildern von IPF-Patienten nahezu keine Makrophagen nachweisen lassen (Abbildung 4 links oben). Interessanterweise hat die NSIP im Durchschnitt einen relativ hohen Wert an Makrophagen. Bei einem N=9 bei NSIP zeigt sich damit bereits ein hoher Durchschnittswert, da dieser hauptsächlich aufgrund von 2 Patienten mit einem Wert von 3 zustande kommt. Bei der COP und der EAA lassen sich ebenfalls Alveolarmakrophagen nachweisen. Dabei zeigt die COP etwas höhere Werte als die EAA (Abbildung 4 links oben).

Die Gewebsdichte ist in den pCLE-Bildern bei den fibrosierenden Erkrankungen höher als bei COP oder EAA. In der Box-Blot-Darstellung zeigt sich das für die NSIP nur tendenziell, ist jedoch bei der IPF eindeutig (Abbildung 4 rechts oben). Bei der IPF sind auch weniger oft niedrige Werte bei der Dichte zu verzeichnen als bei den anderen Erkrankungen.

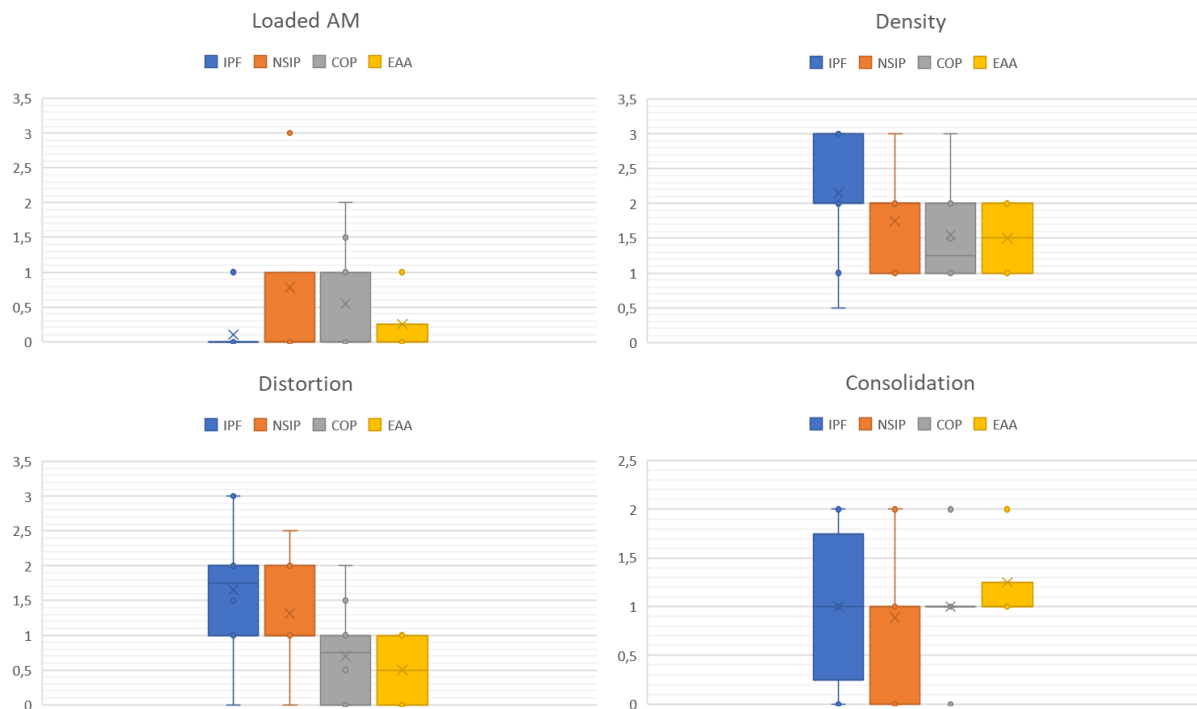


Abbildung 4: pCLE-Merkmale bezogen auf die einzelnen ILDs in Darstellung als Box-Plots mit Median und markierten Ausreißern : links oben: Ausmaß der in der pCLE nachweisbaren Alveolarmakrophagen. Rechts oben: Ausmaß der Gewebedichte für die einzelnen ILDs. Links unten: Ausmaß der Gewebszerstörung in der pCLE. Rechts unten: Nachweisbare Konsolidierung in der pCLE. Die einzelnen pCLE-Merkmale wurden jeweils für IPF, NSIP, COP und EAA aufgetragen.

Bei der „Distortion“, also der Strukturzerstörung in den pCLE-Bildern, zeigt sich eine eindeutige Korrelation mit den fibrosierenden Erkrankungen. Dabei sind die Werte für IPF noch höher als für die NSIP. Auch hier gibt es jedoch Ausreißer, sodass auch bei einzelnen Patienten mit IPF oder NSIP keine signifikante Gewebszerstörung in den pCLE-Bildern nachweisbar ist (Abbildung 4 links unten). Bei der COP zeigen sich auch einzelne Patienten mit höherer Zerstörung der Gewebsstruktur. Die höchsten Werte zeigen sich aber auch ausschließlich bei den fibrosierenden Erkrankungen mit 2,5 bei der NSIP und 3 bei der IPF (Abbildung 4 links unten). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant, wenn man die fibrosierenden Erkrankungen gegenüber den nicht fibrosierenden Erkrankungen einzeln betrachtet ($P\text{-Wert}_{\text{IPF/Nicht-fibrosierend}} = 0,0055$; $P\text{-Wert}_{\text{NSIP/Nicht-fibrosierend}} = 0,019$). Jedoch schlägt sich hier insbesondere bei der NSIP die kleine Patientenpopulation im Signifikanzwert nieder. Betrachtet man beide fibrosierende Erkrankungen und stellt die nicht-fibrosierenden gegenüber, so ergibt sich ein deutlich signifikanter Unterschied bei der Gewebszerstörung ($P\text{-Wert}_{\text{Fibrosierend/Nicht-fibrosierend}} = 0,0028$).

Bei der Konsolidierung ergeben sich bei den fibrosierenden Erkrankungen (NSIP und IPF) deutliche Unterschiede innerhalb der Patienten. So gibt es Patienten mit deutlicher

Konsolidierung und welche ohne nachweisbare Konsolidierung. Bei der COP ist stets Konsolidierung nachweisbar, ebenso bei der EAA (Abbildung 4 rechts unten). Es besteht aber keine Korrelation zwischen dem Maß der Konsolidierung und den einzelnen Erkrankungen. Insgesamt besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Gewebszerstörung („Distortion“) und der Art der interstitiellen Lungenerkrankungen. Dabei haben sowohl IPF als auch NSIP signifikant mehr Gewebszerstörung als nicht-fibrosierende Erkrankungen. Bei den übrigen pCLE-Merkmalen ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe des Wertes und den einzelnen ILDs.

11.4 Veränderung der Vitalkapazität über die Zeit bezogen auf die pCLE-Merkmale

Die Veränderung der Vitalkapazität als Maß für die Zunahme der Restriktion und damit der Progression der ILDs über die Zeit wurde im Folgenden zu drei Zeitpunkten (6 Monate, 12 Monate, 24 Monate nach dem Untersuchungszeitpunkt) betrachtet und auf die pCLE-Merkmale bezogen um zu prüfen ob sich hierbei ein Zusammenhang erkennen lässt.

11.4.1 Veränderung der Vitalkapazität über die Zeit bezogen auf die Konsolidierung

Betrachtet man die Veränderung der Vitalkapazität bezogen auf die Konsolidierung über die Zeit, so ist bei höherem Wert der Konsolidierung auch die Vitalkapazität erniedrigt (Abbildung 5). Dabei ist die VC für alle 3 Zeitpunkte im Durchschnitt niedriger, umso höher der Wert der Konsolidierung im pCLE-Muster ist. Bei genauer Betrachtung ist das aber nur als Trend zu verstehen, da die Abnahme der VC bezogen auf das Ausmaß der Konsolidierung nicht statistisch signifikant ist (P-Wert_{6 Monate} = 0,36; P-Wert_{12 Monate} = 0,488; P-Wert_{24 Monate} = 0,88).

