

**Effekte von Pirfenidon auf histogrammbasierte CT-Indizes  
bei idiopathischer pulmonaler Fibrose**

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

vorgelegt von  
Holdorf, Frederik  
aus Braunschweig

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Medizinisches Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik und Poliklinik II

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Günther

Gutachter: Prof. Dr. Georg Bachmann

Tag der Disputation: 22.11.2022

meinem verstorbenen Vater und meiner Mutter in großer Dankbarkeit gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort.....</b>	<b>I</b>
<b>Kapitel 1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Allgemeines.....	1
1.1.1 Klassifikation.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Pathogenese.....	2
1.1.4 Risikofaktoren und Komorbiditäten.....	3
1.1.5 Klinisches Erscheinungsbild.....	4
1.2 Verlauf und Verlaufsparemeter.....	4
1.2.1 Verlauf und Prognose.....	4
1.2.2 Verlaufs- und Prognoseparameter.....	5
1.2.2.1 Fragebögen.....	5
1.2.2.2 6-Minuten-Gehstreckentest.....	6
1.2.2.3 Lungenfunktionsuntersuchungen, Diffusionskapazität und Blutgasana- lysen.....	6
1.2.2.4 Radiologische Veränderungen.....	7
1.2.2.5 Komorbiditäten.....	8
1.2.2.6 Kumulative Scores.....	9
1.3 Diagnostik.....	9
1.3.1 Die HRCT.....	9
1.3.1.1 Das UIP-Muster in der HRCT.....	10
1.3.1.2 Komorbidität Bronchialkarzinom und CT-Korrelate.....	12
1.3.1.3 Ausblick: CT-Diagnostik mittels „Deep Learning“.....	13
1.3.2 Histopathologie.....	14
1.3.3 Diagnostisches Vorgehen.....	15
1.4 Therapie.....	16
1.4.1 Nichtmedikamentöse Therapie.....	16
1.4.2 Medikamentöse Therapie.....	17
1.4.2.1 Nintedanib.....	18
1.4.2.2 Pirfenidon.....	18
<b>Kapitel 2 Fragestellung.....</b>	<b>21</b>
<b>Kapitel 3 Material und Methoden.....</b>	<b>22</b>

3.1 Art der Studie.....	22
3.2 Patientenkollektiv.....	22
3.3 Untersuchungsmethoden.....	23
3.3.1 Datenerhebung im CT.....	23
3.3.2 Erhebung quantitativer CT-Indizes.....	25
3.3.3 Lungenfunktionsparameter.....	29
3.4 Angaben zur statistischen Auswertung.....	31
<b>Kapitel 4 Ergebnisse.....</b>	<b>33</b>
4.1 Daten zum Patienten- und Untersuchungskollektiv.....	33
4.2 Regressionsanalyse der CT-Indizes in den oberen Lungenanteilen.....	35
4.3 Regressionsanalyse der CT-Indizes in den mittleren Lungenanteilen.....	36
4.4 Regressionsanalyse der CT-Indizes in den unteren Lungenanteilen.....	40
4.5 Regressionsanalyse der Summe der CT-Indizes (total).....	41
4.6 Regressionsanalyse der Lungenfunktionsparameter.....	42
4.7 Regressionsanalyse der kapillären Blutgasanalysen.....	51
4.8 Korrelationen der CT-Indizes mit den Lungenfunktionsparametern.....	52
4.9 Korrelationen der CT-Indizes mit den Ergebnissen der Blutgasanalysen.....	57
<b>Kapitel 5 Diskussion.....</b>	<b>59</b>
5.1 Auswahl des Studiendesigns.....	59
5.4 Methodische Schwächen.....	62
5.3 Effekte von Pirfenidon auf radiologische Veränderungen.....	63
5.4 Effekte von Pirfenidon auf klinische Parameter.....	65
5.5 Korrelation von CT-Indizes und klinischen Parametern.....	67
5.6 Der Stellenwert der HRCT.....	68
5.7 Fazit und Ausblick.....	71
<b>Kapitel 6 Zusammenfassung.....</b>	<b>73</b>
<b>Kapitel 7 Summary.....</b>	<b>75</b>
<b>Kapitel 8 Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>Kapitel 9 Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>80</b>
<b>Kapitel 10 Tabellen- und Formelverzeichnis.....</b>	<b>81</b>
<b>Kapitel 11 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>83</b>
<b>Kapitel 12 Anhang.....</b>	<b>99</b>
12.1 Weitere Auswertungen der Lungenfunktionsparameter.....	99
12.2 Votum der Ethikkommission.....	103

12.3 Patienteninformation und Einwilligungserklärung zum eurIPFreg.....	107
12.4 Ehrenwörtliche Erklärung.....	117
12.5 Danksagung.....	118

## Vorwort

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine seltene und progredient verlaufende interstitielle Lungenerkrankung mit schlechter Prognose (Behr et al., 2013; Bjoraker et al., 1998; Flaherty et al., 2002; Hutchinson et al., 2015; Kaunisto et al., 2013; Ley et al., 2011; Nicholson et al., 2000; Rudd et al., 2007). Definitionsgemäß ist die Ätiologie der Erkrankung weitestgehend unbekannt. Seit 2011 steht mit Pirfenidon der erste Wirkstoff zur Verfügung, der einen wirksamen Effekt auf klinische Verlaufparameter ausübt (Azuma et al., 2005; Behr et al., 2017; King et al., 2014; Loeh et al., 2014; Noble et al., 2016, 2011; Taniguchi et al., 2010). Da die High-Resolution Computertomographie (HRCT) in Diagnostik und Verlaufskontrolle der IPF eine zunehmend dominierende Stellung einnimmt (Behr et al., 2020), wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob die Wirksamkeit von Pirfenidon auch anhand radiologischer Parameter in der HRCT validierbar ist.

Im Einleitungsteil der Dissertation erfolgt im allgemeinen Teil (*Kapitel 1.1*) zunächst eine Einführung in das Krankheitsbild der IPF. Daran anschließend werden die für das Verständnis der Arbeit relevanten Themenkomplexe „Verlauf und Verlaufparameter“ (*Kapitel 1.2*), „Diagnostik“ (*Kapitel 1.3*) mit besonderem Schwerpunkt auf der Diagnostik mittels HRCT sowie „Therapie“ (*Kapitel 1.4*) behandelt. In einem abschließenden Kapitel wird zusammenfassend die Relevanz des Themas erläutert und die konkrete Fragestellung der Arbeit (*Kapitel 2*) formuliert. In *Kapitel 3* und *Kapitel 4* werden dann die in dieser Arbeit verwendeten Untersuchungsmethoden, das Patientenkollektiv und die Ergebnisse der Untersuchungen vorgestellt. Im letzten Teil (*Kapitel 5*) werden schließlich die Methodik und die Ergebnisse auch im Vergleich mit der vorhandenen Literatur diskutiert und ein Fazit formuliert.

# Kapitel 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines

### 1.1.1 Klassifikation

Unter dem Begriff „interstitielle Lungenerkrankungen“ (*interstitial lung diseases, ILD*) wird eine Vielzahl von heterogenen Lungenerkrankungen subsumiert. Der gemeinsame Endpunkt der verschiedenen Entitäten ist die aufgrund fibrosierender und inflammatorischer Prozesse erfolgende (oftmals) progrediente Schädigung der pulmonalen Endstrecke, bestehend vor allem aus alveolärem Epithel, interstitiellem Mesenchym und vaskulärem Endothel (“American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias,” 2002). Anders als der Name suggeriert, sind also nicht nur das Interstitium, also der Raum zwischen epithelialer und endothelialer Basalmembran, sondern auch die Luftwege, Alveolen und Gefäße betroffen.

Seit der Consensus Classification der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) im Jahr 2002 (“American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias,” 2002) wird die IPF als spezifische Form von anderen Formen idiopathischer interstitieller Lungenerkrankungen abgegrenzt. Seitdem ist die IPF durch das Vorliegen bestimmter radiologischer und histopathologischer Kriterien definiert, die auch als UIP-Muster (*usual interstitial pneumonia, UIP*) (siehe Kapitel 1.3.1.1) bezeichnet werden.

### 1.1.2 Epidemiologie

Zwar gilt die IPF als häufigste der idiopathischen interstitiellen Erkrankungen, doch weisen die epidemiologischen Untersuchungen eine breite Streuung auf. In einer Übersichtarbeit von Hutchinson et al. (Hutchinson et al., 2015) mit Daten aus 21 Ländern werden für Nordamerika Inzidenzen von 6,8 – 16,3 pro 100.000 Einwohnern und für Europa Inzidenzen von 4,6 – 8,7 pro 100.000 Einwohnern angegeben. In einem Review von Kaunisto et al. (Kaunisto et al., 2013) wird die Prävalenz mit Werten von 0,5 – 27,9

pro 100.000 Einwohnern und die Inzidenz mit Werten von 0,22 – 8,8 pro 100.000 Einwohnern beziffert. Ein Grund für die große Varianz der Daten sind sicherlich lange Zeit nicht eindeutig festgelegte Diagnosekriterien wie auch methodische Unterschiede.

Demgegenüber zeigen Auswertungen internationaler Patientenregister wie das PROOF Register (Wuyts et al., 2018) und auch das in dieser Dissertation verwendete European IPF Registry (eurIPFreg) (Guenther et al., 2018) unzweifelhaft, dass sich eine IPF vor allem gegen Ende des 6. Lebensjahrzehnts manifestiert und Männer fast drei mal häufiger betroffen sind als Frauen.

### **1.1.3 Pathogenese**

Die Pathogenese der IPF ist sehr komplex und viele Aspekte sind bis dato noch nicht abschließend geklärt. Das folgende Kapitel erhebt deshalb keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern stellt eine Zusammenfassung der wichtigsten bisher bekannten Mechanismen dar.

Als wichtiger Faktor in der Pathogenese werden gestörte Wundheilungsmechanismen beschrieben (Hadjicharalambous and Lindsay, 2020; Strieter, 2008).

Normalerweise ist die Fibrogenese Teil der natürlichen Wundheilung. Aus der Verletzung der Alveolarepithelien resultiert unter anderem durch Aktivierung von Koagulations- und Inflammationskaskaden eine Rekrutierung von Fibroblasten. Diese sind für die Produktion einer provisorischen Extrazellulärmatrix verantwortlich. Im letzten Stadium der natürlichen Heilung wird mit dem Wiederaufbau der Alveolarepithelien die provisorische Extrazellulärmatrix wieder reabsorbiert (Hadjicharalambous and Lindsay, 2020).

Nach derzeitigem Wissenstand laufen bei der IPF auf verschiedenen Ebenen dieser natürlichen Abläufe Fehlfunktionen ab. Zum einen scheinen die Triggermechanismen, die zur Schädigung des Alveolarepithels führen, fortzubestehen. Zum anderen scheint auch die Wundheilung der alveolaren Basalmembranen durch repetitive Mikrotraumen gestört zu sein. Dabei werden an der Reparatur beteiligte Alveolar-Typ-II-Zellen nicht mehr der kontrollierten Apoptose zugeführt und die Differenzierung zu Alveolar-Typ-I-Zellen unterbunden. Alveolar-Typ-II-Zellen stehen im Verdacht durch die Produktion von profibrotischen Zytokinen und Wachstumsfaktoren wie Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Desmoulière et al., 1993), Platelet-derived growth factor (PDGF) (Antonades et al., 1990) und Interleukin 1 $\beta$  (Zhang et al., 1993) eine verstärkte Migration

von Fibroblasten zu bedingen. Unter dem Einfluss von TGF- $\beta$ , PDGF und Interleukin 1 $\beta$  differenzieren sich die Fibroblasten verstärkt zu Myofibroblasten, welche dann exzessiv Extrazellulärmatrix produzieren. Dies führt zu einer Veränderung der Parenchymstruktur und damit letztlich zu einer Vernarbung des Lungengewebes (Hadjicharalambous and Lindsay, 2020; Wynn, 2011). Histologisch zeigen sich in der Folge sogenannte „Fibroblastennester“ (*fibroblastic foci*) (Noble et al., 2012).

#### **1.1.4 Risikofaktoren und Komorbiditäten**

Definitionsgemäß ist die Ätiologie der Erkrankung unklar. Dennoch ergeben sich aus den Daten großer Patientenregister einige Faktoren und Komorbiditäten, die mit einem erhöhten Krankheitsrisiko assoziiert sind.

Wie bereits beschrieben manifestiert sich eine IPF primär bei Männern vor allem in der 6. - 7. Lebensdekade (Guenther et al., 2018). Erwartungsgemäß scheint auch eine positive Raucheranamnese ein unabhängiger Risikofaktor zu sein. Anhand der Daten des deutschen INSIGHTS IPF Registers (Behr et al., 2015) zeigt sich bemerkenswerterweise, dass sich eine IPF jedoch erst Jahrzehnte nach Nikotinkarenz (im Mittel 21,3 Jahre) manifestiert. Nur 1% der Erkrankten im Register waren zum Zeitpunkt der Diagnose noch aktive Raucher. Als weitere Risikofaktoren werden hier Umgebungseinflüsse wie die Exposition mit Holz- und Metallstäuben, Vogelzucht und Kontakt mit Lösungsmitteln genannt. Darüber hinaus wurde auch eine hereditäre Komponente der Erkrankung ermittelt. Insbesondere sind MUC5B Promotor Polymorphismen mit einer Manifestation assoziiert (Seibold et al., 2011).

Neben Risikofaktoren stehen diverse Komorbiditäten im Zusammenhang mit einer IPF. Im bereits erwähnten PROOF Register (Wuyts et al., 2018) zeigten sich gastroösophagealer Reflux, metabolische Erkrankungen (vor allem Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie) sowie kardiovaskuläre Erkrankungen als häufigste Komorbiditäten bei IPF Patienten. Aber auch mit dem Rauchen assoziierte Erkrankungen wie COPD und ein Lungenemphysem können zeitgleich mit einer IPF auftreten (*combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE*). Zudem zeigten Patienten mit IPF in einer retrospektiven Studie von Kato et al. (Kato et al., 2018) eine kumulative Inzidenz von Bronchialkarzinomen von bis zu 23 %. Dies hat insbesondere deshalb große Relevanz, da sich die me-

diane Überlebenszeit beim Auftreten eines Bronchialkarzinoms signifikant verschlechtert (Tomassetti et al., 2015).

### **1.1.5 Klinisches Erscheinungsbild**

Bei Auswertungen des eurIPFReg durch die Gießener Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Günther (Guenther et al., 2018) wurden Basisdaten von insgesamt 525 IPF-Patienten im Zeitraum von 2009 – 2016 untersucht. Sie zeigen, dass die IPF eine schleichende Erkrankung ist. Vom Auftreten der Symptomatik bis zur klinischen Diagnose vergingen dabei im Mittel 21,8 Monate. 90% der Patienten litten unter Dyspnoe, die adaptiert an die NYHA-Klassifikation (Genth et al., 1996) zu 45% einem Grad II und zu 34% einem Grad III entsprachen. Als weitere Symptome wurden Müdigkeit (69%) und Appetitverlust (67%) angegeben. Nur circa die Hälfte der Patienten gab anamnestisch trockenen Husten an.

Neben anamnestischen Daten wurden auch die Befunde der klinischen Untersuchungen ausgewertet. In 96% der Fälle zeigte sich in der Auskultation ein charakteristisches Knisterrasseln (Sklerophonie). Uhrglasnägel, die pathognomonisch für hypoxämische Erkrankungen sind, traten bei ungefähr einem Drittel der Patienten auf. Bei gut 9% wurde ein prätibiales Ödem festgestellt.

## **1.2 Verlauf und Verlaufparameter**

### **1.2.1 Verlauf und Prognose**

Der Verlauf einer IPF ist sehr individuell und kann im Einzelfall kaum vorhergesagt werden. Bei einem Großteil der Patienten manifestiert sich eine IPF anfangs schleichend und zeigt dann über Jahre eine kontinuierliche Progression. Aber auch rasch progressive Verläufe sind möglich (Ley et al., 2011).

Bei bis zu 14% der Patienten treten periodisch innerhalb von Wochen „akute Exazerbationen“ auf (Song et al., 2011). Diese sind nach aktuellem Stand klinisch als eine mehr als einen Monat andauernde „akute respiratorische Verschlechterung“ definiert, welche durch eine „neu aufgetretene bilaterale Milchglastrübung und/oder eine Konsolidierung“ in der HRCT charakterisiert ist und nicht durch „Herzinsuffizienz oder Volumen-

überschuss“ erklärt werden kann (Collard et al., 2016). Akute Exazerbation können durch Triggerfaktoren wie beispielsweise Infektionen ausgelöst werden (Triggered Acute Exacerbation). Nicht selten sind aber keine Ursachen bekannt (Idiopathic Acute Exacerbation) (Collard et al., 2016).

Trotz therapeutischer Fortschritte in den letzten Jahrzehnten ist die IPF für Betroffene noch immer eine fatale Diagnose. In der Literatur wird die mediane Überlebenszeit mit 2-3 Jahren ab Diagnose angegeben (Behr et al., 2013; Bjoraker et al., 1998; Flaherty et al., 2002; Nicholson et al., 2000; Rudd et al., 2007). Damit weist sie eine schlechtere Prognose auf als einige Karzinome. Das Auftreten einer akuten Exazerbation ist dabei prognosebestimmend, da sich das mediane Überleben auf bis zu 3 Monate verringern kann (Collard et al., 2013; Song et al., 2011).

### **1.2.2 Verlaufs- und Prognoseparameter**

Bislang existiert noch keine einheitliche Definition einer Krankheitsprogression. Eine große Priorität hat deshalb die Etablierung objektiver Parameter zur Beurteilung der Krankheitsschwere und der daraus folgenden Prognose erlangt. Diese sind nicht nur notwendig, um als Ultima Ratio eine rechtzeitige Listung zu einer Lungentransplantation zu ermöglichen, sondern sie erlauben auch eine Validierung möglicher Therapieerfolge in klinischen Studien. Üblicherweise werden alle 3 – 4 Monate Verlaufskontrollen durchgeführt (Behr et al., 2020). Festzuhalten gilt, dass eine Wertung nicht nur auf Basis eines Parameters, sondern in Zusammenschau aller Parameter erfolgen muss (Behr et al., 2013). Im Folgenden werden die relevantesten Indikatoren genannt.

#### **1.2.2.1 Fragebögen**

Es existieren zahlreiche Fragebögen zur Validierung der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Naturgemäß unterliegen sie einer gewissen Subjektivität. Klinisch geläufig sind der SGRQ-I und der K-BILD. Der SGRQ-I errechnet einen Totalscore sowie die Unterkategorien „Symptome“, „Aktivitäten“ und „Einfluss auf das tägliche Leben“ (Jones et al., 1992). Der K-BILD errechnet einen Totalscore und die Unterkategorien „Psyche“, „Dyspnoe bei Aktivitäten“ und „Symptomatik im Thoraxbereich“ (Prior et al., 2020). Neuere Studien zeigen jedoch, dass die beiden Fragebögen zwar untereinander gut, aber

dennoch kaum mit anderen Verlaufsparemtern (FVC, DL<sub>CO</sub> und 6-MWT) korrelieren (Prior et al., 2020, 2019).

### **1.2.2.2 6-Minuten-Gehstreckentest**

Ein klinisch weit verbreiteter Parameter zur Abschätzung der Belastungsfähigkeit ist der 6-Minuten-Gehstreckentest (6-MWT). Ältere Studien zeigen, dass der Abfall der Sauerstoffsättigung, die verzögerte Erholung der Herzfrequenz und eine Verringerung der Gehstrecke mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden sind (Caminati et al., 2009; du Bois et al., 2011c; Enright, 2003; Hallstrand et al., 2005; Lama et al., 2003; Lederer et al., 2006; Swigris et al., 2009). Dabei weist der 6-MWT eine hohe Reliabilität und eine hohe Validität auf (du Bois et al., 2011c). Zudem ermöglicht er eine simple Einschätzung der Notwendigkeit einer supportiven Sauerstofftherapie (Behr et al., 2020).

### **1.2.2.3 Lungenfunktionsuntersuchungen, Diffusionskapazität und Blutgasanalysen**

In der Spirometrie sind ILDs generell durch Zeichen einer restriktiven Funktionsstörung gekennzeichnet. Die forcierte Vitalkapazität (FVC) sowie die totale Lungkapazität (TLC) sind typischerweise reduziert. Weiterhin manifestiert sich der durch die Fibrosierung gestörte Gasaustausch anhand erniedrigter Werte der Diffusionskapazität (DL<sub>CO</sub>) und des Sauerstoffpartialdrucks (pO<sub>2</sub>).

In mehreren Studien wurde weiterführend der hohe prognostische Wert solcher physiologischer Parameter bestätigt. Nach King et al. (King et al., 2001) untersuchten Collard et al. in einer retrospektiven Studie von 2003 (Collard et al., 2003) den prädiktiven Wert von Lungenfunktionsparametern und Blutgasanalysen auf das Überleben von IPF-Patienten im Beobachtungszeitraum von 6 und 12 Monaten. Dabei wiesen Veränderungen der FVC, FEV<sub>1</sub> (absolute Einsekundenkapazität), TLC und der DL<sub>CO</sub> im 6-monatigen Beobachtungszeitraum und die Veränderungen der FVC und TLC im 12-monatigem Beobachtungszeitraum einen hohen prädiktiven Wert auf. Auch der pO<sub>2</sub>, die sO<sub>2</sub> (Sauerstoffsättigung) und die alveo-arterielle Sauerstoffdifferenz waren in beiden Beobachtungszeiträumen Prädiktoren für das Überleben.

Insbesondere Veränderungen der FVC haben sich im Folgenden als guter klinischer Indikator für einen Krankheitsprogress erwiesen. In einer Studie von du Bois et al. (du

Bois et al., 2011b) waren sie der beste unabhängige Mortalitätsprädiktor. Ein Abfall der FVC von mehr als 10% in 24 Wochen war hier mit einem achtfach erhöhten Risiko einer 1-Jahres-Mortalität vergesellschaftet. Ein Abfall der FVC von 5 – 10 % in 24 Wochen bedeutete noch immer eine doppelt so hohe 1-Jahres-Mortalität. Weiterhin besteht Evidenz, dass schon ein Abfall der FVC von 4 – 6 % eine klinisch relevante Veränderung (minimal clinically important difference, „MCID“) darstellt (Behr et al 2013; du Bois et al., 2011a).

#### **1.2.2.4 Radiologische Veränderungen**

Die HRCT nimmt in der Diagnostik eine zentrale Rolle ein. Als nicht invasives Verfahren kann im Gegensatz zur Lungenbiopsie die gesamte Lunge dargestellt werden. Neben dem Einsatz in der Diagnose wurde in den letzten Jahren vermehrt untersucht, welchen Einfluss die krankheitsbedingten radiologischen Veränderungen auf die individuelle Prognose haben.

Lynch et al. wiesen in einer Publikation von 2005 (Lynch et al., 2005) nach, dass das Ausmaß der Fibrosierung und des honeycombing (*siehe Kapitel 1.3.2*) in der HRCT mit der krankheitsbedingten Abnahme der Lungenfunktionsparameter FVC und DL<sub>CO</sub> korreliert und die Fibrosierung ein starker Prädiktor für die Mortalität ist. Weitere Studien bestätigen, dass die Krankheitsprognose der IPF von dem Ausmaß der charakteristischen Veränderungen in der HRCT beeinflusst wird (Behr et al., 2013; Shin et al., 2008; Sumikawa et al., 2012). Die Veränderungen wurden in den genannten Studien jedoch meist semiquantitativ erfasst. Das bedeutet, dass Radiologen die unterschiedlichen Veränderungen bewerteten und dann zusammen in speziellen Fibrosescores erfassten. Dieses Vorgehen ist per se nur annähernd zu standardisieren und birgt somit die Gefahr mangelnder Objektivität und Reproduzierbarkeit. Zur Validierung von beispielsweise Therapieerfolgen werden jedoch Indikatoren benötigt, die möglichst standardisiert gewonnen werden können.

Diesem Anforderungsprofil entsprechen rein quantitativ erhobene Indizes eher (Camiottoli et al., 2007; Loeh et al., 2019). In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten der Quantifizierung beschrieben (Best et al., 2003; Humphries et al., 2017; Wu et al., 2018; Xu et al., 2006b). Die histogrammbasierten Verfahren sind sicherlich am geäußigsten. Grundlage ist die Darstellung der Verteilung der Hounsfield-Einheiten im

Histogramm (Wu et al., 2018). Anhand verschiedener statistischer Lageparameter (z.B. mittlere Lungendichte, mediane Lungendichte, Kurtosis, Skewness) kann dann die Verteilung der Houndsfield-Einheiten beschrieben werden. In einer 1994 veröffentlichten Publikation von Hartley et al. (Hartley et al., 1994) waren bei ILD-Patienten die Indizes mittlere und mediane Lungendichte mit diversen klinischen Parametern wie einer geringeren FVC, einem höheren Dyspnoegrad und sogar einem höheren Anteil von Makrophagen und eosinophilen Granulozyten in der bronchioalveolaren Lavage assoziiert. Daran anknüpfende Studien der Arbeitsgruppe um Best (Best et al., 2008, 2003) stellten fest, dass die Indizes mittlere Lungendichte, Kurtosis und Skewness nicht nur mit der Abnahme der Lungenfunktion korrelierten, sondern darüber hinaus auch gute Mortalitätsprädiktoren waren. Weitere Studien konnten die Ergebnisse hinsichtlich der Lungenfunktion bestätigen und wiesen weitere Korrelationen zu anderen klinischen Parametern, wie beispielsweise dem 6-MWT, nach (Camiciottoli et al., 2007; Loeh et al., 2019). Insbesondere hatten quantitative Indizes eine bessere Reproduzierbarkeit als semiquantitative Scores (Camiciottoli et al., 2007).

Trotz der offensichtlichen Vorteile hinsichtlich Objektivität und Reproduzierbarkeit sind die quantitativen Verfahren jedoch noch nicht in der Verlaufsdagnostik etabliert und bedürfen weiterer Validierung im Rahmen klinischer Studien.

#### **1.2.2.5 Komorbiditäten**

Wie beschrieben ist eine IPF mit zahlreichen Komorbiditäten assoziiert. Eine retrospektive Studie von 2016 von Kreuter et al. (Kreuter et al., 2016) verdeutlicht zudem, dass diese mitunter erheblichen Einfluss auf die Krankheitsprognose haben. Nicht ausschließlich sind sie mit einer negativeren Prognose vergesellschaftet. Eine GERD (*gastroesophageal reflux disease*) hatte in der besagten Studie (Kreuter et al., 2016) einen signifikant positiven Effekt auf das Überleben. Dies war auch in einer vorherigen Studie evident (Lee et al., 2011). Vermutlich unterliegt der Vorteil hinsichtlich des Überlebens jedoch einem Bias, da bei GERD-Patienten eine IPF früher diagnostiziert wird (Kreuter et al., 2016). Einen unzweifelhaft negativen Effekt auf die Prognose hatten hingegen Atherosklerose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (namentlich Herzklappenerkrankungen, dilatative Kardiomyopathien und Arrhythmien) und pulmonale Begleiterkrankungen sowie Tumore.

Insbesondere Bronchialkarzinome, die mit einer kumulativen Inzidenz von bis zu 23% bei IPF auftreten, sind mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet (Behr et al., 2020; Kato et al., 2018; Kreuter et al., 2016; Tomassetti et al., 2015). Das Auftreten eines Bronchialkarzinoms kann das mediane Überleben um bis zu 40% reduzieren (Tomassetti et al., 2015). Darüber hinaus ist die Therapie und die Diagnostik eines Bronchialkarzinoms bei IPF mit einer stark erhöhten Mortalität verbunden (Tomassetti et al., 2015).

#### **1.2.2.6 Kumulative Scores**

Kumulative Scores versuchen verschiedene klinische und/oder radiologische Parameter zu kombinieren. Diese Modelle wurden in dem Bemühen entwickelt mit noch größerer Präzision Aussagen hinsichtlich Krankheitschwere und -prognose zu treffen (Behr et al., 2013). Auch hier sind zahlreiche Scores bekannt. Beispielhaft sind in diesem Kontext der GAP-Index und der TORVAN zu nennen. Der GAP-Index beinhaltet die Kategorien Geschlecht (gender - „G“), Alter (age - „A“) sowie die physiologischen Parameter FVC und DL<sub>CO</sub> (physiology variables - „P“) und erkennt mit hoher Sensitivität Hochrisikopatienten (Ley et al., 2012; Wilkie et al., 2012). Der TORVAN erweitert den GAP-Index um das Vorhandensein möglicher Komorbiditäten und ist damit ein etwas besserer Mortalitätsprädiktor (Se et al., 2019).

### **1.3 Diagnostik**

#### **1.3.1 Die HRCT**

In der aktuellen S2K-Leitlinie (2020) (Behr et al., 2020) steht die HRCT im Mittelpunkt der Diagnostik einer IPF. Es werden mittlerweile genaue technische Vorgaben formuliert (Behr et al., 2020):

Die Spiraltechnik mit kleinster Kollimation wird grundsätzlich der sequentiellen Technik vorgezogen, da sie eine bessere dreidimensionale Analyse gewährleistet. Zur Reduktion von Atem- und Herzpulsationsartefakten wird die schnellste Rotationsgeschwindigkeit

keit der Gantry<sup>1</sup> und der schnellste Pitch<sup>2</sup> gefordert. Die erste Akquisition soll generell in Rückenlage bei tiefer Inspiration erfolgen. Besteht weiterhin der Verdacht auf eine Erkrankung der kleinen Atemwege soll eine zweite sequentielle Akquisition in Expiration erfolgen. Zum Ausschluss hypostatisch bedingter Veränderungen kann eine dritte sequentielle Akquisition in Bauchlage erfolgen. Ergänzend wird bei respiratorischer Verschlechterung empfohlen ein Angio-CT zum Ausschluss einer Lungenembolie durchzuführen.

### 1.3.1.1 Das UIP-Muster in der HRCT

Das sogenannte UIP-Muster (*usual interstitial pneumonia, UIP*) ist das wegweisende Bild einer IPF in der HRCT. Es ist durch das Auftreten spezifischer Befunde gekennzeichnet, die in den Leitlinien ausführlich beschrieben werden (Behr et al., 2020; Hansell et al., 2008).

Initial sind demnach vor allem die subpleuralen basalen Lungenabschnitte von den Umbauprozessen betroffen. Im Verlauf der Erkrankung schreiten sie weiter nach zentral fort. Das Honigwabemuster (*honeycombing*) beschreibt ein Cluster zystischer Lufträume mit verdickten Wänden in den meist peripheren, subpleuralen Anteilen der Lunge. Es ist das morphologische Korrelat des fibrosierten Lungenparenchyms. Der Durchmesser der Waben beträgt in der Regel 3 – 10 mm. Mit dem Honigwabemuster sind oft Traktionsbronchiektasen/-bronchiolektasen assoziiert. Dabei handelt es sich um Erweiterungen des Lumens von Bronchien bzw. Bronchiolen aufgrund von Zugkräften des umliegenden fibrosierten Gewebes. Traktionsbronchiektasen/-bronchiolektasen gelten als sicheres Fibrosezeichen (Behr et al., 2020; Edey et al., 2011; Walsh et al., 2012). Meist fällt auch eine charakteristische retikuläre Zeichnungsvermehrung auf. Diese ist nicht mit einer sogenannten Milchglatrübung zu verwechseln, die einer homogenen Dichteanhebung des Lungengewebes entspricht. Die Milchglatrübung ist kein Alleinstellungsmerkmal einer IPF, kann aber auf eine akute Exzazerbation hindeuten (Akira et al., 2008; Behr et al., 2020; Collard et al., 2007).

Typischerweise sind die beschriebenen Veränderungen subpleural akzentuiert und folgen einem kranionkaudalem Gradienten (Lynch et al., 2018). Alternative Befallsmuster

1        Entspricht der Haupteinheit des CTs, in der sich Haupttröhre und Detektor befinden.

2        Entspricht dem Verhältnis von Tischvorschubgeschwindigkeit zur einer 360° Gantry-Rotation.

sowie das Auftreten von Noduli, Konsolidierungen, Zysten und „air-trapping“ sind hingegen eher untypisch.

Anhand der diagnostischen Kriterien zur Diagnose der einer IPF der Fleischner Society von 2018 (Lynch et al., 2018) werden in den aktuellen deutschen Leitlinien nunmehr vier Bewertungskategorien eines UIP-Musters empfohlen. Sie umfassen die Kategorien *UIP-Muster*, *wahrscheinliches UIP-Muster*, *unbestimmtes UIP-Muster* und *alternatives Muster* (Behr et al., 2020; Lynch et al., 2018).

Hiernach ist das (typische) *UIP-Muster* durch ein basales und subpleurales Befallsmuster gekennzeichnet. Meist ist der Befall symmetrisch. Bei 25% der Patienten kann jedoch eine asymmetrische Verteilung vorliegen (Behr et al., 2020; Tcherakian et al., 2011). Honigwabebildung ist ein obligates Zeichen, das meist von retikulären Zeichnungen gefolgt wird. Das Auftreten von Traktionsbronchiektasien/-Bronchiolektasen, mediastinaler Lymphknotenvergrößerung, ossifizierender Rundherde und Milchglastrübungen ist hingegen fakultativ (Egashira et al., 2017; Reddy et al., 2012). Studien über retrospektive HRCT Auswertungen von Hunninghake et al. (Hunninghake et al., 2001) und Swensen et al. (Swensen et al., 1997) haben gezeigt, dass die Kategorie *UIP-Muster* einen sehr hohen positiv prädiktiven Wert hat und mit großer Wahrscheinlichkeit das Ergebnis einer Biopsie voraussagt. Unter bestimmten klinischen Voraussetzungen ist das (typische) *UIP-Muster* somit ausreichend für die Diagnose einer IPF (Behr et al., 2020). Fehlen die typischen Honigwabebildungen, aber treten dennoch subpleurale retikuläre Zeichnungen mit Traktionsbronchiektasien/-Bronchiolektasen in den basalen Abschnitten auf, ist von einem *wahrscheinlichen UIP-Muster* auszugehen. Auch das *wahrscheinliche UIP-Muster* sagt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Fibrosemuster in der Histologie voraus (Behr et al., 2020; Chung et al., 2015).

Bei zu 30% der histopathologisch gesicherten Fälle kann in der HRCT kein Muster nachgewiesen werden, das für eine typische oder wahrscheinliche UIP spricht (Yagihashi et al., 2016). Dazu können auch sehr frühe Erkrankungsstadien gehören, die oft nur begrenzte Retikulation oder Milchglastrübung aufweisen. Sie werden als *unbestimmtes UIP-Muster* definiert. Um positionsbedingte oder hypostatische Veränderungen auszu-

schließen, wird hier eine erneute Bildgebung in Bauchlage empfohlen. (Behr et al., 2020)

Deuten die CT-Veränderungen schließlich auf eine Differentialdiagnose (z.B. die exogen allergische Alveolitis (EAA)<sup>3</sup>, die Sarkoidose<sup>4</sup> oder die nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)<sup>5</sup>) hin, wird der Befund unter der Kategorie *alternatives Muster* subsumiert (Behr et al., 2020).

### **1.3.1.2 Komorbidität Bronchialkarzinom und CT-Korrelate**

Unter den diversen Komorbiditäten der IPF nimmt das Bronchialkarzinom eine besondere Stellung ein. Neben gemeinsamen Risikofaktoren werden auch ähnliche Pathomechanismen diskutiert (Daniels and Jett, 2005). IPF-Patienten haben nicht nur ein fünfmal so hohes Risiko für das Auftreten eines Lungenkarzinoms gegenüber der Gesamtbevölkerung, sondern es ist auch mit einer besonders schlechten Prognose für den Krankheitsverlauf assoziiert (Hubbard et al., 2000; Tomassetti et al., 2015). Auch unter diesem Aspekt wird die große Relevanz der CT-Diagnostik deutlich, da es eine frühzeitige Diagnose eines begleitenden Bronchialkarzinoms ermöglichen kann.

Bei IPF gelten das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom als häufigste Tumorarten der Lunge (Aubry et al., 2002; Baratella et al., 2019; Matsushita et al., 1995; Raghu et al., 2004). Wohingegen in der Normalbevölkerung die Tumoren häufig in den oberen Lungenabschnitten zu finden sind, treten sie bei IPF-Patienten besonders in fibrotischen Arealen der basalen, peripheren und subpleuralen Lunge auf (Baratella et al., 2019; Lee et al., 1996; Sakai et al., 2003). Insbesondere das honeycombing ist häufig von Neoplasien betroffen. Eine Diagnose gestaltet sich durch das Auftreten verschiedener radiologischer Erscheinungsbilder als anspruchsvoll. Korrelate können bei IPF sowohl als unregelmäßig begrenzte, hyperdense Veränderungen als auch als scharf abgegrenzte Noduli auftreten (Baratella et al., 2019). Es werden sogar Formen beschrieben, die eine große morphologische Übereinstimmung mit fokalen Milchglastrübungen aufweisen und somit inflammatorische Veränderungen vortäuschen können (Baratella et al., 2019; Jang et al., 1996). Abgrenzbare hyperdense Läsionen in den unteren periphe-

3 Typischerweise mit „Oberlappen-betonter peribronchialer Fibrose und mit mosaikartiger Dichte des Lungenparenchyms“ (Behr et al., 2020).

4 Typischerweise mit „perihilärer fibrotischer Retraktion“ (Behr et al., 2020).

5 Typischerweise mit „ausgedehnter Milchglastrübung mit subpleuraler Aussparung“ (Behr et al., 2020).

ren Lungenabschnitten können zudem leicht mit tromboembolischen Infarkten verwechselt werden (Baratella et al., 2019; Frazier et al., 2000; Panos et al., 1990).

Bei der Befundung der CTs von IPF-Patienten sollte somit besondere Aufmerksamkeit auf das Auftreten der beschriebenen Veränderungen gelegt werden. Suspekte Befunde bedürfen einer Verlaufskontrolle und gegebenenfalls ergänzender Diagnostik wie beispielsweise einer PET-CT (MacMahon et al., 2017).

### **1.3.1.3 Ausblick: CT-Diagnostik mittels „Deep Learning“**

Trotz definierter radiologischer Kategorien (Behr et al., 2020) erweist sich die Diagnose und Abgrenzung der unterschiedlichen UIP-Muster in der klinischen Praxis häufig als sehr schwierig (Levin, 2018). Selbst für spezialisierte Radiologen wird eine nur moderate Interobserver-Reliabilität beschrieben (Levin, 2018; Walsh et al., 2016). Unklare Diagnosen und verspätete Therapien können unnötige weitere Untersuchungen bedingen und fatale Auswirkungen auf die Krankheitsverlauf haben (Cosgrove et al., 2018; Lamas et al., 2011; Levin, 2018). In diesem Kontext könnte die Anwendung künstlicher Intelligenz zur Erhöhung der Sensitivität des CT beitragen.

