

**CT- Densitometrie der Lunge zur prognostischen Bestimmung der
Krankheitsschwere und der Mortalität bei IPF-Patienten**

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

vorgelegt von Brylski, Lukas Thomas
aus Tarnowitz / Polen

Gießen 2015

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

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Günther

Gutachter: Prof. Dr. med. Gerhard Alzen

Tag der Disputation: 13.07.2016

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF).....	2
1.1.1	Klinik.....	2
1.1.2	Inzidenz und Prävalenz.....	2
1.1.3	Pathophysiologie der IPF	3
1.1.4	Natürlicher Verlauf.....	4
1.1.5	Risikofaktoren	4
1.1.6	Therapie.....	5
1.2	Diagnostik der IPF	6
1.2.1	Lungenfunktionsuntersuchung	6
1.2.2	Histopathologie	7
1.2.3	Radiologie	8
1.3	Prognosebestimmende Faktoren	12
1.3.1	Veränderungen in der HRCT.....	12
1.3.2	Lungenfunktion	14
1.3.3	Diffusionskapazität.....	14
1.3.4	6-Minuten-Gehtest (<i>six-minute-walk test</i> , 6MWT)	14
1.3.5	Kombinierte Bewertungssysteme (<i>composite scoring systems</i> , CSS).....	15
1.3.6	Weitere prognostische Faktoren	15
1.4	Fragestellung.....	16
2.	Patienten und Methoden	17
2.1	Einleitung.....	17
2.2	Patientengut	17
2.3	Datenerfassung.....	18
2.4	Methoden	18
2.4.1	Lungenfunktion	18
2.4.2	Sechs-Minuten-Gehtest (<i>six-minute-walktest</i> , 6MWT).....	22
2.5	Hochauflösende Computertomographie (HRCT)	22
2.5.1	Auswertung der HRCT-Untersuchungen	23
2.6	Statistik	29
3.	Ergebnisse.....	31
3.1	Basisdaten des Patientenkollektivs	31
3.2	Histogrammparameter, einfache Statistik	33

3.3	Korrelationen zwischen Histogramm- und Lungenfunktionsparametern	33
3.4	Korrelationen zwischen den klinischen Funktionsparametern	36
3.5	Korrelationen zwischen den Histogrammparametern.....	36
3.6	Korrelation der Histogramm- und Lungenfunktionsdaten in den einzelnen Schnittebenen.....	37
3.7	Korrelationen zwischen Histogrammparametern in den einzelnen Schnittebenen	38
3.8	Verhalten der Histogrammparameter von basal nach apikal	39
3.9	Reproduzierbarkeit (Urteilerübereinstimmung).....	41
3.10	Univariate und multivariate Regressionsanalysen	42
3.11	Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen	46
4.	Diskussion	49
4.1	Rolle der HRCT in der Diagnostik der IPF.....	49
4.2	Korrelationen von HRCT-Indices mit Lungenfunktionsparametern	51
4.3	Prädiktiver Wert der HRCT auf die Lungenfunktion	52
4.4	Prädiktiver Wert der HRCT auf den 6MWT	53
4.5	Verhalten der HRCT-Parameter von basal nach apikal	53
4.6	Prädiktiver Wert der Lungenfunktionsparameter auf die Mortalität.....	54
4.7	Prädiktiver Wert von Alter und Geschlecht auf die Mortalität	55
4.8	Prädiktiver Wert der HRCT auf die Mortalität	56
4.9	Einschränkungen der histogrammbasierten Merkmale	57
4.10	Stellenwert von AROIP	58
4.11	Reproduzierbarkeit (Intra- und Interbeurteilervariabilität).....	59
4.12	Limitationen der Studie.....	60
5.	Zusammenfassung	61
6.	Summary.....	63
7.	Literaturnachweise	64
8.	Anhang.....	75
8.1	Verzeichnis der Abbildungen	81
8.2	Verzeichnis der Tabellen	81
8.3	Verzeichnis der Abkürzungen.....	83
8.4	Erklärung	85
8.5	Danksagung	86

1. Einleitung

Unter dem Begriff der interstitiellen Lungenerkrankungen (*interstitial lung diseases*, ILD) werden über 140 eigenständige Krankheitsbilder klassifiziert. Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (*idiopathic interstitial pneumonias*, IIP) stellen einen bedeutenden Teil dieses komplexen Spektrums an interstitiellen Lungenerkrankungen dar. Grundsätzlich kann es zu einer Beteiligung aller drei Kompartimente (Endothelium, Interstitium, Epithelium) der Lunge kommen. Charakteristisches Merkmal ist jedoch insbesondere eine mehr oder weniger große Ausdehnung und Fibrosierung des interstitiellen Kompartimentes durch eine abnormale Kollagendeposition und Proliferation von Kollagen synthetisierenden Fibroblasten. Begleitend findet sich oft eine Infiltration inflammatorischer Zellen. Die Ätiologie ist in den meisten Fällen unklar.

Die ersten Versuche einer klinisch-histologischen Einteilung der IIP wurden 1969 von Liebow und Carrington (Liebow und Carrington D. B. 1969) sowie 1975 von Liebow unternommen (Liebow 1975). Als wichtige histologische Einteilungen beschrieben sie unter anderem die gewöhnliche interstitielle Pneumonie (*usual interstitial pneumonia*, UIP) und die desquamative interstitielle Pneumonie (*desquamative interstitial pneumonia*, DIP), die bis heute erhalten blieben. In den Folgejahren kam es zu weiteren Veränderungen der klinisch-histologischen Einteilung durch Katzenstein (Katzenstein und Myers 1998) sowie durch Müller und Colby (Müller und Colby 1997). Die *American Thoracic Society* (ATS) und die *European Respiratory Society* (ERS) haben 2012 nach Aktualisierung ihres Konsensusstatement die aktuelle Richtlinie zur klinischen, radiologischen und histopathologischen Klassifikation der IIP beschlossen (Raghu et al. 2011). Diese besteht nunmehr aus acht Untergruppen. Zu ihnen gehören die idiopathische pulmonale Fibrose (*idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF), die nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (*non-specific interstitial pneumonia*, NSIP), die kryptogene organisierende Pneumonie (*cryptogenic organizing pneumonia*, COP, früher auch Bronchiolitis-obliterans-organisierende Pneumonie, *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*, BOOP), die akute interstitielle Pneumonie (*acute interstitial pneumonia*, AIP), die respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (*respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease*, RB-ILD), die desquamative

interstitielle Pneumonie (DIP), die lymphoide interstitielle Pneumonie (*lymphoid interstitial pneumonia*, LIP) und die pleuroparenchymale Fibroelastose (PPFE). Darüber hinaus gibt es noch eine Kategorie für nicht klassifizierbare IIP, der alle Fälle zugeordnet werden, bei denen es keine klare Abgrenzung gibt.

1.1 Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)

Die IPF ist unter den interstitiellen Pneumonien die am häufigsten vorkommende Entität. Mit ihrem rasch progredientem Verlauf ist sie zugleich die Entität mit der schlechtesten Prognose unter den IIP (Michaelson et al. 2000). Die früher auch als kryptogene fibrosierende Alveolitis (*cryptogenic fibrosing alveolitis*, CFA) bezeichnete Erkrankung ist streng auf die Lungen beschränkt und durch eine progressive Verschlechterung der Dyspnoe sowie der respiratorischen Verlaufparameter gekennzeichnet (Raghu et al. 2011). Die Erkrankung geht mit spezifischen histopathologischen und radiologischen Veränderungen einher. Diese entsprechen dem sogenannten UIP-Muster. Die Definition der IPF erfordert den Ausschluss anderer IIP sowie interstitieller Lungenerkrankungen, die auf Umwelteinflüsse, Medikation oder systemische Erkrankungen zurückzuführen sind.

1.1.1 Klinik

Das Leitsymptom der IPF ist eine anderweitig nicht erklärbare Dyspnoe, häufig in Verbindung mit einem trockenen, schwer therapierbaren Reizhusten. Das Krankheitsbild entwickelt sich in den meisten Fällen langsam und bleibt somit oft über einen langen Zeitraum unerkannt. Im klinischen Bild zeigen sich ein basal betontes, später auch zunehmend apikal nachweisbares, inspiratorisches Knisterrasseln, Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger (Turner-Warwick et al. 1980; Douglas et al. 2000; King et al. 2001).

1.1.2 Inzidenz und Prävalenz

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung sind in der Literatur nicht einheitlich. Daten aus Europa zeigen eine Prävalenz von 6-23,4 pro 100.000 Personen (Scott et al. 1990; Kolek et al. 1994; Hodgson et al. 2002; von Plessen et al. 2003). In

den Vereinigten Staaten wird eine Inzidenz, je nach Definition der IPF, von 7 bis 16 pro 100.000 und eine Prävalenz von 14,0 bis 43 pro 100.000 beschrieben (Raghu et al. 2006; Fernández Pérez et al. 2010). Inzidenz und Prävalenz nehmen mit steigendem Alter zu: So liegt die Inzidenz in der Altersgruppe der 35-44- Jährigen bei 2,7 pro 100.000 und steigt auf 175 pro 100.000 bei über 75- Jährigen (Coultas et al. 1994). Das typische Präsentationsalter liegt in der sechsten bis siebten Lebensdekade. Die Erkrankung betrifft mehr Männer und die Mehrzahl der Patienten hat eine positive Raucheranamnese (Coultas et al. 1994). In den meisten Fällen tritt die Erkrankung sporadisch auf. In wenigen Fällen (< 5%) sind familiäre Formen der IPF beschrieben (Armanios et al. 2007).

1.1.3 Pathophysiologie der IPF

Trotz zahlreicher wissenschaftlicher Fortschritte bezüglich der Pathogenese der IPF in den letzten Jahrzehnten, bleibt der komplexe Mechanismus der Fibrogenese bis heute unklar (King et al. 2011).

Die Annahme, dass ein chronisch entzündlicher Prozess mit begleitender Schädigung des Lungenparenchyms wichtiger Initiator der Fibrogenese bei der IPF ist und ihr vorausgeht, wurde in der Vergangenheit zunehmend in Frage gestellt. Im histopathologischen UIP-Muster spielt die Inflammation eine untergeordnete Rolle und es gibt keinen Anhalt dafür, dass dies in den Frühstadien der IPF anders ist (Homer et al. 2011). Entsprechend zeigten antiinflammatorische Therapieansätze keinen signifikanten Einfluss auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung (Raghu et al. 2012).

Einer anderen Theorie zufolge könnten repetitive Schädigungen der alveolären Epithelzellen und eine gestörte Wundheilung mit aberranten Fibroblasten zum fibrotischen Umbau bei der IPF führen (Selman et al. 2001). Diese Theorie stützt sich auf histopathologischen Beobachtungen von Fibroblastennestern (*fibroblast foci*) in unmittelbarer Nähe von teils apoptotischen, teils „hyperaktivierten“ alveolären Epithelzellen. Diese Beobachtungen führten zu dem Begriff der „Epithelial-Fibroblastischen-Erkrankung“ (*epithelial fibroblastic disease*).

Eine wichtige Rolle beim fibrotischen Umbau scheint die Sekretion proinflammatorischer Zytokine und Chemokine (u.a. TNF-alpha, IL-1, MCP-1) sowie profibrotischer Moleküle wie PDGF und TGF-beta durch Alveolarepithelzellen zu

spielen (King et al. 2011). Das komplexe Zusammenspiel dieser Botenstoffe führt zu einer Migration von Fibroblasten und zur Differenzierung in Myofibroblasten sowie letztlich zu einer gesteigerten Kollagensynthese.

Das gelegentlich familiär gehäufte Auftreten idiopathischer interstitieller Pneumonien wie IPF und NSIP stärkt die Bedeutung des alveolären Epithels bei der Entstehung der IPF. In der Literatur sind Genloki beschrieben, die mit einem gehäuften Auftreten familiärer Fälle von IPF/NSIP assoziiert sind. So konnten bislang u.a. die Gene für die Surfactant – Proteine C und A2 (SFTPA2) (Thomas et al. 2002, Wang et al. 2009) und genetische Varianten (hTERT und hTR) innerhalb des Telomerase-Komplexes (Armanios et al. 2007) identifiziert werden. Letztere führen durch eine Verkürzung der Telomere zu einer vorzeitigen Zellapoptose, während genetische Veränderungen der Surfactant-Proteine aufgrund der abnormalen Proteinfaltung zur Aggregation und verstärkt durch bestimmte Ereignisse wie virale Infektionen, zu chronischem Endoplasmatischem Retikulum (ER) - Stress und vorzeitiger Apoptose der Zelle führen können (Lawson et al. 2008). Weitere aktuell diskutierte Gene sind ELMOD2 auf Chromosom 4q31 (Hodgson et al. 2006) und MUC5B auf Chromosom 11 (Seibold et al. 2011).

1.1.4 Natürlicher Verlauf

Die mittlere Überlebenszeit liegt ohne Therapie zwischen 3 und 5 Jahren, im Median 28 Monate (Olson et al. 2007; Schwartz et al. 1994). Periodisch auftretende Exazerbationen mit zunehmender Dyspnoe, Husten, Hypoxämie und neu aufgetretenen milchglasartigen Verschattungen in der hochauflösenden Computertomographie (HRCT) wurden in 10% der Fälle mit einer Frequenz von ca. zwei Jahren beschrieben (Kim et al. 2006). Respiratorisches Versagen ist mit über 80% die am häufigsten vorkommende Todesursache (Daniels et al. 2008). Ein höherer Body-Mass-Index (BMI) könnte einen positiven Einfluss auf das Überleben haben (Alakhras et al. 2007).

1.1.5 Risikofaktoren

Nikotinabusus stellt einen eigenständigen Risikofaktor dar. Nichtraucher haben gegenüber Rauchern einen Überlebensvorteil. Dieser bleibt auch bestehen, wenn man

die Sterblichkeit an den Grad des Lungenbefalls anpasst (Antoniou et al. 2008). Obwohl die IPF eine Erkrankung unbekannter Ätiologie ist, wurden in den vergangenen Jahren neben dem Zigarettenrauchen mehrere weitere Risikofaktoren in der Literatur beschrieben. Hierzu zählen Umwelteinflüsse, mikrobielle Ursachen wie chronische virale Infektionen und die gastroösophageale Refluxkrankheit (Raghu et al. 2011).

1.1.6 Therapie

In den letzten Jahren sind mit Pirfenidon und Nintedanib zwei antifibrotisch wirksame Substanzen für die Therapie der IPF entwickelt und zugelassen worden, die den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen und den Lungenfunktionsverlust bremsen.

Pirfenidon führte im Rahmen der CAPACITY- und ASCEND-Studien zu einer Verlangsamung des Krankheitsprogresses, was mit einer signifikanten Reduktion des FVC-Abfalls, einer stabileren Belastungstoleranz im 6-Minuten-Gehtest sowie mit einer Zunahme des progressionsfreien Überlebens dokumentiert wurde (King et al. 2014).

Der Tyrosinkinasehemmer Nintedanib hemmt die Produktion profibrotischer Faktoren und zeigte im Rahmen der INPULSIS-1- und INPULSIS-2-Studien – ähnlich wie Pirfenidon – eine Verlangsamung des FVC-Abfalls verglichen mit der Placebogruppe. Im Rahmen der INPULSIS-2-Studie konnte zudem ein positiver Einfluss von Nintedanib hinsichtlich akuter Exazerbationen dokumentiert werden (Richeldi et al. 2014).

Antiinflammatorische und immunsuppressive Substanzen wurden früher zur Therapie der IPF eingesetzt. Entsprechend der pathophysiologischen Überlegungen wurde der Fokus in der Vergangenheit primär auf die Reduktion der inflammatorischen Komponente gelegt, um eine Progression der Inflammation zur Fibrose zu verhindern. Nach neueren Erkenntnissen muss jedoch davon ausgegangen werden, dass bei dem zugrundeliegenden Pathomechanismus die fibrotische Komponente gegenüber dem Entzündungsprozess überwiegt. Dies könnte auch das schlechte Ansprechen der immunsuppressiven Therapien ohne positiven Einfluss auf die Überlebenszeit oder die Lebensqualität erklären. In der PANTHER-IPF-Studie konnte sogar ein potenziell schädlicher Verlauf unter Dreifachtherapie mit Prednison, Azathioprin und N-Acetylcystein (NAC) aufgezeigt werden (Raghu et al. 2012).

Der im Rahmen der IFIGENIA-Studie (Demedts et al. 2005) beobachtete positive Effekt von NAC (zusätzlich zur bestehenden Prednison- und Azathioprin-Therapie) auf die Vitalkapazität und die Diffusionskapazität konnte nach Auswertung sämtlicher Daten der PANTHER-IPF-Studie für eine NAC-Monotherapie nicht bestätigt werden (Martinez et al. 2014).

Ebenso konnte kein Vorteil bei spezifischeren Antiinflammativa wie Interferon-gamma (King et al. 2009) und TNF-alpha-Inhibitoren (Raghu et al. 2008) oder bei Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (King et al. 2011) und Antikoagulantien (Noth et al. 2012) nachgewiesen werden.

Neben der medikamentösen Therapie sind symptomatische und supportive Maßnahmen empfohlen. Diese umfassen neben einer unterstützenden Heimsauerstofftherapie, beispielsweise die pulmonale Rehabilitation sowie die Identifikation und Behandlung von Komorbiditäten. Des Weiteren sollte erwogen werden, ob Patienten sich für die Teilnahme an klinischen Studien eignen oder für eine Lungentransplantation in Frage kommen (Walter et al. 2006).

1.2 Diagnostik der IPF

1.2.1 Lungenfunktionsuntersuchung

Eine komplette Lungenfunktionsuntersuchung (Spirometrie inkl. Lungenvolumen, Diffusionskapazität) sollte bei allen Patienten durchgeführt werden, bei denen eine interstitielle Lungenerkrankung vermutet wird. Zumal durch die Lungenfunktion die Krankheitsschwere besser gespiegelt wird als durch Symptome und das Thoraxröntgen (Keogh und Crystal 1980). Bei den IIP imponieren charakteristischerweise eine restriktive Ventilationsstörung und eine eingeschränkte Diffusionskapazität (DL_{CO}).

In der Spirometrie zeigt sich als Ausdruck der Restriktion eine Reduktion des Residualvolumens (RV), der Vitalkapazität (*vital capacity*, VC) und somit des totalen Lungenvolumens (*total lung capacity*, TLC). Weiterhin findet sich typischerweise eine Reduktion der forcierten Vitalkapazität (*forced vital capacity*, FVC) und des forcierten Einsekundenvolumens (*forced expiratory volume in one second*, FEV1). Die Einschränkung der dynamischen Parameter FVC und FEV1 stehen jedoch zumeist in

Proportion mit dem reduzierten Lungenvolumen, sodass die FEV1/FVC - Ratio meist normwertig ist (Chetta et al. 2004; Martinez und Flaherty 2006).

Zeichen der begleitenden Gasaustauschstörung im Rahmen der Grunderkrankung sind neben der erniedrigten Diffusionskapazität eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Hypoxämie.

Die Diffusionskapazität zeigt unter den routinemäßig bestimmten Parametern die stärkste Korrelation mit dem Ausmaß der Lungenerkrankung, sowohl hinsichtlich der Histologie (Cherniack et al. 1995) als auch des computertomographisch bestimmten Ausmaßes (Wells et al. 1997b). Sie ist bei den IIP, verglichen mit dem gemessenen Lungenvolumen, zumeist in einem größeren Ausmaß eingeschränkt (Martinez und Flaherty 2006). Diese Beobachtung ist bei der IPF stärker ausgeprägt als bei den anderen fibrosierenden Lungenerkrankungen (Dunn et al. 1988). Die Hypoxämie spiegelt sich charakteristischerweise in einer erniedrigten Sauerstoffpartialität im Rahmen der Blutgasuntersuchung wieder. Oftmals findet sich eine Hypoxämie bereits in Ruhe, die Belastungshypoxämie zeigt jedoch eine deutlich höhere Prävalenz (Robertson 1994). Die Belastungshypoxämie lässt sich leicht mit Hilfe eines 6-Minuten-Gehtests (Lama et al. 2003) oder der Spiroergometrie (Chetta et al. 2004) identifizieren.

1.2.2 Histopathologie

Das für die IPF typische histopathologische Muster wird als *usual interstitial pneumonia* (UIP) bezeichnet.

Das führende Kriterium und Kennzeichen des UIP Musters ist das heterogene Erscheinungsbild aus Arealen mit typischen fibrotischen Veränderungen neben Bereichen mit aspektmäßig normalem Lungengewebe oder allenfalls mildem Befall (Raghu et al. 2011). Typischerweise sind die subpleuralen und paraseptalen Abschnitte der Lunge am stärksten von den fibrotischen Veränderungen betroffen. Die fibrotischen Areale bestehen zumeist aus dichten Kollagenfasern. Ein weiteres typisches histopathologisches Kennzeichen sind die verstreut subepithelial anzutreffenden Fibroblastennester (*fibroblast foci*) (Flaherty et al. 2001). Hierunter versteht man eine Ansammlung aus proliferierenden Fibroblasten und Myofibroblasten, die aktiv Kollagen synthetisieren und der terminalen Zerstörung der Lungenarchitektur

vorangehen (Kuhn et al. 1989). Neuere Untersuchungen vermuten eine dichte Vernetzung der Fibroblastennester untereinander (Cool et al. 2006).

Terminale Lungenveränderungen gehen mit dem Bild einer Honigwabenlunge einher (*honeycombing*). Hierunter versteht man zystische Aufweitungen der distalen Lungenabschnitte. Die zystischen Lufträume sind zumeist mit Bronchialepithel ausgekleidet und mit Mucin gefüllt (Katzenstein und Myers 1998). Begleitend findet sich häufig eine Hyperplasie der glatten Muskulatur.

Die histopathologischen Veränderungen sind allenfalls von einer milden, fleckigen Inflammation begleitet. Hierbei findet sich ein alveoloseptales Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten. Begleitend zeigt sich häufig eine Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten.

Selbst unter strenger Einhaltung der histopathologischen UIP-Kriterien verbleibt jedoch eine Liste an kaum unterscheidbaren Differentialdiagnosen. Diese umfasst unter anderem verschiedene Kollagenosen, die chronische Hypersensitivitätspneumonitis (exogen allergische Alveolitis, EAA) (Sahin et al. 2007), Pneumokoniosen (insb. Asbestose) sowie medikamentös bedingte Lungenfibrosen. Eine seltene Differentialdiagnose ist das Hermansky-Pudlak-Syndrom (Suzuki et al. 2002).

1.2.3 Radiologie

1.2.3.1 Konventionelles Thoraxröntgen

Der erste Schritt der radiologischen Abklärung bei Verdacht auf das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung ist das konventionelle Thoraxröntgen. Gründe hierfür sind neben der breiten Verfügbarkeit insbesondere die geringen Kosten und die geringe Strahlendosis. Naturgemäß liefert das Thoraxröntgen jedoch einen wenig detaillierten Blick auf die Lunge. So zeigt sich in 10 bis 15% der Fälle ein Normalbefund bei symptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen interstitiellen Lungenerkrankung (Epler et al. 1978). Die Sensitivität des Thoraxröntgens in Bezug auf die Fibrosediagnostik wird in verschiedenen Studien mit etwa 80%, die Spezifität mit 82% angegeben. In nur 23% der Fälle ließ sich die Diagnose anhand des Thoraxröntgens stellen, wobei sich diese wiederum nur in 77% der Fälle als korrekt erwies (Mathieson et al. 1989).

1.2.3.2 Hochauflösende Computertomographie (HRCT)

Die weitere Evaluation und Differenzierung interstitieller Lungenerkrankungen erfolgt für gewöhnlich mittels HRCT. Die Computertomographie (CT) bietet die Möglichkeit der anatomischen Darstellung der Lunge frei von Überlagerungen und bietet somit eine größere visuelle Übersichtlichkeit (Uppaluri et al. 1999). Die HRCT zeigte in mehreren Studien eine deutlich stärkere Sensitivität und Spezifität (95, resp. 100%) im Vergleich zum konventionellen Thoraxröntgen. In nahezu 50% der Fälle ließ sich die Diagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung stellen. Wobei sich diese in 93% als korrekt erwies (Mathieson et al. 1989). Ebenso ließ sich der Nutzen der HRCT im Rahmen der Differenzierung von IPF/UIP zu anderen IIPs nachweisen (Johkoh et al. 1999; MacDonald et al. 2001). Die HRCT zeigt sich dem gewöhnlichen Thoraxröntgen überlegen (Mathieson et al. 1989) und bildet heutzutage die entscheidende Komponente im diagnostischen Algorithmus der IPF. Folgerichtig stärkte die aktuelle Konsensusleitlinie der ATS/ERS die diagnostische Wertigkeit der HRCT und erlaubt bei radiologisch eindeutigen UIP-Mustern die Diagnosestellung auch ohne histologischen Nachweis.

1.2.3.2.1 Auflösung

Die HRCT ermöglicht eine Schichtdicke von 1mm. Die räumliche Auflösung kann bis 0,25mm betragen. Die Abstände der Schichten sollten bei der Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen 10mm nicht übersteigen. Bei posterobasaler Lungenbeteiligung ist die Aufnahme in Bauchlage vorzuziehen, da somit Veränderungen durch die Schwerkraft, insbesondere aber auch Atelektasen, die einen fibrotischen Umbau imitieren können, vermindert werden.

Bei der Grundeinheit der Lunge, die sich in der HRCT darstellen lässt, handelt es sich um den sekundären Lobulus. Anatomisch entspricht dieser Abschnitt den Bronchioli lobularis, den begleitenden Aa. lobularis und die sie umgebenden Azini. Die sekundären Lobuli werden durch die Interlobulärsepten und die in ihnen liegenden Vv. interlobulares begrenzt. Das polygonale Muster der sekundären Lobuli hat eine Größe von 0,5 bis 2,0mm.

1.2.3.2.2 Radiologische Muster

Das in der HRCT dargestellte Grundmuster ist ein Abbild der veränderten Anatomie der sekundären Lobuli. In der HRCT sind insbesondere noduläre und retikuläre Zeichnungen, flächige Verdichtungen und Transparenzminderungen sowie ihr Verteilungsmuster diagnostisch relevant.