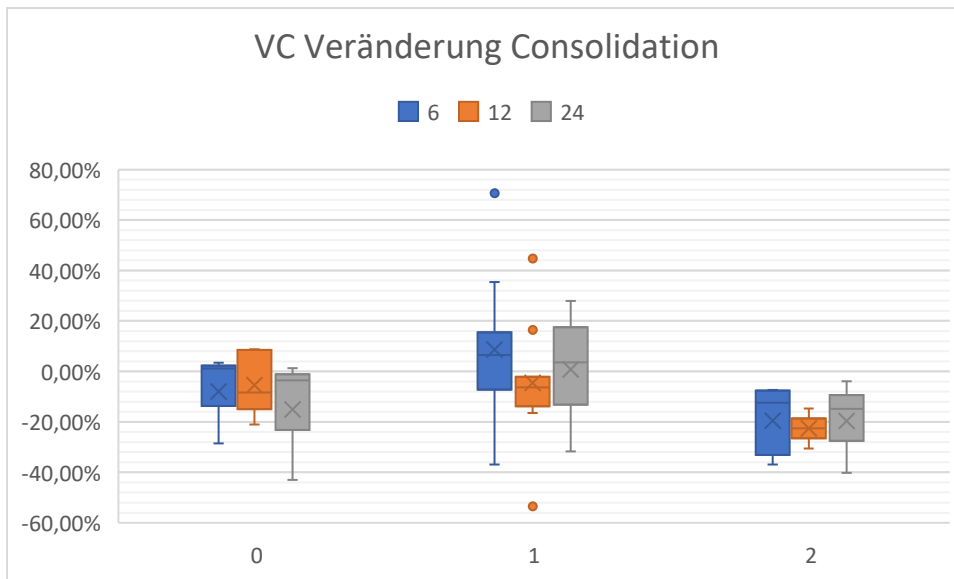


Abbildung 5 Prozentuale Veränderung der Vitalkapazität (VC) über die Zeit bezogen auf das pCLE-Merkmal Konsolidierung („Consolidation“): Prozentuale Veränderung der VC über 6, 12 und 24 Monate nach Untersuchungsdatum für die Konsolidierung in der pCLE mit 0 = keine Konsolidierung; 1 = mäßige Konsolidierung, 2 = starke Konsolidierung, dargestellt als Box-Plot mit Median und markierten Ausreißern

11.4.2 Veränderung der Vitalkapazität über die Zeit bezogen auf die Gewebsdichte

Bezogen auf die Gewebsdichte („density“) in der pCLE zeigt sich kein Zusammenhang des Ausmaßes und der Abnahme der Vitalkapazität. Lediglich bei einem Wert von 1 zeigt das Diagramm eine Abnahme über die Zeit die aber aufgrund der geringen Anzahl der Patienten für den Wert 1 bei „density“ nicht signifikant ist (Abbildung 6).

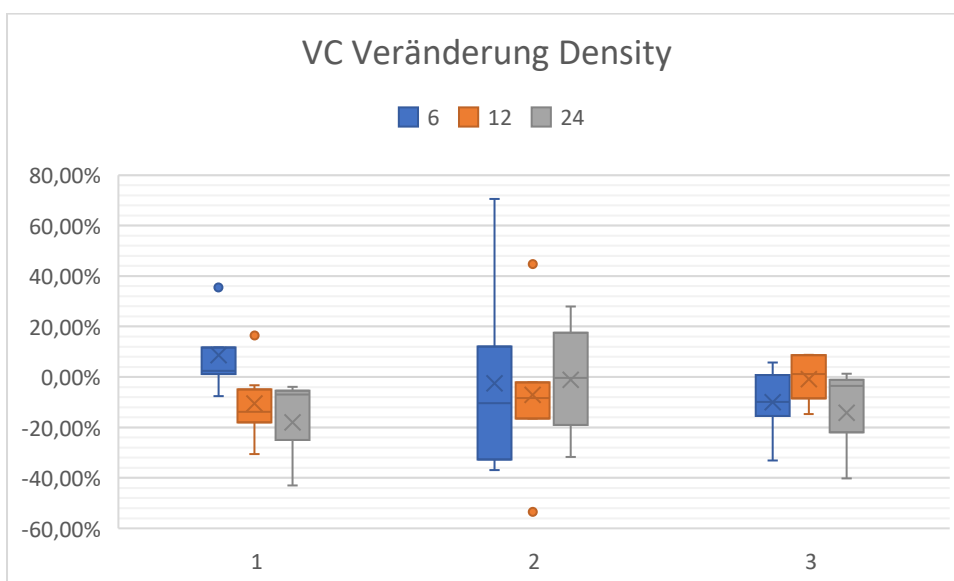


Abbildung 6 Prozentuale Veränderung der Vitalkapazität (VC) über die Zeit bezogen auf das pCLE-Merkmal der Gewebsdichte („density“): Prozentuale Veränderung der VC über 6, 12 und 24 Monate nach Untersuchungsdatum für die Gewebsdichte in der pCLE mit 1 = geringe

Gewebsdichte, 2 = mäßige Gewebsdichte; 3 = hohe Gewebsdichte, dargestellt als Box-Plot mit Median und markierten Ausreißern

11.4.3 Veränderung der Vitalkapazität über die Zeit bezogen auf die nachweisbaren Alveolarmakrophagen

Bei den Alveolarmakrophagen wurde betrachtet, ob in den pCLE-Bildern diese nachweisbar (Wert 1) oder nicht nachweisbar waren (Wert 0). Bezüglich der VC zeigt sich im Verlauf sowohl bei der Population ohne nachweisbare Makrophagen, wie auch bei der mit nachweisbaren Makrophagen über die Zeit keine große Veränderung. Insgesamt sieht man aber, dass die VC bei Patienten mit nachweisbaren Makrophagen im pCLE-Muster zu allen Zeitpunkten besser ist als bei denen ohne Makrophagen (Abbildung 7). Jedoch ist dieser Unterschied tatsächlich nicht signifikant, auch nicht nach Bereinigung der Ausreißer, sodass sich hier lediglich ein Trend ergibt.

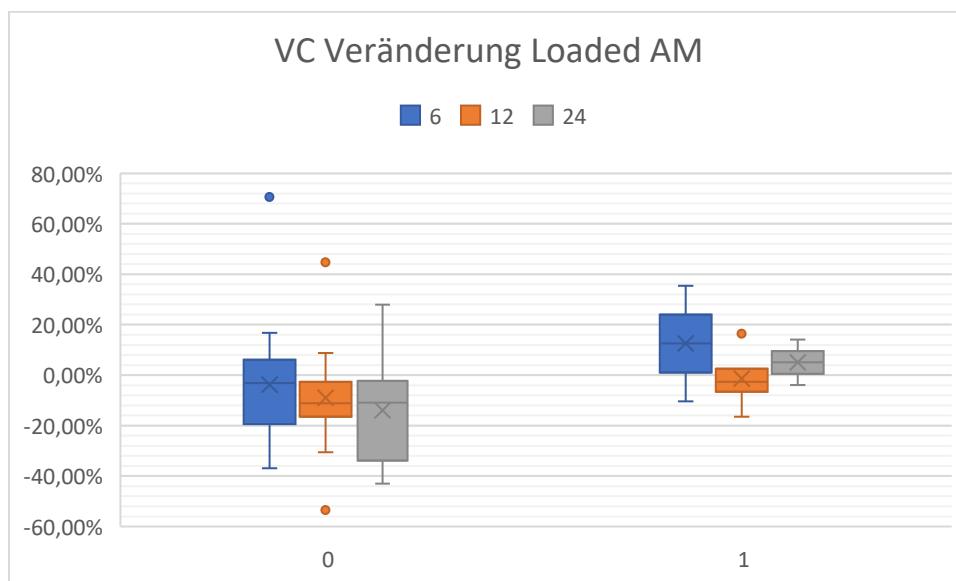


Abbildung 7 Prozentuale Veränderung der Vitalkapazität (VC) über die Zeit bezogen auf die Alveolarmakrophagen („loaded AM“): Prozentuale Veränderung der VC über 6, 12 und 24 Monate nach Untersuchungsdatum bei keinem Nachweis von Makrophagen =0 und bei nachweisbaren Makrophagen in der pCLE =1, dargestellt als Box-Plot mit Median und markierten Ausreißern.

11.4.4 Veränderung der Vitalkapazität über die Zeit bezogen auf die Gewebszerstörung

Bei der Gewebszerstörung ergibt sich 6 Monate nach Untersuchungsdatum eindeutig ein Unterschied in der Abnahme der VC zwischen den einzelnen Schweregraden im pCLE-Muster. Dabei korreliert die Abnahme der VC nach 6 Monaten mit der Schwere der Gewebszerstörung. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant (P-Wert $_{6\text{ Monate}} = 0,0079$)

(Abbildung 8; Abbildung 9). Nach 12 und nach 24 Monaten gibt es keine eindeutige Korrelation der VC mit dem pCLE-Muster mehr. Der Zusammenhang weist auch keine statistische Signifikanz mehr auf (P-Wert_{12 Monate} = 0,54; p-Wert_{24 Monate} = 0,7) (Abbildung 8). Im zeitlichen Verlauf zeigt sich eine eindeutige Abnahme der VC für den Wert 0 während es für die anderen Schweregrade im zeitlichen Verlauf keine eindeutige Abnahme der VC gibt (Abbildung 8).

