

**Evaluation der regionalen pulmonalen Ventilation bei
spontanatmenden Patienten mit idiopathischer pulmonaler
Fibrose (IPF) mittels Elektroimpedanztomographie (EIT)**

Eine Pilotstudie aus dem Europäischen IPF Register (eurIPFreg)

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Isabel Ermert (geb. Schmalz)

geboren in Marburg

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik II
Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Günther

Gutachter: Prof. Dr. med. Georg Bachmann

Tag der Disputation: 28.10.2021

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1	Einleitung	1
1.1	Klassifikation	1
1.2	Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)	2
1.2.1	Definition	2
1.2.2	Epidemiologie und Risikofaktoren	2
1.2.3	Pathogenese	3
1.2.4	Klinisches Erscheinungsbild	4
1.2.5	Diagnostik	5
1.2.6	Therapie	7
Kapitel 2	Fragestellung	11
Kapitel 3	Material und Methoden	12
3.1	Art der Studie	12
3.2	Untersuchte Patienten- und Probandenkollektive	12
3.3	Probandengewinnung und Größe der Studienpopulation	12
3.4	Einverständnis und Ethikvotum	13
3.5	Untersuchungsmethoden	13
3.5.1	Klinische Datenerhebung und –sicherung im Europäischen IPF Register (eurIPFreg)	13
3.5.2	Lungenfunktionsmessung	14
3.5.3	Elektroimpedanztomographie (EIT)	15
3.5.4	Verwendete Materialien	17
3.6	Durchführung der thorakalen Elektroimpedanzmessung	17
3.6.1	Ruheatmung	18
3.6.2	FRC-Manöver	18
3.6.3	Atmung unter inkrementeller Steigerung des positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP)	18
3.7	EIT-Datenanalyse	19
3.8	Zielparameter	21
3.8.1	Intratidale Gas-/Ventilationsverteilung (ITV)	21
3.8.2	Tidale Impedanzverteilung (TID)	22
3.8.3	Änderung der tidalen Impedanzverteilung über die Zeit (dTID)	23

3.8.4 Oberfläche des belüfteten Bereiches (SURF).....	24
3.8.5 Globaler Inhomogenitätsindex (GI).....	24
3.8.6 Zentrum der Belüftung (CGVD = COV)	25
3.8.7 Endexpiratorische Lungenimpedanz (EELI).....	26
3.8.8 Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz über die Zeit (dEELI).....	27
3.9 Statistische Datenanalyse.....	28
Kapitel 4 Ergebnisse.....	29
4.1 Demographische und klinische Charakteristika der Studienkohorte .	29
4.1.1 Biometrische Daten.....	29
4.1.2 Nikotinabusus	29
4.1.3 Lungenfunktion.....	30
4.1.4 GAP-Index	30
4.2 Auswertung der EIT-Daten.....	32
4.2.1 Vergleich IPF und HC Kohorte im Hinblick auf EIT Werte	32
4.2.2 Detaillierte Analyse einzelner EIT-Variablen.....	41
4.2.3 Beispiele der EIT-Messungen bei einzelnen IPF-Patienten	46
Kapitel 5 Diskussion.....	53
5.1 Mögliche Limitationen dieser Studie.....	57
5.2 Schlussfolgerung	60
Kapitel 6 Zusammenfassung.....	61
Kapitel 7 Summary.....	63
Kapitel 8 Abkürzungsverzeichnis	65
Kapitel 9 Abbildungsverzeichnis	67
Kapitel 10 Tabellenverzeichnis	70
Kapitel 11 Literaturverzeichnis	71
Kapitel 12 Anhang.....	80
12.1 Patienteninformation und Einwilligungserklärung zum Forschungsvorhaben „Europäisches IPF Register“	80
12.2 Votum der Ethikkommission	90
12.3 Weitere EIT-Messungen der einzelnen Patienten.....	102
12.3.1 Patient 1.....	102

12.3.2	Patient 2.....	103
12.3.3	Patient 5.....	104
12.3.4	Patient 13.....	106
12.3.5	Patient 15.....	107
12.3.6	Patient 19.....	108
12.3.7	Patient 23.....	109
12.3.8	Patient 28.....	110
12.3.9	Patient 29.....	111
12.3.10	Patient 30.....	113
12.3.11	Patient 31.....	114
12.3.12	Patient 32.....	115
12.3.13	Patient 35.....	116
Kapitel 13	Publikationsverzeichnis	118
Kapitel 14	Ehrenwörtliche Erklärung.....	119
Kapitel 15	Danksagung	120

Kapitel 1 Einleitung

Die Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen (engl. interstitial lung disease (ILD)) umfasst eine Vielzahl von unterschiedlichen Krankheitsbildern, deren Gemeinsamkeit in einem irreversiblen fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms und der daraus resultierenden Gasaustauschstörung liegt (Dartsch et al., 2019) (Kalchier-Dekel et al., 2018).

Die idiopathische pulmonale Fibrose (engl. idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)) gehört zum Formenkreis der ILD und stellt mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit ohne Therapie von nur 3-5 Jahren nach Diagnosestellung ein schwerwiegendes Krankheitsbild dar (Günther et al., 2018) (Lee et al., 2016). Der Beginn der Erkrankung verläuft meist schleichend über Monate oder sogar Jahre hinweg und zeigt sich mit Symptomen wie Belastungsdyspnoe, Husten und inspiratorischem Knisterrasseln (Sklerosiphonie) (Plantier et al., 2018) (Purokivi et al., 2017). Die IPF führt über narbige Umbauprozesse zu einer zunehmenden Störung des Gasaustausches in der Lunge sowie zu einem Complianceverlust und bedingt somit letztlich eine respiratorische Insuffizienz (Günther et al., 2018).

1.1 Klassifikation

ILD bezeichnet eine Gruppe von Lungenerkrankungen, die mit einer Schädigung des Lungeninterstitiums und je nach Form auch Befall des Epithels der Lungenbläschen, des Endothels der Lungenkapillaren, der Atemwege sowie der perivaskulären und perilymphatischen Gewebe der Lunge einhergehen (Kalchier-Dekel et al., 2018). Einige der Erkrankungen werden der Subgruppe der idiopathisch interstiellen Pneumonien (IIP) zugeordnet.

Die IIPs sind eine heterogene Gruppe mit je nach Entität und Ausprägung fibrotischen und inflammatorischen Schädigungen des Lungeninterstitiums und der Alveolen unklarer Ätiologie, was durch den Begriff „idiopathisch“ impliziert wird. Die Entitäten werden in unterschiedliche Kategorien eingeteilt: die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), die nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), die respiratorische Bronchiolitis mit assoziierter interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD), die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), die kryptogen organisierende Pneumonie (COP), die akute interstitielle Pneumonie (AIP), die lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) sowie die pleuraparenchymale Fibroelastosis (PPFE) (American Thoracic Society and European Respiratory Society, 2002) (Travis et al., 2013). Die Einteilung beruht im

Wesentlichen auf der bereits 1969 von Liebow aufgrund histologischer Kriterien vorgenommenen Klassifikation. Die heute gültige Klassifikation berücksichtigt neben dem histopathologischen Muster die neueren Erkenntnisse sowohl bezüglich des klinischen Verlaufs als auch spezieller radiologischer, insbesondere computertomografischer Kriterien (Köhler et al., 2015). Die IPF stellt die häufigste und prognostisch ungünstigste Entität der IIP dar. Aus diesem Grund soll der Fokus im Folgenden auf die IPF gelegt werden.

1.2 Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)

1.2.1 Definition

Die IPF ist eine chronisch-progredient verlaufende, fibrosierende IIP (Löh et al., 2017) (Collard et al., 2007). Kennzeichen der IPF ist das histopathologische und radiologische Muster der gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (engl. usual interstitial pneumonia (UIP)) (Löh et al., 2017). Sie geht einher mit einem schweren und regelhaft zum Tode führenden Krankheitsverlauf. Definitionsgemäß ist die Ursache der IPF unbekannt und die Diagnose setzt den Ausschluss anderer Formen einer anderenILD voraus (Löh et al., 2017) (Behr et al., 2017).

1.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Genauere Daten zur Inzidenz und Prävalenz der IPF sind nicht bekannt. Schätzungen gehen davon aus, dass die Prävalenz von 2 bis 29 pro 100.000 Personen und die Inzidenz von 3 bis 9 pro 100.000 Personen pro Jahr reicht (Günther et al., 2018). In Europa und Nordamerika liegt die geschätzte Inzidenz zwischen 2,8 bis 19 pro 100.000 Personen pro Jahr und steigt mit höherem Lebensalter (Olson et al., 2018). Somit erfüllt die IPF die Kriterien einer seltenen Erkrankung.

Die Hauptmanifestation der IPF liegt im sechsten bis siebten Lebensjahrzehnt (Günther et al., 2018). Eine Manifestation vor dem 50. Lebensjahr ist selten, außer bei der familiären Form der IPF. Oftmals liegt bei diesen Patienten den Symptomen eine andere ursächliche Erkrankung zugrunde, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt war (Behr et al., 2013) (Sgalla et al., 2018). Insgesamt zeigt sich, dass das männliche Geschlecht häufiger betroffen ist als das weibliche Geschlecht (Raghu et al., 2018). Zudem findet sich bei der Mehrzahl der Patienten eine positive Raucheranamnese (Behr et al., 2013).

Es konnten verschiedene Risikofaktoren in Zusammenhang mit dem Auftreten der IPF gebracht werden.

So zählt vor allem ein langjähriger Nikotinabusus zu den Risikofaktoren für die Entstehung einer IPF (Lynch et al., 2018). Es zeigte sich besonders bei einer Raucheranamnese von mehr als 20 pack years eine enge Korrelation zwischen dem Auftreten einer IPF und Rauchen (Behr et al., 2013).

In weiteren Untersuchungen wurde die gastroösophageale Refluxerkrankung als häufige Komorbidität bei IPF beschrieben (Wuyts and Crestani, 2016). Man geht davon aus, dass Mikroaspiration von Mageninhalt im Rahmen eines gastroösophagealen Refluxes eine Rolle bei der Entstehung der IPF spielt (Allaix et al., 2017).

Genetische Faktoren spielen eine Rolle vor allem beim Auftreten der familiären Form der IPF (Hodgson et al., 2006) (Behr, 2013). Die meisten IPF-Fälle treten sporadisch auf. In etwa 5-10 Prozent der IPF-Fälle liegt jedoch eine positive Familienanamnese mit mindestens 2 betroffenen Familienmitgliedern zugrunde (Kannengiesser et al., 2015).

Krauss et al. konnten in einer Studie zeigen, dass im Vergleich zur sporadischen Form der IPF das Erkrankungsalter bei der familiären Form der IPF signifikant niedriger lag und es zu einem aggressiveren Krankheitsverlauf kam (Krauss et al., 2019). Des Weiteren wurde in der Studienkohorte ein überwiegend autosomal-dominanter Erbgang mit variabler Penetranz beschrieben. Auch konnte gezeigt werden, dass das Erkrankungsalter von Generation zu Generation abnahm (Krauss et al., 2019).

1.2.3 Pathogenese

Obwohl eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert werden konnte, ist der exakte Pathomechanismus der IPF nicht hinreichend bekannt. Aktuelle Konzepte zur Krankheitsentstehung gehen davon aus, dass die IPF durch anhaltende oder wiederholte epitheliale Verletzungen bei genetisch prädispositionierten Personen verursacht wird (Grimminger et al., 2015).

Vernarbungen der Lunge führen zu einer Abnahme der Compliance. Dieser Mechanismus wird sowohl durch Fibrose, bedingt durch eine vermehrte Synthese von extrazellulärer Matrix, im Besonderen von Kollagen, als auch durch Veränderungen des pulmonalen Surfactant-Systems, die zu einer erhöhten alveolären Oberflächenspannung führen, vorangetrieben (Günther et al., 1999). Während der Beitrag der erhöhten Oberflächenspannung zum Verlust der Lungencompliance in

Tiermodellen offensichtlich ist, ist derzeit unklar, inwieweit dies auch bei klinischer IPF geschieht (Steffen et al., 2017) (Ruppert et al., 2010) (Thrall et al., 1987). Besonders betroffen von epithelialen Schäden sind die Typ II Alveolarzellen, welche alle Bestandteile des Surfactants synthetisieren, sezernieren und abbauen (Günther et al., 2012). Alveoläre Schäden führen zu einer gestörten epithelialen-mesenchymalen Interaktion mit einem Nebeneinander von sich in Apoptose befindenden und hypertrophierten Typ II Pneumozyten (Günther et al., 2012). Durch Apoptose von Typ II Pneumozyten kommt es über verschiedene Reparaturmechanismen zu einer Vielzahl von profibrotischen Antworten (Günther et al., 2012). Durch den Umbau des Lungenparenchyms vergrößert sich die Diffusionsstrecke zwischen Blut und Gasen, woraus ein verminderter Gasaustausch resultiert (El Agha et al., 2017).

Bei IPF-Patienten zeigt das Surfactant Veränderungen im Lipidprofil (vermindertes Phosphatidylcholin und Phosphatidylglycerol, erhöhtes Phosphatidylinositol und erhöhte Sphingomyelinspiegel) sowie Veränderungen in der Zusammensetzung der Fettsäuren (Plantier et al., 2018) (Günther et al., 1999). Lungen von IPF-Patienten sind gekennzeichnet durch einen deutlichen Verlust an oberflächenspannungs-reduzierenden Eigenschaften des Surfactants, was signifikant mit dem Grad der Lungenrestriktion korreliert. Diese Beeinträchtigung der Oberflächeneigenschaften ist bedingt durch defekte Plasmaproteine, Veränderungen des Phospholipidprofils, verringerte(n) Apoproteingehalt oder –aktivität, katabolische Aktivitäten, die zu einem verringerten prozentualen Anteil an funktionell aktivem Surfactant führen, und einen Verlust an reifen (und somit funktionell aktiven) Surfactantproteinen (SP) SP-B und SP-C, was auf einen veränderten Metabolismus der Typ II Alveolarzellen hindeutet (Günther et al., 1999).

Eine Hypothese für die Abnahme der Lungenfunktion und den Verlust von Gasaustauschfläche bei IPF ist die sogenannte „collapse induration“, welche eine irreversible Verschmelzung von alveolären Basalmembranen in kollabierten Alveolarbereichen aufgrund einer erhöhten alveolären Oberflächenspannung beschreibt (Ota et al., 2018) (Günther et al., 1999).

1.2.4 Klinisches Erscheinungsbild

Charakteristisch für das klinische Erscheinungsbild der IPF sind der schleichende Beginn der Symptome, meist über 6 bis 12 Monate, und ein progredienter Krankheitsverlauf (Behr, 2013). Als Hauptsymptome imponieren eine chronische Belastungsdyspnoe sowie ein Reizhusten (Günther et al., 2018). Typisch ist außerdem

oft beidseits betontes inspiratorisches Knisterrasseln (Sklerosiphonie) (Purokivi et al., 2017) (Cottin and Cordier, 2012) (American Thoracic Society, 2000). Als weitere klinische Zeichen einer IPF zeigen sich bei etwa 50% der Patienten Uhrglasnägel sowie Trommelschlegelfinger bei ca. 20% der Patienten (Behr, 2013). In fortgeschrittenen Stadien zeigt sich eine Hypoxämie (Behr et al., 2013). Zudem kann es im Verlauf der Erkrankung durch die Entstehung einer sekundären pulmonalen Hypertonie zu einer zunehmenden Rechtsherzbelastung kommen (Behr, 2013).

1.2.5 Diagnostik

Bei der Diagnostik der IPF können sich erste Hinweise auf eine Lungenfibrose bereits bei der Anamnese und der körperlichen Untersuchung finden. In der pulmonalen Funktionsdiagnostik (Ganzkörperplethysmographie) kann in frühen Stadien der Erkrankung der Nachweis einer restriktiven Ventilationsstörung noch fehlen. Bei weiter fortgeschrittener Erkrankung zeigt sich das Bild einer Restriktion mit reduzierter totaler Lungenkapazität (engl. total lung capacity (TLC)), reduzierter Vitalkapazität (engl. vital capacity (VC)) sowie reduzierter forcierter Vitalkapazität (engl. forced vital capacity (FVC)) bei normalem Tiffeneau-Index (Köhler et al., 2015). Deutlich sensitiver ist jedoch die Messung der Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid (DL_{CO}), welche typischerweise erniedrigt ist, auch wenn noch keine Restriktion nachweisbar ist (Köhler et al., 2015) (Behr et al., 2013).

Die IPF ist definitionsgemäß charakterisiert durch das Vorhandensein des Befundmusters einer UIP, welches mittels hochauflösender Computertomographie (engl. high-resolution computed tomography = HRCT) oder Biopsie detektiert werden kann (Lynch et al., 2018).

Die HRCT ist ein unerlässliches Instrument in der Diagnostik der IPF und der konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme deutlich überlegen. Im HRCT-Bild zeigen sich als Charakteristika der UIP eine retikuläre Zeichnungsvermehrung und Traktionsbronchiektasien vorwiegend in den subpleuralen und peripheren Lungenabschnitten (Lynch et al., 2018). Ein sogenanntes Honigwabemuster, welches sich als zystische Lufträume darstellt, ist neben der retikulären Zeichnungsvermehrung und den Traktionsbronchiektasien eines der Schlüssel-Charakteristika des UIP Musters (Lynch et al., 2018). Ebenso zeigen sich häufig Milchglastrübungen, welche aber deutlich geringer ausgeprägt sind als die retikulären Zeichnungen (Lynch et al., 2018).

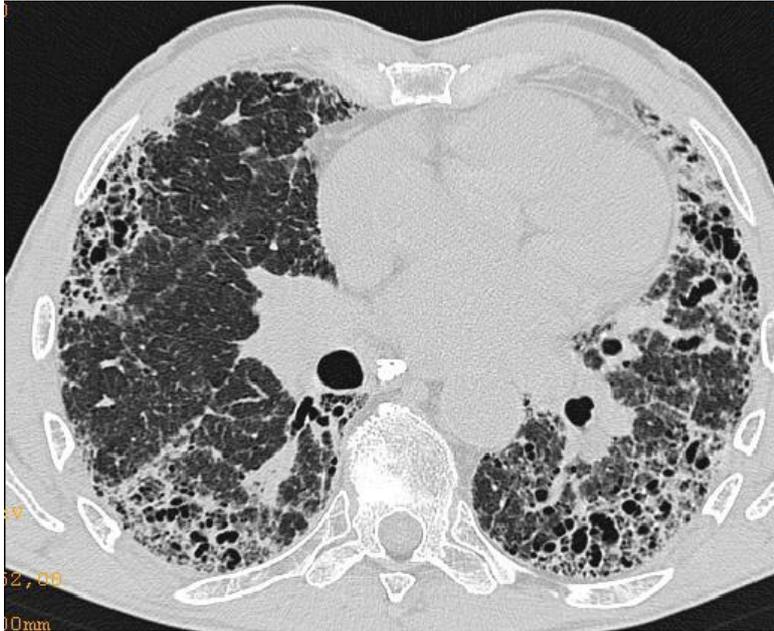


Abbildung 1: HRCT-Befund eines Patienten mit IPF, typisches UIP-Muster (basal und subpleural betontes Honigwabemuster mit retikulärer Fibrosierung und Traktionsbronchiektasien).

Abkürzungen: HRCT = High-resolution computed tomography (hoch auflösende Computertomographie), IPF = Idiopathische Pulmonale Fibrose (Quelle: Prof. Dr. med. A. Günther).

Das simultane Vorliegen von pleuralen Veränderungen macht die Diagnose einer IPF eher unwahrscheinlich und „sollte an eine andere Ätiologie des UIP-Musters denken lassen“ (Behr et al., 2013).

Histopathologisch ist das wichtigste diagnostische Kriterium der UIP ein heterogenes Erscheinungsbild, bei dem sich fibrotisch umgebautes Parenchym und kaum verändertes bis hin zu normalem Lungengewebe abwechseln (Behr, 2013). In den fibrotischen Anteilen finden sich narbige und honigwabenförmige Veränderungen, meist in den subpleuralen und paraseptalen Lungenabschnitten lokalisiert (Lynch et al., 2018). Häufig lässt sich nur eine milde Entzündungsreaktion erkennen, welche sich als fleckförmige Infiltration des interstitiellen Bindegewebes mit Lymphozyten und Plasmazellen in Verbindung mit einer Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten und des Bronchiolenepithels darstellt (Behr, 2013). Vermehrtes Vorkommen von dichtem Kollagen und eine Proliferation von Fibroblasten und Myofibroblasten sind Kennzeichen der fibrotischen Umbauzonen (Behr et al., 2013).

Heute zählt die HRCT zum Goldstandard in der Diagnostik der IPF. Laut den aktuellen IPF-Diagnostik-Leitlinien der Leitliniengruppe American Thoracic Society (ATS) – European Respiratory Society (ERS) – Japanese Respiratory Society (JRS) – Latin American Thoracic Association (ALAT) ist zur Diagnosesicherung eine Lungenbiopsie

nach heutigem Forschungsstand nicht mehr erforderlich, sofern sich radiologisch ein klares UIP-Muster zeigt (Raghu et al., 2018). Bei nicht eindeutigem UIP-Muster in der HRCT besteht jedoch eine Empfehlung zur Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) oder einer chirurgischen Lungenbiopsie, z. B. VATS (video-assisted thoracoscopic surgery) zur Unterstützung der Diagnosefindung (Raghu et al., 2018). Die Leitliniengruppe spricht aufgrund fehlender Evidenz keine eindeutige Empfehlung für die transbronchiale Biopsie sowie die Kryobiopsie aus (Raghu et al., 2018).

Abschließend sollte laut Fleischner-Society die Diagnose in Zusammenschau aller erhobenen Befunde durch ein multidisziplinäres Team aus Pneumologen, Pathologen und Radiologen gestellt werden (Lynch et al., 2018). Voraussetzung für die Diagnosestellung der IPF ist, dass andere bekannte Ursachen einer ILD ausgeschlossen werden können, wie z. B. Umweltbelastung, v.a. im Hinblick auf exogen-allergische Alveolitis (EAA), Pneumokoniosen (Asbestose), autoimmune Erkrankungen und Medikamente (Lynch et al., 2018).

1.2.6 Therapie

1.2.6.1 Medikamentöse Therapie

Bei der Therapie spielt die Pathogenese der IPF eine zentrale Rolle. Anfänglich wurden aufgrund der Vermutung einer zugrundeliegenden inflammatorischen Reaktion Kortikosteroide und Immunsuppressiva zur Behandlung der IPF eingesetzt. Hieraus ließ sich jedoch kein Überlebensvorteil ableiten (Raghu et al., 2011).

Erkenntnissen zufolge konnte auch eine N-Acetylcystein-Therapie im Vergleich zur Placebogruppe keine signifikant bessere Erhaltung der FVC erreichen (Martinez et al., 2014). Die PANTHER-Studie untersuchte die Kombination aus Kortikosteroiden (Prednisolon) mit N-Acetylcystein und Azathioprin. Es fanden sich bis zum Abbruch der Studie keine Hinweise auf ein besseres Outcome, sondern eher für eine Übersterblichkeit. Daher wird die Kombinationstherapie in der aktuellen Leitlinie zur medikamentösen Therapie der IPF nicht mehr empfohlen (Behr et al., 2017).

Es wurden zahlreiche Studien durchgeführt, in denen man versuchte die bei der IPF pathologisch veränderten Signalwege und Effektormoleküle zu blockieren. Hierzu zählen unter anderem die Inhibition von Tumornekrosefaktor α mittels Etanercept, ein rekombinanter TNF-Rezeptor, der über die Bindung von TNF- α dessen Aktivität in vitro neutralisiert und somit auf die Pathogenese der IPF einwirken könnte, sowie der

Einsatz der dualen Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan und Macitentan (Raghu et al., 2013) (Raghu et al., 2010) (Raghu et al., 2008).

Des Weiteren setzte man inhalatives Heparin zur Inhibition von Thrombin ein (Markart et al., 2010). Ein weiterer Studienansatz war der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib zur Hemmung des platelet derived growth factor (PDGF) (Daniels et al., 2010). Insgesamt konnte jedoch durch keine der Substanzen eine Beeinflussung der Progression der Erkrankung oder der Mortalität erreicht werden, sodass keine der o. g. Substanzen in der aktuellen Leitlinie zur Therapie der IPF empfohlen wird (Behr et al., 2017).

Derzeit gibt es kein Medikament, welches die Erkrankung heilen oder das Vorschreiten der Krankheit aufhalten kann. Verschiedene Medikamente können aber die Krankheitsprogression verlangsamen und somit auch die Überlebenszeit verlängern. In der aktuellen Leitlinie zur IPF wird eine starke Empfehlung für die Therapie von IPF-Patienten mit Pirfenidon und Nintedanib ausgesprochen (Behr et al., 2017).

Seit 2009 gibt es die Antifibrotika Pirfenidon und seit 2015 Nintedanib als neue Medikamentengruppe auf dem Markt. Diese Wirkstoffgruppe unterdrückt über verschiedene Wege die Proliferation von Extrazellulärmatrix durch Fibroblasten, Myofibroblasten sowie Pneumozyten und soll so der Fibrosierung des Lungengewebes entgegenwirken (Korfei et al., 2018).

Erste wirkliche Erfolge bezüglich der Krankheitsprogression konnten mit dem Wirkstoff Pirfenidon, Handelsname Esbriet®, welches 2009 in Japan und 2011 in Deutschland zugelassen wurde, erzielt werden (Noble et al., 2011). Pirfenidon hat nachweislich eine antifibrotische, antiinflammatorische sowie antioxidantielle Wirkung und übt einen positiven klinisch relevanten Effekt auf den Krankheitsverlauf aus (King et al., 2014) (Noble et al., 2011). In mehreren Studien (CAPACITY, ASCEND) konnte eine signifikant geringere Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) oder der Vitalkapazität (VC) im Pirfenidon-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm gezeigt werden (Noble et al., 2011) (Noble et al., 2016) (King et al., 2014). In einer Langzeitstudie des Europäischen IPF Registers wurde zudem eine Reduktion der Abnahme der DL_{CO} , sowie der Abnahme der Strecke des 6-Minuten Gehtests (engl. 6-min walk distance (6MWD)) und eine Abflachung der Borg-Dyspnoe-Skala unter der Therapie mit Pirfenidon beobachtet (Krauss et al., 2020). Das Überleben in der Pirfenidon-Kohorte war abhängig vom „Gender–Age–Physiology“ (GAP) Score und dem Alter zu Therapiebeginn (Krauss et al., 2020).

Zu den aktuellen Therapieansätzen mit dem Ziel der Hemmung gestörter fibrotischer Prozesse zählt auch Nintedanib, Handelsname Ofev®, ein intrazellulärer Inhibitor mehrerer Tyrosinkinase, welcher vor allem die Signaltransduktion der Wachstumsfaktoren Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Fibroblast Growth Factor (FGF) und Platelet Derived Growth Factor (PDGF) hemmt (Behr et al., 2017). Auch unter der Therapie mit Nintedanib kommt es zu einer verminderten Abnahme der VC im Vergleich zur Placebogruppe, was zeigt, dass Nintedanib den Krankheitsprogress verlangsamt (Richeldi et al., 2014) (Bonella et al., 2015). Therapiestudien mit Nintedanib haben gezeigt, dass es bei IPF-Patienten auch bei erhaltener FVC bereits zu einem IPF-typischen FVC-Verlust kommt, der durch den Einsatz von Nintedanib um ca. 50% reduziert werden kann (Richeldi et al., 2014) (Kolb et al., 2017). Bisher wurde der Wirkstoff zur Therapie der IPF sowie der mit systemischer Sklerose-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung (SSc-ILD) angewendet. Im Juli 2020 erfolgte eine weitere Zulassungserweiterung von Nintedanib. Nun ist Nintedanib auch zur Behandlung anderer chronisch-progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen zugelassen (Wells et al., 2020).

1.2.6.2 Nichtmedikamentöse Therapie

Grundlegende Maßnahmen der nicht-medikamentösen Therapie der IPF finden sich in den Behandlungsansätzen der chronischen Lungenerkrankungen. Hierzu zählen vor allem auch Präventionsmaßnahmen. Diese beinhalten vorrangig eine strikte Nikotinkarenz. Zu den supportiven Maßnahmen gehören pulmonale Rehabilitation, die gezielte Behandlung eines gastroösophagealen Reflux und eine Langzeit-Sauerstofftherapie bei Patienten mit Hypoxämie (Behr, 2013).

Die einzig kausale Therapie der IPF ist die Lungentransplantation. IPF-Patienten unter 65 Jahren sollten bei Ausschluss von Kontraindikationen möglichst frühzeitig in einem Lungentransplantationszentrum vorgestellt werden (Behr, 2013). Dies ist wichtig, um den richtigen Zeitpunkt für die Listung zur Transplantation zu bestimmen, was aufgrund unterschiedlicher Krankheitsverläufe, unterschiedlicher Lebenserwartungen und akuter Exazerbationen oftmals eine Herausforderung darstellt (Balestro et al., 2019).

In einer neueren Untersuchung liegt das mediane Überleben nach einer Lungentransplantation bei Patienten mit einer ILD bei 4,7 Jahren (Balestro et al., 2019). Dies ist signifikant niedriger als das post-Transplantations-Überleben bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease (COPD)) oder zystischer Fibrose (5,5 und 8,3 Jahre) (Balestro et

al., 2019). Mögliche Ursachen hierfür könnten das höhere Lebensalter zum Zeitpunkt der Transplantation, eine höhere Rate an einseitigen Lungentransplantationen und eine höhere Inzidenz von altersassoziierten Komorbiditäten bei IPF-Patienten sein (Balestro et al., 2019). Studiendaten zufolge liegt das 5-Jahres-Überleben bei IPF-Patienten nach Lungentransplantation bei ca. 50% (Balestro et al., 2019). Dennoch ist die Lungentransplantation die bisher einzige Therapie mit bewiesenem Überlebensvorteil für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Balestro et al., 2019).

Palliative Interventionen umfassen ein breites therapeutisches Spektrum, welches auch Aufklärung und soziale sowie psychologische Unterstützung von Patienten und deren Familien, frühes Symptom-Management mit dem Ziel der Verbesserung oder Aufrechterhaltung der Lebensqualität der Patienten und Planung des Lebensendes beinhaltet (Somogyi et al., 2019) (Raghu and Richeldi, 2017).

Kapitel 2 Fragestellung

Die IPF ist eine Erkrankung, die mit einer sehr schlechten Prognose einhergehen kann. Durch eine frühe Diagnosestellung im Anfangsstadium der Erkrankung kann die Prognose jedoch verbessert werden. Daher ist es wichtig neue Informationen zur Pathogenese und Mechanismen der Erkrankung zu gewinnen, um auf Grundlage dieser Erkenntnisse neue Therapiestrategien zu entwickeln.

Grundlage der Studie ist die begründete Annahme, dass sich die biophysikalischen Störungen (erhöhte Oberflächenspannung in den einzelnen Alveolen) und deren pathophysiologische Konsequenzen (Verlust der Dehnbarkeit, Alveolarkollaps, Hypoxämie), die bei dem Krankheitsbild IPF auftreten, zu einem wesentlichen Teil durch einen Mangel an oberflächenaktiven Komponenten im pulmonalen Surfactant erklären lassen (Günther et al., 1999).

In dieser Studie sollte die Lungenbelüftung von IPF-Patienten und lungengesunden Probanden mithilfe einer in Echtzeit durchgeführten Elektroimpedanztomographie (EIT) dargestellt werden. Durchgeführt wurde die Studie mithilfe des PulmoVista 500, hergestellt von der Firma Dräger, Lübeck.

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

- Eignet sich die EIT als nichtinvasives diagnostisches Instrument zur Beurteilung der regionalen Lungenventilation, zur Abschätzung von Lungenvolumen, Überdehnung und Atelektasen oder auch zur Beurteilung der Homogenität der Ventilationsverteilung bei IPF-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden?
- Können mithilfe der EIT durch Surfactantmangel bedingte regionale Belüftungsstörungen detektiert werden?
- Erfolgt eine Anpassung an positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) und lassen sich durch Erhöhung des PEEP vermutlich kollabierte Lungenregionen rekrutieren?

Kapitel 3 Material und Methoden

3.1 Art der Studie

Diese Forschungsarbeit ist als prospektive, monozentrische, nichtinvasive Studie mit IPF-Patienten und lungengesunden Probanden konzipiert. Eine Implementation einer Interimsanalyse der Daten erschien nicht zwingend notwendig, da relevante Einschränkungen der Patientensicherheit bereits im Vorfeld der Studie mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen waren.

3.2 Untersuchte Patienten- und Probandenkollektive

Der Kreis der Studienteilnehmer, die für die Studie rekrutierbar waren, umfasste alle Patienten und lungengesunden Probanden, die die genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten und Patientinnen mit der Diagnose IPF. Die Diagnose IPF basiert auf den ATS-ERS-JRS-ALAT-Kriterien (Raghu et al., 2011). Ausgeschlossen wurden Patienten und Patientinnen mit Fibrose anderer Ätiologie als IPF, Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion, bei denen eine Mitarbeit unter durch PEEP erschwelter Atemarbeit undurchführbar erschien, Patienten mit respiratorischer Globalinsuffizienz (hyperkapnisches respiratorisches Versagen), Patienten und Probanden unter 18 Jahren, Schwangere und nicht einwilligungsfähige Patienten. Als Kontrollgruppe fielen in den Kreis der Studienteilnehmer gesunde Probanden, bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung anamnestisch nach eigenen Angaben keine relevanten chronischen Erkrankungen bekannt waren. Auch die Kontrollgruppe unterzog sich einer Lungenfunktionsmessung, welche unauffällig sein musste zur Teilnahme an der Studie. Weitere Ausschlusskriterien - gemäß anderer EIT-Studienprotokolle - waren Patienten mit implantierten elektronischen Geräten wegen unbekannter Kompatibilität mit EIT, großen Thoraxwunden, Thoraxdrainagen oder nicht-leitenden Verbänden.

3.3 Probandengewinnung und Größe der Studienpopulation

Im Rahmen der Studie wurden von August bis September 2013 alle teilnahmewilligen IPF-Patienten, die in diesem Zeitraum am Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen am Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM), Standort Gießen, in Behandlung waren, rekrutiert ebenso wie lungengesunde Probanden, die innerhalb des genannten Zeitraumes ihre freiwillige Teilnahme an der Studie erklärten. Die Gruppe der lungengesunden Probanden setzte sich zusammen aus Angehörigen

von Patienten, die diese zu den Routineuntersuchungen begleiteten, sowie Angestellten (Ärzte, medizinische Fachangestellte) und Praktikanten (Medizinstudenten, Krankenpflegeschüler) des UKGM.

Da es sich um eine explorative Pilotstudie im Rahmen des Europäischen IPF Registers (eurIPFreg) handelt, wurde ein genauer Stichprobenumfang im Vorfeld der Untersuchungen nicht festgelegt. Im Verlauf wurde die Zahl der Studienteilnehmer empirisch auf insgesamt 32 Patienten und lungengesunde Probanden begrenzt, da nicht zu erwarten war, dass eine Fortsetzung der Studie in dieser Form signifikant unterschiedliche Ergebnisse hervorbringen würde. Hiervon waren 17 IPF-Patienten aus dem Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen am UKGM sowie 15 gesunde Kontrollprobanden als Vergleichsgruppe. Alle Patienten und Probanden wurden in das eurIPFreg rekrutiert.

3.4 Einverständnis und Ethikvotum

Für die Teilnahme im eurIPFreg und an der geplanten Untersuchung gaben alle Patienten und gesunden Probanden ihr schriftliches Einverständnis nach ausführlicher Aufklärung durch einen Arzt und nachdem offene Fragen geklärt wurden.

Studien im Rahmen des eurIPFreg als auch der Europäischen IPF-Biobank (eurIPFbank) wurden von Ethikkommissionen in Deutschland und Europa genehmigt (z. B. Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen; AZ: 111/08 vom 16.09.2008). Die Forschung wird streng nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt (Günther et al., 2018). Das eurIPFreg und die eurIPFbank sind in ClinicalTrials.gov (NCT02951416) aufgeführt (Günther, 2011).

Für die durchgeführte EIT Studie wurde separat ein entsprechend positives Votum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität am 27.06.2013 unter dem Aktenzeichen 82/13 erteilt.

3.5 Untersuchungsmethoden

3.5.1 Klinische Datenerhebung und –sicherung im Europäischen IPF Register (eurIPFreg)

Der überwiegende Teil der klinischen Daten wurde im Rahmen der Routineuntersuchung erhoben und in das eurIPFreg übernommen, sodass auch die

Daten aus dem eurIPFreg für die zugrundeliegende Studie extrahiert und ausgewertet werden konnten.

Das eurIPFreg ist eine Datenbank, mithilfe derer europaweit Daten zu IPF und anderen ILD in einem zentralen Netzwerk erfasst werden. Das Netzwerk wurde gegründet mit der Intention, eine permanente und ständig wachsende Datenbank zu erschaffen, um auf dieser Datenbasis neue und bessere Therapiemöglichkeiten für IPF zu entwickeln (European IPF Registry and Biobank, 2019) (Günther et al., 2008).

Das eurIPFreg ist ein internetbasiertes, multizentrisches Register, das mit der eurIPFbank verbunden ist (Günther et al., 2018). Der Datenschutz wurde von lokalen und nationalen Netzwerken wie der TMF (Technologie, Methoden und Infrastruktur für die vernetzte medizinische Forschung e.V.) und offiziellen Behörden (z. B. Hessischer Datenschutzbeauftragter, Protokoll Nr. 412101 vom 25.08.2008) akzeptiert.

Zu den gespeicherten Daten zählen u. a. klinische Daten aus Anamnese und körperlicher Untersuchung ebenso wie Daten über bildgebende Verfahren, Lungenfunktionsdiagnostik, 6-Minuten-Gehtest, Labordiagnostik und invasiv-diagnostische Verfahren wie Bronchoskopie und Biopsie. Des Weiteren werden mithilfe dieses Registers auch die Lebensqualität und subjektive Beschwerden (wie etwa Dyspnoe oder Husten) der Patienten erfasst (Günther, 2011).

Die Datenerhebung des eurIPFreg erfolgt mithilfe eines Basis-Fragebogens sowie weiterer Spezial-Fragebögen wie dem EQ-5D, dem SF-36 und dem Mahler Index. Hiermit können neben Daten zur ausführlichen Anamnese und zum aktuellen Gesundheitszustand auch Daten bezüglich der Lebensqualität, eine Einteilung der Luftnot und viele weitere Parameter erhoben werden (Günther et al., 2018).

Neben dem Basis-Fragebogen kommen auch Fragebögen bei Verlaufskontrollen (sogenannte Follow-ups) zum Einsatz, um den Krankheitsverlauf zu dokumentieren. Die Follow-up-Fragebögen haben einen geringeren Umfang als der Basis-Fragebogen. Die Datenerhebung erfolgt zum Aufnahmezeitpunkt in das Register (Baseline) und in Intervallen von 3-12 Monaten danach (Günther et al., 2018).

3.5.2 Lungenfunktionsmessung

Die Bodyplethysmographie wurde im Klinikalltag bei der routinemäßigen Kontrolluntersuchung am Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen am UKGM, Standort Gießen, durchgeführt. Die lungengesunden Probanden wurden vor der Untersuchung mittels EIT ebenfalls der Lungenfunktionsuntersuchung

zugeführt. Verwendet wurde hierbei das Gerät Master Screen Body der Firma Jaeger, Würzburg. Bei allen Untersuchungen wurde eine Nasenklemme verwendet. Mithilfe der Single-breath-Methode lässt sich die DL_{CO} bestimmen. Hierbei wird ein Gasgemisch bestehend aus 0,2% Kohlenstoffmonoxid (CO) und 8% Helium inhaliert, der Atem für 10 Sekunden angehalten und anschließend wieder ausgeatmet.