Retikuläre Zeichnungsvermehrungen entstehen aufgrund von Veränderungen des Weichteilgewebes der Lunge. Dieses besteht aus axialen (bronchovaskulären) Anteilen sowie aus inter- und intralobulären Anteilen. Retikuläre Muster können bei fibrotischen Veränderungen pleuraparallel auftreten. Bei intralobulären Verdichtungen kommt es zu senkrecht der Pleura stehenden Veränderungen. Bei intralobulären Verdichtungen sieht man typischerweise Y-förmige Strukturen, die sich im Lobulus darstellen. Der Begriff Netzzeichnung oder retikuläres Muster ist eine Bezeichnung, die in Zusammenhang mit den interstitiellen Lungenerkrankungen gebraucht wird. Sie kommt zustande durch eine Überlagerung unzähliger linearer Zeichnungsvermehrungen. Die Netzzeichnung kann fein, mittel oder grob ausfallen. Die grobe Zeichnung (1cm) entspricht dabei interlobulären Veränderungen; mittelgradige Netzzeichnungen werden häufig im Rahmen des Honeycombing beobachtet. Eine feine retikuläre Zeichnung sieht man bei Verdichtungen des Alveolarseptums.

Flächige Verdichtungen in der HRCT werden von infektiösen, inflammatorischen oder diffus fibrosierenden Prozessen ausgelöst. Einer typischen flächigen Verdichtung entspricht die Milchglasverschattung. Diese kann bei der IPF gelegentlich zu Beginn als Ausdruck einer diffusen Fibrosierung ohne Entzündung dargestellt werden. Häufiger findet sie sich auch bei akuten Exazerbationen (Gruden et al. 2013). Der Begriff Milchglasverschattung beschreibt eine diffuse homogene Zunahme der Lungendichte, wobei sich Gefäßstrukturen und die Lungenanatomie noch von der Dichteanhebung abgrenzen lassen. Milchglasverschattungen werden hervorgerufen von Vorgängen, die jenseits der Auflösung der HRCT liegen. Bei der IPF interpretiert man diese radiologische Veränderung im Rahmen einer fibrotischen Verdickung der Alveolarsepten (Nishimura et al. 1992; Müller et al. 1987b). Bei anderen interstitiellen Lungenerkrankungen führt das Vorhandensein inflammatorischer Zellen im Alveolarraum oder im Interstitium, ein erhöhter pulmonalarterieller Blutfluss oder ein Alveolarkollaps bei Aufnahmen in Expiration zur Milchglasverschattung (Remy-Jardin

et al. 1993; Collins und Stern 1997; Miller und Shah 2005; Hansell et al. 2010). Dass es sich, wie früher angenommen, bei der Milchglasstrübung um das Zeichen einer frühen Alveolitis handelt, konnte sich nicht bestätigen. In gut einem Drittel aller Patienten mit fibrosierender Lungenerkrankung korrelieren die Verschattungen mit bestehenden fibrotischen Veränderungen, so dass es sich zumindest in einem Teil der Patienten um einen beginnenden fibrotischen Umbau handelt, der mit der Auflösung der HRCT nicht gänzlich dargestellt werden kann. In solchen Fällen können angrenzende strukturelle Deformitäten wie Traktionsbronchiektasen oder Honeycombing den Verdacht erhärten (Leung et al. 1991).

Eine verstärkte Transparenz in der HRCT entsteht unter anderem durch vermehrte Luftfüllung und durch eine verminderte Perfusion der Lunge. Typischerweise findet sich eine verminderte Parenchymdichte daher bei emphysematösen Veränderungen, bei Zysten oder Bronchiektasen. Hypoxische Vasokonstriktion oder Hypoperfusion im Rahmen einer schweren Pulmonalen Hypertonie führen aufgrund des verminderten Blutflusses zur vermehrten Transparenz. Bei fibrotischen Lungenerkrankungen kann es im Rahmen des Honeycombings auch zu Abschnitten mit erniedrigter Transparenz kommen.

1.2.3.3 Radiologisches UIP-Muster

Typischerweise findet man bei der IPF ein charakteristisches Muster in den basalen und peripheren (subpleuralen) Lungenabschnitten (Hodnett und Naidich 2013). Das radiologische Bild ist charakterisiert durch ein retikuläres Muster, welches häufig mit der Zerstörungen der Lungenarchitektur einhergeht. So findet man häufig begleitende Traktionsbronchiektasen und Honeycombing (Johkoh et al. 1999). Letzteres nimmt, obwohl es initial durchaus fehlen kann, eine entscheidende Rolle bei der Diagnosefindung ein (Hansell et al. 2008). Als Honeycombing bezeichnet man in der HRCT honigwabenartig angeordnete, zystische Lufträume mit verdickten, fibrosierten Wänden. Die Zystengrösse liegt typischerweise in einem Bereich von 3 bis 10mm Durchmesser, kann jedoch stellenweise bis zu 2,5cm betragen (Müller et al. 1987a). Von Emphysemblasen sind sie durch ihr mehrlagiges Auftreten und die bindegewebige Ummantelung zu unterscheiden. Honeycombing zeigt sich überwiegend in den

peripheren, subpleuralen Anteilen der Lunge. Milchglasverschattungen sind ein ebenfalls häufig anzutreffender Befund, diese sind jedoch bei der IPF sehr gering ausgeprägt. Neben den beschriebenen typischen Veränderungen ist die Abwesenheit anderer Veränderungen wichtiger Bestandteil der radiologischen Diagnose einer IPF. Ein gleichzeitiges Auftreten von pleuralen Veränderungen, Zysten, die nicht dem Bild des Honeycombing entsprechen, eine extensive Milchglasverschattung oder ein peribronchovaskulär betontes Auftreten sollten an eine alternative Diagnose denken lassen (Raghu et al. 2011). Typische Krankheiten, die das Bild einer UIP imitieren können, sind terminale Veränderungen im Rahmen einer Hypersensitivitätspneumonie, einer fibrosierenden NSIP, medikamenteninduzierte Veränderungen, Kollagenosen oder seltener die Sarkoidose (Sverzellati et al. 2010b).

1.3 Prognosebestimmende Faktoren

1.3.1 Veränderungen in der HRCT

Neben seinem hohen Stellenwert in der Diagnostik der interstitiellen Lungenerkrankungen nimmt die HRCT eine wichtige Rolle in der Beurteilung der Krankheitsschwere und der Erkrankungsprognose ein. Mehrere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem radiologisch sichtbarem Ausmaß an fibrotischem Umbau inkl. Honeycombing und dem Überleben von IPF-Patienten aufzeigen (Jeong et al.; Sumikawa et al. 2007; Shin et al. 2008; Flaherty et al. 2003a). Entsprechend geht eine Zunahme an Fibrose mit einer Reduktion der FVC und der DL_{CO} einher (Lynch et al. 2005). In der aktuellen Konsensusleitlinie (Raghu et al. 2011) wurde die Zunahme der Fibrose in der HRCT im Verlauf als unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Mortalität aufgenommen. Aktuell gibt es jedoch kein allgemein anerkanntes System zur Quantifizierung des Ausmaßes der fibrotischen Veränderungen bei interstitiellen Lungenerkrankungen (Raghu et al. 2011; Best et al. 2003). In der Literatur sind diverse Ansätze beschrieben. Neben semi-quantitativen Methoden wie der visuellen Beurteilung der radiologischen Befunde durch trainierte Gutachter, gibt es eine Reihe unterschiedlicher Ansätze einer quantitativen, zumeist computerassistierten Bewertung (Uppaluri et al. 1999; Rodriguez et al. 1995; Beinert et al. 1995; Hartley et al. 1994).

Bei den semi-quantitativen Methoden wird die Krankheitsschwere durch einen oder mehrere Beobachter zumeist anhand der radiologisch sichtbaren Veränderungen bewertet. In der Literatur findet sich eine Vielzahl solcher semi-quantitativer Methoden, bei denen die Ergebnisse mit Fibrosescores, klinischen Befunden, den Ergebnissen der Lungenfunktion oder der Mortalität korreliert wurden (Lynch et al. 2005; Sumikawa et al. 2007; MacDonald et al. 2001; Müller et al. 1989; Brauner et al. 1989). Die meisten Studien zeigten, dass insbesondere ein hoher Anteil an Honeycombing (Jeong et al. 2005), Traktionsbronchiektasen oder ein entsprechend hoher Fibrosescore (Lynch et al. 2005; Sumikawa et al. 2007) statistischen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben. Nachteil dieser semi-quantitativen Methoden ist eine zumeist unterschiedlich starke Inter- und Intra-Beobachterkorrelation. Dies und das Fehlen quantitativer Parameter erschwert eine abschließende Auswertung der Ergebnisse (Uppaluri et al. 1999).

Der Vorteil der quantitativen Auswertungen liegt unter anderem darin, dass sie sich einfacher standardisieren und reproduzieren lassen. Zudem beruhen sie im Vergleich zu den meisten semi-quantitativen Ansätzen nicht auf der Subjektivität der begutachtenden Experten. Mehrere quantitative Ansätze sind in der Literatur beschrieben. Uppaluri et al. entwickelten beispielsweise eine komplexe automatisierte Methode, die sowohl texturbasierte, als auch fraktale Eigenschaften eines CT-Schnittes analysierte (*adaptive multiple feature method*, AMFM) und konnten damit signifikante Korrelationen mit Lungenfunktionsparametern und der Diffusionskapazität aufzeigen (Uppaluri et al. 1999). Auch andere fraktalbasierte Methoden zeigten angemessene Ergebnisse (Rodriguez et al. 1995).

Histogrammbasierte Methoden sind in der Literatur jedoch am gängigsten. Messungen der medianen Hounsfield-Einheiten (MLA, *mean lung attenuation*), der Skewness (Neigungsstärke/Asymmetrie der Häufigkeitsverteilung) sowie der Kurtosis (Steilheit der Häufigkeitsverteilung) können zur quantitativen Auswertung aus der HRCT bestimmt werden (Hartley et al. 1994). Die histogrammbasierten Indices beschreiben hierbei die Abweichung von der Normalverteilung. Es konnte eine starke Korrelation dieser HRCT-Indices mit dem Ausmaß der pulmonalen Funktionseinschränkung in Lungenfunktionsuntersuchungen und der Mortalität gezeigt werden (Hartley et al. 1994; Best et al. 2003).

1.3.2 Lungenfunktion

Lungenfunktionsparameter konnten als Mortalitätsprädiktor bei Patienten mit IPF identifiziert werden (Best et al. 2008). Insbesondere der Ausgangswert der FVC in Prozent des Solls und der Abfall der FVC erwiesen sich als unabhängige, prognostisch relevante Faktoren (du Bois et al. 2011c).

Die Reduktion der FVC von 5-10% im Verlauf von 24 Wochen geht mit einer signifikant gesteigerten Sterblichkeit einher (mehr als zweifach erhöht innerhalb eines Jahres). Ein Abfall der FVC von mehr als 10% innert 24 Wochen führt bereits zu einem achtfach erhöhten Mortalitätsrisiko (du Bois et al. 2011c). Es gibt Hinweise, dass bereits ein Abfall der FVC um 2 – 6% eine minimale klinisch relevante Veränderung (*minimal clinically important difference*, MCID) mit potenziell therapeutischer Konsequenz darstellt (du Bois et al. 2011a).

Ein möglicher prognostischer Einfluss wird auch der TLC zugeschrieben (Collard et al. 2003).

1.3.3 Diffusionskapazität

Die Diffusionskapazität korreliert gut mit CT-morphologischen Veränderungen und der Mortalität (Lynch et al. 2005; Mogulkoc et al. 2001). Eine Diffusionskapazität kleiner 40% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung geht mit einer signifikant erhöhten Sterblichkeit einher. Eine Reduktion der Diffusionskapazität im Verlauf gilt ebenfalls als schlechter prognostischer Faktor (du Bois et al. 2011c).

1.3.4 6-Minuten-Gehtest (*six-minute-walk test*, 6MWT)

Mehrere Studien konnten die prognostische Bedeutung des 6MWT bei der IPF dokumentieren (du Bois et al. 2011b, Hallstrand et al. 2005; Lama et al. 2003). Eine pulsoximetrisch gemessene Entsättigung auf 88% unter Belastung ist mit einem medianen Überleben von 3,21 Jahren assoziiert, verglichen mit einem medianen Überleben von 6,63 Jahren bei Patienten deren Sauerstoffsättigung im 6MWT nicht unter 89% fiel (Flaherty et al. 2006). Ein Abfall der erreichten Distanz um 50m innerhalb von 24 Wochen führt zu einem vierfach erhöhten Mortalitätsrisiko innert Jahresfrist. Die MCID liegt bei 24 – 45m (du Bois et al. 2011b).

1.3.5 Kombinierte Bewertungssysteme (*composite scoring systems, CSS*)

Um eine genauere prognostische Aussagekraft und ein detaillierteres Bild der Krankheitsschwere aus den klinisch-radiologischen Befunden zu erreichen, wurden kombinierte Bewertungssysteme entwickelt. Mit dem *clinical-radiographic-physiologic* (CRP) – Score (Watters et al. 1986) und der neuentwickelte CRP-Score (King et al. 2001) werden mehrere Lungenfunktionsparameter sowie klinische und radiologische Merkmale zu einem Bewertungssystem kombiniert. Durch Kombination der Lungenfunktionsparameter FVC und FEV1 sowie der Diffusionskapazität zu einer Formel (*composite physiologic index, CPI*) konnten Wells et al. ein Bewertungssystem entwickeln, welches das Ausmaß der fibrotischen Veränderungen im CT wiedergibt und bezüglich der prognostischen Wertigkeit dem CRP – Score sowie dem neuentwickelten CRP – Score überlegen ist (Wells et al. 2003).

Zu den neueren Bewertungssystemen gehören der GAP-Score, welcher die vier Variablen Geschlecht (*gender, G*), Alter (*age, A*) und die physiologischen Parameter FVC und DL_{CO} (*physiology variables, P*) kombiniert (Ley et al. 2012). Ein weiteres sehr akkurates Bewertungssystem umfasst die Variablen Alter, vorausgegangene Hospitalisationen aufgrund respiratorischer Verschlechterung, die initiale FVC sowie halbjährliche Veränderungen der FVC (du Bois et al. 2011b). Beide Systeme scheinen Hochrisikopatienten gleichwertig gut zu erkennen (Wilkie et al. 2012).

1.3.6 Weitere prognostische Faktoren

Andere prognostisch bedeutsame Faktoren werden in der Literatur beschrieben, so geht die pulmonal arterielle Hypertonie (definiert als pulmonalarterieller Druck > 25mmHg in Ruhe) mit einer erhöhten Mortalität einher (Lettieri et al. 2006).

Ebenso konnte im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse bei IPF-Patienten aufgezeigt werden, dass emphysematöse Lungenveränderungen mit einem kürzeren Überleben einhergehen (Mejía et al. 2009).

1.4 Fragestellung

Die Diagnostik der IPF ist per Definition eine multidisziplinäre Herausforderung, die Pulmonologen, Radiologen sowie Pathologen gleichermaßen betrifft. Eine effektive Zusammenarbeit der einzelnen Disziplinen trägt zu einer höheren Übereinstimmung in der definitiven Diagnose bei. Im adäquaten klinischen Setting können die radiologischen Befunde ausreichend sein die Diagnose einer IPF sicherzustellen.

Aktuell gibt es keine allgemein anerkannte Methode zur radiologischen Quantifizierung des Krankheitsausmaßes interstitieller Lungenerkrankungen. Dies ist jedoch wichtig für die richtige Wahl der geeigneten Therapie, insbesondere auch zur Evaluation neuer investigativer Therapieansätze und für die Diagnostik des Krankheitsprogresses. Des Weiteren zeigte sich, dass das Ausmaß der pulmonalen Beteiligung in der HRCT ein wichtiger prognostischer Faktor bei IPF-Patienten ist. Semiquantitative Auswertungen von HRCTs haben eine starke Korrelation mit physiologischen Tests gezeigt und sich als starker unabhängiger prognostischer Prädiktor erwiesen. Quantitative Parameter sind jedoch einfacher zu standardisieren, lassen sich leichter reproduzieren und sind frei von Subjektivität. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Abweichungen von der statischen Normalverteilung der Hounsfield-Einheiten in der HRCT mit der Lungenfunktion und der Mortalität korrelierten. Verwendete Parameter waren die Skewness, Kurtosis sowie die mittlere Lungendichte.

Ziele der vorliegenden Studie waren:

- Retrospektive Korrelation klinischer Funktionsparameter und quantitativer HRCT Parameter miteinander.
- Auswertung alternativer quantitativer HRCT Parameter, neben den in der Literatur beschriebenen Parametern.
- Untersuchung der prognostischen Wertigkeit der ermittelten quantitativen Parameter auf das Überleben von IPF-Patienten.

2. Patienten und Methoden

2.1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Ambulanz für fibrosierende Lungenerkrankungen (Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Günther) des Zentrums für Innere Medizin an der Medizinischen Klinik II (Direktor: Prof. Dr. Werner Seeger) der Justus-Liebig-Universität Gießen erstellt.

Die Ambulanz für fibrosierende Lungenerkrankung hat eine große internationale Sichtbarkeit erreicht, dies sowohl in der Grundlagenforschung, als auch in der klinischen Forschung und der Therapieoptimierung der Lungenfibrose. Insbesondere bieten die IPF und deren Pathogenese einen schwerpunktgestützten Forschungsansatz.

Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertationsarbeit wurden retrospektiv diagnostische HRCTs von 70 Patienten densitometrisch untersucht. Weiterhin erfolgte die Auswertung der Ergebnisse von ausführlichen Lungenfunktionsuntersuchungen mit Bestimmung statischer und dynamischer Funktionsparameter sowie der Diffusionskapazität der Lunge. Als Parameter für die körperliche Belastbarkeit wurden zudem die Ergebnisse des 6MWT ausgewertet.

2.2 Patientengut

Dieser Arbeit liegen die Daten von 70 Patienten (♀=22, ♂=48) zugrunde. Das mittlere Alter der Patienten betrug bei Studienbeginn $66,4 \pm 9,0$ Jahre. Alle an der Studie teilnehmenden Patienten hatten eine entsprechend den Leitlinien gesicherte Diagnose einer IPF. Die Diagnosesicherung erfolgte hierbei entweder durch den Nachweis eines UIP-Musters im histologischen Schnittbild nach chirurgischer Lungenbiopsie oder gemäß klinischer Kriterien der aktuellen Konsensusleitlinie der ATS/ERS (Raghu et al. 2011). Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Krankengeschichte eine andere bekannte Ursache für die interstitielle Lungenerkrankung wahrscheinlich macht. So konnten beispielsweise Patienten mit einer wesentlichen Asbestexposition in ihrer Anamnese nicht berücksichtigt werden. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen durch direkten Umweltkontakt gegenüber potentiell fibroseauslösenden Stoffen oder der Einnahme solcher Medikamente, ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen Exposition und Entstehung der Lungenfibrose besteht.

Alle Daten wurden anonymisiert untersucht, ein entsprechendes Votum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen liegt vor (Aktenzeichen 143/12).

2.3 Datenerfassung

Die Daten der Lungenfunktion und des 6MWT wurden im Zeitraum von Januar 2000 bis November 2008 in der Ambulanz für fibrosierende Lungenerkrankungen erhoben.

Die Anfertigung der HRCTs wurde in der Abteilung für diagnostische Radiologie, am Zentrum für Radiologie (damaliger Direktor: Prof. Dr. Wigbert S. Rau, heutige Direktorin: Prof. Dr. Gabriele Krombach) der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt.

Die Datenerhebung erfolgte überwiegend anhand der Krankenakten eingeschlossener Patienten. Die Ergebnisse der Lungenfunktion und des 6MWT konnten nur dann berücksichtigt werden, wenn sie innerhalb von 3 Monaten vor oder nach Aufnahme der HRCT bestimmt wurden. Sämtliche erhobenen Parameter der 70 eingeschlossenen Patienten wurden in anonymisierter Form in eine eigens für diesen Zweck erstellte, passwortgeschützte Datenbank (Microsoft Access 2003) übertragen, mit der im Folgenden auch alle weiteren Datenabfragen durchgeführt wurden.

2.4 Methoden

Mit den folgenden Unterpunkten sollen die wichtigsten Untersuchungsmethoden, aus denen die Daten für die vorliegende Studie resultierten, erläutert werden.

2.4.1 Lungenfunktion

Für die Untersuchung der Lungenfunktion wurden folgende Verfahren angewendet: Bodyplethysmographie, Spirometrie und Bestimmung der Diffusionsparameter für Kohlenstoffmonoxid (DL_{CO}).

Mit dem verwendeten Lungenfunktionsmessgerät (MasterLab, Jäger, Würzburg, Deutschland) ließen sich alle gängigen und in der vorliegenden Dissertation berücksichtigten Lungenfunktionsparameter (Tabelle 1) messen. Die Spirometrie und die Bodyplethysmographie wurden am Spirometer und am geschlossenen System des

volumenkonstanten Bodyplethysmographen durchgeführt. Die Messungen erfolgten nach den Vorgaben der ATS/ERS (Miller et al. 2005).

Für die exakte Bestimmung der Lungenfunktionsparameter wurde das verwendete Gerät täglich vor Inbetriebnahme geeicht. Die Eichung erfolgte entsprechend der Betriebsanleitung und unter Einhaltung der ATPS-Bedingungen (*ambient temperature, pressure, saturated*; Umgebungsbedingungen) mit Berücksichtigung der aktuellen Temperatur, der relativen Luftfeuchtigkeit, des Luftdrucks und der Höhe über Normalnull.

Änderungen dieser Bedingungen während der Anwendung am Patienten wie Volumenänderungen durch Veränderung der relativen Luftfeuchtigkeit und der Temperatur der ausgeatmeten Luft werden berücksichtigt und unter BTPS-Bedingungen (*body temperature, pressure, saturated*; Bedingungen bei Körpertemperatur) automatisch von ATPS in BTPS korrigiert. Die BTPS-Bedingungen berücksichtigen eine Lufttemperatur von 37 °C und den aktuellen wasserdampfgesättigten Luftdruck.

Um die Einflüsse sehr großer oder sehr kleiner Patientenvolumina oder Volumenänderungen durch einen schwankenden Luftdruck während der Untersuchung auszugleichen, werden Größe und Gewicht der Patienten sowie der Ausgangsdruck in der Kabine (entspricht dem atmosphärischen Luftdruck) berücksichtigt.

Generell erfolgt die Durchführung der Lungenfunktion am ausgeruhten und entspannten Patienten bei abgeklemmter Nase. Der Patient wird vorher über die Untersuchung aufgeklärt und im Verlauf der Messungen ständig motiviert.

2.4.1.1 Bodyplethysmographie und Spirometrie

Die Messungen in der geschlossenen, volumenkonstanten Kabine des Bodyplethysmographen dienen der Analyse der Atemmechanik. Durch die Messung des spezifischen Atemwegswiderstandes (sR_{tot}) und des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) lässt sich der Atemwegswiderstand (R_{tot}) berechnen.

Mit der Spirometrie werden mobilisierbare Lungenvolumina am Mund erfasst. Der Patient atmet hierzu über ein Mundstück in einen Pneumotachographen. Die atemabhängigen Volumenschwankungen und Atemstromstärken werden elektronisch erfasst und die Atemvolumina aus beiden abgeleitet. Bei den abgeleiteten Atemvolumina handelt es sich sowohl um zeitlich abhängige Volumina (dynamisches Lungenvolumen), als auch um zeitlich unabhängige (statische) Lungenvolumina.

Zur Adaption atmet der Patient zunächst in Atemruhelage. Nach einigen Atemzügen erfolgt eine langsame, tiefe Expiration auf das maximale expiratorische Niveau. Anschließend wird der Patient aufgefordert forciert einzuatmen bis auf das maximale inspiratorische Niveau. Der Bereich zwischen dem maximalen expiratorischen und dem maximalen inspiratorischen Niveau entspricht der VC. Sofort nach Erreichen des Inspirationsmaximums atmet der Patient so schnell wie möglich aus. Aus dieser Phase lassen sich die FEV1 sowie die FVC ableiten. Im Anschluss an die forcierte Expiration wird der Patient gebeten wieder spontan zu atmen und die Messung wird damit abgeschlossen (Abbildung 1). Aufgrund der starken Mitarbeitabhängigkeit der Messungen, wird der beschriebene Ablauf mindestens dreimal wiederholt.

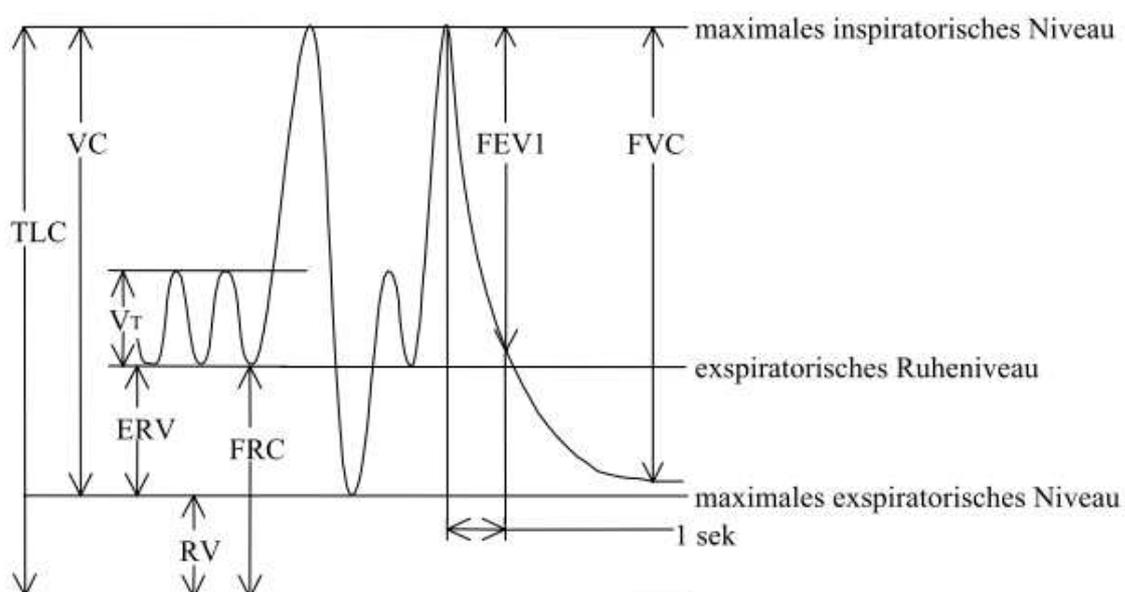


Abbildung 1: graphische Darstellung der messbaren Lungenvolumina

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Lungenfunktionsparameter wurden für die Auswertung in der vorliegenden Dissertation verwendet. Die Werte wurden mit alters- und geschlechtsspezifischen europäischen Referenzwerten (Quanjer et al. 1993) verglichen und in Prozent des Erwartungswertes angegeben.

Tabelle 1: Verwendete Lungenfunktionsparameter

Parameter	Einheit	Definition
FEV1	l	Forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde
FVC	l	Forcierte Vitalkapazität
TLC	l	Totale Lungenkapazität
DLCOc SB	mmol/min/kPa	Diffusionskapazität nach Single-Breath-Methode

2.4.1.2 Bestimmung der Diffusionskapazität (DL_{CO})

Die DL_{CO} ist per Definition die Kohlenstoffmonoxid (CO) - Menge, welche pro Zeiteinheit und Partialdruckdifferenz zwischen Alveolarluft und pulmonalem Kapillarblut durch die alveolokapilläre Membran übertritt.