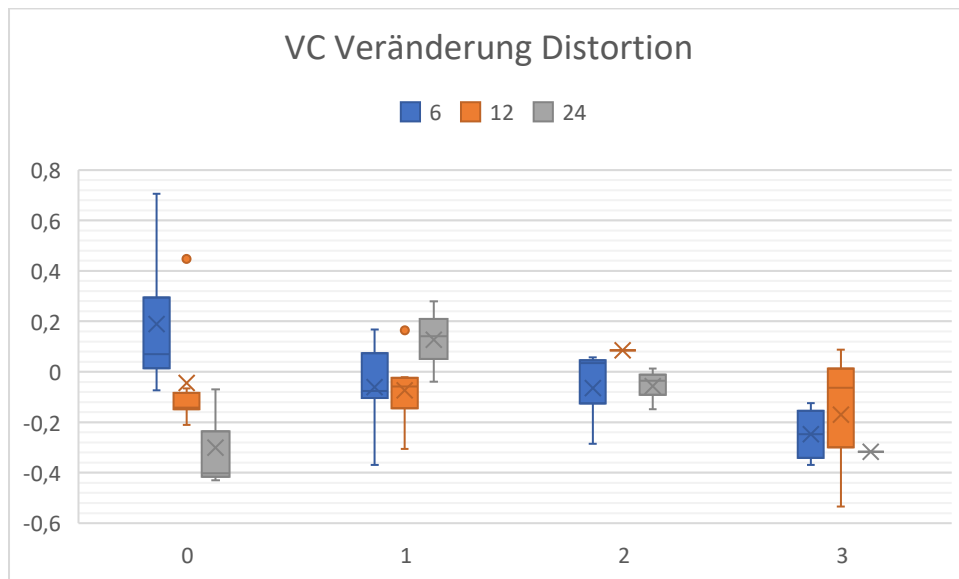


Abbildung 8 Prozentuale Veränderung der Vitalkapazität (VC) über die Zeit bezogen auf Zerstörung des Alveolarmusters („Distortion“): Prozentuale Veränderung der VC über 6, 12 und 24 Monate nach Untersuchungsdatum bei keiner Zerstörung = 0, geringer Zerstörung = 1, mäßiger Zerstörung = 2, schwerer Zerstörung = 3; dargestellt als Box-Plot mit Median und markierten Ausreißern

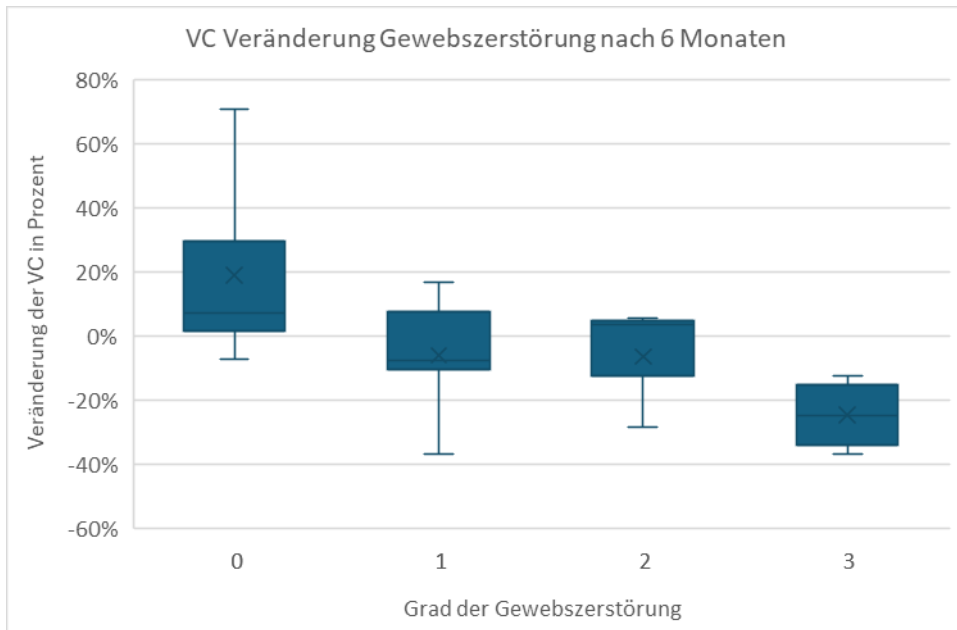


Abbildung 9 Prozentuale Veränderung der Vitalkapazität (VC) über die Zeit bezogen auf Zerstörung des Alveolarmusters („Distortion“) in Graden 0-3 über 6 Monate: Korrelation zwischen der Abnahme der VC und des Grades der Strukturzerstörung des Alveolarmusters (P-Wert 6 Monate = 0,0079)

11.5 Veränderung der Vitalkapazität über die Zeit bezogen auf die interstitiellen Lungenerkrankungen

Eine weitere Betrachtung demonstriert, wie sich die VC über die Zeit bezüglich der einzelnen Erkrankungen verändert. Betrachtet man zunächst die Erkrankungsgruppen, so fällt auf, dass sich bei den nicht-fibrosierenden Erkrankungen eine tendenzielle Verschlechterung der VC über die Zeit ergibt. Jedoch erhöht sich auch deutlich die Varianz der Veränderungen der VC (Abbildung 10 links). Bei den fibrosierenden Erkrankungen beobachtet man einen nahezu gegensätzlichen Effekt. Hier scheint die Abnahme der VC im Verlauf geringer auszufallen und die Varianz der Veränderungen abzunehmen (Abbildung 10 rechts). Bei dieser Darstellung ist die EAA nicht mit eingeschlossen, da diese sowohl fibrosierend als auch nicht-fibrosierend/akut verlaufen kann.

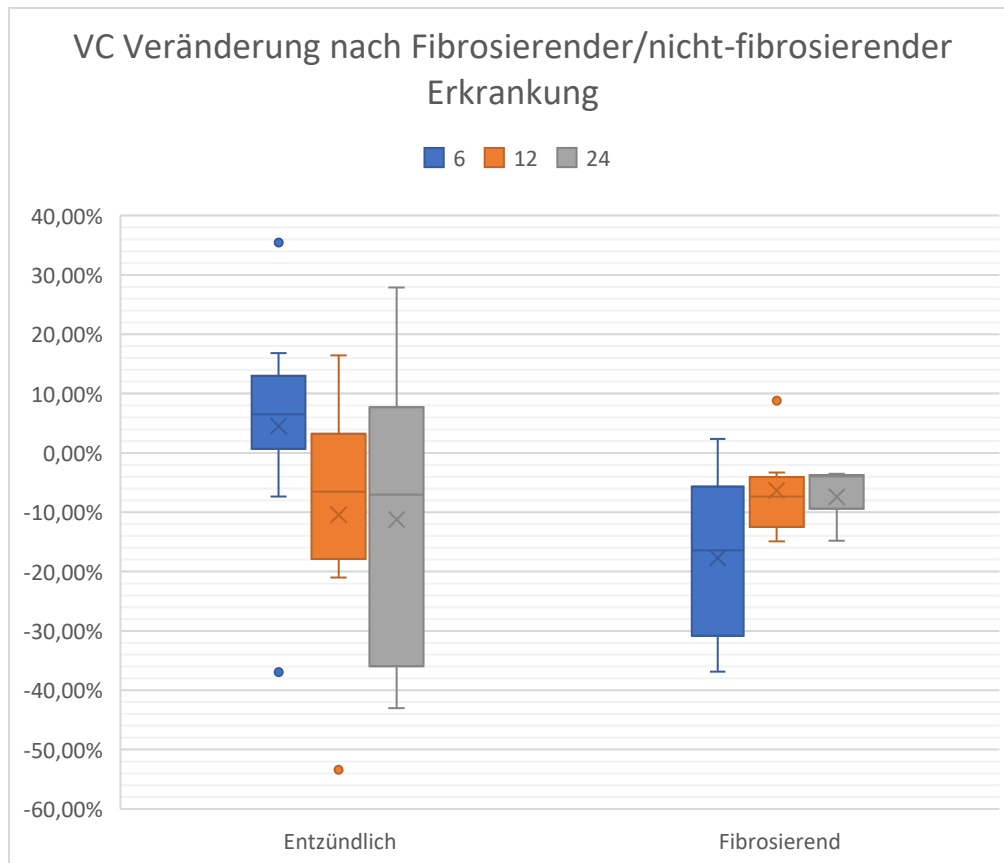


Abbildung 10 Veränderung der VC über die Zeit bezogen auf die Erkrankungsgruppen: Prozentuale Veränderung der VC über 6, 12 und 24 Monate nach Untersuchungsdatum bei nicht-fibrosierenden Erkrankungen (COP, Amiodaron-Pneumopathie, IPAF) links, und fibrosierenden Erkrankungen (IPF, NSIP) rechts, dargestellt als Box-Plot mit Median und markierten Ausreißern

Diese Beobachtungen relativieren sich, wenn man alle Erkrankungen einzeln betrachtet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen gibt es z.B. bei der Amiodaron-Pneumopathie praktisch keine Varianz, ebenso bei der IPAF. Bei den anderen Gruppen haben hingegen die Verläufe einzelner einen großen Einfluss auf die Gesamtdarstellung. Es zeigt sich auch hier die IPF mit einer im Verlauf geringeren Abnahme und geringeren Varianz. Bei der COP scheint die Abnahme der VC im Beobachtungszeitraum am deutlichsten zu sein. Bei der EAA, die auch eine nur geringe Studienpopulation hat gibt, es keine Darstellung nach 24 Monaten, da hier keine Daten vorlagen (Abbildung 11). Insgesamt ist in der Darstellung der Veränderung der VC bezogen auf die einzelnen Erkrankungen aber wegen der geringen Studienpopulation kein signifikantes Ergebnis möglich.