2018 veröffentlichten Walsh et al. eine Studie (Walsh et al., 2018), in der ein Deep Learning-Algorithmus zur Diagnostik bei IPF-Patienten eingesetzt wurde. *Deep Learning* ist - vereinfacht formuliert - eine Variante maschinellen Lernens und künstlicher Intelligenz, die mittels künstlicher neuronaler Netzwerke lernt (Levin, 2018). Der Algorithmus erhält in der Trainingsphase Input-Daten (in Form radiologischer Bilder) mit entsprechenden Diagnosen und muss das so Gelernte dann auf unbekannte Daten anwenden. Dabei werden dem Algorithmus jedoch keine spezifischen Regeln einprogrammiert. Er muss vielmehr eigene Rückschlüsse von Input (*in diesem Fall*: CT-Bilder) zu Output (*hier*: Diagnose) ziehen. In der Fall-Kontroll-Studie von Walsh et al. (Walsh et al., 2018) konnte der Deep Learning-Algorithmus die CTs mit einer etwas höheren Genauigkeit und deutlich schneller (< 1 Sekunde) als spezialisierte Radiologen in der Vergleichsgruppe dem jeweiligen UIP-Muster<sup>6</sup> zuordnen und schnitt außerdem besser ab als 66% der Allgemeinradiologen. Auch hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität arbeitete der Algorithmus auf vergleichbarem Niveau wie erfahrene Radiologen (Walsh et al., 2018).

6 Damals noch nach dem ATS/ERS-Leitlinien von 2011 definiert.

Sicherlich hat die Anwendung künstlicher Intelligenz zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung großes Potential. Dies gilt insbesondere, da in einen solchen Algorithmus nicht nur CTs, sondern auch zusätzlich klinische Parameter wie zum Beispiel Lungenfunktionen oder Laborwerte eingespeist werden könnten (Levin, 2018).

### 1.3.2 Histopathologie

Lange Zeit war die histopathologische Untersuchung der Goldstandard in der Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen. Mit einer zunehmend dominierenderen Stellung der HRCT rückt die Biopsie mehr in den Hintergrund. Dennoch kommt ihr bei radiologisch unklaren Fällen noch immer eine entscheidende Rolle zu. Die Gewinnung der histologischen Proben erfolgte lange mittels chirurgischer Lungenbiopsie. In den aktuellen Leitlinien (Behr et al., 2020) rückt die transbronchiale Lungen-Kryobiopsie (*Transbronchial Lung Cryo Biopsy*, TBLC) zunehmend in den Fokus. Nach Ansicht der deutschen Leitliniengruppe gilt sie bei „nicht nachteiliger“ diagnostischer Aussagekraft und ähnlichen Nebenwirkungen gegenüber der chirurgischen Lungenbiopsie als „vorteilhaft“, da sie unter anderem Biopsien bei deutlich morbideren Patienten mit weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien ermöglicht (Behr et al., 2020).

Die histologischen Merkmale einer IPF haben Katzenstein et al. (Katzenstein and Myers, 1998) zusammengefasst. Die IPF imponiert demzufolge mit dem histologischen Bild einer UIP. Sie ist gekennzeichnet durch die inhomogene Verteilung von verschiedenen stark ausgeprägten fibrotischen Umbauprozessen in unmittelbarer Nähe zu normalem Lungengewebe. In den fibrotisch vernarbten Arealen befinden sich zu großen Teilen dichtes Kollagen und stark verdickte Alveolarsepten. Pathognomonisch ist auch das aus der HRCT bekannte *honeycombing*. In der Histologie präsentieren sich die Zysten mit hyperplastischen Wänden aus Bronchialepithelien oder Pneumozyten, die durch kräftige Kollagenstränge voneinander getrennt sind. Begleitend kann eine Invasion von Entzündungszellen und Sekretretentionen variabler Ausprägung beobachtet werden. Beim Vollbild einer UIP treten zudem Fibroblastennester („fibroblastic foci“) auf. Es handelt sich um Aggregate hyperproliferativer Fibroblasten und Myofibroblasten, die verstärkt Extrazellulärmatrix produzieren. Das Vorhandensein von Fibroblastenestern ist jedoch keine Voraussetzung für ein UIP-Muster (Behr et al., 2020). Ebenfalls nicht zwingend er-

forderlich sind Inflammationszeichen. Dennoch können kleine Mengen von Lymphozyten sowie neutrophilen und eosinophilen Granulozyten mit den fibrosierten Arealen assoziiert sein (Katzenstein and Myers, 1998).

Analog zum UIP-Muster in der HRCT erfolgt in den Leitlinien (Behr et al., 2020) weiterführend eine histopathologische Unterscheidung in die bekannten Kategorien *UIP-Muster*, *wahrscheinliches UIP-Muster*, *unbestimmtes UIP-Muster* und *alternatives Muster*.

### 1.3.3 Diagnostisches Vorgehen

Die Leitliniengruppe fordert drei Kriterien zur Diagnose einer IPF, die im Rahmen einer multidisziplinären Konferenz erörtert werden sollen (Behr et al., 2020):

1. *Ausschluss einer ILD aufgrund anderer Ursachen sowie entweder*
2. *„Vorhandensein eines UIP-Musters in der HRCT“ oder*
3. *„Spezifische Kombinationen von HRCT und Histologie“*

*Ad 1.:* Bei neu aufgetretener ILD und entsprechender Klinik sollte somit zunächst eine differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Pneumokoniosen, exogen allergischer Alveolitis (EAA) und Medikamententoxizitäten erfolgen. Diesbezüglich ist eine vollständige anamnestische Abklärung (Medikamente, Schimmel, Vögel, Staubexpositionen, Berufs- und Hobbyanamnese) unverzichtbar. Zum Ausschluss einer Kollagenose-assoziierten ILD werden neben einer gewissenhaften und umfassenden klinischen Untersuchung auch serologische Screeningverfahren<sup>7</sup> regelhaft empfohlen (Behr et al., 2020).

*Ad 2.:* Die Durchführung einer HRCT nach oben genannten technischen Vorgaben ist bei jedem Patienten ein obligater Bestandteil der Diagnostik. Die HRCT hat wie beschrieben eine zentrale Stellung. Unter Berücksichtigung von 1. und beim Vorliegen eines „UIP-Musters“ im HRCT ist eine invasive Diagnostik verzichtbar (Behr et al., 2020).

<sup>7</sup> d.h. die Bestimmung von CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit, antinukleärer Antikörper, Rheumafaktor, Myositis-Panel, zyklisches citrulliniertes Peptid Antikörper und Anti-Neutrophilen cytoplasmatische Antikörper (ANCA) (Behr et al., 2020; Lega et al., 2015).

Ad 3.: Zeigt sich beim klinischen Verdacht einer IPF in der HRCT ein „unbestimmtes“ oder ein „alternatives HRCT-Muster“, wird ergänzend eine Histologiegewinnung mittels transbronchialer Kryobiopsie sowie eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) gefordert. Die BAL erlaubt anhand der Differenzierung in neutrophile Granulozyten, Alveolarmakrophagen, Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und des CD4-/CD8-Quotienten eine weitere differentialdiagnostische Abgrenzung<sup>8</sup>. Typisch für die IPF sind eine Erhöhung vor allem der neutrophilen, im gewissen Umfang auch der eosinophilen Granulozyten. Eine alleinige BAL wird ferner unter speziellen Voraussetzungen<sup>9</sup> bei „wahrscheinlichem UIP-Muster“ in der HRCT mit entsprechender Klinik sowie in Fällen mit „UIP-Muster“ in der HRCT, aber untypischer Klinik, als ausreichend definiert. In weiterhin unklaren Fällen wird noch die minimal-invasiv durchgeführte chirurgische Lungenbiopsie (*Video Assisted Thoracoscopic Surgery, VATS*) empfohlen (Behr et al., 2020).

## **1.4 Therapie**

Die allgemeine Behandlung der IPF umfasst eine nichtmedikamentöse und eine medikamentöse Therapie.

### **1.4.1 Nichtmedikamentöse Therapie**

Grundsätzlich kann der Einsatz pulmonaler Rehabilitationsprogramme (mit aerober Konditionierung, Sport, Patientenschulungen, Ernährungsberatung und psychosozialer Betreuung) vorübergehend die Symptomatik lindern und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen (Behr et al., 2013; Holland et al., 2008; Nishiyama et al., 2008). Bei signifikanter Ruhehypoxämie wird außerdem eine supportive Langzeit-Sauerstoffthera-

<sup>8</sup> Zu nennen wären in diesem Kontext die exogen allergische Alveolitis (EAA) (Lee et al., 2015; Schildge et al., 2016; Welker et al., 2004), eine Sarkoidose (Efares et al., 2017; Lee et al., 2015; Welker et al., 2004) die nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) (Lee et al., 2015; Nagai et al., 1998; Veeraraghavan et al., 2003; Welker et al., 2004), die kryptogen organisierende Pneumonie (COP) (Lee et al., 2015; Nagai et al., 1998; Schildge et al., 2016; Welker et al., 2004), die eosinophile Pneumonie (Lee et al., 2015), eine respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD) (Schildge et al., 2016) und die lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) (Schildge et al., 2016).

<sup>9</sup> Treffen die Kriterien „Alter > 60 Jahre“, „männlich“, „Ex-Raucher“ nicht zu, muss dennoch zusätzlich eine Lungen-Kryobiopsie erfolgen (Behr et al., 2020).

pie (*long-term oxygen therapy, LTOT*) empfohlen, die positive Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit und das Überleben haben kann (Behr et al., 2013; Morrison and Stovall, 1992; Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group., 1980; Report of the Medical Research Council Working Party, 1981). Eine mechanische Beatmung zur Behandlung eines respiratorischen Versagens kommt hingegen nur bei zusätzlichen, potentiell reversiblen Ereignissen (z.B. Lungenembolie oder Pneumonie) oder als „Bridging“ Maßnahme bei bereits gelisteten Kandidaten für eine Lungentransplantation in Frage (Behr et al., 2013). Bei noch immer limitierten therapeutischen Möglichkeiten verbleibt als Ultima Ratio in vielen Fällen nur noch die Lungentransplantation. Damit die Listung rechtzeitig erfolgt, sollten folgende Listungskriterien beachtet werden (Weill et al., 2015): Abnahme der FVC um 10% in den letzten 6 Monaten, Abnahme der DL<sub>CO</sub> um 15% in den letzten 6 Monaten, Entsättigung (sO<sub>2</sub> < 88%) oder weniger als 250m im 6-Minuten-Gehstreckentest, Abfall um mehr als 50m im 6-Minuten-Gehstreckentest in den letzten 6 Monaten, pulmonale Hypertonie und Hospitalisierung aufgrund von Exazerbation oder Pneumothorax.

#### **1.4.2 Medikamentöse Therapie**

Lange Zeit existierte keine wirksame pharmakologische Therapie. Diverse Therapieansätze, unter anderem mit Immunsuppressiva (Kortikosteroiden, Azathioprin, Cyclophosphamid und Ciclosporin), Colchicin, Interferon- $\gamma$  1b, TNF-Blockern (Etanercept), Acetylcystein, Vitamin K-Antagonisten, selektiven (Ambrisentan) und dualen Endothelinrezeptor-Antagonisten (Bosentan und Macitentan) und Thyrosinkinase-Hemmern (Imatinib) sowie die Anwendung von PDE-5-Hemmern (Sildenafil) und Antazida, werden in den Leitlinien aufgrund der Studienlage nicht empfohlen (Behr et al., 2017, 2013).

Lediglich Nintedanib und Pirfenidon wirken nachweislich antifibrotisch, sodass seit einigen Jahren nun zwei Wirkstoffe zur Verfügung stehen, die in die nationalen und internationalen Leitlinien implementiert wurden (Behr et al., 2017; Raghu et al., 2015). Die folgenden zwei Kapitel fassen die wichtigsten Studien zusammen, auf denen die Empfehlungen basieren.

#### **1.4.2.1 Nintedanib**

Seit 2017 hat der Wirkstoff Nintedanib Einzug in die leitliniengerechte Behandlung der IPF gefunden (Behr et al., 2017). Es handelt sich um einen Tyrosinkinase-Inhibitor, der die Signaltransduktion der Wachstumsfaktoren Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Fibroblast Growth Factor (FGF) und Platelet Derived Growth Factor (PDGF) hemmt (Behr et al., 2017). Bereits in der Phase-II-Studie TOMORROW (Richeldi et al., 2011) zeigten sich unter Nintedanib-Therapie Tendenzen eines verringerten FVC-Abfalls, signifikant weniger Exazerbationen und eine erhöhte Lebensqualität (Behr et al., 2017; Richeldi et al., 2011). In den darauf folgenden großen randomisierten kontrollierten Phase-III-Zwillingsstudien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 (Richeldi et al., 2014) konnte eine signifikante Reduktion des jährlichen FVC-Abfalls (primärer Endpunkt) um die Hälfte beobachtet werden (Behr et al., 2017; Richeldi et al., 2014). Die sekundären Endpunkte „Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation“ sowie „Abfall der mittels SGRQ-Fragebogen ermittelten Lebensqualität“ waren nur in INPULSIS-2 signifikant höher respektive niedriger (Behr et al., 2017; Richeldi et al., 2014). Gepoolte Analysen aller drei Studien bestätigten dann aber die signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation (Behr et al., 2017; Richeldi et al., 2016). Im Bezug auf die Gesamtmortalität zeigten sich auch in der gepoolten Analyse lediglich eine numerische Reduktion (Behr et al., 2017; Richeldi et al., 2014), die Studien waren aber hierauf auch nicht bezüglich der Power ausgerichtet worden. Bei der Untersuchung des Einflusses der Krankheitsschwere auf den Abfall der FVC konnte zudem kein Unterschied zwischen der Therapie früher und fortgeschrittener Krankheitsstadien festgestellt werden (Behr et al., 2017; Kolb et al., 2017). Als wesentliche Nebenwirkungen ergeben aus der gepoolten Analyse der INPULSIS-Studien besonders gastrointestinale Nebenwirkungen (z.B. Diarrhoen) (Behr et al., 2017; Richeldi et al., 2014). Insgesamt zeigt Nintedanib bei akzeptablen Nebenwirkungsprofil wirkungsvolle klinische Effekte (Behr et al., 2017).

#### **1.4.2.2 Pirfenidon**

Pirfenidon erhielt schon 2011 die Zulassung zur Therapie einer leichten bis mittelschweren IPF durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA und wurde zwei Jahre später in die deutschen Therapieempfehlungen aufgenommen (Behr et al., 2013). In

vivo hatte es zu einer Hemmung relevanter profibrotischer und inflammatorischer Zytokinkaskaden geführt und in Tiermodellen eine Reduzierung der Kollagensynthese und der Fibroblastenproliferation erreicht (Behr et al., 2017; Iyer et al., 1999a, 1999b; Nakazato et al., 2002; Oku et al., 2008). Zur Zulassung haben im Wesentlichen fünf größere Studien beigetragen.

Eine randomisierte japanische Phase-II-Studie (Azuma et al., 2005) wurde vorzeitig beendet, da im Therapiearm signifikant weniger akute Exazerbationen aufgetreten waren (Azuma et al., 2005; Behr et al., 2017). Fünf Jahre später wurde eine ebenfalls japanische, randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Studie (Taniguchi et al., 2010) veröffentlicht, in der eine signifikante Verringerung der Abnahme der Vitalkapazität und darüber hinaus eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Verumarm auftraten (Behr et al., 2017; Taniguchi et al., 2010). Ihre Validität galt aufgrund methodischer Mängel jedoch als limitiert. Die randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studien CAPACITY 1 und CAPACITY 2 (Noble et al., 2011) schlossen dann fast 800 Patienten aus 110 Zentren in Australien, Europa und Nordamerika ein und unterschieden zudem zwischen zwei Dosisarmen (Behr et al., 2017; Noble et al., 2011). Der primäre Endpunkt (Abfall der FVC nach 72 Therapiewochen) war nur in CAPACITY 1 signifikant reduziert. Die gepoolte Analyse der beiden Datensätze ergab jedoch sowohl für den Abfall der FVC als auch für die sekundären Wirksamkeitsvariablen „kategoriale Veränderung der FVC > 10%“, „progressionsfreies Überleben“ und den 6-MWT eine signifikante Verbesserung. Unter strengeren Einschlusskriterien konnten im Rahmen der ebenfalls international durchgeführten, randomisierten, kontrollierten ASCEND-Studie (King et al., 2014) ein um 45,1% geringerer Abfall der FVC nach 52 Wochen gegenüber dem Placebo beobachtet werden (Behr et al., 2017; King et al., 2014). Auch die sekundären Endpunkte „Abnahme des 6-MWT“ und „progressionsfreies Überleben“ waren signifikant verbessert. Gepoolte Analysen von CAPACITY 1 und CAPACITY 2 sowie der ASCEND-Studie ergaben eine signifikante Reduktion der Mortalität und konnten die Wirksamkeit hinsichtlich der Abnahme der FVC, des progressionsfreien Überlebens, des 6-MWT und des Dyspnoeempfindens bestätigen (King et al., 2014; Noble et al., 2016).

Mittlerweile belegen auch an „real life“-Patientenkohorten durchgeführte Studien die Wirksamkeit von Pirfenidon. Eine dieser Dissertation vorausgegangene retrospektive

Multi-Center-Studie von Loeh (Loeh et al., 2014), damals in der Gießener Forschungsgruppe, untersuchte mithilfe von Regressionsanalysen anhand der „generalized linear method“ (GLM) die Effekte einer Pirfenidonbehandlung auf Lungenfunktionsparameter. Dafür konnten insgesamt 197 Gießener und Turiner Patienten rekrutiert werden. In der retrospektiven Analyse war der jährliche Abfall der FVC, der TLC und der  $DL_{CO}$  signifikant verringert. In einem enger definierten Beobachtungszeitraum nahm die FVC bei Patienten mit vormals progressiveren Verläufen sogar wieder zu.

## Kapitel 2 Fragestellung

Trotz der Fortschritte in Diagnostik und Therapie in den letzten Jahren hat die idiopathische pulmonale Fibrose noch immer eine infauste Prognose. Mit Pirfenidon steht in Deutschland seit Februar 2011 der erste Wirkstoff zur Verfügung, der einen positiven und klinisch relevanten Effekt auf den Krankheitsverlauf ausübt. Die Wirksamkeit wurde bis dato vor allem anhand klinischer Verlaufsparemeter validiert. Eine vorangegangene Publikation aus der Gießener Forschungsgruppe um Günther (Loeh et al., 2014) untersuchte an „real life“-Patientenkohorten die Wirkung von Pirfenidon auf verschiedene Lungenfunktionsparemeter. Diese haben sich inzwischen als gute klinische Verlaufsparemeter etabliert. In der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der IPF nimmt die HRCT jedoch eine zunehmend wichtige Stellung ein. Insbesondere hat das Ausmaß der fibrosebedingten Veränderungen in der HRCT eine hohe prognostische Relevanz. Derzeit existiert aber kein anerkanntes Verfahren, das eine Quantifizierung der entsprechenden Veränderungen erlaubt. Die Bestimmung histogrammbasierter quantitativer CT-Indizes (Skewness, Kurtosis, mittlere und mediane Lungendichte) ist in diesem Kontext eine vielversprechende Möglichkeit, da sie in vorangegangenen Studien gute Korrelationen mit Lungenfunktionsparametern erreichten. Ein wesentlicher Vorteil rein quantitativer Indizes sind ihre Objektivität und Reproduzierbarkeit. Um quantitative CT-Indizes als standardisierte Verlaufsparemeter bei interstitiellen Lungenerkrankungen zu etablieren sind aber weitere klinische Studien notwendig.

Deshalb soll in der vorliegenden Dissertation unter Verwendung der bereits etablierten Analyseverfahren untersucht werden, ob die bekannten Therapieerfolge des Wirkstoffs Pirfenidon auf den Verlauf von Lungenfunktionsparametern auch in der HRCT anhand histogrammbasierter quantitativer CT-Indizes validierbar sind.

Somit werden folgende Ziele für die vorliegende Dissertation formuliert:

- *Retrospektive Analyse der Effekte einer Pirfenidon-Therapie auf quantitative CT-Indizes von IPF-Patienten.*
- *Analoge Untersuchung von Lungenfunktions-/ und Blutgasparametern bei mit Pirfenidon behandelten IPF-Patienten.*
- *Korrelation der quantitativen CT-Indizes und der klinischen Funktionsparemeter.*

## **Kapitel 3 Material und Methoden**

### **3.1 Art der Studie**

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Prof. Dr. med. Andreas Günther erstellt. Alle teilnehmenden Patienten wurden in das eurIPFreg rekrutiert.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit einer Studienkohorte von insgesamt 96 IPF-Patienten, die mit dem Wirkstoff Pirfenidon behandelt wurden. In einer Subkohorte von 67 Teilnehmern war eine entsprechende CT-Bildgebung vorhanden, sodass hier zunächst quantitative CT-Indizes vor und nach Therapiebeginn errechnet und im Hinblick auf einen therapeutischen Effekt ausgewertet wurden. Zum Vergleich wurden im zweiten Schritt die Ergebnisse der Lungenfunktions- und Blutgasanalysen aller 96 Patienten in äquivalenter Weise statistisch ausgewertet. In eine engere Analyse der Lungenfunktionsuntersuchungen wurden nur die 67 Patienten der CT-Index-Subkohorte eingeschlossen. Schließlich erfolgten Korrelationsanalysen der beiden Datensätze.

### **3.2 Patientenkollektiv**

Alle Teilnehmer der hier vorliegenden Studie waren mit dem Wirkstoff Pirfenidon behandelte IPF-Patienten, die vorher mit entsprechendem Einverständnis in das European IPF Registry (eurIPFreg) eingeschlossen wurden.

Bei dem eurIPFreg handelt es sich um eine seit 2008 bestehende, europaweite Daten- und Biobank für IPF Patienten mit dem Ziel klinischen Experten und Wissenschaftlern Zugang zu Patientendaten und -befunden für Forschungszwecke zu ermöglichen (Guenther et al., 2008). Das eurIPFreg wird zusammen mit der Europäischen IPF-Biobank (European IPF biobank, eurIPFbank) im European IPF network geleitet und durch das 7. Forschungsprogramm, (FP7) der Europäischen Kommission subventioniert. Es beinhaltet Daten von IPF-Patienten aus Deutschland, Italien, Großbritannien, Frankreich, Spanien, Österreich, Ungarn und der Tschechischen Republik. Voraussetzungen sind ein Alter von mindestens 18 Jahren und das Vorliegen einer IPF oder einer anderenILD Form. Studien des eurIPFreg wurden von Ethikkommissionen in Deutschland und Europa genehmigt (z.B. Votum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen (Aktenzeichen 111/08). Da alle Daten dem European IPF Registry (eurIPFreg) entnommen wurden, existierten die entsprechenden Patienteneinwilligungen somit schon vor

Studienbeginn. Eine Kopie des Ethikvotums sowie der standardisierten Bögen zur Einwilligungserklärung befindet sich im Anhang (*Kapitel 12.2 und 12.3*). Die Datenanalyse erfolgte retrospektiv und anonymisiert.

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten war in Übereinstimmung mit den S2K-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose eine IPF diagnostiziert worden. Dementsprechend wurde ein typisches UIP-Muster entweder in der HRCT oder aber der chirurgischen Lungenbiopsie diagnostiziert und andere Ursachen interstitieller Lungenerkrankungen ausgeschlossen (Behr et al., 2013).

Insgesamt wurden auf diese Weise in der Zeit von April 2004 bis Juni 2015 96 Patienten rekrutiert. Da im Untersuchungszeitraum nur bei 67 der 96 Patienten mehrere CTs vorlagen, bildeten diese eine Subkohorte (CT-Index-Subkohorte). Hier erfolgte die Berechnung der CT-Indizes. Die Ergebnisse regelmäßig durchgeführter Lungenfunktionsuntersuchungen lagen bei allen teilnehmenden Patienten vor. Es wurden, so möglich, mehrere CT- und Lungenfunktionsuntersuchungen vor und nach Behandlungsstart mit Pirfenidon ausgewertet.

### **3.3 Untersuchungsmethoden**

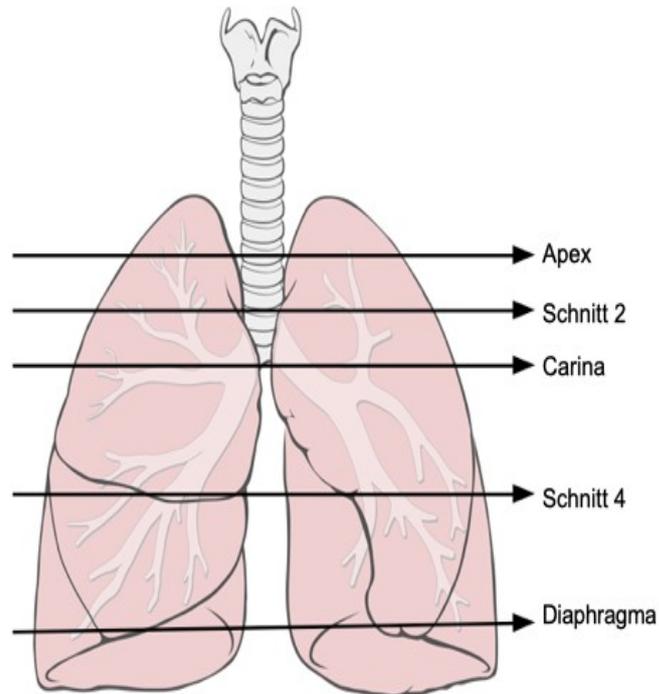
#### **3.3.1 Datenerhebung im CT**

Die dem eurIPFreg entnommenen CTs wurden im Universitätsklinikum Gießen (UKGM), in der pneumologischen Klinik Waldhof Elgershausen sowie durch externe Praxen vor und nach Therapiebeginn erstellt. Es handelt sich hierbei um konventionelle HRCTs, wie auch durch ein strahlungsärmeres Verfahren erstellte sogenannte „low-dose“-CTs. Bewegungsartefakte sowie starke Emphysembildung führten zum Ausschluss der betroffenen Aufnahme.

Da die Schichtdicke der CTs (1-2mm, maximal 6mm) je nach Verfahrenstechnik und damit naturgemäß auch die Anzahl der Schnitte pro CT variierte, wurden standardisiert aus jeder Serie fünf Schnittebenen ausgewählt, die die oberen, mittleren und unteren Lungenabschnitte repräsentieren sollten.

Als Referenz wurden zunächst der Schnitt auf Höhe der Carina (*Carina*) sowie der erste basale Schnitt ohne Diaphragmabeteiligung (*Diaphragma*) definiert. In der Mitte zwischen *Carina* und *Diaphragma* lag *Schnitt 4*. Kranial von *Carina* wurden die oberen

Lungenabschnitte in Drittel geteilt. Somit entsprach *Schnitt 2* dem ersten Drittel und *Apex* dem zweiten Drittel von *Carina* bis zum kranialsten apikalen Schnitt (*Abbildung 1*).



**Abbildung 1: Auswahl der Schnittebenen**

*Carina* auf Höhe der Carina

*Diaphragma* als letzter Schnitt ohne Diaphragmabeteiligung

*Schnitt 4* in der Mitte zwischen *Carina* und *Diaphragma*

*Schnitt 2* im ersten und *Apex* im zweiten Drittel vom Schnitt *Carina* bis zum kranialsten apikalen Schnitt

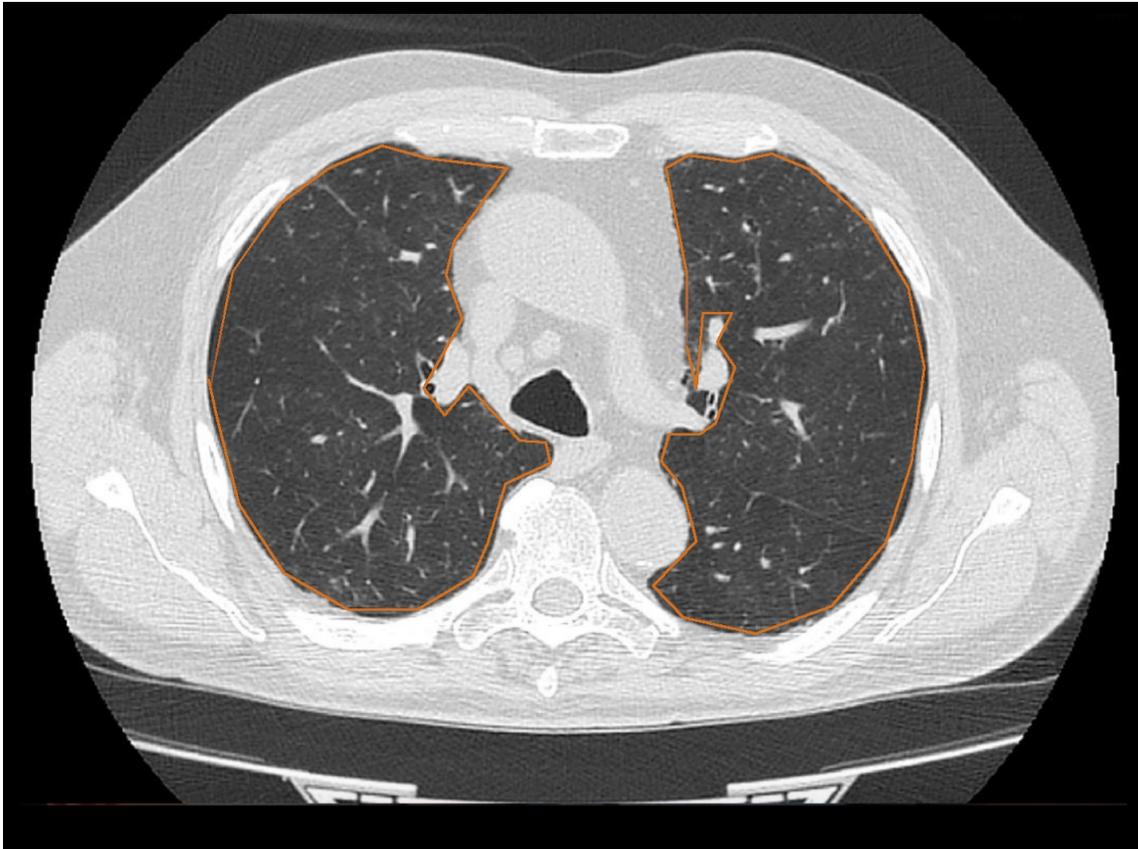
Quelle: Abbildung modifiziert nach (Lynch, 2006).

Die weitergehende Auswertung der so festgelegten CT-Schnitte erfolgte dann mithilfe des Programms DicomWorks (Version 1.3.5 von 2011, Philippe Puech und Loic Bousset). Hierbei handelt es sich um eine frei erhältliche Software zur Analyse und Auswertung von DICOM-Dateien.<sup>10</sup> Das Programm ermöglicht ein manuelles Ausschneiden des zu analysierenden Lungenparenchyms beider Lungenflügel im entsprechenden axialen Schnitt. Nicht zum Parenchym gehörende Bereiche wie z.B. die Strukturen des Hilus

<sup>10</sup> DICOM („digital imaging and communication in medicine“) ist ein Standard zur Speicherung und zum Austausch medizinischer Bilder und bildbezogener Daten.

wurden möglichst nicht berücksichtigt (*Abbildung 2*). Schließlich errechnete Dicom-Works die Summe der Pixel mit gleicher Hounsfield-Einheit.

Dieses Verfahren wurde auf jede der oben genannten Schnittebenen angewendet.



**Abbildung 2: Manuelles Ausschneiden des zu untersuchenden Lungenparenchyms im HRCT (schematische Darstellung)**

Abkürzungen: HRCT = hochauflösende Computertomographie.

### **3.3.2 Erhebung quantitativer CT-Indizes**

Nach Ermittlung der Hounsfield-Einheiten wurden diese für jeden Schnitt als Histogramm dargestellt. Die dann berechneten Indizes beschrieben mathematisch die Verteilung der Hounsfield-Einheiten im Histogramm. Schließlich wurde dies noch einmal auf die Summe der fünf Einzelschnitte angewendet (*total*).

Errechnet wurden hierbei zunächst die beiden geläufigen statistischen Lageparameter mediane Lungendichte (*Median*) sowie die mittlere Lungendichte (mean lung attenuati-

on - *mean*). Die mittlere Lungendichte entspricht dem Mittelwert der Verteilung der Hounsfield-Einheiten.

Die Parameter *Kurtosis* und *Skewness* beschreiben in diesem Zusammenhang die Abweichung der Histogrammkurve von der Gaußschen Normalverteilung. Dabei ist die Kurtosis ein Maß für die Steilheit: In der Gaußschen Normalverteilung hat die Kurtosis dementsprechend den Wert 0. Verläuft die Verteilung steilgipfliger, ist die Kurtosis >0 und umgekehrt ist die Kurtosis <0 bei flachgipfligerer Verteilung (“Definition Kurtosis,” o.d.).

**Formel 1: Berechnung der Kurtosis**

$$\left\{ \frac{n(n+1)}{(n-1)(n-2)(n-3)} \sum \left( \frac{x_i - \bar{x}}{s} \right)^4 \right\} - \frac{3(n-1)^2}{(n-2)(n-3)}$$

- $n$  = Stichprobenumfang – Anzahl der Pixel
- $x_i$  = der „i-te“ Beobachtungswert - Lungendichte i
- $\bar{x}$  = Stichprobenmittelwert - mittlere Lungendichte
- $s$  = Standardabweichung

Die Skewness ist ein Maß für die Symmetrie einer Häufigkeitsverteilung. Folglich ist der Wert für die Skewness der komplett symmetrischen Gaußschen Normalverteilung 0. Eine Asymmetrie liegt vor, wenn die Verteilung auf der einen Seite des Modus steiler ansteigt als auf der anderen Seite. Asymmetrische Verteilung entstehen durch das Auftreten von Extremwerten. Ist eine Verteilung rechtsschief, steigt sie links vom Modus steiler an als rechts davon – d.h. das Histogramm besitzt auf der rechten Seite ein verlängertes Ende. Bei einer rechtsschiefen Verteilung besitzt die Skewness einen Wert größer 0, bei einer linksschiefen Verteilung einen Wert kleiner 0 (“Definition Schiefe,” o.d.)

### Formel 2: Berechnung der Skewness

$$\frac{n}{(n-1)(n-2)} \sum \left( \frac{x_i - \bar{x}}{s} \right)^3$$

$n$  = Stichprobenumfang – Anzahl der Pixel

$x_i$  = der „i-te“ Beobachtungswert - Lungendichte  $i$

$\bar{x}$  = Stichprobenmittelwert - mittlere Lungendichte

$s$  = Standardabweichung

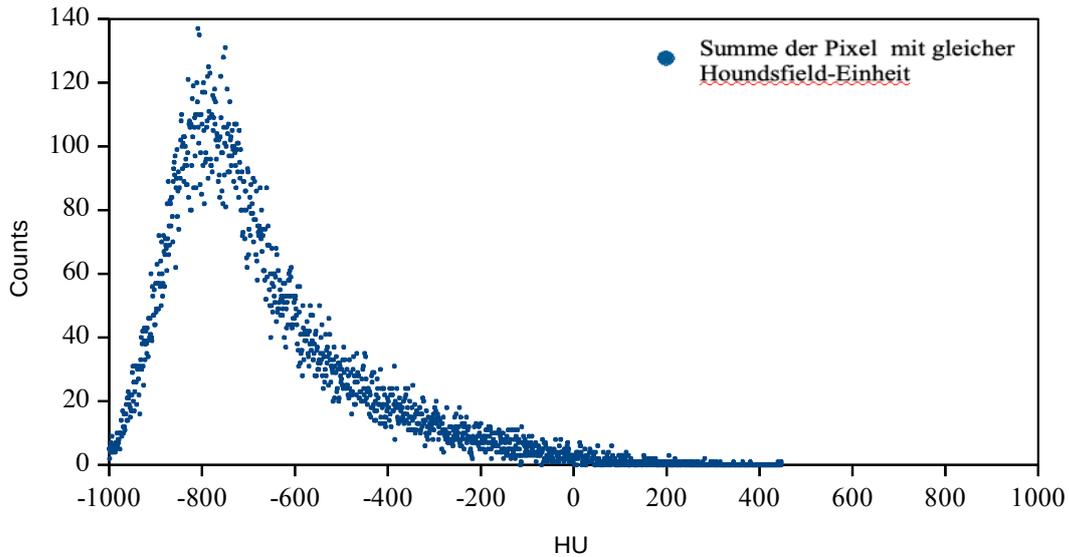
Eine Zusammenfassung der untersuchten Indizes findet sich in *Tabelle 1*.

**Tabelle 1: Untersuchte CT-Indizes**

CT-Index	Bedeutung
Median	mediane Lungendichte
mean	mittlere Lungendichte
Kurtosis	Steilheit des Histogramms
Skewness	Schiefe des Histogramms

Bei lungengesunden Patienten verlaufen die Histogramme der CTs deutlich rechtsschief und steilgipflig. Die Histogramme von IPF-Patienten hingegen haben einen erhöhten Mittelwert und zeigen eine weniger rechtsschiefe und flachgipfligere Häufigkeitsverteilung, welches zum einen auf die fibrosebedingte Zunahme von Gewebe und zum anderen auf die Abnahme des Gasvolumens der Lunge zurückgeführt wird (Best et al., 2003).