Die Bestimmung der Diffusionskapazität für CO erfolgte hierbei mittels Einatemzug- (*single breath*) Methode. Bei dieser Methode wird dem Patienten ein Gasgemisch mit definierten Mengen an einem Inertgas (Helium) und CO zugeführt. Der Patient atmet dieses Gasgemisch nach tiefer Expiration ein. Die Einatmung sollte bis zum maximalen inspiratorischen Niveau erfolgen. Im Anschluss wird der Patient gebeten für 10 Sekunden die Luft anzuhalten. Während dieser Phase verteilt sich das Gasgemisch im Alveolarraum und CO diffundiert über die alveolokapilläre Membran. Während der anschließenden Expirationsphase wird der mittlere Teil des Expirationsgases, welcher den alveolären Wert repräsentieren soll, fortlaufend analysiert. Da das Inertgas nicht am Gasaustausch teilnimmt, dient es als Charakterisierung der Dilution des Gases in der Lunge.

Die Messung der Diffusionskapazität der Lunge wird am entspannten, aufrecht sitzenden Patienten bei abgeklemmter Nase durchgeführt. Der Patient wird vor Beginn über den Ablauf der Untersuchung informiert.

2.4.2 Sechs-Minuten-Gehtest (*six-minute-walktest*, 6MWT)

Der 6MWT eignet sich zur Quantifizierung der körperlichen Leistungsfähigkeit des Patienten. Als einfach durchzuführender, submaximaler Belastungstest spiegelt er eine alltägliche Belastung gesundheitlich beeinträchtigter Patienten unter Umständen besser wieder als die fahrradergometrischen Belastungstests. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit ist der Test auch für schwer beeinträchtigte Patienten geeignet. Der Ablauf des Tests erfolgt nach Richtlinien der ATS (ATS statement: guidelines for the six-minute walk test 2002), wodurch sich theoretisch valide und reproduzierbare Ergebnisse erzielen lassen.

Idealerweise wird der 6MWT in einem ruhigen geschlossenen Korridor durchgeführt. Der Patient sollte bei diesem Test innerhalb von sechs Minuten auf ebener Erde so weit wie möglich gehen, wobei er die Gehgeschwindigkeit selbst bestimmen kann. Bei Atemnot sind kurze Pausen erlaubt, der Test sollte jedoch weitergeführt werden sobald es dem Patienten möglich ist. Nach Beendigung der sechs Minuten erfolgt die Messung der zurückgelegten Gehstrecke. Während der Untersuchung werden Sauerstoffsättigung und Puls mittels Pulsoxymetrie aufgezeichnet und nach jeder Minute notiert. Zur Einschätzung des subjektiv empfundenen Erschöpfungsgrades, wird der Patient zu jeder vollen Minute gebeten seine eventuell vorhandene Atemnot anhand der modifizierten Borg-Skala (0 = keine Atemnot bis 10 = maximale Atemnot) selbst einzuschätzen. In der Ruhephase vor und nach dem Gehtest werden zudem der systolische und der diastolische Blutdruck erfasst und notiert.

2.5 Hochauflösende Computertomographie (HRCT)

Die Untersuchung der Lungenstruktur fand mithilfe der HRCT statt. Alle Aufnahmen wurden an einem Computertomographen der Firma SIEMENS (Modell: SOMATOM Volume Zoom, 4-Zeiler) durchgeführt.

Die Lungenexpansion ist von der Position des Patienten bei Durchführung der HRCT und dessen Atemlage abhängig. Um eine gute Vergleichbarkeit der einzelnen Bilder zu erreichen, erfolgten die Aufnahmen in Rückenlage und bei tiefer Inspiration. Die mehrzeiligen Einzelschichtakquisitionen wurden in 1mm Schichtdicke bei 10mm Tischvorschub von der Thoraxspitze bis zu den costophrenischen Winkeln aufgenommen. Für die Bildrekonstruktion wurde ein hochaufgelöstes,

kantenangehobener Algorithmus verwendet. Das Zentrum der Fenstereinstellung lag bei -500 HU, die Fensterbreite bei 1500 HU. Weitere technische Details sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Befundung der computertomographischen Aufnahmen erfolgte durch zwei Oberärzte mit langjähriger Berufserfahrung (A.B. und D.L.) des Zentrums für Radiologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Tabelle 2: technische Details der HRCT

Spannung	300 mA
Stromstärke	120 kV
Belichtungsdauer	0,75 s
Schichtdicke	1 mm
Tischvorschub	10 mm
Fenstermittelwert	- 500 HU
Fensterbreite	1500 HU

2.5.1 Auswertung der HRCT-Untersuchungen

Für die Auswertung wurden die HRCTs als anonymisierte, digitale Bilder auf eine mobile Festplatte übertragen. Als Dateiformat wurde das gängige DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*)-Format benutzt. DICOM gilt im medizinischen Bilddatenmanagement als offener Standard. Eine Interoperabilität zwischen Systemen verschiedener Hersteller wird so ermöglicht.

Die weitere Bearbeitung der HRCT-Schnitte und die Generierung der Histogramme erfolgte mit dem DICOM-Bearbeitungsprogramm DicomWorks (Version 1.3.5, ©2000 Philippe Puech, Loïc Bousset). Die Bestimmung der densitometrischen Parameter (Tabelle 3, S.29) erfolgte mit Microsoft Excel 2003.

2.5.1.1 Auswahl und Bearbeitung der HRCT-Schnitte

Für die Auswertung der HRCTs wurden fünf repräsentative Schnitte der ganzen Serie herangezogen, von denen dann die histogrammbasierten Parameter bestimmt wurden. Dabei handelt es sich um zwei Schnitte aus dem Bereich des oberen Lungenfeldes (OF), einen Schnitt auf Höhe der Carina (mittleres Lungenfeld, MF) und zweier weiterer Schnitte aus dem unteren Lungenfeld (UF). Siehe hierzu auch Abbildung 2.

Schnitt 1 (1) wurde hierbei definiert als erster basaler Schnitt ohne Beteiligung des

Diaphragmas. Schnitt 3 (3) ist die zentrale Ebene und liegt per Definition auf Höhe der Carina. Genau in der Mitte zwischen diesen beiden definierten Ebenen liegt der zweite Schnitt (2). Im Bereich der oberen Lungenfelder wurden die Schnitte in Relation zum kranialen Ende der Lunge definiert. Schnitt 4 (4) liegt im ersten Drittel zwischen der Carina (3) und dem ersten apikalen Schnitt, der beide Lungenflügel anschneidet (gestrichelte Linie). Schnitt 5 (5) ist die am weitesten apikal liegende Ebene und ist definiert als der Schnitt im zweiten Drittel zwischen der Carina (3) und dem kranialen Ende der Lunge.

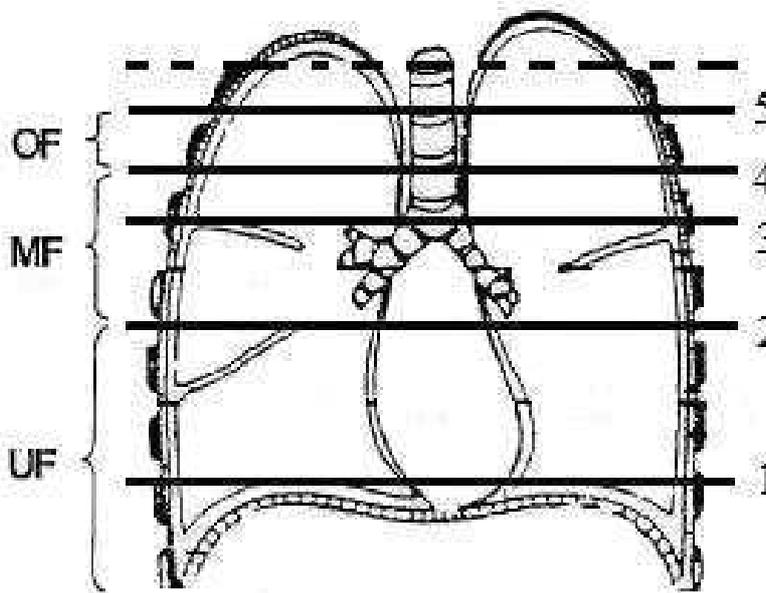


Abbildung 2: schematische Darstellung der fünf repräsentativen Schnitte der Lunge

Die Pixel (Counts) pro Hounsfield-Einheit der fünf oben genannten Schnitte (1 bis 5) wurden abschließend summiert (Total) und hieraus ebenfalls die HRCT-Parameter bestimmt.

Das zu untersuchende Lungenparenchym der ausgewählten Schnitte wurde manuell mit Hilfe des DICOM-Bearbeitungsprogramms DicomWorks von anderen Geweben segmentiert. Hierzu wurden hilumnahe Blutgefäße und größere Anteile des Bronchialsystems manuell ausgeschlossen (Abbildung 3).

Um sicherzustellen, dass in den eingeschlossenen Anteilen nur Lungengewebe

untersucht wird, wurden für die weitere Analyse der HRCT-Daten nur Pixel in einem Fenster von -200 bis -1000 HU herangezogen. Diese Fenstergrenzen für die densitometrische Untersuchung von HRCT-Aufnahmen der Lunge sind bereits in vorangegangenen Arbeiten angewendet worden (Best et al. 2003).

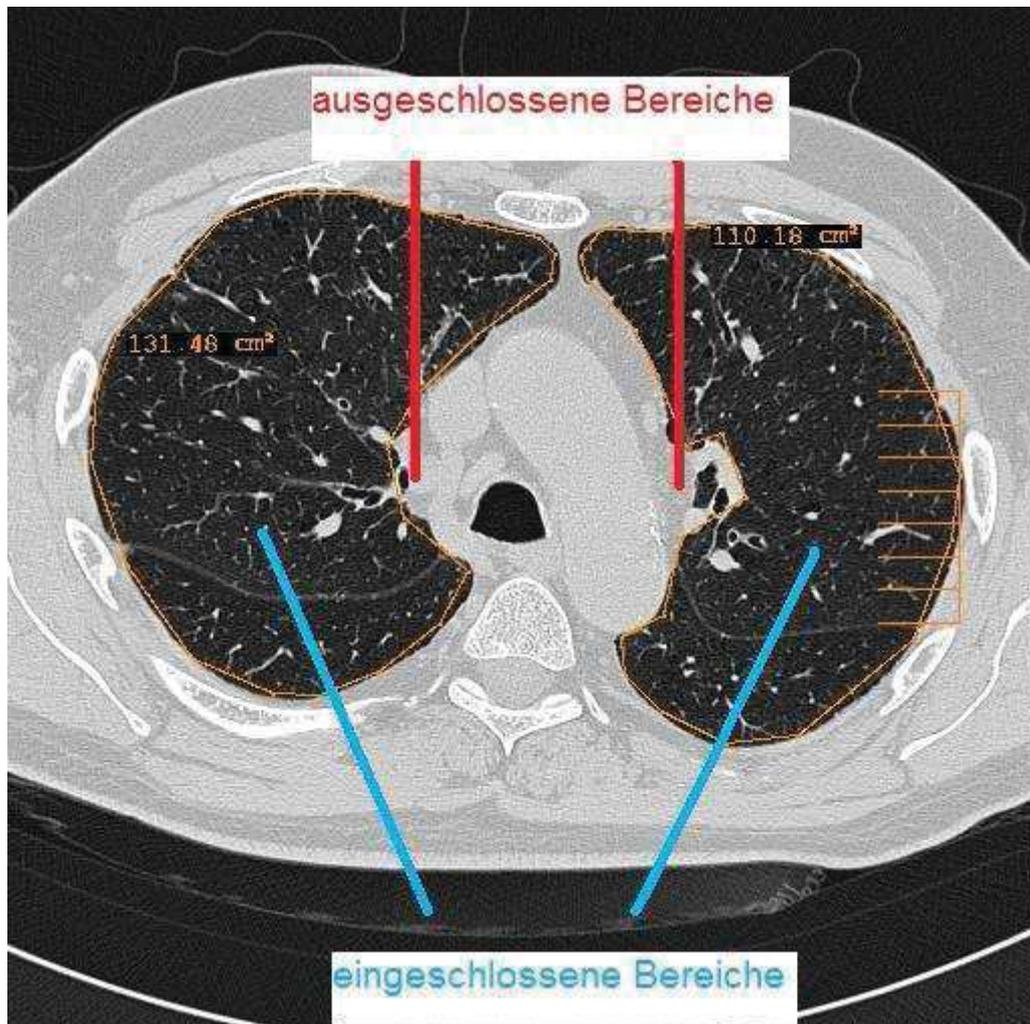


Abbildung 3: manuelle Segmentation des Lungengewebes mit Hilfe des DICOM-Bearbeitungsprogramms DicomWorks

2.5.1.2 Berechnung der histogrammbasierten Parameter

Die Berechnung der zu untersuchenden Parameter erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2003 von Microsoft. Bestimmt wurden die histogrammbasierten Merkmale für die fünf definierten, repräsentativen Schnitte der Lunge sowie für die Summe der fünf Einzelschnitte (Total). Neben der mittleren Hounsfield-Einheit (Median), der Steilheit (Kurtosis) und der Schiefe (Skewness) des

Histogramms wurden noch weitere, alternative Werte für die hier vorliegende Dissertation bestimmt.

Die mittlere Hounsfield-Einheit repräsentiert hierbei den Wert für die mittlere Lungendichte (*mean lung attenuation*, MLA). Die dimensionslosen Parameter Kurtosis und Skewness beschreiben die Abweichung der Histogrammkurve von der Normalverteilung.

Kurtosis ist hierbei die Maßzahl für die Steilheit der Histogrammkurve. Die Berechnung der Kurtosis erfolgt nach der folgenden Formel:

$$Kurtosis = \sum n_i(x_i - x)^4 / Ns^4$$

n_i beschreibt die Anzahl der Pixel der Lungendichte x_i , x ist die mittlere Lungendichte, s die Standardabweichung und N die Gesamtzahl der Pixel des Histogramms.

Die Skewness beschreibt die Neigungsschiefe, respektive die Asymmetrie der Pixelverteilung des Histogramms. Ein positiver Wert gibt eine Neigung des Histogramms nach rechts an; eine negative Skewness charakterisiert folglich eine linksschiefe Histogrammkurve. Die Berechnung der Skewness erfolgt analog der Kurtosis nach folgender Formel:

$$Skewness = \sum n_i(x_i - x)^3 / Ns^3$$

Diesen Grundgleichungen folgend ist eine normalverteilte Funktion durch eine Kurtosis von Drei und eine Skewness von Null definiert.

Das Histogramm eines an IPF erkrankten Patienten hat typischerweise eine höhere mittlere Lungendichte, ist flacher und hat eine stärkere Linksschiefe als das eines gesunden Patienten.

Das Histogrammmaximum (Maximum) wurde definiert als die Hounsfield-Einheit mit dem am häufigsten vorkommenden Lungendichtewert. Zur Ermittlung der weiteren, alternativen HRCT-Merkmale berechneten wir zunächst den zentrierten, gleitenden

Mittelwert der Ordnung 60 der gesamten Datenreihe des Histogramms. In einem zweiten Schritt bestimmten wir daraus die erste Ableitung. Der Minimalwert der ersten Ableitung des geglätteten Histogramms ($\min. \Delta\text{Count}/\Delta\text{HU}$) wurde als Wendepunkt (Wendepunkt) des Histogramms definiert (Abbildungen 5 und 6). Gleichzeitig wurde die Steigung im Wendepunkt bestimmt.

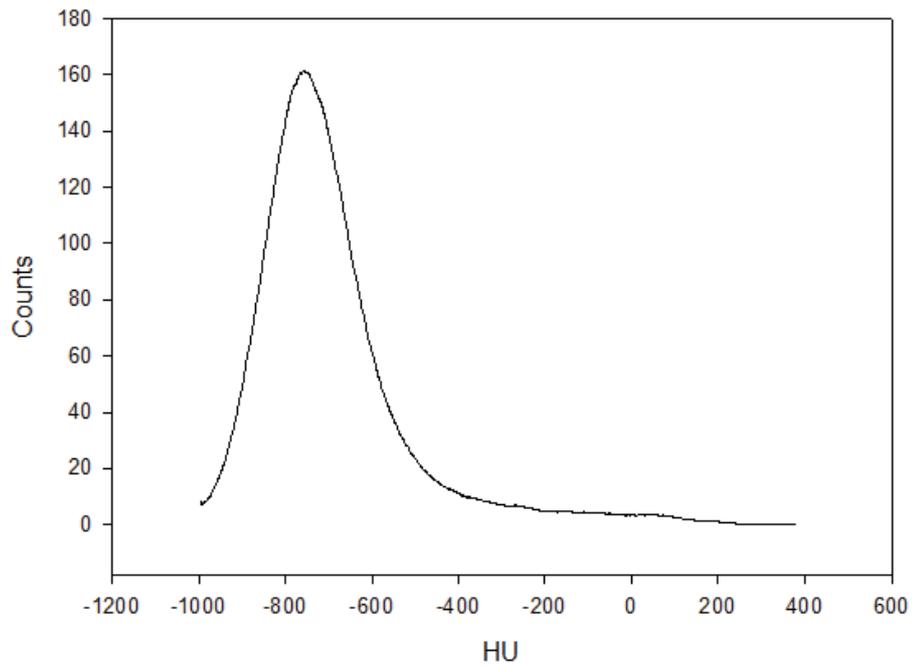


Abbildung 4: Darstellung der geglätteten Histogrammkurve

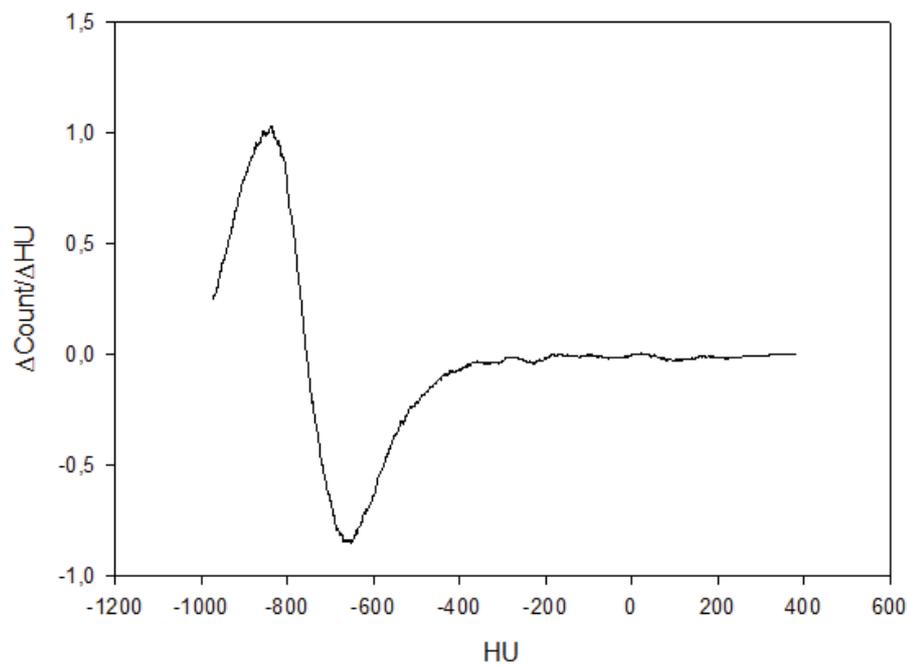


Abbildung 5: Darstellung der ersten Ableitung des geglätteten Histogramms

Ausgehend vom Wendepunkt, erfolgte die Berechnung der Fläche unterhalb der Histogrammkurve rechts der ermittelten Hounsfield-Einheit. Die Bestimmung der Fläche rechts vom Wendepunkt (*area right of inflexion point, AROIP*) erfolgte in Relation zur Gesamtfläche unterhalb der Histogrammkurve (Abbildung 6).

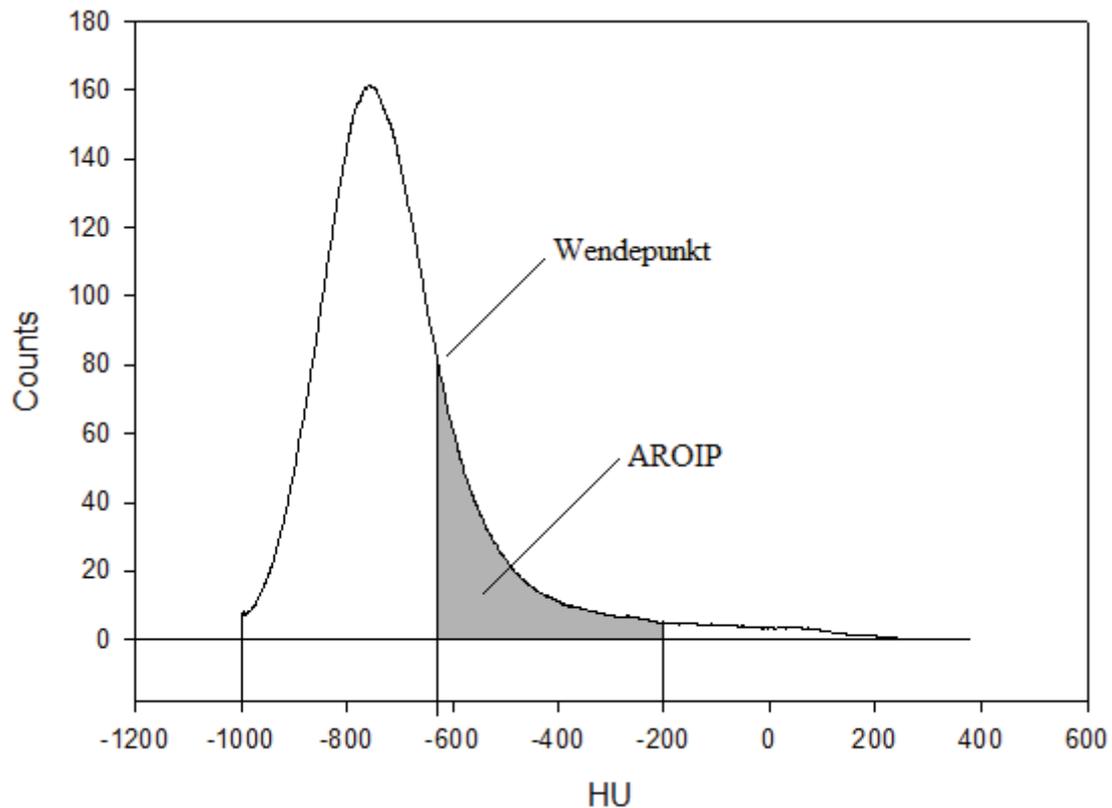


Abbildung 6: grafische Darstellung von AROIP

Die Summe aller Pixel, respektive die Gesamtfläche unterhalb der Histogrammkurve zwischen den Fenstergrenzen -1000 HU und -200 HU, stellt die totale Lungenkapazität des jeweiligen Schnittes dar.

Tabelle 3: Verwendete densitometrische Parameter

Median	mittlere Lungendichte
Kurtosis	Wölbung der Histogrammkurve
Skewness	Schiefe der Histogrammkurve
Maximum	häufigster Lungendichtewert
Wendepunkt	Minimalwert der 1. Ableitung des Histogramms
Steigung Wendepunkt	Steigung der Histogrammkurve im Wendepunkt
AROIP	Fläche unterhalb der Kurve rechts vom Wendepunkt
Totale Lungenfläche	Gesamtfläche unterhalb der Histogrammkurve

2.6 Statistik

Für die statistische Auswertung der Daten benutzten wir die Analysesoftware SAS 9.2 (SAS-Institut, Cary, North Carolina, USA).

Daten von quantitativen Variablen wurden als Mittelwert mit Standardfehler (SD) oder im 95%-Konfidenzintervall angegeben. Für gepaarte und ungepaarte Stichproben wurde der zweizeitige Student t-Test verwendet. P-Werte $<0,05$ wurden dabei als statistisch signifikant gewertet. Kategoriale Datensätze wurden verglichen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests.

Zusammenhänge zwischen den sieben histogrammbasierten Merkmalen (Median, Skewness, Kurtosis, Maximum, Wendepunkt, Steigung am Wendepunkt und AROIP) und den vier Lungenfunktionsparametern (FVC, FEV1, TLC und DL_{CO}) sowie dem 6MWT wurden durch die Berechnung von Korrelationen dargestellt. Zur Quantifizierung der statistischen Korrelation verwendeten wir den Pearsonschen Maßkorrelationskoeffizienten (r-Wert). Bezüglich der Korrelationsstärke gibt es bisher keine klar definierten Grenzwerte. Wir nehmen jedoch an, dass ein hoher Grad an Korrelation zwischen den beiden Merkmalen hinweisend dafür ist, dass die histogrammbasierten Merkmale einen nützlichen Beitrag zu Beurteilung der Krankheitsschwere leisten können.

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit unserer Ergebnisse berechneten wir die Urteilerübereinstimmung. Hierzu wiederholten wir die Messungen mit einem zeitlichen Abstand durch denselben (Intrabeobachter-Reliabilität) und einen zweiten unabhängigen Auswerter (Interbeobachter-Reliabilität). Aufgrund des höheren Skalenniveaus verwendeten wir zur Quantifizierung der Übereinstimmung anstelle der Kappa-Statistik, ebenfalls den Pearsonschen Maßkorrelationskoeffizienten (r-Wert).

Univariate und multivariate Regressionsanalysen wendeten wir an, um den prognostischen Wert jedes einzelnen HRCT-Parameters und deren Kombination auf die Ergebnisse der Lungenfunktion und des 6MWT zu bestimmen. Hierzu wurden für jeden der fünf Funktionsparameter fünf Regressionsmodelle berechnet. Mit jeweils vier univariaten Modellen berechneten wir den prognostischen Wert der einzelnen HRCT-Parameter. Mit einem multivariaten Regressionsmodell testeten wir zudem den gemeinsamen prognostischen Wert der vier Einzelparameter. Wir nahmen an, dass eine hohe Prädiktionskraft hierbei gekennzeichnet ist durch ein hohes Bestimmtheitsmaß (r^2 -Wert) und eine niedrige Reststandardabweichung (Σ).

Zur Ermittlung der Relevanz einzelner Parameter auf die Mortalität verwendeten wir univariate und multivariate Cox-Regressionanalysen. Berechnet wurden die Hazard Ratio, das 95%-Konfidenzintervall sowie die Signifikanz der jeweiligen Variablen. Die Zensur erfolgte bei Eintritt des Todes, respektive nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes. Für die multivariate Überlebenszeitanalyse verwendeten wir die schrittweise Selektion der Einzelvariablen.