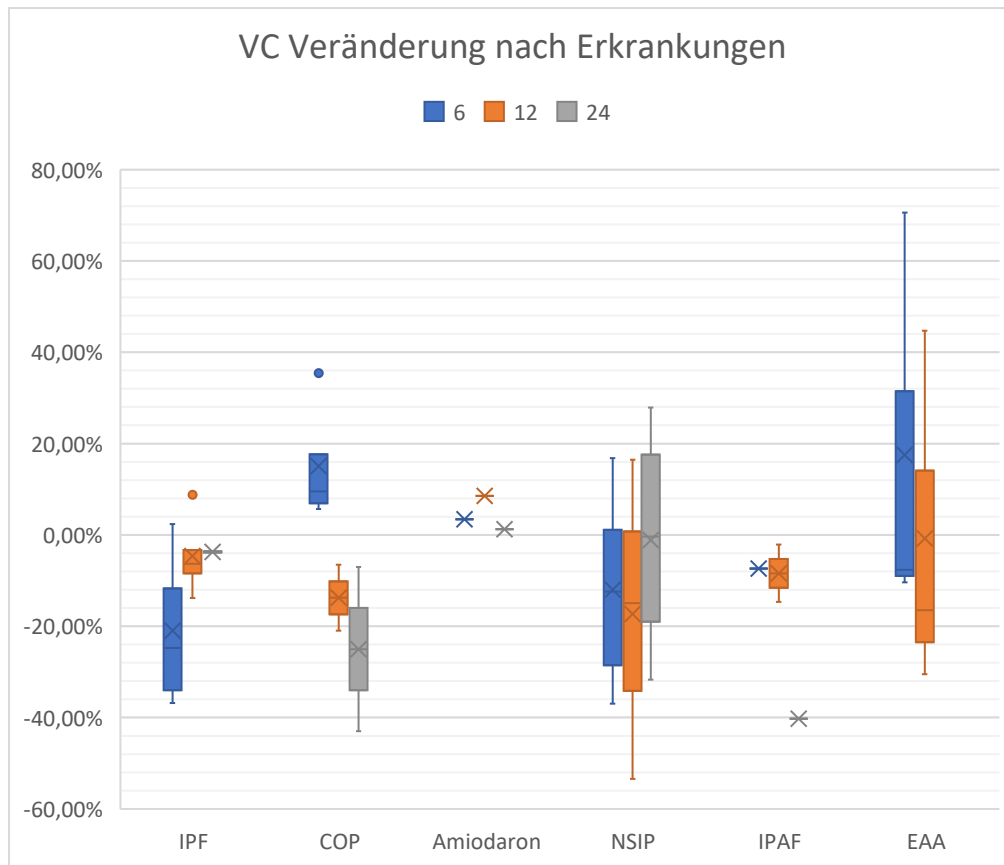


Abbildung 11 Veränderung der VC über die Zeit bezogen auf die einzelnen Erkrankungen: Prozentuale Veränderung der VC über 6, 12 und 24 Monate nach Untersuchungsdatum bei IPF, COP, NSIP, IPAF und EAA dargestellt als Box-Plot mit Median und markierten Ausreißern

12 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit erfolgte ein Follow-up zu den Daten von Silbernagel et al (¹¹⁸). Die damals mittels pCLE untersuchten Patienten und deren Hausärzte wurden kontaktiert, um Lungenfunktionsdaten und Outcome zu erfassen und eine Korrelation zu den pCLE-Mustern herzuleiten. Es konnte gezeigt werden, dass die Abnahme der Lungenfunktion nach den ersten 6 Monaten ab Untersuchungszeitpunkt signifikant mit dem Ausmaß der Gewebszerstörung korreliert. Bezüglich Mortalität wurde gezeigt, dass der Nachweis von Alveolarmakrophagen prognostisch günstig ist, auch wenn die Lungenfunktion im Verlauf nicht signifikant davon abhängt.

Die Diagnostik der interstitiellen Lungenerkrankungen ist ein Zusammenspiel von klinischen, laborchemischen, radiologischen und nicht zuletzt invasiven Befunden (Siehe Kapitel 6). Die konfokale Laserendomikroskopie stellt hierbei möglicherweise eine sinnvolle Ergänzung dar. Jedoch wurde dieses Verfahren erst 2007 durch Thiberville et al. zur Diagnostik des Bronchialsystems erstmalig verwendet (¹¹⁴). Wie bei vielen Verfahren wurde auch die CLE zunächst bei onkologischen Fragestellungen getestet. Bis jetzt gibt es nur wenige Studien der

CLE mit meist geringen Patientenpopulationen bei interstitiellen Lungenerkrankungen. Trotz des zunehmenden Interesses für dieses Verfahren und der mehrfachen Bestätigung der Sicherheit ist die CLE bei keiner Erkrankung ein etabliertes Verfahren. Ein Grund ist dabei auch die zeitintensive und letztlich nicht rein objektive Beurteilung der CLE-Bilder nach erfolgter Intervention. Hier könnte in der Zukunft eine automatisierte AI-basierte Beurteilung Zeit und Kosten einsparen und damit auch die CLE zu einem rentablen, objektivem und damit diagnostisch wertvollem Werkzeug zur Diagnostik verschiedener Lungenerkrankungen machen ⁽¹¹³⁾. AI-basierte Auswertung von Bilddaten wird bereits in Studien getestet, ist aber noch kein etabliertes Verfahren ⁽¹¹⁹⁾. Neben der hier verwendeten pCLE (Probe-based) werden auch zunehmend Studien mit der nCLE (Needle-based) vorgenommen. Hierbei ist der geringere Durchmesser der Sonde und die geringere Steifigkeit des Katheters von Vorteil ⁽¹¹³⁾. Bei der Diagnostik von peripheren Lungenrundherden erreichte die nCLE in Verbindung mit Roboter-unterstützter Bronchoskopie mit vorherigem radialem EBUS eine diagnostische Aussagekraft von 80% und zeigte sich ebenfalls als eine sicher anwendbare Intervention ⁽¹¹⁶⁾. Ein weiterer Ansatz zum Einsatz einer CLE ist die Überprüfung der korrekten Lage vor Kryobiopsie. Denn zur Lagekontrolle wird standardmäßig die Durchleuchtung verwendet, die jedoch für Patienten und auch den Untersucher eine Strahlenbelastung bedeutet. Möglicherweise ist die CLE-gesteuerte Kryobiopsie hier zukünftig eine Alternative ⁽¹²⁰⁾. Obwohl die progressive Fibrose bei interstitiellen Lungenerkrankungen prognostisch ungünstig für den Krankheitsverlauf ist, kann eine milde Erkrankung auch lange klinisch stabil bleiben ⁽¹²¹⁾. Jedoch haben Patienten mit deutlich erniedrigter Lungenfunktion bei Erstdiagnose eine insgesamt schlechtere Prognose, ebenso spielen Komorbiditäten wie etwa die pulmonale Hypertonie für die Prognose eine Rolle. Die wichtigsten prognostischen Parameter für eine ILD sind aktuell die Verlaufsbildgebung mittels CT und die Veränderung der Lungenfunktion insbesondere der FVC, der DLCO und der mögliche zusätzliche Sauerstoffbedarf ^(122,123). Diese Parameter spiegeln jedoch den Krankheitsverlauf wieder und sind für die initiale Prognoseabschätzung bei Erstdiagnose weniger spezifisch. Außerdem zeigt sich bei Patienten mit histologischem UIP-Muster nur in 40% der Fälle auch ein radiologisches UIP-Muster, was das initiale CT zur Prognoseabschätzung bei Diagnose ungeeignet macht ⁽¹¹⁸⁾. Die histologische Diagnostik erfolgt meistens aus einer bronchoskopisch gewonnenen Gewebeprobe. Im Rahmen der Bronchoskopie wäre die Durchführung einer pCLE ohne signifikant erhöhtes Risiko prinzipiell möglich ^(113,118). Da die pCLE als experimentelles Verfahren noch nicht lange bezüglich der interstitiellen Lungenerkrankungen getestet wird, gibt es noch nicht viele Daten über die längerfristige

diagnostische Aussagekraft der pCLE-Muster. In der vorliegenden Arbeit wird versucht, anhand der Daten von Silbernagel et al. ⁽¹¹⁸⁾ eine Korrelation zwischen den pCLE-Mustern und der Prognose zu finden.

Das Ausmaß der Gewebszerstörung (Distortion) in der pCLE korreliert in den ersten 6 Monaten nach Diagnose signifikant mit der Mortalität. Durch Silbernagel et al. und auch in der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Gewebszerstörung und fibrotischen Erkrankungen beschrieben werden. Jedoch war bisher eine prognostische Relevanz nicht untersucht worden. Aber nach Auswertung der Verlaufsdaten ist es mit den vorliegenden Ergebnissen mit der Distortion nun erstmalig gelungen, ein pCLE-Muster zu beschreiben, welches eine prognostische Relevanz hat. Bereits bei der Datenerhebung zu dieser Arbeit fällt das Problem der geringen Studienpopulation auf. Außerdem war aus mehreren Gründen nicht von allen Patienten eine lückenlose Verlaufsdokumentation der Lungenfunktion zu erhalten. Diese Probleme spiegeln sich vor allem in den Ergebnissen der Veränderung der VC wieder. Bei der Veränderung der VC über die Zeit bezogen auf die Erkrankungsgruppe fällt auf, dass sich die VC bei fibrosierenden Erkrankungen nicht verschlechtert, bei nicht-fibrosierenden hingegen schon (Kapitel 11.4). Diese Beobachtung erscheint zunächst widersprüchlich, da man erwarten würde, dass die fibrosierenden Erkrankungen einen deutlich schlechteren Verlauf haben. Man muss aber bedenken, dass es sich um die prozentuale Abnahme der VC handelt. Daher starten Patienten mit fibrosierenden Erkrankungen meistens mit geringerer VC. Außerdem fallen durch die höhere Mortalität viele Patienten aus der Darstellung heraus, sodass lediglich Patienten mit mehr oder weniger stabiler Erkrankung übrig bleiben, bei denen die Abnahme der VC geringer ausfällt. Auch die Korrelation der Gewebszerstörung mit dem pCLE-Muster ist nur für 6 Monate signifikant. Die Erklärung hierfür ist, dass insbesondere Patienten mit schweren Erkrankungen und schlechtem Verlauf durch die höhere Mortalität bereits früh aus dem Beobachtungszeitraum ausscheiden. Dadurch finden sich in späteren Zeitpunkten (12 Monate, 24 Monate) Patienten mit mildereren Verläufen, jüngere Patienten oder Patienten mit prognostisch günstigeren ILD. Damit ist die Betrachtung des Verlaufs nach 6 Monaten vor dem Hintergrund der geringen Studienpopulation wahrscheinlich valider als die späteren Zeitpunkte. Interessanterweise korreliert das Maß der Zerstörung des Alveolarmusters auch mit den fibrosierenden Erkrankungen (Kapitel 11.3), die wiederum eine schlechtere Prognose aufweisen als die nicht-fibrosierenden (Kapitel 11.2). Damit ist insgesamt dieses Merkmal das für einen möglichen diagnostischen Wert am besten geeignete. Zwar gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der „Distortion“ und der Mortalität, jedoch ist

aufgrund der geringen Patientenzahl, der heterogenen Erkrankungen und des unterschiedlichen Alters eine Abschätzung schwierig, da auch hier einzelne Todesfälle mit anderen Hintergründen bereits einen großen Einfluss auf das Ergebnis haben.