3.5.3 Elektroimpedanztomographie (EIT)

Die EIT ist ein nichtinvasives, strahlungsfreies bildgebendes Verfahren, das auf Messung von Impedanzänderungen beruht. Die erste Veröffentlichung eines EIT-Bildes des menschlichen Thorax erfolgte 1985 durch Brown et al. (Brown et al., 1985). Seitdem fand eine kontinuierliche Verbesserung und Weiterentwicklung der Untersuchungsmethode statt. Heute ermöglicht diese Technik eine Überwachung der Lungenventilation und die Beurteilung der regionalen Lungenfunktion am Patientenbett, insbesondere bei Patienten mit akutem Lungenversagen (engl. acute respiratory distress syndrome (ARDS)) (Frerichs et al., 2017) (Frerichs et al., 2014) (Heines et al., 2018). Zudem ist eine kontinuierliche Beurteilung des respiratorischen Status heutzutage ein wesentliches Element der Behandlung von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen wie zum Beispiel IPF.

Bei der EIT wird die regionale Ventilation basierend auf der elektrischen Leitfähigkeit des Thorax gemessen, indem die elektrischen Eigenschaften des Lungengewebes und ihre regionalen Unterschiede in Abhängigkeit von Veränderungen des Luftvolumens bewertet werden (Bluth et al., 2019). Über Elektroden am Thorax werden Wechselströme angelegt und die resultierenden elektrischen Spannungen gemessen (Frerichs et al., 2019). Eine Änderung des lokalen Luftvolumens, beispielsweise die Zunahme während der Inspiration oder der alveolaren Rekrutierung, führt über eine Verlängerung der Strecke, die der Strom durchlaufen muss, zu höheren Werten in Bezug auf die gemessene Bioimpedanz (Frerichs et al., 2019).

Mithilfe der funktionellen EIT lassen sich dynamische Querschnittsbilder des Thorax erzeugen, wodurch ein strahlungsfreies, nichtinvasives Monitoring von regionalen Belüftungsveränderungen der Lunge ermöglicht wird. Die dynamischen Bilder erlauben es dem Anwender direkt die Reaktion der Lunge auf therapeutische Interventionen zu beobachten (Heines et al., 2018).

Die EIT-Technik liefert daher wertvolle Informationen hinsichtlich der Belüftung der Lunge und damit des Lungenvolumens, der regionalen Überdehnung und

Atelektasenbildung sowie der Homogenität der Gasverteilung von Atemzug zu Atemzug (Shono and Kotani, 2019).

Neben der Ventilation ist es ebenso möglich Perfusion, basierend auf der elektrischen Leitfähigkeit des Thorax, zu messen (Bluth et al., 2019). Obwohl die klinische Interpretation von EIT-Bildern bisher nicht standardisiert ist, gewinnt diese Technologie eine immer größere klinische Rolle, besonders beim ARDS, und wurde in der jüngsten Erklärung der ERS zur Bildgebung des Thorax und der Lunge hervorgehoben (Thürk et al., 2017) (Chiumello et al., 2019).

3.5.3.1 Technik

Über die 16 Elektroden eines Elektrodengurtes, welcher im Bereich des 4. bis 6. Interkostalraumes in einer transversalen Ebene um den Thorax des Patienten gelegt wird, misst das EIT-Gerät wiederholt die elektrische Impedanz des darunterliegenden Gewebes (Frerichs et al., 2017). Hierfür wird über ein Paar zweier benachbarter Elektroden ein definierter Wechselstrom angelegt. Die resultierenden Oberflächenpotentiale werden von den restlichen Elektrodenpaaren gemessen.

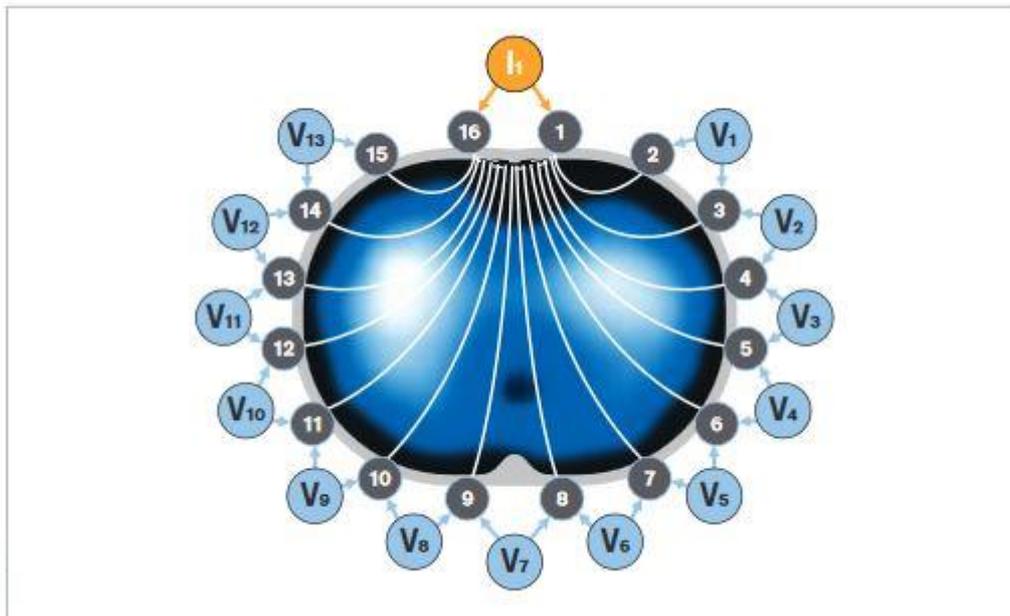


Abbildung 2: Stromeinspeisung und Spannungsmessung am Thorax mithilfe von 16 Elektroden.

Abkürzungen: I = injizierende Elektroden, V = Spannungsmessende Elektroden. (© Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck. Alle Rechte vorbehalten.)

Dieses Konstrukt rotiert sukzessiv um den gesamten Thorax (Teschner et al., 2016). Alle somit erzeugten Spannungsprofile zusammen ergeben ein sogenanntes Frame (= Rahmen), welches zur Rekonstruktion des EIT-Bildes verwendet wird. Über einen

Rekonstruktionsmechanismus erhält man schließlich ein 32x32 Pixel großes Bild mit Informationen über relative Impedanzänderungen (Springer, 2017). Aktuelle EIT-Geräte bieten maximale Auflösungen von 50 Bildern/Sekunde, mit denen die Lungenfunktion unter dynamischen Bedingungen beurteilt werden kann (Frerichs et al., 2017). Ebenso wie bei anderen etablierten Untersuchungsverfahren wie zum Beispiel der Computertomographie (CT) erfolgt die Darstellung der Bilder caudo-cranial (s. Abbildung 3, S. 20). Die gemessenen Impedanzänderungen korrelieren direkt mit Änderungen der pulmonalen Ventilation. Dies hat zur Folge, dass man durch Betrachten mehrerer Bilder über einen gewissen Zeitraum Rückschlüsse auf Änderungen der globalen und auch regionalen Ventilation ziehen kann (Springer, 2017). Vor allem die regionalen Belüftungsänderungen sollten unter Annahme der Arbeitshypothese in dieser Arbeit im Vordergrund stehen.

3.5.4 Verwendete Materialien

- PulmoVista 500 (Dräger) EIT-Gerät
- EVITA 4 (Dräger) Intensiv Respirator
- Mund-Nasen-Maske (zur Anwendung für nichtinvasive Beatmung)
- Elektrodengürtel Silikongummi Größe M-XL
- EIT Auswertungsprogramme Matlab analysis tool EITdiag (Dräger) und DraegerPV500DataAnalysis (Dräger)
- Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, USA), R 4.0 (<https://www.R-project.org>) und lme4 1.1-23 und lmerTest 3.1-2 [R, lme4, lmerTest]

3.6 Durchführung der thorakalen Elektroimpedanzmessung

Zur Visualisierung der regionalen Lungenbelüftung in Echtzeit und Belüftungsstörungen in der Kohorte wurde ein EIT-Gerät der Firma Dräger (PulmoVista 500; Dräger, Lübeck, Deutschland) verwendet.

Während der gesamten Untersuchung befanden sich die Studienteilnehmer in einer aufrechten, sitzenden Position. Zunächst wurde der Elektrodengürtel für den PulmoVista 500, welcher aus 16 Elektroden bestand, zirkulär auf Höhe des 4.-6. Interkostalraumes (= Bereich von Interesse, engl. region of interest (ROI)) um den Brustkorb des Patienten oder Probanden angelegt. Die Referenzelektrode wurde an beliebiger Position am Abdomen fixiert. Während der Messung wurden kleine elektrische Wechselströme abgegeben und von allen Elektroden gemessen. Es

wurden Elektrodengurte unterschiedlicher Länge, aber mit der gleichen Anzahl an Elektroden, passend zum Brustumfang des Patienten/Probanden verwendet.

Als nächster Schritt wurde eine Mund-Nasen-Maske zur Anwendung für nichtinvasive Beatmung (engl. non-invasive ventilation (NIV)) gemäß Herstellerinstruktionen angelegt und mit dem Beatmungsgerät EVITA 4 (Dräger) verbunden. Bei dem Beatmungsgerät wurde der CPAP-Modus mit PEEP-Stufe 0 cm H₂O (ohne zusätzliche inspiratorische Druckunterstützung) ausgewählt. Hierdurch war es möglich Tidalvolumina zu messen und einen positiven endexpiratorischen Druck (engl. positive endexpiratory pressure (PEEP)) anzulegen. Nun wurde mit der kontinuierlichen Datenaufzeichnung beider Geräte begonnen, die via Medibus gekoppelt waren.

3.6.1 Ruheatmung

Während der Messungen wurden die Patienten und Probanden zunächst instruiert ruhig und gleichmäßig zu atmen, um die Ruheatmung für ca. 3 Minuten aufzuzeichnen.

3.6.2 FRC-Manöver

Im Anschluss wurden die Patienten/Probanden gebeten ein FRC-Manöver (funktionelle Residualkapazität, = engl. functional residual capacity (FRC)), analog zu einem Lungenfunktionstest, durchzuführen. Das bedeutet, die Patienten/Probanden sollten ein komplettes Atemmanöver von der tiefen Inspiration bis zur vollständigen Expiration durchführen. Dieses Manöver wurde insgesamt drei Mal durchgeführt mit zwischenzeitlichen kurzen Ruheatmungsphasen.

3.6.3 Atmung unter inkrementeller Steigerung des positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP)

Die dritte Aufzeichnungsphase erfolgte wieder unter Ruheatmung, nun jedoch unter schrittweiser Steigerung des PEEP. Hierfür wurde der PEEP von zuerst 0 cm H₂O schrittweise (in 1 cm H₂O-Schritten) bis auf 10 cm H₂O gesteigert. Auf jeder Stufe erfolgte die Aufzeichnung der Atmung für ca. 60 Sekunden. Nach 1 Minute Atmung bei einem PEEP von 10 cm H₂O wurde der PEEP wieder auf 0 cm H₂O herunterreguliert und die Messung sowie die Datenaufzeichnung wurden beendet. Die Patienten wurden im Vorfeld darüber aufgeklärt, dass sie die Messung jederzeit abbrechen können, wenn sie sich unwohl fühlen.

3.7 EIT-Datenanalyse

Die rohen Impedanzdaten wurden ähnlich wie bei der CT zur Erzeugung von Querschnitts-Impedanzbildern der Lunge verwendet (Frerichs et al., 2019) (Shono and Kotani, 2019). Für die Auswertung der EIT-Daten der Studie wurde die Software DraegerPV500DataAnalysis und Matlab analysis tool EITdiag der Firma Dräger sowie Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, USA) verwendet. Beginn und Ende der Inspiration und der Expiration wurden anhand der globalen Impedanzwellenform unter Verwendung des Algorithmus zur Atemerkennung der Software ermittelt. Die relativen Impedanzwerte wurden für jeden Zeitpunkt und jedes Bildpixel als Differenz zwischen der aktuellen Impedanz und der Referenzimpedanz, dividiert durch die Referenzimpedanz, berechnet. Die resultierenden Pixelwerte wurden als „tidal variation image“ dargestellt.

Das EIT-Plethysmogramm ist eine Wellenform, abgeleitet aus der Summe aller Pixel innerhalb eines Bereichs von Interesse (engl. region of interest (ROI)) eines relativen Bildes (frame), aufgetragen gegen die Zeit. Das globale Plethysmogramm (gesamtes Bild) weist eine hohe Korrelation mit Volumen-Wellenformen auf und kann daher als solche betrachtet werden (Reinartz et al., 2019). Es repräsentiert die Luftmenge, die sich in die ROI hinein und aus ihr heraus bewegt (Bachmann et al., 2018). Die EIT-Datenanalyse basiert auf den EIT-Wellenformen, die aus einer Serie von rohen EIT-Bildern in einzelnen Bildpixeln erzeugt werden. Die Wellenform über die Zeit zeigt Änderungen der lokalen elektrischen Impedanz, die aus verschiedenen physiologischen oder pathologischen Effekten resultieren. Periodische Signalschwankungen werden durch die Atmung, aber auch durch Herzschlag und Lungenperfusion verursacht (Frerichs et al., 2019).

Bei der Bildrekonstruktion werden aus den gemessenen Spannungen EIT-Rohbilder erzeugt, typischerweise aus einer zweidimensionalen Schicht durch die Elektrodenebene. Die Orientierung der EIT Bilder ist identisch zu anderen etablierten Untersuchungsmethoden wie z. B. CT, wobei die rechte Thoraxseite auf der linken Seite des Bildes und die Vorderseite oben im Bild dargestellt wird.

Mithilfe der Software DraegerPV500DataAnalysis lassen sich die mit der PulmoVista 500 aufgezeichneten Daten und Werte auf dem Computer anzeigen. Über die Auswahl von bestimmten Lungenbereichen können so verschiedene ROIs ausgewählt werden, um etwa die Belüftung verschiedener Lungenbereiche miteinander zu vergleichen. In der durchgeführten Studie erfolgte die Einteilung anhand von vier gleich großen horizontalen ROIs (jeweils 32x8 Pixel) von ventral nach dorsal (im Bild von oben nach

unten) mit den Bezeichnungen ventral (V), medioventral (MV), mediodorsal (MD) und dorsal (D) (s. Abbildung 3). Ebenso ist es möglich die Bereiche von Interesse (ROIs) als vier gleich große Quadranten (16x16 Pixel) darzustellen (s. Abbildung 4).

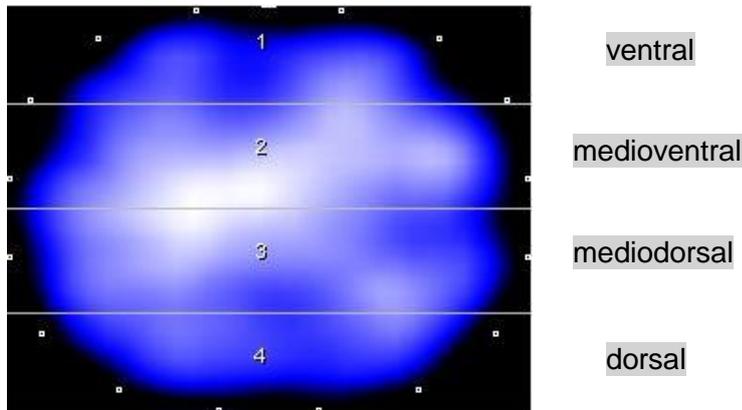


Abbildung 3: Darstellung der Regions of interest (ROIs) in horizontalen Ebenen.

Einteilung der ROIs in vier gleich große Schichten von ventral nach dorsal (im Bild von oben nach unten), 1 = ventral, 2 = medioventral, 3 = mediodorsal, 4 = dorsal.
Abkürzung: ROI = region of interest (Bereich von Interesse) (eigene Abbildung aus den Untersuchungen).

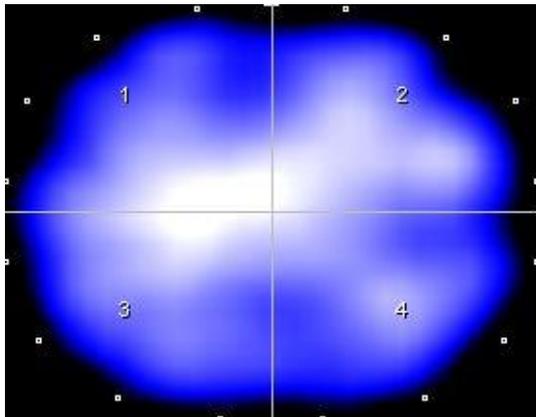


Abbildung 4: Darstellung der Regions of interest (ROIs) in Quadranten.

Einteilung der ROIs in vier gleich große Quadranten, 1 = rechts ventral, 2 = links ventral; 3 = rechts dorsal, 4 = links dorsal.
Abkürzung: ROI = region of interest (Bereich von Interesse) (eigene Abbildung aus den Untersuchungen).

Das Matlab analysis tool EITdiag diente zur Berechnung weiterer Variablen mit sehr vielfältigen Einstellungsmöglichkeiten.

Bekannterweise ist die Belüftung der Lungenregionen (ventral, dorsal) häufig heterogen. Die mittels EIT gemessenen Impedanzänderungen korrelieren direkt mit den Änderungen der pulmonalen Ventilation (Frerichs et al., 2017). Die Ventilationskarte oder das funktionelle Bild ist eine Darstellung der Tidaländerungen

der Impedanz Pixel für Pixel. Durch Positionieren horizontaler und/oder vertikaler Linien in diesem Funktionsbild ist es möglich, die Verteilung der Ventilation von rechts zu links, von ventral zu dorsal oder in Quadranten zu quantifizieren (Karsten et al., 2016).

In dieser Studie wurden die folgenden EIT-Variablen entweder für die gesamte Lunge („globale Analyse“, angegeben als Wert) oder für definierte Bereiche des Elektroimpedanztomogramms gemessen.

3.8 Zielparameter

3.8.1 Intratidale Gas-/Ventilationsverteilung (ITV)

Die intratidale Gasverteilung (engl. intratidal gas distribution (ITV)), welche erstmalig von Lowhagen et al. beschrieben wurde, zeigt die regionale Verteilung des Tidalvolumens während der kompletten Inspirationsphase. Sie zeigt, wie sich die eingeatmete Luft während der Tidalatmung in der Lunge in den ROIs verteilt. Somit werden die Änderungen der regionalen Ventilation mit dem Zeitverlauf während eines Atemzugs in verschiedenen ROIs beschrieben (Lowhagen et al., 2010). Hierzu wird die Inspirationsphase jeweils in 5 Abschnitte gleicher Volumenzunahme unterteilt, wodurch sich die regionale Ventilationsverteilung der ersten 20% des Tidalvolumens mit den jeweils nächsten 20% vergleichen lässt (Teschner, 2015).

Wenn die Lungenregion in zwei ROIs unterteilt ist, z. B. die ventrale und die dorsale Region, werden Impedanzänderungen vom Beginn der Inspiration bis zu einem bestimmten Zeitpunkt in jeder Region als Fraktion des Anteils an der globalen Impedanzänderung ausgedrückt (Lowhagen et al., 2010).

In der durchgeführten Studie wurden 4 verschiedene ROIs, nämlich eine ventrale (V), eine medioventrale (MV), eine mediodorsale (MD) und ein dorsale (D) ROI, analysiert.

Graphisch dargestellt erhält man 4 Kurven, welche die prozentuale Ventilationsverteilung während der Inspirationsphase in den unterschiedlichen Lungenregionen repräsentieren (s. Abbildung 5).

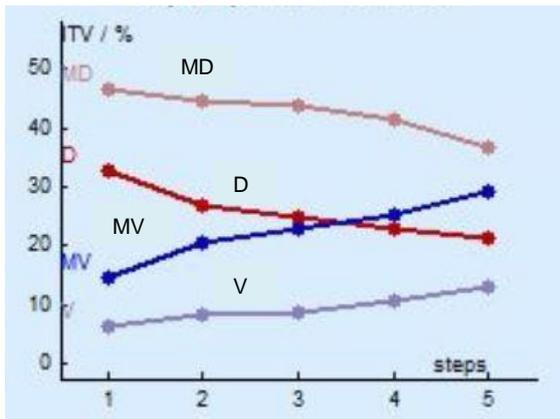


Abbildung 5: Darstellung der intratidalen Gasverteilung (ITV) in Diagrammform.

X-Achse: Unterteilung der Inspirationsphase in 5 Abschnitte gleicher Volumenzunahme, Y-Achse: Intratidale Ventilationsverteilung in %.

Abkürzungen: MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, ITV = intratidale Ventilationsverteilung (eigene Abbildung aus den Untersuchungen).

3.8.2 Tidale Impedanzverteilung (TID)

Die tidale Impedanzverteilung (engl. tidal impedance distribution (TID)) zeigt die durchschnittliche Belüftung für eine definierte Atempériode, die sich in der Differenz der Impedanzwerte zu Beginn und am Ende einer Inspiration widerspiegelt (Teschner, 2015). Die TID, die bei IPF-Patienten und gesunden Kontrollprobanden bei einem PEEP-Wert von 0 cm H₂O gemessen wurde, wurde als 100% festgesetzt. Die regionale Impedanzverteilung wird mit einer Farbskala dargestellt, die auf berechneten Impedanzänderungen während einer definierten Atempériode basiert. Eine hellere Farbe (entsprechend einer großen Impedanzänderung) zeigt einen gut belüfteten Bereich. Eine dunklere Farbe (kleine Impedanzänderung) zeigt einen weniger belüfteten Bereich. Zur Veranschaulichung regionaler Veränderungen der TID werden Impedanzänderungen über 10% von der maximalen regionalen Impedanzänderung in Dunkelblau dargestellt (Teschner, 2015). Bei steigenden Werten geht das dunkle Blau in ein helleres Blau über. Eine weiße Farbe kennzeichnet die Regionen mit maximaler regionaler Impedanzänderung (Teschner, 2015).

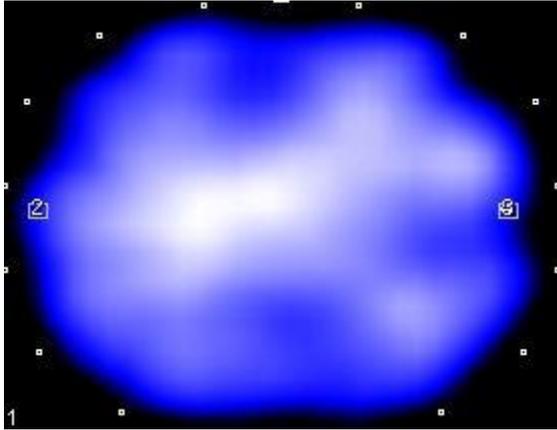


Abbildung 6: Darstellung eines Tidalbildes der EIT.

Weiß im Bild: Darstellung von Regionen mit maximaler regionaler Impedanzänderung, dunkelblau im Bild: Darstellung von Impedanzänderungen $>10\%$ von der maximalen regionalen Impedanzänderung.
Abkürzung: EIT = Elektroimpedanztomographie (eigene Abbildung aus den Untersuchungen).

3.8.3 Änderung der tidalen Impedanzverteilung über die Zeit (dTID)

Diese Variable spiegelt eine globale Änderung der tidalen Impedanzverteilung (engl. difference of tidal impedance distribution (dTID)) zwischen zwei Zeitpunkten wider, in der vorliegenden Studie die Änderung der tidalen Impedanzverteilung (dTID) zwischen der Grundlinie (PEEP = 0 cm H₂O) und den verschiedenen Zeitpunkten während der PEEP-Steigerung. dTID wird dabei in % der tidalen Impedanzverteilung (TID) des Grundlinien-Wertes angegeben ($\text{dTID} = \text{TID} - 100$) (Teschner et al., 2016). Zur Veranschaulichung regionaler Änderungen der dTID zeigt das Differential-Tidalbild Anstiege der tidalen Impedanzverteilung (TID) in türkis, wohingegen Abnahmen in orange dargestellt werden.

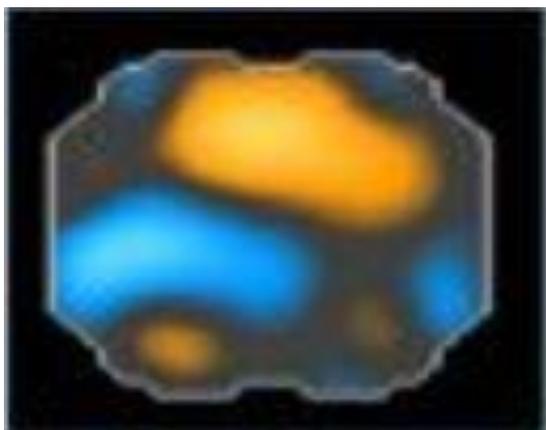


Abbildung 7: Darstellung eines Differential-Tidalbildes der EIT.

Türkis im Bild: Darstellung eines Anstiegs der Änderung der tidalen Impedanzverteilung, orange im Bild: Darstellung einer Abnahme der Änderung der tidalen Impedanzverteilung.
Abkürzung: EIT = Elektroimpedanztomographie (eigene Abbildung aus den Untersuchungen).

3.8.4 Oberfläche des belüfteten Bereiches (SURF)

Diese Variable beschreibt die Oberfläche belüfteter Bereiche des Tomogramms (engl. surface of ventilated area (SURF)), definiert durch eine regionale Impedanzänderung zwischen Inspiration und Expiration. Ein Pixel, dessen regionale Impedanzänderung 10% der maximalen Impedanzänderung innerhalb der Sektion überschreitet, wird als belüftet interpretiert (Teschner, 2015). Für die globale Analyse wird SURF als Anzahl belüfteter Pixel für einen Abschnitt angegeben. Zur Veranschaulichung regionaler Veränderungen im Tomogramm werden belüftete Pixel in weiß dargestellt, nicht belüftete Pixel werden in dunkelgrau dargestellt (Teschner, 2015).

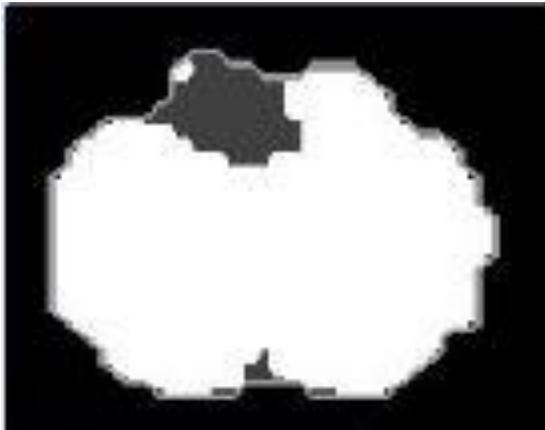


Abbildung 8: Darstellung der Oberfläche des belüfteten Bereiches (SURF).

Weiß im Bild: Darstellung des belüfteten Bereiches, dunkelgrau im Bild: Darstellung des nicht belüfteten Bereiches.

Abkürzung: SURF = surface of ventilated area (Oberfläche des belüfteten Bereiches) (eigene Abbildung aus den Untersuchungen).

3.8.5 Globaler Inhomogenitätsindex (GI)

Der globale Inhomogenitätsindex (engl. global inhomogeneity index (GI)) repräsentiert die räumliche Ausdehnung und Streuung der Verteilung der Tidalatmung, d. h. die globale Inhomogenität der tidalen Ventilation (Zhao et al., 2009). Der GI wird berechnet aus der Summe der absoluten Differenzen zwischen dem mittleren Impedanzwert aller Pixel und jedem einzelnen Pixelwert, geteilt durch die Summe aller Impedanzwerte, um die berechneten Werte zu normalisieren (Zhao et al., 2009). Je kleiner der GI-Wert ist, desto gleichmäßiger ist das Tidalvolumen innerhalb des belüfteten Lungenbereiches verteilt (Teschner, 2015). Ein GI mit einem Wert von 0 stellt eine vollkommen homogene Verteilung des Tidalvolumens dar. Zur Veranschaulichung regionaler Änderungen im Tomogramm sind die absoluten Unterschiede zwischen dem mittleren Impedanzwert aller Pixel und jedem einzelnen Pixelwert dargestellt. Kein Unterschied zwischen dem einzelnen Pixel und dem Medianwert wird in weißer Farbe dargestellt,

Unterschiede werden in dunklerer Farbe, in Abhängigkeit von der Größe des Unterschieds, dargestellt (s. Abbildung 9) (Teschner, 2015).



Abbildung 9: Darstellung Globaler Inhomogenitätsindex (GI).

Pink im Bild: Darstellung von inhomogener Verteilung des Tidalvolumens, GI bis Werte >80 (in dieser Untersuchung); Weiß im Bild: Darstellung von homogener Verteilung des Tidalvolumens, GI = 0.
Abkürzung: GI = Globaler Inhomogenitätsindex (eigene Abbildung aus den Untersuchungen).

Zhao et al. konnten zeigen, dass der GI die Gasverteilung in der Lunge mit einer einzigen Zahl beschreiben kann und eine gute interindividuelle Vergleichbarkeit ausweist (Zhao et al., 2009).

Bei Untersuchungen an 40 intubierten Patienten mit Lungenerkrankung und einer Kontrollgruppe von 10 lungengesunden Patienten während einer Narkose lag der GI-Wert der lungengesunden Kontrollgruppe signifikant niedriger als der der Testgruppe. Bei der Testgruppe wurde ein PEEP von 5 mbar appliziert, während die Kontrollgruppe ohne PEEP beatmet wurde (Zhao et al., 2009).

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass auf höheren PEEP-Levels eine homogenere Ventilationsverteilung herrscht. Untersucht wurden 12 beatmete Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff mittels EIT. Hierbei wurde zunächst ein PEEP von 15 cm H₂O implementiert und dieser in Schritten von jeweils 5 cm H₂O stufenweise herabgesetzt. Es zeigte sich, dass der globale Inhomogenitätsindex die niedrigsten Werte bei 15 und 10 cm H₂O hatte und danach stetig anstieg bei niedrigeren PEEP-Levels (Blankman et al., 2014).

3.8.6 Zentrum der Belüftung (CGVD = COV)

Das Zentrum der Belüftung (engl. center of gravity of ventilation distribution (CGVD)), welches ursprünglich von Frerichs et al. eingeführt wurde, repräsentiert eine vertikale

Verschiebung der Ventilationsverteilung entlang einer Gravitationsachse in Rückenlage (Frerichs et al., 2017). CGVD beschreibt wie die Belüftung zwischen ventralen und dorsalen Lungenabschnitten verteilt ist (Putensen et al., 2019). Für die globale Analyse wird diese Variable als Prozentsatz auf der dorsal-ventral Skala von 0% (= Belüftung vollständig in der dorsalen Bildlinie) bis 100% (= Belüftung vollständig in der ventralen Bildlinie) ausgedrückt, was den Mittelwert aller TID-Werte für jedes Pixel darstellt. Ein Wert von 50 steht für eine gleichmäßig verteilte Ventilation zwischen ventralen und dorsalen Lungenregionen. Höhere Werte bedeuten, dass der Großteil der tidalen Ventilation in ventralen Regionen lokalisiert ist (Linie wird in Richtung ventraler Regionen angezeigt) und niedrigere Werte implizieren, dass sich der Großteil der Tidalventilation in den dorsalen Regionen befindet (Linienverschiebung in Richtung der dorsalen Regionen) (Teschner et al., 2016).

Zur Veranschaulichung regionaler Veränderungen im Tomogramm sind die rechte und die linke Hälfte des belüfteten Bereichs getrennt. Jede Hälfte ist in 32 koronare Schichten mit gleichem Abstand unterteilt. Die Summen der ventilationsbedingten relativen Impedanzänderungen werden für alle Pixel berechnet, die innerhalb der einzelnen ROIs liegen. Die Werte werden als zwei Histogramme, welche die rechte und linke Lunge repräsentieren, dargestellt.

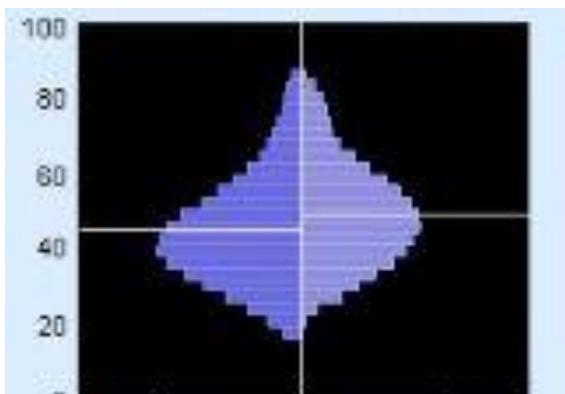


Abbildung 10: Darstellung des Zentrums der Belüftung (CGVD).

Die rechte und die linke Hälfte des belüfteten Bereiches sind durch eine vertikale Achse getrennt, eine horizontale Linie teilt die ventralen und dorsalen Lungenregionen.

Abkürzung: CGVD = center of gravity of ventilation distribution (Zentrum der Belüftung) (eigene Abbildung aus den Untersuchungen).

3.8.7 Endexpiratorische Lungenimpedanz (EELI)

Diese Variable reflektiert die Impedanz am Ende der Expiration. Je höher die endexpiratorische Lungenimpedanz (engl. end-expiratory lung impedance (EELI)), desto mehr Lungenvolumen ist am Ende der Expiration vorhanden. Da das absolute

Lungenvolumen jedoch nicht bekannt ist, kann die endexpiratorische Lungenimpedanz nicht direkt mit dem endexpiratorischen Lungenvolumen in Beziehung gesetzt werden. Für die globale Analyse wird EELI auf der Grundlinie (PEEP = 0 cm H₂O) auf 100% gesetzt.

3.8.8 Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz über die Zeit (dEELI)

Diese Variable beschreibt eine Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (engl. difference of end-expiratory lung impedance (EELI)) zwischen zwei Zeitpunkten (Teschner, 2015). In der durchgeführten Studie wird hierbei die Änderung der EELI zwischen der Grundlinie (PEEP = 0 cm H₂O) und den verschiedenen Zeitpunkten während der PEEP-Steigerung beschrieben, dementsprechend wird dieser Wert durch die Differenz der endexpiratorischen Impedanzwerte zweier unterschiedlicher Zeitpunkte generiert. Für die globale Analyse werden die Änderungen aller Sektionen auf die Referenzsektion skaliert und in Prozent des Grundlinienwertes angegeben (Teschner, 2015). Zur Veranschaulichung regionaler Änderungen wird der dEELI-Wert jedes Pixels durch eine blaue bis weiße Farbe dargestellt. Je mehr Farbe, desto höher die prozentuale Zunahme.

Eine Änderung um 100% repräsentiert eine Änderung in der gleichen Höhe wie die Änderung der Tidalvariation in der Referenzsektion (Teschner, 2015). Bildlich dargestellt wird eine positive Änderung (Zunahme der EELI) in türkis, eine negative Änderung (Abnahme der EELI) wird in orange abgebildet.

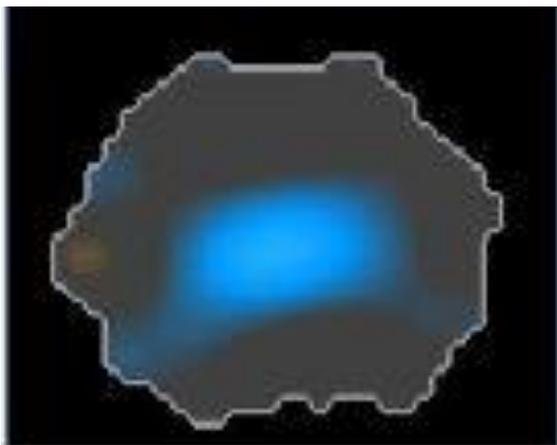


Abbildung 11: Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI).

Schwarz im Bild: Darstellung von keiner Änderung der EELI, türkis im Bild: Darstellung einer positiven Änderung (Zunahme der EELI), orange im Bild: Darstellung einer negativen Änderung (Abnahme der EELI).

Abkürzung: dEELI = difference of end-expiratory lung impedance (Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz) (eigene Abbildung aus den Untersuchungen).

3.9 Statistische Datenanalyse

Die zusammenfassende deskriptive Statistik in Tabellenform stellt die Daten aus quantitativen Variablen als Mittelwerte \pm Standardabweichung und Spannweite (Minimalwert, Maximalwert) bzw. 95%-Konfidenzintervalle dar. Daten aus kategorialen Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (in %) dargestellt. P-Werte für mittlere Unterschiede wurden durch zweiseitige t-Tests mit unabhängigen Stichproben auf jeder PEEP-Stufe ermittelt.

Die Änderungen über die PEEP-Stufen wurden mittels linearer gemischter Modelle analysiert, mit PEEP und PEEP-Gruppeninteraktion als feste Faktoren. Die Modelle enthielten keinen Intercept-Term, da per Definition dTID und dEELI bei PEEP = 0 Null sind. P-Werte erhielt man aus „Likelihood-Ratio-Tests“. Für die Antwortvariablen TID, dTID und dEELI wurden Unterschiede der Änderungen über PEEP („Steigungen“) zwischen den Gruppen unter Verwendung linearer gemischter Modelle mit fixiertem Achsenabschnitt und zufälligen Steigungen für die Patienten analysiert. An die Steigung adjustierte Unterschiede zwischen den Gruppen wurden unter Verwendung gemischter linearer Modelle mit PEEP und Gruppe als feste Faktoren und einem zufälligen Achsenabschnitt für die Patienten analysiert. P-Werte für Tests, die individuelle Steigungen verwendeten, erhielt man aus t-Tests unter Verwendung gepoolter Standardfehler (engl. standard errors). Diese Analysen wurden unter Verwendung von R 4.0 und den Paketen lme4 1.1-23 und lmerTest 3.1-2 durchgeführt [R, lme4, lmerTest] (Bates et al., 2015), (Kuznetsova et al., 2017).

Kapitel 4 Ergebnisse

4.1 Demographische und klinische Charakteristika der Studienkohorte

In diese Pilotstudie wurden insgesamt 32 Studienteilnehmer eingeschlossen. Hierunter waren 17 IPF-Patienten und 15 lungengesunde Probanden als Kontrollgruppe. Bei 47,06% der Patienten erfolgte die Erstdiagnose 3 Jahre vor der Durchführung der hier gegenständlichen Untersuchungen.

Die Kontrollpersonen waren im Vergleich zu den IPF-Patienten jünger und hatten eine normale Lungenfunktion sowie eine normale DLco und kapilläre Blutgase. Im Gegensatz dazu war die IPF-Gruppe durch ein moderates restriktives Lungenfunktionsmuster und eine schwere Beeinträchtigung der DLco sowie entsprechende Einschränkungen des Gasaustauschs gekennzeichnet, wobei 3 (17,65%) der Patienten zum Zeitpunkt der durchgeführten Untersuchungen unter Langzeit-Sauerstofftherapie mit 1, 4 und 5 Litern O₂/min waren. Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten und die klinischen Parameter einschließlich der Lungenfunktionsparameter und der Medikation der IPF-Kohorte im Jahr 2013.

4.1.1 Biometrische Daten

Von den IPF-Patienten waren 13 männlich und 4 weiblich (n=17). Die lungengesunden Probanden teilten sich in 8 männliche und 7 weibliche Personen (n=15) auf.