Die Proportionalitätsannahme für alle abhängigen Variablen prüften wir mithilfe der Schoenfeld-Residuen.

3. Ergebnisse

3.1 Basisdaten des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden die Daten von 70 Patienten für die vorliegende Dissertation analysiert. Es handelt sich hierbei um 48 männliche und 22 weibliche an IPF erkrankte Personen kaukasischen Ursprungs mit einem mittleren Alter von $66,4 \pm 9$ Jahren.

Von den untersuchten Patienten hatten 39 (55,8%) eine positive Raucheranamnese mit einer durchschnittlichen Rauch-Dosis von $28,7 \pm 20,4$ Packungsjahren (PY, *pack years*).

Die Diagnosesicherung erfolgte bei 70% ($n = 49$) der Patienten nach klinischen Kriterien der aktuellen Konsensuskriterien der ATS/ERS (Raghu et al. 2011). Bei 30% ($n = 21$) wurde zur Diagnosesicherung eine offene Lungenbiopsie durchgeführt. Der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und dem Studienbeginn lag bei $24,7 \pm 24,4$ Monaten.

Die zurückgelegte Distanz im 6MWT, als Wert für die körperliche Belastbarkeit der Patienten, lag bei $338,6 \pm 123,4$ Metern.

Die Diffusionskapazität der Lunge betrug im Mittel $40,2 \pm 14,7\%$ vom Soll. Die FVC der untersuchten Patienten lag im Mittel bei $56,1 \pm 19,0\%$ vom Soll verglichen mit den Referenzwerten. Weitere Ergebnisse der Lungenfunktionstests sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes wurden 16 Patienten (22,9%) therapeutisch mit Prednison behandelt. Fünf Patienten (7,1%) erhielten ein anderes Immunsuppressivum (Azathioprin, Imatinib oder Cyclophosphamid). 18 Patienten (25,7%) wurden mit einer Kombinationstherapie aus Prednison und einem anderen Immunsuppressivum behandelt. 31 Patienten (44,3%) haben zum Zeitpunkt der HRCT keine spezifische Therapie erhalten. Eine therapiebegleitende Hochdosistherapie (3 x 600mg / d) mit N-Acetylcystein (NAC) erhielten 52 Patienten (74,3%). 21 der 70 untersuchten Personen (30%) bedurften einer Sauerstofflangzeittherapie.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten demografischen und klinischen Merkmale gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: demografische und klinische Merkmale der Patienten

Patientendaten	
Anzahl der IPF-Patienten (n)	70 (♀=22, ♂=48)
Alter(in Jahren) bei Studienbeginn	66,4 (± 9,0)
Raucherstatus	
Nicht-Raucher (n)	26 (37,1 %)
Ehemals Raucher (n)	37 (52,9 %)
Aktuell Raucher (n)	2 (2,9 %)
Pack Years der Raucher	28,7 (± 20,4)
Medizinischer Status	
Zeitlicher Abstand zwischen Erstdiagnose und Studienbeginn (in Monaten)	24,7 (± 24,4)
Diagnosesicherung	
chirurgische Lungenbiopsie (UIP-Muster) (n)	21 (30 %)
nach klinischen Kriterien (n)	49 (70 %)
Körperliche Belastbarkeit	
6-Minuten-Gehtest(in Meter)	338,6 (± 123,4)
Lungenfunktionstest und kapilläre Blutgasanalyse	
R_{tot}(in % predicted)	111,0 (± 47,5)
FEV₁(in % predicted)	62,3 (± 17,3)
TLC(in % predicted)	62,2 (± 16,4)
VC(in % predicted)	56,0 (± 18,0)
FVC(in % predicted)	56,1 (± 19,0)
DL_{CO}(in % predicted)	40,2 (± 14,7)
Kapillärer pO₂(in mmHg)	67,7 (± 12,0)
Kapillärer pCO₂(in mmHg)	39,8 (± 6,1)
Medikamenteneinnahme bei Studienbeginn	
Prednison (Monotherapie)(n)	16 (22,9 %)
Andere Immunsuppression (Monotherapie)(n)	5 (7,1 %)
Kombinationstherapie aus Prednison und anderen Immunsuppressiva(n)	18 (25,7 %)
Acetylcystein (NAC) Hochdosistherapie(n)	52 (74,3 %)
Sauerstofflangzeittherapie(n)	21 (30,0 %)
Keine spezifische Therapie bei Studienbeginn(n)	31 (44,3 %)

3.2 Histogrammparameter, einfache Statistik

Tabelle 5 gibt eine Zusammenstellung der berechneten quantitativen HRCT-Merkmale. Berücksichtigt wurden die Werte des jeweiligen Merkmales in den fünf untersuchten Ebenen von basal (1. Ebene) nach apikal (5. Ebene) sowie die Summe der Histogrammdata der Ebenen 1 bis 5 (Total). Angegeben sind jeweils der Mittelwert sowie die Standardabweichungen.

Tabelle 5: Quantitative HRCT-Merkmale der fünf Ebenen plus deren Summe (Total)

	1.Ebene	2.Ebene	3.Ebene	4.Ebene	5.Ebene	Total
Median	-765,97 (± 79,35)	-784,04 (± 76,11)	-802,16 (± 67,23)	-810,17 (± 69,92)	-819,37 (± 61,46)	-799,27 (± 64,76)
Kurtosis	-0,53 (± 0,57)	-0,42 (± 0,64)	-0,28 (± 0,73)	-0,22 (± 0,81)	-0,20 (± 0,86)	-0,50 (± 0,67)
Skewness	0,70 (± 0,45)	0,83 (± 0,43)	0,95 (± 0,40)	1,00 (± 0,38)	1,02 (± 0,35)	0,88 (± 0,36)
Maximum	-835,19 (± 65,61)	-840,47 (± 65,50)	-849,79 (± 56,67)	-854,86 (± 57,36)	-855,20 (± 55,51)	-852,70 (± 52,30)
Steigung Wendepunkt	-0,77 (± 0,72)	-1,02 (± 0,84)	-1,29 (± 0,97)	-1,29 (± 0,96)	-1,07 (± 0,84)	-5,04 (± 3,97)
Wendepunkt	-722,23 (± 165,25)	-741,64 (± 132,42)	-765,47 (± 77,31)	-776,33 (± 72,41)	-761,11 (± 128,09)	-766,94 (± 71,00)
Totale Lungenfläche	49115 (± 10726)	52670 (± 11298)	56694 (± 12775)	52416 (± 12291)	41602 (± 11770)	252496 (± 50609)
AROIP	0,52 (± 0,18)	0,49 (± 0,12)	0,48 (± 0,12)	0,47 (± 0,12)	0,40 (± 0,10)	0,49 (± 0,10)

basal
apikal

3.3 Korrelationen zwischen Histogramm- und Lungenfunktionsparametern

Zwischen den Merkmalen der Histogramme und den Ergebnissen der Lungenfunktionsmessung zeigten sich deutliche Korrelationen. Die Messdaten der Lungenfunktion (FVC, FEV1, TLC, DL_{CO}) und des 6MWT wurden hierzu jeweils mit der Summe der Histogramme der fünf Einzelschnitte der HRCT (Total) korreliert. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r-Wert) wurde berechnet.

Die stärkste Korrelation wurde hierbei zwischen dem Median und FEV1 festgestellt (r = 0,63). Die schwächste Korrelation zwischen einem Histogrammmerkmal und einem Lungenfunktionsparameter zeigte sich zwischen dem Maximum und der DL_{CO} (r = 0,27). Bei den Histogrammdata zeigte der Median die insgesamt beste Korrelation mit den Lungenfunktionsparametern, die totale Lungenfläche die schwächsten Werte. FVC

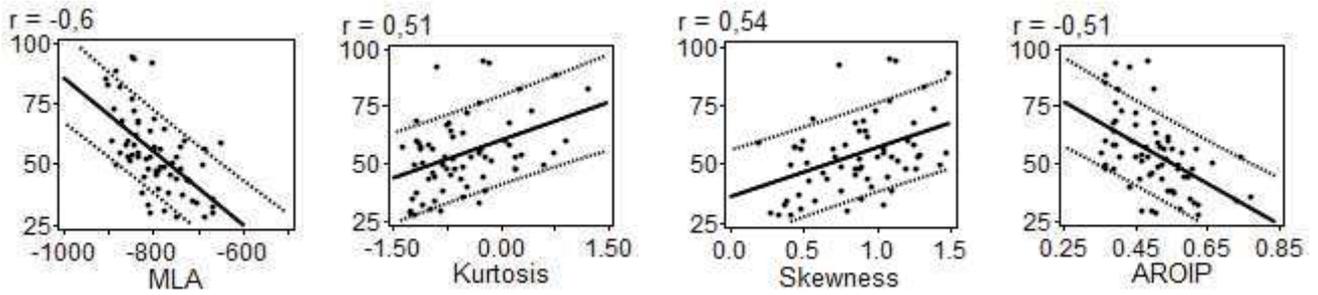
erreichte die stärksten Korrelationen unter den Funktionsparametern. Die DL_{CO} zeigte insgesamt die schwächsten Korrelationen mit den Histogrammmerkmalen. Eine Ausnahme hiervon stellt die Beziehung zwischen der DL_{CO} und AROIP dar ($r = 0,54$). Interessanterweise erreichte auch der 6MWT nennenswerte Korrelationen mit den Histogrammmerkmalen, hier insbesondere mit dem Median ($r = -0,56$). Der Median, das Maximum, die Steigung im Wendepunkt, der Wendepunkt und AROIP korrelierten alle negativ mit den Ergebnissen der Lungenfunktionsmessung. Alle berechneten Korrelationen waren mindestens signifikant, die meisten zeigten sich hoch signifikant.

Tabelle 6 gibt eine Zusammenfassung der Korrelationen nach Pearson. Abbildung 7 stellt die Korrelationsgraphen zwischen FVC, FEV1, TLC, DL_{CO}, 6MWT und Median, Kurtosis, Skewness, AROIP dar.

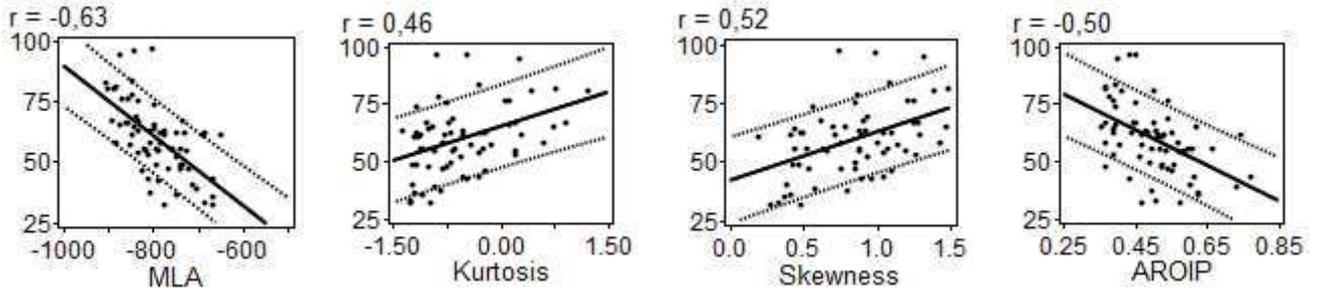
Tabelle 6: Korrelationen zwischen densitometrischen Parametern und der Lungenfunktion

	Korrelationskoeffizient nach Pearson				
	FVC	FEV1	TLC	DLCO	6MWT
Median	-0,6	-0,63	-0,47	-0,43	-0,56
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0007	< 0.0001
Kurtosis	0,51	0,46	0,49	0,39	0,34
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0023	0.0074
Skewness	0,54	0,52	0,48	0,45	0,41
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0004	0.0010
Maximum HU	-0,53	-0,56	-0,37	-0,27	-0,53
p	< 0.0001	< 0.0001	0.0018	0.0360	< 0.0001
Steigung Wendepunkt	-0,58	-0,54	-0,56	-0,52	-0,41
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0012
Wendepunkt HU	-0,53	-0,56	-0,39	-0,34	-0,55
p	< 0.0001	< 0.0001	0.0010	0.0075	< 0.0001
Totale Lungenfläche	0,47	0,44	0,49	0,38	0,37
p	< 0.0001	0.0001	< 0.0001	0.0034	0.0038
AROIP	-0,51	-0,5	-0,5	-0,54	-0,4
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0016

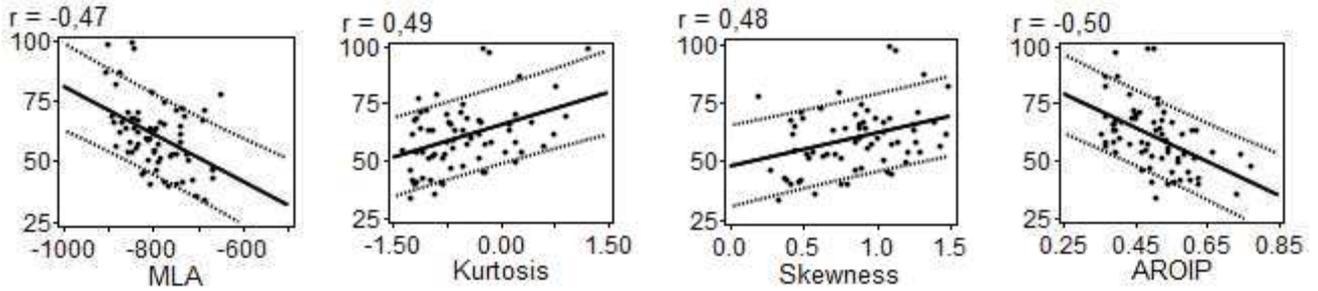
FVC [%]



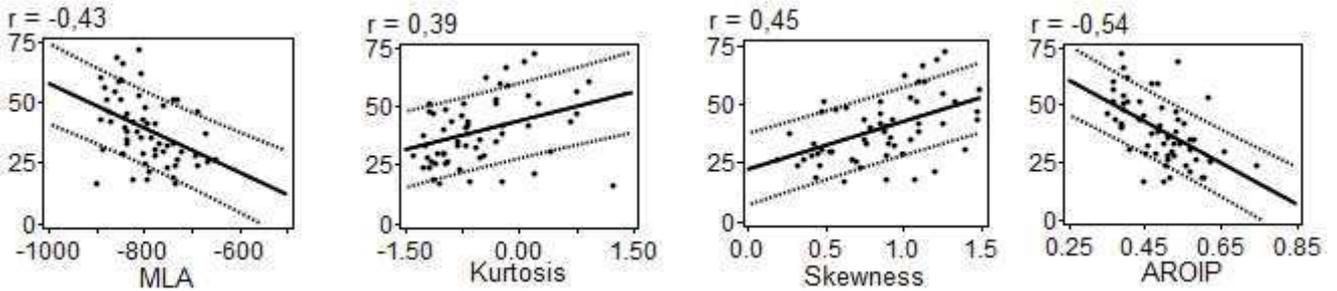
FEV1 [%]



TLC [%]



DL_{co} [%]



6MWT [m]

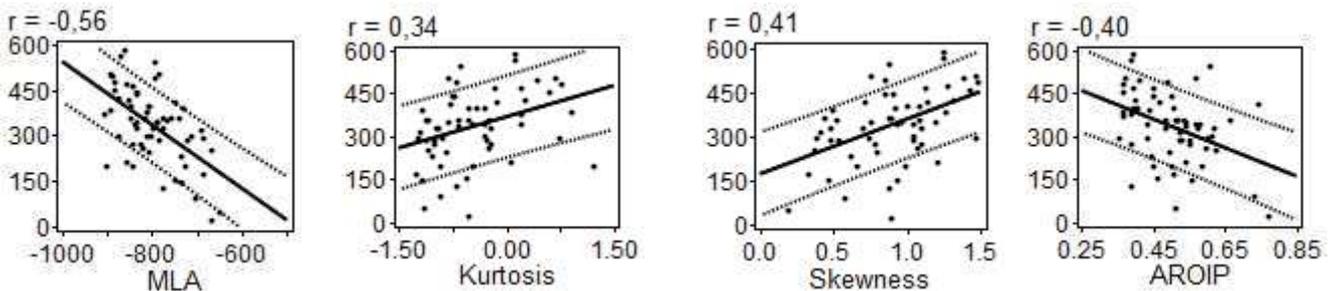


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen Lungenfunktionsparameter mit den quantitativen HRCT Parametern

3.4 Korrelationen zwischen den klinischen Funktionsparametern

Wie erwartet waren die Ergebnisse der Lungenfunktion untereinander sehr stark korreliert. Innerhalb dieser Gruppe ergab sich die stärkste Korrelation zwischen FVC und FEV1 ($r = 0,91$). Den schwächsten Wert erzielten TLC und DL_{CO} ($r = 0,23$). Die Korrelation zwischen diesen beiden Lungenfunktionsparametern war zudem als einziges Ergebnis als nicht signifikant zu werten ($p = 0,08$). DL_{CO} und der 6MWT korrelierten nur schwach mit den Lungenfunktionsuntersuchungen. Sämtliche Merkmale waren positiv miteinander korreliert. Eine Übersicht der Korrelationskoeffizienten gibt Tabelle 7.

Tabelle 7: Korrelationen der densitometrischen Parameter untereinander

	Korrelationskoeffizient nach Pearson				
	FVC	FEV1	TLC	DLCO	6MWT
FVC	1,00				
p					
FEV1	0,91	1,00			
p	< 0.0001				
TLC	0,85	0,83	1,00		
p	< 0.0001	< 0.0001			
DLCO	0,28	0,32	0,23	1,00	
p	0.0339	0.0140	0.0773		
6MWT	0,37	0,34	0,29	0,35	1,00
p	0.0038	0.0076	0.0247	0.0103	

3.5 Korrelationen zwischen den Histogrammparametern

Bei den Histogrammparametern zeigten sich ebenfalls starke Korrelationswerte. In dieser Gruppe ergaben sich die stärksten Korrelationen zwischen Kurtosis und Skewness, Median und Wendepunkt und Maximum und Wendepunkt ($r = 0,96$ jeweils). Diese drei Paare waren alle positiv korreliert. Der niedrigste Korrelationskoeffizient fand sich zwischen AROIP und dem Wendepunkt ($r = 0,33$). Insgesamt korrelierte der Median am stärksten mit allen anderen Histogrammparametern. Allerdings zeigten auch die anderen Merkmale ähnlich hohe Werte. Interessanterweise war AROIP deutlich schwächer mit den Daten dieser Gruppe korreliert als diese es untereinander waren (Tabelle 8). Alle Ergebnisse waren hoch signifikant, mit Ausnahme einiger Korrelationen von AROIP ($p = 0,003$; $0,005$ respektive).

Tabelle 8: Korrelationen der densitometrischen Parameter untereinander

	Korrelationskoeffizient nach Pearson						
	Median	Kurtosis	Skewness	Maximum	Steigung Wende- punkt	Wende- punkt	Totale Lungen- fläche
Kurtosis	-0,78	1,00					
p	< 0.0001						
Skewness	-0,86	0,96	1,00				
p	< 0.0001	< 0.0001					
Maximum	0,95	-0,69	-0,77	1,00			
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001				
Steigung Wende- punkt	0,78	-0,91	-0,87	0,66	1,00		
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001			
Wende- punkt	0,96	-0,75	-0,84	0,96	0,71	1,00	
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001		
Totale Lungen- fläche	-0,56	0,52	0,51	-0,45	-0,73	-0,46	1,00
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	
AROIP	0,55	-0,43	-0,46	0,35	0,62	0,33	-0,60
p	< 0.0001	0.0002	< 0.0001	0.0033	< 0.0001	0.0047	< 0.0001

3.6 Korrelation der Histogramm- und Lungenfunktionsdaten in den einzelnen Schnittebenen

Die Histogrammparameter zeigen in den einzelnen Schnittebenen (1 bis 5) unterschiedlich starke Korrelationen mit den Ergebnissen der Lungenfunktion. Eine Auflistung aller Korrelationskoeffizienten pro Schnittebene, pro Histogramm- und Lungenfunktionsparameter findet sich im Anhang dieser Dissertation (Tabelle 15). Werden alle absoluten Korrelationswerte der Histogramm- und Lungenfunktionsdaten der jeweiligen Schnittebene summiert, zeigen die Histogrammparameter auf Höhe der Carina (Schnittebene 3) die stärksten Korrelationen aller Einzelschnitte mit den Daten der Lungenfunktion ($\sum_{\text{Korrelationskoeffizienten}} = 18,58$). Ebenfalls gute Korrelationswerte zeigen die beiden anliegenden Schnittebenen 2 (weiter basal) und 4 (weiter apikal) ($\sum_{\text{Korrelationskoeffizienten}} = 17,18$ und $17,02$ respektive). Die schwächsten Werte erreicht die

am weitesten apikal liegende Schnittebene 5 ($\sum_{\text{Korrelationskoeffizienten}} = 12,16$). Wie erwartet korreliert die Summe der Histogramme aller Einzelschnitte (Total) stärker mit den Histogramm- und Lungenfunktionsdaten als jeder der fünf Einzelschnitte für sich genommen ($\sum_{\text{Korrelationskoeffizienten}} = 19,1$). Einen Überblick über die Summen der Korrelationskoeffizienten pro Einzelschnitt und Total gibt Tabelle 9.

Tabelle 9: Summe der Korrelationskoeffizienten pro Ebene

	Σ
1.Ebene (basal)	16,9
2.Ebene	17,18
3.Ebene (Carina)	18,58
4.Ebene	17,02
5.Ebene (apikal)	12,16
Total	19,1

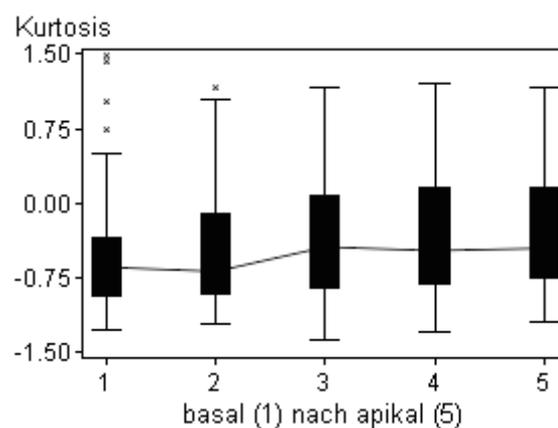
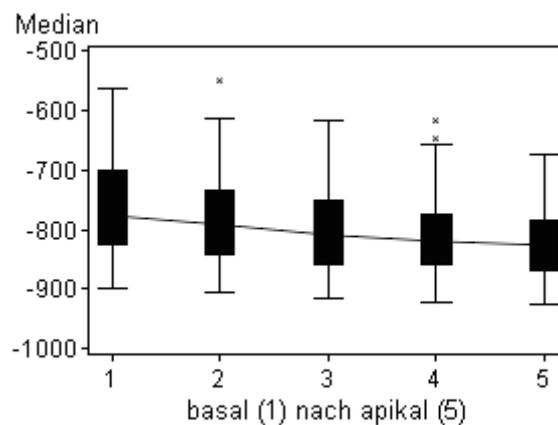
3.7 Korrelationen zwischen Histogrammparametern in den einzelnen Schnittebenen

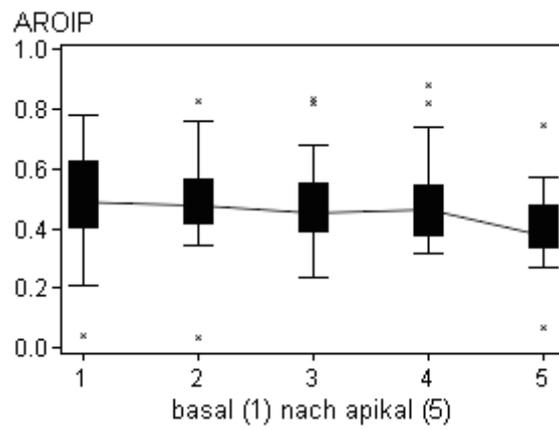
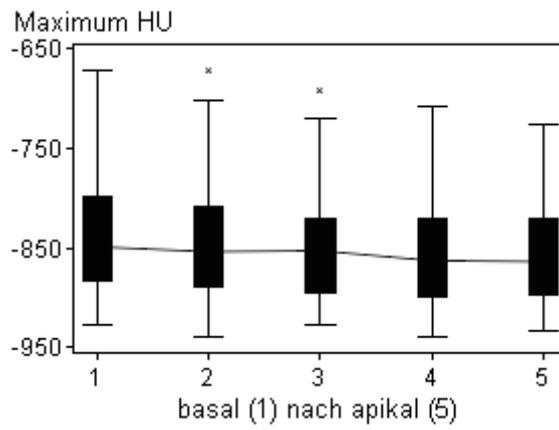
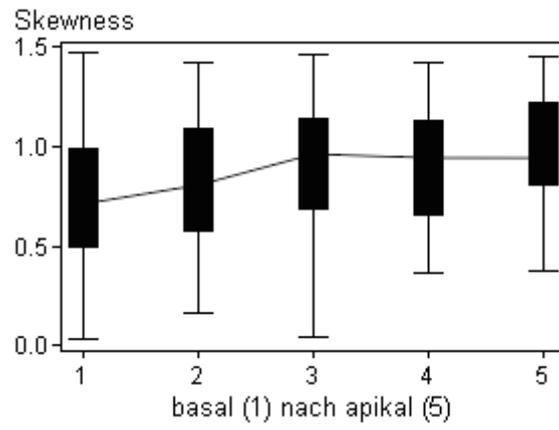
Die Korrelation der Histogrammdaten in den fünf Schnittebenen untereinander war durchweg hoch. Insbesondere bei anliegenden Ebenen wie beispielsweise zwischen Ebene 3 und 4, fanden sich sehr deutliche Korrelationen. Des Weiteren korrelierten die einzelnen Schnittebenen stark mit den Totalwerten der Histogramme. So korrelierte beispielsweise der Median in Ebene 3 mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,96$ mit dem Median der Totalwerte der einzelnen Histogramme. Eine Auflistung aller Histogrammparameter und deren Korrelation in den einzelnen Schnittebenen untereinander finden sich im Anhang (Tabelle 16).

Insgesamt erzielte Ebene 3 die höchsten Korrelationen mit den Totalwerten der Histogramme. Ähnlich hohe Korrelationswerte konnte auch Ebene 4 erreichen. Die geringste Korrelation mit den Totalwerten zeigte die am weitesten basal liegende Ebene 1 ($r = 0,49$ für Wendepunkt).