Entgegen möglicher Erwartungen ist die Mortalität bei Nachweis von Alveolarmakrophagen geringer als ohne Nachweis. Ein Blick in die Daten zeigt hier, dass die Makrophagen erwartungsgemäß überwiegend bei den nicht-fibrosierenden Erkrankungen in den pCLE-Bildern erscheinen, mit Ausnahme von 2 Patienten mit NSIP. Wie in 11.1 dargestellt, haben nicht-fibrosierende Erkrankungen eine bessere Prognose, sodass eine geringere Mortalität bei Patienten mit Alveolarmakrophagen in den pCLE-Bildern plausibel scheint.

In Zusammenschau dieser Befunde wäre eine weiterführende Evaluation des diagnostischen Wertes des pCLE-Merkmals der Zerstörung des Alveolarmusters („Distortion“) mit größeren Patientenzahlen wünschenswert.

Unsere Arbeit leistet damit einen Beitrag, die konfokale Endomikroskopie in der Diagnostik der ILDs zu etablieren. Aktuell besteht seitens der Befunder noch nicht genug Erfahrung mit den pCLE-Mustern. Prinzipiell ist die pCLE in ihrer Anwendung aber eine minimalinvasive und sichere diagnostische Methode, die ergänzend zu einer ohnehin meist notwendigen Bronchoskopie durchgeführt werden kann (^{113,116-118}). Zudem ist eine transbronchiale Biopsie i.R. einer Bronchoskopie je nach Zustand des Patienten und Lage des zu diagnostizierenden Gebiets nicht immer möglich oder mit einem erhöhten Risiko für den Patienten verbunden. Zur Diagnostik von malignitätsverdächtigen Strukturen wird bereits versucht, die pCLE als ergänzendes diagnostisches Mittel in Verbindung mit dem EBUS zu nutzen, um ein geeignetes Biopsiegebiet zu finden (¹²⁴). Bei der diagnostischen Abklärung von hilären und mediastinalen Lymphknoten zeigte die Kombination von nCLE und EBUS sogar eine höhere diagnostische Effektivität als der EBUS alleine (¹¹⁵). In einer Pilotstudie konnte mit dem topischem Einsatz von Acriflavin-Hydrochlorid zur Unterscheidung von malignen und benignen Strukturen eine Sensitivität von 96,0 % und eine Spezifität von 87,1 % und damit eine Diagnosegenauigkeit von 91% erreicht werden (¹²⁵). Auch wenn der Einsatz von Acriflavin nicht auf die Diagnostik von ILD übertragen werden kann, zeigt es jedoch den Nutzen und die Notwendigkeit von topischen Färbungen, um die diagnostische Aussagekraft der p/nCLE weiter zu verbessern. Zudem bestätigte diese Studie erneut die Sicherheit der konfokalen Endomikroskopie, da es bei keinem der 32 untersuchten Patienten zu unerwünschten Ereignissen kam (¹²⁵).

In Zukunft ist es möglicherweise auch durch den Einsatz von künstlicher Intelligenz möglich, einen größeren diagnostischen Nutzen aus den pCLE-Bildern zu ziehen. Bereits heute ist der

Einsatz von Algorithmen für maschinelles Lernen einer KI möglich, wodurch die in den pCLE-Mustern abgebildeten Elastinstrukturen automatisch ausgewertet werden können (¹²⁶). Wie bei den Befunden durch einen menschlichen Befunder, ist aber auch die Effektivität eines KI-Systems abhängig von der Menge an erhobenen Daten.

13 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit erfolgte ein Follow-up zur Arbeit von Silbernagel et al. bei der therapienaive Patienten vor Diagnostik einer ILD mittels pCLE untersucht wurden. Die pCLE ist ein experimentelles endoskopisches Verfahren zur Darstellung von alveolären Strukturen und hat damit einen möglichen therapeutischen Nutzen bei der ILD. Von insgesamt 39 Patienten der damaligen Studienpopulation konnten durch Kontaktaufnahme mit Fach- und Hausärzten Verlaufsdaten über Lungenfunktion und Krankheitsverlauf inklusive Mortalität gesammelt werden. Aus diesen Daten wurde eine Korrelation zwischen den pCLE-Mustern und der Abnahme der Lungenfunktion hergestellt. Auch der Einfluss des pCLE-Musters auf die Mortalität wurde untersucht. Dabei zeigt sich, dass die Abnahme der Lungenfunktion in den ersten 6 Monaten nach der Untersuchung signifikant mit dem Ausmaß der Gewebszerstörung korreliert. Die Gewebszerstörung ist außerdem überwiegend bei den fibrosierenden Erkrankungen zu finden. Der Nachweis von Alveolarmakrophagen scheint insgesamt prognostisch günstig zu sein, da sich eine deutlich niedrigere Mortalität abzeichnet, auch wenn die Lungenfunktion im Verlauf nicht signifikant davon abhängt.

Alveolarmakrophagen werden dabei in der pCLE überwiegend bei nicht-fibrosierenden Erkrankungen nachgewiesen, die eine bessere Prognose aufweisen. Aufgrund der kleinen Studienpopulation und der im Beobachtungszeitraum zunehmenden Mortalität sind die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft deutlich eingeschränkt. Es werden daher Studien mit größeren Studienpopulationen benötigt, um einen prognostischen Marker bei ILDs mittels der pCLE zu finden. In der vorliegenden Arbeit ist das pCLE-Muster Distorsion signifikant mit der Krankheitsprognose assoziiert.

14 Summary

In the present work, a follow-up to the work of Silbernagel et al. was performed, in which therapy-naive patients were examined by pCLE before diagnosis of ILD. pCLE is an experimental endoscopic procedure to visualize alveolar structures and thus has a potential therapeutic benefit in ILD. Follow-up data on lung function and disease progression, including mortality, were collected from a total of 39 patients in the study population at that time by contacting specialists and primary care physicians. From these data, an attempt was made to establish a correlation between pCLE patterns and decline in lung function. The influence of the pCLE pattern on mortality was also investigated. This shows that the decrease in lung function in the first 6 months after the study correlates significantly with the extent of tissue destruction. Tissue destruction is also predominant in fibrosing disease. Overall, the detection of alveolar macrophages appears to be prognostically favorable as there is a significantly lower mortality, although lung function is not significantly affected during the course. Alveolar macrophages are predominantly detected in non-fibrosing diseases in pCLE which show a better prognosis. Due to the small study population and increasing mortality during the observation period, the results are significantly limited in their power. Studies with larger study populations are therefore needed to find a prognostic marker in ILDs using pCLE. In the present data, the pCLE pattern destruction of the alveolar pattern "distortion" is significantly associated with disease prognosis.

15 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung und radiologische Merkmale zur diagnostischen Einordnung einer ILD.	43
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven bezogen auf die jeweiligen ILD.	59
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven bezogen auf die pCLE-Muster.	61
Abbildung 4: pCLE-Merkmale bezogen auf die einzelnen ILDs in Darstellung als Box-Plots mit Median und markierten Ausreißern	62
Abbildung 5 Prozentuale Veränderung der Vitalkapazität (VC) über die Zeit bezogen auf das pCLE-Merkmal Konsolidierung („Consolidation“).....	64
Abbildung 6 Prozentuale Veränderung der Vitalkapazität (VC) über die Zeit bezogen auf das pCLE-Merkmal der Gewebsdichte („density“).....	64
Abbildung 7 Prozentuale Veränderung der Vitalkapazität (VC) über die Zeit bezogen auf die Alveolarmakrophagen („loaded AM“).....	65

Abbildung 8 Prozentuale Veränderung der Vitalkapazität (VC) über die Zeit bezogen auf Zerstörung des Alveolarmusters („Distortion“)	66
Abbildung 9 Prozentuale Veränderung der Vitalkapazität (VC) über die Zeit bezogen auf Zerstörung des Alveolarmusters („Distortion“) in Graden 0-3 über 6 Monate.....	67
Abbildung 10 Veränderung der VC über die Zeit bezogen auf die Erkrankungsgruppen	68
Abbildung 11 Veränderung der VC über die Zeit bezogen auf die einzelnen Erkrankungen	69