Der Mittelwert des Alters lag in der IPF-Gruppe bei 65,06 Jahren mit einer Altersspannweite von 44 - 79 Jahren. Das mittlere Alter der lungengesunden Probanden lag mit 31,29 Jahren und einer Altersspannweite von 20 - 62 Jahren deutlich niedriger als bei den IPF-Patienten.

Der durchschnittliche BMI (Body-Mass-Index) lag bei den IPF-Patienten bei 26,74 kg/m². Bei den lungengesunden Probanden lag dieser Wert mit 24,44 kg/m² etwas niedriger.

4.1.2 Nikotinabusus

Bezüglich des Nikotinkonsums wurden die Patienten anhand eigener Auskünfte in 3 Gruppen eingeteilt: Ex-Smoker, Smoker und Non-Smoker. Von den IPF-Patienten gaben 70,59% eine Rauchervergangenheit an, wobei zum Zeitpunkt der durchgeführten Untersuchungen nur noch 17,65% aktive Raucher waren.

Eine weitere Differenzierung bezüglich des Nikotinkonsums erfolgte anhand der pack years. Bei der Betrachtung der Teilgruppe der Patienten mit Nikotinabusus (Smoker und Ex-Smoker, n=12) reichte die Anzahl der pack years von 15 bis 80, wobei sich ein Mittelwert von 33,91 pack years ergab. Bei einem Patienten war die genaue Anzahl der pack years unbekannt.

4.1.3 Lungenfunktion

Betrachtet man in der Lungenfunktion die Vitalkapazität (VC), so zeigte sich bei den IPF-Patienten ein Mittelwert, der 72,05% des Soll-Wertes entspricht. Der Mittelwert der forcierten Vitalkapazität (FVC) lag bei 70,85% des Soll-Wertes.

Die DLco war bei den IPF-Patienten deutlich erniedrigt. Der Mittelwert der DL_{CO} lag bei 39,57% des Soll-Wertes (vgl. Tabelle 1).

4.1.4 GAP-Index

Der GAP-Index gibt Auskunft über die Krankheitsschwere und kann zur Berechnung des Mortalitätsrisikos herangezogen werden (Kolb and Collard, 2014). Die Einteilung der GAP-Stadien erfolgt anhand eines Punktesystems mit 4 Basisvariablen: Geschlecht (engl. gender (G)), Alter (engl. age (A)) und 2 physiologischen Variablen (engl. physiology (P)) (FVC und DLco) (Kolb and Collard, 2014).

Etwas mehr als die Hälfte (52,94%) der IPF-Patienten war zum Untersuchungszeitpunkt GAP Stadium II (mittelschwere IPF) zuzuordnen. 35,92% befanden sich im Stadium I (leichte IPF) und nur 11,76% im Stadium III (schwere IPF).

Tabelle 1: Demographische und klinische Variablen der IPF-Patienten und gesunden Probanden

Variablen	IPF (n=17)	Gesunde Kontrollen (n=15)
Alter (Jahre)	65 ± 12 (44-79)	31 ± 14 (20-62)
Geschlecht (♀/♂), n (%)	4/13 (24% / 76%)	7/8 (47% / 53%)
Zeitdauer seit Diagnosestellung (Jahre)	3,1 ± 1,8 (0-7)	-
GAP Stadium I/II/III, n (%)	6 / 9 / 2 (35% / 53% / 12%)	-
Körpergewicht (kg)	80,9 ± 15,8 (46-109)	70,6 ± 17,3 (53-116)
BMI (kg/m ²)	26,7 ± 4,1 (18,9-34,8)	24,4 ± 6,0 (19,4-39,2)
Aktive Raucher, n (%)	3 (18%)	-*
Nie-Raucher, n (%)	5 (29%)	-
Ex-Raucher, n (%)	9 (53%)	-
Pack years	34 ± 20 (15-80)	-
VC (% des Sollwertes)	72 ± 18 (44-114)	104 ± 10 (82-118)
FVC (% des Sollwertes)	71 ± 18 (46-118)	104 ± 11 (80-117)
TLC (% des Sollwertes)	77 ± 21 (50-126)	112 ± 12 (92-128)
FEV1 (% des Sollwertes)	76 ± 19 (47-132)	104 ± 10 (83-117)
FEV1/VC (% des Sollwertes)	106 ± 13 (77-134)	101,1 ± 5,1 (89-105)
ITGV (% des Sollwertes)	80 ± 27 (51-132)	102 ± 23 (66-140)
RV (% des Sollwertes)	92 ± 31 (60-160)	133 ± 35 (74-195)
RV/TLC (% des Sollwertes)	110 ± 12 (88-135)	116 ± 24 (69-151)
DL _{CO} (% des Sollwertes)	40 ± 16 (20-83)	87 ± 14 (71-120)
SaO ₂ (%)	95,3 ± 1,2 (92-97),	97,5 ± 0,9 (96-98)
pO ₂ (mmHg)	73,1 ± 7,6 (62-88)	89,2 ± 9,1 (77-103)
pCO ₂ (mmHg)	37,8 ± 3,4 (31-44)	37,2 ± 4,1 (31-44)
Medikation		
Prednisolon, n (%)	7 (41%)	0 (0%)
Pirfenidon, n (%)	8 (47%)	0 (0%)
ACC, n (%)	3 (18%)	0 (0%)
Azathioprin, n (%)	3 (18%)	0 (0%)

Es sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung sowie die Spannweite (Minimalwert, Maximalwert) angegeben, zudem Angabe der Anzahl der Patienten/Probanden (n) und Angabe in Prozent der Gesamtkohorte (%). Bei der Aufzählung der medikamentösen Behandlungsform sind Mehrfachnennungen möglich. * Bei den gesunden Kontrollen wurde der Raucherstatus nicht erfasst.

Abkürzungen: IPF = idiopathische pulmonale Fibrose, GAP = Geschlecht, Alter, Physiologische Variablen, kg = Kilogramm, BMI = Body-Mass-Index, VC = Vitalkapazität, FVC = forcierte Vitalkapazität, TLC = Totale Lungenvolumenkapazität, FEV1 = Einsekundenkapazität, FEV1/VC = relative Einsekundenkapazität (Tiffeneau-Index), ITGV = intrathorakales Gasvolumen, RV = Residualvolumen, RV/TLC = Residualvolumen/totale Lungenvolumenkapazität, DL_{CO} = Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid, SaO₂ = Sauerstoffsättigung, pO₂ = Sauerstoffpartialdruck, pCO₂ = Kohlenstoffdioxidpartialdruck, ACC = Acetylcystein, n = Anzahl, % = Prozent, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule.

4.2 Auswertung der EIT-Daten

Im Allgemeinen hielten sich alle Patienten und Kontrollprobanden an die ursprünglich vorgesehenen Teile des Studienprotokolls. Aufgrund starker Schwankungen der Spontanatmung, besonders in der IPF-Kohorte, wurden bei einigen Variablen häufig inkonsistente Schwankungen beobachtet, die die allgemeine Aussagekraft etwas einschränken. Außerdem gelang es nicht allen IPF-Patienten, das Protokoll bis zur höchsten PEEP-Stufe von 10 cm H₂O durchzuführen. Einige Patienten brachen die Messung bei einem PEEP von 8 (n=1) oder 9 (n=10) cm H₂O ab. Diese Patienten berichteten, dass sie sich unwohl fühlten und den endexpiratorischen Druck, „gegen den sie atmeten“ als zu hoch empfanden. Aufgrund dieser Beobachtung wurden nur die Daten bis zu einem PEEP-Wert von 8 cm H₂O berücksichtigt. Ein Patient beendete die Messung bei einem PEEP von 2 cm H₂O und wurde daher in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt.

Auf Grundlage der vorhandenen Daten wurden individuelle Steigungsanalysen der EIT-Variablen durchgeführt. Somit wurde das Problem fehlender und unterstellter Werte vermieden. Die Steigungen umfassten alle Werte, die während der PEEP-Steigerung gemessen wurden.

4.2.1 Vergleich IPF und HC Kohorte im Hinblick auf EIT Werte

Die gruppenweisen Vergleiche wurden auf jedem PEEP-Level mittels eines Zweistichproben-t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der EIT-Variablen zwischen IPF-Patienten und gesunden Kontrollprobanden (Vgl. s. u. Tabelle 2).

Der Gruppenvergleich im Hinblick auf die TID zeigte kaum Unterschiede in den Tidalbildern. Die oft unbeständigen Änderungen könnten durch die Spontanatmung mit oft großer interindividueller Variabilität erklärt werden.

Die Analyse der SURF Bilder zeigte eine sehr inhomogene Ventilationsverteilung in der IPF-Gruppe. Die gleiche Situation konnte auch in der dTID Analyse beobachtet werden. Bei Beurteilung der ITV-Werte schien es so als zeigten die gesunden Kontrollprobanden viel weniger intratidale Umverteilung.

Die Messungen zeigten einen Anstieg der dTID- und dEELI-Werte für beide Gruppen während der PEEP-Steigerung, was auf eine verbesserte alveolare/bronchiale Ventilation oder eine Rekrutierung von Lungenregionen hindeutet ($p < 0,001$). Innerhalb jeder Gruppe war der dTID-Anstieg während der PEEP-Steigerung im

Gegensatz zum dEELI-Anstieg nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 und Abbildung 12 zusammengefasst, wobei der gesamte Datenverlauf für jede Gruppe berücksichtigt wird. Entgegen der Erwartungen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der IPF-Gruppe und der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden festgestellt werden. Wie in Abbildung 12, 2. Feld von rechts, dargestellt, zeigte die IPF-Gruppe einen vergleichbaren Anstieg von dEELI und dTID über die PEEP-Steigerung.

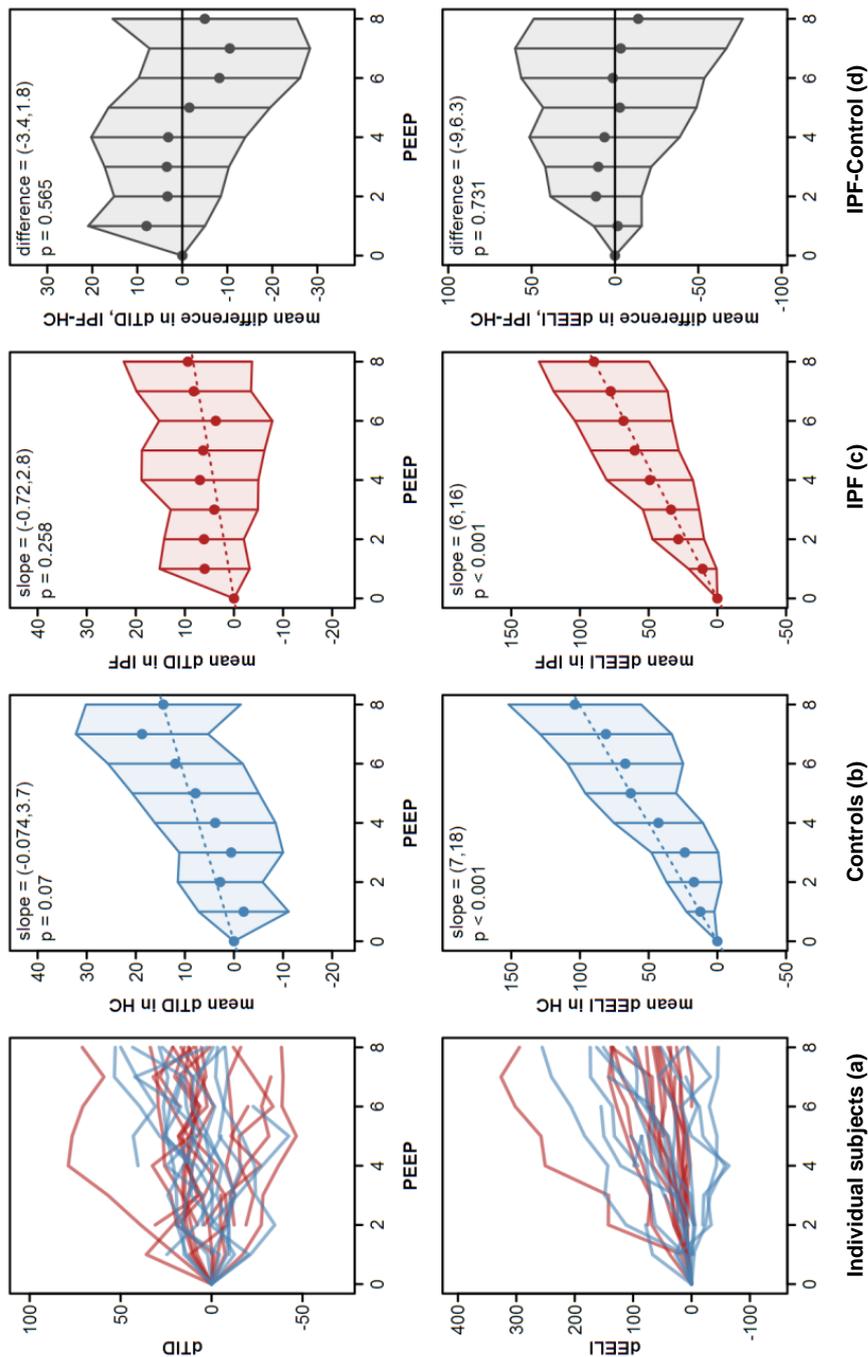


Abbildung 12: Globale Änderung der tidalen Impedanzverteilung (dTID) und der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) während der PEEP-Steigerung.

Die Felder zeigen von links nach rechts: (a) individuelle Trajektorien der IPF-Patienten und gesunden Kontrollprobanden, (b) Mittelwerte auf den einzelnen PEEP-Stufen bei den gesunden Kontrollprobanden, (c) Mittelwerte auf den einzelnen PEEP-Stufen bei den IPF-Patienten und (d) mittlere Unterschiede zwischen IPF-Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Blau dargestellt sind die Daten der gesunden Kontrollprobanden (HC), rot dargestellt sind die Daten der IPF-Patienten (IPF). Die Punkte repräsentieren die Mittelwerte, die Balken repräsentieren die 95%-Konfidenzintervalle. Die gepunkteten Linien reflektieren die Änderungen der Variablen während der PEEP-Steigerung. Die 95%-Konfidenzintervalle der Steigungen dieser Linien sind in den Feldern angegeben. Der Unterschied in den rechten Feldern ist das 95%-Konfidenzintervall der Differenz zwischen den Steigungen für IPF-Patienten und gesunde Kontrollprobanden.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck, HC = gesunde Kontrollprobanden, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose.

Die statistische Analyse zeigte, dass dEELI während der PEEP-Steigerung signifikant anstieg ($p < 0,001$).

Im Hinblick auf die regionalen Änderungen der Belüftung konnte in der IPF-Gruppe eine sehr inhomogene Ventilationsverteilung beobachtet werden, was sich in den niedrigeren (wenn auch nicht signifikanten) SURF-Werten der IPF-Gruppe im Vergleich zur Gruppe der gesunden Kontrollprobanden widerspiegelt. GI oder CGVD unterschieden sich nicht signifikant zwischen IPF-Patienten und Kontrollprobanden (s. Abbildung 13), ebenso änderten sich diese Variablen auch nicht im Laufe der Zeit und als Reaktion auf die Erhöhung des PEEP. Die Daten sind in Abbildung 13 dargestellt.

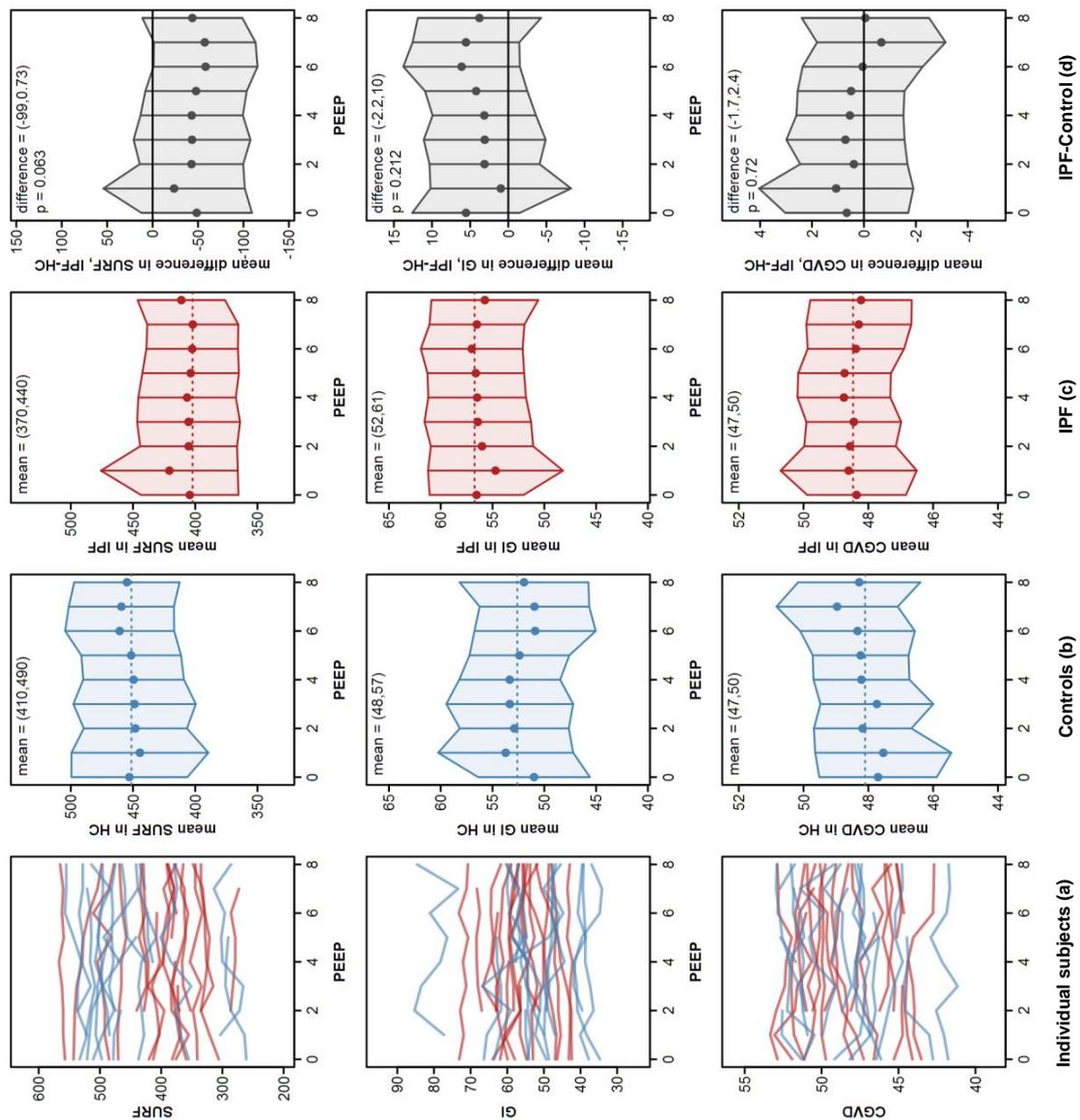


Abbildung 13: Globale Änderung der Oberfläche des belüfteten Bereiches (SURF), des globalen Inhomogenitätsindex (GI) und des Zentrums der Belüftung (CGVD) während der PEEP-Steigerung.

Die Felder zeigen von links nach rechts: (a) individuelle Trajektorien der IPF-Patienten und gesunden Kontrollprobanden, (b) Mittelwerte auf den einzelnen PEEP-Stufen bei den gesunden Kontrollprobanden, (c) Mittelwerte auf den einzelnen PEEP-Stufen bei den IPF-Patienten und (d) mittlere Unterschiede zwischen IPF-Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Blau dargestellt sind die Daten der gesunden Kontrollprobanden (HC), rot dargestellt sind die Daten der IPF-Patienten (IPF). Die Punkte repräsentieren die Mittelwerte, die Balken repräsentieren die 95%-Konfidenzintervalle. Die gepunkteten Linien reflektieren Änderungen der Variablen während der PEEP-Steigerung. Die 95%-Konfidenzintervalle der Steigungen dieser Linien sind in den Feldern angegeben. Der Unterschied in den rechten Feldern ist das 95%-Konfidenzintervall der Differenz zwischen den Steigungen für IPF-Patienten und gesunde Kontrollprobanden.

Abkürzungen: SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, GI = globaler Inhomogenitätsindex, CGVD = Zentrum der Belüftung der Ventilationsverteilung, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck, HC = gesunde Kontrollprobanden, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose.

Um die individuelle PEEP-Reaktion besser abschätzen zu können, wurde zusätzlich für jede EIT-Variable eine individuelle Steigungsanalyse durchgeführt. Diese Steigungen umfassen alle Werte, die in jeweils einem Individuum während der PEEP-Steigerung gemessen wurden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 14 dargestellt und ähneln den in Abbildung 12 und Abbildung 13 gezeigten Daten. Die einzigen Variablen, die einen signifikanten Anstieg zeigten, waren dTID bei den IPF-Patienten sowie dEELI bei den IPF-Patienten und den gesunden Kontrollprobanden.

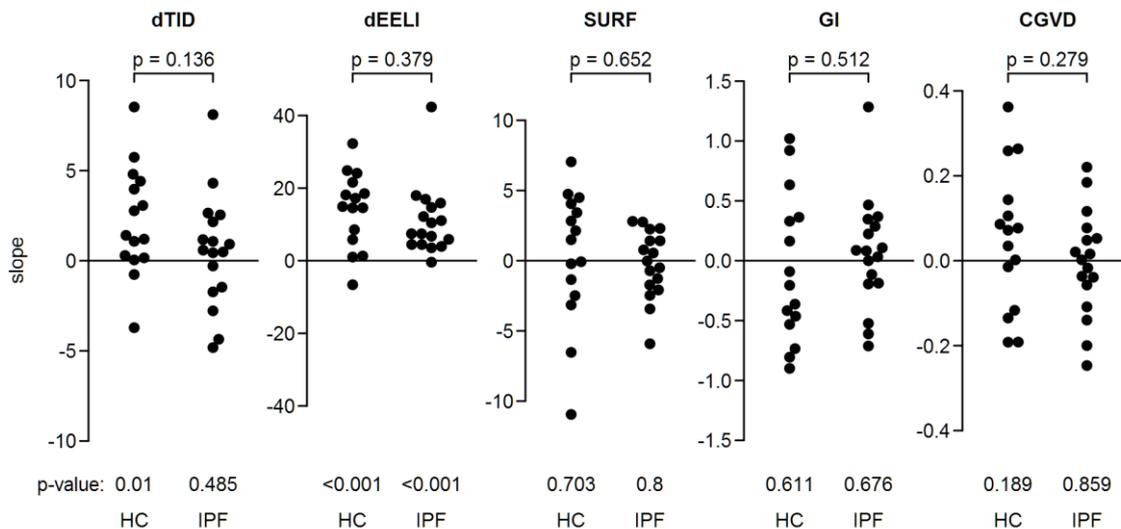


Abbildung 14: Gruppenvergleich im Hinblick auf die EIT-Variablen (IPF-Patienten vs. gesunde Kontrollprobanden).

Die Punkte zeigen die Steigungen, die man aus den einzelnen Patiententrajektorien erhält.
 Abkürzungen: dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, GI = globaler Inhomogenitätsindex, CGVD = Zentrum der Belüftung der Ventilationsverteilung, HC = gesunde Kontrollprobanden, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose.

Des Weiteren wurde eine lineare Regressionsanalyse der dEELI-Steigung aller Studienteilnehmer (IPF-Patienten und gesunde Kontrollprobanden), ebenso wie der IPF-Gruppe und der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden mit Alter, FVC, BMI und Körpergewicht als Co-Variablen durchgeführt (Abbildungen 15-17). Es zeigte sich keine Abhängigkeit des dEELI-Anstiegs vom Alter oder der FVC. Im Gegensatz dazu konnte zunächst eine signifikant negative Korrelation von dEELI mit dem Körpergewicht und dem BMI in der IPF-Gruppe, nicht aber in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden beobachtet werden (Abbildung 16, rechte Seite, Abbildung 17, rechte Seite). Eine solche Korrelation könnte durch Gewichts-/ Geschlechtsunterschiede aufgrund des geringeren Gewichts und höherer dEELI-Werte bei Frauen erklärt werden.

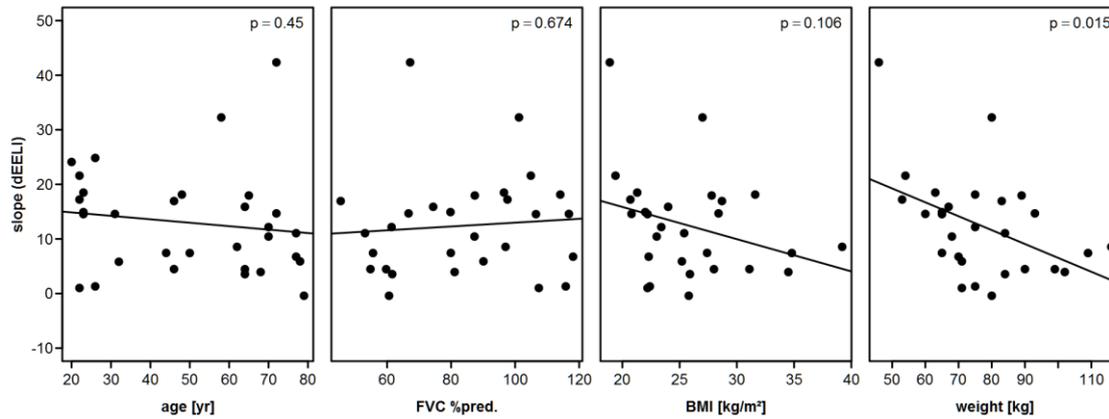


Abbildung 15: Korrelation der individuellen dEELI-Steigungen mit Alter, FVC (% vom Sollwert), BMI und Gewicht für die gesamte Kohorte.

Punkte repräsentieren die Daten der einzelnen Patienten bzw. Probanden. Durchgezogene Linie: Regressionslinie.

Abkürzungen: dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, FVC = forcierte Vitalkapazität, % pred = Prozent vom Sollwert, BMI = Body-Mass-Index.

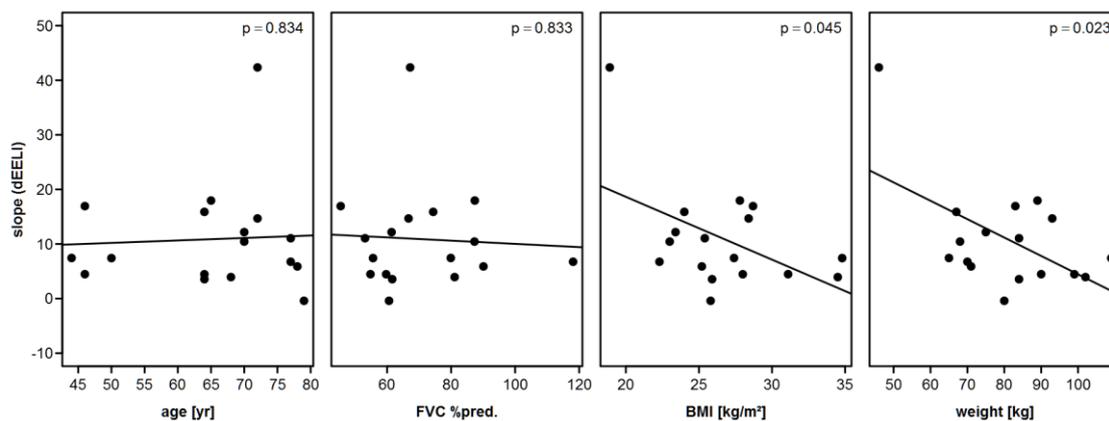


Abbildung 16: Korrelation der individuellen dEELI-Steigungen mit Alter, FVC (% vom Sollwert), BMI und Gewicht bei IPF-Patienten.

Punkte repräsentieren die Daten der einzelnen Patienten. Durchgezogene Linie: Regressionslinie.
Abkürzungen: dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, FVC = forcierte Vitalkapazität, % pred = Prozent vom Sollwert, BMI = Body-Mass-Index.

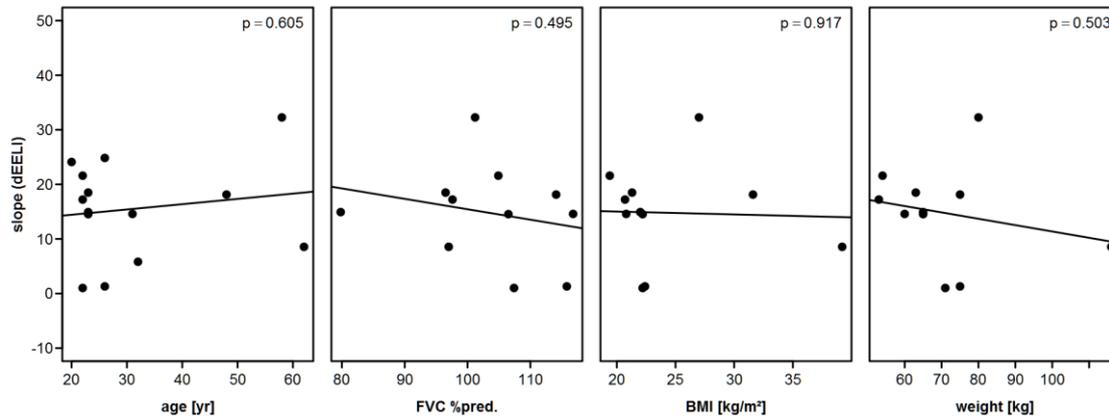


Abbildung 17: Korrelation der individuellen dEELI-Steigungen mit Alter, BMI, FVC (% vom Sollwert) und Gewicht bei gesunden Kontrollprobanden.

Punkte repräsentieren die Daten der einzelnen Probanden. Durchgezogene Linie: Regressionslinie.
 Abkürzungen: dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, FVC = forcierte Vitalkapazität, % pred = Prozent vom Sollwert, BMI = Body-Mass-Index.

Aufgrund der Spontanatmung war die Abschätzung von Überdehnung und Atelektasen im Allgemeinen schwer zu beurteilen. Dennoch konnte bei einigen Patienten eine effektive Lungenrekutierung während des PEEP-Anstiegs beobachtet werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass ein Alveolarkollaps aufgrund einer gestörten Oberflächenaktivität teilweise durch eine Erhöhung des PEEP ausgeglichen werden könnte. Die Daten zeigten eine ausgeprägte Heterogenität, höchstwahrscheinlich bedingt durch die Spontanatmung. Jedoch schienen diese Ergebnisse auch mit den verschiedenen Stadien der IPF-Progression assoziiert zu sein, die bei den Patienten vorlagen. Wie aus den einzelnen Trajektorien hervorgeht, gab es IPF-Patienten, die gut auf die PEEP-Eskalation reagierten und Veränderungen zeigten, die mit der Rekutierung (insbesondere) dorsaler Teile der Lunge vereinbar waren (ein Beispiel wird gezeigt in Abbildung 21, Beispielpatient 1), andere IPF-Patienten reagierten überhaupt nicht auf die PEEP-Steigerung (z. B. in Abbildung 24, Beispielpatient 4 dargestellt).

Tabelle 2: Übersicht zur Auswertung der einzelnen EIT-Variablen für IPF-Patienten und gesunde Probanden.

PEEP	dTID			dEELI			SURF			GI			CGVD		
	HC	IPF	IPF-HC	HC	IPF	IPF-HC	HC	IPF	IPF-HC	HC	IPF	IPF-HC	HC	IPF	IPF-HC
0	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	453 (406, 500)	404 (365, 444)	-48,5 (-109, 12,3) p = 0,114	51 (45,6, 56,4)	56,5 (52, 61,1)	5,55 (-1,5, 12,6) p = 0,118	47,7 (45,9, 49,5)	48,4 (46,8, 49,9)	0,661 (-1,71, 3,03) p = 0,571
1	-1,98 (-11,2, 7,2)	5,97 (-3,2, 15,1)	7,95 (-5,02, 20,9) p = 0,216	12,4 (2,16, 22,5)	10,8 (0,567, 21)	-1,59 (-16, 12,8) p = 0,82	444 (389, 499)	421 (366, 476)	-23,6 (-101, 54,2) p = 0,534	53,7 (47,2, 60,2)	54,7 (48,2, 61,2)	0,978 (-8,24, 10,2) p = 0,827	47,5 (45,4, 49,6)	48,6 (46,5, 50,7)	1,07 (-1,9, 4,04) p = 0,462
2	2,81 (-5,83, 11,4)	6,1 (-2,01, 14,2)	3,3 (-8,55, 15,1) p = 0,574	17 (-2,92, 37)	28,4 (9,69, 47,2)	11,4 (-16, 38,8) p = 0,402	448 (407, 490)	405 (366, 444)	-42,8 (-99,7, 14,1) p = 0,135	52,9 (47,6, 58,2)	56 (51,1, 61)	3,12 (-4,1, 10,3) p = 0,385	48,2 (46,7, 49,7)	48,6 (47,2, 50)	0,389 (-1,68, 2,45) p = 0,703
3	0,567 (-10, 11,1)	4,01 (-4,87, 12,9)	3,45 (-10,4, 17,3) p = 0,613	23,7 (-0,646, 48)	33,7 (13,3, 54,2)	10,1 (-21,7, 41,8) p = 0,522	449 (400, 498)	405 (364, 447)	-43,4 (-108, 20,9) p = 0,177	53,3 (47,2, 59,5)	56,4 (51,3, 61,6)	3,09 (-4,91, 11,1) p = 0,435	47,7 (46, 49,5)	48,4 (47, 49,9)	0,712 (-1,56, 2,99) p = 0,526
4	3,82 (-8,48, 16,1)	6,94 (-4,97, 18,8)	3,12 (-14, 20,2) p = 0,712	42,9 (10,5, 75,3)	49,2 (17,8, 80,5)	6,28 (-38,8, 51,3) p = 0,778	450 (409, 490)	407 (367, 446)	-43 (-99,3, 13,3) p = 0,129	53,3 (48,5, 58,2)	56,5 (51,8, 61,2)	3,14 (-3,64, 9,92) p = 0,351	48,2 (46,7, 49,7)	48,8 (47,3, 50,2)	0,541 (-1,52, 2,6) p = 0,595
5	7,84 (-5,06, 20,7)	6,27 (-6,21, 18,8)	-1,56 (-19,5, 16,4) p = 0,86	63 (30, 96,1)	60,1 (28,1, 92,1)	-2,91 (-48,9, 43,1) p = 0,898	451 (411, 492)	404 (365, 442)	-47,8 (-104, 7,96) p = 0,09	52,4 (47,6, 57,2)	56,6 (51,9, 61,3)	4,21 (-2,5, 10,9) p = 0,21	48,2 (46,8, 49,7)	48,7 (47,3, 50,2)	0,497 (-1,56, 2,55) p = 0,625
6	11,9 (-1,78, 25,7)	3,71 (-7,82, 15,2)	-8,24 (-26,2, 9,69) p = 0,354	67 (24,9, 109)	68,3 (32,9, 104)	1,28 (-53,7, 56,2) p = 0,962	461 (417, 505)	402 (366, 439)	-58,3 (-116, -1,06) p = 0,046	50,9 (45, 56,7)	57 (52,1, 61,9)	6,12 (-1,52, 13,8) p = 0,112	48,3 (46,6, 50,1)	48,4 (46,9, 49,9)	0,0503 (-2,26, 2,36) p = 0,965
7	18,7 (5,27, 32,2)	8,18 (-3,48, 19,8)	-10,6 (-28,4, 7,27) p = 0,234	81,1 (33,2, 129)	77,6 (36,2, 119)	-3,46 (-66,8, 59,9) p = 0,912	459 (417, 502)	402 (365, 439)	-57,4 (-113, -1,51) p = 0,045	51 (45,7, 56,2)	56,5 (51,9, 61,1)	5,55 (-1,45, 12,5) p = 0,115	49 (47,1, 50,8)	48,3 (46,7, 49,9)	-0,67 (-3,15, 1,8) p = 0,583
8	14,4 (-1,36, 30,2)	9,39 (-3,67, 22,5)	-5,01 (-25,5, 15,5) p = 0,619	104 (55,5, 152)	89,8 (49,8, 130)	-13,9 (-76,6, 48,7) p = 0,651	455 (413, 497)	411 (376, 446)	-43,7 (-98,7, 11,3) p = 0,114	52 (45,7, 58,2)	55,7 (50,6, 60,9)	3,78 (-4,3, 11,9) p = 0,345	48,3 (46,4, 50,2)	48,2 (46,7, 49,8)	-0,0552 (-2,51, 2,4) p = 0,963

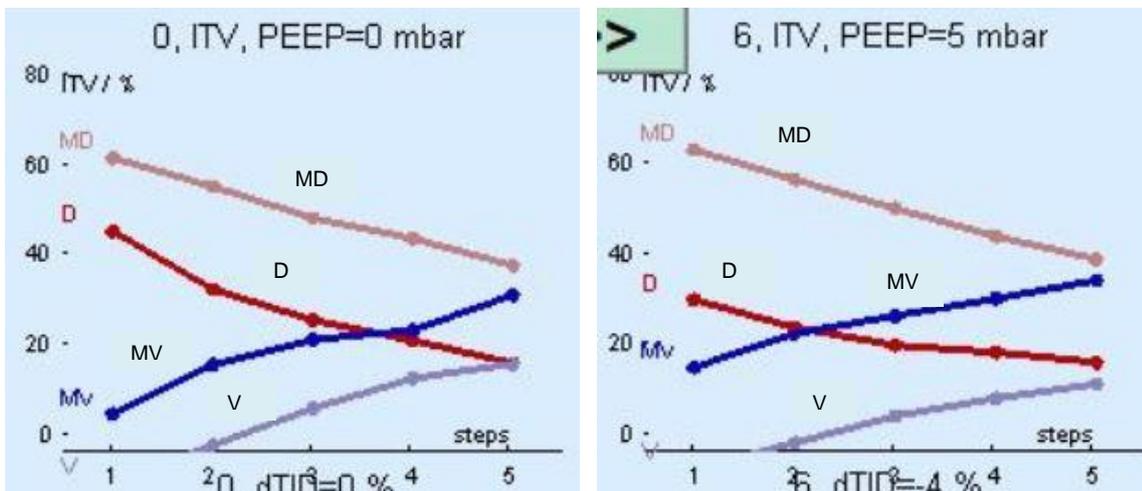
Angegeben sind die Mittelwerte sowie die 95%-Konfidenzintervalle und die Differenz zwischen IPF-Patienten und gesunden Kontrollprobanden auf jeder PEEP-Stufe.

Abkürzungen: dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, GI = Globaler Inhomogenitätsindex, CGVD = Zentrum der Belüftung, HC = gesunde Kontrollprobanden, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

4.2.2 Detaillierte Analyse einzelner EIT-Variablen

4.2.2.1 Intratidale Gas-/Ventilationsverteilung (ITV)

Bei Betrachtung der ITV lässt sich das Probandenkollektiv in 3 Fallgruppen unterteilen. Bei Fallgruppe 1 nehmen die dorsale und mediodorsale Gasverteilung im Verlauf der Inspiration ab, während die ventrale und medioventrale Gasverteilung zunehmen. Dieser Trend lässt sich über sämtliche PEEP-Stufen hinweg beobachten. Zur Fallgruppe 1 lassen sich Probanden Nr. 3, 9, 18 und 26 zuordnen.