3.8 Verhalten der Histogrammparameter von basal nach apikal

Die einzelnen Histogrammparameter zeigen im Verlauf der Schnitte 1 bis 5, von basal nach apikal, tendenziell unterschiedliche Ergebnisse. Abbildung 8 zeigt in Form von sechs Box-Whisker-Plot-Diagrammen den Verlauf der Histogrammparameter Median, Kurtosis, Skewness, Maximum, AROIP und der totalen Lungenfläche von basal nach apikal. Die durchschnittlichen HU von Median und Maximum sinken in ihrem Verlauf von basal nach apikal entsprechend der Abnahme an fibrosiertem Lungengewebe. Eine ähnliche Tendenz zeigen die Werte von AROIP. Kurtosis und Skewness steigen von der ersten bis zur fünften Schnittebene an und nähern sich damit den Werten der Gaußschen Normalverteilung an. Die totale Lungenfläche hat in Schnittebene 3 ihre größte Ausdehnung. Das erfasste Lungengewebe hat damit nach basal und insbesondere nach apikal eine deutlich geringere Fläche.





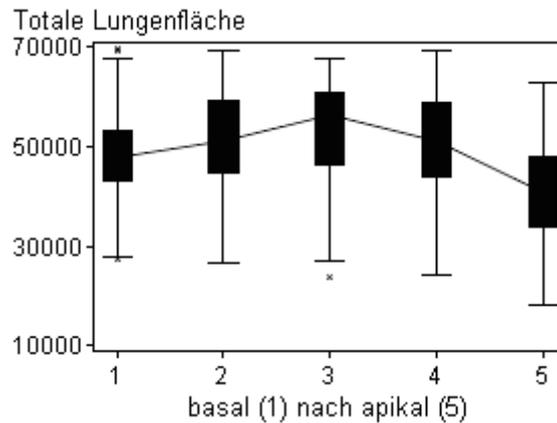


Abbildung 8: Box-Whisker-Plot-Diagramme der Histogrammparameter von basal nach apikal

3.9 Reproduzierbarkeit (Urteilerübereinstimmung)

Zur Bestimmung der Intrabeurteiler-Reliabilität der densitometrischen Daten wurden die erhobenen Histogrammparameter mit einer wiederholten Messung durch dieselbe Person in einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Woche erneut bestimmt. Die Wiederholungsmessung erfolgte hierbei unter den gleichen Kriterien wie bei der Erstmessung und betraf die ersten zehn Patienten. Analog dazu erfolgte die Bestimmung der Interbeurteiler-Reliabilität. Hierbei wurden die Messungen durch eine andere geschulte Person wiederholt und mittels linearer Regressionsanalyse mit den Messergebnissen des Erstbeurteilers verglichen. Die Wiederholungsmessungen erfolgten wiederum bei zehn Patienten, die jedoch nicht mit den Patienten der Bestimmung der Intrabeurteiler-Reliabilität identisch waren. In der linearen Regressionsanalyse dieser Daten zeigte sich eine nahezu perfekte Reproduzierbarkeit der Histogrammparameter bei minimaler Variabilität. Der Wert für die Intrabeurteiler-Reliabilität war bei allen Parametern sehr hoch ($r = 0,9999$, $p = <0,0001$, für Median). Die Bestimmung der Interbeurteiler-Reliabilität ergab nahezu identische Werte ($r = 0,9998$, $p = <0,0001$, für Median). Abbildung 9 zeigt die graphische Darstellung der Interbeurteiler-Reliabilität am Beispiel des Medians.

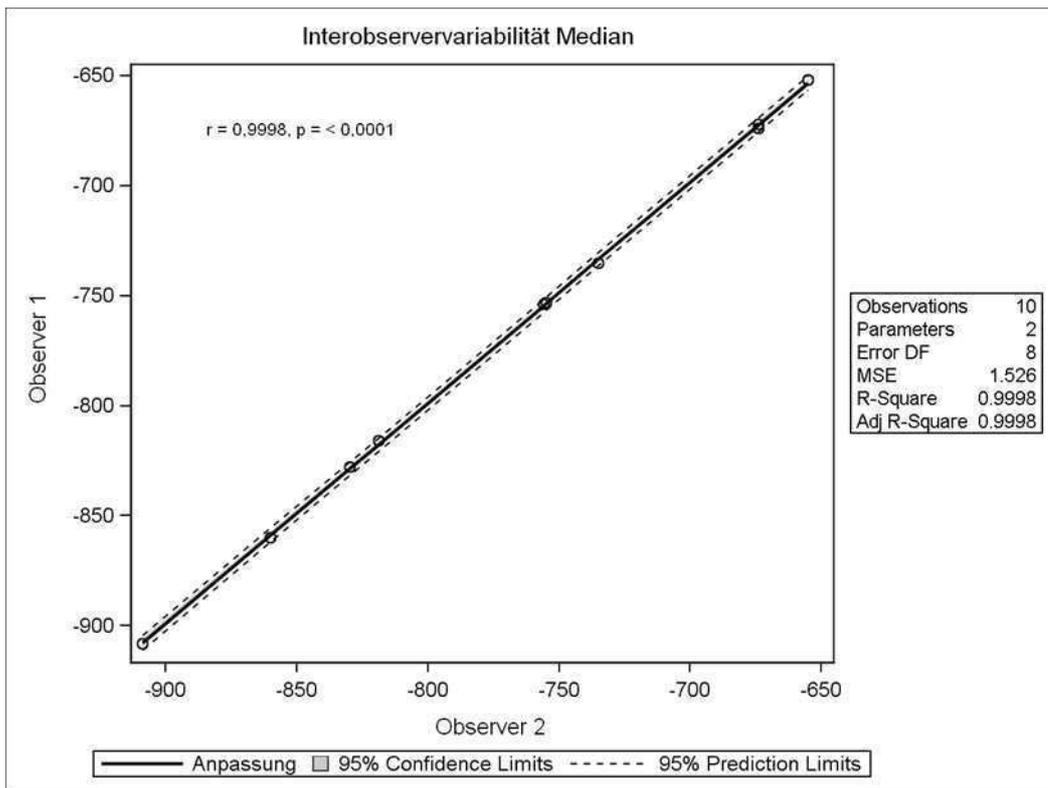


Abbildung 9: graphische Darstellung der Interbeurteiler-Reliabilität

3.10 Univariate und multivariate Regressionsanalysen

Zur Überprüfung der Korrelation einzelner Histogrammparametern mit Parametern der Lungenfunktionsuntersuchung wurden zudem univariate und multivariate Regressionsanalysen durchgeführt. Hierbei wurden die vier Histogrammparameter mit der stärksten Korrelation gegenüber den Lungenfunktionsdaten untersucht (Median, Skewness, Kurtosis und AROIP). Unter der Annahme, dass eine hohe Prädiktionskraft gekennzeichnet ist durch ein hohes Bestimmtheitsmaß (r^2) und eine niedrige Reststandardabweichung (Σ), ergab sich aus der univariaten Regressionsanalyse die größte Korrelation unter den Einzelparametern für die beiden Histogrammparameter Median und AROIP. Einen besonders hohen Wert zeigte der Median bei FEV1 ($\Sigma = 14,18, r^2 = 0,3402$) und FVC ($\Sigma = 16,11, r^2 = 0,3033$). FEV1 und FVC waren gleichzeitig die beiden Parameter, die insgesamt am besten mit Histogrammparametern korrelierten. Eine besonders schwache Korrelation zeigte der Median bei der TLC ($\Sigma = 15,44, r^2 = 0,1793$) und DL_{CO} ($\Sigma = 13,56, r^2 = 0,2084$). Im Gegensatz korrelierte der Histogrammparameter AROIP am besten mit der DL_{CO} ($\Sigma = 12,57, r^2 = 0,3194$, Abbildung 10). AROIP erreichte auch gute Werte bei der Prädiktion der anderen

Lungenfunktionsparameter (Tabelle 10). Im Gegensatz zum Median war der prognostische Wert bei AROIP mit Ausnahme des 6MWT ($\Sigma = 115,93$, $r^2 = 0,0525$) bei allen Lungenfunktionsparametern konstant hoch. Insgesamt am schlechtesten ließen sich die Ergebnisse des 6MWT vorhersagen. Diese hatten die deutlich schwächsten r^2 -Werte unter den Histogrammparametern.

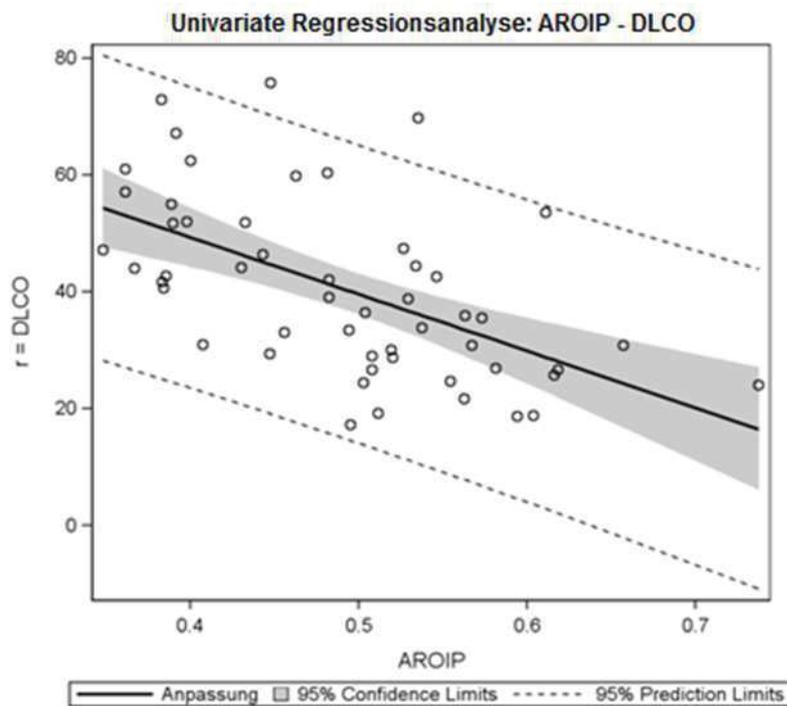


Abbildung 10: graphische Darstellung des prädiktiven Wertes von AROIP auf die DL_{CO}

Eine Verbesserung der Prädiktionskraft zeigte sich in der multivariaten Regressionsanalyse unter gleichzeitiger Berücksichtigung aller unabhängigen Variablen (Tabelle 10, Alle). Hierbei korrelierten die FEV1 ($\Sigma = 13,79$, $r^2 = 0,4138$) und FVC ($\Sigma = 15,26$, $r^2 = 0,4120$) am besten mit den Histogrammparametern. Interessanterweise ergaben sich auch für die DL_{CO} ($\Sigma = 12,24$, $r^2 = 0,3932$) vergleichbar hohe Werte wie für FEV1 und FVC. Ähnlich den Ergebnissen der univariaten Analyse war auch unter Hinzunahme der anderen Parameter die Vorhersagekraft in der multivariaten Regressionsanalyse für die Ergebnisse des 6MWT am schwächsten ($\Sigma = 106,38$, $r^2 = 0,25$). Alle berechneten Werte zeigten sich hoch signifikant. Die Gleichungen zur Berechnung der fünf abhängigen Variablen finden sich in Tabelle 11.

Tabelle 10: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse

	Σ	R ²	p
FVC			
Median	16,11	0,3033	< 0.01
Skewness	16,87	0,2352	< 0.01
Kurtosis	17,08	0,2163	< 0.01
AROIP	16,32	0,2847	< 0.01
Alle	15,26	0,4120	< 0.01
FEV1			
Median	14,18	0,3402	< 0.01
Skewness	15,07	0,2547	< 0.01
Kurtosis	15,59	0,2029	< 0.01
AROIP	14,98	0,2640	< 0.01
Alle	13,79	0,4138	< 0.01
TLC			
Median	15,44	0,1793	< 0.01
Skewness	15,33	0,1914	< 0.01
Kurtosis	15,16	0,2086	< 0.01
AROIP	14,73	0,2530	< 0.01
Alle	14,47	0,3228	< 0.01
DLCO			
Median	13,56	0,2084	< 0.01
Skewness	13,46	0,2197	< 0.01
Kurtosis	13,95	0,1615	< 0.01
AROIP	12,57	0,3194	< 0.01
Alle	12,24	0,3932	< 0.01
6MWT			
Median	104,39	0,2317	< 0.01
Skewness	109,06	0,1615	< 0.01
Kurtosis	112,75	0,1036	< 0.01
AROIP	115,93	0,0525	< 0.01
Alle	106,38	0,2500	< 0.01

Als weiterführende Untersuchung wurde im Folgenden innerhalb der multivariaten Regressionsanalyse eine sequentielle multiple lineare Regression durchgeführt um den größten Einfluss eines Einzelparameters auf die Vorhersagekraft dieser Regressionsanalyse zu ermitteln. Durch das schrittweise Hinzufügen der unabhängigen Variablen konnten sukzessive Veränderungen der Ergebnisse der Regressionsanalyse beobachten werden. Zu jedem Variablensatz wurde das kumulative r², die quadrierte semi-partielle Korrelation als Anteil der Variable an der Gesamtvarianz der Regressionsanalyse und die Signifikanz der jeweiligen Variablen berechnet. Wie erwartet zeigte der Histogrammparameter Median, analog zu den Ergebnissen der univariaten Regressionsanalyse, auch unter den unabhängigen Variablen der multivariaten Analyse den größten Einfluss auf das Ergebnis (Tabelle 12). Neben dem Median brachte vor allem die Hinzunahme des Histogrammparameters AROIP eine

deutliche Verbesserung der Treffsicherheit der multivariaten Regression, insbesondere der DL_{CO} (quadierte semi-partielle Korrelation = 0,1449, p = 0,0016). Keinen Einfluss hingegen hatte AROIP auf die Prädiktion des 6MWT. Kurtosis und Skewness konnten die Vorhersagekraft der Ergebnisse der Lungenfunktion innerhalb der multivariaten Regressionsanalyse nicht signifikant verbessern.

Tabelle 11: Gleichungen der Regressionsanalysen

FVC =	-76.43 (±29.114) + -0.168 (±0.036) * Median
	34.469 (±6.68) + 26.699 (±6.809) * Skewness
	65.381 (±2.925) + 14.328 (±3.857) * Kurtosis
	115.998 (±12.975) + -116.13 (±26.032) * AROIP
	-31.92 (±58.73) + -0.22 (±0.094) * Median + -45.812 (±34.443) * Skewness + 15.455 (±13.923) * Kurtosis + -75.76 (±28.742) * AROIP
FEV1 =	-64.756 (±25.636) + -0.161 (±0.032) * Median
	41.92 (±5.967) + 25.137 (±6.082) * Skewness
	70.607 (±2.67) + 12.555 (±3.52) * Kurtosis
	114.678 (±11.909) + -101.183 (±23.893) * AROIP
	-38.287 (±53.062) + -0.183 (±0.085) * Median + -14.907 (±31.119) * Skewness + 1.146 (±12.579) * Kurtosis + -61.156 (±25.968) * AROIP
TLC =	-27.454 (±27.916) + -0.114 (±0.035) * Median
	44.991 (±6.068) + 21.277 (±6.185) * Skewness
	70.076 (±2.597) + 12.432 (±3.424) * Kurtosis
	112.013 (±11.714) + -96.723 (±23.501) * AROIP
	73.416 (±55.683) + -0.077 (±0.089) * Median + -31.411 (±32.656) * Skewness + 18.005 (±13.201) * Kurtosis + -69.587 (±27.25) * AROIP
DLCO =	-48.176 (±24.507) + -0.11 (±0.03) * Median
	21.745 (±5.328) + 20.375 (±5.431) * Skewness
	44.819 (±2.389) + 9.777 (±3.151) * Kurtosis
	88.136 (±9.994) + -97.127 (±20.052) * AROIP
	57.729 (±47.114) + 0.036 (±0.075) * Median + 45.83 (±27.63) * Skewness + -17.33 (±11.169) * Kurtosis + -77.234 (±23.057) * AROIP
6MWT =	-379.368 (±188.703) + -0.906 (±0.233) * Median
	225.84 (±43.173) + 136.534 (±44.004) * Skewness
	378.55 (±19.311) + 61.21 (±25.461) * Kurtosis
	502.372 (±92.171) + -307.806 (±184.926) * AROIP
	-590.445 (±409.414) + -0.998 (±0.653) * Median + 110.204 (±240.106) * Skewness + -80.276 (±97.059) * Kurtosis + -0.967 (±200.362) * AROIP

Tabelle 12: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse

Sequenzielle r^2 – Werte			
	Kumulatives r^2	quadrierte semi-partielle Korrelation	p
FVC			
Median	0,3033	0,3033	<0.0001
Skewness	0,3047	0,0014	0.7566
Kurtosis	0,3251	0,0204	0.2338
AROIP	0,4120	0,0869	0.0113
FEV1			
Median	0,3402	0,3402	<.0001
Skewness	0,3439	0,0037	0.6018
Kurtosis	0,3446	0,0007	0.8198
AROIP	0,4138	0,0692	0.0227
TLC			
Median	0,1793	0,1793	0.0018
Skewness	0,1952	0,0159	0.3297
Kurtosis	0,2289	0,0336	0.1545
AROIP	0,3228	0,0940	0.0140
DLCO			
Median	0,2084	0,2084	0.0007
Skewness	0,2250	0,0167	0.3098
Kurtosis	0,2483	0,0233	0.2284
AROIP	0,3932	0,1449	0.0016
6MWT			
Median	0,2317	0,2317	0.0003
Skewness	0,2390	0,0073	0.4965
Kurtosis	0,2500	0,0110	0.4066
AROIP	0,2500	0,0000	0.9962

3.11 Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen

Insgesamt starben während des Beobachtungszeitraumes 40 (57,14 %) der ursprünglich 70 Patienten, die restlichen 30 Patienten (42,86 %) wurden mit dem Ende des Beobachtungszeitraumes für die Durchführung der Cox-Regressionsanalysen zensiert. Um die Signifikanz und Relevanz einzelner Parameter auf die Überlebenszeit zu prüfen, wurden univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Als abhängige Variablen und deren Einheit (in Klammern) wurden vorab das Alter (10 a), das Geschlecht, der Median (10 HU), Kurtosis (0,1) und Skewness (0,1) sowie AROIP (0,1), FVC (10 %) und die DL_{CO} (10%) bestimmt. Errechnet wurden die Hazard Ratio, das 95%-Konfidenzintervall sowie die Signifikanz der jeweiligen Variablen. Von den acht eingeschlossenen Einzelvariablen zeigten sich drei als signifikant ($p < 0,05$). Unter diesen drei Variablen wiederum erreichte lediglich AROIP ein hoch signifikantes Ergebnis ($p < 0,0001$). AROIP erwies sich in den Berechnungen somit auf höchstem

Signifikanzniveau als Prädiktor für die Mortalität. Die Hazard Ratio lag bei 1,731 (KI = 1,259 – 2,348). Stieg der Histogrammparameter AROIP um 0,1 erhöhte sich dadurch das Risiko für die Mortalität um 73,1%. Die beiden anderen signifikanten Prädiktoren waren Kurtosis ($p = 0,047$) und FVC ($p = 0,023$). Die Hazard Ratio der FVC betrug 0,827 (KI = 0,700 – 0,970). Stieg der FVC-Wert um 10%, verringerte sich das Risiko für die Mortalität um 17,3%. Ähnlich verhielt es sich mit der Kurtosis (HR 0,947, KI 0,894 – 0,996). Stieg der Wert um die Einheit 0,1, verringerte sich das Risiko für die Mortalität um 5,3%. Eine Annäherung des Histogramms an die Gaußsche Normalverteilung führte somit zur Reduktion des Mortalitätsrisikos. Die anderen beiden Histogrammparameter Median und Skewness waren nicht signifikant, zeigten jedoch eine deutliche Tendenz ($p = 0,056$ für Median, $p = 0,054$ für Skewness). Der Anstieg des Medians um 10 HU führte zu einer Zunahme der Mortalität um 4,7%. Analog zur Kurtosis führte die Annäherung der Skewness an die Gaußsche Normalverteilung zu einer Reduktion der Mortalität. Die anderen drei untersuchten Variablen zeigten sich deutlich weniger signifikant als Prädiktoren für die Mortalität. Dazu gehörten die DL_{CO} (HR = 0,838, $p = 0,161$) sowie die demografischen Daten Geschlecht (HR = 1,541, $p = 0,190$) und Alter (HR = 1,188, $p = 0,323$).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse gibt Tabelle 13.

Tabelle 13: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse

Univariate Cox-Regressionsanalyse				
	pro Einheit	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p – Wert
Alter	10 a	1,188	0,856 - 1,700	0,323
Geschlecht		1,541	0,790 - 2,909	0,190
Median	10 HU	1,047	0,998 - 1,097	0,056
Skewness	0,1	0,917	0,838 - 1,001	0,054
Kurtosis	0,1	0,947	0,894 - 0,996	0,047
AROIP	0,1	1,731	1,259 - 2,348	<0,001
FVC	10,0%	0,827	0,700 - 0,970	0,023
DLCO	10,0%	0,838	0,649 - 1,066	0,161

Zur Prüfung auf Interaktionseffekte der einzelnen Variablen wurden diese in eine multivariate Cox-Regressionsanalyse übernommen. Um ein möglichst robustes Regressionsmodell zu erhalten, wurde die schrittweise Variablenselektion gewählt um Einflussfaktoren zu selektieren. Die endgültige Form des multivariaten Cox-

Regressionsmodells wurde schrittweise mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,25$ oder $0,15$ als Eingangskriterium oder Ausschlusskriterium erstellt. Als Resultat des multivariaten Cox-Regressionsmodells zeigte sich, dass einzig AROIP als unabhängiger prognostischer Faktor einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatte ($p = 0,01$). Einen tendenziellen Einfluss auf die Mortalität zeigte auch das Geschlecht ($p = 0,069$).

Tabelle 14: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse nach schrittweiser Selektion

Multivariate Cox-Regressionsanalyse				
	pro Einheit	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p – Wert
Geschlecht		2,02	0,907 - 4,307	0,07
AROIP	0,1	1,96	1,238 - 3,159	0,01

Die Überprüfung der Proportionalitätsannahme erfolgte mithilfe der Schoenfeld-Residuen und war für alle abhängigen Variablen gegeben. Mit Erfüllung dieser Annahme kann von einer Proportionalität der Hazards ausgegangen und das Cox-Modell verwendet werden.

4. Diskussion

4.1 Rolle der HRCT in der Diagnostik der IPF

Die HRCT nimmt in der radiologischen Diagnostik der interstitiellen Lungenerkrankungen eine Schlüsselrolle ein. Durch ihre hohe Sensitivität ist sie für das Erkennen früher krankheitsspezifischer Veränderungen und für die Diagnose solcher Lungenerkrankungen unabdingbar und der gewöhnlichen Thoraxaufnahme sowie dem konventionellen CT überlegen (Mathieson et al. 1989; Remy-Jardin et al. 1991; Padley et al. 1991; Collins et al. 1994). Zudem erlaubt die HRCT anhand der Verteilung, des Ausmaßes und der Art an Veränderungen des Lungengerüsts Differentialdiagnosen kritisch zu bewerten (Johkoh et al. 1999; MacDonald et al. 2001; Desai et al. 2004).

Die zuverlässige Diagnose der IPF beruht auf charakteristischen klinischen Merkmalen wie Husten und einer progredienten Dyspnoe sowie dem Vorliegen eines UIP-Musters in der HRCT oder in der Histologie. Der hohe positive prädiktive Wert der HRCT bei der Diagnosefindung wurde bereits in mehreren Studien beschrieben (Hunninghake 2003; Raghu et al. 1999; Flaherty et al. 2003a; Quadrelli et al. 2010). Aufgrund der hohen Konkordanz zwischen dem radiologischen UIP-Muster und dessen Nachweis in der Lungenbiopsie werden in den meisten klinischen Studien zu IPF-Patienten die Ergebnisse der HRCT anstelle der histologischen Sicherung des UIP-Musters als Einschlusskriterium verwendet (Raghu et al. 2004). Auch die kürzlich aktualisierte Konsensusleitlinie der ATS/ERS zur Diagnostik und Therapie der IPF spricht sich in radiologisch eindeutigen Fällen deutlich für die Verwendung der HRCT in der Diagnostik der IPF aus und schwächt damit die in der Vergangenheit häufig gegebene Empfehlung zur Durchführung einer chirurgischen Lungenbiopsie für die Diagnosefindung und zum Ausschluss anderer Krankheitsprozesse die eine IPF imitieren können deutlich ab.

Die Erfahrung mit klinischen Studien hat gezeigt, dass es schwierig ist, geeignete quantitative Parameter zu finden, die das Ausmaß und das Fortschreiten der Erkrankung beschreiben können. Nichtsdestotrotz bedarf es eines solchen prädiktiven Parameters, gerade bei einer Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch den Wechsel relativ langer stabiler Phasen, gefolgt von akuten Verschlechterungen des Gesundheitszustandes. Die aufgrund ihres nicht-invasiven Charakters häufig an dieser Stelle verwendete Messung

der Lungenfunktion birgt zumindest bei den statischen Funktionsparametern gewisse Schwierigkeiten, da zystisch aufgeweitete und bronchialisierte Lufträume sich variabel am Luftfluss beteiligen. Deshalb legen aktuelle Studien ihren Fokus auf dynamische, zeitabhängige Messparameter wie die Änderung der FVC im Zeitverlauf (Du Bois et al. 2011a). Die meisten aktuellen Studien nutzen die Verringerung der FVC zudem als primären Endpunkt, um die Effektivität einer Intervention bei IPF-Patienten aufzuzeigen und zu messen (Noble et al. 2011; Demedts et al. 2005).

Auch der HRCT wird bei der Bestimmung von Krankheitsschwere und Prognose vermehrt Bedeutung beigemessen (Sverzellati et al. 2010a). Additiv zur Lungenfunktion könnte hierzu die Verwendung der in der vorliegenden Dissertation beschriebenen HRCT-Parameter einen wertvollen Beitrag leisten, da deren Messwerte möglicherweise direkt mit dem morphologischen Krankheitsausmaß assoziiert sind und dadurch eine unmittelbare Bestimmung der Menge an fibrosiertem Weichteilgewebe in der Lunge ermöglicht wird.

Studien zur Analyse semi-quantitativer radiologischer Merkmale haben in der Vergangenheit gezeigt, dass die visuelle Gesamtmenge an Abweichungen vom natürlichen Lungengewebe stark mit dem klinischen Verlauf und der Mortalität assoziiert ist. Ein hoher Anteil an retikulärer Zeichnung, diffuser Transparenzminderung, Wabenbildung (Honeycombing) und insbesondere das Vorkommen von Traktionsbronchiektasen haben einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten (Best et al. 2008; Lynch et al. 2005). In den beiden zitierten Studien zeigte sich das visuelle Ausmaß an krankheitsspezifischen Veränderungen als einziger Prädiktor für die Mortalität im Beobachtungszeitraum. Die beschriebenen Veränderungen des Lungengewebes sind hierbei am ehesten als Folge der zugrunde liegenden Lungenfibrose zu werten. Die Bestimmung der quantitativen HRCT-Merkmale könnte an dieser Stelle jedoch eine direkte Messung der erhöhten Lungendichte erlauben.