16 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der IPAF nach dem offiziellem Statement der European Respiratory Society/American Thoracic Society.....	10
Tabelle 2: Auflistung von laborchemisch bestimmbar Autoantikörpern und damit assoziierte Erkrankungen. Angelehnt an das Review von McLean-Tooke et al (2019).....	41
Tabelle 3: Verteilung der Studienpopulation nach Erkrankung.....	58

17 Wichtige Abkürzungen

AEP	akute eosinophile Pneumonie
AIP	akute interstitielle Pneumonie
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
ARDS	„Acute respiratory distress syndrome“ das akute Lungenversagen
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BIP	Bleomycin-induzierte Pneumonitis
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CEP	chronische eosinophile Pneumonie
CLE	Konfokale Laserendomikroskopie
cMRT	Magnetresonanztomographie des Schädels
COP	kryptogen organisierende Pneumonie

COPD	„Chronic obstructive pulmonary disease“, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPFE	Kombinierte pulmonale Fibrose mit Emphysem
CTD	Connective tissue disease, Kollagenose
DAD	diffuser Alveolarwandschaden
DILD	„drug induced interstitial lung disease“ = medikamenteninduzierte ILD
DIP	desquamative interstitielle Pneumonie
DPLD	diffuse parenchymale Lungenerkrankungen
EAA	exogen allergische Alveolitis
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor
GPA	Granulomatose mit Polyangitis, früher auch Morbus Wegener
HR-CT	„high-resolution CT“ hochauflösende Computertomographie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankungen
IPAF	interstitielle Pneumonie mit autoimmun-Features
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose
IPH	idiopathisch pulmonale Häm siderose
LAM	Lymphangiomeiomyomatose
LCH	Langerhanszell-Histiozytose
LIP	lymphozytische interstitielle Pneumonie
loaded AM	in der pCLE sichtbare Alveolarmakrophagen
MCTD	„Mixed connective tissue disease“ auch Mb. Sharp genannt
MTX	Methotrexat
nCLE	„needle-based-CLE“ konfokale Laserendomikroskopie mit Nadel
NSIP	nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
PA/DA	Polymyositis/Dermatomyositis
PAP	pulmonale Alveolarproteinose
PBC	primär biliäre Zirrhose
pCLE	„probe-based CLE“; sondenbasierte konfokale Laserendomikroskopie
PJP	Pneumocystis Jiorvecii Pneumonie
pLC	pulmonale Lymphangiosis carcinomatosa
PPFE	pleuroparenchymale Fibroelastose
RA	rheumatoide Arthritis
RB-ILD	ILD bei respiratorischer Bronchiolitis

RILD	„radiation-induced-lung-disease“ Strahlentherapie-assoziierte Pneumonitis
SRIF	„Smoking-related interstitial fibrosis“ Raucherassoziierte interstitielle Fibrose
SSC	Systemische Sklerose oder Sklerodermie
TSC	„tuberous sclerosis complex“
UIP	„usual interstitial pneumonia“

18 Literaturverzeichnis

1. Behr J. Interstitielle Lungenerkrankungen: Was muss der Hausarzt wissen? *MMW Fortschr Med.* 2018;160(3):38-42. doi:10.1007/s15006-018-0198-5
2. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology.* 2019;58(11):2031-2038. doi:10.1093/rheumatology/kez177
3. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: Analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3078-3085. doi:10.1002/art.30467
4. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne).* 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.751181
5. Sleijfer S. Bleomycin-Induced Pneumonitis. *Chest.* 2001;120(2):617-624. doi:10.1378/chest.120.2.617
6. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor–Related Pneumonitis in Patients With

- Advanced Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1607.
doi:10.1001/jamaoncol.2016.2453
7. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al.
Incidence of Pneumonitis With Use of
Programmed Death 1 and Programmed Death-
Ligand 1 Inhibitors in Non-Small
Cell Lung Cancer. *Chest.* 2017;152(2):271-281.
doi:10.1016/j.chest.2017.04.177
 8. Schreiber J, Müller-Ladner U. Rheumatherapie und
Lungentoxizität. *Pneumologe (Berl).*
2018;15(6):404-412. doi:10.1007/s10405-018-
0209-3
 9. Ukena D. Arzneimittelinduzierte
Lungenerkrankungen. *Pneumologe (Berl).*
2007;4(3):201-212. doi:10.1007/s10405-007-0149-
9
 10. Nowak D, Ochmann U, Mueller-Lisse UG.
Berufskrankheiten der Atemwege und der Lunge.
Internist (Berl). 2021;62(9):906-920.
doi:10.1007/s00108-021-01109-7
 11. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, et al.
Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive
Review. *J Investig Allergol Clin Immunol.*
2015;25(4):237-250; quiz follow 250.
 12. Thomeer MJ, Costabe U, Rizzato G, Poletti V,
Demedts M. Comparison of registries of interstitial
lung diseases in three European countries. *Eur
Respir J Suppl.* 2001;32:114s-118s.
 13. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al.
Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in
Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical
Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.*
2020;202(3):e36-e69. doi:10.1164/rccm.202005-
2032ST

14. Fenoglio CM, Reboux G, Sudre B, et al. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Journal*. 2007;29(4):706-712. doi:10.1183/09031936.00001006
15. Taha R, Feteih M. Pulmonary Manifestations of Connective Tissue Diseases. In: *Skills in Rheumatology*. Springer Singapore; 2021:139-175. doi:10.1007/978-981-15-8323-0_7
16. Garlapati P, Qurie A. *Granulomatosis with Polyangiitis*.; 2022.
17. Fagni F, Bello F, Emmi G. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Dissecting the Pathophysiology. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.627776
18. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(3):358-375. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.006
19. Sun T, Hu ZH, He JS, Chen YC, Gao YX. A Case of Dermatomyositis with Coexistence of Positive Anti-MDA5 Antibodies and Anti-SSA/RO52 Antibodies, Combined with Necrotic Skin Ulcers. *Int Med Case Rep J*. 2024;Volume 17:9-15. doi:10.2147/IMCRJ.S441691
20. Maturu V, Lakshman A, Bal A, et al. Antisynthetase syndrome: An under-recognized cause of interstitial lung disease. *Lung India*. 2016;33(1):20. doi:10.4103/0970-2113.173055
21. Reichenberger F, Dechant C, Ley S, et al. Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen – Handlungsempfehlung mit Fokus auf rheumatologische Systemerkrankungen. *DMW -*

- Deutsche Medizinische Wochenschrift*.
2022;147(21):1371-1383. doi:10.1055/a-1877-0275
22. Müller-Leisse C, Bussmann A, Mayer O, Genth E, Günther R. Hochauflösende Computertomographie der Lunge (HRCT) bei Kollagenosen: eine prospektive Untersuchung an 73 Patienten. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 1994;161(07):12-18. doi:10.1055/s-2008-1032485
 23. *Interdisziplinäre Leitlinie Management Der Frühen Rheumatoiden Arthritis*. Steinkopff; 2007.
doi:10.1007/978-3-7985-1711-0
 24. Buschulte K, Hoffmann-Vold AM, Dobrota R dra, Höger P, Krause A, Kreuter M. Therapie von Lungenfibrosen bei rheumatischen Systemerkrankungen (neue Therapien). *Z Rheumatol*. 2021;80(8):743-754.
doi:10.1007/s00393-021-01067-3
 25. Graney BA, Fischer A. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(5):525-533.
doi:10.1513/AnnalsATS.201808-565CME
 26. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *European Respiratory Journal*. 2015;46(4):976-987.
doi:10.1183/13993003.00150-2015
 27. Fernandes L, Nasser M, Ahmad K, Cottin V. Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features (IPAF). *Front Med (Lausanne)*. 2019;6.
doi:10.3389/fmed.2019.00209
 28. Kim MS, Jeong SY, Lee YY, et al. Clinical outcome of pulmonary lymphangitic carcinomatosis

- in gynecologic malignancy: A single-institution experience. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(2):333-338.
doi:10.1016/j.tjog.2022.02.024
29. Ikezoe J, Godwin JD, Hunt KJ, Marglin SI. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: chronicity of radiographic findings in long-term survivors. *American Journal of Roentgenology.* 1995;165(1):49-52. doi:10.2214/ajr.165.1.7785630
30. Passlick B, Sitar I, Siene W, Thetter O, Morresi-Hauf A. Significance of lymphangiosis carcinomatosa at the bronchial resection margin in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(4):1160-1164.
doi:10.1016/S0003-4975(01)03067-3
31. Ziegeltrum J, Galster M, Meyer C, Horneber M. Strahlentherapie-assoziierte Pneumonitiden. *Im Fokus Onkologie.* 2021;24(3):28-32.
doi:10.1007/s15015-021-3498-z
32. Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, Muñoz-Montaña W, Nuñez-Baez M, Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):9.
doi:10.1186/s12890-020-01376-4
33. Ding X, Ji W, Li J, Zhang X, Wang L. Radiation recall pneumonitis induced by chemotherapy after thoracic radiotherapy for lung cancer. *Radiation Oncology.* 2011;6(1):24. doi:10.1186/1748-717X-6-24
34. Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci.* 2018;109(12):3707-3713.
doi:10.1111/cas.13817