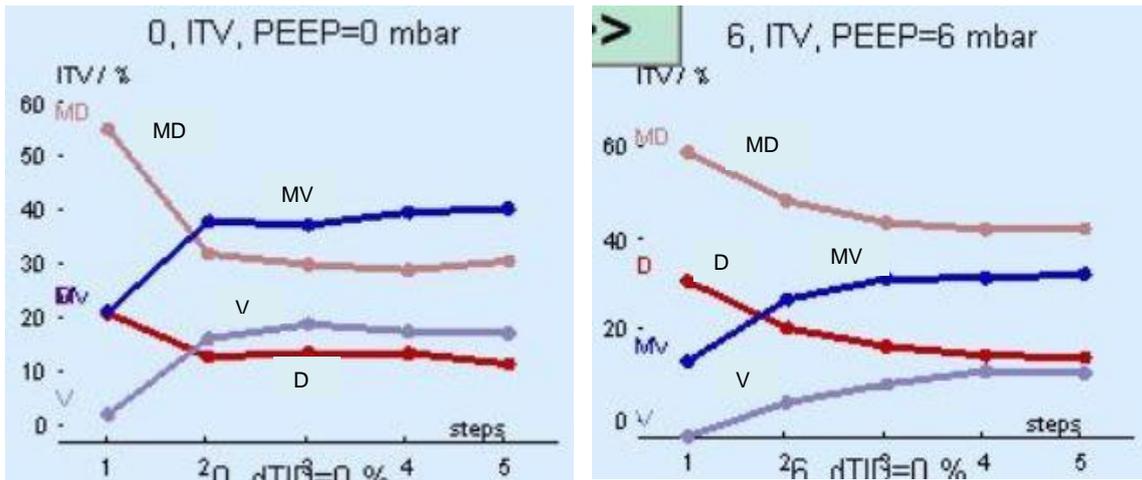


Abbildungen 18a und 18b: Beispiel intratidale Gasverteilung (ITV) Fallgruppe 1, linke Seite PEEP 0 mbar, rechte Seite PEEP 5 mbar.

X-Achse: Unterteilung der Inspirationsphase in 5 Abschnitte gleicher Volumenzunahme, Y-Achse: Intratidale Ventilationsverteilung in %.

Abkürzungen: ITV = intratidale Gasverteilung, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck, mbar = Millibar
 MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral.

Bei Fallgruppe 2 zeigt sich zunächst ein ähnliches Muster. Zu Beginn der Inspiration nehmen die dorsale und mediodorsale Gasverteilung ab, während die medioventrale und ventrale Gasverteilung zunehmen. Im weiteren Verlauf des Inspirationsvolumens verlaufen die Kurven der intratidalen Gasverteilung annähernd parallel. Dies lässt sich ebenfalls auf verschiedenen bzw. der überwiegenden Anzahl der PEEP-Levels beobachten. Zur Fallgruppe 2 zuzuordnen sind Probanden 7, 11, 16, 17 und 22.

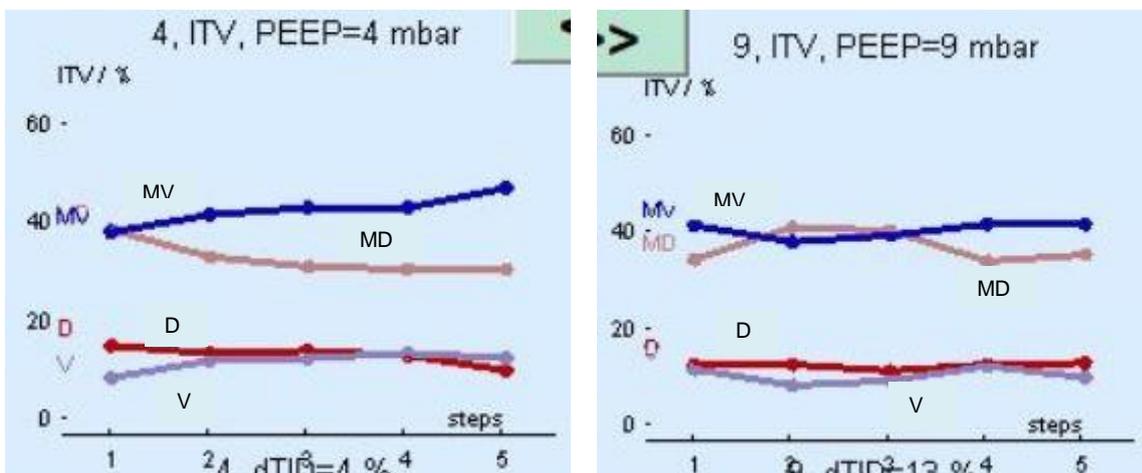


Abbildungen 19a und 19b: Beispiel intratidale Gasverteilung (ITV) Fallgruppe 2, linke Seite PEEP 0 mbar, rechte Seite PEEP 6 mbar.

X-Achse: Unterteilung der Inspirationsphase in 5 Abschnitte gleicher Volumenzunahme, Y-Achse: Intratidale Ventilationsverteilung in %.

Abkürzungen: ITV = intratidale Gasverteilung, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck, mbar = Millibar
 MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral.

Fallgruppe 3 zeigt eine über den Inspirationsverlauf hinweg gleichbleibende Gasverteilung. Die Kurven laufen parallel ohne nennenswerte Veränderung nach oben oder unten. Auch über die verschiedenen PEEP-Stufen hinweg bleibt die Ventilationsverteilung in den unterschiedlichen Lungenbereichen konstant. Probanden 6, 24, 33 und 34 lassen sich zur 3. Fallgruppe zuordnen.



Abbildungen 20a und 20b: Beispiel intratidale Gasverteilung (ITV) Fallgruppe 3, linke Seite PEEP 4 mbar, rechte Seite PEEP 9 mbar.

X-Achse: Unterteilung der Inspirationsphase in 5 Abschnitte gleicher Volumenzunahme, Y-Achse: Intratidale Ventilationsverteilung in %.

Abkürzungen: ITV = intratidale Gasverteilung, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck, mbar = Millibar
 MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral.

Die Probanden Nr. 25 und Nr. 27 zeigen sehr individuelle Kurvenverläufe und lassen sich keiner der 3 Gruppen zuordnen.

Die Einteilung in Fallgruppen ist beim Patientenkollektiv nicht bei allen Patienten so eindeutig wie bei der Gruppe der gesunden Kontrollen. Es lassen sich aber dennoch Ähnlichkeiten zum Probandenkollektiv feststellen. Die überwiegende Zahl der Patienten lässt sich Fallgruppe 1 (Abnahme der dorsalen und mediodorsalen Gasverteilung und Zunahme der ventralen und medioventralen Gasverteilung im Verlauf der Inspiration) zuordnen (Patienten 1, 2, 4, 12, 13, 19, 23, 28, 29).

Eine genaue Auswertung mit ausführlicher Beschreibung der ITV der Patienten folgt bei der Auswertung der einzelnen Patientenfälle. Diese finden sich im Anhang ab S. 102.

4.2.2.2 Änderung der tidalen Impedanzverteilung über die Zeit (dTID)

Insgesamt ist bei den IPF-Patienten beim Mittelwert auf allen PEEP-Stufen durchweg eine Zunahme der TID mit positivem Vorzeichen zu verzeichnen (Vgl. s. o. Tabelle 2). Bei der Kontrollgruppe zeigt sich in Bezug auf den Mittelwert auf PEEP-Stufe 1 eine Abnahme der TID (negatives Vorzeichen). In der IPF-Gruppe zeigt sich gemittelt die größte positive Änderung der Impedanzverteilung bei einem PEEP von 8 cm H₂O (9,39), während dies in der Kontrollgruppe bei einem PEEP von 7 cm H₂O (18,70) der Fall ist. Betrachtet man die einzelnen Studienteilnehmer, so zeigt sich bei einigen IPF-Patienten durchweg eine negative Änderung (= Abnahme) der TID (Nr. 23, 28, 35), während sich wiederum bei anderen eine durchweg positive Änderung (= Zunahme) auf allen PEEP-Stufen zeigt (Nr. 1, 2, 5, 8, 13, 14, 29). Ebenso zeigen einige Probanden der Kontrollgruppe auf allen PEEP-Stufen eine positive Änderung der TID über die Zeit (Nr. 9, 18, 24, 33, 34), während bei anderen auf allen PEEP-Stufen kontinuierlich eine Änderung der TID mit negativem Vorzeichen (= Abnahme) zu beobachten ist (Nr. 11, 17). Somit gibt es in beiden Gruppen einzelne Patienten/Probanden mit positiver Änderung der TID auf allen PEEP-Stufen, ebenso wie solche mit negativer Änderung, als auch Patienten/Probanden mit Änderungen mit sowohl positivem als auch negativem Vorzeichen je nach PEEP-Stufe.

4.2.2.3 Oberfläche des belüfteten Bereiches (SURF)

Mit SURF wird die Oberfläche des belüfteten Lungenbereiches beschrieben. Insgesamt zeigt sich bei den lungengesunden Probanden bei PEEP 0 cm H₂O gemittelt eine größere belüftete Lungenoberfläche als bei den IPF-Patienten (Mittelwert 453,00 vs.

404,00) (Vgl. s. o. Tabelle 2). Die Bandbreite der SURF-Werte zeigt bei PEEP = 0 cm H₂O bei den Patienten einen Minimalwert von 285,00 und einen Maximalwert von 557,00. Bei den gesunden Probanden betragen diese Werte 261,00 und 533,00. Bei maximalem PEEP (8 cm H₂O) beträgt der Mittelwert der belüfteten Lungenoberfläche bei den Patienten 411,00. Die lungengesunden Probanden zeigen bei maximalem PEEP einen Mittelwert von 455,00 der belüfteten Oberfläche. Das bedeutet, dass es durch PEEP-Steigerung bei den Patienten und auch bei den Probanden zu keiner Vergrößerung der belüfteten Lungenoberfläche kommt. Auch bei der Entwicklung über die einzelnen PEEP-Stufen hinweg zeigt sich kein einheitliches Bild. Bei einzelnen Patienten zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg (Nr. 1) oder Abfall (Nr. 2) der Oberfläche des belüfteten Bereiches mit Steigerung des PEEP. Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten zeigen sich allerdings schwankende Werte, die mit steigendem PEEP mehrfach zu und danach wieder abnehmen oder umgekehrt. Bei den lungengesunden Probanden schwanken die Werte der belüfteten Lungenoberfläche ebenfalls und zeigen mit steigendem PEEP mehrfache Anstiege und Abfälle. Insgesamt zeigt sich bei PEEP-Steigerung keine wesentliche Änderung der Größe der belüfteten Oberfläche in beiden Kollektiven. Nr. 3 aus der Kontrollgruppe weist mit Werten zwischen 261,00 und 295,00 eine sehr kleine belüftete Fläche auf.

4.2.2.4 Globaler Inhomogenitätsindex (GI)

Der GI, der die Inhomogenität der Ventilationsverteilung in der Lunge beschreibt, zeigt einen leichten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven (Patienten vs. gesunde Probanden).

Die Bandbreite der GI-Werte zeigt bei PEEP = 0 cm H₂O bei den Patienten einen Minimalwert von 42,39 und einen Maximalwert von 73,11 (Mittelwert = 56,5) (Vgl. s. o. Tabelle 2). Bei den gesunden Probanden liegen diese Werte mit 34,71 und 63,55 (Mittelwert 51) etwas niedriger. Bei maximalem PEEP (8 cm H₂O) zeigt sich sowohl bei den Patienten (Mittelwert 55,7) als auch bei den gesunden Probanden (Mittelwert 52) keine wesentliche Änderung des GI. Bei der Entwicklung über die einzelnen PEEP-Stufen hinweg zeigt sich kein einheitliches Bild. Nur bei einzelnen Patienten und Probanden zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg (z. B. Patient 2) oder Abfall (z. B. Patient 1 und Patient 29) des GI mit Steigerung des PEEP. In den meisten Fällen schwanken die GI-Werte, sodass es mit steigendem PEEP zunächst zum Anstieg, im weiteren Verlauf jedoch wieder zum Abfall des GI kommt oder umgekehrt. In einigen Fällen sind im Verlauf der PEEP-Steigerung von 0 auf 8 cm H₂O auch mehrere Anstiege und Abfälle zu verzeichnen.

Insgesamt liegt der GI in der Kontrollgruppe niedriger als in der Patientengruppe, was für eine homogenere Ventilationsverteilung in der Kontrollgruppe spricht. Der Mittelwert beträgt bei PEEP 0 cm H₂O 51 in der Kontrollgruppe vs. 56,5 im Patientenkollektiv. Das Ergebnis wäre noch signifikanter, wenn nicht gesunde Kontrollprobanden wie Nr. 3, 18 und vor allem 22 mit relativ hohen GI-Werten das Ergebnis verfälschen würden. Andersherum gibt es jedoch auch unter den Patienten einzelne Studienteilnehmer mit sehr guter Homogenität der Ventilationsverteilung (Nr. 2, 15, 28, 32).

Die PEEP-Steigerung hat nahezu keinen Einfluss auf die Homogenität der Ventilationsverteilung in beiden Gruppen. Insgesamt ist aber auch bei maximalem PEEP der GI in der Kontrollgruppe niedriger als in der Patientengruppe.

4.2.2.5 Zentrum der Belüftung (CGVD)

Das Zentrum der Belüftung (CGVD) ist bei beiden Studiengruppen sehr ähnlich und zeigt im Mittelwert eine nahezu gleichmäßige Verteilung der Belüftung zwischen ventralen und dorsalen Regionen. Ein Wert von 50 bedeutet eine komplett gleichmäßige Verteilung zwischen ventralen und dorsalen Lungenregionen. Bei PEEP 0 cm H₂O liegt der Mittelwert des Zentrums der Belüftung in der IPF-Gruppe bei 48,4 und in der Kontrollgruppe bei 47,7 (Vgl. s. o. Tabelle 2). Das bedeutet, dass das Zentrum der Belüftung minimal zu den dorsalen Lungenregionen hin verlagert ist. Bei Steigerung des PEEP bis auf 8 cm H₂O bleibt der Mittelwert auf allen PEEP-Stufen nahezu konstant und schwankt um weniger als zwei Punkte. Bei maximalem PEEP (PEEP 8 cm H₂O) liegt der Mittelwert bei 48,2 in der IPF-Gruppe vs. 48,3 in der Kontrollgruppe, womit sich keine wesentliche Änderung im Vergleich zu PEEP 0 cm H₂O zeigt. Sowohl in der IPF-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe gibt es Patienten und Probanden mit sehr gleichmäßiger Verteilung der Belüftung zwischen ventralen und dorsalen Regionen (Nr. 2, 8, 12, 23, 28, 31, 35 bei den IPF-Patienten und Nr. 6, 16, 22, 24, 34 bei den gesunden Probanden) als auch solche mit ungleichmäßigerer Verteilung der Belüftung (Nr. 1, 4, 13, 29, 30 bei den IPF-Patienten und Nr. 3, 18 bei den Kontrollprobanden).

4.2.2.6 Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz über die Zeit (dEELI)

Bei der Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) ergibt sich bei den Patienten und Probanden definitionsgemäß bei einem PEEP von 0 cm H₂O ein Mittelwert von 0. Bei PEEP 1 cm H₂O liegt der Mittelwert in der Patientengruppe bei 10,8, während er bei den Kontrollprobanden bei 12,4 liegt (Vgl. s. o. Tabelle 2). Bei

beiden Gruppen lässt sich mit steigendem PEEP eine kontinuierliche und stetige Zunahme des Mittelwertes der Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz verzeichnen. So liegt der Mittelwert bei PEEP 8 cm H₂O bei den Patienten bei 89,8 und bei den gesunden Probanden bei 104. Schaut man sich die Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz bei den einzelnen Studienteilnehmern an, so zeigt sich bei 16 von ihnen, also bei der Hälfte aller Studienteilnehmer, eben jener o. g. Trend mit stetiger Zunahme der Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, wobei sich dieses Kollektiv in etwa zur Hälfte in Patienten (Nr. 2, 4, 8, 15, 16, 28, 30, 31, 35) und zur anderen Hälfte in gesunde Probanden (Nr. 3, 9, 11, 17, 18, 26, 33) aufteilen lässt. Bei den restlichen Studienteilnehmern zeigen sich teils kleinere, teils größere Schwankungen der Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz mit regionalen Zu- und Abnahmen bei steigendem PEEP. Kontrollproband Nr. 7 zeigt als einziger eine stetige Abnahme mit negativen Werten der Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz über alle PEEP-Stufen hinweg.

4.2.3 Beispiele der EIT-Messungen bei einzelnen IPF-Patienten

4.2.3.1 Beispiel 1

Das erste Beispiel der EIT-Messungen zeigt die Daten einer 44-jährigen IPF-Patientin (Nr. 4) der Studienkohorte (Ex-Raucherin). Die Patientin erhielt eine antifibrotische Therapie mit Pirfenidon von November 2010 bis Juli 2011. Dann musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen beendet werden. Die VC zum Zeitpunkt der EIT Messungen lag bei 84,2% des Sollwertes, die FVC lag bei 79,9% des Sollwertes und die DL_{CO} lag bei 46,9% des Sollwertes. Die EIT-Daten und die HRCT-Aufnahmen sind in Abbildung 21 dargestellt.

Diese Patientin zeigt während der PEEP-Erhöhung eine stetige Zunahme der ITV der medioventralen (MV) und ventralen (V) ROIs, während die ITV der mediodorsalen (MD) und dorsalen (D) Bereiche abnimmt (Abbildung 21, linkes Feld, unterste Reihe). Die größte Änderung kann in den ersten und letzten 20% der Inspirationsphase beobachtet werden. Zeitgleich zeigt diese Patientin als Reaktion auf die PEEP-Steigerung eine klar kontinuierliche Zunahme der Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) von 10% Zunahme bei PEEP 1 cm H₂O bis auf 145% bei PEEP 9 cm H₂O.

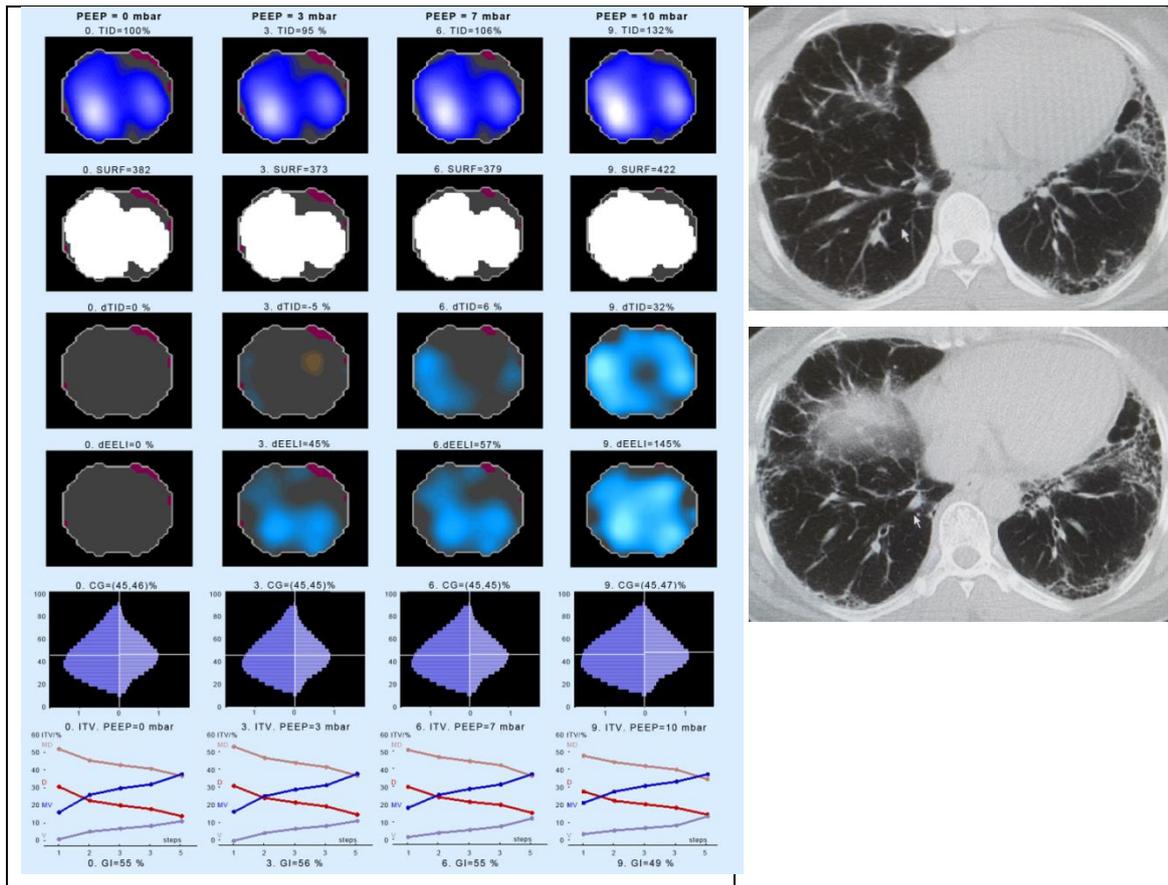


Abbildung 21: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einer IPF-Patientin (Nr. 4) der Studienkohorte und korrespondierende HRCT-Aufnahmen.

Linkes Feld: räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI und CG in der EIT bei PEEP 0 (links), 3 (2. von links), 7 (3. von links) und 10 cm H₂O (rechts). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte. Rechtes Feld: das der ROI der EIT-Messung entsprechende HRCT-Bild, welches das Ausmaß der Lungenfibrose zeigt.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck, HRCT = hochauflösende Computertomographie.

4.2.3.2 Beispiel 2

Das zweite Beispiel zeigt die EIT-Daten einer 72-jährigen IPF-Patientin (Nr. 14) der Studienkohorte (Nichtraucherin). Die Patientin erhielt eine Medikation mit Prednisolon. Zum Zeitpunkt der durchgeführten EIT-Messung zeigte sich in der Lungenfunktionsdiagnostik eine VC von 68% des Sollwertes. Die FVC lag bei 67,2% des Sollwertes. Die DL_{CO} war mit 33,8% vom Sollwert deutlich erniedrigt. Die EIT-Daten sowie die HRCT-Aufnahmen sind in Abbildung 22 dargestellt.

Bei Patientin 14 zeigt sich ventral eine Abnahme der Ventilationsverteilung in den ersten 4/5 der Inspiration. Im letzten Inspirationsabschnitt kommt es ventral jedoch wieder zu einem Anstieg der Gasverteilung. In den dorsalen Lungenbereichen nimmt die Ventilationsverteilung im Inspirationsverlauf kontinuierlich leicht ab (Abbildung 22, linkes Feld, unterste Reihe). Medioventral steigt die Gasverteilung während der Inspiration leicht an. Mediodorsal lässt sich ein Anstieg der Ventilationsverteilung verzeichnen. Erst im letzten Teil der Inspirationsphase kommt es in diesem Lungenabschnitt zu einem Abfall der Gasverteilung über alle PEEP-Stufen hinweg.

Diese Patientin zeigt einen Anstieg des endexpiratorischen Lungenvolumens als Reaktion auf die PEEP-Steigerung. Die dEELI liegt bereits bei einem PEEP-Wert von 3 cm H₂O bei 142% und steigt bei Erhöhung des PEEP auf 9 cm H₂O bis auf 340% an, wobei der deutlichste Anstieg der Ventilation im zentralen sowie dem links ventralen Teil der Lunge stattfindet. Die vermehrte Belüftung der ventralen Bereiche ist auch bei Betrachtung der ITV zu erkennen, wo sich ein Anstieg der Ventilationsverteilung in den ventralen und medioventralen Bereichen zeigt (Abbildung 22, linkes Feld, unterste Reihe).

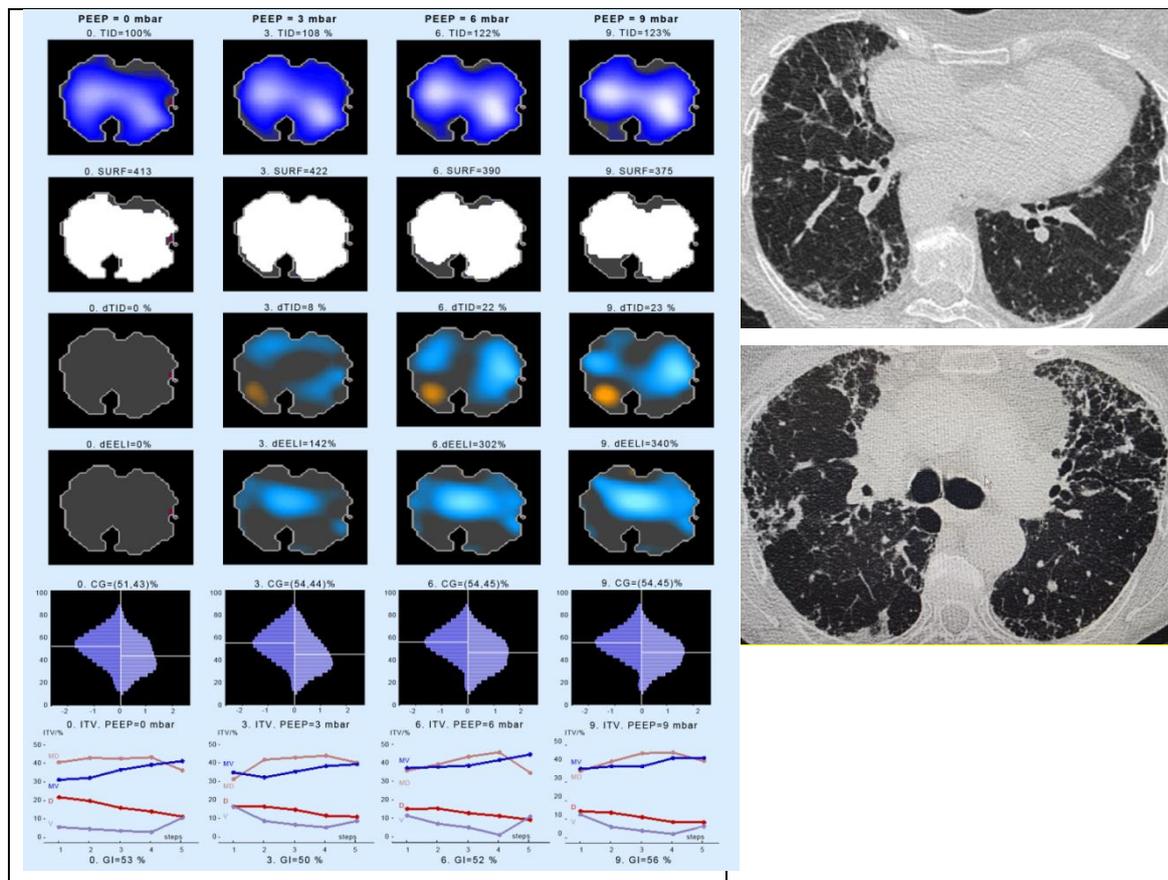


Abbildung 22: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einer IPF-Patientin (Nr. 14) der Studienkohorte und korrespondierende HRCT-Aufnahmen.

Linkes Feld: räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI und CG in der EIT bei PEEP 0 (links), 3 (2. von links), 6 (3. von links) und 9 cm H₂O (rechts). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte. Rechtes Feld: das der ROI der EIT-Messung entsprechende HRCT-Bild, welches das Ausmaß der Lungenfibrose zeigt.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck, HRCT = hochauflösende Computertomographie.

4.2.3.3 Beispiel 3

Das dritte Beispiel zeigt die EIT-Messungen einer 46-jährigen IPF-Patientin (Nr. 8) der Studienkohorte (Nichtraucherin). Die Patientin erhielt eine Medikation mit Pirfenidon. Zum Zeitpunkt der durchgeführten EIT-Messung zeigte sich in der Lungenfunktionsdiagnostik eine VC von 44,3% des Sollwertes. Die FVC lag bei 45,5% des Sollwertes. Die DL_{CO} war mit 33,2% des Sollwertes deutlich erniedrigt. Die EIT-Daten sowie die HRCT-Aufnahmen sind in Abbildung 23 dargestellt.

Bei Betrachtung der ITV zeigt sich bei Patientin 8 die Gasverteilung mediodorsal und medioventral annähernd gleichbleibend mit minimal ansteigender Tendenz. Die Ventilationsverteilung im ventralen Lungenbereich ist nahezu gleichbleibend bis auf einen nicht signifikanten Abfall der ITV in der letzten Phase der Inspiration auf höheren PEEP-Stufen. Dies könnte ein Hinweis für eine ventrale Überdehnung sein. Dorsal ist lediglich eine geringe Abnahme der Ventilationsverteilung zu beobachten, am stärksten ausgeprägt in Phase 5 der Inspiration (Abbildung 23, linkes Feld, unterste Reihe).

Die Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) liegt bei dieser Patientin bereits bei PEEP-Stufe 3 cm H₂O bei 71% über der Grundlinie und steigt im Verlauf weiter an bis auf 126% bei einem PEEP von 9 cm H₂O.

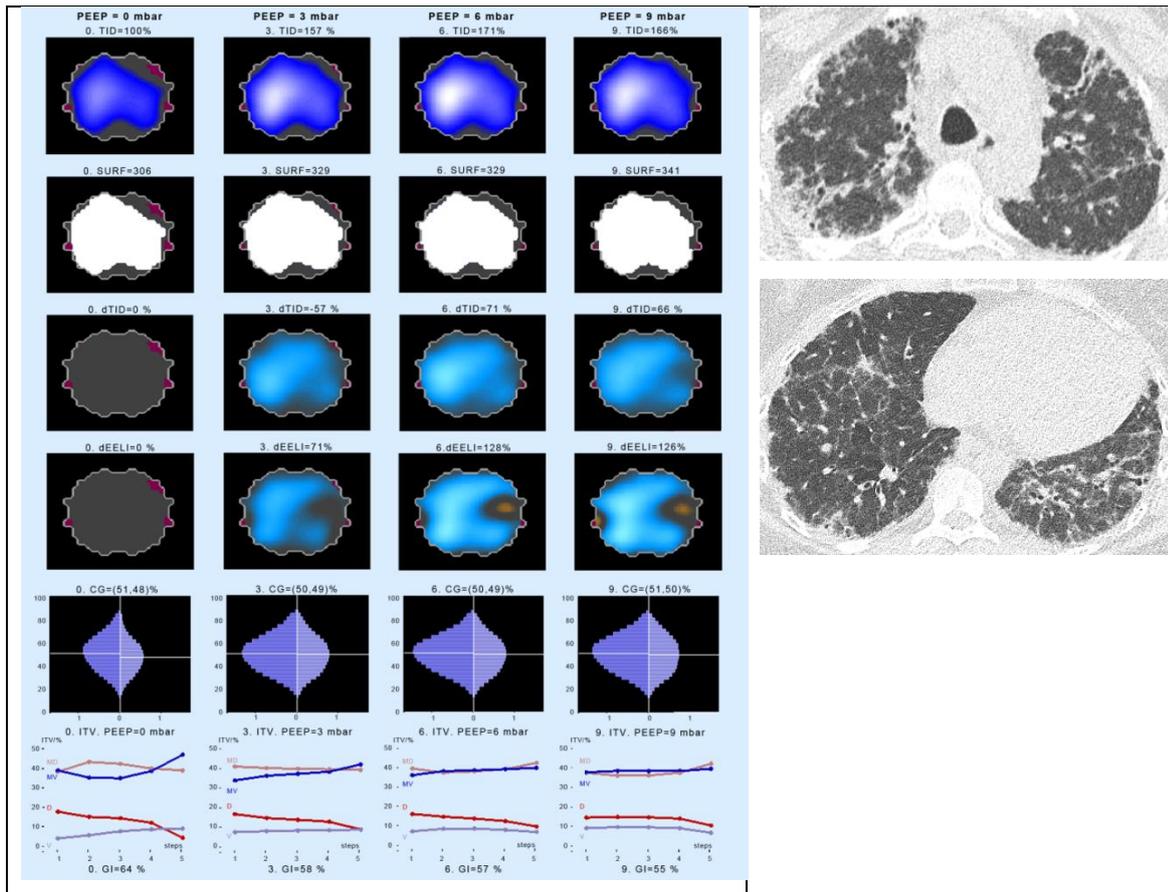


Abbildung 23: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einer IPF-Patientin (Nr. 8) der Studienkohorte und korrespondierende HRCT-Aufnahmen.

Linkes Feld: räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI und CG in der EIT bei PEEP 0 (links), 3 (2. von links), 6 (3. von links) und 9 cm H₂O (rechts). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte. Rechtes Feld: das der ROI der EIT-Messung entsprechende HRCT-Bild, welches das Ausmaß der Lungenfibrose zeigt.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck, HRCT = hochauflösende Computertomographie.

4.2.3.4 Beispiel 4

Das letzte Beispiel der EIT-Messungen zeigt die EIT-Daten eines 64-jährigen IPF-Patienten (Nr. 12) der Studienkohorte (Ex-Raucher mit 15 pack years). Der Patient erhielt eine Medikation mit Pirfenidon. Zum Zeitpunkt der durchgeführten EIT-Messung zeigte sich in der Lungenfunktionsmessung eine VC von 63,2% des Sollwertes. Die FVC lag bei 61,6% des Sollwertes. Die DL_{CO} war mit 32,2% des Sollwertes deutlich erniedrigt. Die EIT-Daten sowie die HRCT-Aufnahmen sind in Abbildung 24 dargestellt.

Bei Patient 12 zeigen sich die stärksten Veränderungen in der regionalen Ventilationsverteilung im ersten Teil der Inspirationsphase, besonders in den rechts anterioren Teilen der Lunge (Abbildung 24, linkes Feld, oberste Reihe, TID), sowie geringgradiger in den letzten 20% der Inspiration. Mediodorsal kommt es zu einer starken Abnahme der Ventilationsverteilung, medioventral steigt die Gasverteilung signifikant an. Ventral zeigt sich eine leichte Zunahme, dorsal eine leichte Abnahme der ITV. Mit steigendem PEEP werden die Kurvenverläufe dorsal und ventral flacher (Abbildung 24, linkes Feld, unterste Reihe).

Die Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) ist zu Beginn niedrig und hält sich auf niedrigen PEEP-Stufen in diesem Bereich, bevor es zu einem leichten Anstieg bis auf 26% bei PEEP-Stufe 8 kommt. Zusammenfassend zeigt die EIT-Messung bei diesem Patienten eine steife Lunge ohne nennenswerte Veränderung des Lungenvolumens im Vergleich zum Ausgangswert.

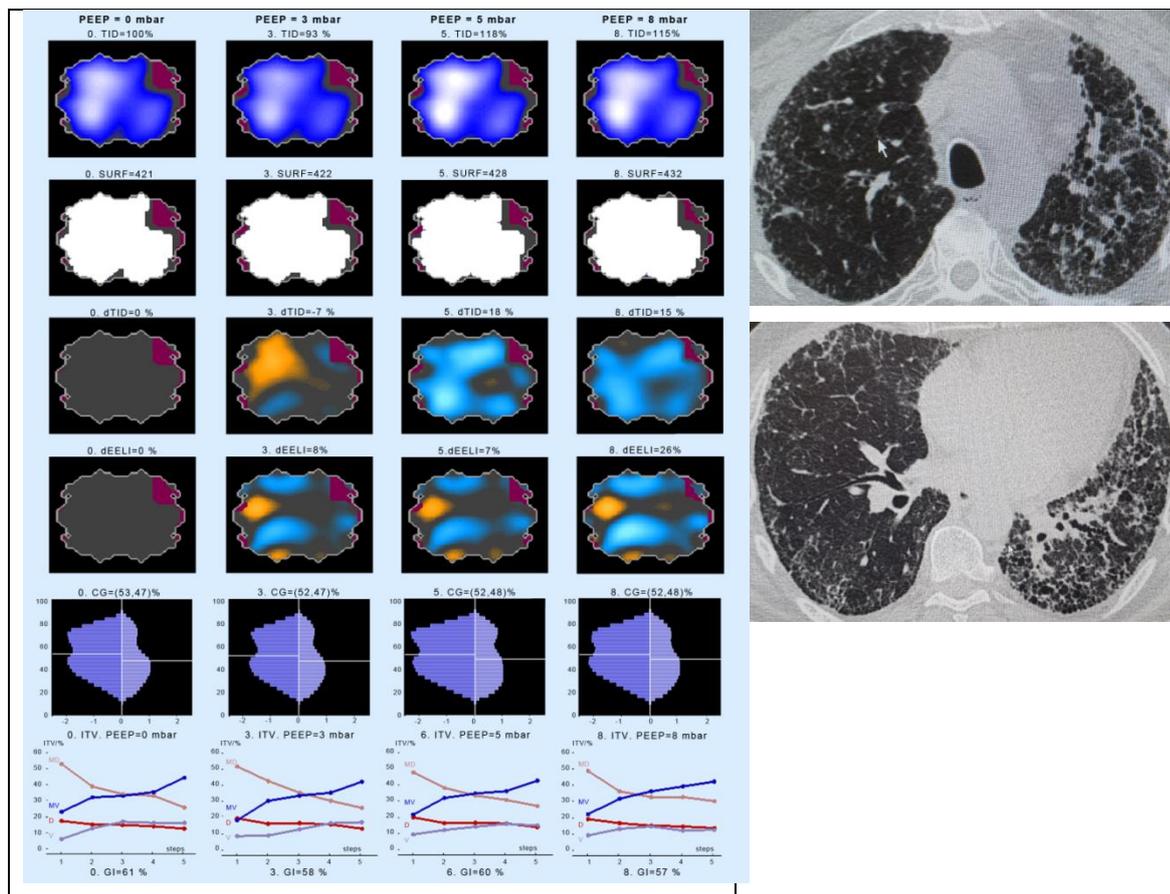


Abbildung 24: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 12) der Studienkohorte und korrespondierende HRCT-Aufnahmen.

Linkes Feld: räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI und CG in der EIT bei PEEP 0 (links), 3 (2. von links), 5 (3. von links) und 8 cm H₂O (rechts). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD)

Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte. Rechtes Feld: das der ROI der EIT-Messung entsprechende HRCT-Bild, welches das Ausmaß der Lungenfibrose zeigt.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck, HRCT = hochauflösende Computertomographie.

Kapitel 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl globale als auch regionale Unterschiede der Belüftung der Lunge von IPF-Patienten und lungengesunden Probanden untersucht. Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob sich die EIT als strahlungsfreies, nichtinvasives Bildgebungsinstrument zur Beurteilung der regionalen Ventilation der Lunge bei spontanatmenden IPF-Patienten eignet. Dazu wurden EIT-Daten von IPF-Patienten und gesunden Probanden miteinander verglichen.

Diese Forschungsarbeit stützt sich auf die Beobachtung, dass ein verändertes Lungensurfactant-System bei IPF zu einer erhöhten Oberflächenspannung führt und einen wiederholten Alveolarkollaps begünstigt. Es bestand die Erwartung, dass die Beurteilung der Ventilation der Lunge unter Verwendung von Echtzeit-EIT potentiell zusätzliche Hinweise für diese Hypothese liefert, indem regionale Belüftungsstörungen, verursacht durch Gewebenarben und eine erhöhte Oberflächenspannung, bei IPF-Patienten nachgewiesen werden können. Eine erhöhte Oberflächenspannung könnte zu einem vermehrten Alveolarkollaps bei IPF-Patienten führen, was bei Erhöhung des PEEP wiederum in einer Rekrutierung von Alveolen resultieren könnte.