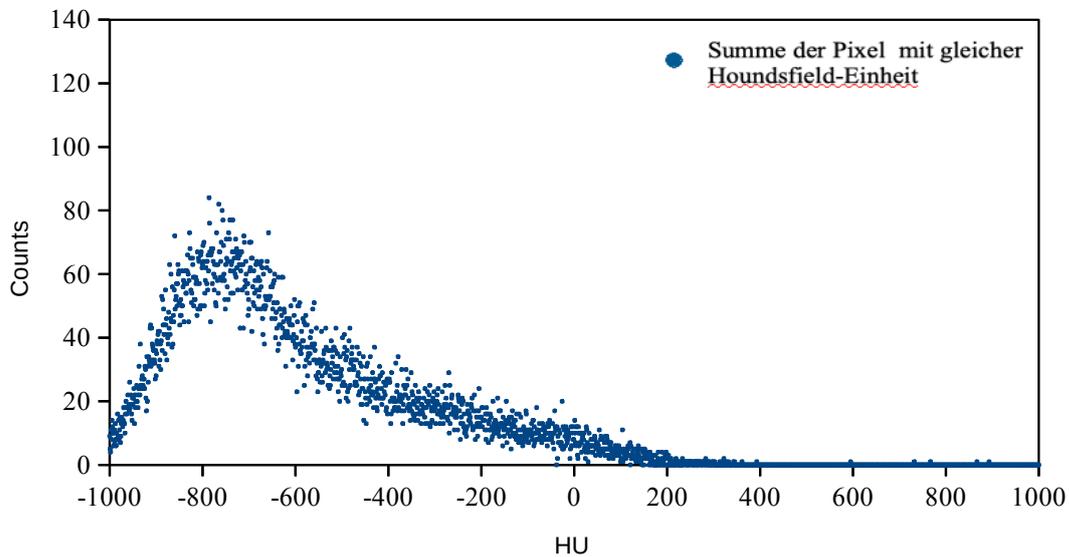
In den *Abbildungen 3a - c* sind exemplarisch die Histogramme eines Studienteilnehmers im Schnitt *Carina* vor und nach Therapie unter Angabe der untersuchten CT-Indizes dargestellt. Als  $t = 0$  d wurde der Therapiebeginn definiert.



**Abbildung 3a: Verteilung der Hounsfield-Einheiten (HU) eines Studienteilnehmers im Schnitt Carina vor Therapie bei t = -389 d**

Jeder blaue Punkt zeigt die Summe der Pixel (Counts) mit gleicher Hounsfield-Einheit (HU).  
 Errechnete CT-Indizes: mean = - 675, 6 HU, Median = -728 HU, Skewness = 1,3, Kurtosis = 1,9.

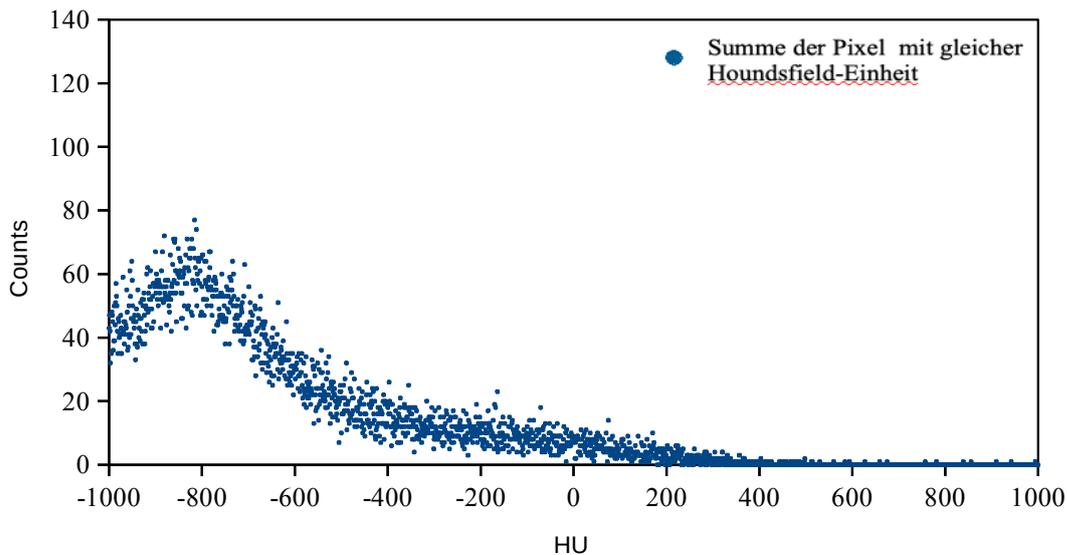
Abkürzungen: t = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), HU = Hounsfield-Einheiten.



**Abbildung 3b: Verteilung der Hounsfield-Einheiten (HU) des Studienteilnehmers im Schnitt Carina bei t = -1 d**

Jeder blaue Punkt zeigt die Summe der Pixel (Counts) mit gleicher Hounsfield-Einheit (HU).  
 Errechnete CT-Indizes: mean = -595,1 HU, median = -660, Skewness = 0,9, Kurtosis = 0,4.  
 Gegenüber Abbildung 3a sind nach circa einem Jahr ohne Therapie die Indizes mean bzw. Median gestiegen und die Indizes Skewness und Kurtosis gesunken.

Abkürzungen: t = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), HU = Hounsfield-Einheiten.



**Abbildung 3c: Verteilung der Hounsfield-Einheiten (HU) des Studienteilnehmers im Schnitt Carina bei t = 388 d**

Jeder blaue Punkt zeigt die Summe der Pixel (Counts) mit gleicher Hounsfield-Einheit (HU).  
 Errechnete CT-Indizes: mean = -641,3 HU, Median = -728 HU, Skewness = 1,3, Kurtosis = 1,7.  
 Gegenüber Abbildung 3b sind nach circa 1 Jahr Therapie die Indizes mean bzw. Median wieder gesunken und die Indizes Skewness und Kurtosis gestiegen.

Abkürzungen: t = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), HU = Hounsfield-Einheiten.

### 3.3.3 Lungenfunktionsparameter

Im zweiten Teil wurden die im Rahmen regelmäßiger Kontrolluntersuchungen erhobenen Ergebnisse von Lungenfunktionsuntersuchungen und Blutgasanalysen analog zu den CT-Indizes vor und während der Pirfenidontherapie vergleichsweise untersucht. Deshalb werden in diesem Abschnitt die gemessenen Parameter erklärt.

Die Lungenfunktion kann mit Hilfe der Spirometrie anhand statischer und dynamischer Größen quantifiziert werden. Hierbei atmet der Patient Luft aus dem Spirometer ein und wieder in das Spirometer aus. Das System ist geschlossen, sodass die sich im Spirometer ändernden Volumina bei In- und Expiration aufgezeichnet werden. Damit werden indirekt die jeweiligen Lungenvolumina gemessen (Arastéh et al., 2018).

Die Vitalkapazität ( $VC$ ) ist eine statische Größe. Sie entspricht der Summe aus expiratorischem Reservevolumen<sup>11</sup>, inspiratorischem Reservevolumen<sup>12</sup> und dem Atemzugvolumen. Dynamische Größen hingegen sind zeitabhängig. So wird die

<sup>11</sup> Expiratorisches Reservevolumen: über Atemruhelage hinaus expirierbares Volumen

<sup>12</sup> Inspiratorisches Reservevolumen: über Atemruhelage hinaus inspirierbares Volumen

forcierte Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in one second,  $FEV_1$ ) als das nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde abatembare Volumen bezeichnet. Analog hierzu ist die forcierte Vitalkapazität ( $FVC$ ) das nach maximaler Einatmung schnellst- und größtmögliche Ausatemvolumen. Auch nach maximaler Expiration verbleibt in der Lunge ein Residualvolumen. Wird zum Residualvolumen die VC addiert erhält man die totale Lungenkapazität ( $TLC$ ). Das Residualvolumen kann jedoch nicht spirometrisch bestimmt werden. Dies erfolgt in der Regel mittels Ganzkörperplethysmographie (Arastéh et al., 2018).

Durch die Messung der Diffusionskapazität ( $DL_{CO}$ ) kann die Fähigkeit der Lunge beurteilt werden Kohlenstoffmonoxid über die alveokapilläre Membran aufzunehmen: Der Patient atmet nach maximaler Expiration ein definiertes Kohlenstoffmonoxid-Helium Gemisch bis zur maximalen Inspiration ein und hält den Atem für weitere 10 Sekunden an. Beim Ausatmen wird dann nach Verwerfen des Totraumvolumens die Kohlenstoffmonoxidfraktion im alveolären Anteil der Expirationsluft bestimmt. Mithilfe der definierten inspiratorischen und der gemessenen expiratorischen alveolären Kohlenstoffmonoxidfraktionen kann die Diffusionskapazität errechnet werden (Arastéh et al., 2018; Matthys and Seeger, 2008).

Weiterhin wurden die regelmäßig durchgeführten Ergebnisse der Blutgasanalysen (BGA), also die Partialdrücke von Sauerstoff ( $pO_2$ , Normwert: 75- 97 mmHg) und Kohlenstoffdioxid ( $pCO_2$ , Normwert: 35-45mmHg) sowie die Sauerstoffsättigung ( $sO_2$ , Normwert: 95-99%), in die Auswertung mit aufgenommen.

**Tabelle 2: Untersuchte Lungenfunktionsparameter**

Parameter	Abkürzung	Einheit
inspiratorische Vitalkapazität	VC	l
forcierte Vitalkapazität	FVC	l
absolute Einsekundenkapazität	$FEV_1$	l/s
Totalkapazität	TLC	l
Diffusionskapazität	$DL_{CO}$	mmol/min/kPa
Sauerstoffpartialdruck	$pO_2$	mmHg
Kohlenstoffdioxidpartialdruck	$pCO_2$	mmHg
Sauerstoffsättigung	$sO_2$	%

### 3.4 Angaben zur statistischen Auswertung

Die bei der CT-Auswertung ermittelte Verteilung der Houndsfield-Einheiten wurde als Rohdatensatz in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) tabellarisch dokumentiert. Für die weitere Datenanalyse wurde das Statistikprogramm SAS 9.4 University Edition (SAS Institute, Cary, USA) verwendet.

Zunächst wurden die oben genannten CT-Indizes (mediane Lungendichte, mittlere Lungendichte, Skewness, Kurtosis) für den jeweiligen CT-Schnitt errechnet. Selbiges wurde auch auf die Summe der Verteilungen der Einzelschnitte angewendet (mediane Lungendichte total, mittlere Lungendichte total, Skewness total, Kurtosis total). Als  $t_0$  wurde der Zeitpunkt definiert, an dem die medikamentöse Therapie begann. Somit entsprach  $t < 0$  einem Untersuchungszeitpunkt vor und  $t > 0$  einem Untersuchungszeitpunkt nach Therapiebeginn. Um kurzfristige Effekte der Therapie zu minimieren und langfristige Wirkungen zu erfassen, wurden die ersten 90 Tage um  $t_0$  von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Regressionsanalyse wurde mit Hilfe der SAS-Prozedur *proc glm* anhand der „generalized linear method“ durchgeführt und in Hinblick auf einen therapeutischen Effekt ausgewertet (Loeh et al., 2014). Aufgrund der geringen mittleren Überlebenszeit der IPF wurde der Beobachtungszeitraum auf 450d bzw. 1000d um  $t_0$  limitiert, um das Risiko eines Übergewichts extrem protrahierter Krankheitsverläufe zu minimieren.

Analog wurde danach mit den Ergebnissen der oben genannten Lungenfunktions- und Blutgasuntersuchungen verfahren. Dabei wurden zuerst die Lungenfunktionsanalysen aller 96 Studienteilnehmer ausgewertet. In eine engere Analyse wurden dann nur die 67 Patienten der CT-Index-Subkohorte eingeschlossen.

Stetige Variablen werden als Mittelwert im 95%-Konfidenzintervall oder mit Standardfehler (SD) angegeben. Der two-tailed Student's t-test wurde genutzt, um stetige Variablen zu vergleichen. P-Werte ab  $p < 0,05$  wurden als signifikant erachtet.

Die Korrelationsanalyse erfolgte mit der SAS-Prozedur *proc corr*. Zuerst wurden dabei die CT-Indizes mit den Lungenfunktionsparametern bzw. Blutgasuntersuchungen miteinander korreliert. Hierfür konnten nur Patienten verwendet werden, die sowohl CT-Untersuchungen als auch Lungenfunktions- bzw. Blutgasuntersuchungen im entsprechenden Zeitraum erhalten hatten. Da die Lungenfunktionskontrollen meist engmaschiger erfolgte als die Bildgebung wurde jedem CT die zeitnächste Lungenfunktionskon-

trolle paarweise zugeordnet. Als zweites wurde die Geschwindigkeit der CT-Indexveränderung mit der Geschwindigkeit der Veränderung der Lungenfunktionsparameter in Beziehung gesetzt. Dazu mussten die Geschwindigkeiten der Veränderung der Lungenfunktionsparameter bzw. der CT-Indexveränderung vor und nach Therapiestart zunächst anhand der Prozedur *proc glm* errechnet und dann wieder mit Hilfe von *proc corr* korreliert werden. Um die Korrelationstärke zu quantifizieren, wurde der Spearmansche Maßkorrelationskoeffizient (r-Wert) verwendet.

## Kapitel 4 Ergebnisse

### 4.1 Daten zum Patienten- und Untersuchungskollektiv

Die gesamte Studienkohorte enthielt 96 an IPF erkrankte Patienten. Davon waren 22 (23%) weiblichen und 74 (77%) männlichen Geschlechts. Der Altersdurchschnitt der Kohorte betrug bei Therapiestart 66,8 Jahre, mit einer Standardabweichung von  $\pm 9,5$  Jahren.

Die 67 Patienten, bei denen die CT-Indizes errechnet wurden, bildeten in der Studienkohorte dann eine CT-Index-Subkohorte. Hier war der Altersdurchschnitt mit 66,2 Jahren und einer Standardabweichung von  $\pm 10,4$  Jahren vergleichbar mit der gesamten Studienkohorte. Auch im Bezug auf das Geschlechtsverhältnis war die Subkohorte mit 16 Frauen (24%) und 51 Männern (76%) ähnlich verteilt. Die Basisdaten der Teilnehmergruppe sind *Tabelle 3a* dargestellt.

Wie *Tabelle 3b* zu entnehmen ist, zeigte sich ein deutliches Ungleichgewicht im Bezug auf die Anzahl durchgeführter Untersuchungen:

Zunächst wurden von den 67 der 96 Patienten 236 CTs in die Studie aufgenommen. Davon waren 77 im strahlenärmeren LowDose-Verfahren durchgeführt worden. Durch die Limitierung des Untersuchungszeitraumes auf  $\pm 450$  bzw.  $\pm 1000$  Tage verringerte sich die Anzahl der CTs auf 132 respektive 207. Demgegenüber waren bei den Lungenfunktionsuntersuchungen bei jedem Parameter um ein Vielfaches mehr an Untersuchungsdaten vorhanden.

**Tabelle 3a: Basisdaten des Studienkollektivs****Studienkohorte insgesamt:**

Teilnehmeranzahl	96
Altersdurchschnitt bei Therapiebeginn	66,8 ( $\pm$ 9,5) Jahre
Geschlechterverteilung	22 (23 %) Frauen 74 (77 %) Männer

**CT-Index-Subkohorte:**

Teilnehmeranzahl	67
Altersdurchschnitt bei Therapiebeginn	66,2 ( $\pm$ 10,4) Jahre
Geschlechterverteilung	16 (24%) Frauen 51 (76%) Männer

**Tabelle 3b: Anzahl der Untersuchungen (n)**

Parameter	$\pm$ 450 Tage (d)	$\pm$ 1000 Tage (d):
	n =	n =
CT-Indizes	132	207
FEV1	830	1200
FVC	795	1208
VC	836	1267
TLC	819	1237
DL <sub>CO</sub>	667	996
pO <sub>2</sub>	665	970
pCO <sub>2</sub>	663	967
sO <sub>2</sub>	636	921

Abkürzungen: n = Anzahl der Untersuchungen, VC = Vitalkapazität, FVC = forcierte Vitalkapazität, FEV1 = absolute Einsekundenkapazität, TLC = Totalkapazität, DL<sub>CO</sub> = Diffusionskapazität, pO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck, pCO<sub>2</sub> = Kohlenstoffdioxidpartialdruck, sO<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung, d = Tage.

## 4.2 Regressionsanalyse der CT-Indizes in den oberen Lungenanteilen

Der Verlauf der CT-Indizes vor- und nach Therapiebeginn ( $t_0$ ) wurde mit Hilfe einer multivariaten Regression (general linear method) in Hinblick auf eine signifikante Veränderung untersucht. Um kurzfristige Effekte der Therapie zu minimieren, wurden in den Regressionsanalysen die ersten 90 Tage um  $t_0$  von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin wurde aufgrund der geringen mittleren Überlebenszeit von IPF-Patienten der Beobachtungszeitraum auf 450 bzw. 1000 Tage um  $t_0$  limitiert um ein statisches Überwiegen extrem protrahierter Krankheitsverläufe zu verhindern.

Bei den Regressionsanalysen der Histogrammmerkmale in den oberen Lungenanteilen (repräsentiert durch den Schnitt *Apex*) zeigten sich im Beobachtungszeitraum von  $\pm 450$  Tagen um  $t_0$  keine signifikanten Veränderungen zwischen den Veränderungen vor versus nach Therapiebeginn. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 4* zusammengefasst. Neben den errechneten p-Werten sind in *Tabelle 4* ( und den folgenden Tabellen) auch die Werte der Regressionsgrade zu Beobachtungsbeginn (pred  $t_{\min}$ ) und Beobachtungsende (pred  $t_{\max}$ ) aufgelistet um den Status der CT-Indizes vor und nach Therapie zu verdeutlichen.

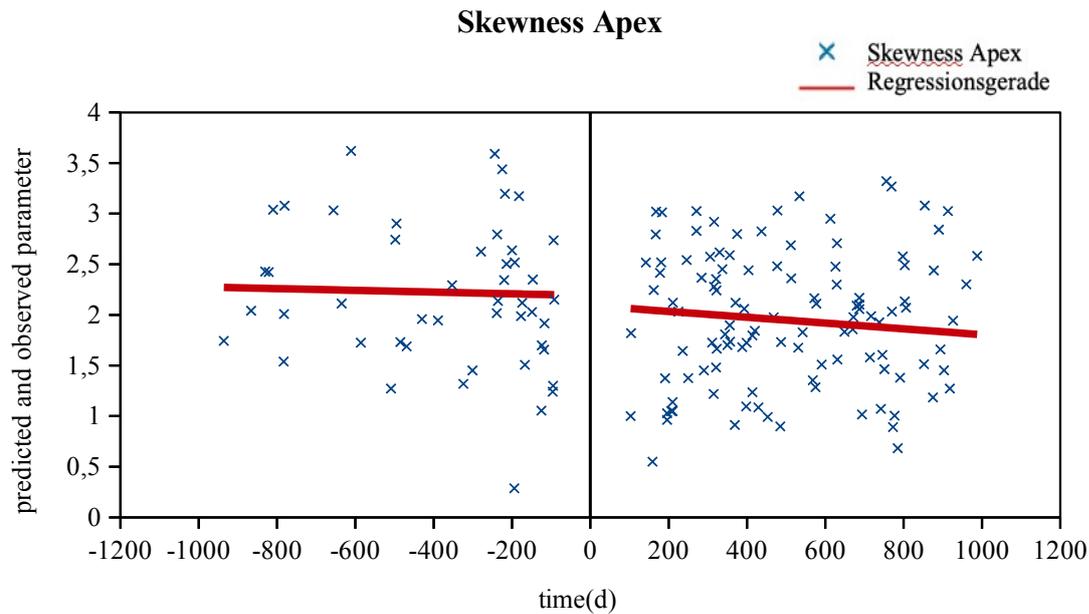
Durch eine Erweiterung des Beobachtungszeitraumes auf ein Intervall von  $\pm 1000$  Tagen um  $t_0$  konnte ebenfalls kein signifikanter p-Wert für einen der Indizes errechnet werden (*siehe Tabelle 4*). Die *Abbildung 4* verdeutlicht in diesem Kontext exemplarisch, wie die Regressionsgerade durch die Punktwolken des Index *Skewness Apex* nach  $t_0$  den fallenden Trend vor  $t_0$  offenbar fortsetzt.

**Tabelle 4: Regressionswerte und p-Werte der Schnitte der oberen Lungenfelder (*Apex*) im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum**

CT-Index	$\pm 450$ -Tage			$\pm 1000$ -Tage		
	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	p	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	p
<b>Mean</b>	-795,55 *	-757,66 *	0.7268	-757,85 *	-689,75 *	0.2781
<b>Median</b>	-829,22 *	-798,87 *	0.8851	-819,15 *	-783,33 *	0.2393
<b>Skewness</b>	1,83	2,47	0.9715	2,27	1,8	0.4659
<b>Kurtosis</b>	9,98	5,23	0.8167	8,2	5,03	0.4644

Zusammenfassung der P-Werte (p) der CT-Indizes der oberen Lungenfelder (*Apex*) im jeweiligen Untersuchungszeitraum. Daneben sind zur Verdeutlichung des Status eines CT-Index zu Beobachtungsbeginn ( $t_{\min} \approx -450$ d bzw.  $-1000$ d) und zum Beobachtungsende ( $\approx +450$ d bzw.  $+1000$ d) dessen Regressionswerte (*predicted parameter*, pred) aufgelistet.

Abkürzungen: p = p-Wert, d = Tage, pred = Werte der Regressionsgeraden (*predicted parameter*, pred),  $t_{\min} \approx -450$ d bzw.  $-1000$ d,  $t_{\max} \approx +450$ d bzw.  $+1000$ d, \* in HU (Hounsfield-Einheiten).



**Abbildung 4: Die Skewness im Schnitt Apex im 1000-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,4659$ )**

Blaue Kreuze zeigen die ermittelte Skewness der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

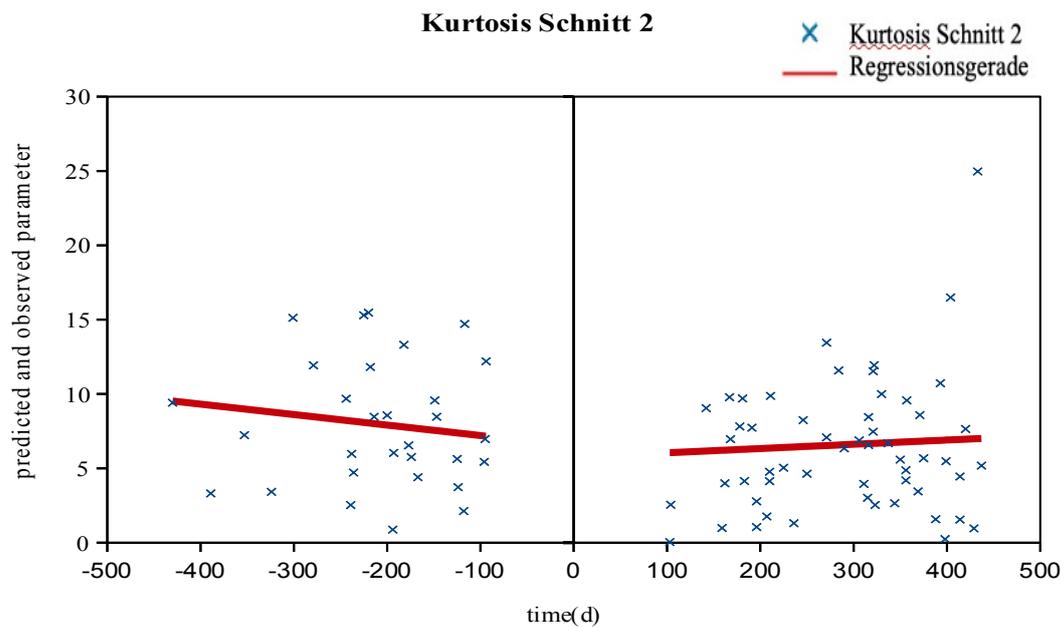
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d)

### 4.3 Regressionsanalyse der CT-Indizes in den mittleren Lungenanteilen

In den mittleren Lungenanteilen (repräsentiert durch die Schnitte *Schnitt 2*, *Carina* und *Schnitt 4*) zeigte sich im Beobachtungszeitraum von  $\pm 450$  Tagen in *Schnitt 2* für die Kurtosis der Histogrammverteilung eine signifikante Veränderung ( $p = 0,0391$ ) vom prä- zum posttherapeutischen Verlauf. Das dazugehörige Diagramm (*Abbildung 5*) verdeutlicht, wie sich die Regressionsgerade nach  $t_0$  wieder mit deutlich positiver Steigung darstellt.

Darüber hinaus verfehlte die Skewness der Histogrammverteilung in der selben Schnittebene die Signifikanzgrenze nur verhältnismäßig knapp ( $p = 0,0858$ ) (siehe *Abbildung 6*). Die Auswertung der mittleren und medianen Lungendichte in *Schnitt 2* hingegen war nicht signifikant.

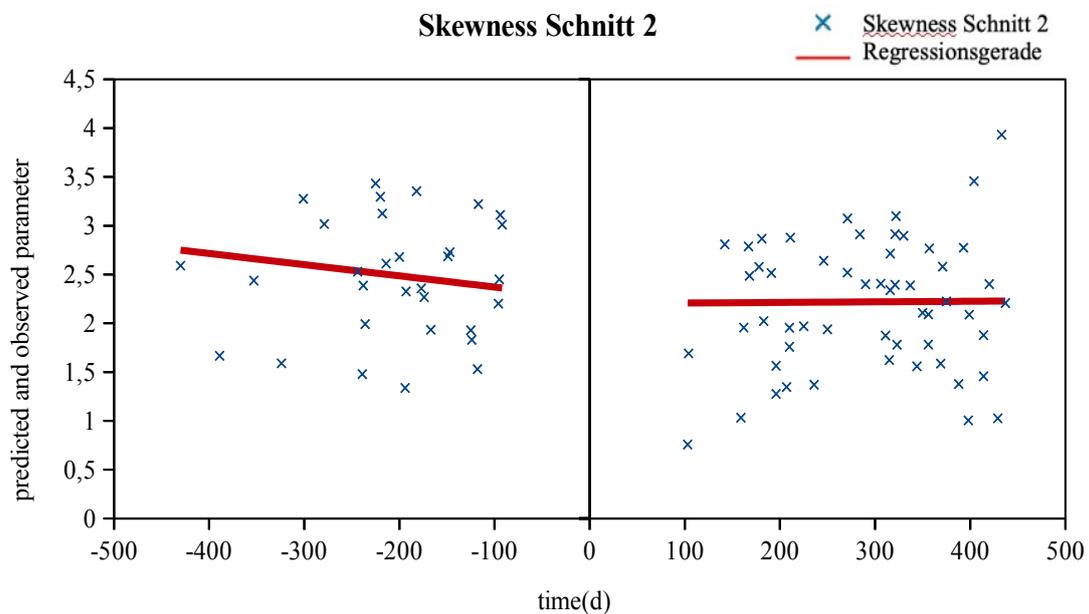
Die folgenden Schnittebenen *Carina* und *Schnitt 4* wiesen für keinen der Histogrammmerkmale signifikante  $p$ -Werte auf. Eine Zusammenfassung findet sich in *Tabelle 5*.



**Abbildung 5: Die Kurtosis im Schnitt 2 im 450-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,0391$ )**

Blaue Kreuze zeigen die ermittelte Kurtosis der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d)



**Abbildung 6: Die Skewness im Schnitt 2 im 450-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,0858$ )**

Blaue Kreuze zeigen die ermittelte Skewness der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d)

**Tabelle 5: Regressionswerte und p-Werte der Schnitte der mittleren Lungenfelder im 450-Tage Beobachtungszeitraum**

CT-Index	<i>Schnitt 2</i>			<i>Carina</i>			<i>Schnitt 4</i>		
	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P
<b>Mean</b>	-793,18 *	-751,36 *	0.3415	-775,49 *	-732,69 *	0.5579	-773,19 *	-722,88 *	0.2773
<b>Median</b>	-841,78 *	-804,22 *	0.7433	-825,12 *	-791,92 *	0.7891	-826,11 *	-778,25 *	0.6404
<b>Skewness</b>	2,75	2,23	0.0858	2,35	1,92	0.4155	2,08	1,79	0.5603
<b>Kurtosis</b>	9,53	7,01	<b>0.0396</b>	7,48	4,87	0.2360	5,55	4,37	0.2808

Zusammenfassung der P-Werte (p) der CT-Indizes der mittleren Lungenfelder im jeweiligen Untersuchungszeitraum. Daneben sind zur Verdeutlichung des Status eines CT-Index zu Beobachtungsbeginn ( $t_{\min} \approx -450d$  bzw.  $-1000d$ ) und zum Beobachtungsende ( $t_{\max} \approx +450d$  bzw.  $+1000d$ ) dessen Regressionswerte (*predicted parameter*, pred) aufgelistet.

Abkürzungen: p = p-Wert, d = Tage, pred = Werte der Regressionsgeraden (*predicted parameter*, pred),  $t_{\min} \approx -450d$  bzw.  $-1000d$ ,  $t_{\max} \approx +450d$  bzw.  $+1000d$ , \* in HU (Houndsfield-Einheiten).

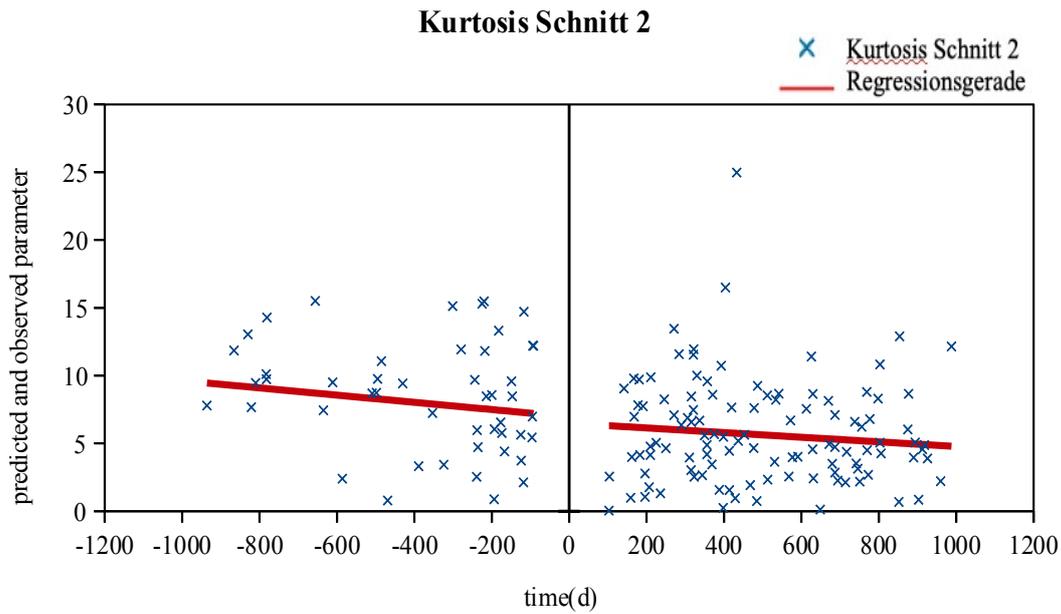
Auch die Erweiterung des Untersuchungszeitraums auf  $\pm 1000$  Tage ergab keinen Hinweis auf einen therapeutischen Effekt. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 6* zusammengetragen. Insbesondere in *Schnitt 2* konnten die Tendenzen des kürzeren Untersuchungsintervalls im Hinblick auf die Kurtosis und Skewness nicht bestätigt werden. *Abbildung 7* und *Abbildung 8* bestätigen (gegenüber *Abbildung 5* und *Abbildung 6*) den nach  $t_0$  unverändert fallenden Trend im längeren Beobachtungszeitraum.

**Tabelle 6: Regressionswerte und p-Werte der Schnitte der mittleren Lungenfelder im 1000-Tage Beobachtungszeitraum**

CT-Index	<i>Schnitt 2</i>			<i>Carina</i>			<i>Schnitt 4</i>		
	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	p	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	p	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	p
<b>Mean</b>	-783,35 *	-719,13 *	0.4358	-760,58 *	-702,95 *	0.4059	-760,85 *	-680,53 *	0.4255
<b>Median</b>	-830,27 *	-782,53 *	0.2657	-813,88 *	-769,64 *	0.3997	-814,58 *	-748,45 *	0.3978
<b>Skewness</b>	2,65	1,88	0.8351	2,25	1,65	0.4671	2,08	1,5	0.3354
<b>Kurtosis</b>	9,45	4,79	0.5387	6,6	3,36	0.5901	5,57	2,82	0.5785

Zusammenfassung der P-Werte (p) der CT-Indizes der mittleren Lungenfelder im jeweiligen Untersuchungszeitraum. Daneben sind zur Verdeutlichung des Status eines CT-Indexes zu Beobachtungsbeginn ( $t_{\min} \approx -450d$  bzw.  $-1000d$ ) und zum Beobachtungsende ( $t_{\max} \approx +450d$  bzw.  $+1000d$ ) dessen Regressionswerte (*predicted parameter*, pred) aufgelistet.

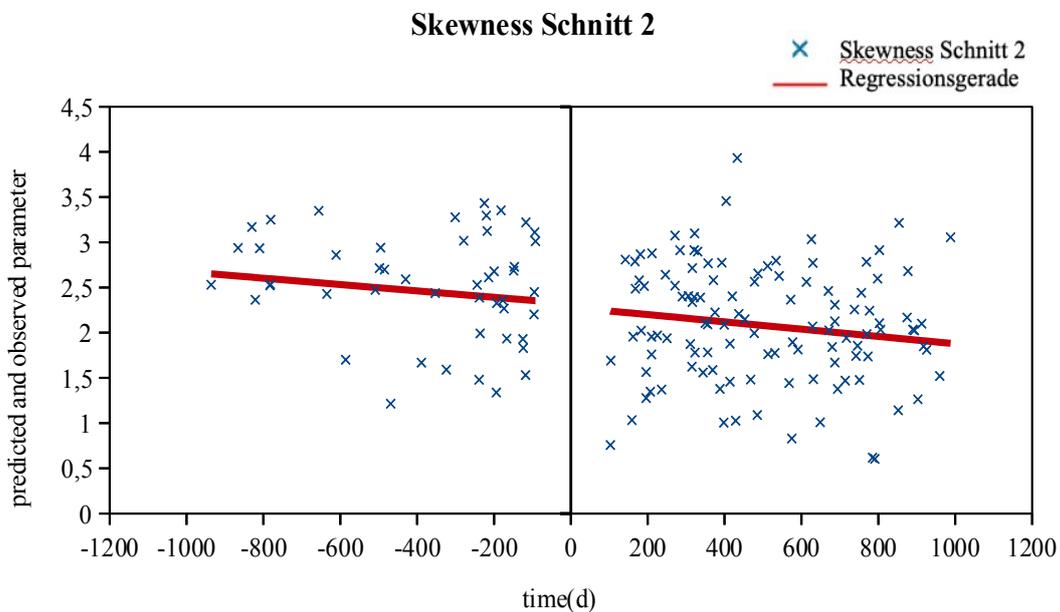
Abkürzungen: p = p-Wert, d = Tage, pred = Werte der Regressionsgeraden (*predicted parameter*, pred),  $t_{\min} \approx -450d$  bzw.  $-1000d$ ,  $t_{\max} \approx +450d$  bzw.  $+1000d$ , \* in HU (Houndsfield-Einheiten).



**Abbildung 7: Die Kurtosis im Schnitt 2 im 1000-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,5387$ )**

Blaue Kreuze zeigen die ermittelte Kurtosis der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d)



**Abbildung 8: Die Skewness im Schnitt 2 im 1000-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,8351$ )**

Blaue Kreuze zeigen die ermittelte Skewness der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d)

#### 4.4 Regressionsanalyse der CT-Indizes in den unteren Lungenanteilen

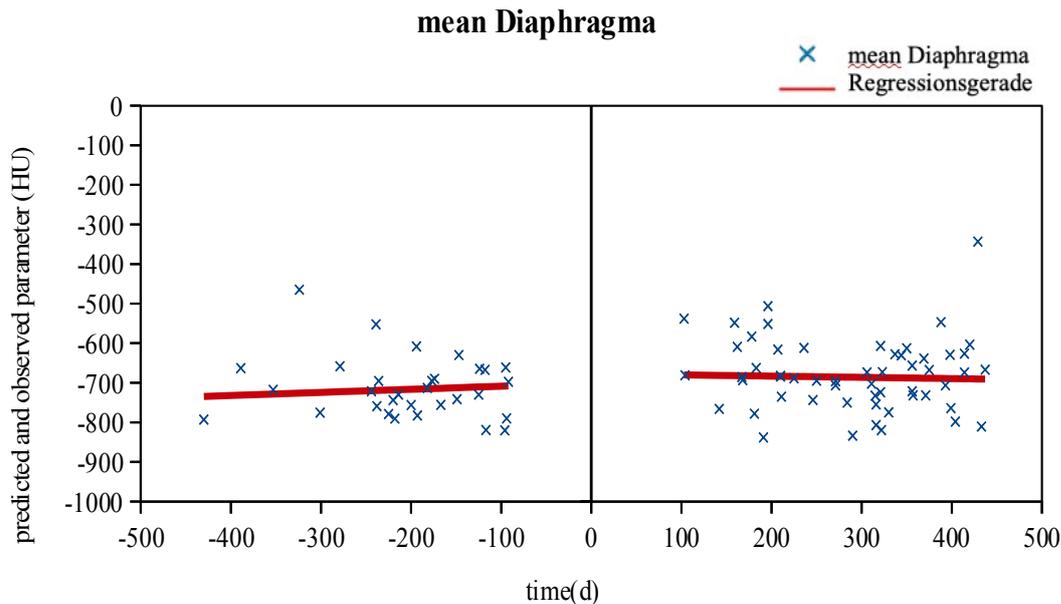
Die IPF-bedingten Veränderungen in den unteren Lungenanteilen wurden im Schnitt *Diaphragma* untersucht. Wie in der Schnittebene *Apex* lieferten die Regressionsanalysen keinen Hinweis auf signifikante Unterschiede (*Tabelle 7*), weder für den kürzeren ( $\pm 450$  d) noch für den längeren ( $\pm 1000$  d) Beobachtungszeitraum. In *Abbildung 9* ist exemplarisch das Diagramm für den Index *mittlere Lungendichte Diaphragma* dargestellt. Offenbar sinkt hier die Steigung der Regressionsgeraden nach  $t_0$  zwar und die mittlere Lungendichte scheint unter Therapie zu stagnieren, doch kann dieser Trend statistisch nicht bestätigt werden ( $p = 0,2480$ ).

**Tabelle 7: Regressionswerte und p-Werte der Schnitte der unteren Lungenfelder (*Diaphragma*) im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum**

CT-Index	$\pm 450$ -Tage			$\pm 1000$ -Tage		
	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P
<b>Mean</b>	-734,51 *	-690,75 *	0.2480	-723,31 *	-648,22 *	0.4298
<b>Median</b>	-799,59 *	-751,33 *	0.5465	-790,44 *	-715,54 *	0.3692
<b>Skewness</b>	1,86	1,56	0.2023	1,85	1,25	0.5741
<b>Kurtosis</b>	3,80	3,14	0.2222	4,04	1,72	0.7854

Zusammenfassung der P-Werte (p) der CT-Indizes der unteren Lungenfelder (*Diaphragma*) im jeweiligen Untersuchungszeitraum. Daneben sind zur Verdeutlichung des Status eines CT-Indexes zu Beobachtungsbeginn ( $t_{\min} \approx -450$ d bzw. -1000d) und zum Beobachtungsende ( $t_{\max} \approx +450$ d bzw. +1000d) dessen Regressionswerte (*predicted parameter*, pred) aufgelistet.