Die Vorteile der histogrammbasierten Parameter liegen unter anderem in ihrer schnellen Erzeugbarkeit aus HRCT-Aufnahmen, in der Objektivität aufgrund ihrer quantitativen Natur und in ihrer Reproduzierbarkeit. Insbesondere im letzten Punkt zeigten sie sich nach Camiciottoli et al. den semi-quantitativen Parametern überlegen (Camiciottoli et al. 2007). In derselben Studie ergaben die histogrammbasierten Merkmale höhere Korrelationen mit den Ergebnissen der Lungenfunktion als die semi-quantitativen

Parameter. Es zeigte sich zudem, dass die visuellen Parameter stark vom Lungenvolumen beeinflusst sind. Die quantitativen Merkmale hingegen standen diesem Einfluss deutlich robuster gegenüber. Aufgrund der Tatsache, dass die Einatemtiefe und somit das Volumen bei HRCT-Aufnahmen in der klinischen Routine in der Regel nicht spirometrisch kontrolliert wird, ist dies eine wichtige Eigenschaft.

Erfolgreiche Verwendung erfahren die quantitativen HRCT-Merkmale insbesondere bei obstruktiven Lungenerkrankungen, wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (Yamashiro et al. 2011; Akira et al. 2009) oder dem Emphysem (Müller et al. 1988; Uppaluri et al. 1997). Während sich die Wertigkeit der HRCT-Indices bei diesen Erkrankungen offensichtlich gut etabliert hat, scheint die quantitative Analyse interstitieller Erkrankungen eine größere Herausforderung zu sein. Die Schwierigkeit liegt zum Teil darin Methoden zu finden, Dichteanhebungen interstitieller Lungenerkrankungen zu detektieren und zu quantifizieren. In der Literatur finden sich hierzu Methoden der fraktalen Bildanalyse (Rodriguez et al. 1995) sowie die von Uppaluri et al. beschriebene texturbasierte *Adaptive Multiple Feature Method* (AMFM), welche statistische und fraktale Merkmale berücksichtigt (Uppaluri et al. 1999). Histogrammbasierte Methoden sind jedoch insgesamt gebräuchlicher (Beinert et al. 1995) und zeigten bisher in mehreren Studien ordentliche Korrelationen mit Lungenfunktionsmessungen bei Patienten mit Asbestose (Hartley et al. 1994), Sklerodermie-induzierter Lungenfibrose (Camiciottoli et al. 2007; Diot et al. 1998; Chan et al. 1997) und der IPF (Best et al. 2008; Hartley et al. 1994; Best et al. 2003; Rienmüller et al. 1991).

4.2 Korrelationen von HRCT-Indices mit Lungenfunktionsparametern

Zwischen den HRCT-Indices und den Lungenfunktionsmessungen ergaben sich in dieser Dissertation hohe Korrelationswerte. Im Detail zeigte der Histogrammparameter Median die insgesamt besten Korrelationen mit den Ergebnissen der Lungenfunktion. Die FVC als dynamischer Lungenfunktionsparameter wiederum korrelierte insgesamt am besten mit den histogrammbasierten Merkmalen. Die hierbei beschriebenen Korrelationen sind durchaus vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien (Best et al. 2008; Hartley et al. 1994; Best et al. 2003; Rienmüller et al. 1991), obgleich die meisten beschriebenen Korrelationskoeffizienten in der vorliegenden Arbeit sogar

geringfügig höher waren. Dies liegt möglicherweise darin begründet, dass die vorliegenden Patientendaten nicht multizentrischer Natur waren, wie in einer vergleichbaren Studie von Best et al. Weiterhin konnten alle HRCT-Aufnahmen an einem Computertomographen durchgeführt werden, wodurch beschriebene Messungenauigkeiten der Lungendichte zwischen Geräten unterschiedlicher Hersteller vermieden werden konnten (Best et al. 2003). Insgesamt haben diese beiden Aspekte vermutlich zu homogeneren Werten und den etwas stärkeren Korrelationen beigetragen. Im Vergleich zu Hartley et al. erreichten die histogrammbasierten Merkmale jedoch etwas schwächere Korrelationswerte mit der Diffusionskapazität. Lediglich der neu definierte Parameter AROIP konnte eine vergleichbar starke Korrelation erreichen.

4.3 Prädiktiver Wert der HRCT auf die Lungenfunktion

Niedrige Kurtosis- und Skewnesswerte charakterisieren ein linksschiefes Histogramm, das schwach gewölbt ist. Eine solche Histogrammform weist bei einer interstitiellen Lungenerkrankung üblicherweise auf eine erhöhte pulmonale Beeinträchtigung durch den restriktiven Phänotyp der Grunderkrankung hin (Hartley et al. 1994; Uppaluri et al. 1997). Einige Studien haben in der Vergangenheit diesen Zusammenhang beschrieben und konnten aufzeigen, dass quantitative Histogrammmerkmale eine gute Vorhersagekraft auf die Ergebnisse der Lungenfunktion haben (Camiciottoli et al. 2007; Best et al. 2003). Die Bestimmung der Vorhersagekraft der HRCT-Indices auf die Messergebnisse der Lungenfunktion in der vorliegenden Arbeit zeigte beim Median und bei AROIP die höchsten prädiktiven Werte, wobei der Median eine hohe Vorhersagekraft bei den dynamischen Volumina FEV1 und FVC hatte und AROIP insbesondere für die Diffusionskapazität einen hohen Wert erreichte. Multivariate Regressionsanalysen bestätigten dieses Ergebnis. Best et al. beschreiben in ihrer Studie Kurtosis als stärksten Prädiktor für die Lungenfunktion nach univariater und multivariater Regressionsanalyse. Diese Aussage ließ sich mit dem vorliegenden Datenmaterial nicht reproduzieren, allerdings fanden Camiciottoli et al. in ihrer Studie einen ähnlich hohen prädiktiven Wert für den Median entsprechend den Ergebnissen dieser Dissertation. Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Histogrammmerkmalen konnte mit AROIP demnach ein weiterer starker Prädiktor für die Lungenfunktion etabliert werden.

4.4 Prädiktiver Wert der HRCT auf den 6MWT

Der 6MWT ist für die Verlaufskontrolle der IPF in der klinischen Praxis aufgrund seiner einfachen Durchführbarkeit auch für Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium weit verbreitet. Seine Reproduzierbarkeit und sein Nutzen als valider Test zur Beurteilung der Krankheitsschwere sind in der Literatur beschrieben (Eaton et al. 2005). Neben der körperlichen Belastbarkeit gibt der Test auch Aufschluss über die kardiopulmonale Reserve des Patienten und erlaubt damit gegebenenfalls Rückschlüsse auf weitere prognostische Parameter, wie die pulmonale Hypertonie. Einige Studien identifizierten eine starke Sauerstoffsättigung während des Tests und eine geringe zurückgelegte Distanz als Faktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Lama et al. 2003; Lederer et al. 2006). Neuere Studien zeigten, dass der Abfall der 6MWT-Gehstrecke ein sehr zuverlässiger prognostischer Marker ist (du Bois et al. 2011b).

Der prädiktive Wert der HRCT auf die zurückgelegte Distanz im 6MWT wurde in der Literatur bisher noch nicht beschrieben. In der vorliegenden Arbeit konnten wir trotz hoher Korrelationen zwischen den einzelnen HRCT-Merkmalen und dem 6MWT, lediglich einen moderaten prädiktiven Wert der histogrammbasierten Parameter auf das Ergebnis des 6MWT nachweisen. Die Korrelationen zwischen den Lungenfunktionsparametern und dem 6MWT waren durchgehend signifikant. Vergleichbare Korrelationen sind in der Literatur beschrieben (Du Bois et al. 2011b; Caminati et al. 2009).

4.5 Verhalten der HRCT-Parameter von basal nach apikal

Für die Auswertung der HRCT-Aufnahmen der untersuchten IPF-Patienten definierten wir fünf repräsentative Schnitte aus der gesamten Lunge. Ein vergleichbares Prinzip und die gleiche Anzahl an Schnitten wählten auch Desai et al. in ihrem Studiendesign (Desai et al. 2004). Beinert et al. sowie Rienmüller et al. verwendeten für ihre Studien zur Analyse quantitativer HRCT-Parameter drei Schnitte, die auf Höhe der Carina sowie jeweils einen Schnitt fünf Zentimeter unterhalb und fünf Zentimeter oberhalb der Carina lagen (Beinert et al. 1995; Rienmüller et al. 1991). Für jede Schnittebene berechneten wir die histogrammbasierten Parameter und verfolgten ihr Verhalten in den Ebenen von basal nach apikal. Der Verlauf der Histogrammkurve eines erkrankten Patienten weist im Gegensatz zu dem eines gesunden Patienten eine höhere Dichte auf

(Median), ist weniger stark gewölbt (niedrigere Kurtosis) und hat eine höhere Linksschiefe (niedrigere Skewness). Unter Berücksichtigung dieser Annahmen zeigen die Parameter den erwarteten Verlauf. Der Median nimmt von basal nach apikal einen negativeren Wert an. Entsprechend erwartet man in den basalen Abschnitten eine höhere Transparenzminderung durch die Zunahme an Lungengewebe und die Abnahme an Luft, respektive die zunehmende Restriktion der basalen Abschnitte. Dies entspricht der allgemeinen Annahme, dass der Großteil an morphologischen Veränderungen in den basalen, subpleuralen Abschnitten der Lunge stattfindet (Copley et al. 2003; Lynch et al. 2003). Skewness und Kurtosis zeigen in den ersten drei Schnitten (von basal bis zur Carina) einen deutlichen Anstieg und damit eine Annäherung an die Werte eines gesunden Patienten.

Der Verlauf des neu definierten Parameters AROIP, von dem wir eine präzisere Aussage zum Anteil der fibrosierten Areale in der Lunge erwarten, sinkt von basal nach apikal, vermutlich entsprechend der Abnahme an Fibrose, ab.

4.6 Prädiktiver Wert der Lungenfunktionsparameter auf die Mortalität

Zum prädiktiven Wert der Messergebnisse der Lungenfunktion auf die Mortalität gibt es in der Literatur durchaus unterschiedliche und zum Teil gegensätzliche Angaben (Erbes et al. 1997; Turner-Warwick et al. 1980; Hubbard et al. 1998; Hanson et al. 1995; Schwartz et al. 1994). So fanden Erbes et al. einen signifikanten Einfluss der TLC und der FVC auf das Überleben, während Turner-Warwick et al. keinen signifikanten Einfluss der beiden Faktoren beschreiben konnten. Hubbard et al., Hanson et al. sowie Schwartz et al. beschrieben sowohl die FVC als auch die Diffusionskapazität als signifikante Prädiktoren. Als Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse kommen sicherlich diverse unterschiedliche Komorbiditäten des Patientenkollektives wie das Emphysem oder auch technische, respektive praktische Unterschiede in der Durchführung der Untersuchungen in Betracht. Ein weiterer Grund für die schwierige Interpretation dieser unterschiedlichen Ergebnisse ist, dass Patientenkollektive älterer Studien eine Vielzahl von Patienten mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien enthalten, die man heutzutage per Definition nicht mehr als IPF bezeichnen würde. Das betrifft insbesondere die NSIP. Der Einschluss dieser Patienten führt zu einer Bias, denn aufgrund der günstigeren Prognose und der insgesamt längeren Überlebenszeit dieses

Kollektives gegenüber den an einer IPF erkrankten Patienten (Latsi et al. 2003), ist die Interpretation dieser Ergebnisse selbstredend schwierig.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden mit der FVC und der Diffusionskapazität zwei Parameter in univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalysen untersucht, die eine zentrale Rolle in der Diagnostik und der Verlaufskontrolle interstitieller Lungenerkrankungen spielen. Hierbei ergab sich nur bei der FVC ein signifikanter Einfluss auf die Mortalität. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in einigen anderen aktuellen Studien zu IPF-Patienten, die ebenfalls ein Absinken der FVC (in Prozent des Vorhersagewertes) als unabhängigen starken Prädiktor der Mortalität identifizierten (Collard et al. 2003; Flaherty et al. 2003b; Zappala et al. 2010).

Die Diffusionskapazität hatte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben des Patientenkollektivs. Ähnliche Ergebnisse fanden auch andere Forschergruppen (Erbes et al. 1997; Gay et al. 1998). Die Bestimmung der Diffusionskapazität wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. So wirken sich neben Entzündungsprozessen, die Fibrose und auch Änderungen des Ventilations-Perfusionsverhältnisses auf das Resultat der Diffusionskapazität aus. Chinet et al. beschreiben, dass eine Differenzierung zwischen Destruktion der Lunge und Infiltration des Lungengewebes durch Entzündungszellen anhand der Ergebnisse der Diffusionskapazität nicht möglich ist (Chinet et al. 1990). Ein Rückschluss auf durch Fibrose zerstörtes Lungengewebe anhand der Störungen im Gasaustausch ist daher nicht möglich. Nichtsdestotrotz finden sich in der Literatur auch zahlreiche Hinweise darauf, dass es sich bei der DL_{CO} um einen zuverlässigen Prädiktor für die Mortalität handelt. Insbesondere Werte unter 40% des Erwartungswertes sollen das Risiko für Mortalität deutlich erhöhen (Latsi et al. 2003; Collard et al. 2003; Egan et al. 2005).

4.7 Prädiktiver Wert von Alter und Geschlecht auf die Mortalität

Der prädiktive Wert des Geschlechts und des Lebensalters auf die Mortalität wird, ähnlich dem der Lungenfunktionsparameter, kontrovers diskutiert. In unseren Untersuchungen zeigten die demografischen Größen Alter und Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten.

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, die ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die Mortalität beschreiben (du Bois et al. 2011b; Ley et al.

2012; Latsi et al. 2003; Flaherty et al. 2003b; King et al. 2001). Dem gegenüber steht eine große Studie zur Inzidenz der IPF und der Sarkoidose in Großbritannien (Gribbin et al. 2006). In der 920 IPF-Patienten umfassenden Studie wurde das männliche Geschlecht als signifikanter Prädiktor für die Mortalität beschrieben. Hubbard et al. beschreiben ebenfalls einen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die Mortalität. Interessanterweise sinkt in dieser Studie jedoch mit jedem weiteren Lebensjahr der Effekt des Geschlechts auf die Mortalität und zeigt mit steigendem Lebensalter letztlich keinen signifikanten Einfluss mehr (Hubbard et al. 1998). Dieses Ergebnis relativiert somit den Effekt des Geschlechts auf die Überlebenszeit des Patienten.

Für den Faktor Alter konnten wir ebenfalls keine signifikante Auswirkung auf die Mortalität nachweisen. Schwartz et al. beschreiben in ihrer Studie ein vergleichbares Ergebnis. Dem gegenüber stehen jedoch die aktuellen zusammengesetzten prognostischen Scoring-Systeme (du Bois et al. 2011b; Ley et al. 2012) welche das Alter als unabhängigen prognostischen Faktor implementierten. Weitere Studien zeigten ebenfalls einen signifikanten Einfluss des Alters auf die Mortalität (Turner-Warwick et al. 1980; King et al. 2001; Wells et al. 1997a).

Die Autoren der aktuelle Konsensusleitlinie vermuten eine kürzere Überlebenszeit bei älteren männlichen IPF-Patienten, jedoch bleibt aufgrund der durchaus unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur der Einfluss der demografischen Parameter Alter und Geschlecht weiterhin unklar.

4.8 Prädiktiver Wert der HRCT auf die Mortalität

Mehrere Studien haben in der Vergangenheit den prädiktiven Wert von HRCT-Merkmalen auf die Mortalität von IPF-Patienten untersucht (Best et al. 2008; Lynch et al. 2005). Diese Merkmale umfassten jedoch zumeist semi-quantitative Parameter. Die Vorhersagekraft quantitativer Merkmale auf die Mortalität bei IPF-Patienten ist in der Literatur jedoch bisher weniger stark erforscht (Best et al. 2008).

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die vier Histogrammparameter Median, Kurtosis, Skewness und AROIP in univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalysen auf ihre prädiktive Wertigkeit. Hierbei fanden sich einzig bei Kurtosis signifikante und bei AROIP hoch signifikante Werte in der univariaten Analyse. Wie erwartet zeigten sich hierbei niedrige Werte für Kurtosis und hohe Werte

für AROIP als Prädiktoren für die Mortalität. Diese Resultate sind durchaus vergleichbar mit den Ergebnissen der univariaten Überlebenszeitanalysen von Best et al, die Kurtosis und Skewness als signifikante Merkmale beschrieben. Nach Durchführung der multivariaten Analyse verblieb nur noch der neu definierte Parameter AROIP als einziger signifikanter Prädiktor für die Mortalität. Die erhobenen Befunde unterstützen somit die Hypothese, dass quantitative HRCT-Parameter, insbesondere AROIP, eine unabhängige starke Vorhersagekraft für die Mortalität von IPF-Patienten haben.

4.9 Einschränkungen der histogrammbasierten Merkmale

Es ist schwierig die zugrundeliegenden Ursachen für die charakteristischen Veränderungen der Histogrammmerkmale bei IPF-Patienten zu identifizieren. Es erscheint allerdings plausibel diese typischen Veränderungen direkt mit dem erhöhten Anteil an Bindegewebe und der damit verbundenen Restriktion in Verbindung zu bringen.

Die Verringerung von Skewness und Kurtosis im Histogramm des HRCTs kann vermutlich durch den Anstieg der Lungendichte, respektive des Medians, direkt erklärt werden. Wie Yamashiro et al. durch Beobachtungen am Vergleich zwischen Inspirations- und Expirationsaufnahmen beschreiben, korreliert der Median direkt mit der Abnahme an Lungenvolumen (Yamashiro et al. 2010). Nimmt die Restriktion zu, erhöht sich der Median und die Histogrammkurve neigt sich stärker in Richtung der höheren Hounsfield-Einheiten. Die Kurve nähert sich damit der Gaußschen Normalverteilung an. Diese graphische Veränderung drückt sich quantitativ durch das Absinken der Skewness aus. Ähnlich verhält es sich mit der Kurtosis. Mit der Zunahme an Heterogenität der Lungendichte, insbesondere zugunsten höherer Hounsfield-Einheiten, kommt es zu einer relativen Abnahme des Maximums und somit zu einer Abnahme der Kurtosis. Das Histogramm erscheint graphisch weniger stark gewölbt verglichen mit dem eines gesunden Patienten.

Trotz des generellen Trends der zunehmenden Restriktion und der damit verbundenen Erhöhung der Lungendichte, kann es auch zu einem gegenläufigen Phänomen bei der IPF kommen. Gründe hierfür sind erweiterte Lufträume wie sie durch Honeycombing oder Traktionsbronchiektasen im Rahmen des fibrotischen Umbaus der Lunge entstehen. Die Koexistenz von Arealen höherer Dichte und destruierten lufthaltigen

Flächen führt zwangsläufig dazu, dass der Median nicht das reale Ausmaß an Lungenbeteiligung repräsentieren kann. Der Median liefert vielmehr einen Durchschnittswert für die Dichteanhebung in der gesamten Lunge, wodurch regionale Unterschiede in der Ausprägung und Schwere der Lungenbeteiligung verwischt werden. Die bewährten quantitativen HRCT-Parameter, welche die Abweichung von der Normalverteilung beschreiben, können demnach möglicherweise nur begrenzt Informationen über das tatsächliche morphologische Ausmaß der IPF geben. So wurde, aufgrund der möglicherweise irreführenden Ergebnisse, die Verwendung des Medians zur Beschreibung des Ausmaßes an interstitiellen Veränderungen in der Literatur zunächst kritisch gesehen (Wells et al. 1997a).

4.10 Stellenwert von AROIP

Im Hinblick auf die möglichen Schwächen konservativer Histogrammmerkmale, wurden in der vorliegenden Studie mit den neu definierten Parametern, insbesondere mit AROIP, alternative histogrammbasierte Merkmale untersucht, um den Verlauf der Histogrammkurve detaillierter beschreiben zu können als es mit den etablierten Parametern Median, Skewness oder Kurtosis möglich ist.

AROIP zeigte in der vorliegenden Arbeit, im Gegensatz zu den anderen HRCT-Parametern, eine hohe Korrelation mit der Diffusionskapazität die, als Marker für die Effektivität des Gasaustausches in der Lunge, ein wichtiges Werkzeug in der Beurteilung von interstitiellen Lungenerkrankungen ist (Plummer 2008). Neben der Reduktion des Lungenvolumens (Yamashiro et al. 2010) haben auch andere Faktoren wie beispielsweise Störungen des Ventilations-Perfusionsverhältnisses einen Einfluss auf die Reduktion des Gasaustausches (Wémeau-Stervinou et al. 2012).

In HRCT-Studien zu Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen wie der COPD oder dem Emphysem beschreiben mehrere Studien eine für solche Erkrankungen charakteristische Fläche mit verminderter Lungendichte (*low attenuation area*, LAA) (Müller et al. 1988; Mishima et al. 1999). Ähnlich AROIP korreliert die LAA sehr gut mit dem histologischen Bild und den Ergebnissen der Lungenfunktion. Obwohl eine direkte Verbindung zwischen dem Ausmaß an Emphysem und dem Anstieg an LAA pathologisch noch nicht vollständig nachgewiesen wurde, ist es im Allgemeinen akzeptiert, dass ein hoher Anteil an LAA in der Lunge mit einem hohen Anteil an

pathologisch erweiterten Lufträumen einhergeht. Im Gegensatz zur LAA beschreibt AROIP eine Fläche innerhalb des Lungengewebes mit erhöhter Lungendichte. Es ist somit naheliegend AROIP als einen Gegenpart zur LAA bei den restriktiven Lungenerkrankungen zu interpretieren.

Im Gegensatz zu den etablierten quantitativen HRCT-Parametern, die sehr stark untereinander korrelierten, zeigte sich AROIP unabhängiger und korrelierte weniger stark mit den anderen Merkmalen. Zudem hatte AROIP einen zusätzlichen prädiktiven Wert auf die Ergebnisse der Lungenfunktion und der Mortalität.

Die Ergebnisse dieser Dissertation legen den Schluss nahe, dass AROIP neben den Parametern Median, Kurtosis und Skewness, einen wertvollen Beitrag zur histogrammgestützten Analyse von HRCT-Aufnahmen bei IPF-Patienten leisten kann. Wir sind der Meinung, dass insbesondere die typischen Dichteanhebungen im radiologischen Bild sowie die Abnahme der DL_{CO} durch diesen neu definierten Parameter detaillierter beurteilt werden können.

Abgesehen von den interstitiellen Erkrankungen wurden auch bei Patienten, die eine Lungenembolie erlitten haben, niedrige Kurtosis- und Skewnesswerte beschrieben (Matsuoka et al. 2006). Matsuoka et al. fanden hierbei eine Korrelation zwischen den erniedrigten quantitativen Werten und der Hypoxie sowie dem Ausmaß an pulmonaler Hypertonie. Auch bei Mukoviszidosepatienten fanden sich Korrelationen mit der Schwere der pulmonalen Beeinträchtigung (Bayat et al. 2009). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den hier vorliegenden Resultaten zu IPF-Patienten. Das lässt die Vermutung zu, dass die beschriebenen histogrammbasierten Parameter nicht nur bei der Evaluation restriktiver Erkrankungen, sondern auch bei Lungenpathologien anderer Genese eine aufschlussreiche Rolle spielen könnten. Der Stellenwert von AROIP und auch der anderen etablierten Merkmale bei diesen Erkrankungen sollte in weiteren Studien genauer analysiert werden.

4.11 Reproduzierbarkeit (Intra- und Interbeurteilervariabilität)

Um die Reproduzierbarkeit der von uns durchgeführten Datenerhebung zu testen, wurde im Rahmen dieser Arbeit die Intra- und Interbeurteilervariabilität geprüft. Um zu einer verbesserten Standardisierung der Evaluation von CT-Aufnahmen beizutragen, ist eine gute Reproduzierbarkeit als Schlüsseleigenschaft von wesentlicher Bedeutung. In der

vorliegenden Dissertation zeigte sich in den zeitlich versetzten Wiederholungsmessungen durch denselben und durch einen anderen geschulten Betrachter eine nahezu perfekte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in der linearen Regressionsanalyse. Gründe für die hohe Konkordanz zwischen den Ergebnissen beider Betrachter sind möglicherweise das nur relativ geringe Interventionsspektrum des einzelnen Betrachters bei der Bearbeitung der HRCT-Schnitte sowie die durchgeführte Schulung vor Auswertung des CT. Die positiven Eigenschaften einer Beobachterschulung auf die Interbeurteilervariabilität sind in der Literatur bereits beschrieben worden (Bankier et al. 1999).

4.12 Limitationen der Studie

Die Messung von Dichteanhebungen in der Lunge ist abhängig von der Inspirationslage des Patienten bei der Durchführung der HRCT (Rienmüller et al. 1991; Lamers et al. 1998). Zur Standardisierung der Atemtiefe gibt es die Möglichkeit die CT spirometriegesteuert durchzuführen, beispielsweise mit Hilfe eines Handspirometers oder eines Pneumotachometers. Solche Hilfsmittel finden jedoch in der klinischen Routine, nicht zuletzt aus praktischen und ökonomischen Gründen, kaum Verwendung. Da auch in dieser Studie keine spirometriegesteuerten HRCT-Aufnahmen durchgeführt wurden, ist es möglich, dass die unterschiedliche Atemlage der Patienten Einfluss auf das Ergebnis genommen hat. In der Literatur wird jedoch angenommen, dass die Einflüsse der Inspirationslage auf die generelle Dichteanhebung deutlich geringer sind, verglichen mit den vielfältigen morphologischen Veränderungen die mit der IPF einhergehen (Best et al. 2003). Als Alternative für zukünftige Studien könnte man auch die Möglichkeit nutzen Lungenvolumina direkt aus dem CT abzuleiten (Kauczor et al. 1998).

Die primär diagnostischen CTs wurden mit einer Röhrenspannung von 300 mA angefertigt. Für weiterführende Studien ist es erwähnenswert, dass die Qualität der Aufnahme und die histogrammbasierten HRCT-Parameter nicht durch die Strahlendosis beeinflusst werden soll (Sverzellati et al. 2005). Eine logische Weiterentwicklung dieser Studie könnte also die erneute Überprüfung der Wertigkeit der hier ermittelten Parameter bei Niedrigdosisuntersuchungen mit einer Röhrenspannung um 50mA darstellen.

5. Zusammenfassung

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine der häufigsten und schwerwiegendsten Entitäten unter den idiopathisch interstitiellen Pneumonien (IIP).