Bisher war der wichtigste klinische Nutzen der EIT die Steuerung der Beatmungstherapie durch kontinuierliche Überwachung der regionalen Lungenventilation, Belüftung und Mechanik der Atemwege (Frerichs et al., 2019). Frühere Veröffentlichungen verschiedener EIT-Forschungsgruppen, die sich auf die Suche nach optimalen Beatmungseinstellungen in experimentellen und klinischen Studien konzentrierten, zeigten die Nützlichkeit der EIT-Überwachung bei der Beatmungstherapie von Patienten mit Lungenerkrankungen, wie z. B. ARDS (Shono and Kotani, 2019) (Costa et al., 2009) (Zhao et al., 2019) (Bikker et al., 2010). Bei beatmeten Patienten bietet die EIT ein sofortiges Feedback zur Genauigkeit der gewählten Beatmungseinstellungen und zur Früherkennung von unerwünschten Ereignissen wie Pneumothorax, Pendelluft, alveolarer Überdehnung und Atelektasen oder zyklischer Rekrutierung (Frerichs et al., 2019) (Heines et al., 2018). Die dieser Arbeit zugrundeliegende Untersuchung sollte zeigen, ob mögliche Vorteile der Anwendung dieser strahlungsfreien, nichtinvasiven Technik mit hoher zeitlicher Auflösung auch bei spontanatmenden Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen, wie z. B. IPF, zu sehen sind.

In der Studie von Meier, Luepschen et al. wurde EIT verwendet, um das regionale Tidalvolumen während eines PEEP-Titrations-Manövers in einem experimentellen Modell zu Surfactant-Mangel zu überwachen. Basierend auf den Änderungen der

regionalen Ventilation infolge von Änderungen des PEEP-Niveaus konnten die Forscher den Beginn von Alveolarkollaps und regionaler Lungenrekrutierung identifizieren, noch bevor globale Veränderungen in der Lungenmechanik auftraten (Luepschen et al., 2007). Diese Ergebnisse wurden mit CT-Bildern verglichen, wobei sich eine gute Korrelation zwischen den von beiden Geräten geschätzten regionalen Volumina des endexpiratorischen Gas- und Tidalvolumens zeigte. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass die EIT ein geeignetes Instrument zur Überwachung von dynamischen Effekten der PEEP-Änderungen auf die regionale Belüftung ist (Luepschen et al., 2007).

Frerichs et al. untersuchten die Wirkung von exogenem Surfactant und die Verteilung der regionalen Lungenventilation bei neugeborenen Ferkeln mit induzierter akuter Lungenverletzung (engl. acute lung injury (ALI)) (Frerichs et al., 2019). Sie fanden heraus, dass sich mittels EIT nicht nur Ventilationsstörungen darstellen lassen, sondern beobachteten auch, dass die Kombination aus Verabreichung von Surfactant und PEEP-Rekrutierung die ventrale Verschiebung der Beatmungsverteilung und die Asymmetrie in der Verteilung der rechts-zu-links Lungenventilation signifikant verbessert und zusätzlich die Oxygenierung und die Compliance der Atemwege optimiert (Frerichs et al., 2019).

Die Studie zur regionalen intratidalen Ventilationsverteilung von Lowhagen, Lundin und Stenqvist zeigte 3 verschiedene Verteilungsmuster bei ALI und ARDS. In der ersten Gruppe nahmen die ventrale und medioventrale Ventilationsverteilung ab, die mediodorsale und dorsale Ventilationsverteilung stiegen während der Inspiration auf allen PEEP-Stufen an. In der zweiten Gruppe zeigte sich lediglich ein geringfügiger Unterschied in der regionalen Ventilationsverteilung unabhängig vom PEEP-Level. Ein drittes Verteilungsmuster zeigte einen deutlichen Anstieg der ventralen Ventilationsverteilung, während die mediodorsale Ventilationsverteilung auf niedrigen PEEP-Stufen signifikant und auf hohen PEEP-Stufen mäßig abnahm (Lowhagen et al., 2010). Während sich in der nunmehr vorliegenden Untersuchung die gesunden Probanden in der Kontrollgruppe ebenfalls 3 Typen von Verteilungsmustern der intratidalen Gasverteilung zuordnen ließen (dazu siehe oben, 4.2.2.1), wurden in der IPF-Kohorte viele verschiedene Verteilungsmuster beobachtet, die sich nicht alle in Gruppen zusammenfassen ließen und hauptsächlich das fibrosierende Muster der IPF-Patienten widerspiegeln (subpleural, meistens dorsobasal).

Eine weitere Untersuchung zur Ventilationsverteilung mittels EIT während assistierter Beatmungsmodi unter Erhaltung der Spontanatmung wurde von Radke et al.

durchgeführt (Radke et al., 2012). Eine Überdruck-Beatmung führte bei Patienten mit leichtem oder mittelschwerem ARDS zu einer Verschiebung der Ventilationsverteilung in den nicht-abhängigen Teil der Lunge (Blankman et al., 2014). Jedoch war bei Patienten mit schwerem ARDS und extremer Atemanstrengung die Ventilationsverteilung zwischen den nicht-abhängigen und abhängigen Lungenregionen zeitlich und quantitativ sehr unterschiedlich (Shono and Kotani, 2019).

Vor der Durchführung einer PEEP-Steigerung ist es erforderlich die Rekrutierbarkeit der Lunge zu bestimmen, wenn der Verdacht besteht, dass die Lunge bei hohen inspiratorischen Eröffnungsdrücken geschädigt werden könnte. Mittels EIT ist es möglich die Rekrutierbarkeit der Lunge ohne das Anlegen eines übermäßigen Eröffnungsdruckes zu bestimmen, indem die regionale Compliance während eines PEEP-Steigerungs-Versuchs gemessen wird (Shono and Kotani, 2019). Eine weitere Technik um die Lungenrekrutierbarkeit abzuschätzen wurde von Zhao und Kollegen entwickelt. Sie führten Untersuchungen unter Verwendung eines modifizierten globalen Inhomogenitätsindex durch und untersuchten die Beziehung zwischen dem GI und der Rekrutierbarkeit der Lunge unter Verwendung eines konstanten Niedrig-Fluss-Inflationsmanövers sowohl bei ARDS-Patienten als auch bei lungengesunden Gruppen (Zhao et al., 2009). Der modifizierte GI wurde basierend auf den Differential-EIT-Funktionsbildern, die man zwischen verschiedenen Zeitpunkten während prolongierter Inspiration erhielt, berechnet (Shono and Kotani, 2019) (Zhao et al., 2019). In dieser Argumentation ist bekannt, dass die Rekrutierung von Alveolen bei ARDS-Patienten während der gesamten Inspiration stattfindet und dass daher der Inspirationsdruck auch einen großen Einfluss auf den Rekrutierungsprozess hat und nicht nur der PEEP-Level.

Blankman et al. konnten in einer Studie mit 12 beatmeten Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff zeigen, dass der globale Inhomogenitätsindex auf höheren PEEP-Levels niedrigere Werte annimmt und dort somit eine gleichmäßigere Ventilationsverteilung herrscht. Diese Ergebnisse waren in der vorliegenden Studie nicht reproduzierbar (dazu s. o. Kapitel 4.2.2.4).

Die durchgeführte Studie liefert eine detaillierte Analyse von EIT-Messungen bei IPF-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden unter Spontanatmung im klinischen Setting. Es zeigte sich bei beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg der Werte für die Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) während der PEEP-Steigerung, was eine verbesserte Ventilation in rekrutierten Lungenregionen bedeutet. Bei der Analyse der regionalen Veränderungen der Belüftung konnte eine

sehr inhomogene Ventilationsverteilung in der IPF-Gruppe beobachtet werden, was sich in den niedrigeren SURF-Werten bei den IPF-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe widerspiegelt. Es gab keinen signifikanten Unterschied der Variablen GI und CGVD zwischen den beiden Gruppen, ebenso kam es zu keiner Änderung dieser Variablen im Laufe der Zeit oder als Reaktion auf die PEEP-Steigerung.

Wie aus den einzelnen Trajektorien hervorgeht, gab es IPF-Patienten, die gut auf die PEEP-Steigerung reagierten. Diese Patienten zeigten Veränderungen, die mit einer Rekrutierung von Lungenbereichen vereinbar waren (ein Beispiel wird gezeigt in Abbildung 21). Andere IPF-Patienten reagierten jedoch überhaupt nicht auf die PEEP-Steigerung (z. B. in Abbildung 24 dargestellt). Insgesamt wurde am Ende des PEEP-Eskalationsprotokolls in beiden Gruppen ein Anstieg der dEELI festgestellt, was auf eine verbesserte Belüftung oder Rekrutierung von Lungenregionen hindeutet und unter Berücksichtigung des gesamten Datenverlaufs für jede Gruppe als hoch signifikant befunden wurde. Entgegen der dieser Forschungsarbeit zugrundeliegenden Erwartungen zeigte sich jedoch kein Unterschied in der dEELI zwischen IPF-Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

Derzeit kann der fehlende Unterschied der dEELI zwischen den IPF-Patienten und den gesunden Kontrollprobanden nicht abschließend erklärt werden. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass der relative Beitrag des Alveolarkollapses, der höchstwahrscheinlich in den subpleuralen Teilen der Lunge auftritt, im Vergleich zur Gesamtzunahme des Lungenvolumens möglicherweise nicht groß genug ist, um signifikante Unterschiede zwischen der IPF-Gruppe und der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden hervorzurufen.

Die Zukunftsaussicht für die EIT-Technologie ist der Vorteil der EIT als strahlungsfreies Diagnoseinstrument in Echtzeit die regionale Belüftung und damit das Ausmaß von periodischen Dysteletasen und Atelektasen ebenso wie (permanente) fibrotische Veränderungen bei IPF widerspiegeln zu können. Hierauf aufbauend legt die in dieser Untersuchung beobachtete große Variabilität von dEELI nahe, dass in zukünftigen Studien eine größere Stichprobe untersucht werden sollte. Eine weitere Verbesserung wäre die Kombination der EIT mit einer Lungenfunktionsmessung, einschließlich der Messung des transpulmonalen Druckgradienten mittels Ösophagusballon. Hierdurch würde man EIT-Werte während eines standardisierten FRC-Manövers erhalten und könnte die EIT-Änderungen zu intratidalen und interindividuellen transpulmonalen Druckänderungen in Beziehung setzen.

Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass neben dem bereits bekannten potentiellen Einsatz von EIT bei der Überwachung kritisch kranker Patienten unter Beatmungstherapie auch Patienten mit ILD von der EIT-Überwachung profitieren könnten. Die Bewertung der Verteilung der regionalen Ventilation mittels EIT bei Patienten mit ILD wie IPF könnte den Wert der EIT für die Untersuchung klinischer Fragestellungen hervorheben und zusätzlich zu der mit herkömmlichen Methoden gezeigten globalen Lungenfunktionsbeurteilung neue regionale Informationen liefern.

5.1 Mögliche Limitationen dieser Studie

Soweit ersichtlich ist diese Arbeit die erste EIT Studie, die die regionale Ventilation in einer IPF-Kohorte vs. gesunde Kontrollprobanden während Spontanatmung evaluiert. Es zeigten sich einige Limitationen:

- Im Allgemeinen ließen sich aufgrund der Spontanatmung bei einigen EIT-Variablen eine starke Heterogenität und inkonsistente Schwankungen beobachten, was die allgemeine Aussagekraft etwas einschränkt. Zudem gelang es nicht allen IPF-Patienten das Studienprotokoll bis zur höchsten PEEP-Stufe von 10 cm H₂O fortzuführen. Die Patienten berichteten, dass sie sich unwohl fühlten und den endexpiratorischen Druck als zu hoch empfanden.
- Die Position des Elektrodengürtels beeinflusst die EIT-Messungen. Selbst eine geringfügige Verschiebung von der ursprünglichen Position, die durch Körperbewegungen oder auch nur durch eine ausgedehnte In- oder Expiration verursacht wird, beeinträchtigt die genaue Datenerfassung. Bei, wie in dieser Untersuchung, wachen, spontanatmenden Patienten kommt es im Gegensatz zu sedierten, beatmeten Patienten viel häufiger zum Verrutschen des Elektrodengürtels. Wenn der Elektrodengürtel so angelegt ist, dass vor allem der kaudale Bereich der Lunge erfasst wird, könnte das Zwerchfell bei Atemexkursionen des Thorax in das Messfeld eindringen und so Artefakte und unzuverlässige Messergebnisse verursachen.
- Die Planung eines Stichprobenumfangs entfiel unter dem Aspekt, dass im Voraus nicht bekannt war, ob Unterschiede zwischen der Patienten- und Probandengruppe zu erfassen wären und in welcher Größenordnung diese sich bewegen würden. Ursprünglich war geplant die Studie mit einer Gesamtzahl von etwa 100 Patienten und Probanden durchzuführen, um eine belastbare

Datenbasis zu erreichen. Ein genauer Stichprobenumfang wurde jedoch im Vorfeld der Untersuchungen nicht festgelegt. Im Verlauf der Pilotstudie wurde vor allem aufgrund von Machbarkeitsaspekten die Teilnehmerzahl auf insgesamt 32 Patienten und lungengesunde Probanden begrenzt.

- Die Altersstruktur in den beiden untersuchten Gruppen weist deutliche Unterschiede auf. Insgesamt waren die IPF-Patienten mit einem Mittelwert von 65,06 Jahren (Altersspannweite 44 bis 79 Jahre) deutlich älter als die gesunden Kontrollprobanden mit einem Mittelwert von 31,29 Jahren (Altersspannweite 20 bis 62 Jahre). Ein geringerer Altersunterschied zwischen beiden Gruppen wäre wünschenswert.
- Eine weitere Einschränkung der Studie ist die Tatsache, dass es nicht möglich war EIT und Lungenfunktion gleichzeitig zu beurteilen. Von besonderem Interesse wären auch Messungen der Lungencompliance und der transpulmonalen Druckgradienten gewesen, um diese mit den beobachteten Veränderungen der regionalen Belüftung zu korrelieren.
- Die gleichzeitige Messung der Compliance würde eine Bewertung der Dehnbarkeit des respiratorischen Systems erlauben und kann insbesondere während inkrementellen PEEP-Manövern dazu verwendet werden, die Reduzierung der Dehnbarkeit aufgrund der mit höheren PEEP-Werten zunehmenden Überdehnung von ventralen Lungenbereichen abzuschätzen. Allerdings ist eine wesentliche Voraussetzung der präzisen Compliance-Messung, dass sowohl zum Ende der Inspiration als auch zum Ende der Expiration kein Fluss des Atemgases stattfindet („Zero-Flow-Condition“). Bekanntlich lässt sich diese Voraussetzung bei spontanatmenden, wachen Patienten nicht ohne Weiteres erfüllen. Zudem lässt sich der durch die Atemmuskulatur des Patienten generierte negative Druck P_{mus} durch die Messung des Atemwegsdrucks nicht ohne die gleichzeitige Messung des pleuralen Drucks abschätzen. Vor diesem Hintergrund erscheint die genaue Bestimmung der Compliance in dieser Studie als nicht realisierbar.
- Überdehnung/Kollaps (ODCL): Mit dieser Variablen werden überdehnte und kollabierte Lungenbereiche während eines PEEP-Manövers abgeschätzt. Notwendige Berechnungsgrundlage für diese Variable ist die Compliance. Da die Bestimmung der Lungencompliance in der durchgeführten Untersuchung nicht möglich war, konnte auch keine Abschätzung von

überdehnten/kollabierten Lungenbereichen erfolgen. Eine Bestimmung dieser Variablen wäre im Hinblick auf die zugrundeliegende Fragestellung dieser Arbeit wünschenswert gewesen.

- PEEP-Steigerung: eventuell war die Steigerung des PEEP von 0 auf 10 cm H₂O nicht hoch genug, um ein signifikantes Ausmaß an Überdehnung in den ventralen Lungenbereichen zu zeigen. Empfehlenswert wäre die Untersuchung mit PEEP-Steigerung bis auf 20 cm H₂O durchzuführen. Hierzu muss jedoch angemerkt werden, dass dies vermutlich durch wache Patienten/Probanden nicht toleriert wird.
- Die Ergebnisse dieser Studie wurden zum Teil durch die Tatsache beeinflusst, dass Probanden sehr unterschiedlich auf eine PEEP-Erhöhung reagieren können. Hier waren die wahren transpulmonalen Druckgradienten (und damit auch die Compliance) unbekannt, und während einige Patienten höhere PEEP-Werte problemlos zu tolerieren schienen, taten andere dies nicht. Daher wäre es ein optimaler Versuchsaufbau die EIT-Messung mit einem regulären Lungenfunktionstest zu kombinieren, einschließlich der Messung des transpulmonalen Druckgradienten über einen Ösophagusballon.

5.2 Schlussfolgerung

In dieser Pilotstudie ließen sich tiefgreifende Unterschiede in der regionalen Belüftung und der intratidalen Ventilationsverteilung bei IPF-Patienten beobachten. Die IPF-Patienten zeigten auch einen signifikanten Anstieg der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) und einen nicht signifikanten Anstieg von dTID als Reaktion auf die PEEP-Steigerung. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen spontanatmenden IPF-Patienten und lungengesunden Kontrollprobanden. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede von SURF, GI oder CGVD während der PEEP-Steigerung. Eine Korrelation von dEELI mit FVC, BMI, Alter oder Gewicht erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Zum Teil kann dies auf die Spontanatmung der Studienteilnehmer und die daraus resultierenden sehr heterogenen Atemmuster zurückzuführen sein. Um eingehender bewerten zu können, wie sich die Schwere und das Voranschreiten der Erkrankung auf die EIT-Ergebnisse auswirken, empfiehlt sich die Bewertung der EIT-Effekte in einer breiteren und größeren Kohorte von unterschiedlichen Phänotypen interstitieller Lungenerkrankungen. Zudem wäre für kommende Studien eine kombinierte Messung von Lungenfunktion und EIT bei spontanatmenden Patienten (wobei EIT-Änderungen direkt bestimmten Atemmanövern zugeordnet werden können) empfehlenswert, um eine bessere Vergleichbarkeit der EIT-Variablen zu erreichen.

Kapitel 6 Zusammenfassung

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine schwerwiegende chronisch-progrediente Lungenerkrankung assoziiert mit einer signifikanten Reduktion der Lebensqualität. Die mittlere Überlebenszeit beträgt nur 3-5 Jahre nach Diagnosestellung. Aus diesem Grund ist es notwendig neue Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten zu erforschen. Vorherige Studien haben gezeigt, dass eine Überwachung der regionalen Ventilation mittels EIT in der Intensivmedizin möglich ist und zur präziseren Steuerung einer lungenprotektiven Beatmung herangezogen werden kann.

In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchung sollte evaluiert werden, ob sich die Elektroimpedanztomographie (EIT) als strahlungsfreies, nichtinvasives Bildgebungsinstrument zur Beurteilung der regionalen Ventilation der Lunge bei spontanatmenden IPF-Patienten eignet. Grundlage der Studie war die Annahme, dass es bei IPF durch Veränderungen des pulmonalen Surfactant-Systems zu einer erhöhten alveolären Oberflächenspannung kommt, was wiederum in einem wiederholten Alveolarkollaps resultiert. Ziel der Arbeit war es herauszuarbeiten, ob sich durch die Beurteilung der Lungenventilation mittels EIT zusätzliche Hinweise auf regionale Belüftungsstörungen bei IPF-Patienten finden und ob eine Anpassung der Ventilation durch Erhöhung des PEEP erfolgt.

Es wurden 17 IPF-Patienten und 15 gesunde Kontrollprobanden am Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen am UKGM, Standort Gießen, auf Unterschiede in den folgenden EIT-Variablen untersucht: Änderung der tidalen Impedanzverteilung (dTID), globaler Inhomogenitätsindex (GI), regionale Impedanzunterschiede durch Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI), Unterschiede der Oberfläche des belüfteten Bereiches (SURF) ebenso wie Zentrum der Belüftung (CGVD) und intratidale Ventilationsverteilung (ITV). Diese Variablen wurden unter Spontanatmung und unter Maßgabe eines vordefinierten Protokolls zur Steigerung des PEEP, welcher über eine Mund-Nasen-Maske durch ein Beatmungsgerät (EVITA 4, Dräger) appliziert wurde, bewertet.

In der durchgeführten Studie konnten ein signifikanter Anstieg von dEELI ($p < 0,001$) und ein nicht signifikanter Anstieg von dTID bei IPF-Patienten ebenso wie bei gesunden Kontrollprobanden als Reaktion auf eine Erhöhung des PEEP beobachtet werden, was eine verbesserte Ventilation in rekrutierten Lungenregionen bedeutet. Es zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede der EIT-Werte zwischen den IPF-Patienten und den gesunden Probanden. Eine mögliche Erklärung

hierfür könnte sein, dass der relative Beitrag des Alveolarkollapses, der höchstwahrscheinlich in den subpleuralen Teilen der Lunge auftritt, im Vergleich zur Gesamtzunahme des Lungenvolumens möglicherweise nicht groß genug ist, um signifikante Unterschiede zwischen der IPF-Gruppe und der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden hervorzurufen. Zudem waren die einzelnen Atemmuster der untersuchten Patienten und Probanden sehr heterogen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede von SURF, GI oder CGVD während der PEEP-Steigerung. Eine Korrelation von dEELI mit FVC, BMI, Alter oder Gewicht erbrachte keine signifikanten Ergebnisse.

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie hat die globalen und regionalen pulmonalen Effekte bei spontanatmenden IPF-Patienten im klinischen Setting beschrieben. Basierend auf den Ergebnissen empfiehlt sich eine Reevaluation der EIT-Effekte in einer breiteren Kohorte sowie die kombinierte Messung von Lungenfunktion und EIT, um EIT-Änderungen direkt einzelnen Atemmanövern zuordnen zu können und somit eine bessere Vergleichbarkeit der EIT-Variablen zu erreichen.

Kapitel 7 Summary

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a serious chronically progressive lung disease associated with a significant reduction in quality of life. The median survival ranges between 3 to 5 years from the time of diagnosis. Therefore, it is necessary to research new diagnostic and therapeutic options. Previous studies have shown that monitoring regional ventilation of the lungs using EIT in intensive care is possible and can be used to manage lung-protective ventilation.

The investigation on which this work is based was to evaluate whether electrical impedance tomography (EIT) is suitable as a radiation-free, non-invasive imaging tool for assessing regional ventilation of the lungs in spontaneously breathing IPF patients. The research was driven on the observation that an altered pulmonary surfactant system in IPF leads to an increased alveolar surface tension and favors repetitive alveolar collapse. The aim of the study was to work out whether the assessment of pulmonary ventilation using EIT provides additional indications of regional ventilation disorders in IPF patients and whether ventilation is adjusted by increasing the PEEP.

17 IPF patients and 15 healthy controls from the University of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC) were investigated for differences in the following EIT parameters: distribution of ventilation (TID), global inhomogeneity index (GI), regional impedance differences through the delta of end-expiratory lung impedance (dEELI), differences in surface of ventilated area (SURF), as well as center of ventilation (CG) and intratidal gas distribution (ITV). These parameters were assessed under spontaneous breathing and following a predefined escalation protocol of the positive end-expiratory pressure (PEEP), applied through a face mask by an intensive care respirator (EVITA, Draeger, Germany).

In this study, a significant increase in dEELI ($p < 0.001$) and a non-significant increase in dTID in IPF patients as well as in healthy controls could be observed in response to an increase in PEEP, which means improved ventilation in recruited lung regions. However, there were no statistically significant differences in the EIT values between IPF patients and healthy volunteers. A possible explanation therefore could be that the relative contribution of alveolar collapse, which is most likely to occur in the subpleural parts of the lungs, compared to the total increase in lung volume, may not be large enough to cause significant differences between the IPF group and the healthy controls. In addition, the individual breathing patterns of the patients and the healthy controls examined were very heterogeneous. There were no relevant differences of

SURF, GI or CGVD over the PEEP escalation range. A correlation of dEELI to FVC, BMI, age or weight did not forward significant results.

The study on which this work is based described the global and regional pulmonary effects in spontaneously breathing IPF patients in a clinical setting. Based on the results, a re-evaluation of the EIT effects in a broader cohort, as well as the combined measurement of lung function and EIT, is recommended in order to be able to assign EIT changes directly to individual breathing maneuvers and thus to achieve better comparability of the EIT variables.

Kapitel 8 **Abkürzungsverzeichnis**

6MWD	6-Minuten Gehstest = <i>6-min walk distance</i>
A	Alter = <i>age</i>
ACC	Acetylcystein
AIP	Akute Interstitielle Pneumonie = <i>acute interstitial pneumonia</i>
ALAT	<i>Latin American Thoracic Association</i>
ALI	Akutes Lungenversagen = <i>acute lung injury</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CG	Zentrum der Belüftung = <i>center of gravity</i>
CGVD	Zentrum der Belüftung = <i>center of gravity of ventilation distribution</i>
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO	Kohlenstoffmonoxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung = <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
COV	Zentrum der Belüftung = <i>center of ventilation = CG (center of gravity)</i>
CPAP	kontinuierlich positiver Atemwegsdruck = <i>continuous positive airway pressure</i>
CT	Computertomographie = <i>computed tomography</i>
D	dorsal
dEELI	Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz = <i>difference of end-expiratory lung impedance</i>
DL _{CO}	Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid
dTID	Änderung der tidalen Impedanzverteilung = <i>difference of tidal impedance distribution over time</i>
EELI	endexpiratorische Lungenimpedanz = <i>end-expiratory lung impedance</i>
Engl.	englisch
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
etCO ₂	CO ₂ -Konzentration in der Ausatemluft = <i>end tidal CO₂ Concentration of breathing gas</i>
EurIPFbank	Europäische IPF-Biobank = <i>European IPF biobank</i>
EurIPFreg	Europäisches IPF Register = <i>European IPF Registry</i>
FEV1	Einsekundenkapazität = <i>forced expiratory volume at 1 s</i>
FEV1/VC	relative Einsekundenkapazität (Tiffeneau-Index)
FRC	funktionelle Residualkapazität = <i>functional residual capacity</i>
FVC	forcierte Vitalkapazität = <i>forced vital capacity</i>
G	Geschlecht = <i>gender</i>
GAP	Geschlecht, Alter, physiologische Variablen = <i>gender age physiology</i>
GI	Globaler Inhomogenitätsindex = <i>global inhomogeneity index</i>

H ₂ O	Wasser
HC	Gesunde Kontrollprobanden = <i>healthy controls</i>
HRCT	Hochauflösende Computertomographie = <i>high-resolution computed tomography</i>
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonie = <i>idiopathic interstitial pneumonia</i>
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung = <i>interstitial lung disease</i>
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose = <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>
ITGV	intrathorakales Gasvolumen
ITV	intratidale Gasverteilung/intratidale Ventilationsverteilung = <i>intratidal gas distribution</i>
JRS	<i>Japanese Respiratory Society</i>
KI	Konfidenzintervall = <i>confidence interval (CI)</i>
mbar	Millibar
MD	mediodorsal
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MV	medioventral
NIV	Nichtinvasive Beatmung = <i>non-invasive ventilation</i>
NSAID	Nicht-steroidale Antirheumatika = <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>
NSIP	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie = <i>non-specific interstitial pneumonia</i>
ODCL	Überdehnung/Kollaps = <i>overdistension/collapse</i>
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck = <i>positive end-expiratory pressure</i>
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
ROI	Bereich von Interesse = <i>region of interest</i>
R _{tot}	Atemwegswiderstand
RV	Residualvolumen
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SP	Surfactantprotein
SSc-ILD	systemische Sklerose mit interstitieller Lungenerkrankung
SURF	Oberfläche des belüfteten Bereiches = <i>surface of ventilated area</i>
TID	Tidale Impedanzverteilung = <i>tidal impedance distribution</i>
TLC	Totale Lungkapazität = <i>total lung capacity</i>
UIP	gewöhnliche interstitielle Pneumonie = <i>usual interstitial pneumonia</i>
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
V	ventral
VC	Vitalkapazität = <i>vital capacity</i>
vs.	versus

Kapitel 9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: HRCT-Befund eines Patienten mit IPF, typisches UIP-Muster (basal und subpleural betontes Honigwabemuster mit retikulärer Fibrosierung und Traktionsbronchiektasien).	6
Abbildung 2: Stromeinspeisung und Spannungsmessung am Thorax mithilfe von 16 Elektroden.	16
Abbildung 3: Darstellung der Regions of interest (ROIs) in horizontalen Ebenen.....	20
Abbildung 4: Darstellung der Regions of interest (ROIs) in Quadranten.	20
Abbildung 5: Darstellung der intratidalen Gasverteilung (ITV) in Diagrammform.....	22
Abbildung 6: Darstellung eines Tidalbildes der EIT.....	23
Abbildung 7: Darstellung eines Differential-Tidalbildes der EIT.....	23
Abbildung 8: Darstellung der Oberfläche des belüfteten Bereiches (SURF).	24
Abbildung 9: Darstellung Globaler Inhomogenitätsindex (GI).....	25
Abbildung 10: Darstellung des Zentrums der Belüftung (CGVD).	26
Abbildung 11: Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI).	27
Abbildung 12: Globale Änderung der tidalen Impedanzverteilung (dTID) und der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) während der PEEP-Steigerung.	34
Abbildung 13: Globale Änderung der Oberfläche des belüfteten Bereiches (SURF), des globalen Inhomogenitätsindex (GI) und des Zentrums der Belüftung (CGVD) während der PEEP-Steigerung.	36
Abbildung 14: Gruppenvergleich im Hinblick auf die EIT-Variablen (IPF-Patienten vs. gesunde Kontrollprobanden).	37
Abbildung 15: Korrelation der individuellen dEELI-Steigungen mit Alter, FVC (% vom Sollwert), BMI und Gewicht für die gesamte Kohorte.....	38
Abbildung 16: Korrelation der individuellen dEELI-Steigungen mit Alter, FVC (% vom Sollwert), BMI und Gewicht bei IPF-Patienten.	38
Abbildung 17: Korrelation der individuellen dEELI-Steigungen mit Alter, BMI, FVC (% vom Sollwert) und Gewicht bei gesunden Kontrollprobanden.	39
Abbildungen 18a und 18b: Beispiel intratidale Gasverteilung (ITV) Fallgruppe 1, linke Seite PEEP 0 mbar, rechte Seite PEEP 5 mbar.	41
Abbildungen 19a und 19b: Beispiel intratidale Gasverteilung (ITV) Fallgruppe 2, linke Seite PEEP 0 mbar, rechte Seite PEEP 6 mbar.	42
Abbildungen 20a und 20b: Beispiel intratidale Gasverteilung (ITV) Fallgruppe 3, linke Seite PEEP 4 mbar, rechte Seite PEEP 9 mbar.	42

Abbildung 21: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einer IPF-Patientin (Nr. 4) der Studienkohorte und korrespondierende HRCT-Aufnahmen.....	47
Abbildung 22: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einer IPF-Patientin (Nr. 14) der Studienkohorte und korrespondierende HRCT-Aufnahmen.....	48
Abbildung 23: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einer IPF-Patientin (Nr. 8) der Studienkohorte und korrespondierende HRCT-Aufnahmen.....	50
Abbildung 24: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 12) der Studienkohorte und korrespondierende HRCT-Aufnahmen.....	51
Abbildung 25: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 1) der Studienkohorte.	103
Abbildung 26: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 2) der Studienkohorte.	104
Abbildung 27: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 5) der Studienkohorte.	105
Abbildung 28: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 13) der Studienkohorte.	106
Abbildung 29: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 15) der Studienkohorte.	108
Abbildung 30: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 19) der Studienkohorte.	109
Abbildung 31: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 23) der Studienkohorte.	110
Abbildung 32: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 28) der Studienkohorte.	111
Abbildung 33: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 29) der Studienkohorte.	112
Abbildung 34: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einer IPF-Patientin (Nr. 30) der Studienkohorte.	113
Abbildung 35: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 31) der Studienkohorte.	115
Abbildung 36: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 32) der Studienkohorte.	116

Abbildung 37: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 35) der Studienkohorte. 117

Kapitel 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Variablen der IPF-Patienten und gesunden Probanden.....	31
Tabelle 2: Übersicht zur Auswertung der einzelnen EIT-Variablen für IPF-Patienten und gesunde Probanden.	40

Kapitel 11 Literaturverzeichnis

- Allaix, M.E., Rebecchi, F., Morino, M., Schlottmann, F., Patti, M.G., 2017. Gastroesophageal Reflux and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *World journal of surgery* 41 (7), 1691–1697. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3956-0>.
- American Thoracic Society, 2000. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment: International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 646–664.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society, 2002. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165 (2), 277–304. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>.
- Bachmann, M.C., Morais, C., Bugedo, G., Bruhn, A., Morales, A., Borges, J.B., Costa, E., Retamal, J., 2018. Electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome. *Critical care (London, England)* 22 (1), 263. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2195-6>.
- Balestro, E., Cocconcelli, E., Tinè, M., Biondini, D., Faccioli, E., Saetta, M., Rea, F., 2019. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Transplantation: When it is Feasible. *Medicina* 55 (10). <https://doi.org/10.3390/medicina55100702>.
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., Walker, S., 2015. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J. Stat. Soft.* 67 (1). <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>.
- Behr, J., 2013. Diagnostik und Therapiemöglichkeiten bei idiopathischer Lungenfibrose. *Deutsches Ärzteblatt international* 110 (51-52), 875–881. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0875>.
- Behr, J., Günther, A., Ammenwerth, W., Bittmann, I., Bonnet, R., Buhl, R., Eickelberg, O., Ewert, R., Gläser, S., Gottlieb, J., Grohé, C., Kreuter, M., Kroegel, C., Markart, P., Neurohr, C., Pfeifer, M., Prasse, A., Schönfeld, N., Schreiber, J., Sitter, H., Theegarten, D., Theile, A., Wilke, A., Wirtz, H., Witt, C., Worth, H., Zabel, P., Müller-Quernheim, J., Costabel, U., 2013. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 67 (2), 81–111. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326009>.
- Behr, J., Günther, A., Bonella, F., Geißler, K., Koschel, D., Kreuter, M., Prasse, A., Schönfeld, N., Sitter, H., Müller-Quernheim, J., Costabel, U., 2017. S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017 [German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 71 (7), 460–474. <https://doi.org/10.1055/s-0043-106160>.
- Bikker, I.G., Leonhardt, S., Reis, M.D., Bakker, J., Gommers, D., 2010. Bedside Measurement of Changes in Lung Impedance to Monitor Alveolar Ventilation in Dependent and Non-Dependent Parts by Electrical Impedance Tomography During a Positive End-Expiratory Pressure Trial in Mechanically Ventilated Intensive Care Unit Patients. *Critical care (London, England)* 14 (3). <https://doi.org/10.1186/cc9036>.

- Blankman, P., Hasan, D., Erik, G.J., Gommers, D., 2014. Detection of 'best' positive end-expiratory pressure derived from electrical impedance tomography parameters during a decremental positive end-expiratory pressure trial. *Critical Care* 18 (3), R95. <https://doi.org/10.1186/cc13866>.
- Bluth, T., Kiss, T., Kircher, M., Braune, A., Bozsak, C., Huhle, R., Scharffenberg, M., Herzog, M., Roegner, J., Herzog, P., Vivona, L., Millone, M., Dössel, O., Andreeff, M., Koch, T., Kotzerke, J., Stender, B., Gama de Abreu, M., 2019. Measurement of relative lung perfusion with electrical impedance and positron emission tomography: an experimental comparative study in pigs. *British journal of anaesthesia* 123 (2), 246–254. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.04.056>.
- Bonella, F., Stowasser, S., Wollin, L., 2015. Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib. *DDDT* 9, 6407–6419. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S76648>.
- Brown, B.H., Barber, D.C., Seagar, A.D., 1985. Applied potential tomography: possible clinical applications. *Clinical physics and physiological measurement : an official journal of the Hospital Physicists' Association, Deutsche Gesellschaft fur Medizinische Physik and the European Federation of Organisations for Medical Physics* 6 (2), 109–121. <https://doi.org/10.1088/0143-0815/6/2/002>.
- Chiumello, D., Sferazza Papa, G.F., Artigas, A., Bouhemad, B., Grgic, A., Heunks, L., Markstaller, K., Pellegrino, G.M., Pisani, L., Rigau, D., Schultz, M.J., Sotgiu, G., Spieth, P., Zompatori, M., Navalesi, P., 2019. ERS statement on chest imaging in acute respiratory failure. *The European respiratory journal* 54 (3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00435-2019>.
- Collard, H.R., Moore, B.B., Flaherty, K.R., Brown, K.K., Kaner, R.J., King, T.E., Lasky, J.A., Loyd, J.E., Noth, I., Olman, M.A., Raghu, G., Roman, J., Ryu, J.H., Zisman, D.A., Hunninghake, G.W., Colby, T.V., Egan, J.J., Hansell, D.M., Johkoh, T., Kaminski, N., Kim, D.S., Kondoh, Y., Lynch, D.A., Müller-Quernheim, J., Myers, J.L., Nicholson, A.G., Selman, M., Toews, G.B., Wells, A.U., Martinez, F.J., 2007. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 176 (7), 636–643. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-463PP>.
- Costa, E.L.V., Borges, J.B., Melo, A., Suarez-Sipmann, F., Toufen, C., Bohm, S.H., Amato, M.B.P., 2009. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive care medicine* 35 (6), 1132–1137. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1447-y>.
- Cottin, V., Cordier, J.-F., 2012. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *The European respiratory journal* 40 (3), 519–521. <https://doi.org/10.1183/09031936.00001612>.
- Daniels, C.E., Lasky, J.A., Limper, A.H., Mieras, K., Gabor, E., Schroeder, D.R., 2010. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *American journal of respiratory and critical care medicine* 181 (6), 604–610. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0964OC>.
- Dartsch, R.C., Fink, L., Breithecker, A., Markart, P., Tello, S., Seeger, W., Günther, A., 2019. Chronisch-fibrosierende Lungenerkrankungen : Die idiopathische pulmonale Fibrose im Spiegel ihrer Differenzialdiagnosen [Chronic fibrosing lung diseases : Idiopathic pulmonary fibrosis from the perspective of its

- differential diagnosis]. *Der Internist* 60 (4), 345–361. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-0571-1>.
- El Agha, E., Moiseenko, A., Kheirollahi, V., Langhe, S. de, Crnkovic, S., Kwapiszewska, G., Szibor, M., Kosanovic, D., Schwind, F., Schermuly, R.T., Henneke, I., MacKenzie, B., Quantius, J., Herold, S., Ntokou, A., Ahlbrecht, K., Braun, T., Morty, R.E., Günther, A., Seeger, W., Bellusci, S., 2017. Two-Way Conversion between Lipogenic and Myogenic Fibroblastic Phenotypes Marks the Progression and Resolution of Lung Fibrosis. *Cell stem cell* 20 (2), 261–273.e3. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.10.004>.
- European IPF Registry and Biobank, 2019. European IPF Registry and Biobank. <http://www.pulmonary-fibrosis.net/> (accessed 23 May 2019).
- Frerichs, I., Amato, M.B.P., van Kaam, A.H., Tingay, D.G., Zhao, Z., Grychtol, B., Bodenstein, M., Gagnon, H., Böhm, S.H., Teschner, E., Stenqvist, O., Mauri, T., Torsani, V., Camporota, L., Schibler, A., Wolf, G.K., Gommers, D., Leonhardt, S., Adler, A., 2017. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the Translational EIT development study group. *Thorax* 72 (1), 83–93. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208357>.
- Frerichs, I., Becher, T., Weiler, N., 2014. Methodology of electrical impedance tomography-derived measures of regional lung ventilation. *Critical care (London, England)* 18 (6), 635. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0635-5>.
- Frerichs, I., Dargaville, P.A., Rimensberger, P.C., 2019. Regional pulmonary effects of bronchoalveolar lavage procedure determined by electrical impedance tomography. *Intensive care medicine experimental* 7 (1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0225-6>.
- Grimminger, F., Günther, A., Vancheri, C., 2015. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal* 45 (5), 1426–1433. <https://doi.org/10.1183/09031936.00149614>.
- Günther, A., 2011. The European IPF Network: towards better care for a dreadful disease. *European Respiratory Journal* 37 (4), 747–748. <https://doi.org/10.1183/09031936.00012111>.
- Günther, A., Eickelberg, O., Preissner, K.T., Chambers, R., Laurent, G., Wells, A., Crestani, B., Vancheri, C., Bonniaud, P., Camus, P., Schmitz, G., Klepetko, W., Schultze, J., Vossmeier, D., Stumpf, P., 2008. International registry for idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 63 (9), 841; author reply 841.
- Günther, A., Korfei, M., Mahavadi, P., Beck, D. von der, Ruppert, C., Markart, P., 2012. Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 21 (124), 152–160. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001012>.
- Günther, A., Krauss, E., Tello, S., Wagner, J., Paul, B., Kuhn, S., Maurer, O., Heinemann, S., Costabel, U., Barbero, M.A.N., Müller, V., Bonniaud, P., Vancheri, C., Wells, A., Vasakova, M., Pesci, A., Sofia, M., Klepetko, W., Seeger, W., Drakopanagiotakis, F., Crestani, B., 2018. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with

- idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory research* 19 (1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0845-5>.
- Günther, A., Schmidt, R.E., Nix, F., Yabut-Perez, M., Guth, C., Rosseau, S., Siebert, C., Grimminger, F., 1999. Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *European Respiratory Journal*, 565–573.
- Heines, S.J.H., Strauch, U., van de Poll, M.C.G., Roekaerts, P.M.H.J., Bergmans, D.C.J.J., 2018. Clinical implementation of electric impedance tomography in the treatment of ARDS: a single centre experience. *Journal of clinical monitoring and computing*. <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0164-x>.
- Hodgson, U., Pulkkinen, V., Dixon, M., Peyrard-Janvid, M., Rehn, M., Lahermo, P., Ollikainen, V., Salmenkivi, K., Kinnula, V., Kere, J., Tukiainen, P., Laitinen, T., 2006. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of human genetics* 79 (1), 149–154. <https://doi.org/10.1086/504639>.
- Kalchier-Dekel, O., Galvin, J.R., Burke, A.P., Atamas, S.P., Todd, N.W., 2018. Interstitial Lung Disease and Pulmonary Fibrosis: A Practical Approach for General Medicine Physicians with Focus on the Medical History. *Journal of clinical medicine* 7 (12). <https://doi.org/10.3390/jcm7120476>.
- Kannengiesser, C., Borie, R., Ménard, C., Réocreux, M., Nitschké, P., Gazal, S., Mal, H., Taillé, C., Cadranet, J., Nunes, H., Valeyre, D., Cordier, J.F., Callebaut, I., Boileau, C., Cottin, V., Grandchamp, B., Revy, P., Crestani, B., 2015. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal* 46 (2), 474–485. <https://doi.org/10.1183/09031936.00040115>.
- Karsten, J., Stueber, T., Voigt, N., Teschner, E., Heinze, H., 2016. Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: a prospective observational study. *Critical care (London, England)* 20, 3. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1161-9>.
- King, T.E., Bradford, W.Z., Castro-Bernardini, S., Fagan, E.A., Glaspole, I., Glassberg, M.K., Gorina, E., Hopkins, P.M., Kardatzke, D., Lancaster, L., Lederer, D.J., Nathan, S.D., Pereira, C.A., Sahn, S.A., Sussman, R., Swigris, J.J., Noble, P.W., 2014. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine* 370 (22), 2083–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>.
- Köhler, D., Schönhofer, B., Voshaar, T., 2015. *Pneumologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Kolb, M., Collard, H.R., 2014. Staging of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 23 (132), 220–224. <https://doi.org/10.1183/09059180.00002114>.
- Kolb, M., Richeldi, L., Behr, J., Maher, T.M., Tang, W., Stowasser, S., Hallmann, C., Du Bois, R.M., 2017. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 72 (4), 340–346. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208710>.