Abkürzungen: p = p-Wert, d = Tage, pred = Werte der Regressionsgeraden (*predicted parameter*, pred),  $t_{\min} \approx -450$ d bzw. -1000d),  $t_{\max} \approx +450$ d bzw. +1000d, \* in HU (Hounsfield-Einheiten).



**Abbildung 9: Die mittlere Lungendichte (mean) im Schnitt Diaphragma im 450-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,2480$ )**

Blaue Kreuze zeigen die ermittelte mittlere Lungendichte der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), mean Diaphragma = mittlere Lungendichte Diaphragma in Hounsfieldeinheiten (HU)

#### 4.5 Regressionsanalyse der Summe der CT-Indizes (*total*)

Schließlich wurden die Indizes aus allen Schnittebenen addiert um mit ihren jeweiligen Summen (mittlere Lungendichte total, mediane Lungendichte total, Skewness total, Kurtosis total) die Regressionen in den bereits etablierten Untersuchungszeiträumen durchzuführen. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 8* aufgelistet.

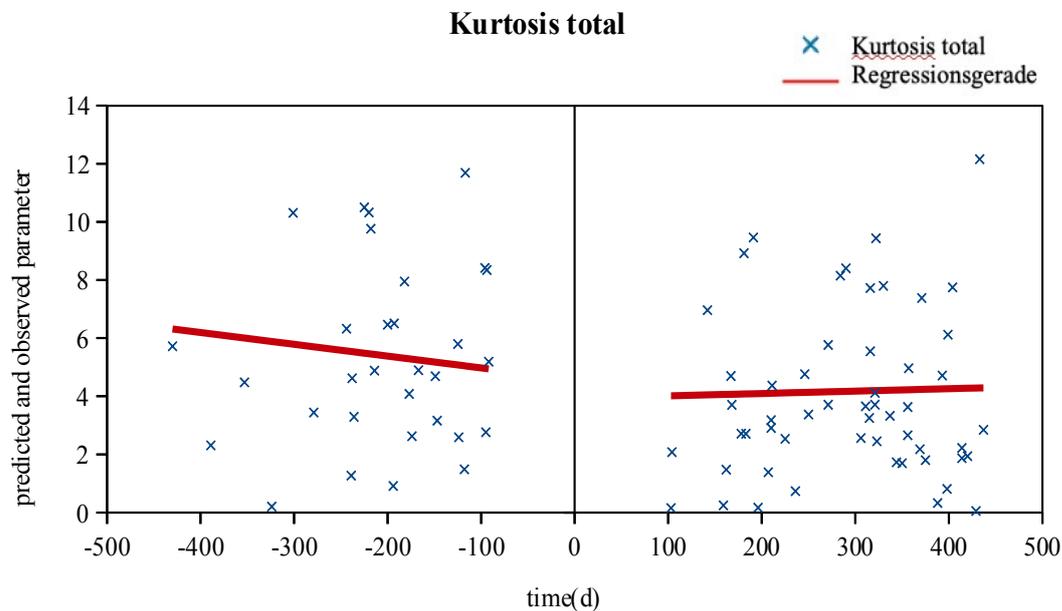
Die ausschließlich nicht signifikanten Ergebnisse reproduzierten weitestgehend die bereits durchgeführten Analysen der Einzelschnitte. Lediglich der Index Kurtosis im 450-Tage-Beobachtungszeitraum verfehlte mit  $p = 0.0899$  die Signifikanzgrenze relativ knapp. Die entsprechende Regressionsgerade ist in den *Abbildung 10* dargestellt.

**Tabelle 8: Regressionswerte und p-Werte der Summe der Schnitte (*total*) im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum**

CT-Index	± 450-Tage			± 1000-Tage		
	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P
<b>Mean</b>	-769,94 *	-725,944 *	0.3287	-757,85 *	-689,75 *	0.3604
<b>Median</b>	-825,49 *	-786,22 *	0.6818	-814,15 *	-760,77 *	0.3112
<b>Skewness</b>	2,24	1,828	0.2303	2,16	1,53	0.3711
<b>Kurtosis</b>	6,31	4,288	0.0899	5,81	2,73	0.5923

Zusammenfassung der P-Werte (p) der CT-Indizes der Summe der Schnitte (*total*) im jeweiligen Untersuchungszeitraum. Daneben sind zur Verdeutlichung des Status eines CT-Indexes zu Beobachtungsbeginn ( $t_{\min} \approx -450d$  bzw.  $-1000d$ ) und zum Beobachtungsende ( $t_{\max} \approx +450d$  bzw.  $+1000d$ ) dessen Regressionswerte (*predicted parameter*, pred) aufgelistet.

Abkürzungen: p = p-Wert, d = Tage, pred = Werte der Regressionsgeraden (*predicted parameter*, pred),  $t_{\min}$  ( $\approx -450d$  bzw.  $-1000d$ ),  $t_{\max}$  ( $\approx +450d$  bzw.  $+1000d$ ), \* in HU (Houndsfield-Einheiten).



**Abbildung 10: Kurtosis total im 450-Tage Beobachtungszeitraum; (p = 0,0899)**

Blaue Kreuze zeigen die ermittelte Kurtosis der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt t. Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

Abkürzungen: t = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d)

#### 4.6 Regressionsanalyse der Lungenfunktionsparameter

Die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchungen und der kapillären Blutgasanalysen wurden analog zu den CT-Indizes ausgewertet. Dabei wurde die Auswertung anfangs auf den Datensatz aller 96 Patienten angewendet. Hier konnte ein Vielfaches an Untersuchungszahlen (*n*) gegenüber den CT-Indizes generiert werden (siehe *Tabelle 3*)

**Tabelle 9: Regressionswerte und p-Werte der Lungenfunktionsparameter im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum**

Lungenfunktionsparameter	± 450-Tage			± 1000-Tage		
	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P
VC (l)	2,78	2,35	<.0001	2,90	2,00	0.4967
FVC (l)	2,57	2,17	0.0077	2,67	1,93	0.6855
FEV1 (l/s)	2,27	1,86	<.0001	2,33	1,62	0.7459
TLC (l)	4,60	4,155	0.5680	5,04	3,68	0.9477
DL <sub>CO</sub> (mmol/min/kPa)	4,89	3,38	0.0091	5,61	2,97	0.0009

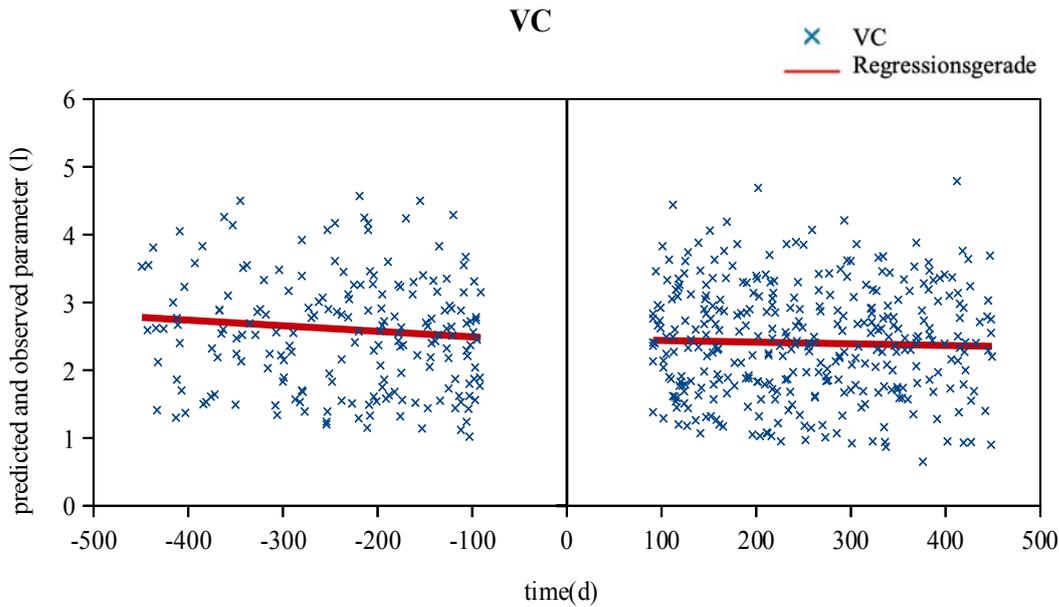
Zusammenfassung der P-Werte (p) der Lungenfunktionsparameter aller Patienten im jeweiligen Untersuchungszeitraum. Daneben sind zur Verdeutlichung des Status eines Parameters zu Beobachtungsbeginn ( $t_{\min} \approx -450$ d bzw.  $-1000$ d) und zum Beobachtungsende ( $t_{\max} \approx +450$ d bzw.  $+1000$ d) deren Regressionswerte (*predicted parameter*, pred) aufgelistet.

Abkürzungen: VC = Vitalkapazität in Litern (l), FVC = forcierte Vitalkapazität, FEV1 = absolute Einsekundenkapazität in Litern pro Sekunde (l/s), TLC = Totalkapazität in Litern (l), DL<sub>CO</sub> = Diffusionskapazität in mmol/min/pa, p = p-Wert, d = Tage, pred = Werte der Regressionsgeraden (*predicted parameter*, pred),  $t_{\min}$  ( $\approx -450$ d bzw.  $-1000$ d),  $t_{\max}$  ( $\approx +450$ d bzw.  $+1000$ d).

Wie *Tabelle 9* zu entnehmen ist, zeigten die Regressionsanalysen der Lungenfunktionsparameter der gesamten Studienkohorte gegenüber denen der CT-Indizes zumindest im 450-Tage-Beobachtungszeitraum einen deutlichen therapeutischen Effekt. Für die VC und die FEV1 konnten sogar hoch signifikante Werte errechnet werden ( $p < 0,0001$ ). Für die FVC ( $p = 0,0077$ ) und die DL<sub>CO</sub> ( $p = 0,0091$ ) war der Unterschied sehr signifikant.

Bei Vergrößerung des Untersuchungszeitraums auf  $\pm 1000$  Tage um  $t_0$  reduzierte sich die Anzahl der signifikanten Vergleiche: Nur noch die DL<sub>CO</sub> zeigte anstelle eines sehr signifikanten einen nun hochsignifikanten p-Wert ( $p = 0,0009$ ).

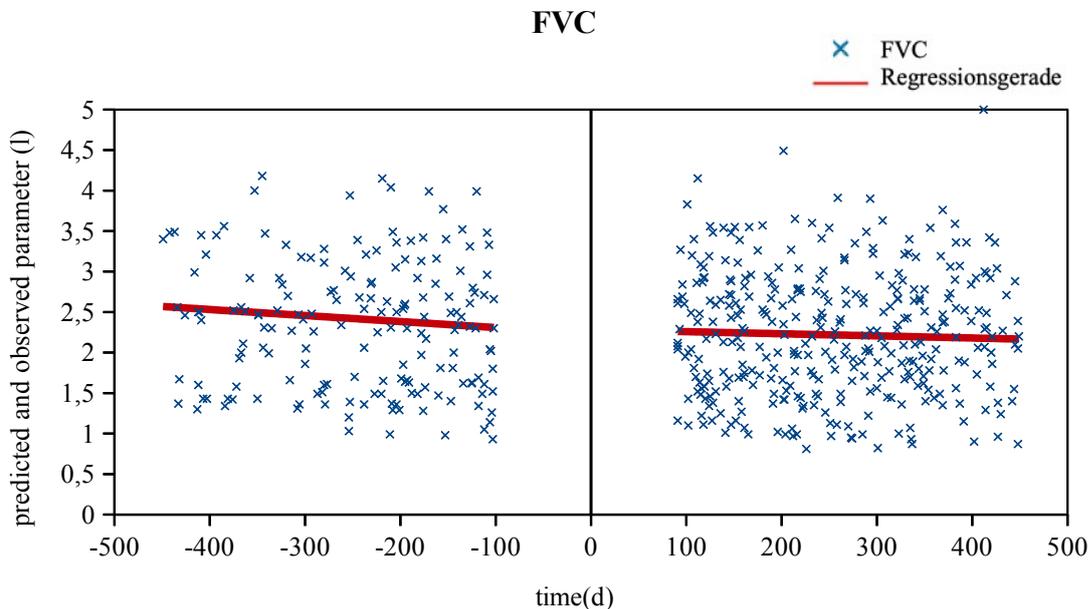
In den *Abbildungen 11 – 16* sind die signifikanten Regressionsanalysen der Lungenfunktionsparameter im jeweiligen Beobachtungszeitraum graphisch dargestellt. Die FVC wurde aufgrund ihrer allgemeinen prognostischen Relevanz in beiden Zeiträumen (*Abbildung 12* und *13*) visualisiert. Für die anderen nicht signifikanten Ergebnisse wird auf den Anhang verwiesen. Neben dem offensichtlich viel größeren  $n$  der Punktwolken, stellen sich die Regressionsgeraden (außer die der nicht signifikanten FVC im  $\pm 1000$ -Tage-Beobachtungszeitraum) nach  $t_0$  mit sichtbar geringerer negativer Steigung dar. Am deutlichsten zeigt sich dies bei der DL<sub>CO</sub> im  $\pm 1000$ -Tage-Beobachtungszeitraum (*Abbildung 15*).



**Abbildung 11: Die Vitalkapazität (VC) im 450-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p < 0,0001$ )**

Blaue Kreuze zeigen die VC der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

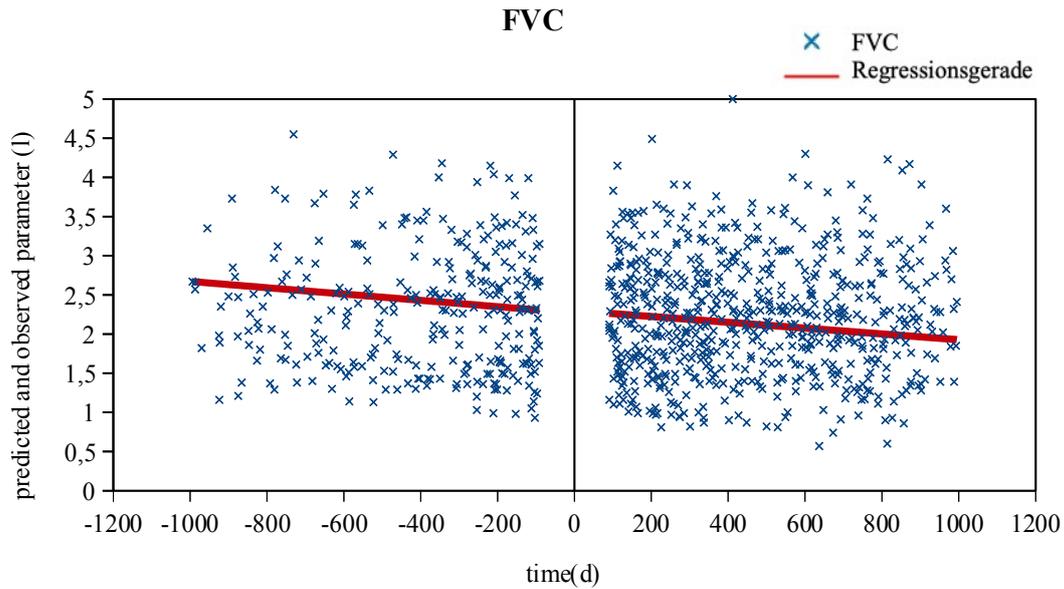
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), VC = Vitalkapazität in Litern (l)



**Abbildung 12: Die forcierte Vitalkapazität (FVC) im 450-Tage Beobachtungszeitraum ( $p = 0,0077$ )**

Blaue Kreuze zeigen die FVC der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

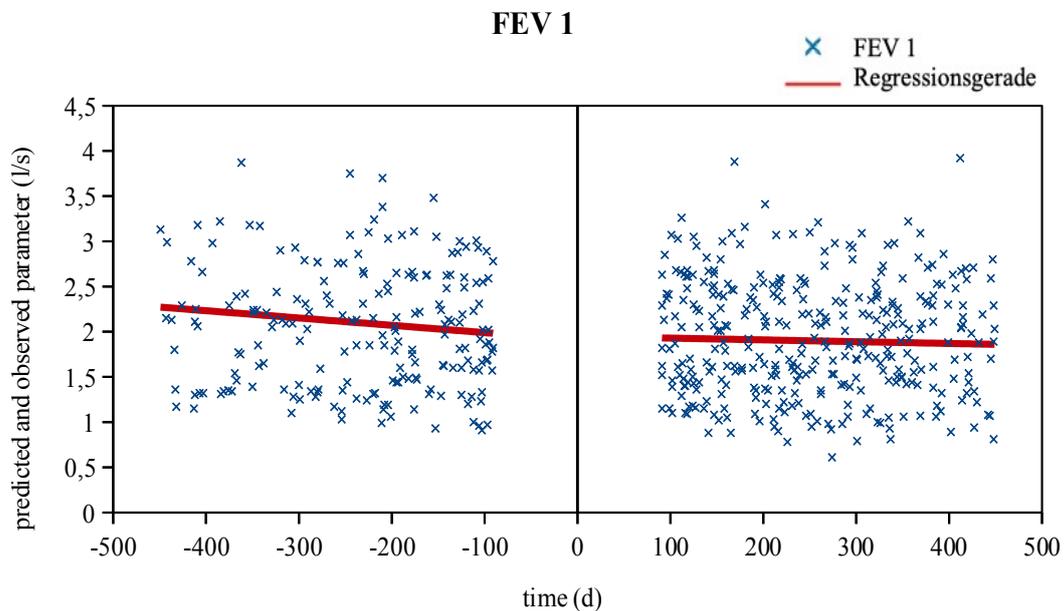
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), FVC = forcierte Vitalkapazität in Litern (l)



**Abbildung 13: Die forcierte Vitalkapazität (FVC) im 1000-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,6855$ )**

Blaue Kreuze zeigen die FVC der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden..

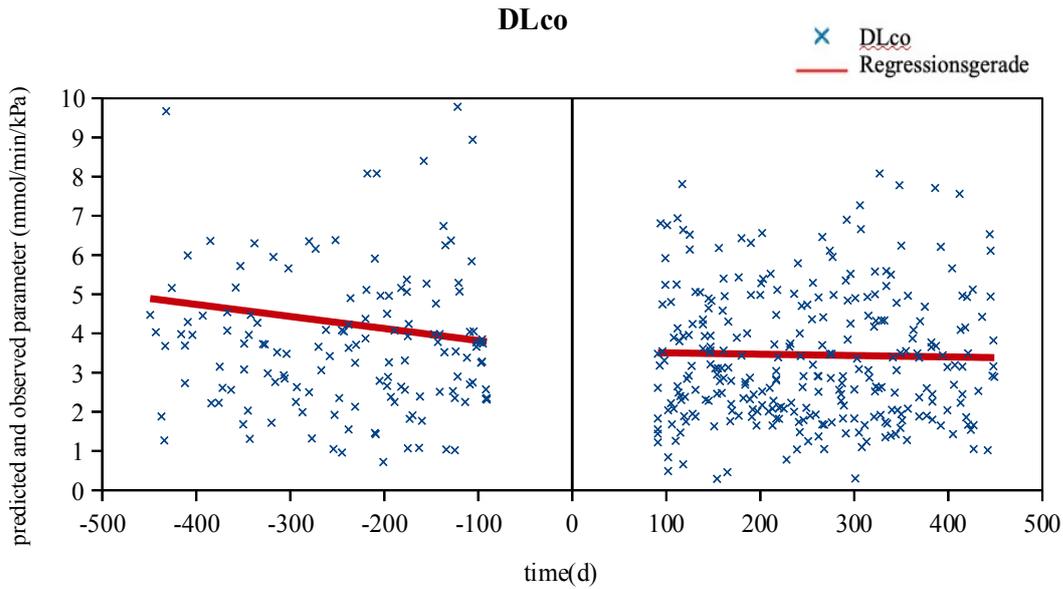
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), FVC = forcierte Vitalkapazität in Litern (l)



**Abbildung 14: Die absolute Einsekundenkapazität (FEV1) im 450-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p < 0,0001$ )**

Blaue Kreuze zeigen die FEV1 der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

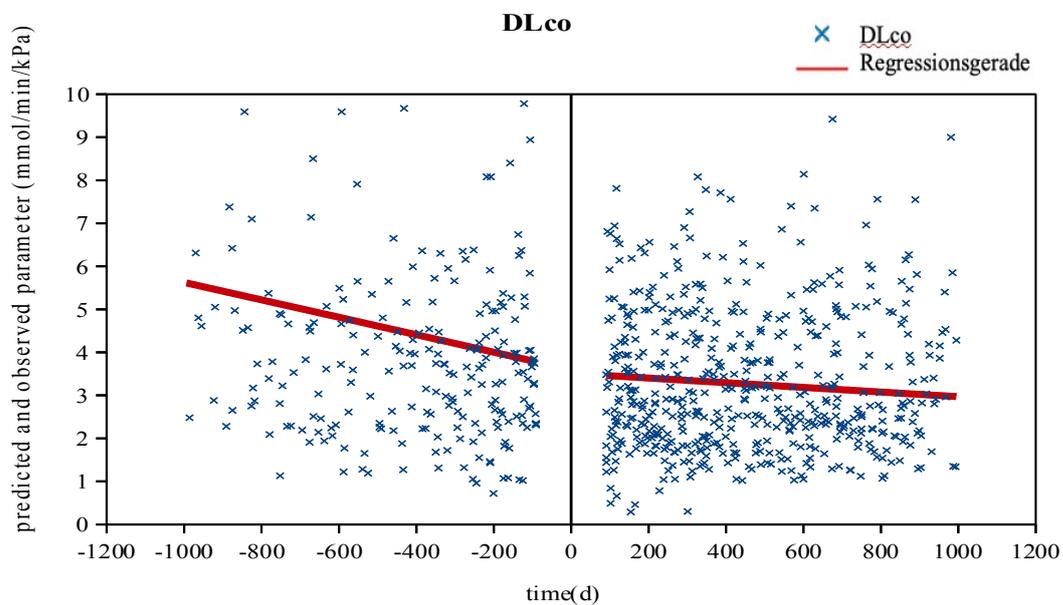
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), FEV1 = absolute Einsekundenkapazität in Litern pro Sekunde (l/s)



**Abbildung 15: Die Diffusionskapazität ( $DL_{CO}$ ) im 450-Tage-Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,0091$ )**

Blaue Kreuze zeigen die  $DL_{CO}$  der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d),  $DL_{CO}$  = Diffusionskapazität (mmol/min/kPa)



**Abbildung 16: Die Diffusionskapazität ( $DL_{CO}$ ) im 1000-Tage-Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,0009$ )**

Blaue Kreuze zeigen die  $DL_{CO}$  der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d),  $DL_{CO}$  = Diffusionskapazität (mmol/min/kPa)

Um validere Aussagen hinsichtlich der Vergleichbarkeit zwischen Lungenfunktionsparametern und CT-Indizes zu ermöglichen, wurden in eine weitere, enger gefasste Analyse der Lungenfunktionsdaten nur die 67 Patienten der CT-Index-Subkohorte einbezogen. Die Zusammenfassung der errechneten p-Werte in *Tabelle 10* bestätigten die Ergebnisse der gesamten Studienkohorte. Die VC ( $p = 0,0005$ ) sowie die FEV 1 ( $p = 0,0008$ ) wiesen im kürzeren Beobachtungszeitraum weiterhin hoch signifikante Werte auf. Für die DL<sub>CO</sub> war das Ergebnis noch immer sehr signifikant ( $p = 0,0047$ ). Allein für die FVC errechnete sich anstelle eines sehr signifikanten p – Wertes nun ein nur noch ein signifikantes p ( $p = 0,0422$ ). Im größeren Beobachtungszeitraum ( $\pm 1000$  d) zeigte sich die DL<sub>CO</sub> mit jetzt nur signifikantem Ergebnis ( $p = 0,0312$ ). Die VC hingegen wies hier gegenüber der gesamten Studienkohorte eine signifikante Veränderung ( $p = 0,0299$ ) zum prätherapeutischen Verlauf auf.

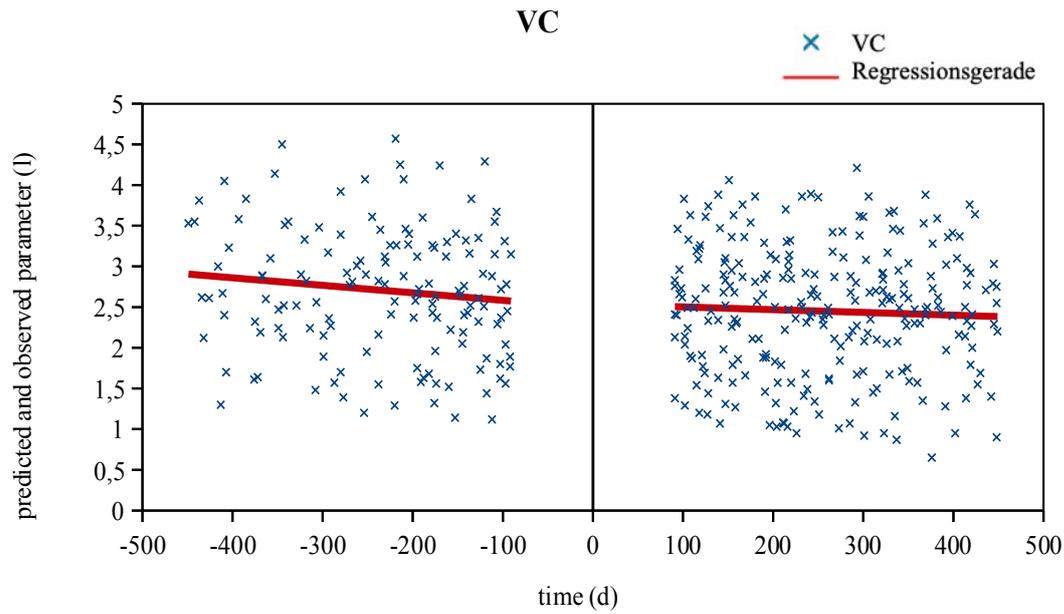
Die entsprechenden Diagramme in *Abbildung 17 – 22* reproduzierten weitestgehend die zuvor gezeigten Trends der gesamten Studienkohorte (*Abbildung 10 – 15*). Die übrigen Diagramme befinden sich ebenfalls in den Anlagen.

**Tabelle 10: Regressionswerte und p-Werte der Lungenfunktionsparameter der CT-Index-Subkohorte im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum**

Lungenfunktionsparameter	± 450-Tage			± 1000-Tage		
	pred t <sub>min</sub>	pred t <sub>max</sub>	P	pred t <sub>min</sub>	pred t <sub>max</sub>	P
VC (l)	2,91	2,38	<b>0.0005</b>	2,95	2,00	<b>0.0299</b>
FVC (l)	2,68	2,17	<b>0.0422</b>	2,76	1,94	0.8017
FEV1 (l/s)	2,34	1,89	<b>0.0008</b>	2,41	1,65	0.8102
TLC (l)	4,79	4,13	0.7254	5,17	3,72	0.9713
DL <sub>CO</sub> (mmol/min/kPa)	5,32	3,42	<b>0.0047</b>	5,65	2,87	<b>0.0312</b>

Zusammenfassung der P-Werte (p) der Lungenfunktionsparameter der CT-Index-Subkohorte im jeweiligen Untersuchungszeitraum. Daneben sind zur Verdeutlichung des Status eines Parameters zu Beobachtungsbeginn ( $t_{\min} \approx -450$ d bzw.  $-1000$ d) und zum Beobachtungsende ( $t_{\max} \approx +450$ d bzw.  $+1000$ d) dessen Regressionswerte (*predicted parameter*, pred) aufgelistet.

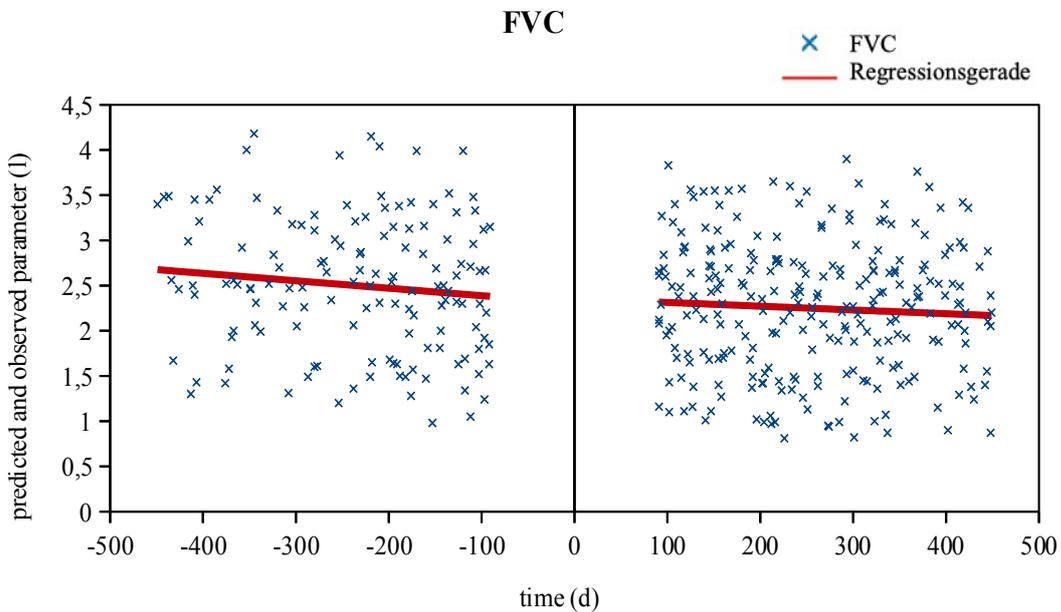
Abkürzungen: VC = Vitalkapazität in Litern (l), FVC = forcierte Vitalkapazität, FEV1 = absolute Einsekundenkapazität in Litern pro Sekunde (l/s), TLC = Totalkapazität in Litern (l), DL<sub>CO</sub> = Diffusionskapazität in mmol/min/pa, p = p-Wert, d = Tage, pred = Werte der Regressionsgeraden (*predicted parameter*, pred),  $t_{\min}$  ( $\approx -450$ d bzw.  $-1000$ d),  $t_{\max}$  ( $\approx +450$ d bzw.  $+1000$ d).



**Abbildung 17: Die Vitalkapazität (VC) der CT-Index-Subkohorte im 450-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,0005$ )**

Blaue Kreuze zeigen die VC der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

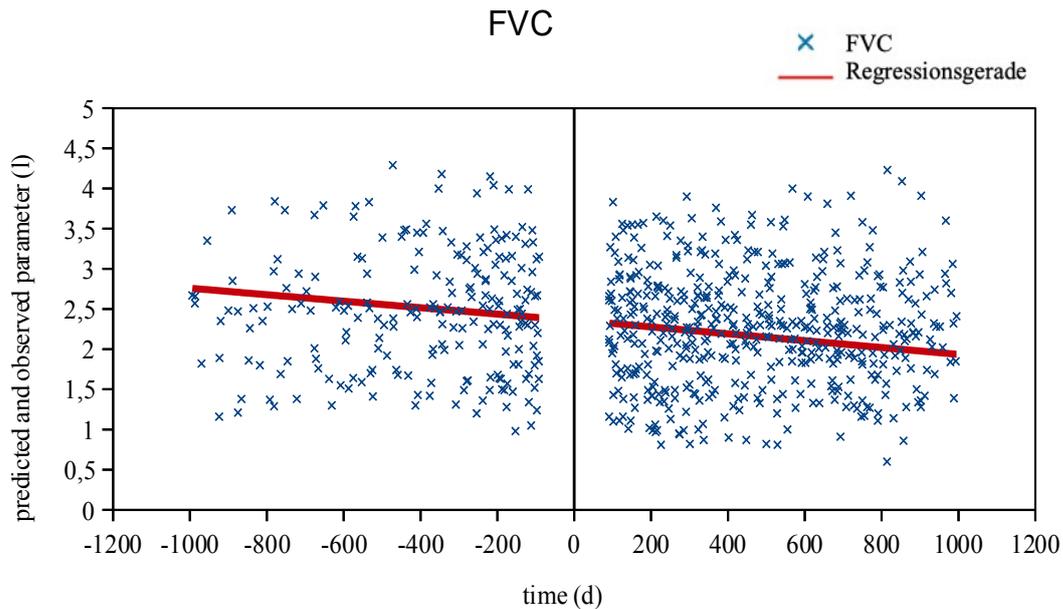
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), VC = Vitalkapazität in Litern (l)



**Abbildung 18: Die forcierte Vitalkapazität (FVC) der CT-Index-Subkohorte im 450-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,0422$ )**

Blaue Kreuze zeigen die FVC der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

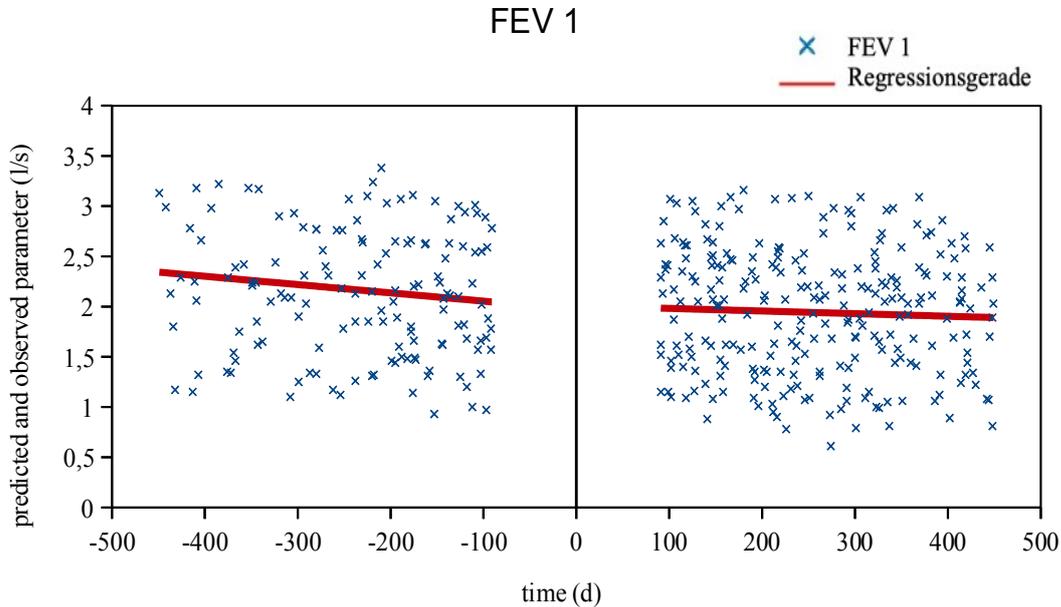
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), FVC = forcierte Vitalkapazität in Litern (l)



**Abbildung 19: Die forcierte Vitalkapazität (FVC) der CT-Index-Subkohorte im 1000-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,8017$ )**

Blaue Kreuze zeigen die FVC der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

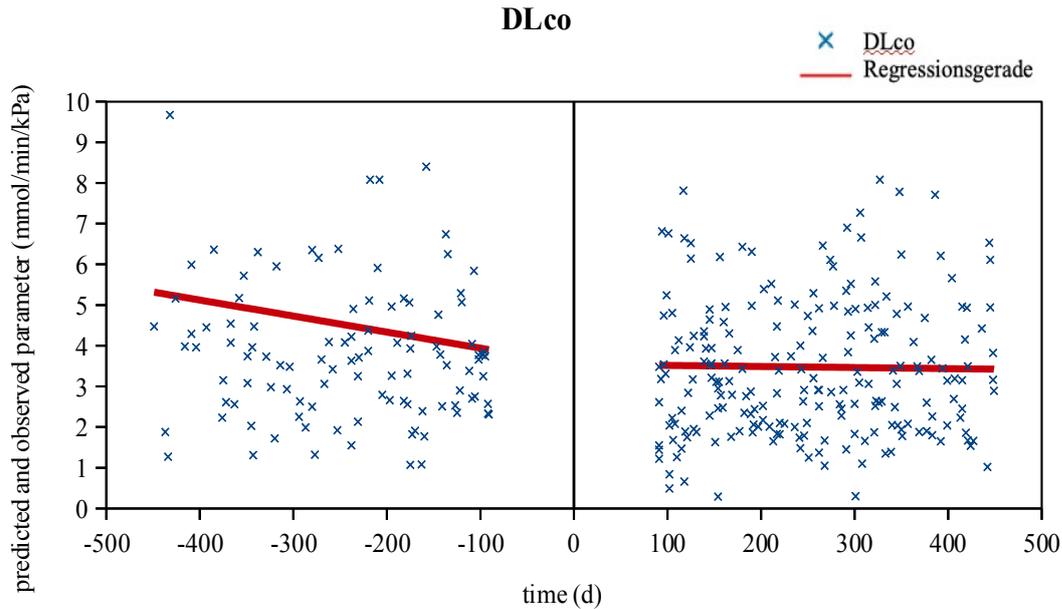
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), FVC = forcierte Vitalkapazität in Litern (l)



**Abbildung 20: Die absolute Einsekundenkapazität (FEV1) der CT-Index-Subkohorte im 450-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,0008$ )**

Blaue Kreuze zeigen die FEV1 der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

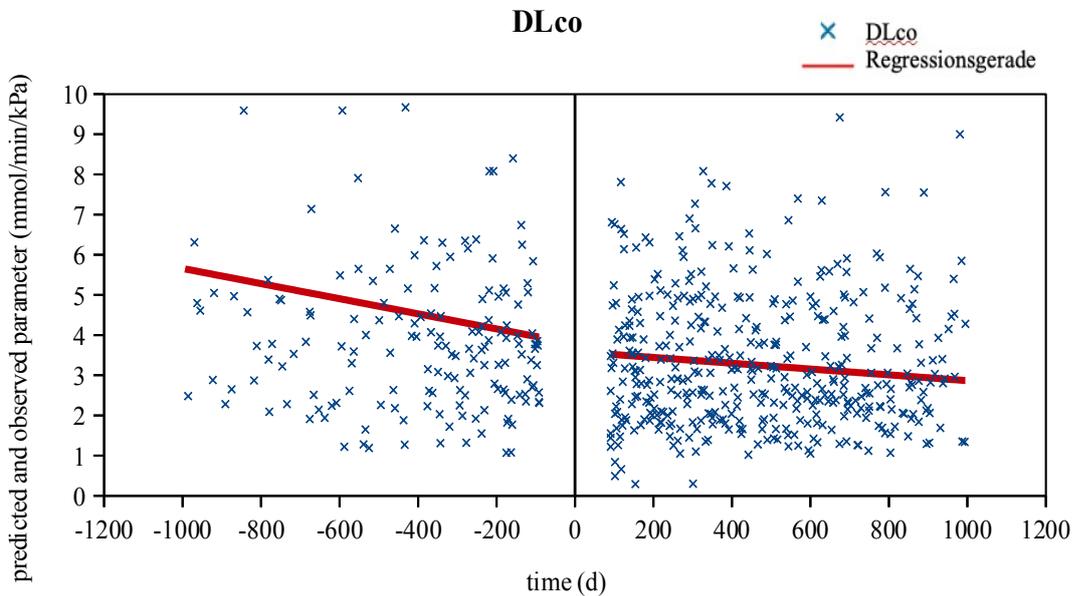
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), FEV1 = absolute Einsekundenkapazität in Litern pro Sekunde (l/s)



**Abbildung 21: Die Diffusionskapazität ( $DL_{CO}$ ) der CT-Index-Subkohorte im 450-Tage-Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,0047$ )**

Blaue Kreuze zeigen die  $DL_{CO}$  der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d),  $DL_{CO}$  = Diffusionskapazität (mmol/min/kPa)



**Abbildung 22: Die Diffusionskapazität ( $DL_{CO}$ ) der CT-Index-Subkohorte im 1000-Tage-Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,0312$ )**

Blaue Kreuze zeigen die  $DL_{CO}$  der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d),  $DL_{CO}$  = Diffusionskapazität (mmol/min/kPa)

#### 4.7 Regressionsanalyse der kapillären Blutgasanalysen

Die Regressionsanalysen der  $O_2$ - und  $CO_2$ -Partialdrücke sowie der  $sO_2$  in der kapillären Blutgasanalyse ergaben im Gegensatz zu den Lungenfunktionsparametern in beiden Untersuchungszeiträumen keine signifikante Verbesserung nach Pirfenidon-Gabe (*Tabelle 11*).