Für die Beurteilung der Krankheitsschwere werden für gewöhnlich Lungenfunktionsparameter bestimmt. Alternative Methoden wie beispielsweise der Nutzen der HRCT zur Identifikation eines Krankheitsprogresses sind in der Literatur beschrieben. Dies könnte vorteilhaft sein, da diese Messwerte direkt mit dem morphologischen Krankheitsausmaß assoziiert sind. Semiquantitative HRCT Auswertungen haben sich als starke unabhängige Prädiktoren für klinische Funktionsparameter und die Mortalität gezeigt. Quantitative HRCT Parameter sind jedoch einfacher zu standardisieren, lassen sich leichter reproduzieren und sind frei von Subjektivität.

Wir untersuchten retrospektiv die Relation zwischen klinischen Funktionsparametern, Überleben und histogrammbasierten HRCT Parametern bei 70 IPF-Patienten. Bestimmt wurden die mittlere Lungendichte (*mean lung attenuation*, MLA), die Schiefe (*skewness*) und Steilheit (*kurtosis*) der Histogrammkurve sowie die Werte für das Maximum, den Wendepunkt, die Gesamtfläche und die Fläche rechts vom Wendepunkt (*area right of inflexion point*, AROIP). Weiterhin wurden die forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität (FEV1), die totale Lungenkapazität (TLC), die Diffusionskapazität (DL_{CO}) und der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) gemessen. Univariate und multivariate Analysen wurden verwendet um den prognostischen Wert der HRCT Parameter auf die Ergebnisse der Funktionsmessungen und das Überleben zu bestimmen.

Für die Histogrammparameter und die klinischen Funktionsparameter zeigte sich eine klare Korrelation. Die stärksten Werte wurden zwischen MLA und FEV1 beobachtet. MLA, das Maximum der Histogrammkurve sowie AROIP korrelierten negativ mit allen Funktionsmessungen. Der neu definierte Parameter AROIP war der stärkste Prädiktor für die DL_{CO} . Univariate Regressionsanalysen zeigten eine signifikante Relation von AROIP, *kurtosis* und FVC auf das Überleben. Nach multivariaten Regressionsanalysen konnte nur ein signifikanter Einfluss von AROIP auf das Überleben dokumentiert werden.

Nach Auswertung der Daten dieser Studie zeigt sich, dass quantitative HRCT Parameter mit klinischen Funktionsmessungen korrelieren. Der neu definierte Messwert AROIP ist von zusätzlicher Bedeutung als Prädiktor insbesondere für die DL_{CO} und das Überleben.

6. Summary

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) represents one of the most frequent and most severe forms of idiopathic interstitial pneumonias (IIP). Traditionally, physiological measurements are used for the evaluation of disease severity. Alternative or additive methods such as the use of HRCT have been suggested for the identification of progressive disease. This might be advantageous as it could provide a direct morphological measure for disease extent. Semiquantitative HRCT scores have been shown to be strong independent predictors of physiological parameters and mortality. However, quantitative CT indexes might be easier to standardize, reproduce and do not rely on subjectivity.

We retrospectively assessed the relation between physiological measurements, survival and quantitative HRCT indexes in 70 patients with IPF. Mean lung attenuation (MLA), skewness, kurtosis, peak-attenuation, total lung area, inflexion point with slope and the area right of the inflexion point (AROIP) were assessed. Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1), total lung capacity (TLC), diffusing capacity (DLCO) and 6-minute walking distance (6MWT) were measured. Univariate and multivariate analysis were used for the prediction of physiological outcomes by HRCT indexes. These factors were then related to survival in a proportional hazards analysis.

Histogram features and the physiological measurements revealed a clear correlation. The strongest correlation was observed between MLA and FEV1. MLA, peak attenuation and AROIP correlated negatively with all physiological measurements. The newly defined parameter AROIP was the best predictor of DLCO. Univariate regression analysis for prediction of mortality showed that AROIP, kurtosis and FVC were significantly related to survival. Multivariate regression revealed only a significant impact of AROIP on survival.

These data indicate that HRCT indexes are correlated to physiological measurements. The newly defined parameter AROIP is of additive value for the prediction especially of DLCO and survival.

7. Literaturnachweise

American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) (2000). In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 161 (2 Pt 1), S. 646–664.

ATS statement: guidelines for the six-minute walk test (2002). In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 166 (1), S. 111–117.

Akira, Masanori; Toyokawa, Kazushige; Inoue, Yoshikazu; Arai, Toru (2009): Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory and expiratory assessment. In: *AJR Am J Roentgenol* 192 (1), S. 267–272.

Alakhras, Mazen; Decker, Paul A.; Nadrous, Hassan F.; Collazo-Clavell, Maria; Ryu, Jay H. (2007): Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Chest* 131 (5), S. 1448–1453.

Antoniou, Katerina M.; Hansell, David M.; Rubens, Michael B.; Marten, Katharina; Desai, Sujal R.; Siafakas, Nikolaos M. et al. (2008): Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 177 (2), S. 190–194.

Armanios, Mary Y.; Chen, Julian J-L; Cogan, Joy D.; Alder, Jonathan K.; Ingersoll, Roxann G.; Markin, Cheryl et al. (2007): Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *N. Engl. J. Med* 356 (13), S. 1317–1326.

Bankier, A. A.; Fleischmann, D.; Maertelaer, V. de; Kontrus, M.; Zontsich, T.; Hittmair, K.; Mallek, R. (1999): Subjective differentiation of normal and pathological bronchi on thin-section CT: impact of observer training. In: *Eur. Respir. J* 13 (4), S. 781–786.

Bayat, S.; Carette, M. F.; Degrugilliers, L.; Le Delavernhe I, Romeo B. Blanche A. (2009): High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation between lung attenuation, radiological score and respiratory function. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 179, S. A5587 [Abstract].

Beinert, T.; Behr, J.; Mehnert, F.; Kohz, P.; Seemann, M.; Rienmüller, R.; Reiser, M. (1995): Spirometrically controlled quantitative CT for assessing diffuse parenchymal lung disease. In: *J Comput Assist Tomogr* 19 (6), S. 924–931.

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. In: *Radiology* 228 (2), S. 407–414.

Best, Alan C.; Meng, Jiangfeng; Lynch, Anne M.; Bozic, Carmen M.; Miller, David; Grunwald, Gary K.; Lynch, David A. (2008): Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. In: *Radiology* 246 (3), S. 935–940.

Brauner, M. W.; Grenier, P.; Mompoin, D.; Lenoir, S.; Crémoux, H. de (1989): Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. In: *Radiology* 172 (2), S. 467–471.

Camiciottoli, Gianna; Orlandi, Ilaria; Bartolucci, Maurizio; Meoni, Eleonora; Nacci, Francesca; Diciotti, Stefano et al. (2007): Lung CT densitometry in systemic sclerosis:

correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. In: *Chest* 131 (3), S. 672–681.

Caminati, Antonella; Bianchi, Achille; Cassandro, Roberto; Mirenda, Maria Rosa; Harari, Sergio (2009): Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Respir Med* 103 (1), S. 117–123.

Chan, T. Y.; Hansell, D. M.; Rubens, M. B.; Du Bois, R. M.; Wells, A. U. (1997): Cryptogenic fibrosing alveolitis and the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis: morphological differences on computed tomographic scans. In: *Thorax* 52 (3), S. 265–270.

Cherniack, R. M.; Colby, T. V.; Flint, A.; Thurlbeck, W. M.; Waldron, J. A.; Ackerson, L. et al. (1995): Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 151 (4), S. 1180–1188.

Chetta, Alfredo; Marangio, Emilio; Olivieri, Dario (2004): Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. In: *Respiration* 71 (3), S. 209–213.

Chinet, T.; Jaubert, F.; Dusser, D.; Danel, C.; Chrétien, J.; Huchon, G. J. (1990): Effects of inflammation and fibrosis on pulmonary function in diffuse lung fibrosis. In: *Thorax* 45 (9), S. 675–678.

Collard, Harold R.; King, Talmadge E.; Bartelson, Becki Bucher; Vourlekis, Jason S.; Schwarz, Marvin I.; Brown, Kevin K. (2003): Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 168 (5), S. 538–542.

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. In: *Clin Radiol* 49 (4), S. 236–240.

Collins, J.; Stern, E. J. (1997): Ground-glass opacity at CT: the ABCs. In: *AJR Am J Roentgenol* 169 (2), S. 355–367.

Cool, Carlyne D.; Groshong, Steve D.; Rai, Pradeep R.; Henson, Peter M.; Stewart, J. Scott; Brown, Kevin K. (2006): Fibroblast foci are not discrete sites of lung injury or repair: the fibroblast reticulum. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 174 (6), S. 654–658.

Copley, Susan J.; Wells, Athol U.; Sivakumaran, Pathanamathan; Rubens, Michael B.; Lee, Y. C. Gary; Desai, Sujal R. et al. (2003): Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. In: *Radiology* 229 (3), S. 731–736.

Coultas, D. B.; Zumwalt, R. E.; Black, W. C.; Sobonya, R. E. (1994): The epidemiology of interstitial lung diseases. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 150 (4), S. 967–972.

Daniels, C. E.; Yi, E. S.; Ryu, J. H. (2008): Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Eur. Respir. J* 32 (1), S. 170–174.

Demedts, Maurits; Behr, Juergen; Buhl, Roland; Costabel, Ulrich; Dekhuijzen, Richard; Jansen, Henk M. et al. (2005): High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *N. Engl. J. Med* 353 (21), S. 2229–2242.

Desai, Sujal R.; Veeraraghavan, Srihari; Hansell, David M.; Nikolakopoulou, Ageliki; Goh, Nicole S. L.; Nicholson, Andrew G. et al. (2004): CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. In: *Radiology* 232 (2), S. 560–567.

- Diot, E.; Boissinot, E.; Asquier, E.; Guilmot, J. L.; Lemarié, E.; Valat, C.; Diot, P. (1998): Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis. In: *Chest* 114 (6), S. 1623–1629.
- Douglas, W. W.; Ryu, J. H.; Schroeder, D. R. (2000): Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 161 (4 Pt 1), S. 1172–1178.
- Du Bois, Roland M.; Weycker, Derek; Albera, Carlo; Bradford, Williamson Z.; Costabel, Ulrich; Kartashov, Alex et al. (2011a): Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 184 (12), S. 1382–1389.
- Du Bois, Roland M.; Weycker, Derek; Albera, Carlo; Bradford, Williamson Z.; Costabel, Ulrich; Kartashov, Alex et al. (2011b): Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 183 (9), S. 1231–1237.
- Du Bois, Roland M.; Weycker, Derek; Albera, Carlo; Bradford, Williamson Z.; Costabel, Ulrich; Kartashov, Alex et al. (2011c): Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 184 (4), S. 459–466.
- Dunn, T. L.; Watters, L. C.; Hendrix, C.; Cherniack, R. M.; Schwarz, M. I.; King, T. E. (1988): Gas exchange at a given degree of volume restriction is different in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Med* 85 (2), S. 221–224.
- Eaton, Tam; Young, Pam; Milne, David; Wells, Athol U. (2005): Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 171 (10), S. 1150–1157.
- Egan, J. J.; Martinez, F. J.; Wells, A. U.; Williams, T. (2005): Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. In: *Thorax* 60 (4), S. 270–273.
- Epler, G. R.; McCloud, T. C.; Gaensler, E. A.; Mikus, J. P.; Carrington, C. B. (1978): Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. In: *N. Engl. J. Med* 298 (17), S. 934–939.
- Erbes, R.; Schaberg, T.; Loddenkemper, R. (1997): Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? In: *Chest* 111 (1), S. 51–57.
- Fernández Pérez, Evans R.; Daniels, Craig E.; Schroeder, Darrell R.; St Sauver, Jennifer; Hartman, Thomas E.; Bartholmai, Brian J. et al. (2010): Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. In: *Chest* 137 (1), S. 129–137.
- Flaherty, K. R.; Thwaite, E. L.; Kazerooni, E. A.; Gross, B. H.; Toews, G. B.; Colby, T. V. et al. (2003a): Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. In: *Thorax* 58 (2), S. 143–148.
- Flaherty, K. R.; Travis, W. D.; Colby, T. V.; Toews, G. B.; Kazerooni, E. A.; Gross, B. H. et al. (2001): Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 164 (9), S. 1722–1727.
- Flaherty, Kevin R.; Andrei, Adin-Cristian; Murray, Susan; Fraley, Chris; Colby, Thomas V.; Travis, William D. et al. (2006): Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic

- value of changes in physiology and six-minute-walk test. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 174 (7), S. 803–809.
- Flaherty, Kevin R.; Mumford, Jeanette A.; Murray, Susan; Kazerooni, Ella A.; Gross, Barry H.; Colby, Thomas V. et al. (2003b): Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 168 (5), S. 543–548.
- Gay, S. E.; Kazerooni, E. A.; Toews, G. B.; Lynch, J. P.; Gross, B. H.; Cascade, P. N. et al. (1998): Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 157 (4 Pt 1), S. 1063–1072.
- Gribbin, J.; Hubbard, R. B.; Le Jeune, I.; Smith, C. J. P.; West, J.; Tata, L. J. (2006): Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. In: *Thorax* 61 (11), S. 980–985.
- Gruden, James F.; Panse, Prasad M.; Leslie, Kevin O.; Tazelaar, Henry D.; Colby, Thomas V. (2013): UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000–2009: HRCT patterns and proposed classification system. In: *AJR Am J Roentgenol* 200 (5), S. W458–67.
- 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. In: *Eur. Respir. J* 25 (1), S. 96–103.
- Hansell, David M. (2010): Thin-section CT of the lungs: the Hinterland of normal. In: *Radiology* 256 (3), S. 695–711.
- Hansell, David M.; Bankier, Alexander A.; MacMahon, Heber; McLoud, Theresa C.; Müller, Nestor L.; Remy, Jacques (2008): Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. In: *Radiology* 246 (3), S. 697–722.
- Hanson, D.; Winterbauer, R. H.; Kirtland, S. H.; Wu, R. (1995): Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Chest* 108 (2), S. 305–310.
- 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. In: *J. Appl. Physiol* 76 (1), S. 271–277.
- Hodgson, U.; Laitinen, T.; Tukiainen, P. (2002): Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. In: *Thorax* 57 (4), S. 338–342.
- Hodgson, Ulla; Pulkkinen, Ville; Dixon, Morag; Peyrard-Janvid, Myriam; Rehn, Marko; Lahermo, Paivi et al. (2006): ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Hum. Genet* 79 (1), S. 149–154.
- Hodnett, Philip A.; Naidich, David P. (2013): Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and management and a review of the literature. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 188 (2), S. 141–149.
- Homer, Robert J.; Elias, Jack A.; Lee, Chun Gun; Herzog, Erica (2011): Modern concepts on the role of inflammation in pulmonary fibrosis. In: *Arch. Pathol. Lab. Med* 135 (6), S. 780–788.

- Hubbard, R.; Johnston, I.; Britton, J. (1998): Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. In: *Chest* 113 (2), S. 396–400.
- Hunninghake, G. W. (2003): Radiologic Findings Are Strongly Associated With a Pathologic Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia. In: *Chest* 124 (4), S. 1215–1223.
- Jeong, Yeon Joo; Lee, Kyung Soo; Müller, Nestor L.; Chung, Man Pyo; Chung, Myung Jin; Han, Joungho et al. (2005): Usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia: serial thin-section CT findings correlated with pulmonary function. In: *Korean J Radiol* 6 (3), S. 143–152.
- Johkoh, T.; Müller, N. L.; Cartier, Y.; Kavanagh, P. V.; Hartman, T. E.; Akira, M. et al. (1999): Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. In: *Radiology* 211 (2), S. 555–560.
- Katzenstein, A. L.; Myers, J. L. (1998): Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 157 (4 Pt 1), S. 1301–1315.
- Kauczor, H. U.; Heussel, C. P.; Fischer, B.; Klamm, R.; Mildemberger, P.; Thelen, M. (1998): Assessment of lung volumes using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests. In: *AJR Am J Roentgenol* 171 (4), S. 1091–1095.
- Keogh, B. A.; Crystal, R. G. (1980): Clinical significance of pulmonary function tests. Pulmonary function testing in interstitial pulmonary disease. What does it tell us? In: *Chest* 78 (6), S. 856–865.
- Kim, D. S.; Park, J. H.; Park, B. K.; Lee, J. S.; Nicholson, A. G.; Colby, T. (2006): Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. In: *Eur. Respir. J* 27 (1), S. 143–150.
- King, Talmadge E.; Tooze, J. A.; Schwarz, M. I.; Brown, K. R.; Cherniack, R. M. (2001): Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 164 (7), S. 1171–1181.
- King, Talmadge E.; Pardo, Annie; Selman, Moisés (2011): Idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The Lancet* 378 (9807), S. 1949–1961.
- King, Talmadge E.; Brown, Kevin K.; Raghu, Ganesh; Du Bois, Roland M.; Lynch, David A.; Martinez, Fernando et al. (2011): BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 184 (1), S. 92–99.
- King, Talmadge E.; Albera, Carlo; Bradford, Williamson Z.; Costabel, Ulrich; Hormel, Phil; Lancaster, Lisa et al. (2009): Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. In: *Lancet* 374 (9685), S. 222–228.
- King, Talmadge E.; Bradford, Williamson Z.; Castro-Bernardini, Socorro; Fagan, Elizabeth A.; Glasspole, Ian; Glassberg, Marilyn K. et al. (2014): A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *N. Engl. J. Med* 370 (22), S. 2083–2092.
- Kolek, V. (1994): Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia. In: *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 137, S. 49–50.

- Kuhn, C.; Boldt, J.; King, T. E.; Crouch, E.; Vartio, T.; McDonald, J. A. (1989): An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. In: *Am. Rev. Respir. Dis* 140 (6), S. 1693–1703.
- Lama, Vibha N.; Flaherty, Kevin R.; Toews, Galen B.; Colby, Thomas V.; Travis, William D.; Long, Qi et al. (2003): Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 168 (9), S. 1084–1090.
- Lamers, R. J.; Kemerink, G. J.; Drent, M.; van Engelshoven, J. M. (1998): Reproducibility of spirometrically controlled CT lung densitometry in a clinical setting. In: *Eur. Respir. J* 11 (4), S. 942–945.
- Latsi, Panagiota I.; Du Bois, Roland M.; Nicholson, Andrew G.; Colby, Thomas V.; Bisirtzoglou, Danai; Nikolakopoulou, Ageliki et al. (2003): Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 168 (5), S. 531–537.
- Lawson, William E.; Crossno, Peter F.; Polosukhin, Vasiliy V.; Roldan, Juan; Cheng, Dong-Sheng; Lane, Kirk B. et al. (2008): Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection. In: *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol* 294 (6), S. L1119-26.
- Lederer, David J.; Arcasoy, Selim M.; Wilt, Jessie S.; D'Ovidio, Frank; Sonett, Joshua R.; Kawut, Steven M. (2006): Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 174 (6), S. 659–664.
- Lettieri, Christopher J.; Nathan, Steven D.; Barnett, Scott D.; Ahmad, Shahzad; Shorr, Andrew F. (2006): Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Chest* 129 (3), S. 746–752.
- Leung, A. N.; Staples, C. A.; Müller, N. L. (1991): Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of high-resolution and conventional CT. In: *AJR Am J Roentgenol* 157 (4), S. 693–696.
- Ley, Brett; Ryerson, Christopher J.; Vittinghoff, Eric; Ryu, Jay H.; Tomassetti, Sara; Lee, Joyce S. et al. (2012): A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Ann. Intern. Med* 156 (10), S. 684–691.
- Liebow, A. A.: Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. In: *Prog Respir Research* 1975, Bd. 8, S. 1–33.
- Liebow, A. A.; Carrington D. B. (1969): The interstitial pneumonias. In: Potchen EJ LeMay M. editors Simon M (Hg.): *Frontiers of pulmonary radiology*. New York: Grune & Stratton, S. 102–141.
- Lynch, D. A. (2003): Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: high-resolution computed tomography considerations. In: *Semin Respir Crit Care Med* 24 (4), S. 365–376.
- Lynch, D. A. (2005): High-Resolution Computed Tomography in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Prognosis. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 172 (4), S. 488–493.
- MacDonald, S. L.; Rubens, M. B.; Hansell, D. M.; Copley, S. J.; Desai, S. R.; Du Bois, R. M. et al. (2001): Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia:

- comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. In: *Radiology* 221 (3), S. 600–605.
- Martinez, Fernando J.; Flaherty, Kevin (2006): Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. In: *Proc Am Thorac Soc* 3 (4), S. 315–321.
- Martinez, F. J.; de Andrade J. A.; Anstrom K. J.; King T. E. Jr.; Raghu G. (2014): Randomized Trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *N Engl J Med* 370 (22), S. 2093–2101.
- 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. In: *Radiology* 171 (1), S. 111–116.
- Matsuoka, Shin; Kurihara, Yasuyuki; Yagihashi, Kunihiro; Niimi, Hiroshi; Nakajima, Yasuo (2006): Quantification of thin-section CT lung attenuation in acute pulmonary embolism: correlations with arterial blood gas levels and CT angiography. In: *AJR Am J Roentgenol* 186 (5), S. 1272–1279.
- Mejía, Mayra; Carrillo, Guillermo; Rojas-Serrano, Jorge; Estrada, Andrea; Suárez, Teresa; Alonso, Delfino et al. (2009): Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. In: *Chest* 136 (1), S. 10–15.
- Michaelson, J. E.; Aguayo, S. M.; Roman, J. (2000): Idiopathic pulmonary fibrosis: a practical approach for diagnosis and management. In: *Chest* 118 (3), S. 788–794.
- Miller, M. R.; Hankinson, J.; Brusasco, V.; Burgos, F.; Casaburi, R.; Coates, A. et al. (2005): Standardisation of spirometry. In: *Eur. Respir. J* 26 (2), S. 319–338.
- Miller, Wallace T.; Shah, Rosita M. (2005): Isolated diffuse ground-glass opacity in thoracic CT: causes and clinical presentations. In: *AJR Am J Roentgenol* 184 (2), S. 613–622.
- Mishima, M.; Itoh, H.; Sakai, H.; Nakano, Y.; Muro, S.; Hirai, T. et al. (1999): Optimized scanning conditions of high resolution CT in the follow-up of pulmonary emphysema. In: *J Comput Assist Tomogr* 23 (3), S. 380–384.
- Mogulkoc, N.; Brutsche, M. H.; Bishop, P. W.; Greaves, S. M.; Horrocks, A. W.; Egan, J. J. (2001): Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 164 (1), S. 103–108.
- Müller, N. L.; Coiby, T. V. (1997): Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. In: *Radiographics* 17 (4), S. 1016–1022.
- Müller, N. L.; Guerry-Force, M. L.; Staples, C. A.; Wright, J. L.; Wiggs, B.; Coppin, C. et al. (1987a): Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and usual interstitial pneumonia: clinical, functional, and radiologic findings. In: *Radiology* 162 (1 Pt 1), S. 151–156.
- Müller, N. L.; Mawson, J. B.; Mathieson, J. R.; Abboud, R.; Ostrow, D. N.; Champion, P. (1989): Sarcoidosis: correlation of extent of disease at CT with clinical, functional, and radiographic findings. In: *Radiology* 171 (3), S. 613–618.
- Müller, N. L.; Staples, C. A.; Miller, R. R.; Abboud, R. T. (1988): "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. In: *Chest* 94 (4), S. 782–787.

- Müller, N. L.; Staples, C. A.; Miller, R. R.; Vedal, S.; Thurlbeck, W. M.; Ostrow, D. N. (1987b): Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. In: *Radiology* 165 (3), S. 731–734.
- Nishimura, K.; Kitaichi, M.; Izumi, T.; Nagai, S.; Kanaoka, M.; Itoh, H. (1992): Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. In: *Radiology* 182 (2), S. 337–342.
- Noble, Paul W.; Albera, Carlo; Bradford, Williamson Z.; Costabel, Ulrich; Glassberg, Marilyn K.; Kardatzke, David et al. (2011): Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. In: *Lancet* 377 (9779), S. 1760–1769.
- Noth, Imre; Anstrom, Kevin J.; Calvert, Sara Bristol; Andrade, Joao de; Flaherty, Kevin R.; Glazer, Craig et al. (2012): A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 186 (1), S. 88–95.
- Olson, Amy L.; Swigris, Jeffrey J.; Lezotte, Dennis C.; Norris, Jill M.; Wilson, Carla G.; Brown, Kevin K. (2007): Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 176 (3), S. 277–284.
- 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. In: *Clin Radiol* 44 (4), S. 222–226.
- Plessen, C. von; Grinde, O.; Gulsvik, A. (2003): Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. In: *Respir Med* 97 (4), S. 428–435.
- Plummer, Alan L. (2008): The carbon monoxide diffusing capacity: clinical implications, coding, and documentation. In: *Chest* 134 (3), S. 663–667.
- Quadrelli, Silvia; Molinari, Luciana; Ciallella, Lorena; Spina, Juan Carlos; Sobrino, Edgardo; Chertcoff, Julio (2010): Radiological versus histopathological diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference? In: *Respiration* 79 (1), S. 32–37.
- Quanjer, P. H.; Tammeling, G. J.; Cotes, J. E.; Pedersen, O. F.; Peslin, R.; Yernault, J. C. (1993): Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. In: *Eur Respir J Suppl* 16, S. 5–40.
- Raghu, G.; Mageto, Y. N.; Lockhart, D.; Schmidt, R. A.; Wood, D. E.; Godwin, J. D. (1999): The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. In: *Chest* 116 (5), S. 1168–1174.
- Raghu, Ganesh; Anstrom, Kevin J.; King, Talmadge E.; Lasky, Joseph A.; Martinez, Fernando J. (2012): Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. In: *N. Engl. J. Med* 366 (21), S. 1968–1977.
- Raghu, Ganesh; Brown, Kevin K.; Bradford, Williamson Z.; Starko, Karen; Noble, Paul W.; Schwartz, David A.; King, Talmadge E. (2004): A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *N. Engl. J. Med* 350 (2), S. 125–133.

Raghu, Ganesh; Collard, Harold R.; Egan, Jim J.; Martinez, Fernando J.; Behr, Juergen; Brown, Kevin K. et al. (2011): An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 183 (6), S. 788–824.

Raghu, Ganesh; Weycker, Derek; Edelsberg, John; Bradford, Williamson Z.; Oster, Gerry (2006): Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 174 (7), S. 810–816.

Raghu, Ganesh; Brown, Kevin K.; Costabel, Ulrich; Cottin, Vincent; Du Bois, Roland M.; Lasky, Joseph A. et al. (2008): Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 178 (9), S. 948–955.

Remy-Jardin, M.; Remy, J.; Deffontaines, C.; Duhamel, A. (1991): Assessment of diffuse infiltrative lung disease: comparison of conventional CT and high-resolution CT. In: *Radiology* 181 (1), S. 157–162.