- Korfei, M., Stelmaszek, D., MacKenzie, B., Skwarna, S., Chillappagari, S., Bach, A.C., Ruppert, C., Saito, S., Mahavadi, P., Klepetko, W., Fink, L., Seeger, W., Lasky, J.A., Pullamsetti, S.S., Krämer, O.H., Günther, A., 2018. Comparison of the antifibrotic effects of the pan-histone deacetylase-inhibitor panobinostat versus the IPF-drug pirfenidone in fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PloS one* 13 (11), e0207915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207915>.
- Krauss, E., Gehrken, G., Drakopanagiotakis, F., Tello, S., Dartsch, R.C., Maurer, O., Windhorst, A., Beck, D. von der, Griese, M., Seeger, W., Günther, A., 2019. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). *BMC pulmonary medicine* 19 (1), 130. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0895-6>.
- Krauss, E., Tello, S., Wilhelm, J., Schmidt, J., Stoehr, M., Seeger, W., Dartsch, R.C., Crestani, B., Guenther, A., 2020. Assessing the Effectiveness of Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Long-Term, Real-World Data from European IPF Registry (eurIPFreg). *Journal of clinical medicine* 9 (11). <https://doi.org/10.3390/jcm9113763>.
- Kuznetsova, A., Brockhoff, P.B., Christensen, R.H.B., 2017. lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *J. Stat. Soft.* 82 (13). <https://doi.org/10.18637/jss.v082.i13>.
- Lee, H.-E., Myong, J.-P., Kim, H.-R., Rhee, C.K., Yoon, H.-K., Koo, J.-W., 2016. Incidence and prevalence of idiopathic interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 20 (7), 978–984. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0003>.
- Löh, B., Beck, D. von der, Drakopanagiotakis, F., Günther, A., 2017. Therapie der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose (IPF). *Internistische Praxis* 58, 31–41. <https://doi.org/10.1515/9783110407365-005>.
- Lowhagen, K., Lundin, S., Stenqvist, O., 2010. Regional intratidal gas distribution in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome - assessed by electric impedance tomography. *Minerva Anesthesiologica*, 1024–1035.
- Luepschen, H., Meier, T., Grossherr, M., Leibecke, T., Karsten, J., Leonhardt, S., 2007. Protective ventilation using electrical impedance tomography. *Physiological measurement* 28 (7), S247-60. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/7/S18>.
- Lynch, D.A., Sverzellati, N., Travis, W.D., Brown, K.K., Colby, T.V., Galvin, J.R., Goldin, J.G., Hansell, D.M., Inoue, Y., Johkoh, T., Nicholson, A.G., Knight, S.L., Raoof, S., Richeldi, L., Ryerson, C.J., Ryu, J.H., Wells, A.U., 2018. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet Respiratory Medicine* 6 (2), 138–153. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2).
- Markart, P., Nass, R., Ruppert, C., Hundack, L., Wygrecka, M., Korfei, M., Boedeker, R.H., Staehler, G., Kroll, H., Scheuch, G., Seeger, W., Günther, A., 2010. Safety and tolerability of inhaled heparin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* 23 (3), 161–172. <https://doi.org/10.1089/jamp.2009.0780>.

- Martinez, F.J., Andrade, J.A. de, Anstrom, K.J., King, T.E., Raghu, G., 2014. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine* 370 (22), 2093–2101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401739>.
- Noble, P.W., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., du, B.R.M., Fagan, E.A., Fishman, R.S., Glaspole, I., Glassberg, M.K., Lancaster, L., Lederer, D.J., Leff, J.A., Nathan, S.D., Pereira, C.A., Swigris, J.J., Valeyre, D., King, T.E., 2016. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *The European respiratory journal* 47 (1). <https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2015>.
- Noble, P.W., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., Glassberg, M.K., Kardatzke, D., King, T.E., Lancaster, L., Sahn, S.A., Swarcberg, J., Valeyre, D., Du Bois, R.M., 2011. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *The Lancet* 377 (9779), 1760–1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4).
- Olson, A.L., Gifford, A.H., Inase, N., Fernández Pérez, E.R., Suda, T., 2018. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 27 (150). <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2018>.
- Ota, C., Ng-Blichfeldt, J.-P., Korfei, M., Alsafadi, H.N., Lehmann, M., Skronska-Wasek, W., M De Santis, M., Günther, A., Wagner, D.E., Königshoff, M., 2018. Dynamic expression of HOPX in alveolar epithelial cells reflects injury and repair during the progression of pulmonary fibrosis. *Scientific reports* 8 (1), 12983. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31214-x>.
- Plantier, L., Cazes, A., Dinh-Xuan, A.-T., Bancal, C., Marchand-Adam, S., Crestani, B., 2018. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 27 (147). <https://doi.org/10.1183/16000617.0062-2017>.
- Purokivi, M., Hodgson, U., Myllärniemi, M., Salomaa, E.-R., Kaarteenaho, R., 2017. Are physicians in primary health care able to recognize pulmonary fibrosis? *European clinical respiratory journal* 4 (1), 1290339. <https://doi.org/10.1080/20018525.2017.1290339>.
- Putensen, C., Hentze, B., Muenster, S., Muders, T., 2019. Electrical Impedance Tomography for Cardio-Pulmonary Monitoring. *Journal of clinical medicine* 8 (8). <https://doi.org/10.3390/jcm8081176>.
- Radke, O.C., Schneider, T., Heller, A.R., Koch, T., 2012. Spontaneous breathing during general anesthesia prevents the ventral redistribution of ventilation as detected by electrical impedance tomography: a randomized trial. *Anesthesiology* 116 (6), 1227–1234. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318256ee08>.
- Raghu, G., Brown, K.K., Costabel, U., Cottin, V., Du Bois, R.M., Lasky, J.A., Thomeer, M., Utz, J.P., Khandker, R.K., McDermott, L., Fatenejad, S., 2008. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 178 (9), 948–955. <https://doi.org/10.1164/rccm.200709-1446OC>.

- Raghu, G., Collard, H.R., Egan, J.J., Martinez, F.J., Behr, J., Brown, K.K., Colby, T.V., Cordier, J.-F., Flaherty, K.R., Lasky, J.A., Lynch, D.A., Ryu, J.H., Swigris, J.J., Wells, A.U., Ancochea, J., Bouros, D., Carvalho, C., Costabel, U., Ebina, M., Hansell, D.M., Johkoh, T., Kim, D.S., King, T.E., Kondoh, Y., Myers, J., Müller, N.L., Nicholson, A.G., Richeldi, L., Selman, M., Dudden, R.F., Griss, B.S., Protzko, S.L., Schünemann, H.J., 2011. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 (6), 788–824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>.
- Raghu, G., King, T.E., Behr, J., Brown, K.K., Du Bois, R.M., Leconte, I., Roux, S., Swigris, J., 2010. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *The European respiratory journal* 35 (1), 118–123. <https://doi.org/10.1183/09031936.00188108>.
- Raghu, G., Million-Rousseau, R., Morganti, A., Perchenet, L., Behr, J., 2013. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *The European respiratory journal* 42 (6), 1622–1632. <https://doi.org/10.1183/09031936.00104612>.
- Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J.L., Richeldi, L., Ryerson, C.J., Lederer, D.J., Behr, J., Cottin, V., Danoff, S.K., Morell, F., Flaherty, K.R., Wells, A., Martinez, F.J., Azuma, A., Bice, T.J., Bouros, D., Brown, K.K., Collard, H.R., Duggal, A., Galvin, L., Inoue, Y., Jenkins, R.G., Johkoh, T., Kazerooni, E.A., Kitaichi, M., Knight, S.L., Mansour, G., Nicholson, A.G., Pipavath, S.N.J., Buendía-Roldán, I., Selman, M., Travis, W.D., Walsh, S., Wilson, K.C., 2018. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine* 198 (5), e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>.
- Raghu, G., Richeldi, L., 2017. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine* 129, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.05.017>.
- Reinartz, S.D., Imhoff, M., Tolba, R., Fischer, F., Fischer, E.G., Teschner, E., Koch, S., Gärber, Y., Isfort, P., Gremse, F., 2019. EIT monitors valid and robust regional ventilation distribution in pathologic ventilation states in porcine study using differential DualEnergy-CT (Δ DECT). *Scientific reports* 9 (1), 9796. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45251-7>.
- Richeldi, L., Du Bois, R.M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K.K., Costabel, U., Cottin, V., Flaherty, K.R., Hansell, D.M., Inoue, Y., Kim, D.S., Kolb, M., Nicholson, A.G., Noble, P.W., Selman, M., Taniguchi, H., Brun, M., Le Maulf, F., Girard, M., Stowasser, S., Schlenker-Herceg, R., Disse, B., Collard, H.R., 2014. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 370 (22), 2071–2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>.
- Ruppert, C., Kuchenbuch, T., Boensch, M., Schmidt, S., Mathes, U., Hillebrand, V., Henneke, I., Markart, P., Reiss, I., Schermuly, R.T., Seeger, W., Günther, A., 2010. Dry powder aerosolization of a recombinant surfactant protein-C-based surfactant for inhalative treatment of the acutely inflamed lung. *Critical care medicine* 38 (7). <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181dfcb3b>.

- Sgalla, G., Iovene, B., Calvello, M., Ori, M., Varone, F., Richeldi, L., 2018. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respiratory research* 19 (1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0730-2>.
- Shono, A., Kotani, T., 2019. Clinical implication of monitoring regional ventilation using electrical impedance tomography. *Journal of intensive care* 7, 4. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0358-4>.
- Somogyi, V., Chaudhuri, N., Torrisi, S.E., Kahn, N., Müller, V., Kreuter, M., 2019. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *European respiratory review* : an official journal of the European Respiratory Society 28 (153). <https://doi.org/10.1183/16000617.0021-2019>.
- Springer, S.J., 2017. Gasaustausch, regionale Ventilation und Atemmechanik bei lungengesunden Patienten unter kontrollierter Beatmung mit Expirationskontrolle (FLEX) - eine randomisierte klinisch-experimentelle Pilotstudie. Freiburg, 117 pp.
- Steffen, L., Ruppert, C., Hoymann, H.-G., Funke, M., Ebener, S., Kloth, C., Mühlfeld, C., Ochs, M., Knudsen, L., Lopez-Rodriguez, E., 2017. Surfactant replacement therapy reduces acute lung injury and collapse induration-related lung remodeling in the bleomycin model. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 313 (2), L313-L327. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00033.2017>.
- Teschner, E., 2015. EITdiag - User Manual.
- Teschner, E., Imhoff, M., Leonhardt, S., 2016. Elektrische Impedanztomographie: Von der Idee zur Anwendung des regionalen Beatmungsmonitorings, 2nd ed., 156 pp.
- Thrall, R.S., Swendsen, C.L., Shannon, T.H., Kennedy, C.A., Frederick, D.S., Grunze, M.F., Sulavik, S.B., 1987. Correlation of changes in pulmonary surfactant phospholipids with compliance in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat. *Am Rev Respir Dis* 136 (1), 113–118. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.1.113>.
- Thürk, F., Boehme, S., Mudrak, D., Kampusch, S., Wielandner, A., Prosch, H., Braun, C., Toemboel, F.P.R., Hofmanninger, J., Kaniusas, E., 2017. Effects of individualized electrical impedance tomography and image reconstruction settings upon the assessment of regional ventilation distribution: Comparison to 4-dimensional computed tomography in a porcine model. *PloS one* 12 (8), e0182215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182215>.
- Travis, W.D., Costabel, U., Hansell, D.M., King, T.E., Lynch, D.A., Nicholson, A.G., Ryerson, C.J., Ryu, J.H., Selman, M., Wells, A.U., Behr, J., Bouros, D., Brown, K.K., Colby, T.V., Collard, H.R., Cordeiro, C.R., Cottin, V., Crestani, B., Drent, M., Dudden, R.F., Egan, J., Flaherty, K., Hogaboam, C., Inoue, Y., Johkoh, T., Kim, D.S., Kitaichi, M., Loyd, J., Martinez, F.J., Myers, J., Protzko, S., Raghu, G., Richeldi, L., Sverzellati, N., Swigris, J., Valeyre, D., 2013. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 188 (6), 733–748. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>.

- Wells, A.U., Flaherty, K.R., Brown, K.K., Inoue, Y., Devaraj, A., Richeldi, L., Moua, T., Crestani, B., Wuyts, W.A., Stowasser, S., Quaresma, M., Goeldner, R.-G., Schlenker-Herceg, R., Kolb, M., Abe, S., Aburto, M., Acosta, O., Andrews, C., Antin-Ozerkis, D., Arce, G., Arias, M., Avdeev, S., Barczyk, A., Bascom, R., Bazdyrev, E., Beirne, P., Belloli, E., Bergna, M.A., Bergot, E., Bhatt, N., Blaas, S., Bondue, B., Bonella, F., Britt, E., Buch, K., Burk, J., Cai, H., Cantin, A., Castillo Villegas, D.M., Cazaux, A., Cerri, S., Chaaban, S., Chaudhuri, N., Cottin, V., Crestani, B., Criner, G., Dahlqvist, C., Danoff, S., Dematte D'Amico, J., Dilling, D., Elias, P., Ettinger, N., Falk, J., Fernández Pérez, E.R., Gamez-Dubuis, A., Giessel, G., Gifford, A., Glassberg, M., Glazer, C., Golden, J., Gómez Carrera, L., Guiot, J., Hallowell, R., Hayashi, H., Hetzel, J., Hirani, N., Homik, L., Hope-Gill, B., Hotchkin, D., Ichikado, K., Ilkovich, M., Inoue, Y., Izumi, S., Jassem, E., Jones, L., Jouneau, S., Kaner, R., Kang, J., Kawamura, T., Kessler, R., Kim, Y., Kishi, K., Kitamura, H., Kolb, M., Kondoh, Y., Kono, C., Koschel, D., Kreuter, M., Kulkarni, T., Kus, J., Lebargy, F., León Jiménez, A., Luo, Q., Mageto, Y., Maher, T.M., Makino, S., Marchand-Adam, S., Marquette, C., Martinez, R., Martínez, M., Maturana Rozas, R., Miyazaki, Y., Moiseev, S., Molina-Molina, M., Morrison, L., Morrow, L., Moua, T., Nambiar, A., Nishioka, Y., Nunes, H., Okamoto, M., Oldham, J., Otaola, M., Padilla, M., Park, J.S., Patel, N., Pesci, A., Piotrowski, W., Pitts, L., Poonyagariyagorn, H., Prasse, A., Quadrelli, S., Randerath, W., Refini, R., Reynaud-Gaubert, M., Riviere, F., Rodríguez Portal, J.A., Rosas, I., Rossman, M., Safdar, Z., Saito, T., Sakamoto, N., Salinas Fénero, M., Sauleda, J., Schmidt, S., Scholand, M.B., Schwartz, M., Shapera, S., Shlobin, O., Sigal, B., Silva Orellana, A., Skowasch, D., Song, J.W., Stieglitz, S., Stone, H., Streck, M., Suda, T., Sugiura, H., Takahashi, H., Takaya, H., Takeuchi, T., Thavarajah, K., Tolle, L., Tomassetti, S., Tomii, K., Valenzuela, C., Vancheri, C., Varone, F., Veeraraghavan, S., Villar, A., Weigt, S., Wemeau, L., Wuyts, W., Xu, Z., Yakusevich, V., Yamada, Y., Yamauchi, H., Ziora, D., 2020. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 8 (5), 453–460. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30036-9).
- Wuyts, W., Crestani, B., 2016. Gastro-oesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: in search of evidence. *The European respiratory journal* 48 (3), 623–625. <https://doi.org/10.1183/13993003.01444-2016>.
- Zhao, Z., Chang, M.-Y., Chang, M.-Y., Gow, C.-H., Zhang, J.-H., Hsu, Y.-L., Frerichs, I., Chang, H.-T., Möller, K., 2019. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve in severe acute respiratory distress syndrome. *Annals of intensive care* 9 (1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0484-0>.
- Zhao, Z., Möller, K., Steinmann, D., Frerichs, I., Guttman, J., 2009. Evaluation of an electrical impedance tomography-based Global Inhomogeneity Index for pulmonary ventilation distribution. *Intensive care medicine* 35 (11), 1900–1906. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1589-y>.

Kapitel 12 Anhang

12.1 Patienteninformation und Einwilligungserklärung zum Forschungsvorhaben „Europäisches IPF Register“



eurIPFreg
Patientenaufklärung und Einwilligung

Seite 1 von 10

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

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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

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

Patienteninformation

Patient/in (Name, Vorname): _____

geb. am: _____

in: _____

Zusammenfassende Darstellung des Vorhabens (Kurzversion)

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

Wer führt die Studie durch?

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

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

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

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

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

Worum geht es in dieser Studie?

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

FÜR PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER INTERSTITIELLER PNEUMONIE

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

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

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

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

Worum bitten wir Sie?

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

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

relevanten Informationen zu Ihrer Vorgeschichte und auch Ihre Lebensqualität erfasst.

- Ihre Einwilligung, dass Ihr behandelnder und aufklärender Arzt uns wesentliche, zeitgleich erhobene klinische Untersuchungsbefunde (Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, Blutuntersuchungen, Spiegelungen der Atemwege, Ultraschalluntersuchungen, Lungenfunktionen, Belastungstests etc) mitteilen und uns die Bilder der hochauflösenden Computertomographie (HR-CT) übermitteln darf.
- Ihre Übereignung von Proben, die im Rahmen von Routineeingriffen durch den von Ihnen genannten behandelnden Arzt entnommen wurden und für die weitere Behandlung nicht mehr benötigt werden. Zu den Proben, die im Rahmen von Routinemaßnahmen gewonnen werden, und die wir gerne zentral in unserer Biobank archivieren möchten, gehören unter anderem die sogenannte Lungenspülflüssigkeit (Lavageflüssigkeit) sowie nicht mehr benötigte Gewebeproben von offenen Lungenbiopsien, die im Rahmen diganostischer Untersuchungen gewonnen wurden oder auch Lungengewebe nach einer erfolgten Lungentransplantation, das sonst üblicherweise entsorgt wird .
- Ihre Spende und Übereignung von Proben, die Ihnen vom aufklärenden Arzt zusätzlich für Forschungszwecke entnommen werden. Zu den Biomaterialien, um deren Spende wir speziell für dieses Forschungsvorhaben bitten, gehören Blutproben (15-20ml) sowie ausgeatmete Luftproben und kondensierte Flüssigkeiten Ihres Atemwegstraktes. Die Blutproben werden in der Regel im Rahmen der Routineblutentnahmen entnommen, eine zusätzliche Punktion einer Vene ist in den meisten Fällen also nicht erforderlich. Luftproben und kondensierte Flüssigkeiten (Atemkondensat) werden nicht-invasiv durch einfaches Sammeln der ausgeatmeten Atemluft erhalten. Diese Entnahmen werden im Verlauf der Studie mehrfach durchgeführt werden.
 Ihr Recht auf informationelle Selbstbestimmung bleibt von der Übereignung unberührt, d.h. wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie zurückziehen, werden alle von Ihnen entnommenen Biomaterialien faktisch anonymisiert.
- Nach Aufnahme in das Register in regelmäßigen Abständen (optimalerweise alle 3 Monate, mindestens aber einmal jährlich) das Ausfüllen eines weiteren Fragebogens, dessen Beantwortung etwa 15min Zeit in Anspruch nimmt und in dem einige der bei der Aufnahme in die Studie erfragten Aspekte und Ihre Lebensqualität abgefragt werden.
- Ihre Einwilligung, dass Ihr behandelnder und hier aufklärender Arzt ebenfalls einen Fragebogen ausfüllen und an uns weiterleiten darf, um den Verlauf Ihrer Erkrankung so gut wie möglich darzustellen.
- Ihre Einwilligung in die Übersendung von evtl. in der Zwischenzeit angefertigten, hochauflösenden Computertomographie Bildern durch den aufklärenden Arzt.
- Ihre Einwilligung die erhobenen Daten/Auswertungen Ihrer Daten in pseudonymisierter oder anonymisierter Form, also ohne erkennbare Verbindung zu Ihrer Person, an Dritte weiterzugeben. Dies beinhaltet auch die eventuelle Weitergabe an Industriepartner.



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

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

Welche Vorteile sind mit der Teilnahme an dieser Studie verbunden?

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

FÜR PATIENTEN MIT ANDEREN ERKRANKUNGEN

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

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

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

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

FÜR ALLE TEILNEHMER

Welche Risiken sind mit einer Teilnahme an dieser Studie verbunden?

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

Ihre Daten und Proben sind gesichert

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Die Studienergebnisse werden ohne Bezug zu Ihrer Person veröffentlicht.



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

Einwilligungserklärung

Patient/in (Name, Vorname): _____

geb. am: _____

in: _____

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

_____, den _____, _____
 <Ort> <Datum> <Patient>

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

ja () nein ()

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

ja () nein ()

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

ja () nein ()

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

ja () nein ()

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

ja () nein ()

_____, den _____, _____
 <Ort> <Datum> <Patient>

_____, den _____, _____
 <Ort> <Datum> <aufklärender Arzt>

12.2 Votum der Ethikkommission



FACHBEREICH 11
MEDIZIN



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

Prof. Dr. Andreas Günther
Med. Klinik und Poliklinik II
Abt. Pneumologie
Klinikstr. 33
35385 Gießen

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

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

Gießen, 27. Juni 2013
Dr. Kr./erb

AZ.: 82/13

Titel: *Untersuchung zur regionalen Belüftung der Lungen an Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF), anderen Lungenerkrankungen und lungengesunden Patienten mittels Elektroimpedanztomographie (EIT) - Ermittlung von Verschluss- bzw. Eröffnungsdrücken/ und -volumina der Lungenperipherie.*

Sitzung am 18.04.2013

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin, *Lieber Herr Günther*

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

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

Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung

Eingesandte Unterlagen:

- Formalisierter Antrag vom 04.04.2013
- Ausführliche Darstellung des Vorhabens (Studienprotokoll)
- Patienteninformation und -Einwilligungserklärung (Version 1.0 vom 04.04.2013)
- Herstellerinformation (Dräger PulmoVista® 500 und Evita 4 edition)

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

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

Sie stimmt dem Vorhaben zu.

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

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

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr bis *31.12.2015* ohne Aufforderung ein kurzer Bericht auf beigefügtem (roten) Formblatt übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.

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

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 18.04.2013:

Herr Daniel von der Beck trägt vor. Hintergrund und Ziel der Studie: Um eine Stabilität kleiner Alveolen, eine homogene Belüftung und einen optimalen Gasaustausch zu gewährleisten, hat sich im Verlauf der Evolution das Surfactant (Surface active agent)-System entwickelt. Dieses besteht neben einem großen Anteil an Phospholipiden, hier vor allem Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) aus den 4 Surfactant-Proteinen (SP)-A, SP-B, SP-C und SP-D. Der Surfactant senkt bei der Ausatmung trotz zunehmend kleiner werdender Radien (mit der theoretischen Folge eines Anstiegs der Oberflächenspannung gemäß dem Gesetz von Young und Laplace) die alveoläre Oberflächenspannung auf Werte nahe 0 mN/m ab (Schmidt, R. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 95 – 100). – Die Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF) ist ein Krankheitsbild mit rasch fortschreitender Vernarbung bzw. bindegewebigem Umbau des Lungengerüsts. Die mittlere Überlebenszeit ist mit nur 2½ bis 4 Jahren sehr schlecht, und eine kurative Therapie ist, von der Lungentransplantation abgesehen, bislang nicht verfügbar (Raghu, G., Collard, H.R., ..., Schünemann, H.J., ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183: 788 – 824). Die prototypischen, computertomographisch erfassbaren morphologischen Merkmale der Erkrankung sind ein symmetrisch ausgebildetes retikuläres Zeichnungsbild mit peripherer, subpleuraler und basaler Akzentuierung, sowie die Ausbildung sogenannter Honigwabenzysten. Das histologische Bild wird dominiert von morphologisch normal strukturierten Abschnitten neben Arealen der komplexen Fibrose. Typisch sind – neben sogenannten Fibroblastennestern (aktivierte Myofibroblasten) auch atelektatische Areale. Die IPF weist viele biophysikalische Ähnlichkeiten mit dem Atemnotsyndrom der Frühgeborenen (infant respiratory distress syndrome, IRDS) und dem Atemnotsyndrom des Erwachsenen (adult respiratory distress syndrome, ARDS) auf. So konnte in bronchoalveolären Lavagen (BAL) von IPF-Patienten eine deutlich gesteigerte alveoläre Oberflächenspannung nachgewiesen werden, die mit der Schwere der Erkrankung korreliert (Schmidt, R. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 95 – 100; Günther, A. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 176 – 184). Innerhalb der Phospholipid-Fraktion konnten IRDS/ARDS-ähnliche Beobachtungen gemacht werden (Schmidt, R. et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2002; 283: L 1079 – 1085; Günther, A. et al., Eur. Respir. J. 1999; 14: 565 – 573). Bezüglich der Surfactant-Proteine sind bei der IPF gravierende Veränderungen zu konstatieren: So kann bei sporadischer IPF in der Regel kein matures SP-B oder SP-C, sondern nur höhermolekulare und biophysikalisch inaktive Präproteine in der bronchoalveolären Lavage oder im Gewebe gefunden werden, was auf eine Prozessierungsstörung schließen läßt. Diese Prozessierungsstörung bei sporadischer, wie auch die Mutationen und hieraus resultierende Fehlfaltung von SP-A/SP-C bei familiärer IPF führen zur Auslösung eines maladaptiven, proapoptischen Stresses des endoplasmatischen Retikulums (ER). Die überschießende Apoptoserate der alveolären Epithelzellen II (AEC II) dürfte über mehrere Mechanismen die konsekutive Fibrosierung auslösen: Hier ist nicht nur der Verlust der Suppression der Fibroblastenaktivität durch PGE₂, sondern auch die Expression einer Vielzahl profibrotischer (u.a. transforming growth factor-β [TGF-β], CTGF, Gerinnungsfaktoren) sowie Fibrozyten-rekrutierender (wie SDF) Mediatoren und die Umwandlung von AEC II in Mesenchymzellen (EMT) zu nennen. – Zudem bewirken die oben erwähnten Störungen im Surfactantsystem von IPF-Patienten auch eine massiv erhöhte Oberflächenspannung in den Alveolen. Hieraus resultiert ein Kollaps der Alveole bei der Expiration und deren Wiederbelüftung in der Inspiration (als Sklerosiphonie auskultierbar), ein Verlust der Lungendehnbarkeit (Compliance) und ein die Hypoxie bedingender, intrapulmonaler Shuntfluß (Walmrath, D. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 57 – 62; Günther, A. et al., Eur. Respir. J. 2007; 29: 713 – 719; Schermuly, R.T. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 152 – 159). Diese Störung der Oberflächenspannung könnte in erheblichem Umfang zu den obengenannten Fibrosierungsprozessen beitragen, da der repetitive Alveolarkollaps die AEC II-Apoptose (Adhikari, N.K.J. et al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4, Art. Nr.: CD004477) und die Aktivierung lokal residierender Fibroblasten begünstigt (Hammerschmidt, S. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2007; 37: 699 – 705). Folgerichtig sind bildgebend die ersten Veränderungen bei der IPF subpleural und basal (Bereiche mit der größten Atemexkursion und den größten relativen Oberflächenschwankungen) zu beobachten. So könnte das bei der IPF permanent stattfindende Derecruitment-Recruitment-Phänomen, über die Translation eines massiven Scherstress in eine biologische Antwort zu den klinischen Symptomen und der Krankheitsprogression beitragen. Außerdem ist eine partielle Verantwortung der Störung des Surfactant-Systems bei der IPF für die Beeinträchtigung von Gasaustausch und Lungendehnbarkeit anzunehmen. – Primäres Ziel des aktuellen Forschungsvorhabens ist deshalb die Analyse der regionalen Belüftung der Lungen während der Spontanatmung, wobei insbesondere der Vergleich von Patienten mit Lungenfibrose mit lungengesunden Patienten, aber auch mit anderen Lungenerkrankungen [chronisch-obstruktive

Lungenerkrankung (COPD/Asthma bronchiale/obstruktive Schlafapnoe/pulmonale Hypertonie u.a.) gezogen werden soll. Sofern sich die obengenannte Kollapshypothese als zutreffend erweist, wäre das wünschenswerte Ergebnis der Studie die Darstellung bzw. Aufzeichnung dieser hypothetischen, zyklischen Kollapsneigung von Lungenabschnitten bei IPF-Patienten während der normalen Spontanatmung. Zudem wäre eine Rekrutierbarkeit/Stabilisierung von Lungenarealen durch die Anwendung von positiven endexpiratorischen Drücken (PEEP) zu erwarten, bzw. es würden sich auf diese Weise höhere Eröffnungsdrücke messen lassen. Als Methode zur Darstellung der Belüftung soll die Elektroimpedanztomographie (EIT) angewendet werden. Zum Einsatz kommt das System PulmoVista 500 der Firma Dräger. Die EIT kommt, im Gegensatz zur Computertomographie (CT), ohne den Einsatz von ionisierender Strahlung/Radioaktivität aus und ist nicht-invasiv (hinsichtlich der Belastung für den Patienten vergleichbar mit der Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms). Ein weiterer Vorteil des Verfahrens ist in der Echtzeitdokumentation zu sehen. So kann während der Spontanatmung des Patienten ein kontinuierliches Bild der Lungenbelüftung (über die Impedanzänderung der Lunge) gewonnen werden (in zeitlicher und örtlicher Auflösung), während dies mit anderen Methoden (CT/konventionelle Bodyplethysmographie) nicht in dieser Form möglich ist. Um die durch EIT gewonnenen Daten zur Impedanzänderung in Volumina zu „übersetzen“, ist ein synchrones Atemmonitoring erforderlich, sodaß die EIT mit einem entsprechenden Gerät gekoppelt wird, das die Druck- und Volumenänderungen in den Atemwegen protokolliert. Hierfür wird die Evita 4 der Firma Dräger, ein Beatmungsgerät, das in der Intensivmedizin angewendet wird, benutzt. Dieses Gerät erlaubt dann ebenfalls, inkrementell positive endexpiratorische Drücke (PEEP = Ventil/Widerstand, gegen den der Patient atmet) aufzubauen, um regionale Öffnungs- und Verschlussdrücke zu ermitteln sowie die Rekrutierbarkeit der Lungen zu prüfen.

Bei dem Vorhaben handelt es sich um eine monozentrische, offene, rein deskriptive, explorative diagnostische Prüfung, um eine Studie der Grundlagenforschung, ein Humanexperiment. Leiter der klinischen Studie ist Prof. Dr. med. Andreas Günther, Zentrum für Innere Medizin, Med. Klinik und Poliklinik II, Ambulanz für fibrosierende Lungenerkrankungen, UKGM, Standort Gießen. Hiesige Prüfarzte sind Daniel von der Beck, Frau Dr. med. Silke Tello und Prof. Dr. med. Philipp Markart, Zentrum für Innere Medizin, Med. Klinik und Poliklinik II, Ambulanz für fibrosierende Lungenerkrankungen, UKGM, Standort Gießen (Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Werner Seeger). Die biometrische Bearbeitung erfolgt durch das Koordinierungszentrum für klinische Studien (KKS) der Philipps-Universität Marburg. Die Studie wird öffentlich gefördert durch die klinische Forschergruppe Lungenfibrose und den TransMIT-Projektbereich für Register und Biobanken in der Pneumologie. Die Studie soll baldmöglichst nach dem Erhalt des positiven Votums unserer Ethik-Kommission beginnen und wird voraussichtlich ca. 6 Monate dauern. Insgesamt sollen etwa 200 Patienten beiderlei Geschlechts (Alter: mindestens 18 Jahre) in die Studie eingeschlossen werden. Einschlusskriterien sind 1) die Aufklärung und Einwilligung in die Teilnahme an der Untersuchung durch einwilligungsfähige Patienten, 2) ein Alter > 18 Jahre. Ausschlusskriterien: 1) Implantierbare elektronische Geräte wegen nicht auszuschließender Inkompatibilität mit der EIT, gemäß den Herstellerangaben; 2) eine stark eingeschränkte Lungenfunktion, sodaß eine Mitarbeit unter durch PEEP erschwerten Atemarbeit undurchführbar erscheint [forcierte Vitalkapazität (FVC) < 50% vom Soll, Ein-Sekunden-Kapazität (FEV₁) < 40% vom Soll und FEV₁/FVC < 70%, Sauerstoffbedarf von > 4 l/Min.), respiratorische Globalinsuffizienz (hyperkapnisches respiratorisches Versagen); 3) fehlende Einwilligungsfähigkeit der Patienten. – Hauptzielkriterien sind 1) eine deskriptive Datenanalyse der Blutgasanalyse (pO₂), der Lungenfunktion, der relativen Impedanzänderung und des Atemdrucks bzw. der Atemvolumina (P-V-Daten, Volumendaten). –

In der Diskussion berichtet Herr Daniel von der Beck, daß bei Patienten mit Lungenfibrose (idiopathischer pulmonaler Fibrose, IPF) eine gravierend gestörte Zusammensetzung und ein Funktionsverlust des pulmonalen Surfactant vermutet werde. Der Lungen-Surfactant werde für die Stabilisierung der Alveolen vor allem während der Expiration benötigt, sodaß es bei einem Funktionsverlust des Surfactant zur Kollapsneigung von Lungenbläschen komme. Er weist darauf hin, daß die klinischen Folgen bei dem Atemnotsyndrom der Frühgeborenen (IRDS) oder beim Atemnotsyndrom der Erwachsenen (ARDS) beobachtet werden könnten. Beim Atemnotsyndrom der Frühgeborenen werde oft ein Fehlen von genügend Sekret in den Atemwegen festgestellt, während beim ARDS der Erwachsenen Stoffe gebildet würden, die Leukozyten inaktivieren. Beim IRDS und beim ARDS komme es folgerichtig zur Atelektasenbildung und zum pulmonalen Shuntfluß, zur dominierenden Ventilations-/Perfusions-Inhomogenität. Herr von der Beck betont, daß in Analogie zum ARDS bei Patienten mit IPF aufgrund der nachweisbar gestörten Surfactantzusammensetzung und der Beeinträchtigung der oberflächenspannungssenkenden Funktion des Surfactants ebenfalls eine alveoläre Kollapsneigung vermutet werde. Diese Störung der Oberflächenspannung könnte zudem zur nachgeschalteten Fibrosierung beitragen, da der repetitive Alveolarkollaps die AEC II-Apoptose und die Aktivierung lokal residierender Fibroblasten begünstigen dürfte. Mit dieser Hypothese sei vereinbar, daß mit Hilfe bildgebender diagnostischer Verfahren die ersten Veränderungen bei der

IPF subpleural und basal, also in den Bereichen mit den größten Atemexkursionen und den größten relativen Oberflächenschwankungen, zu beobachten seien. Herr von der Beck erläutert, daß basierend auf diesen Beobachtungen die Antragsteller im Rahmen einer Pilotstudie das Vorhandensein dieses Phänomens durch die Untersuchung der regionalen Belüftung der Lungen überprüfen wollen. Angewendet werden solle zu diesem Zweck die Elektroimpedanztomographie (EIT, Pulmovista 500, Firma Dräger) in Kombination mit einem kontinuierlichen Atemmonitoring. Außerdem sei in dieser Studie vorgesehen, regionale Eröffnungsdrücke und –volumina zu ermitteln bzw. die Rekrutierbarkeit der Lungenareale durch die Anwendung von positiven endexpiratorischen Drücken (PEEP) zu überprüfen. Im Folgenden geht Herr von der Beck kurz auf die Methode der Elektroimpedanztomographie ein. Bei der EIT werde ein Elektrodengürtel an der Brust getragen; über die Elektroden werde ein geringer, nicht spürbarer und ungefährlicher Strom durch den Brustkorb geleitet. Auf diese Weise lasse sich die elektrische Leitfähigkeit des Brustkorbs und der Lungen messen und auf einem Bildschirm graphisch darstellen. Die Leitfähigkeit ändere sich mit dem Luftgehalt der Lungen, d.h. während jedes Atemzuges. Es lasse sich also die Atmung bzw. die Belüftung der Lunge als Bild darstellen. Herr von der Beck ergänzt, daß zur Verwertung der Daten aus der Leitfähigkeitsmessung zusätzlich ermittelt werden müsse, wieviel Luft während eines jeden Atemzuges von den Patienten ein- bzw. ausgeatmet wurde. Die Messungen der Druck- und Volumenänderungen in den Atemwegen würden mit Hilfe des Beatmungsgeräts Evita 4 durchgeführt. Im weiteren Verlauf der Diskussion werden 1) die Meßparameter der Elektroimpedanztomographie (Änderungen der elektrischen Leitfähigkeiten des Brustkorbs, die sich proportional zur lokal bewegten Luftmenge verhalten); 2) die Vorteile der Elektroimpedanztomographie der Lunge [a] kontinuierliche Abbildung der Lungenbelüftung (über die Impedanzänderungen der Lunge) in zeitlicher und örtlicher Auflösung (in Echtzeitdokumentation), dies ist mit anderen Methoden (z.B. mit der Computer-Tomographie oder der konventionellen Bodyplethysmographie) nicht möglich]; 3) die räumliche Auflösung der Elektroimpedanztomographie der Lungen (32 x 32 Pixel, 5 cm Schichtdicke); 4) die Untersuchungen, die im Rahmen der klinischen Routine gewonnen werden und für die Studie genutzt, aber nicht eigens für die Studie durchgeführt werden [a) eine Bodyplethysmographie, b) eine Blutgasanalyse, c) ein 6-Minuten-Gehtest und d) Anamnese und körperliche Untersuchung]; 5) die Patientenaufklärung und Einverständniserklärung erörtert.