**Tabelle 11: Regressionswerte und p-Werte der Partialdrücke und der Sauerstoffsättigung in der BGA im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum**

Partialdrücke	± 450-Tage			± 1000-Tage		
	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	71,32	71,10	0.9128	73,51	70	0.5756
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	39,14	39,52	0.9739	39,49	39,41	0.7507
<b>sO<sub>2</sub> (%)</b>	94,39	93,83	0.4023	94,53	93,35	0.2295

Zusammenfassung der P-Werte (p) der BGA-Parameter aller Patienten im jeweiligen Untersuchungszeitraum. Daneben sind zur Verdeutlichung des Status eines Parameters zu Beobachtungsbeginn ( $t_{\min} \approx -450d$  bzw.  $-1000d$ ) und zum Beobachtungsende ( $t_{\max} \approx +450d$  bzw.  $+1000d$ ) dessen Regressionswerte (*predicted parameter*, pred) aufgelistet.

Abkürzungen: pO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck (mmHg), pCO<sub>2</sub> = Kohlenstoffdioxidpartialdruck (mmHg), sO<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung (%), p = p-Wert, pred = Werte der Regressionsgeraden (*predicted parameter*, pred),  $t_{\min}$  ( $\approx -450d$  bzw.  $-1000d$ ),  $t_{\max}$  ( $\approx +450d$  bzw.  $+1000d$ ).

Auch in der in der CT-Index-Subkohorte konnte für keinen Parameter der Blutgasanalyse eine signifikante Veränderung erfasst werden (*Tabelle 12*).

**Tabelle 12: p-Werte der Partialdrücke und der Sauerstoffsättigung in der BGA im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum der CT-Index-Subkohorte**

Partialdrücke	± 450-Tage			± 1000-Tage		
	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P	pred $t_{\min}$	pred $t_{\max}$	P
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	70,44	71,67	0.6470	73,73	71,04	0.1944
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	38,97	39,19	0.8034	37,50	39,72	0.4414
<b>sO<sub>2</sub> (%)</b>	94,67	94,01	0.8598	94,84	93,58	0.6244

Zusammenfassung der P-Werte (p) der BGA-Parameter CT-Index-Subkohorte im jeweiligen Untersuchungszeitraum. Daneben sind zur Verdeutlichung des Status eines Parameters zu Beobachtungsbeginn ( $t_{\min} \approx -450d$  bzw.  $-1000d$ ) und zum Beobachtungsende ( $t_{\max} \approx +450d$  bzw.  $+1000d$ ) dessen Regressionswerte (*predicted parameter*, pred) aufgelistet.

Abkürzungen: pO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck (mmHg), pCO<sub>2</sub> = Kohlenstoffdioxidpartialdruck (mmHg), sO<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung (%), p = p-Wert, d = Tage, pred = Werte der Regressionsgeraden (*predicted parameter*, pred),  $t_{\min}$  ( $\approx -450d$  bzw.  $-1000d$ ),  $t_{\max}$  ( $\approx +450d$  bzw.  $+1000d$ ).

#### 4.8 Korrelationen der CT-Indizes mit den Lungenfunktionsparametern

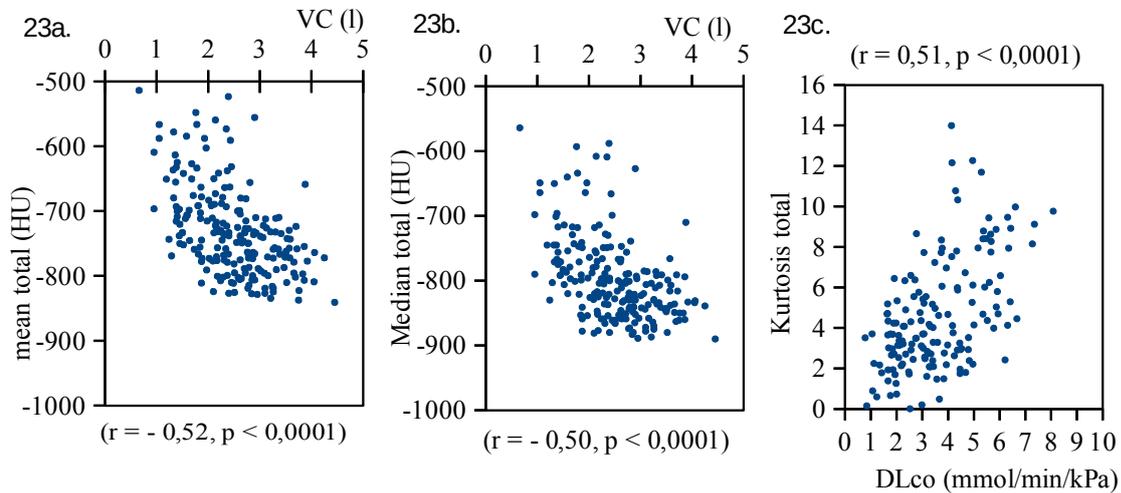
Für die Korrelationsanalysen zwischen CT-Indizes und Lungenfunktionsparametern wurden notwendigerweise nur die Patienten der CT-Index-Subkohorte eingeschlossen. Als problematisch erwies sich die Tatsache, dass die Patienten meist nicht am selben Tag und in wesentlich kürzeren Abständen Lungenfunktions-/Blutgasuntersuchungen als CTs erhielten. Um das daraus resultierende Problem unterschiedlicher Untersuchungszahlen zu lösen, wurde jedem CT die zeitlich nächste Lungenfunktionsuntersuchung paarweise zugeordnet. Da insbesondere im Kontext der oben aufgezeigten Trends über den gesamten Untersuchungszeitraum betrachtet von einem nicht linearen Zusammenhang auszugehen ist, wurde zur Berechnung der Korrelationsstärke der Spearman'sche Korrelationskoeffizient (r-Wert) verwendet.

In *Tabelle 13* sind die Ergebnisse der Korrelationsanalysen von Lungenfunktionsparametern (VC, FVC, FEV1, TLC, DL<sub>CO</sub>) und CT-Indizes (mittlere Lungendichte, mediane Lungendichte, Skewness, Kurtosis) der entsprechenden Schnittebenen (Apex, Schnitt 2, Carina, Schnitt 4, Diaphragma, total) aufgelistet.

Teilweise zeigten sich hierbei deutliche Korrelationen. Grundsätzlich negativ korrelierten in allen Schnittebenen die mittlere und mediane Lungendichte mit den Lungenfunktionsparametern. Die stärksten Korrelationen zeigten sich zwischen der Kurtosis im Schnitt *Diaphragma* und der DL<sub>CO</sub> ( $r = 0.56$ ) bzw. zwischen der Skewness derselben Schnittebene und der DL<sub>CO</sub> ( $r = 0.55$ ). Die schwächste Korrelation mit einem signifikantem p-Wert wurde zwischen der Kurtosis im Schnitt *Apex* und der DL<sub>CO</sub> errechnet ( $r = 0,17$ ). Weitere nennenswerte Korrelationen ( $r > 0,5$ ) wurden für die VC und die Indizes mittlere Lungendichte, Kurtosis und Skewness im Schnitt 2 sowie mittlere Lungendichte total (*Abbildung 23a*) und mediane Lungendichte total (*Abbildung 23b*) festgestellt. Auch die FVC korrelierte mit der mittleren Lungendichte und der Kurtosis im Schnitt 2. Des weiteren zeigte die DL<sub>CO</sub> gute Korrelationen mit der mittleren und medianen Lungendichte im Schnitt *Diaphragma* sowie Kurtosis total (*Abbildung 23c*). Mit einer Ausnahme (Skewness Apex - DL<sub>CO</sub>) waren alle Ergebnisse mindestens signifikant und der Großzahl der Fälle hochsignifikant.

Die *Abbildungen 23 a-c* zeigen die Korrelationen der VC und der mittleren Lungendichte total, der VC und der medianen Lungendichte total sowie der DL<sub>CO</sub> und der Kurtosis total. Da die Spearman Korrelation anhand der Ränge der Originaldaten den Korrelati-

onskoeffizienten bestimmt, ist in dieser Darstellung die Angabe einer Regressionsgerade nicht sinnvoll.

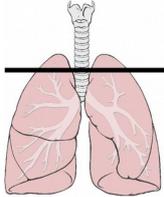
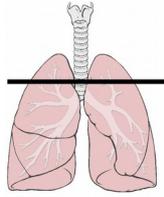
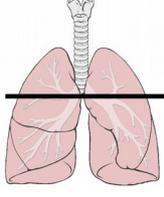
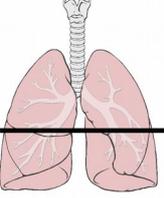
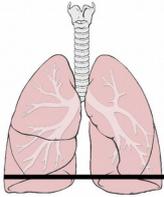


**Abbildung 23a-c: Korrelation der VC und der mittleren Lungendichte total, der VC und der medianen Lungendichte total sowie der  $DL_{CO}$  und der Kurtosis total**

Blaue Punkte repräsentieren die CT-Indizes bzw. die Lungenfunktionparameter der einzelnen Patienten. Da die Spearman Korrelation anhand der Ränge der Originaldaten den Korrelationskoeffizienten bestimmt, ist in dieser Darstellung die Angabe einer Regressionsgerade nicht sinnvoll.

Abkürzungen: VC = Vitalkapazität (l),  $DL_{CO}$  = Diffusionskapazität (mmol/min/kPa), mean total = mittlere Lungendichte total in Hounsfield-Einheiten (HU), Median total = mediane Lungendichte total in Hounsfield-Einheiten (HU), p = p-Wert, r = Spearmanscher Korrelationskoeffizient.

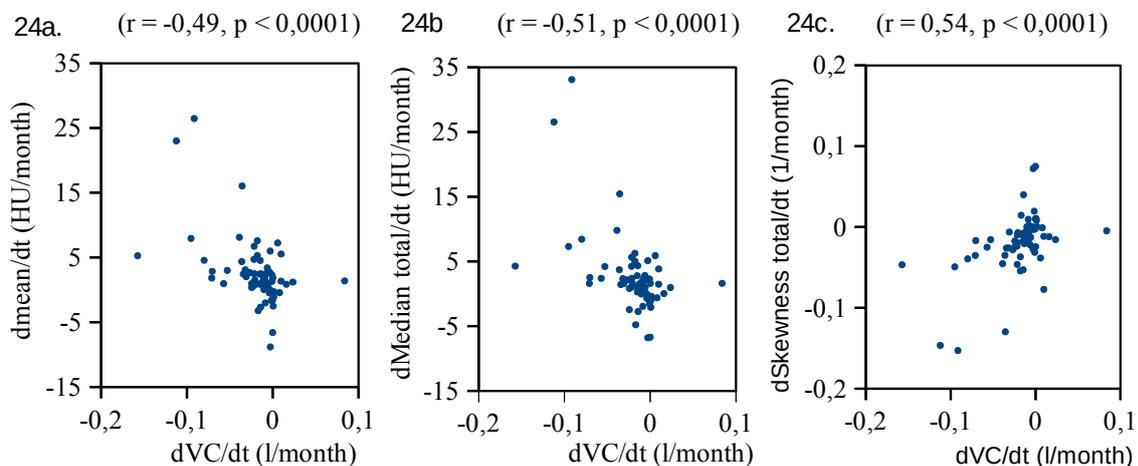
**Tabelle 13: Spearmansche Korrelationskoeffizienten von CT-Indizes und Lungenfunktionsparametern**

Schnittebene	Indizes	VC	FVC	FEV 1	TLC	DLco
<b>Apex</b> 	Mean p	-0.46886 <.0001	-0.45758 <.0001	-0.44656 <.0001	-0.28261 <.00011	-0.22915 0.0035
	Median p	-0.41790 <.0001	-0.40726 <.0001	-0.38682 <.0001	-0.25689 0.0002	-0.20250 0.0100
	Skewness p	0.35051 <.0001	0.36091 <.0001	0.32814 <.0001	0.24249 0.0005	0.14051 0.0754
	Kurtosis p	0.40069 <.0001	0.41146 <.0001	0.38897 <.0001	0.27034 0.0001	0.16913 0.0320
<b>Schnitt 2</b> 	Mean p	<b>-0.52501</b> <.0001	<b>-0.50379</b> <.0001	-0.44262 <.0001	-0.40569 <.0001	-0.29898 0.0001
	Median p	-0.47843 <.0001	-0.45298 <.0001	-0.39349 <.0001	-0.37678 <.0001	-0.25414 0.0011
	Skewness p	<b>0.51005</b> <.0001	0.48078 <.0001	0.41852 <.0001	0.40002 <.0001	0.35309 <.0001
	Kurtosis p	<b>0.53145</b> <.0001	<b>0.50429</b> <.0001	0.44251 <.0001	0.41741 <.0001	0.36919 <.0001
<b>Carina</b> 	Mean p	-0.49551 <.0001	-0.47774 <.0001	-0.36129 <.0001	-0.45741 <.0001	-0.40045 <.0001
	Median p	-0.46254 <.0001	-0.44140 <.0001	-0.32609 <.0001	-0.43155 <.0001	-0.33245 <.0001
	Skewness p	0.44049 <.0001	0.42937 <.0001	0.30849 <.0001	0.41996 <.0001	0.39636 <.0001
	Kurtosis p	0.46340 <.0001	0.44678 <.0001	0.33218 <.0001	0.43989 <.0001	0.42074 <.0001
<b>Schnitt 4</b> 	Mean p	-0.44765 <.0001	-0.41246 <.0001	-0.28759 <.0001	-0.42075 <.0001	-0.40621 <.0001
	Median p	-0.44529 <.0001	-0.40919 <.0001	-0.27872 <.0001	-0.42687 <.0001	-0.35585 <.0001
	Skewness p	0.38329 <.0001	0.35942 <.0001	0.23849 0.0006	0.38384 <.0001	0.41213 <.0001
	Kurtosis p	0.39240 <.0001	0.36691 <.0001	0.25938 0.0002	0.38536 <.0001	0.42834 <.0001
<b>Diaphragma</b> 	Mean p	-0.46151 <.0001	-0.39652 <.0001	-0.30512 <.0001	-0.41086 <.0001	<b>-0.54983</b> <.0001
	Median p	-0.46988 <.0001	-0.41185 <.0001	-0.30477 <.0001	-0.41783 <.0001	<b>-0.51531</b> <.0001
	Skewness p	0.39359 <.0001	0.32922 <.0001	0.24902 0.0003	0.35434 <.0001	<b>0.55127</b> <.0001
	Kurtosis p	0.38586 <.0001	0.31380 <.0001	0.24656 0.0004	0.34992 <.0001	<b>0.55630</b> <.0001
<b>Total</b> 	Mean p	<b>-0.52493</b> <.0001	-0.48783 <.0001	-0.37681 <.0001	-0.45645 <.0001	-0.45689 <.0001
	Median p	<b>-0.50060</b> <.0001	-0.46672 <.0001	-0.35273 <.0001	-0.43836 <.0001	-0.37335 <.0001
	Skewness p	0.47768 <.0001	0.43949 <.0001	0.33458 <.0001	0.42481 <.0001	0.47801 <.0001
	Kurtosis p	0.49118 <.0001	0.44880 <.0001	0.35198 <.0001	0.43796 <.0001	<b>0.50588</b> <.0001

Abkürzungen: VC = Vitalkapazität, FVC = forcierte Vitalkapazität, FEV1 = absolute Einsekundenkapazität, TLC = totale Lungenkapazität, DL<sub>co</sub> = Diffusionskapazität, p = p-Wert. Quelle: Abbildungen modifiziert nach (Lynch, 2006).

Im zweiten Teil der Korrelationsanalysen wurden die Geschwindigkeiten der Veränderungen der CT-Indizes ( $dCT\text{-Index}/dt$ ) und die Geschwindigkeiten der Veränderung aller Lungenfunktionsparameter ( $dLungenfunktionsparameter/dt$ ) vor und nach  $t_0$  zunächst errechnet und schließlich gemeinsam über den gesamten Untersuchungszeitraum miteinander korreliert. Auch hier wurde zur Berechnung der Korrelationsstärke der Spearmansche Korrelationskoeffizient ( $r$ -Wert) verwendet. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse findet sich in *Tabelle 14*.

Insgesamt zeigten sich gegenüber dem ersten Teil deutlich schwächere Korrelationen. Ein nicht unerheblicher Anteil der errechneten Korrelationen war nicht signifikant. Analog zum ersten Teil der Korrelationsanalysen korrelierten  $dMean/dt$  und  $dMedian/dt$  sämtlicher Schnitte negativ mit der Geschwindigkeit des Abfalls der Lungenfunktionsparameter. Die stärkste Korrelation konnte zwischen  $dMedian$  Diaphragmal/ $dt$  und  $dVC/dt$  ( $r = 0,56$ ), die schwächste zwischen  $dKurtosis\ total/dt$  und  $dFVC/dt$  ( $r = 0,24$ ) erfasst werden. Insgesamt korrelierte  $dVC/dt$  am besten mit den Geschwindigkeiten der CT-Index-Veränderungen. Hier wurden in diesem Kontext weitere nennenswerte Korrelationen ( $r \sim 0,5$ ) zwischen  $dVC/dt$  und  $dMean\ total/dt$  (*Abbildung 24a*),  $dMedian\ total/dt$  (*Abbildung 24b*) und  $dSkewness\ total/dt$  (*Abbildung 24c*) errechnet.

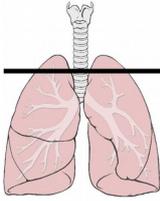
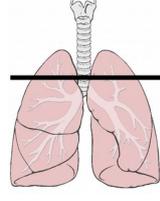
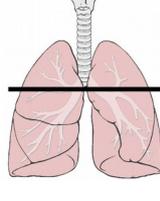
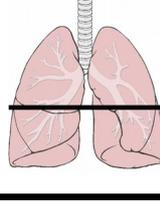
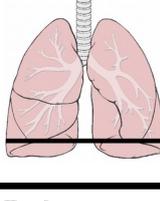
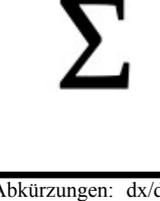
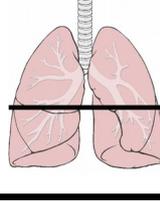
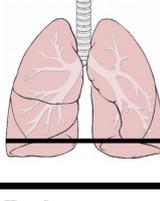
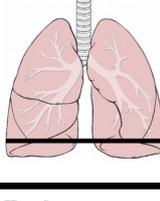
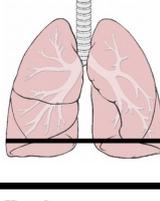
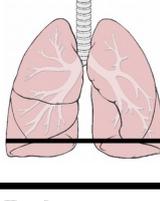
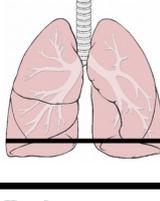


**Abbildung 24a-c: Korrelation der Veränderungsgeschwindigkeiten der Vitalkapazität mit der mittleren und medianen Lungendichte sowie der Skewness total**

Blaue Punkte zeigen die Veränderungsgeschwindigkeiten der jeweiligen CT-Indizes bzw. der VC der einzelnen Patienten. Auch hier ist die Darstellung einer Regressionsgeraden nicht zielführend.

Abkürzungen:  $dVC/dt$  = Veränderungsgeschwindigkeit der Vitalkapazität in Litern pro Monat (l/month),  $dmean\ total/dt$  = Veränderungsgeschwindigkeit der mittleren Lungendichte total in Hounsfield-Einheiten pro Monat (HU/month),  $dMedian\ total/dt$  = Veränderungsgeschwindigkeit der medianen Lungendichte total in Hounsfield-Einheiten pro Monat (HU/month),  $dSkewness\ total/dt$  = Veränderungsgeschwindigkeit von Skewness (1/month),  $p$  =  $p$ -Wert,  $r$  = Spearmanscher Korrelationskoeffizient.

**Tabelle 14: Spearmansche Korrelationskoeffizienten der Veränderungsgeschwindigkeiten von CT-Indizes (dCT-Index/dt) und Lungenfunktionsparametern (dLungenfunktionsparameter/dt)**

Schnittebene	dIndex/dt	dVC/dt	dFVC/dt	dFEV 1/dt	dTLC/dt	dDLco/dt
 Apex	dMean/dt	-0.27268	-0.33409	-0.25872	-0.28836	-0.18529
	p	0.0224	0.0050	0.0306	0.0155	0.1303
	dMedian/dt	-0.28720	-0.32379	-0.21470	-0.28304	-0.22703
	p	0.0159	0.0066	0.0743	0.0176	0.0626
 Carina	dSkewness/dt	0.28692	0.36387	0.24804	0.25823	0.11362
	p	0.0160	0.0021	0.0384	0.0309	0.3562
	dKurtosis/dt	0.25959	0.38414	0.26022	0.22376	0.08841
	p	0.0300	0.0011	0.0296	0.0626	0.47348
 Schnitt 2	dMean/dt	-0.40082	-0.35444	-0.31261	-0.39585	-0.30313
	p	0.0006	0.0028	0.0084	0.0007	0.0120
	dMedian/dt	-0.43623	-0.38919	-0.31656	-0.41115	-0.33733
	p	0.0002	0.0009	0.0076	0.0004	0.0049
 Schnitt 4	dSkewness/dt	0.32629	0.26913	0.23807	0.37377	0.24192
	p	0.0058	0.0253	0.0472	0.0014	0.0469
	dKurtosis/dt	0.19472	0.15846	0.15902	0.23499	0.18621
	p	0.1062	0.1935	0.1885	0.0502	0.1284
 Diaphragma	dMean/dt	-0.47126	-0.40373	-0.32016	-0.46937	-0.27582
	p	<.0001	0.0006	0.0069	<.0001	0.0228
	dMedian/dt	-0.48939	-0.43003	-0.33689	-0.48634	-0.30114
	p	<.0001	0.0002	0.0043	<.0001	0.0126
 Total	dSkewness/dt	0.45751	0.35280	0.25385	0.36765	0.23083
	p	<.0001	0.0029	0.0340	0.0017	0.0582
	dKurtosis/dt	0.27401	0.23307	0.14961	0.18499	0.10713
	p	0.0217	0.0539	0.2164	0.1252	0.3845
 Schnitt 4	dMean/dt	-0.40852	-0.30102	-0.24346	-0.44019	-0.22655
	p	0.0004	0.0120	0.0423	0.0001	0.0632
	dMedian/dt	-0.48781	-0.39079	-0.32912	-0.46024	-0.28013
	p	<.0001	0.0009	0.0054	<.0001	0.0207
 Diaphragma	dSkewness/dt	0.46041	0.32594	0.25770	0.44880	0.21417
	p	<.0001	0.0063	0.0313	<.0001	0.0795
	dKurtosis/dt	0.30225	0.17154	0.11178	0.33455	0.11053
	p	0.0110	0.1587	0.3569	0.0046	0.3696
 Diaphragma	dMean/dt	-0.48638	-0.36324	-0.33763	-0.48127	-0.30448
	p	<.0001	0.0022	0.0043	<.0001	0.0116
	dMedian/dt	<b>-0.55979</b>	-0.43489	-0.39879	-0.46629	-0.33729
	p	<b>&lt;.0001</b>	0.0002	0.0006	<.0001	0.0049
 Diaphragma	dSkewness/dt	0.48222	0.33920	0.29028	0.35565	0.33033
	p	<.0001	0.0044	0.0148	0.0025	0.0059
	dKurtosis/dt	0.24276	0.10621	0.09173	0.24045	0.19369
	p	0.0429	0.3851	0.4501	0.0450	0.1135
 Diaphragma	dMean/dt	<b>-0.49051</b>	-0.38794	-0.32160	-0.49100	-0.30813
	p	<b>&lt;.0001</b>	0.0010	0.0066	<.0001	0.0106
	dMedian/dt	<b>-0.50625</b>	-0.41860	-0.35124	-0.46643	-0.32828
	p	<b>&lt;.0001</b>	0.0003	0.0029	<.0001	0.0063
 Diaphragma	dSkewness/dt	<b>0.53726</b>	0.41089	0.32986	0.41751	0.28794
	p	<b>&lt;.0001</b>	0.0005	0.0053	0.0003	0.0173
	dKurtosis/dt	0.37475	<b>0.23887</b>	0.16375	0.32261	0.17830
	p	0.0014	<b>0.0481</b>	0.1756	0.0065	0.1457

Abkürzungen: dx/dt = Veränderungsgeschwindigkeit von x, VC = Vitalkapazität, FVC = forcierte Vitalkapazität, FEV1 = absolute Einsekundenkapazität, TLC = totale Lungenkapazität, DL<sub>CO</sub> = Diffusionskapazität, p = p-Wert. Quelle: Abbildungen modifiziert nach (Lynch, 2006).

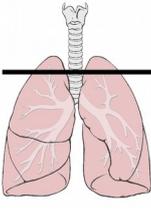
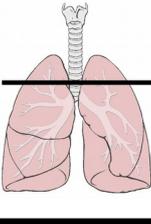
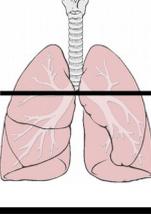
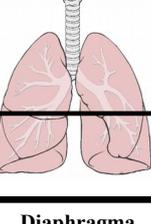
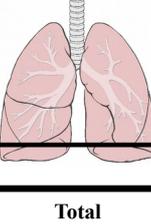
#### **4.9 Korrelationen der CT-Indizes mit den Ergebnissen der Blutgasanalysen**

Für die Korrelationsanalysen von CT-Indizes und den Ergebnissen der Blutgasanalysen ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ ,  $sO_2$ ) wurde dasselbe zweizeitige Verfahren wie in 3.8 gewählt. Die Ergebnisse beider Methoden sind in *Tabelle 15* zusammengefasst.

CT-Indizes und die Ergebnisse der Blutgasanalysen t korrelierten, anders als die Lungenfunktionsparameter, nur schwach. Keine der errechneten Korrelationen wies ein  $r > 0,5$  auf. Den höchsten Korrelationskoeffizienten erreichten der  $pO_2$  und die Indizes Kurtosis Carina ( $r = 0,31$ ) bzw. Skewness Carina ( $r = 0,3$ ). Die errechneten p-Werte waren größtenteils mindestens signifikant. Anders als bei den Lungenfunktionsparametern korrelierten die Indizes mittlere und mediane Lungendichte nur mit dem  $pO_2$  und der  $sO_2$  negativ. Der  $pCO_2$  korrelierte demgegenüber mit den Indizes Skewness und Kurtosis aller Schnittebenen negativ.

Die Korrelationen zwischen den Veränderungsgeschwindigkeiten von CT-Indizes und Blutgasparametern waren ausnahmslos nicht signifikant. Hierauf wird deshalb nicht weiter eingegangen. Die Ergebnisse nur der Vollständigkeit halber in *Tabelle 14* aufgeführt.

**Tabelle 15: Spearmansche Korrelationskoeffizienten von CT-Indizes und Parametern der Blutgasanalyse (BGA-Parameter) sowie deren Geschwindigkeiten**

Indizes	pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	sO <sub>2</sub>	Schnittebene	dIndex/dt	dpO <sub>2</sub> /dt	dpCO <sub>2</sub> /dt	dsO <sub>2</sub> /dt
Mean p	-0.07384 0.3534	0.26539 0.0007	-0.04648 0.5788		dMean/dt p	0.13645 0.2636	0.17234 0.1568	0.03567 0.7814
Median p	-0.03996 0.6159	0.24843 0.0015	0.00115 0.9890		dMedian/dt p	0.17186 0.1579	0.15235 0.2114	0.11558 0.3670
Skewness p	0.14051 0.0764	-0.24160 0.0021	0.09164 0.2730		dSkewness/dt p	-0.15914 0.1915	-0.09677 0.4290	-0.10103 0.4308
Kurtosis p	0.15054 0.0574	-0.26383 0.0007	0.10891 0.1922		dKurtosis/dt p	-0.10608 0.3856	-0.04129 0.7362	-0.03281 0.7985
Mean p	-0.17227 0.0284	0.22773 0.0036	-0.15392 0.0627		dMean/dt p	-0.01476 0.9042	0.20987 0.0835	-0.15219 0.2338
Median p	-0.09624 0.2231	0.22941 0.0033	-0.06807 0.4127		dMedian/dt p	0.05712 0.6411	0.21031 0.0828	-0.05526 0.6671
Skewness p	0.25102 0.0013	-0.22343 0.0043	0.23281 0.0045		dSkewness/dt p	0.00300 0.9805	-0.12271 0.3151	0.13743 0.2828
Kurtosis p	0.24663 0.0016	-0.22141 0.0046	0.22581 0.0060		dKurtosis/dt p	0.05492 0.6540	-0.07181 0.5577	0.17821 0.1623
Mean p	-0.25068 0.0013	0.11854 0.1330	-0.21508 0.0089		dMean/dt p	0.04078 0.7394	0.14358 0.2392	-0.11217 0.3814
Median p	-0.18892 0.0161	0.12945 0.1006	-0.14378 0.0823		dMedian/dt p	0.06223 0.6115	0.15220 0.2119	-0.08699 0.4978
Skewness p	<b>0.30493</b> <b>&lt;.0001</b>	-0.11296 0.1524	0.26083 0.0014		dSkewness/dt p	-0.11975 0.3270	-0.16828 0.1669	0.00869 0.9461
Kurtosis p	<b>0.30671</b> <b>&lt;.0001</b>	-0.11629 0.1406	0.26128 0.0014		dKurtosis/dt p	-0.10879 0.3736	-0.07627 0.5334	0.02825 0.8260
Mean p	-0.22710 0.0037	0.17641 0.0247	-0.20147 0.0144		dMean/dt p	0.02116 0.8630	-0.00881 0.9427	-0.12185 0.3414
Median p	-0.16439 0.0366	0.15739 0.0455	-0.11493 0.1657		dMedian/dt p	0.11040 0.3665	0.10868 0.3741	-0.03082 0.8105
Skewness p	0.29174 0.0002	-0.16647 0.0342	0.26399 0.0012		dSkewness/dt p	-0.14793 0.2251	-0.03103 0.8002	-0.01985 0.8773
Kurtosis p	0.29166 0.0002	-0.17662 0.0246	0.27944 0.0006		dKurtosis/dt p	-0.06914 0.5724	0.11485 0.3474	0.01563 0.9032
Mean p	-0.20266 0.0097	0.14225 0.0710	-0.16707 0.0431		dMean/dt p	0.08226 0.5016	0.06527 0.5942	-0.03413 0.7906
Median p	-0.18817 0.0165	0.13479 0.0872	-0.14431 0.0812		dMedian/dt p	0.13671 0.2627	0.15436 0.2054	-0.00545 0.9662
Skewness p	0.22883 0.0034	-0.14493 0.0658	0.19310 0.0191		dSkewness/dt p	-0.10415 0.3944	-0.06486 0.5964	-0.00343 0.9787
Kurtosis p	0.22849 0.0034	-0.12914 0.1015	0.19426 0.0184		dKurtosis/dt p	0.05324 0.6639	0.10064 0.4106	0.11287 0.3785
Mean p	-0.23100 0.0031	0.16698 0.0337	-0.20263 0.0138		dMean/dt p	0.06691 0.5849	0.08412 0.4919	-0.05931 0.6442
Median p	-0.17603 0.0250	0.17944 0.0223	-0.12881 0.1200		dMedian/dt p	0.09881 0.4192	0.14884 0.2222	-0.03248 0.8005
Skewness p	0.28273 0.0003	-0.18303 0.0197	0.25795 0.0016		dSkewness/dt p	-0.17680 0.1462	-0.08153 0.5054	-0.04654 0.7172
Kurtosis p	0.28566 0.0002	-0.17520 0.0258	0.25913 0.0015		dKurtosis/dt p	-0.10539 0.3888	0.08829 0.4707	-0.00732 0.9546

Abkürzungen: BGA = Blutgasanalyse, dx/dt = Veränderungsgeschwindigkeit von x, pO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck, pCO<sub>2</sub> = Kohlenstoffdioxidpartialdruck, sO<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung, p = p-Wert. Quelle: Abbildungen modifiziert nach (Lynch, 2006).

## Kapitel 5 Diskussion

Lange Zeit existierte keine wirksame medikamentöse Therapie zur Behandlung einer IPF. Im Jahr 2011 wurde mit Pirfenidon der erste Wirkstoff zugelassen, der nachweislich den Krankheitsverlauf verlangsamt (Behr et al., 2013). Die großen randomisierten placebokontrollierten Studien CAPACITY 1 und CAPACITY 2 (Noble et al., 2011) sowie die ASCEND-Studie (King et al., 2014) untersuchten die Wirksamkeit von Pirfenidon vor allem anhand klinischer Parameter wie der Lungenfunktion oder dem 6-MWT. Auch eine dieser Arbeit vorangehende retrospektive Analyse an „real-life“-Patientenkohorten der Gießener Arbeitsgruppe um Loeh (Loeh et al., 2014) konnte eine Wirksamkeit anhand der FVC, der TLC, der  $DL_{CO}$  und des Horovitz-Quotienten nachweisen. Eine zunehmend zentralere Stellung in Diagnostik und auch Verlaufsbeobachtung nimmt mittlerweile die HRCT ein (Behr et al., 2020). Mehrere Studien belegen, dass das Ausmaß der sichtbaren fibrosebedingten Veränderungen in der HRCT mit den genannten klinischen Parametern korreliert und die Krankheitsprognose wesentlich beeinflusst (Lynch et al., 2005; Shin et al., 2008; Sumikawa et al., 2012). Die Errechnung histogrammbasierter CT-Indizes ist eine Möglichkeit diese spezifischen Veränderungen zu quantifizieren. Sie sind semiquantitativen Verfahren hinsichtlich Reproduzierbarkeit und Objektivität überlegen (Camiciottoli et al., 2007), jedoch im klinischen Alltag noch nicht als standardisierte Verlaufparameter etabliert. In der vorliegenden Arbeit nutzten wir diese Indizes um die bekannten Therapieerfolge von Pirfenidon neben funktionellen Parametern nun auch anhand der Bildgebung zu validieren.

### 5.1 Auswahl des Studiendesigns

Im ersten Teil der Arbeit errechneten wir die Indizes mittlere Lungendichte, mediane Lungendichte, Kurtosis und Skewness in fünf repräsentativen CT-Schnittebenen und in der Summe der Einzelschnitte (mittlere Lungendichte total, mediane Lungendichte total, Skewness total, Kurtosis total). Mithilfe von Regressionsanalysen anhand der „generalized linear method“ (GLM) wurde der Verlauf der Indizes vor und nach Therapiebeginn in Hinblick auf einen therapeutischen Effekt von Pirfenidon ausgewertet. Analog wurde im zweiten Teil mit den Ergebnissen der Lungenfunktion (FVC, FEV<sub>1</sub>, TLC), Diffusi-

onkapazität ( $DL_{CO}$ ) und Blutgasanalyse ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ ,  $sO_2$ ) verfahren. Aufgrund der geringen mittleren Überlebenszeit der IPF wurde unser Beobachtungszeitraum auf zwei Untersuchungszeiträume limitiert, um das Risiko eines Übergewichts extrem protrahierter Krankheitsverläufe zu minimieren. Dieses Vorgehen ist aus vergleichbaren Untersuchungen (Collard et al., 2003) bekannt und erlaubt zudem, dezidierte Aussagen über den mittel- und langfristigen Verlauf der untersuchten Parameter zu treffen. Im konkreten Fall wählten wir aufgrund der in der Literatur beschriebenen medianen Überlebenszeit von 2-3 Jahren (Behr et al., 2013; Bjoraker et al., 1998; Flaherty et al., 2002; Nicholson et al., 2000; Rudd et al., 2007) ein 450-Tage- respektive ein 1000-Tage-Beobachtungsintervall. Abschließend wurden Korrelationsanalysen von Indizes und klinischen Verlaufsparemtern durchgeführt.

Die Methodik und Auswahl der Wirksamkeitsvariablen knüpft damit im Wesentlichen an die Ergebnisse zweier Vorarbeiten aus der Gießener Forschungsgruppe um Loeh (Loeh et al., 2019, 2014) an.