Remy-Jardin, M.; Remy, J.; Giraud, F.; Wattinne, L.; Gosselin, B. (1993): Computed tomography assessment of ground-glass opacity: semiology and significance. In: *J Thorac Imaging* 8 (4), S. 249–264.

Richeldi, Luca; Du Bois, Roland M.; Raghu, Ganesh; Azuma, Arata; Brown, Kevin K.; Costabel, Ulrich et al. (2014): Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *N. Engl. J. Med* 370 (22), S. 2071–2082.

Rienmüller, R. K.; Behr, J.; Kalender, W. A.; Schätzl, M.; Altmann, I.; Merin, M.; Beinert, T. (1991): Standardized quantitative high resolution CT in lung diseases. In: *J Comput Assist Tomogr* 15 (5), S. 742–749.

Robertson, H. (1994): Clinical Application of Pulmonary Function and Exercise Tests in the Management of Patients with Interstitial Lung Disease. In: *Semin Respir Crit Care Med* 15 (01), S. 1–9.

Rodriguez, L. H.; Vargas, P. F.; Raff, U.; Lynch, D. A.; Rojas, G. M.; Moxley, D. M.; Newell, J. D. (1995): Automated discrimination and quantification of idiopathic pulmonary fibrosis from normal lung parenchyma using generalized fractal dimensions in high-resolution computed tomography images. In: *Acad Radiol* 2 (1), S. 10–18.

Sahin, Hakan; Brown, Kevin K.; Curran-Everett, Douglas; Hale, Valerie; Cool, Carlyne D.; Vourlekis, Jason S.; Lynch, David A. (2007): Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. In: *Radiology* 244 (2), S. 591–598.

Schwartz, D. A.; Halmers, R. A.; Galvin, J. R.; van Fossen, D. S.; Frees, K. L.; Dayton, C. S. et al. (1994): Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 149 (2 Pt 1), S. 450–454.

Scott, J.; Johnston, I.; Britton, J. (1990): What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. In: *BMJ* 301 (6759), S. 1015–1017.

Seibold, Max A.; Wise, Anastasia L.; Speer, Marcy C.; Steele, Mark P.; Brown, Kevin K.; Loyd, James E. et al. (2011): A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. In: *N. Engl. J. Med* 364 (16), S. 1503–1512.

- Selman, M.; King, T. E.; Pardo, A. (2001): Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. In: *Ann. Intern. Med* 134 (2), S. 136–151.
- Shin, Kyung Min; Lee, Kyung Soo; Chung, Man Pyo; Han, Joungho; Bae, Young A.; Kim, Tae Sung; Chung, Myung Jin (2008): Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. In: *Radiology* 249 (1), S. 328–337.
- Sumikawa, H.; Johkoh, T.; Colby, T. V.; Ichikado, K.; Suga, M.; Taniguchi, H. et al. (2007): Computed Tomography Findings in Pathological Usual Interstitial Pneumonia: Relationship to Survival. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 177 (4), S. 433–439.
- Suzuki, Tamio; Li, Wei; Zhang, Qing; Karim, Amna; Novak, Edward K.; Sviderskaya, Elena V. et al. (2002): Hermansky-Pudlak syndrome is caused by mutations in HPS4, the human homolog of the mouse light-ear gene. In: *Nat. Genet* 30 (3), S. 321–324.
- Sverzellati, N.; Filippo, M. de; Bartalena, T.; Piciucchi, S.; Zompatori, M. (2010a): High-resolution computed tomography in the diagnosis and follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Radiol Med* 115 (4), S. 526–538.
- Sverzellati, Nicola; Wells, Athol U.; Tomassetti, Sara; Desai, Sujal R.; Copley, Susan J.; Aziz, Zelena A. et al. (2010b): Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. In: *Radiology* 254 (3), S. 957–964.
- Sverzellati, Nicola; Zompatori, Maurizio; Luca, Giovanni de; Chetta, Alfredo; Bnà, Claudio; Ormitti, Francesca; Cobelli, Rocco (2005): Evaluation of quantitative CT indexes in idiopathic interstitial pneumonitis using a low-dose technique. In: *European Journal of Radiology* 56 (3), S. 370–375.
- Thomas, Alan Q.; Lane, Kirk; Phillips, John; Prince, Melissa; Markin, Cheryl; Speer, Marcy et al. (2002): Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 165 (9), S. 1322–1328.
- Turner-Warwick, M.; Burrows, B.; Johnson, A. (1980): Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. In: *Thorax* 35 (3), S. 171–180.
- Uppaluri, R.; Hoffman, E. A.; Sonka, M.; Hunninghake, G. W.; McLennan, G. (1999): Interstitial lung disease: A quantitative study using the adaptive multiple feature method. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 159 (2), S. 519–525.
- Uppaluri, R.; Mitsa, T.; Sonka, M.; Hoffman, E. A.; McLennan, G. (1997): Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 156 (1), S. 248–254.
- Walter, Nicholas; Collard, Harold R.; King, Talmadge E. (2006): Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Proc Am Thorac Soc* 3 (4), S. 330–338.
- Wang, Yongyu; Kuan, Phillip J.; Xing, Chao; Cronkhite, Jennifer T.; Torres, Fernando; Rosenblatt, Randall L. et al. (2009): Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. In: *Am. J. Hum. Genet* 84 (1), S. 52–59.

- Watters, L. C.; King, T. E.; Schwarz, M. I.; Waldron, J. A.; Stanford, R. E.; Cherniack, R. M. (1986): A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. Rev. Respir. Dis* 133 (1), S. 97–103.
- Wells, A. U.; Hansell, D. M.; Rubens, M. B.; King, A. D.; Cramer, D.; Black, C. M.; Du Bois, R. M. (1997a): Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. In: *Arthritis Rheum* 40 (7), S. 1229–1236.
- Wells, A. U.; King, A. D.; Rubens, M. B.; Cramer, D.; Du Bois, R. M.; Hansell, D. M. (1997b): Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 155 (4), S. 1367–1375.
- Wells, Athol U.; Desai, Sujal R.; Rubens, Michael B.; Goh, Nicole S. L.; Cramer, Derek; Nicholson, Andrew G. et al. (2003): Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 167 (7), S. 962–969.
- Wémeau-Stervinou, Lidwine; Perez, Thierry; Murphy, Colm; Polge, Anne-Sophie; Wallaert, Benoît (2012): Lung capillary blood volume and membrane diffusion in idiopathic interstitial pneumonia. In: *Respiratory medicine*.
- Wilkie, M.; Chalmers, J.; Smith, R.; Schembri, S. (2012): P134 Comparison of Two Prognostic Tools For Identifying High Risk Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Thorax* 67 (Suppl 2), S. A120.
- Yamashiro, Tsuneo; Matsuoka, Shin; Bartholmai, Brian J.; San José Estépar, Raúl; Ross, James C.; Diaz, Alejandro et al. (2010): Collapsibility of lung volume by paired inspiratory and expiratory CT scans: correlations with lung function and mean lung density. In: *Acad Radiol* 17 (4), S. 489–495.
- Yamashiro, Tsuneo; Matsuoka, Shin; Estépar, Raúl San José; Bartholmai, Brian J.; Diaz, Alejandro; Ross, James C. et al. (2011): Kurtosis and Skewness of Density Histograms on Inspiratory and Expiratory CT Scans in Smokers. In: *COPD* 8 (1), S. 13–20.
- Zappala, C. J.; Latsi, P. I.; Nicholson, A. G.; Colby, T. V.; Cramer, D.; Renzoni, E. A. et al. (2010): Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Eur. Respir. J* 35 (4), S. 830–836.

8. Anhang

Tabelle 15: Korrelation pro Schnittebene, pro Histogramm- und Lungenfunktionsparameter

Korrelation Median (Ebene 1 -5) vs. Lungenfunktionsparameter					
	FVC	FEV1	TLC	DLCO	6MWT
1.Ebene (basal)	-0,6	-0,61	-0,51	-0,51	-0,57
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
2.Ebene	-0,53	-0,56	-0,47	-0,42	-0,51
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0009	< 0.0001
3.Ebene (Carina)	-0,62	-0,64	-0,48	-0,43	-0,51
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0007	< 0.0001
4.Ebene	-0,52	-0,57	-0,39	-0,34	-0,55
p	< 0.0001	< 0.0001	0.0010	0.0083	< 0.0001
5.Ebene (apikal)	-0,51	-0,53	-0,36	-0,3	-0,47
p	< 0.0001	< 0.0001	0.0023	0.0195	0.0001
Total	-0,6	-0,63	-0,47	-0,43	-0,56
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0007	< 0.0001

Korrelation Kurtosis (Ebene 1 -5) vs. Lungenfunktionsparameter					
	FVC	FEV1	TLC	DLCO	6MWT
1.Ebene (basal)	0,54	0,42	0,48	0,38	0,3
p	< 0.0001	0.0003	< 0.0001	0.0033	0.0208
2.Ebene	0,47	0,39	0,48	0,36	0,28
p	< 0.0001	0.0007	< 0.0001	0.0054	0.0270
3.Ebene (Carina)	0,49	0,47	0,48	0,35	0,28
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0059	0.0262
4.Ebene	0,43	0,41	0,44	0,27	0,25
p	0.0002	0.0005	0.0001	0.0376	0.0515
5.Ebene (apikal)	0,36	0,3	0,39	0,05	0,07
p	0.0027	0.0112	0.0008	0.7004	0.5780
Total	0,51	0,46	0,49	0,39	0,34
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0023	0.0074

Korrelation Skewness (Ebene 1 -5) vs. Lungenfunktionsparameter					
	FVC	FEV1	TLC	DLCO	6MWT
1.Ebene (basal)	0,57	0,52	0,49	0,52	0,51
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
2.Ebene	0,49	0,48	0,46	0,44	0,43
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0005	0.0005
3.Ebene (Carina)	0,55	0,54	0,48	0,42	0,34
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0010	0.0077
4.Ebene	0,49	0,5	0,46	0,38	0,36
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0030	0.0041
5.Ebene (apikal)	0,42	0,4	0,4	0,23	0,25
p	0.0004	0.0007	0.0006	0.0822	0.0487
Total	0,54	0,52	0,48	0,45	0,41
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0004	0.0010

Korrelation Maximum (Ebene 1 -5) vs. Lungenfunktionsparameter

	FVC	FEV1	TLC	DLCO	6MWT
1.Ebene (basal)	-0,51	-0,51	-0,39	-0,37	-0,53
p	< 0.0001	< 0.0001	0.0010	0.0041	< 0.0001
2.Ebene	-0,41	-0,45	-0,3	-0,28	-0,5
p	0.0004	0.0001	0.0126	0.0300	< 0.0001
3.Ebene (Carina)	-0,57	-0,57	-0,38	-0,32	-0,5
p	< 0.0001	< 0.0001	0.0013	0.0148	< 0.0001
4.Ebene	-0,5	-0,53	-0,35	-0,24	-0,54
p	< 0.0001	< 0.0001	0.0032	0.0626	< 0.0001
5.Ebene (apikal)	-0,49	-0,52	-0,33	-0,2	-0,45
p	< 0.0001	< 0.0001	0.0060	0.1286	0.0002
Total	-0,53	-0,56	-0,37	-0,27	-0,53
p	< 0.0001	< 0.0001	0.0018	0.0360	< 0.0001

Korrelation Steigung Wendepunkt (Ebene 1 -5) vs. Lungenfunktionsparameter

	FVC	FEV1	TLC	DLCO	6MWT
1.Ebene (basal)	-0,66	-0,53	-0,65	-0,43	-0,41
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0007	0.0012
2.Ebene	-0,63	-0,56	-0,66	-0,45	-0,4
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0003	0.0015
3.Ebene (Carina)	-0,59	-0,58	-0,55	-0,52	-0,38
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0025
4.Ebene	-0,51	-0,51	-0,48	-0,5	-0,38
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0026
5.Ebene (apikal)	-0,4	-0,37	-0,4	-0,29	-0,24
p	0.0006	0.0016	0.0007	0.0280	0.0612
Total	-0,58	-0,54	-0,56	-0,52	-0,41
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0012

Korrelation Wendepunkt (Ebene 1 -5) vs. Lungenfunktionsparameter

	FVC	FEV1	TLC	DLCO	6MWT
1.Ebene (basal)	-0,31	-0,32	-0,28	-0,33	-0,24
p	0.0094	0.0071	0.0195	0.0100	0.0655
2.Ebene	-0,36	-0,4	-0,29	-0,3	-0,38
p	0.0023	0.0006	0.0143	0.0189	0.0026
3.Ebene (Carina)	-0,55	-0,58	-0,42	-0,36	-0,44
p	< 0.0001	< 0.0001	0.0003	0.0049	0.0004
4.Ebene	-0,51	-0,54	-0,39	-0,28	-0,51
p	< 0.0001	< 0.0001	0.0008	0.0349	< 0.0001
5.Ebene (apikal)	-0,35	-0,37	-0,29	-0,21	-0,45
p	0.0032	0.0014	0.0164	0.1094	0.0002
Total	-0,53	-0,56	-0,39	-0,34	-0,55
p	< 0.0001	< 0.0001	0.0010	0.0075	< 0.0001

Korrelation Totale Lungenfläche (Ebene 1 -5) vs. Lungenfunktionsparameter

	FVC	FEV1	TLC	DLCO	6MWT
1.Ebene (basal)	0,4	0,3	0,49	0,2	0,33
p	0.0008	0.0104	< 0.0001	0.1273	0.0103
2.Ebene	0,52	0,46	0,58	0,32	0,38
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0132	0.0024
3.Ebene (Carina)	0,53	0,51	0,5	0,39	0,34
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0023	0.0083
4.Ebene	0,43	0,45	0,38	0,44	0,33
p	0.0002	< 0.0001	0.0012	0.0005	0.0098
5.Ebene (apikal)	0,15	0,16	0,15	0,21	0,19
p	0.2084	0.1845	0.2314	0.1140	0.1354
Total	0,47	0,44	0,49	0,38	0,37
p	< 0.0001	0.0001	< 0.0001	0.0034	0.0038

Korrelation AROIP (Ebene 1 -5) vs. Lungenfunktionsparameter

	FVC	FEV1	TLC	DLCO	6MWT
1.Ebene (basal)	-0,25	-0,23	-0,25	-0,19	-0,28
p	0.0367	0.0526	0.0397	0.1536	0.0319
2.Ebene	-0,38	-0,37	-0,42	-0,31	-0,28
p	0.0014	0.0018	0.0003	0.0163	0.0270
3.Ebene (Carina)	-0,4	-0,4	-0,35	-0,43	-0,34
p	0.0007	0.0006	0.0033	0.0006	0.0069
4.Ebene	-0,35	-0,38	-0,26	-0,49	-0,4
p	0.0036	0.0010	0.0323	< 0.0001	0.0015
5.Ebene (apikal)	-0,15	-0,15	-0,05	-0,44	-0,08
p	0.2103	0.2086	0.6711	0.0005	0.5244
Total	-0,51	-0,5	-0,5	-0,54	-0,4
p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0016

Tabelle 16: Auflistung aller Histogramparameter und deren Korrelation in den einzelnen Schnittebenen untereinander

Korrelation Median zwischen den einzelnen Schnittebenen						
	1.Ebene	2.Ebene	3.Ebene	4.Ebene	5.Ebene	Total
1.Ebene (basal)	1,00					
p						
2.Ebene	0,91	1,00				
p	< 0,001					
3.Ebene (Carina)	0,82	0,83	1,00			
p	< 0,001	< 0,001				
4.Ebene	0,77	0,80	0,94	1,00		
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001			
5.Ebene (apikal)	0,73	0,71	0,88	0,90	1,00	
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001		
Total	0,90	0,90	0,96	0,96	0,92	1,00
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Korrelation Kurtosis zwischen den einzelnen Schnittebenen						
	1.Ebene	2.Ebene	3.Ebene	4.Ebene	5.Ebene	Total
1.Ebene (basal)	1,00					
p						
2.Ebene	0,85	1,00				
p	< 0,001					
3.Ebene (Carina)	0,74	0,90	1,00			
p	< 0,001	< 0,001				
4.Ebene	0,66	0,84	0,94	1,00		
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001			
5.Ebene (apikal)	0,58	0,75	0,85	0,92	1,00	
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001		
Total	0,83	0,94	0,96	0,94	0,84	1,00
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Korrelation Skewness zwischen den einzelnen Schnittebenen						
	1.Ebene	2.Ebene	3.Ebene	4.Ebene	5.Ebene	Total
1.Ebene (basal)	1,00					
p						
2.Ebene	0,88	1,00				
p	< 0,001					
3.Ebene (Carina)	0,74	0,83	1,00			
p	< 0,001	< 0,001				
4.Ebene	0,72	0,82	0,93	1,00		
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001			
5.Ebene (apikal)	0,67	0,75	0,83	0,91	1,00	
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001		
Total	0,83	0,91	0,95	0,96	0,90	1,00
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Korrelation Maximum zwischen den einzelnen Schnittebenen

	1.Ebene	2.Ebene	3.Ebene	4.Ebene	5.Ebene	Total
1.Ebene (basal)	1,00					
p						
2.Ebene	0,88	1,00				
p	< 0,001					
3.Ebene (Carina)	0,73	0,79	1,00			
p	< 0,001	< 0,001				
4.Ebene	0,71	0,79	0,94	1,00		
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001			
5.Ebene (apikal)	0,69	0,69	0,90	0,91	1,00	
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001		
Total	0,80	0,85	0,96	0,97	0,93	1,00
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Korrelation Steigung Wendepunkt zwischen den einzelnen Schnittebenen

	1.Ebene	2.Ebene	3.Ebene	4.Ebene	5.Ebene	Total
1.Ebene (basal)	1,00					
p						
2.Ebene	0,92	1,00				
p	< 0,001					
3.Ebene (Carina)	0,81	0,90	1,00			
p	< 0,001	< 0,001				
4.Ebene	0,75	0,86	0,95	1,00		
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001			
5.Ebene (apikal)	0,74	0,81	0,87	0,91	1,00	
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001		
Total	0,90	0,95	0,97	0,94	0,91	1,00
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Korrelation Wendepunkt zwischen den einzelnen Schnittebenen

	1.Ebene	2.Ebene	3.Ebene	4.Ebene	5.Ebene	Total
1.Ebene (basal)	1,00					
p						
2.Ebene	0,44	1,00				
p	< 0,001					
3.Ebene (Carina)	0,46	0,70	1,00			
p	< 0,001	< 0,001				
4.Ebene	0,42	0,68	0,86	1,00		
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001			
5.Ebene (apikal)	0,09	0,35	0,55	0,64	1,00	
p	0,460	< 0,001	< 0,001	< 0,001		
Total	0,49	0,69	0,86	0,95	0,69	1,00
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Korrelation Totale Lungenfläche zwischen den einzelnen Schnittebenen

	1.Ebene	2.Ebene	3.Ebene	4.Ebene	5.Ebene	Total
1.Ebene (basal)	1					
p						
2.Ebene	0,84	1				
p	< 0.001					
3.Ebene (Carina)	0,63	0,82	1			
p	< 0.001	< 0.001				
4.Ebene	0,52	0,74	0,88	1		
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001			
5.Ebene (apikal)	0,49	0,5	0,68	0,6	1	
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
Total	0,8	0,9	0,94	0,88	0,76	1
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	

Korrelation AROIP zwischen den einzelnen Schnittebenen

	1.Ebene	2.Ebene	3.Ebene	4.Ebene	5.Ebene	Total
1.Ebene (basal)	1,00					
p						
2.Ebene	0,31	1,00				
p	< 0.001					
3.Ebene (Carina)	0,52	0,61	1,00			
p	< 0.001	< 0.001				
4.Ebene	0,45	0,52	0,81	1,00		
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001			
5.Ebene (apikal)	0,05	0,32	0,42	0,50	1,00	
p	0.340	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
Total	0,50	0,71	0,81	0,80	0,42	1,00
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	

8.1 Verzeichnis der Abbildungen

<i>Abbildung 1: graphische Darstellung der messbaren Lungenvolumina.....</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 2: schematische Darstellung der fünf repräsentativen Schnitte der Lunge...24</i>	
<i>Abbildung 3: manuelle Segmentation des Lungengewebes mit Hilfe des DICOM- Bearbeitungsprogramms DicomWorks</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 4: Darstellung der geglätteten Histogrammkurve.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 5: Darstellung der ersten Ableitung des geglätteten Histogramms</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 6: grafische Darstellung von AROIP.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 7: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen Lungenfunktionsparameter mit den quantitativen HRCT Parametern.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 8: Box-Whisker-Plot-Diagramme der Histogrammparameter von basal nach apikal.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 9: graphische Darstellung der Interbeurteiler-Reliabilität.....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 10: graphische Darstellung des prädiktiven Wertes von AROIP auf die DL_{CO}</i>	<i>43</i>

8.2 Verzeichnis der Tabellen

<i>Tabelle 1: Verwendete Lungenfunktionsparameter</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 2: technische Details der HRCT.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 3: Verwendete densitometrische Parameter</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 4: demografische und klinische Merkmale der Patienten.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 5: Quantitative HRCT-Merkmale der fünf Ebenen plus deren Summe (Total)..</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 6: Korrelationen zwischen densitometrischen Parametern und der Lungenfunktion</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 7: Korrelationen der densitometrischen Parameter untereinander.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 8: Korrelationen der densitometrischen Parameter untereinander.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 9: Summer der Korrelationskoeffizienten pro Ebene.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 10: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse</i>	<i>44</i>

<i>Tabelle 11: Gleichungen der Regressionsanalysen</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 12: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 13: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 14: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse nach schrittweiser Selektion</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 15: Korrelation pro Schnittebene, pro Histogramm- und Lungenfunktionsparameter.....</i>	<i>75</i>
<i>Tabelle 16: Auflistung aller Histogrammparameter und deren Korrelation in den einzelnen Schnittebenen untereinander.....</i>	<i>78</i>

8.3 Verzeichnis der Abkürzungen

Σ	Reststandardabweichung
6MWT	Sechs-Minuten-Gehtest, <i>six-minute-walktest</i>
Aa.	Arteriae
AIP	Akute interstitielle Pneumonie, <i>acute interstitial pneumonia</i>
AMFM	<i>adaptive multiple feature method</i>
AROIP	Fläche rechts vom Wendepunkt, <i>area right of inflexion point</i>
ATPS	Umgebungsbedingungen, <i>ambient temperature, pressure, saturated</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BMI	Körpermasseindex, <i>Body-Mass-Index</i>
BOOP	Bronchiolitis-obliterans-organisierende Pneumonie, <i>bronchiolitis obliterans organizing pneumonia</i>
BTPS	Bedingungen bei Körpertemperatur, <i>body temperature, pressure, saturated</i>
CFA	kryptogene fibrosierende Alveolitis, <i>cryptogenic fibrosing alveolitis</i>
cm	Zentimeter
CO	Kohlenstoffmonoxid
COP	Kryptogene organisierende Pneumonie, <i>cryptogenic organizing pneumonia</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPI	<i>Composite physiologic index</i>
CRP-Score	<i>clinical-radiographic-physiologic - Score</i>
CSS	Kombinierte Bewertungssysteme, <i>composite scoring systems</i>
CT	Computertomographie
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DIP	Desquamative interstitielle Pneumonie, <i>desquamative interstitial pneumonia</i>
DL _{CO}	Diffusionskapazität für CO
EAA	Exogen allergische Alveolitis
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
et al.	und andere, <i>et alii / et alia</i>
FEV1	Forciertes Einsekundenvolumen, <i>forced expiratory volume in one second</i>
FVC	Forcierte Vitalkapazität, <i>forced vital capacity</i>
HR	Hazard Ratio
HRCT	Hochauflösende Computertomographie, <i>High resolution Computed Tomography</i>
hTERT	<i>human telomerase reverse transcriptase</i>
hTR	<i>human telomerase RNA</i>

HU	Hounsfieldeinheit, <i>hounsfield unit</i>
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonien, <i>idiopathic interstitial pneumonias</i>
IL-1	Interleukin-1
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung, <i>interstitial lung disease</i>
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose, <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
LAA	<i>low attenuation area</i>
LIP	Lymphoide interstitielle Pneumonie, <i>lymphoid interstitial pneumonia</i>
mA	Milliampere
MCID	minimale, klinisch relevante Veränderung <i>minimal clinically important difference</i>
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein - 1</i>
MF	Mittleres Lungenfeld
MLA	Mittlere Lungendichte, <i>mean lung attenuation</i>
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NAC	N-Acetylcystein
NSIP	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, <i>non-specific interstitial pneumonia</i>
OF	Oberes Lungenfeld
p	Signifikanzwert
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PDGF	<i>Platelet derived growth factor</i>
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PY	Packungsjahren, <i>pack years</i>
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
r ²	Bestimmtheitsmaß
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung, <i>respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease</i>
R _{tot}	Atemwegswiderstand
RV	Residualvolumen, <i>residual volume</i>
SD	Standardfehler
SFTPA2	<i>Surfactant proteine A2</i>
sR _{tot}	Spezifischer Atemwegswiderstand
TGF-beta	<i>Transforming growth factor-beta</i>
TLC	Totales Lungenvolumen, <i>total lung capacity</i>
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
UIP	Gewöhnliche interstitielle Pneumonie, <i>usual interstitial pneumonia</i>
UL	Unteres Lungenfeld
VC	Vitalkapazität, <i>vital capacity</i>
Vv.	Venae

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

Ort, Datum

Unterschrift

8.5 Danksagung

Abschließend möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zunächst möchte ich Prof. Dr. med. Andreas Günther für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die fachliche Unterstützung danken.

Dr. med. Andreas Breithecker gilt mein Dank für seine fachliche Unterstützung im Institut für diagnostische Radiologie.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer Dr. med. Benjamin Löh für die Motivation, die konstruktive Kritik und unendliche Geduld, mit der er mir ausschlaggebend bei der Umsetzung des Themas zur Seite stand. Danke für die tolle Betreuung!

Allen gegenwärtigen und ehemaligen Mitarbeitern der Fibroseambulanz, namentlich Sandy Jones, Cornelia Scheld, Dr. med. Jasmin Wagner und Sabine Heinemann, danke ich für die stete Unterstützung, den guten Kaffee und die abwechslungsreichen Stunden.

Meinen Kollegen Dr. med. Dorothee Gragert und Andreas Baumann möchte ich für die gute Zusammenarbeit in der Fibroseambulanz danken.

Außerdem bedanke ich mich bei Sandra für ihre unendliche Geduld, Motivation und all die gemeinsame Zeit, die für die Erstellung dieser Arbeit zurückgesteckt werden musste. Danke für Deine Unterstützung und Dein Verständnis!

Zum Schluss bedanke ich mich noch bei meinen Eltern, die mir durch Ihre Unterstützung die Möglichkeit gaben, eine solche Arbeit überhaupt anfertigen zu können.