Die Kommission hat keine fachlichen Einwände gegen das geplante Vorhaben. Sie weist allerdings auf einige formale Kritikpunkte hin: 1) Der vollständige Titel der Studie muß in der Patientenaufklärung erscheinen. 2) Es muß eine eigenständige Probandeninformation und -Einverständniserklärung erstellt werden. 3) Patienten-Information, Seite 2, letzter Absatz: Hier sollte noch auf den Zeitbedarf der Untersuchung eingegangen werden. 4) Es fehlt die Art und Zeitdauer der Datenaufbewahrung. 5) Es fehlt der Hinweis auf das Widerrufs- und Löschrecht der Daten seitens des Patienten. In der sicheren Annahme, daß die obengenannten Ergänzungen der Patienteninformation und Einverständniserklärung durchgeführt werden, stimmt die Kommission nach lebhafter Diskussion der klinisch relevanten Studie ohne Einwände zu und wünscht den Antragstellern gutes Gelingen.



Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender

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

Mitglieder: Frau Dr. Blüters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); Prof. Dr. Dr. Dettmeyer (Rechtsmedizin); Prof. Dr. Padberg (Chirurgie); Dr. Repp (Pharmakologie); Prof. Schmidt (Rheumatologie); Prof. Tillmanns, Vorsitzender (Innere Med.); Frau Prof. Dr. Wolfslast (Rechtswissenschaften).
Vertreter: Prof. Dreyer (Pharmakologie); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Prof. Dr. N. Krämer (Zahnheilkunde); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Dr. Pons-Kühnemann (Informatik); Prof. Riße (Rechtsmedizin); Dr. Röhrig (Chirurgie); Frau Schneider (Rechtswissenschaften).

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

JUSTUS-LIEBIG-

FACHBEREICH
MEDIZIN

Prof. Dr. A. Günther • Med. Klinik u. Poliklinik II • Klinikstraße 36 • 35385 Gießen

Ethik-Kommission am Fachbereich Medizin
der Justus-Liebig Universität Gießen
Prof. Dr. H. Tillmanns, Vorsitzender
Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik)
35385 Gießen

HAUSPOST

**Medizinische Klinik u. Poliklinik II
Innere Medizin**
- Pneumologie und Intensivmedizin
und den weiteren Schwerpunkten
- Nephrologie
- Gastroenterologie
- Infektiologie
Direktor: Prof. Dr. W. Seeger
Klinikstraße 33, 35392 Gießen
☒ 35385 Gießen
☎ (06 41) 985-4 25 02 (Sekretariat)
☎ (06 41) 985-4 25 08

E-Mail:
Andreas.Guenther@innere.med.uni-giessen.de

I. Juli 2013/Az.: AG/Jo

AZ 82/13, Ihr Schreiben vom 27. Juni 2013

Sehr geehrter Herr Professor Tillmanns, sehr geehrter Herr Dr. Krämer,
sehr geehrte Damen und Herren,

bezugnehmend auf die Sitzung der Ethik-Kommission vom 18.05.2013 sowie auf ihr Schreiben vom 27.06.2013 möchte ich sie gerne benachrichtigen, dass wir die Änderungs- und Ergänzungswünsche der Ethikkommission bzgl. der Studie „Untersuchung zur regionalen Belüftung der Lungen an Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF), anderen Lungenerkrankungen und lungengesunden Patienten mittels Elektroimpedanztomographie (EIT) – Ermittlung von Verschluss- bzw. Eröffnungsdrücken/ und - volumina in der Lungenperipherie“ – Antrag 82/13 vollständig berücksichtigt haben.

Eine zusätzlich erforderliche Probandenaufklärung wurde erstellt und liegt diesem Schreiben als Anlage bei. Sowohl auf der Patienten-, als auch auf der Probandenaufklärung ist nunmehr der vollständige Titel der Studie vermerkt. Ebenso wurde, wie gewünscht, auf den Zeitbedarf der Studie eingegangen sowie auf das Widerrufs- und Löschrecht hingewiesen. Die aktualisierte Aufklärung liegt diesem Schreiben ebenso wie eine entsprechende Vorgangsbeschreibung zur Spezifizierung der Datenspeicherung und -aufbewahrungsdauer bei.

mit freundlichem Gruß,

Andreas Günther

Name des Patienten:

Datum:

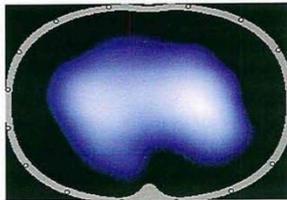
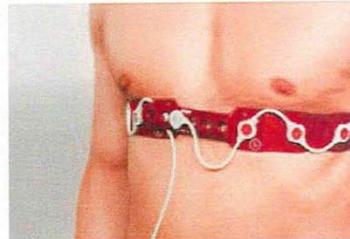
Patientenaufklärung
 für die Teilnahme an einer Studie zur
 Darstellung der Lungenbelüftung durch Elektroimpedanztomographie

„Untersuchung zur regionalen Belüftung der Lungen an Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF), anderen Lungenerkrankungen und lungengesunden Patienten mittels Elektroimpedanztomographie (EIT) – Ermittlung von Verschluss- bzw. Eröffnungsdrücken/ und - volumina in der Lungenperipherie“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir freuen uns über Ihr Interesse an unserer Studie und möchten Ihnen im Folgenden eine kurze Beschreibung der Studie geben, an der Sie teilnehmen können.

Bei der geplanten Untersuchung geht es um die Darstellung der Belüftung der Lungen. Das Verfahren, welches wir dafür anwenden, nennt sich Elektroimpedanztomographie (kurz: EIT). Bei der EIT wird ein Elektrodengürtel an der Brust getragen (siehe Abbildung rechts). Sie kennen eine ähnliche Vorgehensweise möglicherweise bereits von der Aufzeichnung eines EKGs bei früheren Arztbesuchen. Auch hierbei werden Elektroden auf die Haut aufgeklebt. Über die Elektroden wird bei der EIT ein geringer, nicht spürbarer und ungefährlicher, Strom durch den Brustkorb geleitet. Auf diese Weise lässt sich die elektrische Leitfähigkeit des Brustkorbes und der Lungen messen und auf einem Bildschirm grafisch darstellen (siehe Abbildung links unten).



Die Leitfähigkeit ändert sich mit dem Luftgehalt der Lungen, also während jedes Atemzuges. Es lässt sich also die Atmung bzw die Belüftung der Lunge als Bild bzw. Videoclip darstellen. Aus verschiedensten wissenschaftlichen Gründen sind wir an der Belüftungssituation bei verschiedenen Lungenerkrankungen, aber auch Lungengesunden, sehr interessiert. Wir versprechen uns von den hier geplanten Untersuchungen wertvolle Hinweise auf die Entwicklung verschiedenster Lungenerkrankungen, vor allem aber bestimmter fibrosierender Lungenerkrankungen.

Damit die Daten aus der Leitfähigkeitsmessung für uns verwertbar sind, müssen wir zusätzlich wissen, wie viel Luft während eines jeden Atemzuges von Ihnen ein- bzw. ausgeatmet wurde. Um dies ebenfalls zu messen, werden wir Sie bitten, während der Untersuchung in eine Maske zu atmen, damit eine Apparatur („Evita 4“ der Firma Dräger) die Luftmengen messen kann. Wir werden Sie dann auch bitten, verschiedene Atemmanöver auszuführen, von denen Sie einige

schon aus der Lungenfunktion kennen werden. Neu ist für Sie möglicherweise ein Atemmanöver, bei dem Sie gegen einen langsam ansteigenden Widerstand ausatmen werden. Dieses Manöver kann auf Dauer natürlich anstrengend sein und wird von uns daher zeitlich sehr eng begrenzt, alle übrigen Atemmanöver sind jedoch ohne merkliche zusätzliche Anstrengungen auszuführen. Während der Untersuchung werden wir, mit Ihrer Erlaubnis, 4-mal etwa einen Tropfen Blut aus Ihrem Ohrläppchen entnehmen, um Auskunft über den Sauerstoffgehalt in Ihrem Blut zu erhalten. Sie kennen auch diese Untersuchung bereits aus der Lungenfunktion („Blutgasanalyse“). Sie ist nicht kompliziert oder langwierig und auch nicht sehr schmerzhaft. Die gesamte Untersuchungsdauer vom Anschnallen des Gürtels bis zum Ende der Messung wird maximal 30min in Anspruch nehmen.

Eine ernstzunehmende Gefahr für Ihre Gesundheit besteht nach menschlichem Ermessen nicht. Wie bei allen Untersuchungen können aber unerwünschte Effekte auftreten. So besteht der Elektrodengürtel wie auch die Maske aus Kunststoff und es können Druckstellen oder Hautreaktionen auftreten. Wegen der Kürze der Messungen ist aber mit derartigen Effekten nur im Ausnahmefall zu rechnen. Bitte weisen Sie uns auf evtl. bestehenden Allergien hin, wir werden dann prüfen ob die Untersuchung in diesem Fall durchführbar ist. Infektionen oder andere Hautreaktionen bei der Entnahme der Blutstropfen aus dem Ohrläppchen werden i.A. nicht beobachtet und sind ebenfalls ein eher theoretisches Risiko. Die zu erwartende (und beabsichtigte) Rötung und Erwärmung des Ohrläppchens ist auf die verwendete Creme zur Durchblutungsförderung zurückzuführen (Finalgon Salbe®). Auf diese kann theoretisch ebenfalls allergisch reagiert werden. Auch diesbezüglich bitten wir Sie um Mitteilung, sollten Sie bereits auf diese Salbe allergisch reagiert haben. In diesem Fall werden von uns selbstredend alle erforderlichen Maßnahmen ergriffen.

Sämtliche verwendeten Geräte sind als Medizinprodukte zugelassen und auf dem Markt käuflich erhältlich.

Die Teilnahme ist freiwillig. Es ist keine finanzielle Entschädigung für die Teilnahme an der Studie vorgesehen. Ihnen werden ebenfalls keinerlei Kosten entstehen. Es sind keine zusätzlichen Arztbesuche oder Termine erforderlich. Unmittelbare Vorteile ergeben sich, für Sie persönlich, nicht. Trotzdem würden wir Ihre Bereitschaft schätzen, an dieser Forschung teilzunehmen.

Sie haben das Recht, die o.g. Untersuchung - ohne Nennung von Gründen – abzulehnen, sie zu unterbrechen oder vorzeitig zu beenden. Es werden Ihnen in diesem Fall selbstverständlich keine Nachteile für Ihre weitere Behandlung entstehen.

Sie können Ihre Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für Sie widerrufen und die vollständige Anonymisierung oder Löschung Ihrer Daten verlangen. Daten aus bereits durchgeführten Analysen können rückwirkend nicht mehr entfernt werden.

Studienrelevante Daten werden bis zum vollständigen Abschluss der Studie, dies beinhaltet auch den Zeitraum sämtlicher Auswertungsverfahren nach Abschluss der Datenerhebung, aufbewahrt.

Einverständniserklärung PATIENT
für die Teilnahme an einer Studie zur
Darstellung der Lungenbelüftung durch Elektroimpedanztomographie

„Untersuchung zur regionalen Belüftung der Lungen an Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF), anderen Lungenerkrankungen und lungengesunden Patienten mittels Elektroimpedanztomographie (EIT) – Ermittlung von Verschluss- bzw. Eröffnungsdrücken/ und - volumina in der Lungenperipherie“

Ich bestätige, die o.g. Aufklärung zur Kenntnis genommen und verstanden zu haben. Alle meine Fragen wurden von dem/der Arzt/Ärztin (Herr/Frau/Dr. _____) zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich bestätige hiermit durch meine Unterschrift, dass ich Willens bin an der o.g. Untersuchung teilzunehmen:

ORT

DATUM UND UHRZEIT

NAME DES PATIENTEN
(IN DRUCKBUCHSTABEN)

NAME DES/DER
AUFKÄRENDEN ARTZTES/ÄRZTIN
(IN DRUCKBUCHSTABEN)

UNTERSCHRIFT PATIENT

UNTERSCHRIFT
DES/DER
AUFKÄRENDEN ARTZTES/ÄRZTIN

Name des Probanden:

Datum:

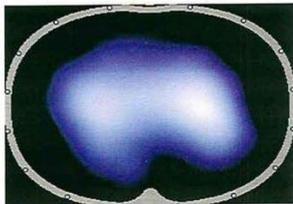
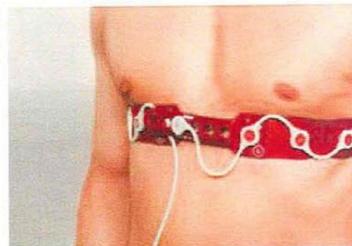
Probandenaufklärung
für die Teilnahme an einer Studie zur
Darstellung der Lungenbelüftung durch Elektroimpedanztomographie

„Untersuchung zur regionalen Belüftung der Lungen an Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF), anderen Lungenerkrankungen und lungengesunden Patienten mittels Elektroimpedanztomographie (EIT) – Ermittlung von Verschluss- bzw. Eröffnungsdrücken/ und - volumina in der Lungenperipherie“

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

wir freuen uns über Ihr Interesse an unserer Studie und möchten Ihnen im Folgenden eine kurze Beschreibung der Studie geben, an der Sie teilnehmen können.

Bei der geplanten Untersuchung geht es um die Darstellung der Belüftung der Lungen. Das Verfahren, welches wir dafür anwenden, nennt sich Elektroimpedanztomographie (kurz: EIT). Bei der EIT wird ein Elektrodengürtel an der Brust getragen (siehe Abbildung rechts). Sie kennen eine ähnliche Vorgehensweise möglicherweise bereits von der Aufzeichnung eines EKGs bei früheren Arztbesuchen. Auch hierbei werden Elektroden auf die Haut aufgeklebt. Über die Elektroden wird bei der EIT ein geringer, nicht spürbarer und ungefährlicher, Strom durch den Brustkorb geleitet. Auf diese Weise lässt sich die elektrische Leitfähigkeit des Brustkorbes und der Lungen messen und auf einem Bildschirm grafisch darstellen (siehe Abbildung links unten).



Die Leitfähigkeit ändert sich mit dem Luftgehalt der Lungen, also während jedes Atemzuges. Es lässt sich also die Atmung bzw die Belüftung der Lunge als Bild bzw. Videoclip darstellen. Aus verschiedensten wissenschaftlichen Gründen sind wir an der Belüftungssituation bei verschiedenen Lungenerkrankungen, aber auch Lungengesunden, sehr interessiert. Wir versprechen uns von den hier geplanten Untersuchungen wertvolle Hinweise auf die Entwicklung verschiedenster Lungenerkrankungen, vor allem aber bestimmter fibrosierender Lungenerkrankungen.

Damit die Daten aus der Leitfähigkeitsmessung für uns verwertbar sind, müssen wir zusätzlich wissen, wie viel Luft während eines jeden Atemzuges von Ihnen ein- bzw. ausgeatmet wurde. Um dies ebenfalls zu messen, werden wir Sie bitten, während der Untersuchung in eine Maske zu atmen, damit eine Apparatur („Evita 4“ der Firma Dräger) die Luftmengen messen kann. Wir werden Sie dann auch bitten, verschiedene Atemmanöver auszuführen, von denen Sie einige

schon aus der Lungenfunktion kennen werden. Neu ist für Sie möglicherweise ein Atemmanöver, bei dem Sie gegen einen langsam ansteigenden Widerstand ausatmen werden. Dieses Manöver kann auf Dauer natürlich anstrengend sein und wird von uns daher zeitlich sehr eng begrenzt, alle übrigen Atemmanöver sind jedoch ohne merkliche zusätzliche Anstrengungen auszuführen. Während der Untersuchung werden wir, mit Ihrer Erlaubnis, 4-mal etwa einen Tropfen Blut aus Ihrem Ohrläppchen entnehmen, um Auskunft über den Sauerstoffgehalt in Ihrem Blut zu erhalten. Sie kennen auch diese Untersuchung bereits aus der Lungenfunktion („Blutgasanalyse“). Sie ist nicht kompliziert oder langwierig und auch nicht sehr schmerzhaft. Die gesamte Untersuchungsdauer vom Ansnallen des Gürtels bis zum Ende der Messung wird maximal 30min in Anspruch nehmen.

Eine ernstzunehmende Gefahr für Ihre Gesundheit besteht nach menschlichem Ermessen nicht. Wie bei allen Untersuchungen können aber unerwünschte Effekte auftreten. So besteht der Elektrodengürtel wie auch die Maske aus Kunststoff und es können Druckstellen oder Hautreaktionen auftreten. Wegen der Kürze der Messungen ist aber mit derartigen Effekten nur im Ausnahmefall zu rechnen. Bitte weisen Sie uns auf evtl. bestehenden Allergien hin, wir werden dann prüfen ob die Untersuchung in diesem Fall durchführbar ist. Infektionen oder andere Hautreaktionen bei der Entnahme der Blutstropfen aus dem Ohrläppchen werden i.A. nicht beobachtet und sind ebenfalls ein eher theoretisches Risiko. Die zu erwartende (und beabsichtigte) Rötung und Erwärmung des Ohrläppchens ist auf die verwendete Creme zur Durchblutungsförderung zurückzuführen (Finalgon Salbe®). Auf diese kann theoretisch ebenfalls allergisch reagiert werden. Auch diesbezüglich bitten wir Sie um Mitteilung, sollten Sie bereits auf diese Salbe allergisch reagiert haben. In diesem Fall werden von uns selbstredend alle erforderlichen Maßnahmen ergriffen.

Sämtliche verwendeten Geräte sind als Medizinprodukte zugelassen und auf dem Markt käuflich erhältlich.

Die Teilnahme ist freiwillig. Es ist keine finanzielle Entschädigung für die Teilnahme an der Studie vorgesehen. Ihnen werden ebenfalls keinerlei Kosten entstehen. Es sind keine zusätzlichen Arztbesuche oder Termine erforderlich. Unmittelbare Vorteile ergeben sich, für Sie persönlich, nicht. Trotzdem würden wir Ihre Bereitschaft schätzen, an dieser Forschung teilzunehmen.

Sie haben das Recht, die o.g. Untersuchung - ohne Nennung von Gründen – abzulehnen, sie zu unterbrechen oder vorzeitig zu beenden. Es werden Ihnen in diesem Fall selbstverständlich keine Nachteile für Ihre weitere Behandlung entstehen.

Sie können Ihre Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für Sie widerrufen und die vollständige Anonymisierung oder Löschung Ihrer Daten verlangen. Daten aus bereits durchgeführten Analysen können rückwirkend nicht mehr entfernt werden.

Studienrelevante Daten werden bis zum vollständigen Abschluss der Studie, dies beinhaltet auch den Zeitraum sämtlicher Auswertungsverfahren nach Abschluss der Datenerhebung, aufbewahrt.

Einverständniserklärung PROBAND
für die Teilnahme an einer Studie zur
Darstellung der Lungenbelüftung durch Elektroimpedanztomographie

„Untersuchung zur regionalen Belüftung der Lungen an Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF), anderen Lungenerkrankungen und lungengesunden Patienten mittels Elektroimpedanztomographie (EIT) – Ermittlung von Verschluss- bzw. Eröffnungsdrücken/ und - volumina in der Lungenperipherie“

Ich bestätige, die o.g. Aufklärung zur Kenntnis genommen und verstanden zu haben. Alle meine Fragen wurden von dem/der Arzt/Ärztin (Herr/Frau/Dr. _____) zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich bestätige hiermit durch meine Unterschrift, dass ich Willens bin an der o.g. Untersuchung teilzunehmen:

ORT

DATUM UND UHRZEIT

NAME DES PROBANDEN
(IN DRUCKBUCHSTABEN)

NAME DES/DER
AUFKÄRENDEN ARTZTES/ÄRZTIN
(IN DRUCKBUCHSTABEN)

UNTERSCHRIFT PROBAND

UNTERSCHRIFT
DES/DER
AUFKÄRENDEN ARTZTES/ÄRZTIN

Verfahrensbeschreibung zur Datenspeicherung im Rahmen der Studie

***Untersuchung zur regionalen Belüftung der Lungen an Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF), anderen Lungenerkrankungen und lungengesunden Patienten mittels Elektroimpedanztomographie (EIT)
– Ermittlung von Verschluss- bzw. Eröffnungsdrücken/ und - volumina in der Lungenperipherie***

Die studienrelevanten Daten (vgl. Ethikantrag 82/13) werden in einer Datenbank pseudonymisiert abgelegt. Die Datenbank wird in Access (Microsoft Corp., Redmond, USA) erzeugt.

Zur Pseudonymisierung werden eindeutige 5-stellige Zahlencodes vergeben. Diese werden durch den Zufallsgenerator von Excel (Microsoft Corp., Redmond, USA) elektronisch erzeugt.

Eine unbefugte Zuordnung eines Pseudonyms zum betreffenden Patienten wird dadurch erschwert, dass die Unterlagen zur Pseudonymisierung (als Hardcopy) räumlich getrennt vom Speichermedium mit den elektronischen Studiendaten abgelegt werden.

Das Pseudonym muss aber insofern durch *befugte* Personen rückführbar bleiben, als dass Individuen, die ihr Einverständnis zur Studie widerrufen, ordnungsgemäß aus der Datenbank entfernt werden müssen.

Folgende Maßnahmen werden getroffen, um den Datenzugriff unbefugter Personen auszuschließen:

Die Datenbank wird auf dem Speicher eines Stand-alone Computers abgelegt, d.h. dieser Rechner wird nicht an ein Netzwerk (LAN/WiFi/Bluetooth) angebunden, so dass Fernzugriffe entfallen.

Die Partition des Rechners, in der die Datenbank abgelegt ist, wird mit Hilfe eines 256-bit Schlüssels (AES, TrueCrypt, TrueCrypt Foundation) kryptographisch gesichert. Das Passwort für den Festplattenzugriff wird, räumlich sorgfältig getrennt von dem Rechner, aufbewahrt. Damit ist, nach menschlichem Ermessen, ein Zugriff auf die Daten, auch nach etwaigem Diebstahl des Computers bzw. des Speichermediums, auszuschließen. Mit einem gezielten Diebstahl der Daten ist nicht zu rechnen.

Der Nutzerkreis des Rechners beschränkt sich auf das im Antrag 82/13 genannte ärztliche Personal und die Arzthelferinnen der Ambulanz für fibrosierende Lungenerkrankungen (namentlich Duygu Canbolat und Sabine Heinemann). Nur für diesen Personenkreis werden, neben dem Passwort für die Dekodierung der Festplatte, auch Log-in Daten für das Betriebssystem erstellt.

Die Aufbewahrung der Daten erfolgt bis zum Abschluss der Studie (inklusive aller Datenauswertungen).

12.3 Weitere EIT-Messungen der einzelnen Patienten

12.3.1 Patient 1

Fall 1 ist ein 79-jähriger männlicher Patient mit IPF-Diagnose seit 5 Jahren, Z.n. Nikotinkonsum mit insgesamt 15 pack years. Der Patient erhält eine Medikation mit Azathioprin und Cortison. Zum Zeitpunkt der durchgeführten EIT-Messung zeigte sich in der Lungenfunktionsmessung eine Vitalkapazität von 2,49 l, dies entspricht 64,4% des Solls. Die forcierte Vitalkapazität lag bei 2,27 l, was 60,6% vom Soll entspricht. Die DL_{CO} war mit 3,14 deutlich erniedrigt (37,8% vom Soll).

Bei Patient 1 zeigt sich bei Betrachtung der ITV eine leichte Abnahme dorsal und mediodorsal. Dorsal vor allem betont in den ersten 20% der Inspiration. Im Anschluss verläuft die Kurve wieder flacher. Ventral, deutlicher aber noch medioventral, kommt es zu einer intratidalen Volumenzunahme, welche sich ventral am deutlichsten im ersten Abschnitt und medioventral am deutlichsten im ersten und im letzten Abschnitt des inspiratorischen Volumens zeigt. Diese Kurvenverläufe lassen sich annähernd gleichbleibend über alle PEEP-Stufen hinweg beobachten.

Die Messung der Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz zeigt keinen eindeutigen Datentrend bei zunehmenden PEEP-Werten. Die dEELI-Werte schwanken in einem sehr niedrigen Bereich. Im Vergleich zu den meisten anderen IPF-Patienten lässt sich hier keine deutliche Zunahme der endexpiratorischen Lungenimpedanz bei steigenden PEEP-Werten beobachten.

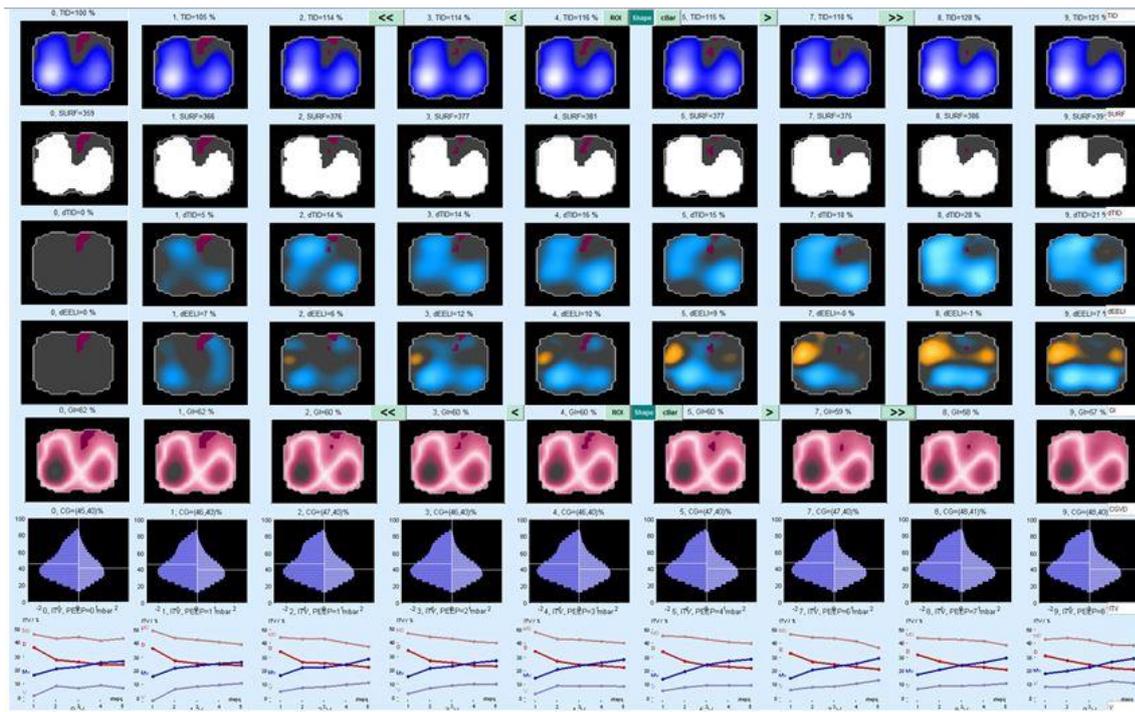


Abbildung 25: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 1) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, GI = Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

12.3.2 Patient 2

Fall 2 ist ein 65-jähriger Patient mit IPF und simultanem Bronchialkarzinom. Die Diagnosestellung erfolgte ein Jahr vor der hier gegenständlichen Messung. Der Patient ist aktiver Raucher mit insgesamt 50 pack years. Die Medikation erfolgt mit Prednisolon. In der zur EIT-Messung aktuell durchgeführten Lungenfunktionsmessung betrug die Vitalkapazität 4,09 l, dies entspricht 91,9% des Solls. Die forcierte Vitalkapazität lag bei 3,74 l, was 87,4% vom Soll entspricht. Die DL_{CO} war mit 4,23 erniedrigt (44,2% vom Soll).

Bei Patient 2 zeigt sich die ITV medioventral relativ konstant. Mediodorsal und dorsal (hier etwas ausgeprägter) lässt sich eine geringe Abnahme der Ventilationsverteilung beobachten. Ventral zeigt sich ein deutlicher Anstieg der ITV, signifikant vor allem im ersten und letzten Abschnitt der Inspiration. Diese Kurvenverläufe lassen sich über sämtliche PEEP-Stufen hinweg beobachten. Den einzigen wirklichen Ausreißer bildet

die Abnahme der ITV ventral im letzten Drittel der Inspirationsphase auf PEEP-Stufe 8, während es mediodorsal auf dieser PEEP-Stufe zeitgleich zu einem Anstieg der ITV in den letzten 20% der Inspiration kommt.

Dieser Patient zeigt eine deutliche kontinuierliche Zunahme der Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) bei Steigerung des PEEP. Bei PEEP 2 cm H₂O liegt die Zunahme der EELI bei 11% und steigert sich bis auf 158% bei PEEP 9 cm H₂O.

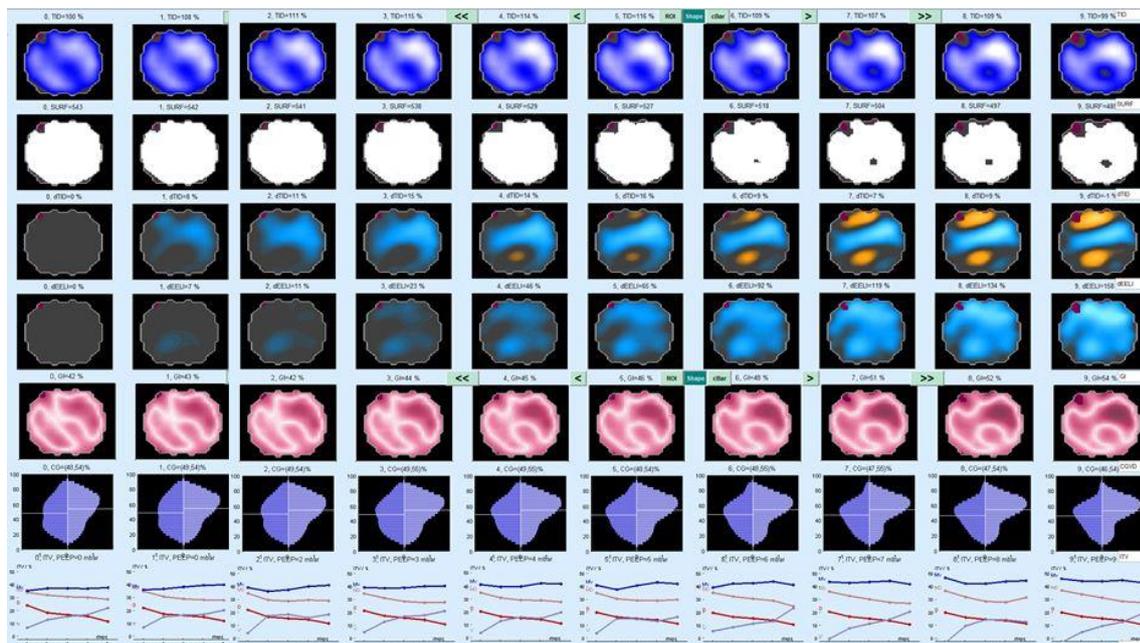


Abbildung 26: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 2) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, GI = Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

12.3.3 Patient 5

Fall 5 ist ein 68-jähriger Patient mit IPF. Die Erstdiagnose erfolgte 3 Jahre vor der hier durchgeführten Messung. Patient 5 erhält eine Therapie mit Pirfenidon. Es besteht ein Ex-Nikotinkonsum mit 15 pack years. In der Lungenfunktionsmessung zeigte sich eine Vitalkapazität von 3,21 l, was 81,5% vom Soll entspricht. Die forcierte Vitalkapazität lag

bei 3,08 l, dies entspricht 81,1% des Solls. Die DL_{CO} war mit 4,77 erniedrigt (55,5% vom Soll).

Bei Patient 5 zeigt sich eine unstete ITV mit mehrgipfligen Kurvenverläufen im Bereich niedriger PEEP-Werte. Mit Ausnahme der dorsalen Verteilung, die bereits auf niedrigen PEEP-Stufen einen annähernd gleichbleibenden Verlauf mit nur leichtem Abfall, vor allem im ersten und letzten Teil der Inspiration, zeigt, lässt sich in den übrigen Lungenbereichen bei PEEP-Steigerung ein annähernd horizontaler Kurvenverlauf beobachten. Insgesamt kommt es zu einem leichten Anstieg der medioventralen und ventralen Ventilationsverteilung bei leichtem Abfall der mediodorsalen Gasverteilung.

Die Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) zeigt sich auf niedrigen PEEP-Stufen (PEEP 1-5 cm H_2O) relativ gleichbleibend auf niedrigem Niveau, während es zu einem deutlichen Anstieg der dEELI ab PEEP 6 bis 9 cm H_2O kommt (von 19 auf 69%).

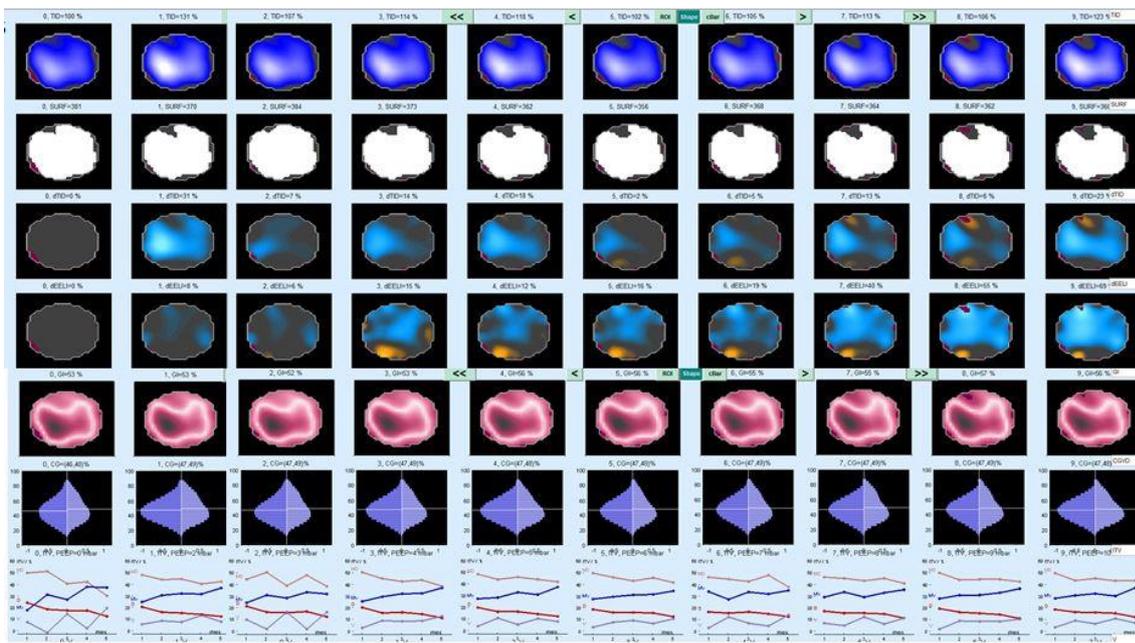


Abbildung 27: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 5) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) in 4 anatomischen Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, GI = Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

12.3.4 Patient 13

Patient 13 ist ein 70-jähriger Patient mit Erstdiagnose IPF vor 4 Jahren, Z.n. Nikotinkonsum mit insgesamt 40 pack years. Der Patient erhielt eine Medikation zunächst mit Cortison und Azathioprin, aktuell neu mit Pirfenidon. In der Lungenfunktionsmessung zeigte sich eine Vitalkapazität von 2,62 l, was 60,9% vom Soll entspricht. Die forcierte Vitalkapazität lag bei 2,55 l, dies entspricht 61,4% des Solls. Die DL_{CO} war mit 1,8 sehr stark erniedrigt (19,5% vom Soll).

Patient 13 bietet ein inhomogenes Muster in der intratidalen Ventilationsverteilung während der Inspirationsphase. Mediodorsal und dorsal nimmt die ITV während der Inspiration leicht ab. Ventral und medioventral kommt es bei einzelnen PEEP-Stufen zunächst zu einem Anstieg der ITV bis etwa zur Hälfte der Inspiration. In der zweiten Inspirationshälfte fällt die ITV ab (ventral bei PEEP 4 und 9 cm H_2O , medioventral bei PEEP 0 und 8 cm H_2O). Auf den anderen PEEP-Stufen zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme der ITV für beide Regionen.

Die Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) steigt mit Steigerung der PEEP-Stufen bis auf einen zu vernachlässigenden Ausreißer kontinuierlich stark an von 25% bei einem PEEP von 2 cm H_2O bis auf 107% bei einem PEEP von 10 cm H_2O .