In einer 2014 veröffentlichten retrospektiven Studie (Loeh et al., 2014) untersuchten Loeh et al. die Wirksamkeit von Pirfenidon an „real life“-Patientenkohorten anhand der Veränderung der FVC, der TLC, der  $DL_{CO}$  und des Horowitz-Quotienten mit ähnlichen Steigungsanalysen vor und nach Therapiebeginn. Für klinische Parameter, wie spirometrisch bestimmte Lungenfunktionsparameter, die Diffusionskapazität, aber auch für Blutgasanalysen, war in vorangehenden Studien von King et al. (King et al., 2001) und Collard et al. (Collard et al., 2003) gezeigt worden, dass sie Prädiktoren für das Überleben sind und demzufolge für die Abschätzung der Wirksamkeit einer Therapie bei IPF wichtig sein können. Insbesondere Veränderungen der FVC sind nach Studien von du Bois et al. (du Bois et al., 2011b, 2011a) als valider klinischer Indikator für einen Krankheitsprogress allseits akzeptiert. Ein Abfall der FVC von mehr als 10% in 24 Wochen war hier mit einem achtfach erhöhten Risiko einer 1-Jahres-Mortalität vergesellschaftet (du Bois et al., 2011b). Außerdem hatten selbst kleine Veränderungen von 4 – 6 % zu einem klinisch relevanten Effekt geführt (*Minimal Clinically Important Difference, MCID*) (du Bois et al., 2011a). Folglich war der Abfall der FVC primärer Endpunkt in den großen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien für Nintedanib (INPULSIS-1 und INPULSIS-2 (Richeldi et al., 2014)) und Pirfenidon (CAPACITY-1, CAPACITY-2,

ASCEND (King et al., 2014; Noble et al., 2011)). Neben der FVC deutet auch der Abfall der  $DL_{CO}$  auf einen Progress hin, sodass sie neben der Studie von Loeh et al. auch in vergleichbaren retrospektiven Untersuchungen (Oltmanns et al., 2014) an „real-life“-Daten ebenfalls als Wirksamkeitsvariable gewählt wurde.

Als zweite unmittelbare Vorarbeit liegt dieser Dissertation eine weitere Studie von Loeh et al. aus dem Jahr 2019 (Loeh et al., 2019) zu Grunde, die eine gute Korrelation von klinischen Verlaufsparemtern (FVC, FEV1, TLC,  $DL_{CO}$ , 6-MWT) und histogrammbasierten CT-Indizes (unter anderem mittlere Lungendichte, mediane Lungendichte, Skewness und Kurtosis) nachweisen konnte und deren prädiktiven Wert untersuchte. Darüber hinaus wurde auch der CT-Index AROIP (*area right of the inflexion point, AROIP*) neu definiert, welcher signifikant mit dem Überleben korrelierte und sich als guter prädiktiver Parameter erwies.

Grundsätzlich basieren die verschiedenen in der Literatur beschriebenen semiquantitativen und quantitativen CT-Analysen auf der Erkenntnis, dass die Zunahme der charakteristischen fibrosebedingten CT-Veränderungen mit der Abnahme der Lungenfunktion und der Krankheitsprognose assoziiert sind (Lynch et al., 2005; Shin et al., 2008; Sumikawa et al., 2012). Semi-/quantitative Verfahren wurden in dem Bestreben entwickelt, diese radiologischen Veränderungen zu quantifizieren und neben der Lungenfunktion als weitere einfach generierbare Verlaufsparemter zu etablieren. Wesentliche Vorteile rein quantitativer Indizes sind ihre Reproduzierbarkeit und ihre Objektivität (Camicciotti et al., 2007). Während sich solche Analysen bei obstruktiven Lungenerkrankungen wie dem Emphysem bereits gut etabliert haben (Chabat et al., 2003; Kinsella et al., 1990; Müller et al., 1988; Uppaluri et al., 1997), scheint dies bei interstitiellen Erkrankungen wesentlich anspruchsvoller zu sein. Die Herausforderung besteht darin die fibrosebedingten Dichteanhebungen zu erkennen und zu quantifizieren (Best et al., 2008). Dennoch konnten bei IPF-Patienten für die mit histogrammbasierten Methoden errechneten Indizes mittlere Lungendichte, mediane Lungendichte, Skewness und Kurtosis in Arbeiten von Hartley et al. (Hartley et al., 1994) und Best et al. (Best et al., 2003) ordentliche Korrelationen zu klinischen Verlaufsparemtern beschrieben werden. Auch in Loehs Vorarbeiten (Loeh et al., 2019) bestätigt sich dieser Zusammenhang.

Bis dato existiert noch kein anerkanntes Verfahren der Quantifizierung, jedoch deuten die beschriebenen Erkenntnisse von Hartley (Hartley et al., 1994), Best (Best et al.,

2003) und Loeh (Loeh et al., 2019) darauf hin, dass histogrammbasierte Indizes im Rahmen klinischer Studien als valide Verlaufparameter genutzt werden können. Aufgrund der genannten Zusammenhänge funktioneller Parameter und CT-morphologischer Veränderungen erweiterten wir die Methodik der Steigungsanalysen von klinischen Parametern aus Loehs Pirfenidon-Studie (Loeh et al., 2014) um die Integration der CT-Indizes als weitere Wirksamkeitsvariable. Damit sollte die Wirkung von Pirfenidon nun auch anhand der CT-Bildgebung überprüft werden.

#### **5.4 Methodische Schwächen**

In der Phase der Studienplanung und der Datenerhebung traten verschiedene Probleme auf. Zunächst konnten in die vorliegende Studie nur eine vergleichsweise geringe Patientenzahl eingeschlossen werden. Während Loehs Pirfenidon-Studie (Loeh et al., 2014) als Multi-Center-Studie mit Patienten von Zentren aus Turin und Gießen durchgeführt wurde und insgesamt 197 Patienten akquirieren konnte, war unser gesamtes Studienkollektiv um mehr als die Hälfte geringer ( $n = 96$ ). Verschiedene Ursachen hatten darüber hinaus dazu geführt, dass davon bei lediglich 67 Patienten (CT-Index-Subkohorte) CT-Untersuchungen vorhanden waren, die letztendlich in unserer Studie verwendet werden konnten. Kontrastmittel-CT-Untersuchungen, die zu einer Verfälschung der Dichtewerte des Lungenparenchyms geführt hätten, waren a priori ungeeignet für unsere Untersuchungen, werden aber nach wie vor im Alltag häufig und fälschlicherweise zur Aufklärung parenchymatöser Lungenerkrankungen durchgeführt. Auch übermäßige Emphysembildung oder zu große Schichtdicken führten zum Ausschluss und somit zu einer weiteren Verringerung des Datenpools. Bei den letztlich verbliebenen CTs waren weiterhin folgende Aspekte mit negativem Einfluss auf die Datenqualität zu nennen: Sie stammten aus verschiedenen Standorten (UKGM Gießen, Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen, sowie externen Praxen) und wurden damals aufgrund der zu der damaligen Zeit nicht eindeutig definierten Scan-Protokolle und -Modi wenig standardisiert erhoben. Neben konventionellen HRCTs wurden somit auch eine große Zahl sogenannter „low-dose“-CTs in die Studie eingeschlossen. Je nach Verfahrenstechnik variierte auch die jeweilige Schichtdicke.

Demgegenüber ist heutzutage in den internationalen Leitlinien von ATS/ERS/JRS/ALAT (Raghu et al., 2018) ein genaues Scan-Protokoll für die IPF vermerkt, um unter geringer Strahlenbelastung und hoher Standardisierung die charakteristischen Veränderungen mit großer Sensitivität darzustellen. Teilweise wurden die Vorgaben auch in die kürzlich aktualisierten deutschen Leitlinien (Behr et al., 2020) implementiert. Grundsätzlich wird hier die volumetrische der sequentiellen Akquisition vorgezogen (Raghu et al., 2018). Neben technischen Vorgaben (kleinste Kollimation, kürzeste Rotationszeit, dem schnellsten Pitch, Röhrenstromzeitprodukt  $< 240$  mAs, Röhrenspannung = 120kVp, Strahlendosis = 1 – 3 mSv) werden auch exakte Vorgaben über die Anzahl der Akquisitionen, Respiration und die Lagerung des Patienten definiert (Raghu et al., 2018). Während des Zeitraums unserer Studie (2004 – 2015) existierten diese Vorgaben jedoch noch nicht, sodass die mangelnde Standardisierung in der ohnehin geringen Anzahl an CTs Unwägbarkeiten bedingt, die unter heutigen Bedingungen vermieden worden wären.

Hervorzuheben ist schließlich auch eine erhebliche Varianz zwischen den Anzahlen von Indizes und klinischen Parametern. Naturgemäß werden klinische Parameter deutlich häufiger und in kürzeren Abständen bestimmt, was um ein Vielfaches größere Untersuchungszahlen zur Folge hatte. In der Folge beruhen die Regressionsanalysen der funktionellen Parameter auf einem wesentlich robusterem Datenpool als die der CT-Indizes und lassen damit aussagekräftigere Schlussfolgerungen zu.

### **5.3 Effekte von Pirfenidon auf radiologische Veränderungen**

Die therapiebedingten Veränderungen der Indizes wurden in fünf repräsentativen CT-Schnittebenen (*Apex, Schnitt 2, Carina, Schnitt 4* und *Diaphragma*) untersucht. Zusätzlich wurden die Indizes in der Summe der Einzelschnitte (*total*) berechnet.

Insgesamt konnte in den Regressionsanalysen keine eindeutige Wirkung der Pirfenidon-Therapie auf den Verlauf der Indizes gegenüber dem prätherapeutischen Zustand festgestellt werden. Dennoch waren vor allem in den mittleren Bereichen der Lunge im 450-Tage-Beobachtungsintervall Trends erkennbar. Neben Tendenzen des Index Skewness in Schnitt 2 konnten für die Kurtosis hier sogar signifikante Veränderungen gegenüber dem prätherapeutischen Verlauf nachgewiesen werden. In der Regressionsanalyse der

Summe der Einzelschnitte verfehlte die Kurtosis die Signifikanzgrenze im kürzeren Untersuchungszeitraum ebenfalls nur knapp. In der Summe deutet dies durchaus auf Therapieeffekte hin. Dies gilt umso mehr, da der Kurtosis in der Literatur ein vergleichsweise hoher prognostischer Wert zugeordnet wurde. In einer Studie von Best et al. (Best et al., 2008) zeigten univariate logistische Regressionsanalysen, dass die Skewness und die Kurtosis neben der FVC und der TLC die besten Prädiktoren kurzfristiger Mortalität waren. Auch in Loehs vorangegangener Studie (Loeh et al., 2019) zum prädiktiven Wert solcher Indizes war die Kurtosis in der univariaten Regressionsanalyse ein signifikanter Mortalitätsprädiktor. Demgegenüber waren im 1000-Tage-Intervall keine Therapieeffekte erkennbar.

Eine direkter Vergleich dieser Ergebnisse in der Literatur ist nur eingeschränkt möglich. Die großen randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien für Pirfenidon (CAPACITY-1, CAPACITY-2, ASCEND (King et al., 2014; Noble et al., 2011)) und Nintedanib (INPULSIS-1 und INPULSIS-2 (Richeldi et al., 2014)) wählten meist den Abfall der FVC als primären Endpunkt. Auch vergleichbare, an „real-world“-Patientenkohorten durchgeführte, retrospektive Untersuchungen konzentrierten sich weitestgehend auf klinische Verlaufparameter (vor allem Lungenfunktion und Diffusionskapazität) (Loeh et al., 2014; Oltmanns et al., 2014).

Diverse Studien haben den Zusammenhang unterschiedlicher quantitativer CT-Indizes mit klinischen Parametern bei IPF untersucht (Best et al., 2003; Hartley et al., 1994; Loeh et al., 2019). Bis dato sind jedoch keine Studien beschrieben, die einen Therapieerfolg von Pirfenidon oder anderer Pharmaka bei IPF anhand der in dieser Studie verwendeten histogrammbasierten Indizes validierten. Aus der Literatur sind lediglich zwei Studien (Azuma et al., 2005; Iwasawa et al., 2014) bekannt, die die Wirkung von Pirfenidon anhand der fibrosebedingten CT-Veränderungen untersuchten. In einer japanischen Phase-II-Studie von 2004 (Azuma et al., 2005) war die Progression des UIP-Musters eine der sekundären Endpunkte. Gegenüber der Kontrollgruppe zeigten sich hier nach sechs Monaten keine signifikanten Unterschiede. Vermutlich war dies in der geringen Beobachtungszeit begründet (Iwasawa et al., 2014). Weiterhin nutzten Iwasawa et al. in einer Publikation von 2014 (Iwasawa et al., 2014) neben der Einschätzung von Radiologen und einem semiquantitativen visuellen Score das GHNC (Gaussian Histogram Normalized Correlation)-System, um eine Krankheitsprogression in konventionel-

len und Mehrschicht-CTs zu quantifizieren. Im Follow-up nach einem Jahr zeigten sich sowohl in der radiologischen Beurteilung und dem semiquantitativen Score als auch bei einigen der mittels GHNC-System errechneten Indizes (f-pattern-volume, c-pattern-volume) signifikante Verringerungen der fibrosebedingten Veränderungen gegenüber der Kontrollgruppe.

Gegenüber den Ergebnissen von Iwasawa und Mitarbeitern (Iwasawa et al., 2014) und im Vergleich zu den zahlreichen Untersuchungen an klinischen Parametern (King et al., 2014; Loeh et al., 2014; Noble et al., 2011; Oltmanns et al., 2014; Richeldi et al., 2014) weisen unsere Untersuchungen kaum konstante, signifikante Therapieeffekte auf die IPF-bedingten radiologischen Veränderungen nach. Dennoch zeigen sich in unseren Regressionsanalysen, besonders in den mittleren Lungenabschnitten, einige Tendenzen, die in der Summe durchaus auf Therapieeinflüsse hindeuten. Die räumliche Limitation dieser Trends lässt zudem vermuten, dass Pirfenidon primär in den mittleren Lungenabschnitten eine Wirkung entfalten kann. Möglicherweise sind bei einem Großteil der IPF-Patienten die anderen, besonders die basalen Bereiche der Lunge bereits irreparabel zerstört. Das typische Befallsmuster der Umbauprozesse, das initial vor allem die basalen, subpleuralen Lungenabschnitte befällt, bestärkt diese These (Behr et al., 2020; Hansell et al., 2008). Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass der längere Untersuchungszeitraum ( $\pm 1000$  Tage) als zu groß gewählt wurde. Hier zeigten sich in allen Schnittebenen und in der Summe der Einzelschnitte keine Auswirkungen der Therapie. Auch bei der Analyse der Lungenfunktionsparameter und der Blutgasanalysen waren hier deutlich weniger Effekte erkennbar. Mögliche Erklärungen könnten das statistische Überwiegen ohnehin stabiler Verläufe oder eine lediglich kurz- bis mittelfristig progressionshemmende Wirkung von Pirfenidon zumindest auf die radiologisch sichtbaren Veränderungen sein.

#### **5.4 Effekte von Pirfenidon auf klinische Parameter**

Zum Vergleich wurde die Wirksamkeit der Therapie zusätzlich zu den Indizes auch anhand des Verlaufs von Lungenfunktionsparametern, Diffusionskapazität und der Blutgasanalyse vor und nach Therapiebeginn untersucht. Der in verschiedenen Studien nachgewiesene prädiktive Wert dieser klinischen Parameter auf das Überleben ist be-

reits dargelegt worden (Collard et al., 2003; du Bois et al., 2011b; King et al., 2001) (siehe *Kapitel 5.1*). Folglich waren sie als Therapieziel in verschiedenen Wirksamkeitsstudien von Pirfenidon (Azuma et al., 2005; King et al., 2014; Loeh et al., 2014; Noble et al., 2011; Oltmanns et al., 2014; Taniguchi et al., 2010) gewählt worden. Nach den bereits genannten Studien von du Bois et al. (du Bois et al., 2011a, 2011b) gilt besonders der Verlust der FVC als guter Indikator für einen Krankheitsprogress. In den großen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien von Pirfenidon (CAPACITY-1/2, ASCEND (King et al., 2014; Noble et al., 2011) wurde somit der Verlust der FVC als primärer Endpunkt gewählt. Insgesamt ist aus der Literatur die signifikante Verringerung des Abfalls der FVC aufgrund der Therapie evident (King et al., 2014; Loeh et al., 2014; Noble et al., 2011; Oltmanns et al., 2014). Auch für den Abfall der DL<sub>CO</sub> (Loeh et al., 2014), der VC (Azuma et al., 2005; Taniguchi et al., 2010) und der TLC (Loeh et al., 2014) sind diese Effekte beschrieben.

Auch unsere Regressionsanalysen deuten im 450-Tage-Beobachtungszeitraum auf eine stabilisierende Wirkung von Pirfenidon auf die Lungenfunktionsparameter hin. Sowohl im gesamten Studienkollektiv als auch in der CT-Index-Subkohorte konnten für den Verlauf der FVC sowie der VC, der FEV 1 und der DL<sub>CO</sub> signifikante und teilweise hochsignifikante Veränderungen (FEV 1 und VC) gegenüber dem prätherapeutischen Verlauf gezeigt werden. Wie schon in der Analyse der CT-Indizes angedeutet, waren die Ergebnisse bei Ausweitung des Beobachtungszeitraumes auf  $\pm 1000$  Tage wesentlich schlechter. Dennoch erreichte die DL<sub>CO</sub> in beiden untersuchten Gruppen auch hier signifikante Ergebnisse. In der Literatur finden sich Hinweise, dass neben der FVC auch die DL<sub>CO</sub> ein guter Indikator für einen Krankheitsprogress ist (Collard et al., 2003). Die Regressionsanalysen der kapillären Blutgasanalysen ergab hingegen in beiden Gruppen und Zeiträumen keine signifikante Verbesserung nach Pirfenidon-Gabe.

Unsere Regressionsanalysen der Lungenfunktionsparameter bestätigen damit zumindest für den kürzeren Beobachtungszeitraum die aus CAPACITY-1/2 (Noble et al., 2011) und der ASCEND-Studie (King et al., 2014) genannte Wirkung auf den Abfall der FVC und die aus zwei japanischen Studien bekannten Effekte auf den Abfall der VC (Azuma et al., 2005; Taniguchi et al., 2010). Die Untersuchungszeiträume waren in den genannten Studien dabei vergleichbar mit dem 450-Tage-Intervall. Hinsichtlich der FVC und

DL<sub>CO</sub> reproduzierten die Ergebnisse im kürzeren Untersuchungszeitraum auch die entsprechenden Vorarbeiten aus der Gießener Arbeitsgruppe um Loeh (Loeh et al., 2014), die mit vergleichbaren Steigungsanalysen gearbeitet hatten. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit zeigten sich bei Loeh et al. jedoch zusätzlich signifikante Effekte auf den Verlauf der TLC. Außerdem waren die Wirkungen hier über einen etwas längeren Untersuchungszeitraum nachweisbar.

Im direkten Vergleich scheint die Wirkung von Pirfenidon anhand der Lungenfunktionsparameter statistisch deutlich greifbarer zu sein als anhand der Indizes. Als wesentlicher Grund hierfür ist der robustere Datenpool der Lungenfunktionsparameter zu nennen, der auf einem höheren Grad an Standardisierung in der Datenerhebung sowie größeren Patienten- und Untersuchungszahlen basiert.

### **5.5 Korrelation von CT-Indizes und klinischen Parametern**

Es besteht Konsens, dass das Ausmaß der krankheitsbedingten, radiologischen Veränderungen mit der Abnahme physiologischer Parameter und der Krankheitsprognose assoziiert ist (Behr et al., 2013; Lynch et al., 2005; Shin et al., 2008; Sumikawa et al., 2012). Es wurde beschrieben, dass histogrammbasierte Indizes eine objektive und reproduzierbare Methode zur Quantifizierung dieser Veränderungen sind (Camiciottoli et al., 2007; Loeh et al., 2019) (siehe *Kapitel 5.1*). Aus der Literatur sind robuste Korrelationen von histogrammbasierten CT-Indizes und verschiedenen funktionellen Parametern bekannt (Best et al., 2003; Camiciottoli et al., 2007; Hartley et al., 1994; Loeh et al., 2019). In diesem Kontext sind die Studien von Best und Kollegen (Best et al., 2008, 2003) zu nennen, die neben den Korrelationen solcher Indizes mit der Lungenfunktion auch deren prädiktiven Wert zeigen konnten. Auch in den vorangehenden Arbeiten der Gießener Arbeitsgruppe (Loeh et al., 2019) konnten diese Zusammenhänge nachgewiesen werden. Diese Erkenntnisse bildeten die Grundlage unserer Überlegung, die bereits an klinischen Parametern dargelegten Therapieerfolge von Pirfenidon (Azuma et al., 2005; King et al., 2014; Loeh et al., 2014; Noble et al., 2011; Oltmanns et al., 2014; Taniguchi et al., 2010) nun auch anhand der prognoserelevanten CT-morphologischen Veränderungen validieren zu wollen.

In unseren Korrelationsanalysen untersuchten wir sowohl die Korrelationen der absoluten Werte von Indizes und klinischen Parametern als auch deren Veränderungsgeschwindigkeiten. Bei den absoluten Werten wurden partiell ordentliche Korrelationen zwischen Indizes und Lungenfunktionsparameter errechnet. Betrachtet man die Summe der Einzelschnitte (*total*) als repräsentativ für alle Schnittebenen, konnten hier relevante Korrelationen zur VC und teilweise zur DL<sub>CO</sub> errechnet werden. Die Korrelation zur FVC, FEV 1 und TLC waren insgesamt schwach. Bei der Korrelation der Veränderungsgeschwindigkeiten zeigten sich in der Summe lediglich ordentliche Korrelationen zwischen den CT-Indizes und der VC. Insgesamt deuten die an unseren Daten errechneten Koeffizienten nur in Teilen auf relevante Korrelationen hin.

In den bereits erwähnten, vergleichbaren Untersuchungen aus der Literatur sind wesentlich stetigere Korrelationen für die in dieser Arbeit verwendeten Parameter beschrieben (Best et al., 2003; Camiciottoli et al., 2007; Hartley et al., 1994; Loeh et al., 2019). In der älteren Studie von Hartley et. al (Hartley et al., 1994) konnten teilweise sogar Korrelationskoeffizienten  $> 0,7$  nachgewiesen werden, die für einen sehr starken Zusammenhang sprechen.

Im Zusammenhang mit den vorher durchgeführten Regressionsanalysen sind die von uns errechneten Koeffizienten jedoch durchaus plausibel, da bei den CT-Indizes andernfalls vergleichbare Therapieeffekte greifbar gewesen wären wie bei den Lungenfunktionsparametern. Es ist davon auszugehen, dass die eingangs erwähnten methodischen Unwägbarkeiten bei der Erhebung der CT-Indizes (mangelnde Standardisierung, geringe Patienten- und Untersuchungszahlen) auch hier einen Nachweis konstanter Zusammenhänge verhindern.

## **5.6 Der Stellenwert der HRCT**

Die HRCT steht in internationalen sowie nationalen Leitlinien im Mittelpunkt der Diagnostik nicht nur der IPF, sondern aller parenchymatösen Lungenerkrankungen. Es ist nicht nur der Thorax-Röntgenaufnahme und dem konventionellen CT überlegen (Collins et al., 1994; Mathieson et al., 1989; Padley et al., 1991), sondern kann in der Mehrzahl der Fälle mit hoher Wahrscheinlichkeit das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung vorhersagen (Chung et al., 2015; Hunninghake et al., 2001; Swensen et al.,

1997). Darüber hinaus lassen sich alternative Diagnosen abgrenzen (Behr et al., 2020). Unter definierten klinischen Voraussetzungen kann die HRCT eine invasive Lungenbiopsie ersetzen, die lange Zeit Goldstandard in der Diagnostik von ILDs war.

In dem Bemühen valide Verlaufparameter zu etablieren wurde in den letzten Jahren zunehmend untersucht, welchen Einfluss das Ausmaß der krankheitsspezifischen Veränderungen in der HRCT auf die individuelle Prognose haben (Lynch et al., 2005; Shin et al., 2008; Sumikawa et al., 2012). Ein generelles Problem, das sich im Rahmen klinischer Studien und umso mehr in Therapiestudien wie der vorliegenden Arbeit stellt, ist die Auswahl valider Untersuchungsparameter. Bislang existiert bei der IPF noch keine einheitliche Definition eines Krankheitsprogresses, welches die Beurteilung der Therapieeffektivität eines Wirkstoffes erschwert (Behr et al., 2017). Wie bereits beschrieben, wählten die meisten großen Therapiestudien der IPF den Abfall der FVC als primären Endpunkt (King et al., 2014; Richeldi et al., 2014, 2011), da sie nach den Studien von du Bois (du Bois et al., 2011a, 2011b) als valider prognostischer Marker gilt. Dennoch handelt es um eine nur indirekte Messung der Krankheitsaktivität, die von der Mitarbeit der Patienten abhängig ist und Schwächen bei kleineren Veränderungen zeigt (Caron et al., 2018; Humphries et al., 2017; Nakagawa et al., 2016). Zudem zeigen neuere Untersuchungen, dass der Abfall der FVC in der Regel nicht linear verläuft (Behr et al., 2020; Jo et al., 2017). Das bedeutet, dass der FVC-Verfall in der Vergangenheit nicht notwendigerweise den zukünftigen Verlauf vorhersagt. Auch bei begleitender Emphysembildung scheint die Aussagekraft eingeschränkt zu sein (Behr, 2017; Cottin et al., 2017). Somit bleibt die Etablierung valider prognostischer Marker, die ergänzend zu physiologischen Parametern angewendet werden könnten, weiterhin von großer Bedeutung.

Auch in dieser Hinsicht hat die HRCT aufgrund des hohen prädiktiven Wertes der spezifischen Veränderungen sowie den verschiedenen in der Literatur beschriebenen Methoden zur Quantifizierung dieser Veränderungen ein großes Potential (Lynch et al., 2005; Shin et al., 2008; Sumikawa et al., 2012; Wu et al., 2018). Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit ist damit auch in dem Bestreben entstanden, die von uns verwendeten histogrammbasierten Indizes weiter zu etablieren. Dennoch hat diese relativ simple Technik Schwächen. Dazu zählt unter anderem, dass es sich um eine nur zweidimensionale Annäherung handelt und die Indizes nicht das gesamte Lungenparenchym abbilden

sondern lediglich an repräsentativen Schnittebenen errechnet werden. Darüber hinaus muss das zu untersuchende Lungenparenchym im Programm DicomWorks manuell ausgeschnitten werden. In der Literatur sind komplexere Techniken beschrieben, die diese Limitationen nicht aufweisen. Die texturbasierte „adaptive multiple feature method“ (AMFM) ist in der Lage dreidimensionale Analysen durchzuführen (Xu et al., 2006a, 2006b). Auch der Einsatz anderer automatischer Techniken wie die CALIPER-Software (computer-aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating) weisen hinsichtlich der Standardisierung Vorteile auf. Für beide Techniken sind der Literatur vergleichbare Korrelationen zur Veränderung der Lungenfunktionsparametern und ein hoher prognostischer Wert beschrieben (Jacob et al., 2018; Salisbury et al., 2017). Zukünftig große Bedeutung könnte auch die sogenannte „künstlicher Intelligenz“ erlangen. In diesem Zusammenhang ist beispielsweise der „data-driven texture analysis“-Algorithmus (DTA) zu nennen, dessen Funktionsweise auf maschinellem Lernen beruht (Humphries et al., 2015). Bislang rangieren die Korrelationen von Lungenfunktionsparametern und der auf diese Weise berechneten DTA-Scores jedoch auf ähnlichem Niveau wie die der histogrammbasierten Indizes (Humphries et al., 2017). Der Einsatz von Deep-Learning-Algorithmen könnte hierbei zu einer Verbesserung der Sensitivität beitragen. Deep-Learning basiert auf der Verwendung künstlich neuronaler Netzwerke. Simon Walsh und Kollegen verwendeten erstmals einen solchen Algorithmus im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie von 2018 (Walsh et al., 2018) zur Klassifikation einer IPF in der HRCT. Der Algorithmus konnte mit einer etwas höheren Genauigkeit als spezialisierte Thorax-Radiologen einen CT-Befund dem jeweiligen UIP-Muster zuordnen (Walsh et al., 2018). Die Verwendung vergleichbarer Algorithmen zur Generierung von objektiven Verlaufsparemtern erscheint sehr reizvoll, da neben HRCTs zusätzlich auch weitere Parameter wie Lungenfunktionsparameter, Laborwerte oder demografische Daten integrierbar wären (Levin, 2018).

Bis dato existieren bei der IPF jedoch noch keine allgemein akzeptierten radiologischen Biomarker. Um die HRCT neben klinischen Parametern auch als zentralen Bestandteil in der Verlaufsbeobachtung zu etablieren, sind diese aber notwendig. Regelmäßige radiologische Kontrollen erscheinen in dem Zusammenhang schon allein als Screening-Instrument für ein begleitendes Bronchialkarzinom sinnvoll, da dieses bei IPF-Patienten mit einer hohen Inzidenz auftritt und mit einer besonders schlechteren Prognose assozi-

iert ist (Behr et al., 2020; Hubbard et al., 2000; Kato et al., 2018; Kreuter et al., 2016; Tomassetti et al., 2015).

## 5.7 Fazit und Ausblick

Das Ausmaß der CT-morphologischen Veränderungen hat in der Verlaufsdagnostik der IPF einen hohen prognostischen Wert (Lynch et al., 2005; Shin et al., 2008; Sumikawa et al., 2012). Zur Überprüfung von Therapieerfolgen in klinischen Studien werden weiterhin anerkannte und möglichst wenig mitarbeitsabhängige Verlaufsparemeter benötigt, die diese Veränderungen mit geringem Aufwand quantifizieren. Neben klinischen Parametern nutzten wir ein histogrammbasiertes CT-Analyseverfahren, um mithilfe von Steigungsanalysen die in vorangegangenen Studien beschriebenen Therapieerfolge des Wirkstoffs Pirfenidon nun auch anhand der Bildgebung zu validieren. Trotz der in unserem Datenpool beobachteten inkonstanten Korrelationen zu klinischen Parametern, deuten vergleichbare Untersuchungen in der Literatur (Best et al., 2008, 2003; Camiciottoli et al., 2007; Hartley et al., 1994; Loeh et al., 2019) darauf hin, dass die Berechnung histogrammbasierter Indizes eine vielversprechende Möglichkeit ist die spezifischen CT-Veränderungen zu erfassen.

Während unsere Regressionsanalysen der Lungenfunktionsparameter und der Diffusionskapazität zumindest im kürzeren Beobachtungszeitraum die aus der Literatur (Azuma et al., 2005; King et al., 2014; Loeh et al., 2014; Noble et al., 2011; Oltmanns et al., 2014; Taniguchi et al., 2010) bekannten Effekte von Pirfenidon bestätigen, konnte keine eindeutige Wirkung auf die CT-Indizes nachgewiesen werden. Dies ist höchstwahrscheinlich in einigen Problemen begründet, die in der Phase der Datenerhebung der Studie auftraten und zu einer limitierten Aussagekraft des CT-Datenpools geführt haben. Dazu gehörten eine geringe Patientenzahl, die hohe Varianz der Untersuchungszahlen von Indizes und klinischen Parametern und vor allem damals kaum standardisierte Scan-Protokolle/-Modi während der CT-Akquisition. Dennoch sind in den Regressionsanalysen der CT-Indizes einige Tendenzen erkennbar, die in der Summe durchaus auf Therapieeffekte hinweisen.

Es ist davon auszugehen, dass in zukünftigen Untersuchungen an einem größerem Patientenkollektiv und mit einer höheren Anzahl an HRCTs, die entsprechend der aktuellen

Empfehlungen in den internationalen Leitlinien (Raghu et al., 2018) hinsichtlich technischer Vorgaben sowie Respiration und Lagerung der Patienten aufgrund standardisierter Scan-Protokollen/-Modi erstellt wurden, deutlichere Erfolge der Pirfenidon-Therapie auf die Indizes und somit auf die Entwicklung der spezifischen radiologischen Veränderungen nachweisbar werden. In diesem Kontext wäre dann weitergehend zu klären, ob hinsichtlich der Therapieeffekte eine gleichmäßige kraniokaudale Verteilung evaluierbar ist. Unsere Regressionsanalysen lassen nämlich die Vermutung zu, dass die Therapie primär in den mittleren bis oberen Lungenabschnitten eine Wirkung entfaltet. Weitergehend wäre eine Ausweitung der Methodik auf den Wirkstoff Nintedanib von Interesse. Im Rahmen einer Vergleichsstudie ließen sich hier mit einem ähnlichen Studiendesign die Effekte der beiden Wirkstoffe vergleichen. Bislang existieren diesbezüglich kaum direkte Vergleichsuntersuchungen (Behr et al., 2017). In diesem Zusammenhang wären auch die Effekte einer medikamentösen Therapie auf den in CT-Index AROIP zu untersuchen, der sich in Vorarbeiten unserer Forschungsgruppe als guter prädiktiver Parameter erwiesen hat (Loeh et al., 2019). Schließlich werden weitere Untersuchungen benötigt, die eine eindeutigere Definition des Vorliegens einer Krankheitsprogression zulassen. Neben Lungenfunktionsparametern, Komplikationen und anderen klinischen Indikatoren (Symptomatik, 6-MWT, Fragebögen, etc.) ist die histogrammbasierte Quantifizierung der krankheitsbedingten Veränderungen in der Bildgebung im Vergleich zu anderen Techniken eine simple Methode, die weiterer Validierung in klinischen Studien bedarf, um sie im klinischen Alltag zu etablieren.

## Kapitel 6 Zusammenfassung

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine seltene, meist progredient verlaufende Erkrankung mit schlechter Prognose. Lange Zeit existierte keine wirksame medikamentöse Therapie. Im Jahr 2011 wurde mit Pirfenidon der erste Wirkstoff zur Behandlung zugelassen, der in Studien einen nachweislich mildernden Effekt auf den Krankheitsverlauf gezeigt hatte. In vorangehenden Therapiestudien wurden größtenteils Lungenfunktionsparameter als Wirksamkeitsvariablen gewählt. Insbesondere der Abfall der FVC ist als valider Verlaufsparemeter akzeptiert. Aber auch dem Ausmaß der fibrosebedingten Veränderungen in der HRCT, die eine Schlüsselrolle in der Diagnostik einnimmt, wird in der Literatur ein hoher prognostischer Wert zugeschrieben. Eine Möglichkeit diese Veränderungen zu quantifizieren besteht in der Errechnung von CT-histogrammbasierten Indizes, die mit der Lungenfunktion korrelieren. Diese könnten sich ergänzend zu funktionellen Parametern als standardisierte und objektive Indikatoren eines Krankheitsprogresses etablieren.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie errechneten wir dafür die CT-Indizes mittlere Lungendichte, mediane Lungendichte, Skewness und Kurtosis in den HRCTs von insgesamt 67 mit Pirfenidon behandelten Patienten. Um die bereits bekannten Therapieerfolge auch anhand der Bildgebung zu validieren, wurde der Verlauf der Indizes vor und nach Therapiebeginn mit Hilfe von Regressionsanalysen in zwei Beobachtungszeiträumen ( $\pm 450$  bzw.  $\pm 1000$  Tage) ausgewertet. Analog wurde mit den Ergebnissen der Lungenfunktionsuntersuchung (VC, FVC, FEV 1, TLC), der Diffusionskapazität ( $DL_{CO}$ ) und der Blutgasanalysen ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ ,  $sO_2$ ) verfahren. Abschließend erfolgten Korrelationsanalysen von CT-Indizes und funktionellen Parametern.

Im kürzeren Beobachtungszeitraum waren deutliche und zum Teil hochsignifikante Effekte der Pirfenidon-Therapie auf den Verlauf der Lungenfunktionsparameter (VC, FVC, FEV 1) und die Diffusionskapazität ( $DL_{CO}$ ) erkennbar. Bei der Auswertung der CT-Indizes waren lediglich lokal begrenzte Tendenzen eruierbar, die in der Summe aber durchaus auf Therapieeffekte hinweisen. Die Analyse der Blutgasparameter ergab hingegen keine signifikanten Effekte. Auch die Korrelationsanalysen zeigten nur partiell

ordentliche Korrelationen zwischen den CT-Indizes und den Lungenfunktionsparametern.

Als mögliche Gründe für die geringe Aussagekraft der Regressions- und Korrelationsanalysen der CT-Indizes sind einige Probleme aufzuführen, die in der Phase der Datenerhebung der Studie auftraten. Dazu gehören vor allem damals kaum standardisierte Scan-Protokolle/-Modi in der CT-Akquisition, geringe Patientenzahlen und eine erhebliche Varianz der Untersuchungszahlen. Im Anbetracht des Zusammenhangs von Lungenfunktion und dem Ausmaß der radiologischen Veränderungen ist davon auszugehen, dass zukünftige Studien mit standardisierten CTs und größeren Patientenzahlen deutlichere Effekte zeigen könnten.

## Kapitel 7 Summary

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a rare and chronic progressive disease with poor prognosis. For a long time there were no effective pharmacotherapies. Pirfenidone has been the first drug which has shown relevant stabilising effects on disease progression in clinical trials. In most previous studies pulmonary function tests (PFTs) were used as efficacy variables. In IPF PFTs and parameters of the pulmonary gas exchange are predictors of progression and survival. Especially changes in FVC represent a reliable and valid marker of disease progression. However, the CT morphological changes, that are induced by IPF, have also shown high prognostic value. Histogram-based CT indices are an objective and reproducible method to quantify the specific radiomorphological changes and correlate with PFTs. While the HRCT has a central role in the diagnosis of IPF these quantitative Indices have the potential to become standardized and valid makers of disease progression and could be used addition to PFTs.

In a retrospective approach we calculated the Indizes mean lung attenuation, median lung attenuation, skewness and kurtosis in the CTs of 67 IPF patients, who had been treated with pirfenidone. We used a regression analysis in order to compare the changes of the indices in the pre-treatment phase and the treatment period in two observation periods ( $\pm 450$  and  $\pm 1000$  days).

The same procedure was applied to PFTs (VC, FVC, FEV 1, TLC), diffusing capacity ( $DL_{CO}$ ) and parameters of blood gas analysis ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ ,  $sO_2$ ). Finally we did a correlation analysis of CT indices and physiological parameters.

While we could show significant effects of pirfenidone treatment on most PFTs (VC, FVC, FEV 1) and diffusing capacity ( $DL_{CO}$ ) in the shorter observation period, the regression analysis of CT indices was quite unclear. However, we observed some locally limited tendencies. Putting this tendencies together it might indicate a therapeutic effect of pirfenidone on the IPF induced CT morphological changes. The analysis of blood gas parameters showed no significant effects. Similarly, the correlation analysis had only partially good coefficients between indices and some PFTs/ diffusing capacity.