35. Nelson DS, Halteren A, Quispel WT, et al. *MAP2K1* and *MAP3K1* mutations in langerhans cell histiocytosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2015;54(6):361-368. doi:10.1002/gcc.22247
36. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical Outcomes of Pulmonary Langerhans'-Cell Histiocytosis in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(7):484-490. doi:10.1056/NEJMoa012087
37. Bartosiewicz M, Siemion-Szcześniak I, Jędrych M, et al. [Interstitial lung disease in patients with primary biliary cirrhosis]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2012;80(5):471-481.
38. Eliadou E, Moleiro J, Ribaldone DG, et al. Interstitial and Granulomatous Lung Disease in Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis*. 2020;14(4):480-489. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz165
39. Samir A, El-Beheiry AA, Gharraf HS, Khalifa MH. Viral hepatitis and interstitial lung diseases: can HRCT assess their relation and characterize its pattern? *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020;51(1):163. doi:10.1186/s43055-020-00282-3
40. Devine MS, Garcia CK. Genetic Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):95-110. doi:10.1016/j.ccm.2011.11.001
41. Kerem E, Elstein D, Abrahamov A, et al. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease. *European Respiratory Journal*. 1996;9(2):340-345. doi:10.1183/09031936.96.09020340
42. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, et al. A Prospective, Cross-sectional Survey Study of

- the Natural History of Niemann-Pick Disease Type B. *Pediatrics*. 2008;122(2):e341-e349.
doi:10.1542/peds.2007-3016
43. Gower WA, Noguee LM. Surfactant dysfunction. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(4):223-229.
doi:10.1016/j.prrv.2011.01.005
44. Safrin S. Comparison of Three Regimens for Treatment of Mild to Moderate Pneumocystis carinii Pneumonia in Patients with AIDS: A Double-Blind, Randomized Trial of Oral Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Dapsone-Trimethoprim, and Clindamycin-Primaquine. *Ann Intern Med*. 1996;124(9):792. doi:10.7326/0003-4819-124-9-199605010-00003
45. Moeser A, Lange C, von Lilienfeld-Toal M, Welte T, Pletz M. Pneumonien bei immunsupprimierten Patienten. *Pneumologe (Berl)*. 2018;15(3):209-224.
doi:10.1007/s10405-018-0174-x
46. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(34).
doi:10.1073/pnas.2109229118
47. Feld T, Guggemos W, Heim K, et al. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Published online April 6, 2022.
48. Wendisch D, Dietrich O, Mari T, et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. *Cell*. 2021;184(26):6243-6261.e27.
doi:10.1016/j.cell.2021.11.033
49. Junker K, Brasch F. Interstitielle Lungenkrankheiten. *Pathologe*. 2008;29(S2):273-279. doi:10.1007/s00292-008-1026-y

50. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline. *Thorax*. 2008;63(Suppl 5):v1.
doi:10.1136/thx.2008.101691
51. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Prognostic Significance of Cellular and Fibrosing Patterns. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(1):19.
doi:10.1097/00000478-200001000-00003
52. Travis WD, Hunninghake G, King TE, et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1338-1347.
doi:10.1164/rccm.200611-1685OC
53. Hino T, Lee KS, Yoo H, Han J, Franks TJ, Hatabu H. Interstitial lung abnormality (ILA) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *Eur J Radiol Open*. 2021;8:100336.
doi:10.1016/j.ejro.2021.100336
54. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. 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(6):733-748.
doi:10.1164/rccm.201308-1483ST
55. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(18):1718-1727.
doi:10.1056/NEJMoa1908681
56. Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*.

- 2021;9(5):476-486. doi:10.1016/S2213-2600(20)30554-3
57. Behr J, Günther A, Bonella F, et al. S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie*. 2020;74(05):e1-e2. doi:10.1055/a-1179-2905
 58. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med*. 1965;39(3):369-404. doi:10.1016/0002-9343(65)90206-8
 59. Diken Üzlem, Şengül A, Coşkun Beyan A, Ayten Ümer, Mutlu L, Okutan O. Desquamative interstitial pneumonia: Risk factors, laboratory and bronchoalveolar lavage findings, radiological and histopathological examination, clinical features, treatment and prognosis (Review). *Exp Ther Med*. Published online November 29, 2018. doi:10.3892/etm.2018.7030
 60. Akira M, Yamamoto S, Hara H, Sakatani M, Ueda E. Serial computed tomographic evaluation in desquamative interstitial pneumonia. *Thorax*. 1997;52(4):333-337. doi:10.1136/thx.52.4.333
 61. Röhrich S, Heidinger BH, Prayer F, et al. Raucherassozierte interstitielle Lungenerkrankungen. *Die Radiologie*. 2022;62(9):738-746. doi:10.1007/s00117-022-01025-3
 62. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic Changes in the Peripheral Airways of Young Cigarette Smokers. *New England Journal of Medicine*. 1974;291(15):755-758. doi:10.1056/NEJM197410102911503
 63. Lin H, Jiang S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): an entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. *J Thorac*

- Dis.* 2015;7(4):767-779. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.17
64. Chae KJ, Jin GY, Jung HN, et al. Differentiating Smoking-Related Interstitial Fibrosis (SRIF) from Usual Interstitial Pneumonia (UIP) with Emphysema Using CT Features Based on Pathologically Proven Cases. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162231. doi:10.1371/journal.pone.0162231
65. Krupar R, Kümpers C, Haenel A, Perner S, Stellmacher F. Kryptogen organisierende Pneumonie versus sekundäre organisierende Pneumonie. *Pathologe*. 2021;42(1):55-63. doi:10.1007/s00292-020-00903-8
66. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, et al. Reversed Halo Sign on High-Resolution CT of Cryptogenic Organizing Pneumonia: Diagnostic Implications. *American Journal of Roentgenology*. 2003;180(5):1251-1254. doi:10.2214/ajr.180.5.1801251
67. Lungen- und Atemwegserkrankungen. In: *Innere Medizin*. Elsevier; 2009:275-376. doi:10.1016/B978-3-437-42831-9.10010-5
68. Taniguchi H, Kondoh Y. Acute and subacute idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology*. 2016;21(5):810-820. doi:10.1111/resp.12786
69. Panchabhai TS, Farver C, Highland KB. Lymphocytic Interstitial Pneumonia. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):463-474. doi:10.1016/j.ccm.2016.04.009
70. Chua F, Desai SR, Nicholson AG, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis. A Review of Clinical, Radiological, and Pathological Characteristics. *Ann Am Thorac Soc*.

- 2019;16(11):1351-1359.
doi:10.1513/AnnalsATS.201902-181CME
71. Saha BK, Datar P, Aiman A, Bonnier A, Saha S, Milman NT. Comparative Analysis of Adult Patients With Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis and Lane-Hamilton Syndrome: A Systematic Review of the Literature in the Period 1971-2022. *Cureus*. Published online March 25, 2022.
doi:10.7759/cureus.23482
 72. Pedersen FM, Milman N. [Idiopathic pulmonary hemosiderosis]. *Ugeskr Laeger*. 1996;158(7):902-904.
 73. Kamienska E, Urasinski T, Gawlikowska-Sroka A, Glura B, Pogorzelski A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in a 9-year-old girl. *Eur J Med Res*. 2009;14(S4):112. doi:10.1186/2047-783X-14-S4-112
 74. Zhang X, Travis WD. Pulmonary Lymphangiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(12):1823-1828. doi:10.5858/2009-0576-RS.1
 75. Sathirareungchai S, Shimizu D, Vierkoetter KR. Pulmonary Lymphangiomyomatosis: A Case Report and Literature Review. *Hawaii J Health Soc Welf*. 2020;79(7):224-229.
 76. Khaddour K, Sankari A, Shayuk M. *Lymphangiomyomatosis*.; 2022.
 77. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):431-440.
doi:10.1016/j.ccm.2016.04.006
 78. Buschulte K, Cottin V, Wijsenbeek M, Kreuter M, Diesler R. The world of rare interstitial lung diseases. *European Respiratory Review*.

- 2023;32(167):220161. doi:10.1183/16000617.0161-2022
79. Pahal P, Penmetsa GK, Modi P, Sharma S. *Eosinophilic Pneumonia.*; 2022.
 80. De Giacomo F, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):728-736. doi:10.1164/rccm.201710-1967CI
 81. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 2003;38(10):982-984. doi:10.1007/s00535-003-1175-y
 82. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2466-2475. doi:10.1002/art.39205
 83. Lv X, Gao F, Liu Q, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related interstitial lung disease. *Exp Ther Med.* 2018;15(2):1465-1473. doi:10.3892/etm.2017.5554
 84. Kim JS, Gupta R. Clinical Manifestations and Management of Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis. *J Clin Med.* 2023;13(1):241. doi:10.3390/jcm13010241
 85. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019;3(3):358-375. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.006
 86. Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, Lamberto C, Valeyre D, Brillet PY. Imaging of sarcoidosis of the airways

- and lung parenchyma and correlation with lung function. *European Respiratory Journal*. 2012;40(3):750-765.
doi:10.1183/09031936.00025212
87. Kreuter M, Ochmann U, Koschel D, et al. Patientenfragebogen zur Erfassung der Ursachen interstitieller und seltener Lungenerkrankungen – klinische Sektion der DGP. *Pneumologie*. 2018;72(06):446-457. doi:10.1055/s-0044-100207
88. Harari S, Wells AU, Wuyts WA, et al. The 6-min walk test as a primary end-point in interstitial lung disease. *European Respiratory Review*. 2022;31(165):220087. doi:10.1183/16000617.0087-2022
89. Nathan SD, du Bois RM, Albera C, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2015;109(7):914-922.
doi:10.1016/j.rmed.2015.04.008
90. Gille T, Laveneziana P. Cardiopulmonary exercise testing in interstitial lung diseases and the value of ventilatory efficiency. *European Respiratory Review*. 2021;30(162):200355.
doi:10.1183/16000617.0355-2020
91. Hödl R HP, Maier R KW, Watzinger N SD. *Kardiologie Journal Für Austrian Journal of Cardiology Österreichische Zeitschrift Für Herz-Kreislaufkrankungen Indexed in EMBASE Offizielles Organ Des Österreichischen Herzfonds Member of the ESC-Editor's Club In Kooperation Mit Der ACVC Offizielles Partnerjournal Der ÖKG Online-Datenbank Mit Autoren-Und Stichwortsuche Spiroergometrie in Der*

Kardiologie-Klinische Anwendungsmöglichkeiten.