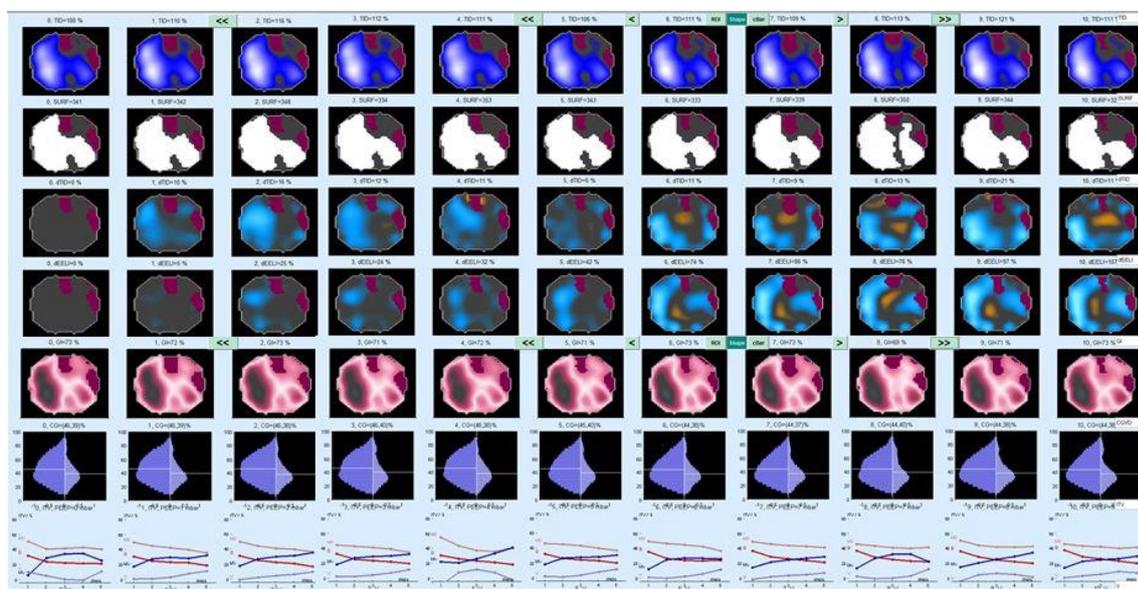


Abbildung 28: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 13) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, GI = Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

12.3.5 Patient 15

Patient 15 ist ein 77-jähriger Patient mit Erstdiagnose IPF vor 1 Jahr. Der Patient hat niemals in seinem Leben geraucht. Der Patient erhielt zum Zeitpunkt der durchgeführten Elektroimpedanzmessung keine Medikation. In der Lungenfunktionsmessung zeigte sich die Vitalkapazität normwertig mit 4,55 l, was 114% vom Soll entspricht. Die forcierte Vitalkapazität lag ebenfalls bei 4,55 l, dies entspricht 118,1% des Solls. Die DL_{CO} war mit 7,06 nur geringfügig erniedrigt (82,5% vom Soll).

Bei Patient 15 zeigt sich die medioventrale Gasverteilung annähernd konstant. Nur im letzten Teil der Inspirationsphase kommt es zu einem geringfügigen Anstieg der ITV. Mediodorsal kommt es im Übergang von Phase 1 zu Phase 2 zunächst zur Abnahme der ITV bevor die Gasverteilung dann während der Inspiration über alle PEEP-Stufen hinweg ansteigt. Ventral zeigt sich auf vielen PEEP-Stufen zunächst ein Anstieg der ITV. Zum Ende der Inspirationsphase kommt es dann aber ventral zum Abfall der ITV. Besonders anschaulich ist dies bei PEEP-Stufe 8 cm H_2O zu beobachten. Die dorsale ITV zeigt sich über alle PEEP-Stufen hinweg relativ konstant (nahezu horizontaler Kurvenverlauf).

Die Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) steigt mit zunehmendem PEEP zunächst mäßig an, fällt bei PEEP-Stufe 6 cm H_2O jedoch wieder ab um dann bei weiterer PEEP-Erhöhung weiter anzusteigen.

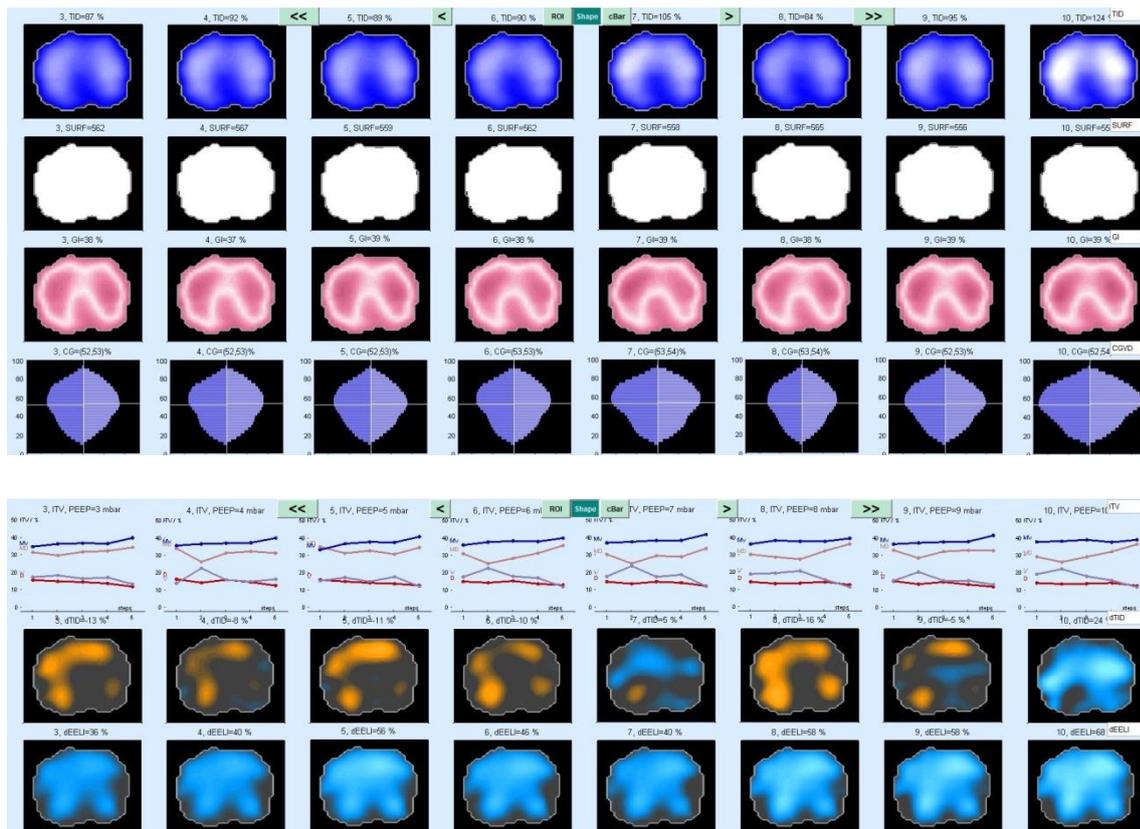


Abbildung 29: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 15) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die fünfte Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, GI = Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

12.3.6 Patient 19

Patient 19 ist ein 72-jähriger Patient mit IPF, Erstdiagnose vor 3 Jahren. Der Patient ist aktiver Raucher mit aktuell 48 pack years. Die Medikation besteht aus Cortison und Spiriva®. Zum Zeitpunkt der durchgeführten EIT-Messung zeigte sich in der Lungenfunktionsmessung eine VC von 3,3 l, dies entspricht 75,4% des Solls. Die FVC lag bei 2,81 l, was 66,7% vom Soll entspricht. Die DL_{CO} war mit 3,35 deutlich erniedrigt (36% vom Soll).

Bei Patient 19 zeigt sich mediodorsal und dorsal eine leichte, über alle PEEP-Stufen hinweg, konstante Abnahme der Gasverteilung innerhalb der Inspirationsphase. Medioventral und ventral ist eine stetige Zunahme der ITV auf allen PEEP-Stufen zu

beobachten, stärker jedoch medioventral, wobei die größte Änderung, wie auch schon bei vorherigen Patienten gesehen, im ersten und letzten Abschnitt der Inspirationsphase stattfindet.

Bei diesem Patienten zeigt sich wiederum ein starker Einfluss der PEEP-Steigerung auf die Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI), welche bei einem PEEP von 2 cm H₂O noch bei 9% liegt, mit Erhöhung des PEEP aber zunächst auf 137% bei PEEP 8 cm H₂O ansteigt, im Anschluss aber abfällt und zuletzt bei PEEP 10 cm H₂O wieder leicht ansteigt auf 94%.

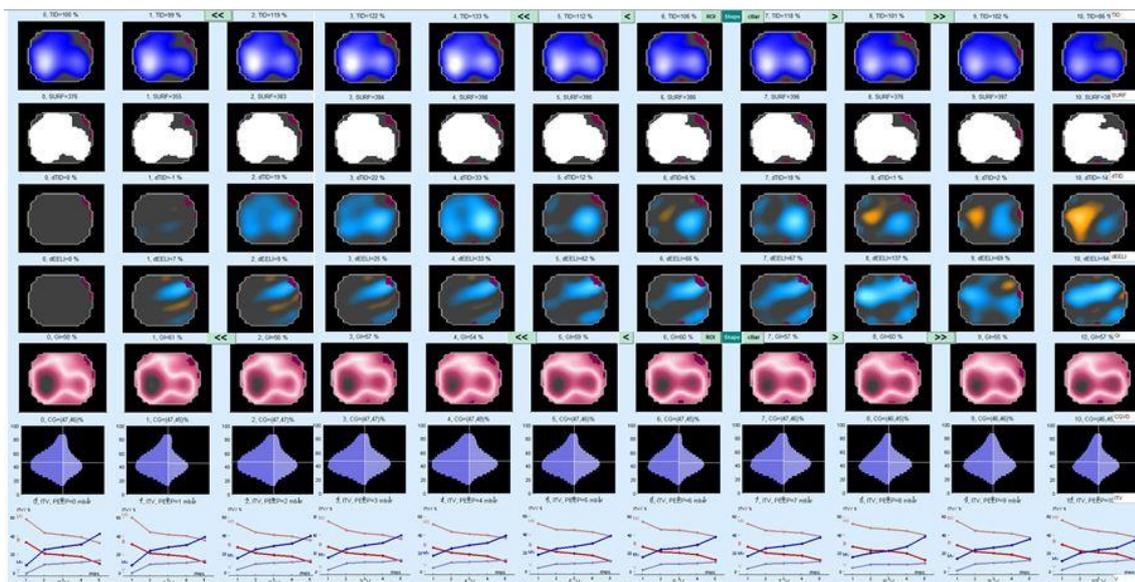


Abbildung 30: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 19) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, GI = Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

12.3.7 Patient 23

Patient 23 ist ein 46-jähriger Patient mit IPF-Diagnosestellung vor 3 Jahren mit aktuellem Nikotinkonsum von insgesamt etwa 25 pack years. Zum Zeitpunkt der Messung erhielt der Patient eine Therapie mit Pirfenidon. In der Lungenfunktionsmessung zeigte sich eine VC von 2,43 l, was 54,9% vom Soll entspricht. Die FVC lag bei 2,33 l, dies entspricht 54,8% des Solls. Die DL_{CO} war mit 2,55 massiv erniedrigt (26% vom Soll).

Bei Patient 23 lässt sich dorsal und mediodorsal über alle PEEP-Stufen hinweg eine leichte Abnahme der ITV beobachten, mediodorsal am stärksten zu Beginn der Inspirationsphase. Medioventral und ventral kommt es zum leichten Anstieg der Ventilationsverteilung, wobei diese medioventral etwas stärker ausgeprägt ist.

Die Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) steigt auch hier ähnlich wie bei Patient 15 mit zunehmendem PEEP zunächst mäßig an, fällt bei PEEP-Stufe 7 cm H₂O jedoch wieder ab und steigt bei der letzten PEEP-Stufe erneut an auf 40%.

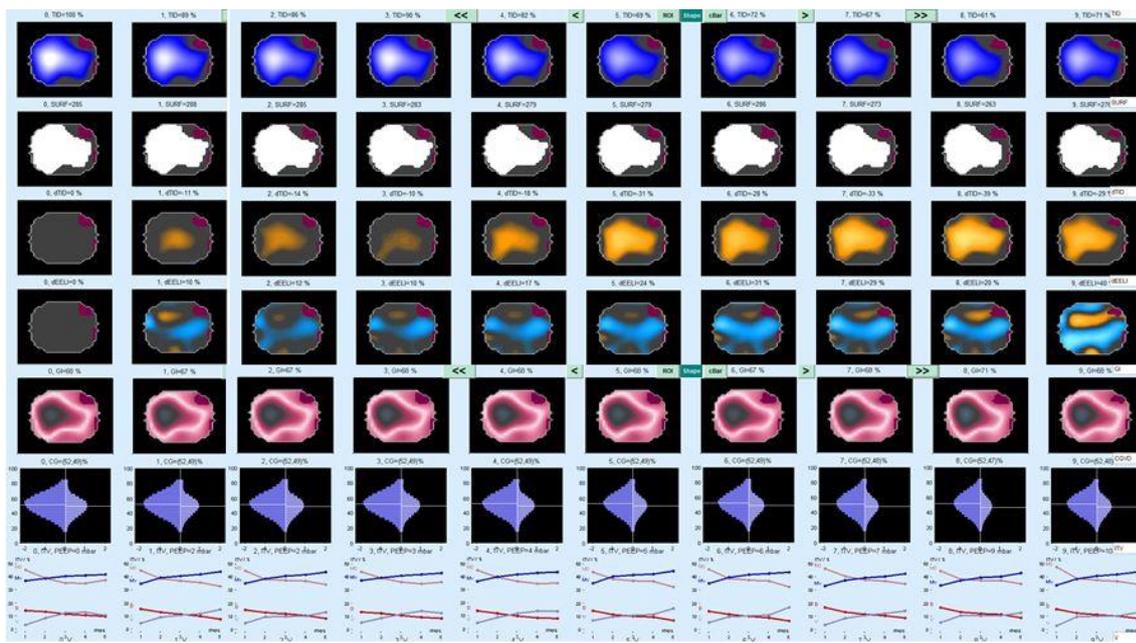


Abbildung 31: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 23) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, GI = Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

12.3.8 Patient 28

Patient 28 ist ein 70-jähriger IPF-Patient mit Diagnosestellung vor 1 Jahr. Es besteht ein Ex-Nikotinkonsum mit insgesamt 80 pack years. Der Patient erhält eine Therapie mit Pirfenidon. Zum Zeitpunkt der durchgeführten EIT-Messung zeigte sich in der Lungenfunktionsmessung eine VC von 3,41 l, dies entspricht 87,8% des Solls. Die FVC

lag bei 3,27 l, was 87,3% vom Soll entspricht. Die DL_{CO} war mit 2,61 deutlich erniedrigt (32,8% vom Soll).

Auch bei Patient 28 zeigt sich während der Inspiration dorsal und mediodorsal eine leichte Abnahme der Ventilationsverteilung konstant auf allen PEEP-Stufen. Ventral kommt es während der Inspirationsphase zu einem leichten (v.a. in den letzten 20% der Inspiration), medioventral zu einem deutlichen Anstieg der ITV gleichbleibend über alle PEEP-Stufen.

Hier lässt sich bezüglich der Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) eine fast kontinuierliche Zunahme von 7% bei PEEP 1 bis auf 80% bei PEEP 9 cm H_2O beobachten.

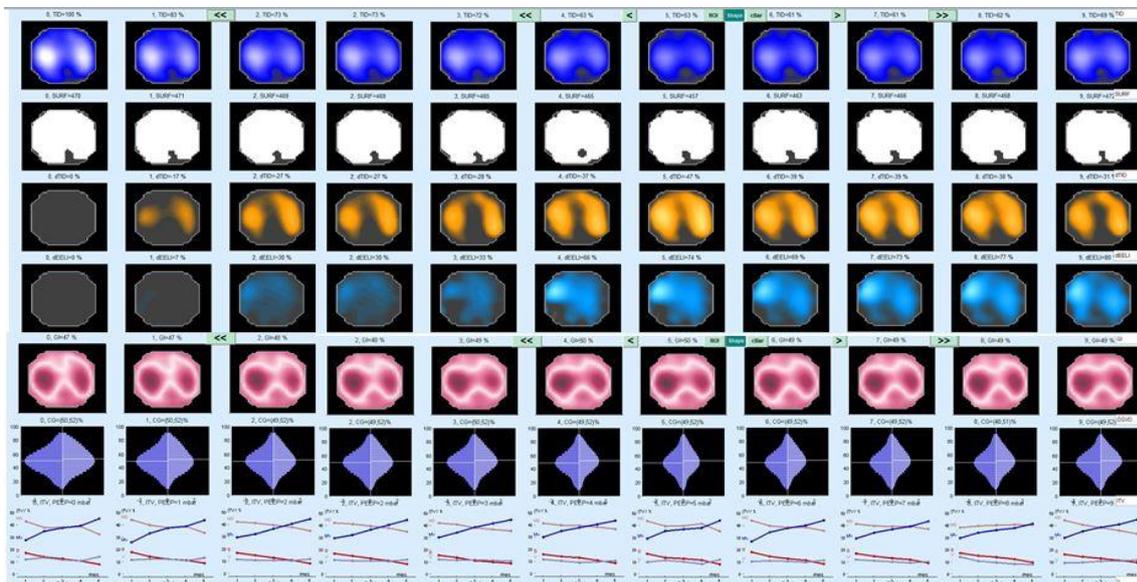


Abbildung 32: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 28) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, GI = Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

12.3.9 Patient 29

Patient 29 ist ein 64-jähriger Patient, bei dem die Diagnose IPF vor 3 Jahren gestellt wurde. Der Patient ist Ex-Smoker mit insgesamt 40 pack years. Die Therapie erfolgt mit Nintedanib. In der Lungenfunktionsmessung zeigte sich eine VC von 3,15 l, was

62,8% vom Soll entspricht. Die FVC lag bei 2,88 l, dies entspricht 59,7% des Solls. Die DL_{CO} war mit 2,91 deutlich erniedrigt (27,4% vom Soll).

Wie bei den vorherigen Patienten lässt sich auch bei Patient 29 im dorsalen und mediodorsalen Bereich eine leichte Abnahme der Gasverteilung beobachten. Mediodorsal kommt es bei PEEP 7 und 10 cm H₂O zu einem leichten Anstieg der ITV im letzten Abschnitt der Inspiration. Medioventral zeigt sich eine leichte Zunahme der Ventilationsverteilung, während es im ventralen Lungenabschnitt auch zu einem leichten Anstieg, bei PEEP 0, 5, 10 cm H₂O jedoch zu einem Abfall in den letzten 20% der Inspiration kommt.

Die Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) zeigt bei steigendem PEEP eine Zunahme auf niedrigem Niveau bis maximal 37% bei PEEP 8 cm H₂O. Anschließend fällt die dEELI wieder leicht ab.

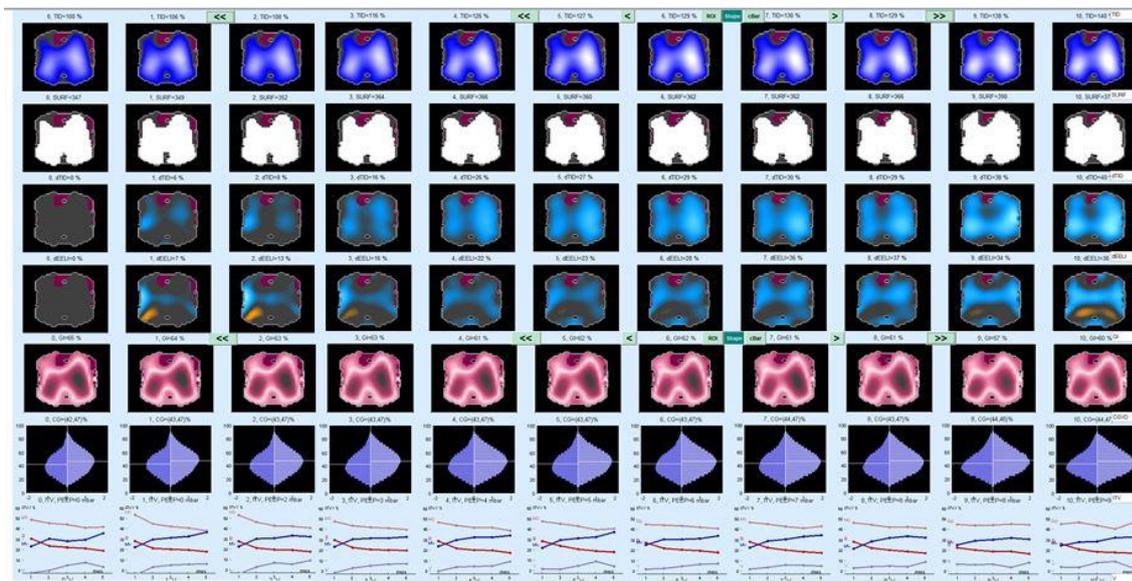


Abbildung 33: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 29) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, G I= Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

12.3.10 Patient 30

Patientin 30 ist eine 64-jährige Patientin ohne Raucheranamnese. Die Diagnose IPF wurde 3 Jahre vor der hier gegenständlichen Messung gestellt. Die aktuelle Medikation erfolgt mit ACC. Zum Zeitpunkt der durchgeführten EIT-Messung zeigte sich in der Lungenfunktionsmessung eine VC von 2,26 l, dies entspricht 76,3% des Solls. Die FVC lag bei 2,12 l, was 74,4% vom Soll entspricht. Die DL_{CO} war mit 5,13 erniedrigt (65,9% vom Soll).

Bei Patientin 30 sieht man eine leichte intratidale Abnahme der dorsalen Gasverteilung, während die Abnahme mediodorsal bei niedrigeren PEEP-Stufen (bis zu PEEP 6 cm H₂O) etwas deutlicher ausgeprägt ist. Ab PEEP 7 cm H₂O zeigt sich mediodorsal nur noch eine Abnahme der ITV in den ersten 20% der Inspiration und die ITV steigt im Anschluss mediodorsal leicht an bzw. bleibt konstant. Ventral und medioventral lässt sich jeweils eine Zunahme der Ventilationsverteilung beobachten. Diese ist bei höheren PEEP-Stufen weniger signifikant; alle Kurven verlaufen annähernd horizontal.

Auch bei dieser Patientin ist bei zunehmendem PEEP eine konstante Zunahme der Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) bis auf 176% zu verzeichnen.

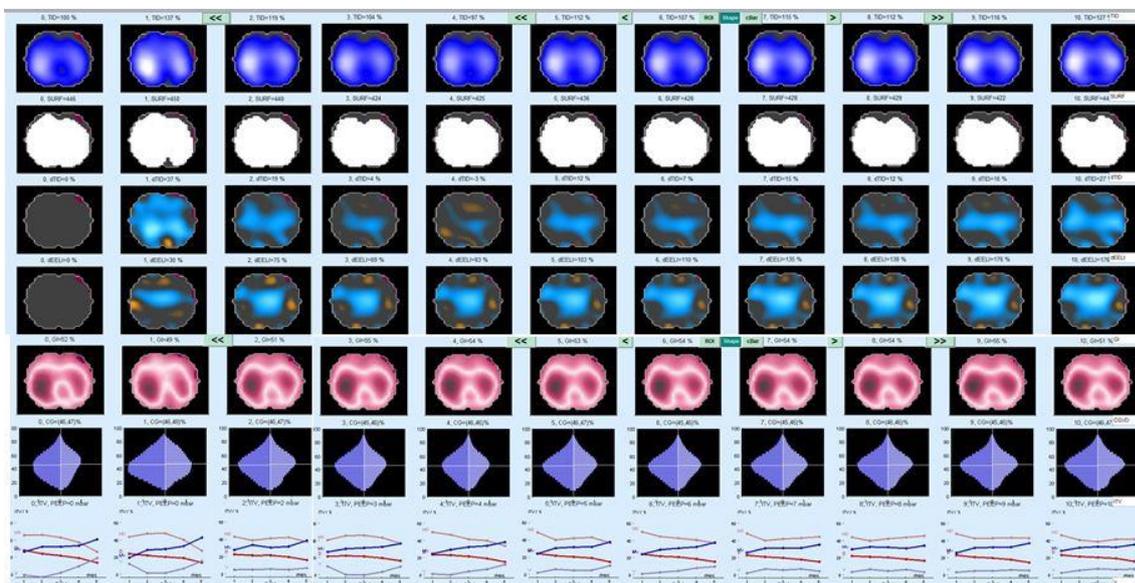


Abbildung 34: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einer IPF-Patientin (Nr. 30) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, G I= Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

12.3.11 Patient 31

Patient 31 ist ein 77-jähriger IPF-Patient. Die Erstdiagnose erfolgte 6 Jahre vor der hier gegenständlichen Messung. Der Patient ist Ex-Smoker mit insgesamt 15 pack years. Die Medikation erfolgt mit Pirfenidon. In der Lungenfunktionsmessung zeigte sich eine VC von 2,2 l, was 51,2% vom Soll entspricht. Die FVC lag ebenfalls bei 2,2 l, dies entspricht 53,1% des Solls. Die DL_{CO} war mit 1,98 massiv erniedrigt (21,7% vom Soll).

Bei Patient 31 zeigt sich bezüglich der ITV ein diffiziles Bild. Medioventral kommt es auf niedrigeren PEEP-Stufen zu einem deutlichen Anstieg der ITV im ersten Teil der Inspirationsphase, dann fällt die Kurve etwas ab und steigt in den letzten 20% der Inspiration nochmals deutlich an. Bei höheren PEEP-Werten kommt es nach dem anfänglichen Anstieg zu einem flachen Kurvenverlauf. Einen Ausreißer bildet PEEP-Stufe 9 cm H_2O , wo es nach einem anfänglichen Abfall zu einem starken Anstieg der ITV im letzten Abschnitt der Inspiration medioventral kommt. Mediodorsal zeigt sich auf niedrigeren PEEP-Stufen ein Abfall der ITV, auf höheren PEEP-Stufen zeigt sich der Abfall nur zu Beginn der Inspiration und steigt im Inspirationsverlauf wieder leicht an bzw. verläuft horizontal. Dorsal zeigt sich bezüglich der ITV eine mehrgipflige Kurve, die bei höheren PEEP-Werten etwas flacher wird. Ventral zeigt sich bei niedrigen PEEP-Werten eine leicht Zunahme der ITV, bei höheren PEEP-Werten verläuft die Kurve flacher und in der letzten Phase der Inspiration kommt es zu einer Abnahme der ITV ventral.

Die Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) zeigt auch bei diesem Patienten einen kontinuierlichen Anstieg bei zunehmendem PEEP.

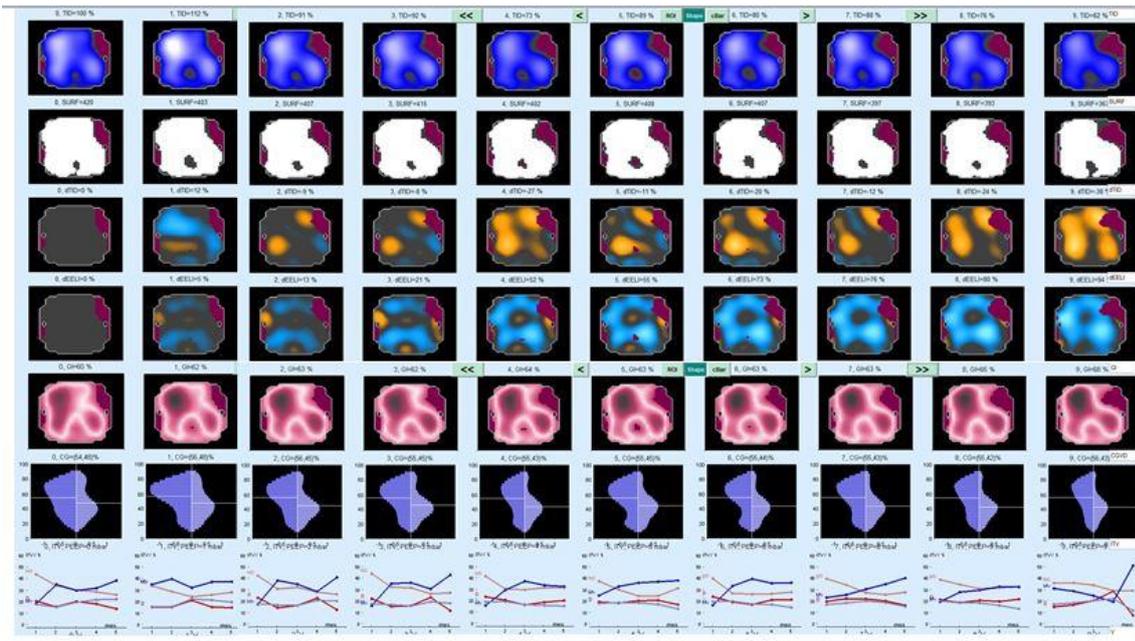


Abbildung 35: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 31) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, GI = Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

12.3.12 Patient 32

Patient 32 ist ein 78-jähriger Patient mit Erstdiagnose IPF vor 3 Jahren. Es besteht ein Ex-Nikotinkonsum mit 30 pack years. Der Patient erhält eine Therapie mit Pirfenidon und ACC. Zum Zeitpunkt der durchgeführten EIT-Messung zeigte sich in der Lungenfunktionsmessung eine VC von 2,98 l, dies entspricht 87,3% des Solls. Die FVC lag ebenfalls bei 2,98 l, was 90,1% vom Soll entspricht. Die DL_{CO} war mit 3,15 erniedrigt (42,1% vom Soll).

Bei Patient 32 lässt sich eine annähernd konstante dorsale Ventilationsverteilung beobachten, welche nur im letzten Abschnitt der Inspiration leicht abfällt. Mediodorsal zeigt sich über alle PEEP-Stufen hinweg ein leichter Anstieg der ITV. Medioventral zeigt sich ebenfalls eine sehr konstante ITV mit nahezu horizontalem Kurvenverlauf. Es lässt sich zudem auch eine relativ konstante Linie für den ventralen Lungenabschnitt beschreiben, die teilweise eine leicht abfallende Tendenz zeigt.

Die Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) zeigt einen zunächst mäßigen Anstieg mit zunehmendem PEEP bei gleichzeitig vorhandenen kleinen Ausreißern nach unten.

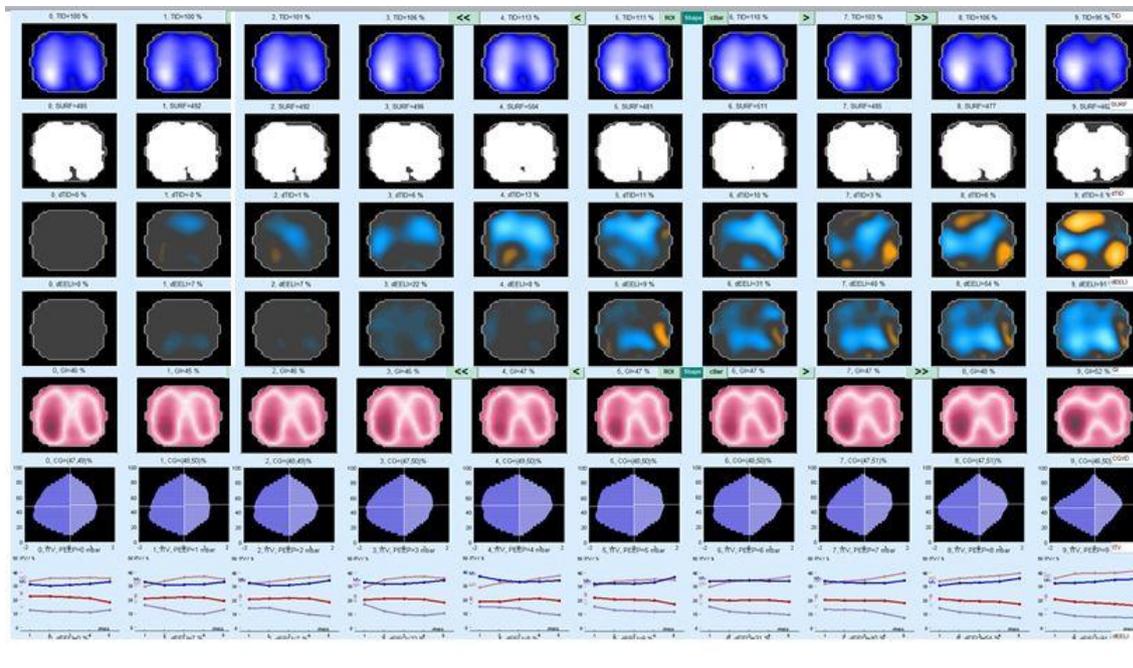


Abbildung 36: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 32) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) 4 anatomischer Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediodorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, GI = Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediodorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

12.3.13 Patient 35

Patient 35 ist ein 50-jähriger Non-Smoker mit hochgradigem Verdacht auf IPF, erstmalig vor 2 Jahren diagnostiziert. Der Patient erhält eine Therapie mit Cortison. In der Lungenfunktionsmessung zeigte sich eine VC von 2,69 l, was 56,7% vom Soll entspricht. Die FVC lag bei 2,53 l, dies entspricht 55,6% des Solls. Die DL_{CO} war mit 3,85 deutlich erniedrigt (37,2% vom Soll).

Bei Patient 35 lässt sich keine wesentliche Entwicklung bezüglich der regionalen ITV feststellen. Die Kurven laufen nahezu parallel ohne signifikante Zu- oder Abnahme. Tendenziell sind dorsal und mediodorsal leicht abnehmend, während ventral und medioventral eine leichte Zunahme zu verzeichnen ist.

Bei der Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz (dEELI) zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme bei steigendem PEEP.

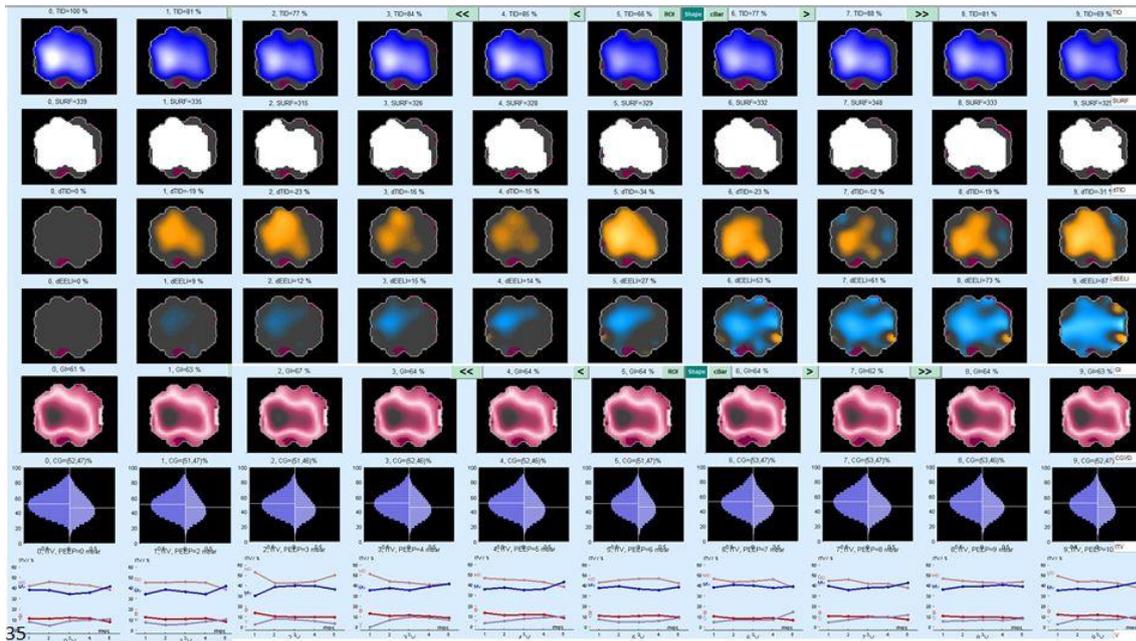


Abbildung 37: Änderung der regionalen Belüftung der Lunge unter PEEP-Steigerung bei einem IPF-Patienten (Nr. 35) der Studienkohorte.

Räumliche Verteilung von TID, SURF, dTID, dEELI, GI und CG in der EIT auf den unterschiedlichen PEEP-Stufen (nach rechts hin ansteigend). Die unterste Reihe zeigt die intratidale Ventilationsverteilung (ITV) in 4 anatomischen Regionen während eines Atemzuges (Inspirationsphase). Dargestellt ist die ITV in der ventralen (V), dorsalen (D), medioventralen (MV) und mediadorsalen (MD) Region der Lunge. Die X-Achse (1-5) zeigt die gesamte Inspirationsphase, unterteilt in 5 Abschnitte.

Abkürzungen: TID = Tidale Impedanzverteilung, SURF = Kalkulation der belüfteten Oberfläche, dTID = Änderung der tidalen Impedanzverteilung, dEELI = Änderung der endexpiratorischen Lungenimpedanz, GI = Globaler Inhomogenitätsindex, CG = Zentrum der Belüftung, ITV = intratidale Ventilationsverteilung, MD = mediadorsal, D = dorsal, MV = medioventral, V = ventral, IPF = Idiopathische pulmonale Fibrose, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck.

Kapitel 13 Publikationsverzeichnis

Krauss E, van der Beck D, Schmalz I, Wilhelm J, Tello S, Dartsch RC, Mahavadi P, Korfei M, Teschner E, Seeger W, Guenther A.: Evaluation of Regional Pulmonary Ventilation in Spontaneously Breathing Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Employing Electrical Impedance Tomography (EIT): A Pilot Study from the European IPF Registry (eurIPFreg), *J. Clin. Med.* 2021, 10, 192. doi: 10.3390/jcm10020192.

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

- Jahrestagung Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL 2020, Travemünde, Deutschland
 - o Assessment of regional pulmonary ventilation in spontaneously breathing patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) employing electrical impedance tomography (EIT): a pilot study from eurIPFreg.
- American Thoracic Society Congress ATS 2020, Philadelphia, USA
 - o Assessment of regional pulmonary ventilation in spontaneously breathing patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) employing electrical impedance tomography (EIT): a pilot study from the European IPF Registry (eurIPFreg) and Biobank.

Kapitel 14 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten 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

Kapitel 15 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Günther, der mir die Möglichkeit zur Durchführung der Untersuchung und zur Erstellung dieser Arbeit gegeben hat und mit seiner fachlichen Expertise zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin Frau Dr. E. Krauss für ihre Hilfe, Mitarbeit, Motivation und die wirklich tolle Unterstützung bedanken. Ihrem unermüdlichen Einsatz ist es zu verdanken, dass diese Arbeit fertiggestellt werden konnte.

Herrn D. van der Beck danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen.

Dem Team der Lungenfibrose Ambulanz der Uniklinik Gießen, insbesondere Frau S. Heinemann und Frau D. Canpolat, danke ich für die Unterstützung.

Ein großes Dankeschön geht ebenso an Herrn Dr. J. Wilhelm für die statistische Beratung.

Der größte Dank aber geht an meine Eltern Elke und Norbert Schmalz, die mir das Studium und die Durchführung dieser Doktorarbeit ermöglicht haben und mich stets motiviert und unterstützt haben. Meinem Bruder Moritz Schmalz danke ich fürs Zuhören und dafür, dass er mich zwischendurch auf andere Gedanken gebracht hat. Meiner Familie danke ich für ihr Engagement beim Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ganz besonders danke ich meinem Mann Dr. iur. Alexander Ermert für seine unermüdliche Unterstützung in den Höhen und Tiefen der Fertigstellung dieser Arbeit, die ständige Motivation weiterzumachen, die Ablenkung zwischendurch und seinen unerschütterlichen Glauben an mich. Ohne dich wäre diese Arbeit wohl nie fertig geworden!