The main reason for unclear significance of CT indices regression analysis and correlation analysis might be some issues we recognized during the data acquisition phase. Many of the CT scans were obtained using different scanning modes and scanning protocols. As a result we had to exclude a lot of CTs and patients from the study. Keeping in mind the relation between PFT and radiomorphological changes there is a reason to believe that such treatment effects on CT indices can be shown on a larger cohort with standardized CT scanning modes and scanning protocols.

## Kapitel 8 Abkürzungsverzeichnis

6-MWT	6-Minuten-Gehstreckentest, <i>6-minutes walk test</i>
ALAT	<i>Latin American Thoracic Society</i>
AMFM	<i>adaptive multiple feature method</i> , eine Quantifikations-Methode
ANCA	Anti-Neutrophilen cytoplasmatische Antikörper
AROIP	<i>area right of the inflexion point</i> , Fläche rechts vom Wendepunkt
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
CALIPER	<i>computer-aided lung informatics for pathology evaluation and rating</i> , eine Quantifikations-Software
COP	Kryptogene organisierende Pneumonie, <i>cryptogenic organizing pneumonia</i>
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CPFE	<i>combined pulmonary fibrosis and emphysema</i> , kombinierte pulmonale Fibrose und Emphysem
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d	Tag, <i>day</i>
DTA	<i>data-driven texture analysis</i> , ein Quantifikations-Algorithmus
DICOM	<i>digital imaging and communication in medicine</i> , ein Standard zur Speicherung und zum Austausch medizinischer Bilder und bildbezogener Daten
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid (in mmol/min/kpa)
EAA	exogen allergische Alveolitis
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , europäische Arzneimittel-Agentur
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
eurIPFbank	europäische IPF Biobank, <i>european ipf biobank</i>
eurIPFReg	<i>European IPF Registry</i>
FEV1	absolute Einsekundenkapazität (in L), <i>forced expiratory volume in one second</i>
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor, <i>fibroblast growth factor</i>
FP7	7. Forschungsprogramm der europäischen Kommission

FVC	forcierte Vitalkapazität (in L), <i>forced vital capacity</i>
GAP-Index	„Gender“, „Age“, „Physiology variabels“, ein kumulativer IPF Score
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit, <i>gastrogastroesophageal reflux disease</i>
GLM	<i>generalized linear method</i>
HRCT	Hochauflösende Computertomographie, <i>high-resolution computed tomography</i>
HU	Hounsfield-Einheit, <i>hounsfield unit</i>
ILD	Interstitielle Lungenerkrankungen, <i>interstitial lung disease</i>
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose
JRS	<i>Japanese Respiratory Society</i>
K-BILD	<i>King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire</i>
kPa	Kilopascal
l	Liter
LIP	lymphoide interstitielle Pneumonie, <i>lymphoid interstitial pneumonia</i>
LTOT	Langzeit-Sauerstofftherapie, <i>long-term oxygen therapy</i>
MCID	minimale klinisch wichtige Unterschied, <i>minmal clinically important difference</i>
mean	mittlere Lungendichte, <i>mean lung attenuation</i>
Median	mediane Lungendichte
min	Minuten
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MUC5B	Mucin 5B Gen
n	Anzahl der Untersuchungen
NSIP	nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
p	Signifikanzwert
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck in mmHg
PDE-5-Hemmer	Phosphodiesterase-5-Hemmer
PDGF	<i>Plateled-derived growth factor</i>
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PFT	Lungenfunktionsparameter, <i>pulmonary function tests</i>
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck in mmHg
pred-Wert	Werte der Regressionsgerade
Proof	<i>A Prospective Obervational Registry to Describe the Disease Course and Outcomes of Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> , ein IPF-Register

r	Spearman'sche Maßkorrelationskoeffizient
RB-ILD	respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung, <i>respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease</i>
SD	Standardfehler
SGRQ-I	IPF-spezifische Version des <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
sO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung in %
t <sub>0</sub>	Therapiestart
TBLC	transbronchiale Lungen-Kryobiopsie, <i>transbronchial lung cryo biopsy</i>
TGF-β	<i>Transforming Growth Factor β</i>
TLC	Totalkapazität (in L), <i>total lung capacity</i>
t <sub>max</sub>	≈ + 450 bzw. + 1000 Tage
t <sub>min</sub>	≈ - 450 bzw. -1000 Tage
TNF-Blocker	Tumornekrosefaktor-α-Inhibitor
total	Summe der Schnittebenen
UIP	Gewöhnliche interstitielle Pneumonie, <i>usual interstitial pneumonia</i>
UKGM	Universitätsklinikum Gießen/Marburg
VATS	Videoassistierte thorakoskopische Chirurgie, <i>video assisted thoracoscopic surgery</i>
VC	Inspiratorische Vitalkapazität (in L), <i>vital capacity</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>

## Kapitel 9   Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auswahl der Schnittebenen.....	24
Abbildung 2: Manuelles Ausschneiden des zu untersuchenden Lungenparenchyms ...	25
Abbildung 3a: Verteilung der Houndsfield-Einheiten eines Studienteilnehmers im Schnitt Carina vor Therapie bei $t = -389$ .....	28
Abbildung 3b: Verteilung der Houndsfield-Einheiten des Studienteilnehmers im Schnitt Carina bei $t = -1$ d.....	28
Abbildung 3c: Verteilung der Houndsfield-Einheiten des Studienteilnehmers im Schnitt Carina bei $t = 388$ d.....	29
Abbildung 4: Skewness im Schnitt Apex im 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	36
Abbildung 5: Kurtosis im Schnitt 2 im 450-Tage Beobachtungszeitraum.....	37
Abbildung 6: Skewness im Schnitt 2 im 450-Tage Beobachtungszeitraum.....	37
Abbildung 7: Kurtosis im Schnitt 2 im 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	39
Abbildung 8: Skewness im Schnitt 2 im 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	39
Abbildung 9: Mittlere Lungendichte im Schnitt Diaphragma im 450-Tage Beobachtungszeitraum.....	41
Abbildung 10: Kurtosis total im 450-Tage Beobachtungszeitraum.....	42
Abbildung 11: VC im 450-Tage Beobachtungszeitraum.....	44
Abbildung 12: FVC im 450-Tage Beobachtungszeitraum.....	44
Abbildung 13: FVC im 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	45
Abbildung 14: FEV1 im 450-Tage Beobachtungszeitraum.....	45
Abbildung 15: $DL_{CO}$ im 450-Tage-Beobachtungszeitraum.....	46
Abbildung 16: $DL_{CO}$ im 1000-Tage-Beobachtungszeitraum.....	46
Abbildung 17: VC der CT-Index-Subkohorte im 450-Tage Beobachtungszeitraum.....	48
Abbildung 18: FVC der CT-Index-Subkohorte im 450-Tage Beobachtungszeitraum...	48
Abbildung 19: FVC der CT-Index-Subkohorte im 1000-Tage Beobachtungszeitraum.	49
Abbildung 20: FEV1 der CT-Index-Subkohorte im 450-Tage Beobachtungszeitraum.	49
Abbildung 21: $DL_{CO}$ der CT-Index-Subkohorte im 450-Tage-Beobachtungszeitraum...	50
Abbildung 22: $DL_{CO}$ der CT-Index-Subkohorte im 1000-Tage-Beobachtungszeitraum.	50
Abbildung 23a-c: Korrelation der VC und der mittleren Lungendichte total, der VC und der medianen Lungendichte total sowie der $DL_{CO}$ .....	53

Abbildung 24a-c: Korrelation der Veränderungsgeschwindigkeiten der Vitalkapazität mit der mittleren und medianen Lungendichte sowie der Skewness total.....	55
Abbildung 25: VC im 1000-Tage Beobachtungszeitraum .....	99
Abbildung 26: FEV1 im 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	99
Abbildung 27: TLC im 450-Tage Beobachtungszeitraum.....	100
Abbildung 28: TLC im 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	100
Abbildung 29: VC der CT-Index-Subkohorte im 1000-Tage Beobachtungszeitraum...	101
Abbildung 30: FEV1 der CT-Index-Subkohorte im 1000-Tage Beobachtungszeitraum .....	101
Abbildung 31: TLC der CT-Index-Subkohorte im 450-Tage Beobachtungszeitraum...	102
Abbildung 32: TLC der CT-Index-Subkohorte im 1000-Tage Beobachtungszeitraum.	102

## **Kapitel 10 Tabellen- und Formelverzeichnis**

Formel 1: Berechnung der Kurtosis.....	26
Formel 2: Berechnung der Skewness.....	27
Tabelle 1: Untersuchte CT-Indizes.....	27
Tabelle 2: Untersuchte Lungenfunktionsparameter.....	30
Tabelle 3a: Basisdaten des Studienkollektivs.....	34
Tabelle 3b: Anzahl der Untersuchungen (n).....	34
Tabelle 4: Regressionswerte und p-Werte der Schnitte der oberen Lungenfelder im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	35
Tabelle 5: Regressionswerte und p-Werte der Schnitte der mittleren Lungenfelder im 450-Tage Beobachtungszeitraum.....	38
Tabelle 6: Regressionswerte und p-Werte der Schnitte der mittleren Lungenfelder im 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	38
Tabelle 7: Regressionswerte und p-Werte der Schnitte der unteren Lungenfelder (Diaphragma) im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	40
Tabelle 8: Regressionswerte und p-Werte der Summe der Schnitte (total) im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	42
Tabelle 9: Regressionswerte und p-Werte der Lungenfunktionsparameter im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	43

Tabelle 10: Regressionswerte und p-Werte der Lungenfunktionsparameter der CT-Index-Subkohorte im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	47
Tabelle 11: Regressionswerte und p-Werte der Partialdrücke und der Sauerstoffsättigung in der BGA im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum.....	51
Tabelle 12: p-Werte der Partialdrücke und der Sauerstoffsättigung in der BGA im 450- und 1000-Tage Beobachtungszeitraum der CT-Index-Subkohorte.....	51
Tabelle 13: Spearmansche Korrelationskoeffizienten von CT-Indizes und Lungenfunktionsparametern.....	54
Tabelle 14: Spearmansche Korrelationskoeffizienten der Veränderungsgeschwindigkeiten von CT-Indizes und Lungenfunktionsparametern.....	56
Tabelle 15: Spearmansche Korrelationskoeffizienten von CT-Indizes und Parametern der Blutgasanalyse (BGA-Parameter) sowie deren Geschwindigkeiten.....	58

## Kapitel 11 Literaturverzeichnis

- Akira, M., Kozuka, T., Yamamoto, S., Sakatani, M., 2008. Computed Tomography Findings in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 178, 372–378. <https://doi.org/10.1164/rccm.200709-1365OC>
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by The ERS Executive Committee, June 2001, 2002. . *Am J Respir Crit Care Med* 165, 277–304. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>
- Antoniades, H.N., Bravo, M.A., Avila, R.E., Galanopoulos, T., Neville-Golden, J., Maxwell, M., Selman, M., 1990. Platelet-derived growth factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 86, 1055–1064.
- Arastéh, K., Baenkler, H., Bieber, C., Brandt, R., Chatterjee, T., Dill, T., Duckert, M., Eich W. et al., 2018. *Duale Reihe Innere Medizin*, 4., überarbeitete Auflage. ed. Thieme, Stuttgart.
- Aubry, M.-C., Myers, J.L., Douglas, W.W., Tazelaar, H.D., Stephens, T.L.W., Hartman, T.E., Deschamps, C., Pankratz, V.S., 2002. Primary Pulmonary Carcinoma in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Mayo Clinic Proceedings* 77, 763–770. <https://doi.org/10.4065/77.8.763>
- Azuma, A., Nukiwa, T., Tsuboi, E., Suga, M., Abe, S., Nakata, K., Taguchi, Y., Nagai, S., Itoh, H., Ohi, M., Sato, A., Kudoh, S., 2005. Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 171, 1040–1047. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-571OC>
- Baratella, E., Fiorese, I., Marrocchio, C., Salton, F., Cova, M.A., 2019. Imaging Review of the Lung Parenchymal Complications in Patients with IPF. *Medicina (Kauņas)* 55. <https://doi.org/10.3390/medicina55100613>
- Behr, J., 2017. Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. FVC Is Not Enough. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1246ED>
- Behr, J., Günther, A., Ammenwerth, W., Bittmann, I., Bonnet, R., Buhl, R., Eickelberg, O., Ewert, R., Gläser, S., Gottlieb, J., Grohé, C., Kreuter, M., Kroegel, C., Markart, P., Neurohr, C., Pfeifer, M., Prasse, A., Schönfeld, N., Schreiber, J., Sitter, H., Theegarten, D., Theile, A., Wilke, A., Wirtz, H., Witt, C., Worth, H., Zabel, P., Müller-Quernheim, J., Costabel, U., 2013. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 67, 81–111. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326009>

- Behr, J., Günther, A., Bonella, F., Dinkel, J., Fink, L., Geiser, T., Geißler, K., Gläser, S., Handzhiev, S., Jonigk, D., Koschel, D., Kreuter, M., Leuschner, G., Markart, P., Prasse, A., Schönfeld, N., Schupp, J.C., Sitter, H., Müller-Quernheim, J., Costabel, U., 2020. S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 74, 263–293. <https://doi.org/10.1055/a-1120-3531>
- Behr, J., Günther, A., Bonella, F., Geißler, K., Koschel, D., Kreuter, M., Prasse, A., Schönfeld, N., Sitter, H., Müller-Quernheim, J., Costabel, U., 2017. S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017. *Pneumologie* 71, 460–474. <https://doi.org/10.1055/s-0043-106160>
- Behr, J., Kreuter, M., Hoeper, M.M., Wirtz, H., Klotsche, J., Koschel, D., Andreas, S., Claussen, M., Grohé, C., Wilkens, H., Randerath, W., Skowasch, D., Meyer, F.J., Kirschner, J., Gläser, S., Herth, F.J.F., Welte, T., Huber, R.M., Neurohr, C., Schwaiblmair, M., Kohlhäufel, M., Höffken, G., Held, M., Koch, A., Bahmer, T., Pittrow, D., 2015. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 46, 186–196. <https://doi.org/10.1183/09031936.00217614>
- Best, A.C., Lynch, A.M., Bozic, C.M., Miller, D., Grunwald, G.K., Lynch, D.A., 2003. Quantitative CT indexes in idiopathic pulmonary fibrosis: relationship with physiologic impairment. *Radiology* 228, 407–414. <https://doi.org/10.1148/radiol.2282020274>
- Best, A.C., Meng, J., Lynch, A.M., Bozic, C.M., Miller, D., Grunwald, G.K., Lynch, D.A., 2008. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 246, 935–940. <https://doi.org/10.1148/radiol.2463062200>
- Bjoraker, J.A., Ryu, J.H., Edwin, M.K., Myers, J.L., Tazelaar, H.D., Schroeder, D.R., Offord, K.P., 1998. Prognostic Significance of Histopathologic Subsets in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 199–203. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.9704130>
- Camiciottoli, G., Orlandi, I., Bartolucci, M., Meoni, E., Nacci, F., Diciotti, S., Barcaroli, C., Conforti, M.L., Pistolesi, M., Matucci-Cerinic, M., Mascalchi, M., 2007. Lung CT Densitometry in Systemic Sclerosis: Correlation With Lung Function, Exercise Testing, and Quality of Life. *Chest* 131, 672–681. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1401>
- Caminati, A., Bianchi, A., Cassandro, R., Mirenda, M.R., Harari, S., 2009. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 103, 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.022>
- Caron, M., Hoa, S., Hudson, M., Schwartzman, K., Steele, R., 2018. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *European Respiratory Review* 27. <https://doi.org/10.1183/16000617.0102-2017>

- Chabat, F., Yang, G.-Z., Hansell, D.M., 2003. Obstructive lung diseases: texture classification for differentiation at CT. *Radiology* 228, 871–877. <https://doi.org/10.1148/radiol.2283020505>
- Chung, J.H., Chawla, A., Peljto, A.L., Cool, C.D., Groshong, S.D., Talbert, J.L., McKean, D.F., Brown, K.K., Fingerlin, T.E., Schwarz, M.I., Schwartz, D.A., Lynch, D.A., 2015. CT Scan Findings of Probable Usual Interstitial Pneumonitis Have a High Predictive Value for Histologic Usual Interstitial Pneumonitis. *Chest* 147, 450–459. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0976>
- Collard, H.R., King, T.E., Bartelson, B.B., Vourlekis, J.S., Schwarz, M.I., Brown, K.K., 2003. Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 168, 538–542. <https://doi.org/10.1164/rccm.200211-1311OC>
- Collard, H.R., Moore, B.B., Flaherty, K.R., Brown, K.K., Kaner, R.J., King, T.E., Lasky, J.A., Loyd, J.E., Noth, I., Olman, M.A., Raghu, G., Roman, J., Ryu, J.H., Zisman, D.A., Hunninghake, G.W., Colby, T.V., Egan, J.J., Hansell, D.M., Johkoh, T., Kaminski, N., Kim, D.S., Kondoh, Y., Lynch, D.A., Müller-Quernheim, J., Myers, J.L., Nicholson, A.G., Selman, M., Toews, G.B., Wells, A.U., Martinez, F.J., 2007. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 176, 636–643. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-463PP>
- Collard, H.R., Ryerson, C.J., Corte, T.J., Jenkins, G., Kondoh, Y., Lederer, D.J., Lee, J.S., Maher, T.M., Wells, A.U., Antoniou, K.M., Behr, J., Brown, K.K., Cottin, V., Flaherty, K.R., Fukuoka, J., Hansell, D.M., Johkoh, T., Kaminski, N., Kim, D.S., Kolb, M., Lynch, D.A., Myers, J.L., Raghu, G., Richeldi, L., Taniguchi, H., Martinez, F.J., 2016. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 194, 265–275. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0801CI>
- Collard, H.R., Yow, E., Richeldi, L., Anstrom, K.J., Glazer, C., IPFnet investigators, 2013. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir. Res.* 14, 73. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-73>
- Collins, C.D., Wells, A.U., Hansell, D.M., Morgan, R.A., MacSweeney, J.E., du Bois, R.M., Rubens, M.B., 1994. Observer variation in pattern type and extent of disease in fibrosing alveolitis on thin section computed tomography and chest radiography. *Clin Radiol* 49, 236–240. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(05\)81847-1](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(05)81847-1)
- Cosgrove, G.P., Bianchi, P., Danese, S., Lederer, D.J., 2018. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey. *BMC Pulm Med* 18, 9. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0560-x>
- Cottin, V., Hansell, D.M., Sverzellati, N., Weycker, D., Antoniou, K.M., Atwood, M., Oster, G., Kirchgaessler, K.-U., Collard, H.R., Wells, A.U., 2017. Effect of Em-

- physema Extent on Serial Lung Function in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 196, 1162–1171. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2492OC>
- Daniels, C.E., Jett, J.R., 2005. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 11, 431–437. <https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000170521.71497.ba>
- Definition Kurtosis, o.d.. Statista Lexikon. <https://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/79/kurtosis/> (abgerufen am 04.01.2022).
- Definition Schiefe, o.d.. Statista Lexikon. <https://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/119/schiefe/> (abgerufen am 04.01.2022).
- Desmoulière, A., Geinoz, A., Gabbiani, F., Gabbiani, G., 1993. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J. Cell Biol.* 122, 103–111. <https://doi.org/10.1083/jcb.122.1.103>
- du Bois, R.M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., Kartashov, A., King, T.E., Lancaster, L., Noble, P.W., Sahn, S.A., Thomeer, M., Valeyre, D., Wells, A.U., 2011a. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184, 1382–1389. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0840OC>
- du Bois, R.M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., Kartashov, A., Lancaster, L., Noble, P.W., Raghu, G., Sahn, S.A., Szwarcberg, J., Thomeer, M., Valeyre, D., King, T.E., 2011b. Ascertainment of Individual Risk of Mortality for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 184, 459–466. <https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1790OC>
- du Bois, R.M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., Kartashov, A., Lancaster, L., Noble, P.W., Sahn, S.A., Szwarcberg, J., Thomeer, M., Valeyre, D., King, T.E., 2011c. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183, 1231–1237. <https://doi.org/10.1164/rccm.201007-1179OC>
- Edey, A.J., Devaraj, A.A., Barker, R.P., Nicholson, A.G., Wells, A.U., Hansell, D.M., 2011. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol* 21, 1586–1593. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2098-2>
- Efared, B., Ebang-Atsame, G., Rabiou, S., Diarra, A.S., Tahiri, L., Hammas, N., Smahi, M., Amara, B., Benjelloun, M.C., Serraj, M., Chbani, L., El Fatemi, H., 2017. The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *J Negat Results Biomed* 16. <https://doi.org/10.1186/s12952-017-0069-0>

- Egashira, R., Jacob, J., Kokosi, M.A., Brun, A.-L., Rice, A., Nicholson, A.G., Wells, A.U., Hansell, D.M., 2017. Diffuse Pulmonary Ossification in Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Prevalence and Associations. *Radiology* 284, 255–263. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017152419>
- Enright, P.L., 2003. The six-minute walk test. *Respir Care* 48, 783–785.
- Flaherty, K.R., Toews, G.B., Travis, W.D., Colby, T.V., Kazerooni, E.A., Gross, B.H., Jain, A., Strawderman, R.L., Paine, R., Flint, A., Lynch, J.P., Martinez, F.J., 2002. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 19, 275–283. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00182002>
- Frazier, A.A., Galvin, J.R., Franks, T.J., Rosado-De-Christenson, M.L., 2000. From the archives of the AFIP: pulmonary vasculature: hypertension and infarction. *Radiographics* 20, 491–524; quiz 530–531, 532. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.2.g00mc17491>
- Genth, S., Zotz, R., Darius, H., Treese, N., Sigmund, M., Hanrath, P., Meyer, J., 1996. [Comparison of NYHA classification with cardiopulmonary function in patients with chronic heart failure]. *Z Kardiol* 85, 428–434.
- Guenther, A., Krauss, E., Tello, S., Wagner, J., Paul, B., Kuhn, S., Maurer, O., Heineemann, S., Costabel, U., Barbero, M.A.N., Müller, V., Bonniaud, P., Vancheri, C., Wells, A., Vasakova, M., Pesci, A., Sofia, M., Klepetko, W., Seeger, W., Drakopanagiotakis, F., Crestani, B., 2018. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 19. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0845-5>
- Hadjicharalambous, M.R., Lindsay, M.A., 2020. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pathogenesis and the Emerging Role of Long Non-Coding RNAs. *International Journal of Molecular Sciences* 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21020524>
- Hallstrand, T.S., Boitano, L.J., Johnson, W.C., Spada, C.A., Hayes, J.G., Raghu, G., 2005. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 25, 96–103. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00137203>
- Hansell, D.M., Bankier, A.A., MacMahon, H., McLoud, T.C., Müller, N.L., Remy, J., 2008. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 246, 697–722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
- Hartley, P.G., Galvin, J.R., Hunninghake, G.W., Merchant, J.A., Yagla, S.J., Speakman, S.B., Schwartz, D.A., 1994. High-resolution CT-derived measures of lung density are valid indexes of interstitial lung disease. *J. Appl. Physiol.* 76, 271–277. <https://doi.org/10.1152/jappl.1994.76.1.271>

- Holland, A.E., Hill, C.J., Conron, M., Munro, P., McDonald, C.F., 2008. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 63, 549–554. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.088070>
- Hubbard, R., Venn, A., Lewis, S., Britton, J., 2000. Lung Cancer and Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 161, 5–8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9906062>
- Humphries, S., Yagihashi, K., Sood, R., Rho, B.H., Schroeder, J., Lynch, D.A., 2015. Quantification of IPF on Chest CT Using Unsupervised Feature Learning, in: C66. LUNG IMAGING II: NEW PROBES AND EMERGING TECHNOLOGIES, American Thoracic Society International Conference Abstracts. American Thoracic Society, pp. A4973–A4973. [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1\\_MeetingAbstracts.A4973](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A4973)
- Humphries, S.M., Yagihashi, K., Huckleberry, J., Rho, B.-H., Schroeder, J.D., Strand, M., Schwarz, M.I., Flaherty, K.R., Kazerooni, E.A., van Beek, E.J.R., Lynch, D.A., 2017. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Data-driven Textural Analysis of Extent of Fibrosis at Baseline and 15-Month Follow-up. *Radiology* 285, 270–278. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161177>
- Hunninghake, G.W., Zimmerman, M.B., Schwartz, D.A., King, T.E., Lynch, J., Hegele, R., Waldron, J., Colby, T., Müller, N., Lynch, D., Galvin, J., Gross, B., Hogg, J., Toews, G., Helmers, R., Cooper, J.A.D., Baughman, R., Strange, C., Millard, M., 2001. Utility of a Lung Biopsy for the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164, 193–196. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.2.2101090>
- Hutchinson, J., Fogarty, A., Hubbard, R., McKeever, T., 2015. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *European Respiratory Journal* 46, 795–806. <https://doi.org/10.1183/09031936.00185114>
- Iwasawa, T., Ogura, T., Sakai, F., Kanauchi, T., Komagata, T., Baba, T., Gotoh, T., Morita, S., Yazawa, T., Inoue, T., 2014. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 83, 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.02.014>
- Iyer, S.N., Gurujeyalakshmi, G., Giri, S.N., 1999a. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291, 367–373.
- Iyer, S.N., Gurujeyalakshmi, G., Giri, S.N., 1999b. Effects of Pirfenidone on Procollagen Gene Expression at the Transcriptional Level in Bleomycin Hamster Model of Lung Fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 289, 211–218.
- Jacob, J., Bartholmai, B.J., Rajagopalan, S., Kokosi, M., Egashira, R., Brun, A.L., Nair, A., Walsh, S.L.F., Karwoski, R., Wells, A.U., 2018. Serial automated quantitati-

- ve CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: functional correlations and comparison with changes in visual CT scores. *Eur Radiol* 28, 1318–1327. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5053-z>
- Jang, H.J., Lee, K.S., Kwon, O.J., Rhee, C.H., Shim, Y.M., Han, J., 1996. Bronchioloalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology* 199, 485–488. <https://doi.org/10.1148/radiology.199.2.8668800>
- Jo, H.E., Glaspole, I., Grainge, C., Goh, N., Hopkins, P.M.A., Moodley, Y., Reynolds, P.N., Chapman, S., Walters, E.H., Zappala, C., Allan, H., Keir, G.J., Hayen, A., Cooper, W.A., Mahar, A.M., Ellis, S., Macansh, S., Corte, T.J., 2017. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur. Respir. J.* 49. <https://doi.org/10.1183/13993003.01592-2016>
- Jones, P.W., Quirk, F.H., Baveystock, C.M., Littlejohns, P., 1992. A Self-complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 145, 1321–1327. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.6.1321>
- Kato, E., Takayanagi, N., Takaku, Y., Kagiya, N., Kanauchi, T., Ishiguro, T., Sugita, Y., 2018. Incidence and predictive factors of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res* 4. <https://doi.org/10.1183/23120541.00111-2016>
- Katzenstein, A.L., Myers, J.L., 1998. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 1301–1315. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.4.9707039>
- Kaunisto, J., Salomaa, E.-R., Hodgson, U., Kaarteenaho, R., Myllärniemi, M., 2013. Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med* 13, 53. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-53>
- King, T.E., Bradford, W.Z., Castro-Bernardini, S., Fagan, E.A., Glaspole, I., Glassberg, M.K., Gorina, E., Hopkins, P.M., Kardatzke, D., Lancaster, L., Lederer, D.J., Nathan, S.D., Pereira, C.A., Sahn, S.A., Sussman, R., Swigris, J.J., Noble, P.W., 2014. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 370, 2083–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
- King, T.E., Tooze, J.A., Schwarz, M.I., Brown, K.R., Cherniack, R.M., 2001. Predicting Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164, 1171–1181. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.7.2003140>
- Kinsella, M., Müller, N.L., Abboud, R.T., Morrison, N.J., DyBuncio, A., 1990. Quantitation of emphysema by computed tomography using a “density mask” program

- and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 97, 315–321. <https://doi.org/10.1378/chest.97.2.315>
- Kolb, M., Richeldi, L., Behr, J., Maher, T.M., Tang, W., Stowasser, S., Hallmann, C., du Bois, R.M., 2017. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 72, 340–346. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208710>
- Kreuter, M., Ehlers-Tenenbaum, S., Palmowski, K., Bruhwiler, J., Oltmanns, U., Muley, T., Heussel, C.P., Warth, A., Kolb, M., Herth, F.J.F., 2016. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One* 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151425>
- Lama, V.N., Flaherty, K.R., Toews, G.B., Colby, T.V., Travis, W.D., Long, Q., Murray, S., Kazerooni, E.A., Gross, B.H., Lynch, J.P., Martinez, F.J., 2003. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168, 1084–1090. <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-219OC>
- Lamas, D.J., Kawut, S.M., Bagiella, E., Philip, N., Arcasoy, S.M., Lederer, D.J., 2011. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184, 842–847. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0668OC>
- Lederer, D.J., Arcasoy, S.M., Wilt, J.S., D'Ovidio, F., Sonett, J.R., Kawut, S.M., 2006. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 659–664. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-520OC>
- Lee, H.J., Im, J.G., Ahn, J.M., Yeon, K.M., 1996. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 20, 979–982. <https://doi.org/10.1097/00004728-199611000-00020>
- Lee, J.S., Ryu, J.H., Elicker, B.M., Lydell, C.P., Jones, K.D., Wolters, P.J., King, T.E., Collard, H.R., 2011. Gastroesophageal Reflux Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 184, 1390–1394. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0138OC>
- Lee, W., Chung, W.S., Hong, K.-S., Huh, J., 2015. Clinical Usefulness of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis and Lymphocyte Subsets in Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Ann Lab Med* 35, 220–225. <https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.2.220>
- Lega, J.-C., Reynaud, Q., Belot, A., Fabien, N., Durieu, I., Cottin, V., 2015. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev* 24, 216–238. <https://doi.org/10.1183/16000617.00002015>

- Levin, D.L., 2018. Deep learning and the evaluation of pulmonary fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine* 6, 803–805.  
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30371-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30371-0)
- Ley, B., Collard, H.R., King, T.E., 2011. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 183, 431–440.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0894CI>
- Ley, B., Ryerson, C.J., Vittinghoff, E., Ryu, J.H., Tomassetti, S., Lee, J.S., Poletti, V., Buccioli, M., Elicker, B.M., Jones, K.D., King, T.E., Collard, H.R., 2012. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 156, 684–691.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004>
- Loeh, B., Brylski, L.T., von der Beck, D., Seeger, W., Krauss, E., Bonniaud, P., Crestani, B., Vancheri, C., Wells, A.U., Markart, P., Breithecker, A., Guenther, A., 2019. Lung CT Densitometry in Idiopathic Pulmonary Fibrosis for the Prediction of Natural Course, Severity, and Mortality. *Chest* 155, 972–981.  
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.019>
- Loeh, B., Drakopanagiotakis, F., Bandelli, G.P., Beck, D. von der, Tello, S., Cordani, E., Rizza, E., Barrocu, L., Markart, P., Seeger, W., Guenther, A., Albera, C., 2014. Intraindividual Response to Treatment with Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 191, 110–113.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1106LE>
- Lynch, D.A., Godwin, J.D., Safrin, S., Starko, K.M., Hormel, P., Brown, K.K., Raghu, G., King, T.E., Bradford, W.Z., Schwartz, D.A., Webb, W.R., 2005. High-Resolution Computed Tomography in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 172, 488–493. <https://doi.org/10.1164/rccm.200412-1756OC>
- Lynch, D.A., Sverzellati, N., Travis, W.D., Brown, K.K., Colby, T.V., Galvin, J.R., Gordin, J.G., Hansell, D.M., Inoue, Y., Johkoh, T., Nicholson, A.G., Knight, S.L., Raouf, S., Richeldi, L., Ryerson, C.J., Ryu, J.H., Wells, A.U., 2018. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet Respiratory Medicine* 6, 138–153.  
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)
- Lynch, P.J., 2006. Lungs diagram simple.  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lungs\\_diagram\\_simple.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lungs_diagram_simple.svg)(abgerufen am 04.01.2022).
- MacMahon, H., Naidich, D.P., Goo, J.M., Lee, K.S., Leung, A.N.C., Mayo, J.R., Mehta, A.C., Ohno, Y., Powell, C.A., Prokop, M., Rubin, G.D., Schaefer-Prokop, C.M., Travis, W.D., Van Schil, P.E., Bankier, A.A., 2017. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 284, 228–243.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>

- Mathieson, J.R., Mayo, J.R., Staples, C.A., Müller, N.L., 1989. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 171, 111–116. <https://doi.org/10.1148/radiology.171.1.2928513>
- Matsushita, H., Tanaka, S., Saiki, Y., Hara, M., Nakata, K., Tanimura, S., Banba, J., 1995. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathology International* 45, 925–932. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1995.tb03417.x>
- Matthys, H., Seeger, W. (Eds.), 2008. *Klinische Pneumologie: mit 175 Tabellen*, 4., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Springer Medizin, Heidelberg.
- Morrison, D.A., Stovall, J.R., 1992. Increased Exercise Capacity in Hypoxemic Patients after Long-term Oxygen Therapy. *CHEST* 102, 542–550. <https://doi.org/10.1378/chest.102.2.542>
- Müller, N.L., Staples, C.A., Miller, R.R., Abboud, R.T., 1988. “Density mask”. An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 94, 782–787. <https://doi.org/10.1378/chest.94.4.782>
- Nagai, S., Kitaichi, M., Itoh, H., Nishimura, K., Izumi, T., Colby, T.V., 1998. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *European Respiratory Journal* 12, 1010–1019.
- Nakagawa, H., Nagatani, Y., Takahashi, M., Ogawa, E., Tho, N.V., Ryujin, Y., Nagao, T., Nakano, Y., 2016. Quantitative CT analysis of honeycombing area in idiopathic pulmonary fibrosis: Correlations with pulmonary function tests. *European Journal of Radiology* 85, 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.11.011>
- Nakazato, H., Oku, H., Yamane, S., Tsuruta, Y., Suzuki, R., 2002. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor- $\alpha$  at the translational level. *European Journal of Pharmacology* 446, 177–185. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01758-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01758-2)
- Nicholson, A.G., Colby, T.V., du Bois, R.M., Hansell, D.M., Wells, A.U., 2000. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, 2213–2217. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.2003049>
- Nishiyama, O., Kondoh, Y., Kimura, T., Kato, K., Kataoka, K., Ogawa, T., Watanabe, F., Arizono, S., Nishimura, K., Taniguchi, H., 2008. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 13, 394–399. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01205.x>
- Noble, P.W., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., du Bois, R.M., Fagan, E.A., Fishman, R.S., Glasspole, I., Glassberg, M.K., Lancaster, L., Lederer, D.J., Leff, J.A., Nathan, S.D., Pereira, C.A., Swigris, J.J., Valeyre, D., King, T.E., 2016. Pirfeni-

- done for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 47, 243–253.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2015>
- Noble, P.W., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., Glassberg, M.K., Kardatzke, D., King, T.E., Lancaster, L., Sahn, S.A., Szwarcberg, J., Valeyre, D., Bois, R.M. du, 2011. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *The Lancet* 377, 1760–1769.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
- Noble, P.W., Barkauskas, C.E., Jiang, D., 2012. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J Clin Invest* 122, 2756–2762. <https://doi.org/10.1172/JCI60323>
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group., 1980. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391–398. <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-93-3-391> (abgerufen am 04.01.2022).
- Oku, H., Shimizu, T., Kawabata, T., Nagira, M., Hikita, I., Ueyama, A., Matsushima, S., Torii, M., Arimura, A., 2008. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: Different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *European Journal of Pharmacology* 590, 400–408. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.046>
- Oltmanns, U., Kahn, N., Palmowski, K., Träger, A., Wenz, H., Heussel, C.P., Schnabel, P.A., Puderbach, M., Wiebel, M., Ehlers-Tenenbaum, S., Warth, A., Herth, F.J.F., Kreuter, M., 2014. Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Real-Life Experience from a German Tertiary Referral Center for Interstitial Lung Diseases. *RES* 88, 199–207. <https://doi.org/10.1159/000363064>
- Padley, S.P., Hansell, D.M., Flower, C.D., Jennings, P., 1991. Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin Radiol* 44, 222–226. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(05\)80183-7](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(05)80183-7)
- Panos, R.J., Mortenson, R.L., Niccoli, S.A., King, T.E., 1990. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am. J. Med.* 88, 396–404. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90495-y](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90495-y)
- Prior, T.S., Hilberg, O., Shaker, S.B., Davidsen, J.R., Hoyer, N., Birring, S.S., Bendstrup, E., 2019. Validation of the King’s Brief Interstitial Lung Disease questionnaire in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *BMC Pulm Med* 19.  
<https://doi.org/10.1186/s12890-019-1018-0>
- Prior, T.S., Hoyer, N., Hilberg, O., Shaker, S.B., Davidsen, J.R., Bendstrup, E., 2020. Responsiveness and minimal clinically important difference of SGRQ-I and K-BILD in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 21.  
<https://doi.org/10.1186/s12931-020-01359-3>

- Raghu, G., Nyberg, F., Morgan, G., 2004. The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer. *Br J Cancer* 91, S3–S10.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602061>
- Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J.L., Richeldi, L., Ryerson, C.J., Lederer, D.J., Behr, J., Cottin, V., Danoff, S.K., Morell, F., Flaherty, K.R., Wells, A., Martinez, F.J., Azuma, A., Bice, T.J., Bouros, D., Brown, K.K., Collard, H.R., Duggal, A., Galvin, L., Inoue, Y., Jenkins, R.G., Johkoh, T., Kazerooni, E.A., Kitaichi, M., Knight, S.L., Mansour, G., Nicholson, A.G., Pipavath, S.N.J., Buendía-Roldán, I., Selman, M., Travis, W.D., Walsh, S.L.F., Wilson, K.C., 2018. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 198, e44–e68.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- Raghu, G., Rochweg, B., Zhang, Y., Garcia, C.A.C., Azuma, A., Behr, J., Brozek, J.L., Collard, H.R., Cunningham, W., Homma, S., Johkoh, T., Martinez, F.J., Myers, J., Protzko, S.L., Richeldi, L., Rind, D., Selman, M., Theodore, A., Wells, A.U., Hoogsteden, H., Schünemann, H.J., 2015. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 192, e3–e19. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>
- Reddy, T., Thüsen, J. von der, Walsh, S.L., 2012. Idiopathic Dendriiform Pulmonary Ossification. *Journal of Thoracic Imaging* 27.  
<https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3182326c38>
- Report of the Medical Research Council Working Party, 1981. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1, 681–686.
- Richeldi, L., Costabel, U., Selman, M., Kim, D.S., Hansell, D.M., Nicholson, A.G., Brown, K.K., Flaherty, K.R., Noble, P.W., Raghu, G., Brun, M., Gupta, A., Juhel, N., Klüglich, M., du Bois, R.M., 2011. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 365, 1079–1087.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103690>
- Richeldi, L., Cottin, V., Bois, R.M. du, Selman, M., Kimura, T., Bailes, Z., Schlenker-Herceg, R., Stowasser, S., Brown, K.K., 2016. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respiratory Medicine* 113, 74–79.  
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.001>
- Richeldi, L., du Bois, R.M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K.K., Costabel, U., Cottin, V., Flaherty, K.R., Hansell, D.M., Inoue, Y., Kim, D.S., Kolb, M., Nicholson, A.G., Noble, P.W., Selman, M., Taniguchi, H., Brun, M., Le Maulf, F., Girard, M., Stowasser, S., Schlenker-Herceg, R., Disse, B., Collard, H.R., 2014. Efficacy