Vol 10.; 2003. www.kup.at/kardiologie

92. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med.* 2014;2(1):4. doi:10.1186/2213-0802-2-4
93. McLean-Tooke A, Moore I, Lake F. Idiopathic and immune-related pulmonary fibrosis: diagnostic and therapeutic challenges. *Clin Transl Immunology.* 2019;8(11). doi:10.1002/cti2.1086
94. Kifjak D, Leitner J, Ambros R, et al. Röntgenbefunde bei diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen. *Radiologe.* 2022;62(2):130-139. doi:10.1007/s00117-021-00955-8
95. Nathan SD, Pastre J, Ksovreli I, et al. HRCT evaluation of patients with interstitial lung disease: comparison of the 2018 and 2011 diagnostic guidelines. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:175346662096849. doi:10.1177/1753466620968496
96. Zhang Y, Lian X, Huang S, et al. A study of the diagnostic value of a modified transthoracic lung ultrasound scoring method in interstitial lung disease. *Quant Imaging Med Surg.* 2023;13(2):946-956. doi:10.21037/qims-22-153
97. Buda N, Piskunowicz M, Porzezińska M, Kosiak W, Zdrojewski Z. Lung Ultrasonography in the Evaluation of Interstitial Lung Disease in Systemic Connective Tissue Diseases: Criteria and Severity of Pulmonary Fibrosis – Analysis of 52 Patients. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound.* 2015;37(04):379-385. doi:10.1055/s-0041-110590
98. Wielpütz MO, Heußel CP, Herth FJF, Kauczor HU. Radiological Diagnosis in Lung Disease. *Dtsch*

- Arztebl Int.* Published online March 14, 2014.
doi:10.3238/arztebl.2014.0181
99. Stanel SC, Rivera-Ortega P. Present and future perspectives in early diagnosis and monitoring for progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10.
doi:10.3389/fmed.2023.1114722
100. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. 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(3):188-200.
doi:10.1159/000484055
101. Tomassetti S, Colby T V., Wells AU, Poletti V, Costabel U, Matucci-Cerinic M. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in connective tissue diseases, to do or not to do? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X2110596.
doi:10.1177/1759720X211059605
102. Warth A. *Pathology of Interstitial Lung Diseases*.
103. Kreuter M, Behr J, Bonella F, et al. S1-Leitlinie Interdisziplinäre Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen im Erwachsenenalter. *Pneumologie*. Published online March 28, 2023.
doi:10.1055/a-2017-8971
104. Lederer C, Buschulte K, Hellmich B, et al. Interstitielle Lungenerkrankungen. *Die Innere Medizin*. Published online February 14, 2023.
doi:10.1007/s00108-023-01476-3
105. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *The*

- Lancet*. 2011;377(9779):1760-1769.
doi:10.1016/S0140-6736(11)60405-4
106. Behr J. The Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*. Published online December 23, 2013.
doi:10.3238/arztebl.2013.0875
107. Leask A. Breathe, breathe in the air: the anti-CCN2 antibody pamrevlumab (FG-3019) completes a successful phase II clinical trial for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Cell Commun Signal*. 2019;13(4):441-442. doi:10.1007/s12079-019-00542-6
108. Estornut C, Milara J, Bayarri MA, Belhadj N, Cortijo J. Targeting Oxidative Stress as a Therapeutic Approach for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2022;12.
doi:10.3389/fphar.2021.794997
109. Thannickal VJ, Lee DY, White ES, et al. Myofibroblast Differentiation by Transforming Growth Factor- β 1 Is Dependent on Cell Adhesion and Integrin Signaling via Focal Adhesion Kinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(14):12384-12389.
doi:10.1074/jbc.M208544200
110. Behr J, Bendstrup E, Crestani B, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(6):445-453. doi:10.1016/S2213-2600(16)30044-3
111. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, et al. Thalidomide for the Treatment of Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med*.

- 2012;157(6):398. doi:10.7326/0003-4819-157-6-201209180-00003
112. Pilonis ND, Januszewicz W, di Pietro M. Confocal laser endomicroscopy in gastro-intestinal endoscopy: technical aspects and clinical applications. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:7-7. doi:10.21037/tgh.2020.04.02
113. Tian S, Huang H, Zhang Y, et al. The role of confocal laser endomicroscopy in pulmonary medicine. *European Respiratory Review*. 2023;32(167):220185. doi:10.1183/16000617.0185-2022
114. Thiberville L, Moreno-Swirc S, Vercauteren T, Peltier E, Cavé C, Bourg Heckly G. *In Vivo* Imaging of the Bronchial Wall Microstructure Using Fibered Confocal Fluorescence Microscopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(1):22-31. doi:10.1164/rccm.200605-684OC
115. Zuo C, Xue K, Wu X, et al. Value of needle confocal laser microendoscopy combined with endobronchial ultrasound bronchoscopy in the diagnosis of hilar and mediastinal lymph node lesions. *Kaohsiung J Med Sci*. Published online June 7, 2023. doi:10.1002/kjm2.12714
116. Manley CJ, Kramer T, Kumar R, et al. Robotic bronchoscopic needle-based confocal laser endomicroscopy to diagnose peripheral lung nodules. *Respirology*. 2023;28(5):475-483. doi:10.1111/resp.14438
117. Salaun M, Roussel F, Hauss PA, Lachkar S, Thiberville L. In vivo imaging of pulmonary alveolar proteinosis using confocal endomicroscopy. *European Respiratory Journal*.

- 2010;36(2):451-453.
doi:10.1183/09031936.00194509
118. Silbernagel E, Stacher-Priehse E, Dinkel J, et al. Bronchoscopic Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy to Diagnose Diffuse Parenchymal Lung Diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2022;39(2):e2022016.
doi:10.36141/svldd.v39i2.11280
119. Wang Q, Hopgood JR, Finlayson N, et al. Deep Learning in ex-vivo Lung Cancer Discrimination using Fluorescence Lifetime Endomicroscopic Images. In: *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*. IEEE; 2020:1891-1894.
doi:10.1109/EMBC44109.2020.9175598
120. Zheng Y, Zhang L, Lou Y, et al. The cryobiopsy in interstitial lung diseases guided by probe-based confocal laser endomicroscopy is feasible. *Clin Respir J*. Published online August 16, 2023.
doi:10.1111/crj.13669
121. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Review*. 2018;27(150):180076. doi:10.1183/16000617.0076-2018
122. Chen X, Guo J, Yu D, Jie B, Zhou Y. Predictors of Mortality in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12.
doi:10.3389/fphar.2021.754851
123. GAY SE, KAZEROONI EA, TOEWS GB, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4):1063-1072.
doi:10.1164/ajrccm.157.4.9703022

124. Hassan T, Piton N, Lachkar S, Salaün M, Thiberville L. A Novel Method for In Vivo Imaging of Solitary Lung Nodules Using Navigational Bronchoscopy and Confocal Laser Microendoscopy. *Lung*. 2015;193(5):773-778. doi:10.1007/s00408-015-9769-8
125. Fuchs FS, Zirlik S, Hildner K, Schubert J, Vieth M, Neurath MF. Confocal laser endomicroscopy for diagnosing lung cancer *in vivo*. *European Respiratory Journal*. 2013;41(6):1401-1408. doi:10.1183/09031936.00062512
126. Bondesson D, Schneider MJ, Silbernagel E, Behr J, Reichenberger F, Dinkel J. Automated evaluation of probe-based confocal laser endomicroscopy in the lung. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232847. doi:10.1371/journal.pone.0232847

19 Publikationsverzeichnis

- D Hamberger, E Silbernagel, J Behr, E Stacher-Priehse, W Gesierich, J Dinkel, H Stepp, F Reichenberger „Konfokale Laserendomikroskopie (pCLE) im Langzeitverlauf bei interstitiellen Lungenerkrankungen“ – Kongress der DGP 2024
- Frank Reichenberger (Munich, Germany), Daniel Hamberger, Edith Silbernagel, Juergen Behr, Elvira Stacher-Priehse, Wolfgang Gesierich „Impact Confocal laser endomicroscopy (pCLE) findings on long-term outcome in interstitial lung diseases (ILD)“ – ERS Kongress 2024

20 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich gerne allen Menschen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt und beraten haben, einen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank geht an meinen Betreuer Prof. Dr. Frank Reichenberger, der mir in der gesamten Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand und bei Problemen immer ein offenes Ohr hatte.

Ich danke meiner Frau Jovana und meiner Mutter Dagmar für die moralische Unterstützung und zuletzt auch für die Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Wolfgang Loenicker-Schaffranka und seiner Frau Christa für das Korrekturlesen.

Zuletzt danke ich meiner kleinen Tochter Sofie, die in dieser Zeit das Licht der Welt erblickte und mir seitdem jeden Tag ein Lächeln auf die Lippen zaubert.