- cy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370:2071-2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
- Rudd, R.M., Prescott, R.J., Chalmers, J.C., Johnston, I.D.A., Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society, 2007. British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: Response to treatment and survival. *Thorax* 62, 62–66. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.045591>
- Sakai, S., Ono, M., Nishio, T., Kawarada, Y., Nagashima, A., Toyoshima, S., 2003. Lung cancer associated with diffuse pulmonary fibrosis: CT-pathologic correlation. *J Thorac Imaging* 18, 67–71. <https://doi.org/10.1097/00005382-200304000-00002>
- Salisbury, M.L., Lynch, D.A., van Beek, E.J.R., Kazerooni, E.A., Guo, J., Xia, M., Murray, S., Anstrom, K.J., Yow, E., Martinez, F.J., Hoffman, E.A., Flaherty, K.R., IPFnet Investigators, 2017. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Association between the Adaptive Multiple Features Method and Fibrosis Outcomes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 195, 921–929. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1385OC>
- Schildge, J., Frank, J., Klar, B., 2016. Der Stellenwert der bronchoalveolären Lavage bei der Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose – eine Analyse unter Berücksichtigung des Proteingehaltes. *Pneumologie* 70, 435–441. <https://doi.org/10.1055/s-0042-107267>
- Se, T., B, L., M, K., M, W., E, V., Hr, C., C, V., 2019. The Added Value of Comorbidities in Predicting Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Multicentre Observational Study. *The European respiratory journal.* <https://doi.org/10.1183/13993003.01587-2018>
- Seibold, M.A., Wise, A.L., Speer, M.C., Steele, M.P., Brown, K.K., Loyd, J.E., Fingerlin, T.E., Zhang, W., Gudmundsson, G., Groshong, S.D., Evans, C.M., Garantziotis, S., Adler, K.B., Dickey, B.F., du Bois, R.M., Yang, I.V., Herron, A., Kervitsky, D., Talbert, J.L., Markin, C., Park, J., Crews, A.L., Slifer, S.H., Auerbach, S., Roy, M.G., Lin, J., Hennessy, C.E., Schwarz, M.I., Schwartz, D.A., 2011. A Common MUC5B Promoter Polymorphism and Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 364, 1503–1512. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013660>
- Shin, K.M., Lee, K.S., Chung, M.P., Han, J., Bae, Y.A., Kim, T.S., Chung, M.J., 2008. Prognostic Determinants among Clinical, Thin-Section CT, and Histopathologic Findings for Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonias: Tertiary Hospital Study1. *Radiology.* <https://doi.org/10.1148/radiol.2483071378>
- Song, J.W., Hong, S.-B., Lim, C.-M., Koh, Y., Kim, D.S., 2011. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *European Respiratory Journal* 37, 356–363. <https://doi.org/10.1183/09031936.00159709>

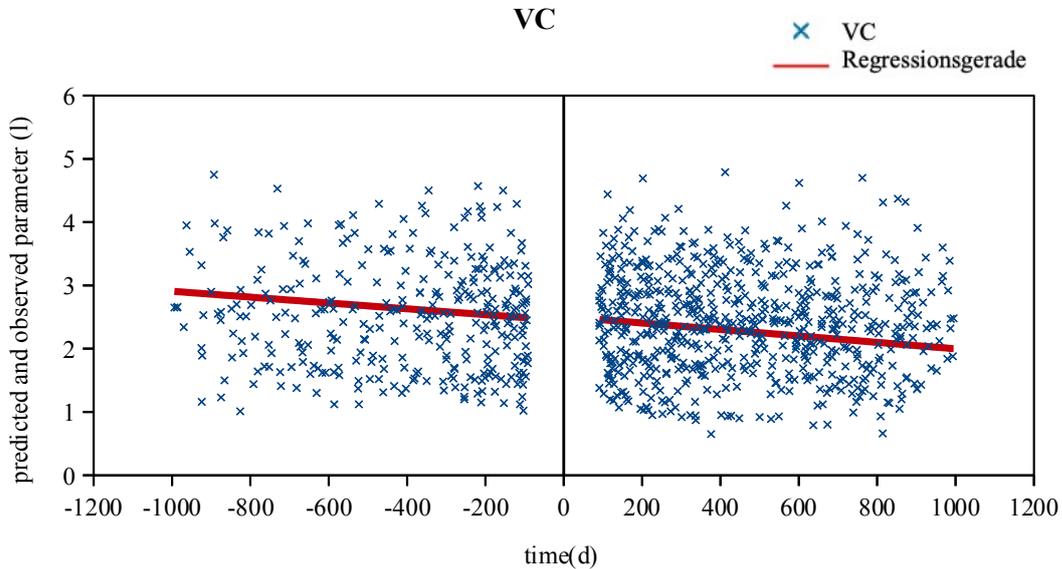
- Strieter, R.M., 2008. What Differentiates Normal Lung Repair and Fibrosis? *Proc Am Thorac Soc* 5, 305–310. <https://doi.org/10.1513/pats.200710-160DR>
- Sumikawa, H., Johkoh, T., Colby, T.V., Ichikado, K., Suga, M., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Ogura, T., Arakawa, H., Fujimoto, K., Inoue, A., Mihara, N., Honda, O., Tomiyama, N., Nakamura, H., Müller, N.L., 2012. Computed Tomography Findings in Pathological Usual Interstitial Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.200611-1696OC>
- Swensen, S.J., Aughenbaugh, G.L., Myers, J.L., 1997. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 205, 229–234. <https://doi.org/10.1148/radiology.205.1.9314990>
- Swigris, J.J., Swick, J., Wamboldt, F.S., Sprunger, D., du Bois, R., Fischer, A., Cosgrove, G.P., Frankel, S.K., Fernandez-Perez, E.R., Kervitsky, D., Brown, K.K., 2009. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 136, 841–848. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0211>
- Taniguchi, H., Ebina, M., Kondoh, Y., Ogura, T., Azuma, A., Suga, M., Taguchi, Y., Takahashi, H., Nakata, K., Sato, A., Takeuchi, M., Raghu, G., Kudoh, S., Nukiwa, T., Japan, the P.C.S.G. in, 2010. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 35, 821–829. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005209>
- Tcherakian, C., Cottin, V., Brillet, P.-Y., Freynet, O., Naggara, N., Carton, Z., Cordier, J.-F., Brauner, M., Valeyre, D., Nunes, H., 2011. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 66, 226–231. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.137190>
- Tomassetti, S., Gurioli, C., Ryu, J.H., Decker, P.A., Ravaglia, C., Tantalocco, P., Buccioli, M., Piciocchi, S., Sverzellati, N., Dubini, A., Gavelli, G., Chilosi, M., Poletti, V., 2015. The Impact of Lung Cancer on Survival of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CHEST* 147, 157–164. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0359>
- Uppaluri, R., Mitsa, T., Sonka, M., Hoffman, E.A., McLennan, G., 1997. Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, 248–254. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9606093>
- Veeraraghavan, S., Latsi, P.I., Wells, A.U., Pantelidis, P., Nicholson, A.G., Colby, T.V., Haslam, P.L., Renzoni, E.A., Bois, R.M. du, 2003. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal* 22, 239–244. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00105202>

- Walsh, S.L.F., Calandriello, L., Silva, M., Sverzellati, N., 2018. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 6, 837–845. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30286-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30286-8)
- Walsh, S.L.F., Calandriello, L., Sverzellati, N., Wells, A.U., Hansell, D.M., UIP Observer Consort, 2016. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax* 71, 45–51. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207252>
- Walsh, S.L.F., Sverzellati, N., Devaraj, A., Wells, A.U., Hansell, D.M., 2012. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol* 22, 1672–1679. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2427-0>
- Weill, D., Benden, C., Corris, P.A., Dark, J.H., Davis, R.D., Keshavjee, S., Lederer, D.J., Mulligan, M.J., Patterson, G.A., Singer, L.G., Snell, G.I., Verleden, G.M., Zamora, M.R., Glanville, A.R., 2015. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 34, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>
- Welker, L., Jörres, R.A., Costabel, U., Magnussen, H., 2004. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal* 24, 1000–1006. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00101303>
- Wilkie, M.E.M., Chalmers, J.D., Smith, R.P., Schembri, S., 2012. P134 Comparison of Two Prognostic Tools For Identifying High Risk Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Thorax* 67, A120–A120. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202678.417>
- Wu, X., Kim, G.H., Salisbury, M.L., Barber, D., Bartholmai, B.J., Brown, K.K., Conoscenti, C.S., De Backer, J., Flaherty, K.R., Gruden, J.F., Hoffman, E.A., Humphries, S.M., Jacob, J., Maher, T.M., Raghu, G., Richeldi, L., Ross, B.D., Schlenker-Herceg, R., Sverzellati, N., Wells, A.U., Martinez, F.J., Lynch, D.A., Goldin, J., Walsh, S.L.F., 2018. Computed Tomographic Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. The Future of Quantitative Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 199, 12–21. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0444PP>
- Wuyts, W.A., Dahlqvist, C., Slabbynck, H., Schlessler, M., Gusbin, N., Compere, C., Maddens, S., Kirchgaessler, K.-U., Bartley, K., Bondue, B., 2018. Baseline clinical characteristics, comorbidities and prescribed medication in a real-world population of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the PROOF registry. *BMJ Open Respir Res* 5. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000331>
- Wynn, T.A., 2011. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 208, 1339–1350. <https://doi.org/10.1084/jem.20110551>

- Xu, Y., Sonka, M., McLennan, G., Guo, J., Hoffman, E.A., 2006a. MDCT-based 3-D texture classification of emphysema and early smoking related lung pathologies. *IEEE Trans Med Imaging* 25, 464–475. <https://doi.org/10.1109/TMI.2006.870889>
- Xu, Y., van Beek, E.J.R., Hwanjo, Y., Guo, J., McLennan, G., Hoffman, E.A., 2006b. Computer-aided classification of interstitial lung diseases via MDCT: 3D adaptive multiple feature method (3D AMFM). *Acad Radiol* 13, 969–978. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2006.04.017>
- Yagihashi, K., Huckleberry, J., Colby, T.V., Tazelaar, H.D., Zach, J., Sundaram, B., Pivavath, S., Schwarz, M.I., Lynch, D.A., 2016. Radiologic–pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal* 47, 1189–1197. <https://doi.org/10.1183/13993003.01680-2015>
- Zhang, Y., Lee, T.C., Guillemin, B., Yu, M.C., Rom, W.N., 1993. Enhanced IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure. *J. Immunol.* 150, 4188–4196.

# Kapitel 12 Anhang

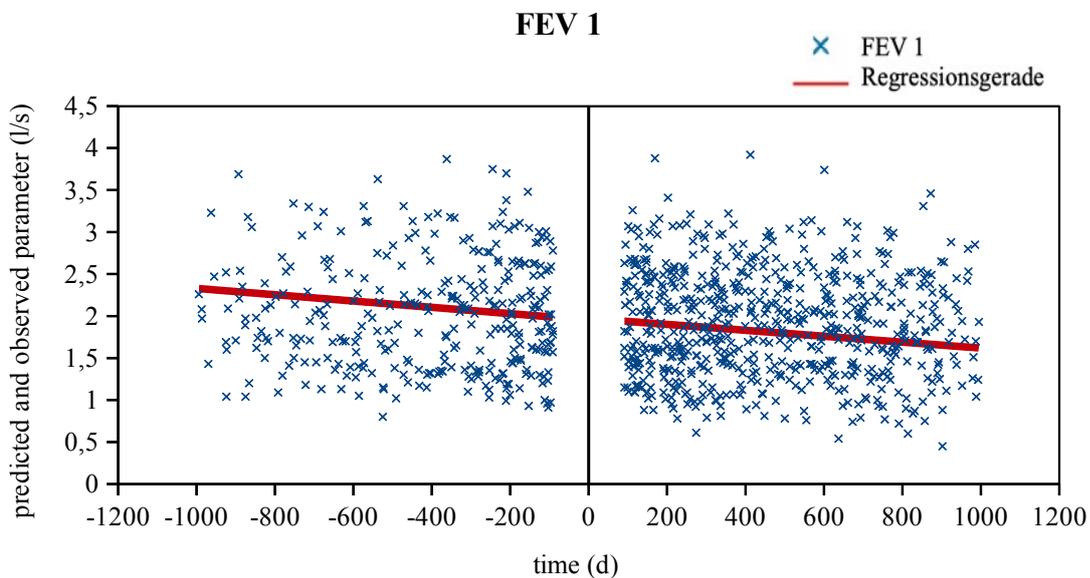
## 12.1 Weitere Auswertungen der Lungenfunktionsparameter



**Abbildung 25: Die Vitalkapazität (VC) im 1000-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,4967$ )**

Blaue Kreuze zeigen die VC der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

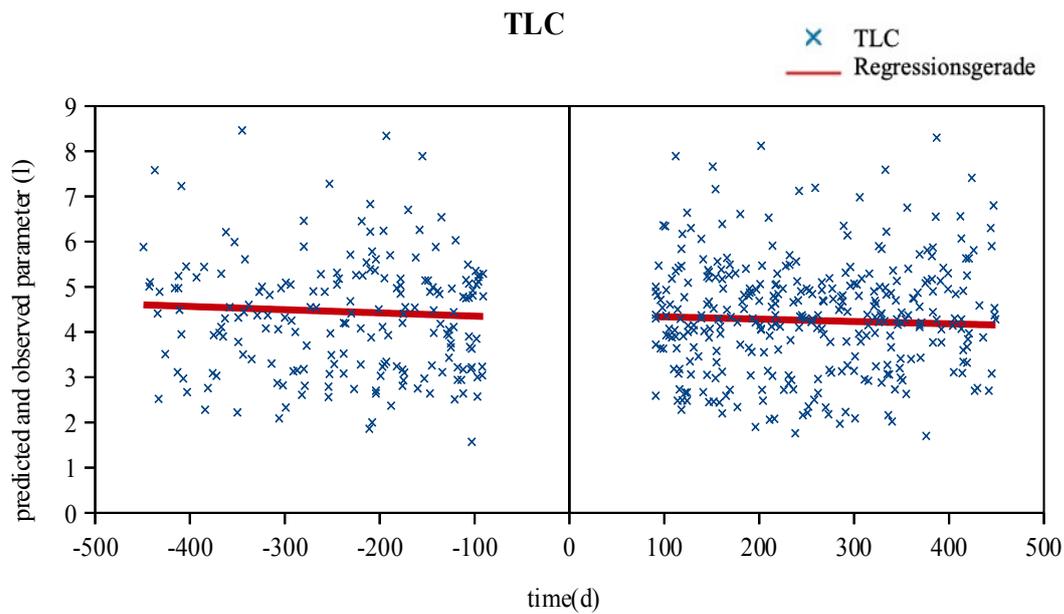
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), VC = Vitalkapazität in Litern (l)



**Abbildung 26: Die absolute Einsekundenkapazität (FEV1) im 1000-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,7459$ )**

Blaue Kreuze zeigen die FEV1 der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

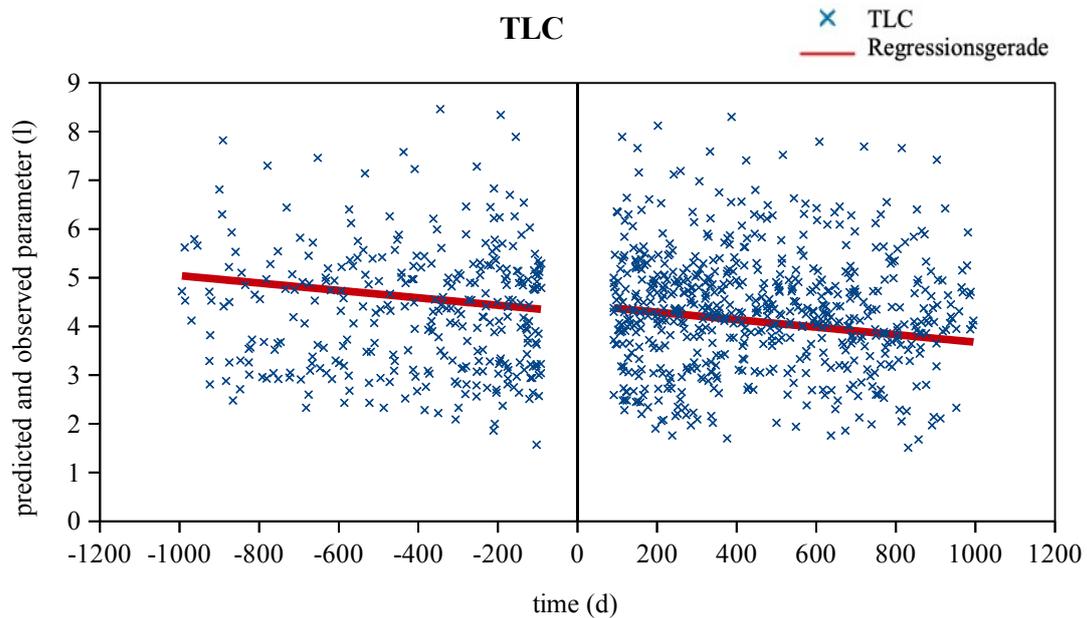
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), FEV1 = absolute Einsekundenkapazität (l/s)



**Abbildung 27: Die totale Lungenkapazität (TLC) im 450-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,5680$ )**

Blaue Kreuze zeigen die TLC der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

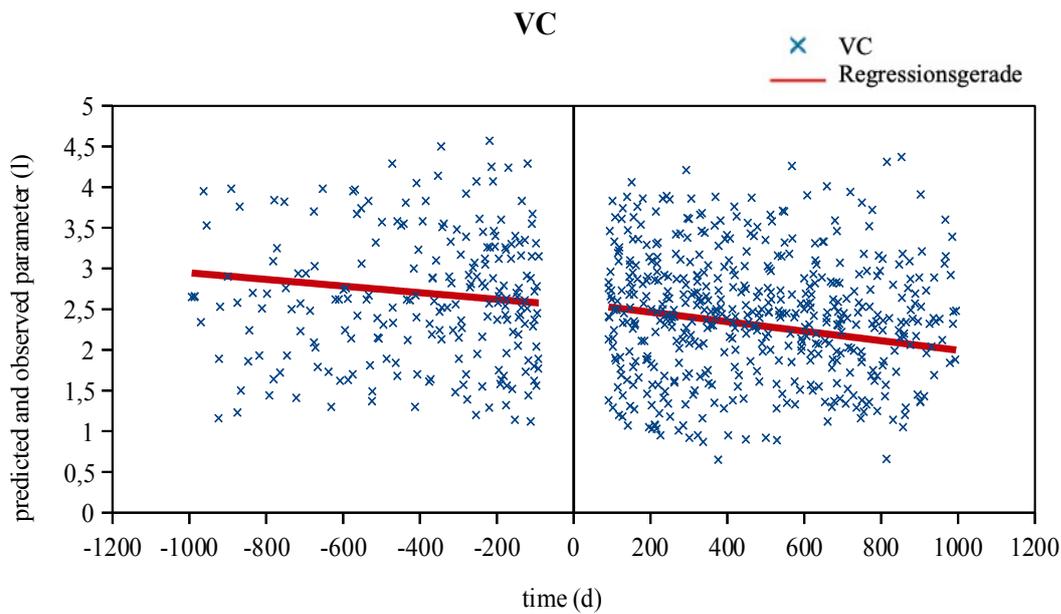
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), TLC = Totalkapazität in Litern (l)



**Abbildung 28: Die totale Lungenkapazität (TLC) im 1000-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,9477$ )**

Blaue Kreuze zeigen die TLC der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

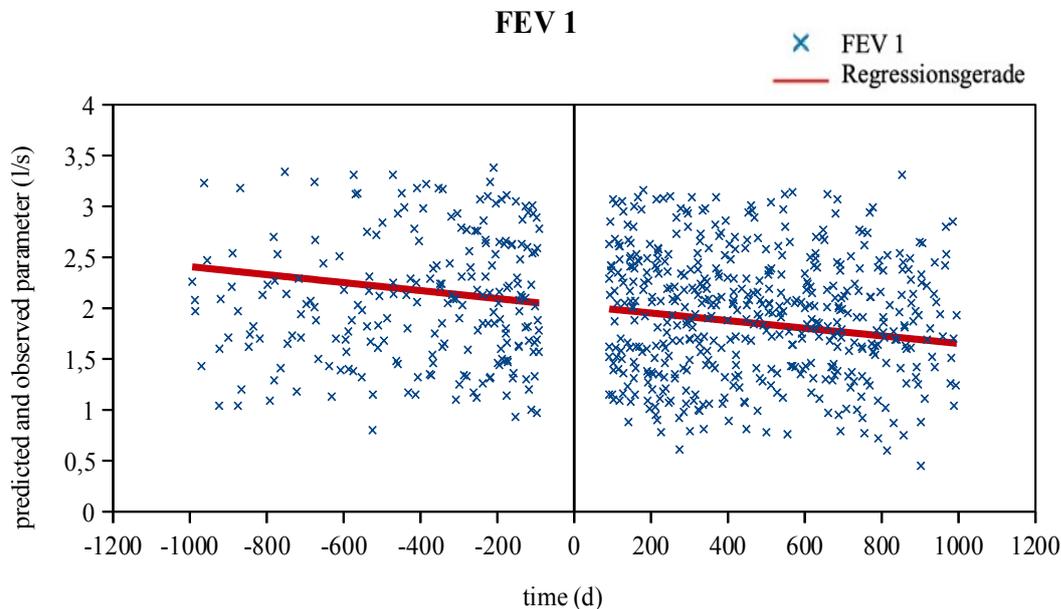
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), TLC = Totalkapazität in Litern (l)



**Abbildung 29: VC der CT-Index-Subkohorte im 1000-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,0299$ )**

Blaue Kreuze zeigen die VC der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

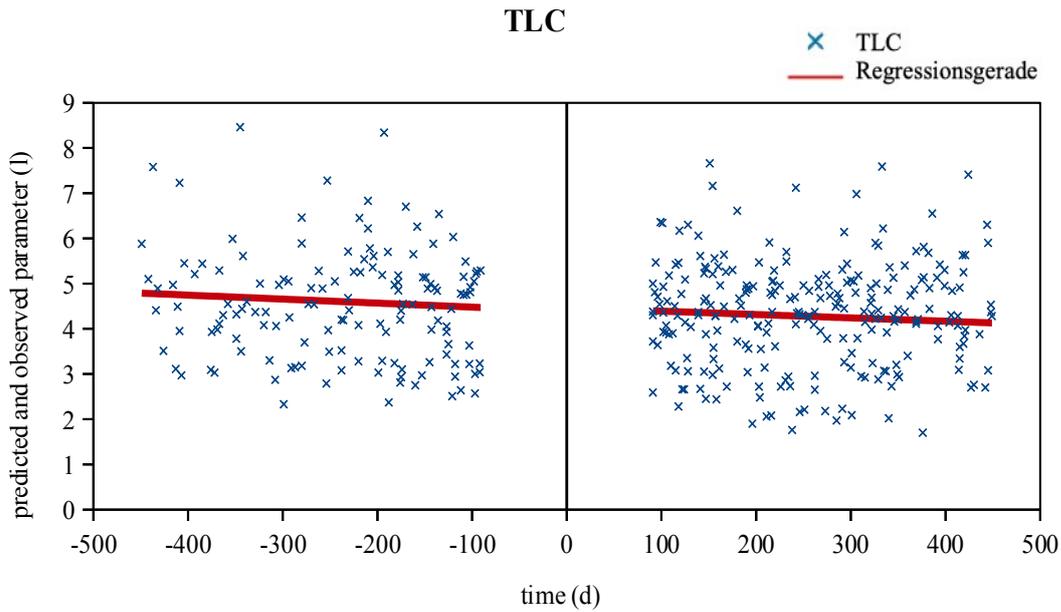
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), VC = Vitalkapazität in Litern (l)



**Abbildung 30: FEV 1 der CT-Index-Subkohorte im 1000-Tage Beobachtungszeitraum; ( $p = 0,8102$ )**

Blaue Kreuze zeigen die FEV 1 der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

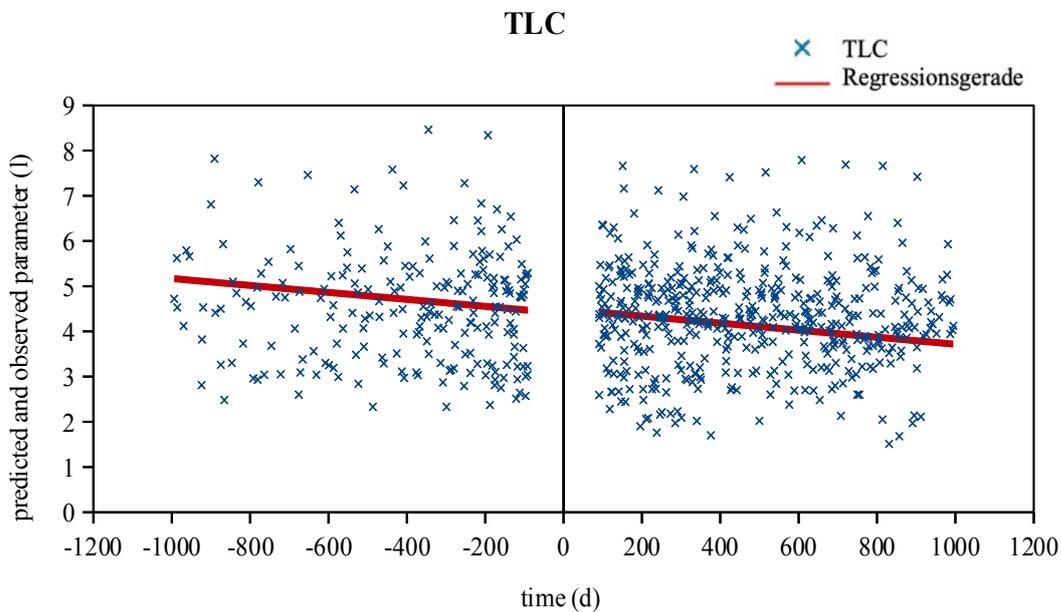
Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), FEV1 = absolute Einsekundenkapazität in Litern pro Sekunde (l/s)



**Abbildung 31: Die totale Lungenkapazität (TLC) der CT-Index-Subkohorte im 450-Tage Beobach-  
tungszeitraum; ( $p = 0,7254$ )**

Blaue Kreuze zeigen die TLC der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), TLC = Totalkapazität in Litern (l)



**Abbildung 32: Die totale Lungenkapazität (TLC) der CT-Index-Subkohorte im 1000-Tage Beobach-  
tungszeitraum; ( $p = 0,9713$ )**

Blaue Kreuze zeigen die TLC der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt  $t$ . Die roten Linien repräsentieren die Regressionsgeraden.

Abkürzungen:  $t$  = Untersuchungszeitpunkt in Tagen (d), TLC = Totalkapazität in Litern (l)

## 12.2 Votum der Ethikkommission



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

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

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

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

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

**AZ.: 111/08**

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

**Sitzung am 04.09.08**

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin,

*Lieber Herr Kollege Günther*

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

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

Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung

Eingesandte Unterlagen:

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

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

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt.

Sie stimmt dem Vorhaben zu.

Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2).

Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2).

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

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

**Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 04.09.2008:**

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

Die Kommission stimmt dem interessanten, für Gießen sehr wichtigen Vorhaben zu; die Betrauung von Prof. Günther mit der Funktion des Koordinators stellt für Klinikum und Fachbereich auch eine große Ehre dar.

(Ende)

Wir wünschen Ihnen für Ihr Forschungsprojekt viel Erfolg.

*Herzlichen Glückwunsch!*  


Prof. Dr. K. L. Schmidt  
 Vorsitzender

**Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.**

**Mitglieder:** Frau Dr. Blütters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); PD Dr. Gödicke (Bürgerliches Recht); Prof. Linn (Innere Medizin); Dr. Repp (Pharmakologie); Prof. Schmidt, Vorsitzender, (Rheumatologie); Prof. Schwemmlé, stv. Vorsitzender (Chirurgie); Prof. Riße (Rechtsmedizin).

**Vertreter:** Prof. Dreyer (Pharmakologie); Prof. Dudeck (Informatik); Prof. Federlin, (Innere Medizin); Prof. Schapp (Bürgerliches Recht); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Prof. Lasch (Innere Medizin); Prof. Weiler (Rechtsmedizin).

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

JUSTUS-LIEBIG



UNIVERSITÄT  
GIESSEN

FACHBEREICH 11

MEDIZIN



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

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

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

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

Giessen, 18. Januar 2011  
Dr. Kr./erb

**AZ.: 111/08**

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

**Amendment der Patienteninformation und Einwilligungserklärung (Version 1.4 vom 22.11.2010)**

Sehr geehrter Herr Prof. Günther,

*Lieber Herr Günther,*

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

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Tillmanns  
Vorsitzender



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

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

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

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

Gießen, 20. März 2013  
Dr. Kr./

AZ.: 111/08

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

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

**Korrigierte Version vom 20.03.13**

Sehr geehrter Herr Prof. Günther, *Lieber Herr Günther,*

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

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. H. Tillmanns  
Vorsitzender

## 12.3 Patienteninformation und Einwilligungserklärung zum eurIPFreg



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

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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

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

**Patienteninformation**

Patient/in (Name, Vorname): \_\_\_\_\_

geb. am: \_\_\_\_\_

in: \_\_\_\_\_

**Zusammenfassende Darstellung des Vorhabens (Kurzversion)**

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

**Wer führt die Studie durch?**

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

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

Version 1.6 vom 20.03.2013

Das Europäische IPF Register wird von einem internationalen Leitungsgremium geführt. Dies sind derzeit Prof. Dr. Athol Wells, Royal Brompton Hospital London, Großbritannien, Prof. Dr. Andreas Günther, Gießen (siehe oben), Prof. Dr. Bruno Crestani, Hopital Bichat, Paris, Frankreich, Prof. Dr. Philippe Bonniaud, CHU du Bocage, Dijon, Frankreich und als Stellvertreter Prof. Dr. Carlo Vancheri, Universität Catania, Catania, Italien. In seiner Arbeit unterstützt wird dieses Leitungsgremium von einem Ethikgremium. Dieses wird von Matthias Brumhard, unabhängiger Ethikberater und Mitglied der Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, als externem Experten geleitet. Es unterstützt und berät das Leitungsgremium des Europäischen IPF Registers in allen Aspekten des Datenschutzes und aller relevanten ethischen Aspekte. Dem Europäischen IPF Register können auch andere europäische Wissenschaftler beitreten, insofern sie aufgrund Ihrer klinischen Erfahrung ausreichend qualifiziert sind oder sie wichtige wissenschaftliche Fragestellungen bearbeiten können und wollen. In diesem Fall regelt ein schriftliches Abkommen zwischen dem Europäischen IPF Register und dem Wissenschaftler vor Ort dessen Rechte und Pflichten, insbesondere hinsichtlich des Datenschutzes.

Das Fortbestehen des Europäischen IPF Registers hängt nicht unwesentlich von der finanziellen Unterstützung Dritter ab. Neben der Einwerbung von öffentlichen Mitteln zum Erhalt des Registers ist es daher auch notwendig im Rahmen industrieller Kooperationen Mittel einzuwerben, die der Durchführung wissenschaftlicher Fragestellungen und der Unterstützung der Registerarbeit dienen. Im Rahmen dieser Kooperationen können doppelt pseudonymisierte oder anonymisierte Datensätze sowie Biomaterialien in Abstimmung mit dem Leitungs- und Ethikgremium weitergegeben werden. Von diesen Daten/Proben ist nur mit sehr großem Aufwand Rückschluss auf Ihre Person möglich.

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

#### **Worum geht es in dieser Studie?**

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

**FÜR PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER INTERSTITIELLER PNEUMONIE**

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

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

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

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

**Worum bitten wir Sie?**

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

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

relevanten Informationen zu Ihrer Vorgeschichte und auch Ihre Lebensqualität erfasst.

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

Ihr Recht auf informationelle Selbstbestimmung bleibt von der Übereignung unberührt, d.h. wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie zurückziehen, werden alle von Ihnen entnommenen Biomaterialien faktisch anonymisiert.

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

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

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

#### **Welche Vorteile sind mit der Teilnahme an dieser Studie verbunden?**

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

#### **FÜR PATIENTEN MIT ANDEREN ERKRANKUNGEN**

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

#### **FÜR ANGEHÖRIGE VON PATIENTEN MIT FAMILIÄR GEHÄUFT AUFTRETENDER LUNGENFIBROSE (IPF/NSIP)**

Für die sichere Identifizierung der genetischen Faktoren, die für das Auftreten der Lungenfibrose in Ihrer Familie verantwortlich sind, benötigen wir von Ihnen entweder Blut oder Zellen der Mundschleimhaut. Parallel hierzu bitten wir Sie um Ausfüllen des

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

## **FÜR ALLE TEILNEHMER**

### **Welche Risiken sind mit einer Teilnahme an dieser Studie verbunden?**

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

### **Ihre Daten und Proben sind gesichert**

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

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

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

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

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

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

Die Ihnen entnommenen Blut-, Lungenspül- und Gewebeproben sowie die Atemluft- und Atemkondensatproben, zusammengefasst also die Ihnen entnommenen Biomaterialien, werden zentral in der Universität Gießen gesammelt und den im Rahmen des Europäischen IPF Registers geplanten wissenschaftlichen Untersuchungen zugeführt. Die Ihnen entnommenen Proben werden hierbei ebenfalls pseudonymisiert, also unter einer Kenn-Nummer, zentral gelagert und bearbeitet. Die diese Proben betreffenden Daten werden in der zentralen Behandlungsdatenbank unter dieser Kenn-Nummer gespeichert.

Zur Durchführung bestimmter wissenschaftlicher Fragestellungen kann eine Weitergabe der von Ihnen entstammenden Biomaterialien – wie auch klinischer Daten – notwendig sein. Anträge auf wissenschaftliche Analysen der Biomaterialien und Daten des Europäischen IPF Registers können auch von Forschungsgruppen und Institutionen außerhalb des Europäischen IPF Registers an das Leitungsgremium gestellt werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Weitergabe von Biomaterialien und Daten an industrielle Dritte möglich. Auch in diesem Fall wird dies – je nach Fragestellung – in entweder pseudonymisierter oder gar in vollständig anonymisierter Form erfolgen. Über eine solche Weitergabe von klinischen Daten oder Biomaterialien für wissenschaftliche Zwecke entscheidet das Leitungsgremium des Europäischen IPF Registers nach Beratung durch das Ethikgremium des Europäischen IPF Registers.

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

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

Die Studienergebnisse werden ohne Bezug zu Ihrer Person veröffentlicht.

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

**Einwilligungserklärung**

Patient/in (Name, Vorname): \_\_\_\_\_

geb. am: \_\_\_\_\_

in: \_\_\_\_\_

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

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

Anschließend hat am \_\_\_\_\_ um \_\_\_\_\_ Uhr Dr. \_\_\_\_\_, erreichbar unter der Tel.Nr. \_\_\_\_\_ ein ausführliches Gespräch mit mir geführt. Gegenstand des Gesprächs war insbesondere

- der nähere Inhalt und der praktische Ablauf der Studie, vor allem

\_\_\_\_\_

- die Frage, inwieweit Vorteile, Risiken oder Belastungen zu erwarten sind, vor allem

\_\_\_\_\_

- Fragen des Daten- und Versicherungsschutzes sowie der Hinweis auf mein jederzeitiges Widerrufsrecht.

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

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie/dem oben genannten Forschungsvorhaben. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme an der Studie/dem Forschungsvorhaben freiwillig ist, mir durch eine Ablehnung der Teilnahme keine Nachteile entstehen und dass ich das Recht habe, die Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden.

**Ich bin mit der in der Patienteninformation dargestellten Erhebung, Speicherung, Verarbeitung und Übermittlung von Angaben über meine Gesundheit und Biomaterialien im Rahmen der Studie „Europäisches IPF Register“ einverstanden.**

Ich bin ebenfalls mit der Einsichtnahme in meine personenbezogenen Daten zur Überprüfung durch autorisierte Mitarbeiter der zuständigen in- und ausländischen Kontrollbehörden und des Auftraggebers im Rahmen ihrer Aufgaben einverstanden. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Über meine Datenschutzrechte wurde ich informiert.

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

<Ort> <Datum> <Patient>

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

ja ( ) nein ( )

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

ja ( ) nein ( )

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

ja ( ) nein ( )

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

ja ( ) nein ( )

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

ja ( ) nein ( )

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

<Ort> <Datum> <Patient>

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

<Ort> <Datum> <aufklärender Arzt>

## 12.4 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. 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, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. 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 an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Datum:

Unterschrift:

## **12.5 Danksagung**

An allererster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Günther für die Überlassung des Dissertationsthemas und die wissenschaftliche Betreuung bedanken. Ohne sein Engagement wäre diese Arbeit nach der langen Zeit wahrscheinlich nie fertiggestellt worden. Ich bin Dir für Deine Unterstützung unendlich dankbar!

Größter Dank gilt auch Herrn Dr. med. von der Beck, der weite Teile dieser Arbeit betreut hat und mir mit buchstäblich stoischer Geduld und klugem Sachverstand bei allen Problemen zur Seite stand.

Bei meinen treuen Studienfreunden Frau Dr. med. Lisa Baumann und Herrn Dr. med. Maximilian Siebert möchte ich mich für die fleißigen Korrekturen bedanken. Auch Frau Dr. med. Schlegel habe ich für die Organisation in der Forschungsgruppe zu danken.

Zuletzt danke ich meiner Mutter, meiner Oma und meiner Freundin Frauke für die moralische Unterstützung sowie meiner Schwester Merit für die technische Hilfe in meinem Kampf mit dem Statistikprogramm SAS.