

Prognostische Bedeutung von Markern der Rechtsherzbelastung und  
des HRCTs bei Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose

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

vorgelegt von  
Dorothee Gragert  
aus Hildesheim

Gießen 2013

Aus dem  
Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik II  
Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. A. Günther

Gutachter: PD Dr. J.-O. Steiß

Tag der Disputation: 01.07.2013

Gewidmet  
meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 IDIOPATHISCHE PULMONALE FIBROSE.....</b>	<b>6</b>
1.1.1 PATHOPHYSIOLOGIE.....	7
1.1.2 DIAGNOSE.....	7
1.1.3 THERAPIE.....	9
<b>1.2 PULMONALE HYPERTONIE.....</b>	<b>10</b>
1.2.1 KLASSIFIKATION.....	11
1.2.2 HISTOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE.....	12
1.2.3 KLINIK.....	13
1.2.4 DIAGNOSTIK.....	14
1.2.5 THERAPIE.....	14
<b>1.3 IPF UND PULMONALE HYPERTONIE.....</b>	<b>16</b>
1.3.1 PROGNOTISCHE BEDEUTUNG.....	17
1.3.2 DIAGNOSE.....	17
<b>1.4 IPF UND LUNGENEMPHYSEM.....</b>	<b>19</b>
<b>1.5 FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>22</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>24</b>
<b>2.1 PATIENTENKOLLEKTIV .....</b>	<b>24</b>
<b>2.2 MATCHING DER PATIENTEN .....</b>	<b>25</b>
<b>2.3 AUSWERTUNG DER HRCTs.....</b>	<b>25</b>
<b>2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....</b>	<b>28</b>
<b>3 ERGEBNISSE.....</b>	<b>30</b>
<b>3.1 KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVS.....</b>	<b>30</b>
<b>3.2 ÜBERLEBEN VON IPF-PATIENTEN MIT UND OHNE PH.....</b>	<b>31</b>
<b>3.3 ZEITPUNKT DER PH-DIAGNOSE.....</b>	<b>32</b>
<b>3.4 ÜBERLEBEN AB DER PH-DIAGNOSE.....</b>	<b>33</b>
<b>3.5 ABHÄNGIGKEIT DES AUSMASSES DER PH AUF DAS ÜBERLEBEN.....</b>	<b>34</b>
<b>3.6 RISIKOFAKTOREN FÜR PH BEI IPF.....</b>	<b>35</b>

<b>3.7 PROGNOTISCHE BEDEUTUNG VON SERUM-BNP.....</b>	<b>36</b>
<b>3.8 DURCHMESSER DER PULMONALARTERIE UND AORTA ZUR DIAGNOSE EINER PH.....</b>	<b>38</b>
<b>3.9 AUSWERTUNG DER HRCT-INDIZES .....</b>	<b>39</b>
<b>3.10 LUNGENEMPHYSEM BEI PH IN IPF.....</b>	<b>44</b>
<b>4 DISKUSSION.....</b>	<b>46</b>
<b>4.1 PH BEI IPF-PATIENTEN: PRÄVALENZ, ÜBERLEBEN, RISIKOFAKTOREN.....</b>	<b>46</b>
<b>4.2 PROGNOTISCHE BEDEUTUNG VON BNP.....</b>	<b>51</b>
<b>4.3 PROGNOTISCHE BEDEUTUNG DES HRCTs.....</b>	<b>53</b>
<b>4.4 IPF UND EMPHYSEM.....</b>	<b>55</b>
<b>4.5 EINSCHRÄNKUNGEN DER STUDIE.....</b>	<b>58</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>60</b>
<b>6 SUMMARY.....</b>	<b>61</b>
<b>7 LITERATURNACHWEISE.....</b>	<b>62</b>
<b>8 ANHANG.....</b>	<b>67</b>
<b>8.1 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN.....</b>	<b>67</b>
<b>8.2 VERZEICHNIS DER TABELLEN.....</b>	<b>68</b>
<b>8.3 VERZEICHNIS DER FORMELN.....</b>	<b>68</b>
<b>8.4 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>69</b>
<b>8.5 DANKSAGUNG .....</b>	<b>71</b>
<b>8.6 ERKLÄRUNG.....</b>	<b>72</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Idiopathische pulmonale Fibrose

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), auch bezeichnet als cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA), ist eine Unterform der idiopathischen interstitiellen Pneumonie (IIP). Während unter dem Begriff der IPF früher mehr als eine Entität subsumiert wurden, ist die IPF seit 2000 als eine eigenständige Lungenerkrankung anerkannt (Consensus Classification 2002).

Die Ätiologie der Erkrankung ist noch weitgehend unbekannt, in letzter Zeit wurden aber zunehmend eine chronische Schädigung des Alveolarepithels vermutet. Ihr Verlauf ist gekennzeichnet durch einen stetigen und therapierefraktären Umbau der Lunge, bei nur geringer entzündlicher Aktivität.

Die Prognose dieser Erkrankung ist schlecht; die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt drei bis fünf Jahre nach Diagnosestellung (Khalil and O'Connor 2004). Eine besonders schlechte Prognose steht in Zusammenhang mit den Faktoren hohes Alter, männliches Geschlecht, niedriger forcierter Vitalkapazität (FVC) und geringer Diffusionskapazität (DLCO) der Lunge, sowie einem Abfall von FVC und DLCO im Verlauf (Fell and Martinez 2007).

Die IPF ist eine Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalters. Im Schnitt sind zwei Drittel der Patienten älter als 60 Jahre (King, Schwarz et al. 2001). Die Inzidenz liegt bei 14 Fällen pro 100.000 Personen, doch steigt sie mit zunehmendem Alter (Patienten über 75 Jahre) auf mehr als 200/100 000 Personen an (Patel, Lederer et al. 2007; Schmidt, Sundaram et al. 2009). Männer sind dabei etwas häufiger betroffen als Frauen (White, Lazar et al. 2003). Es wird geschätzt, dass die IPF weltweit mindestens 5 Millionen Menschen betrifft. Zudem scheint es, dass die Inzidenz von IPF während des letzten Jahrzehnts zugenommen hat (Meltzer and Noble 2008).

Als Risikofaktoren werden Nikotinabusus, verschiedene Viruserkrankungen und Umweltfaktoren beschrieben. Bei den in etwa 10% aller Fälle auftretenden familiären Formen wurden bislang Mutationen der Telomerase-Gene hTERT und hTR und der Surfactant Proteine C und A2 als krankheitsauslösende Faktoren identifiziert. Bei sporadischen Fällen kann ein Polymorphismus im MUC5B-Gen dargestellt werden (Seibold, Wise et al.; Noguee, Dunbar et al. 2002; Armanios, Chen et al. 2007; Wang, Kuan et al. 2009).

### **1.1.1 Pathophysiologie**

Der Pathomechanismus der IPF ist komplex und konnte bislang nicht hinreichend geklärt werden (Antoniou, Bouros et al. 2004).

Aufgrund des geringen Erfolges einer immunsuppressiven Therapie wird mittlerweile angenommen, dass Entzündungsreaktionen eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung der IPF spielen (Swigris, Kuschner et al. 2005). Neuere Hypothesen gehen davon aus, dass die IPF durch Mikroverletzungen des Alveolarepithels induziert wird und deshalb als eine Epithelial-Fibroblastische Erkrankung ("epithelial-fibroblastic disease") anzusehen ist (Selman, King et al. 2001). Sowohl bei familiären als auch bei sporadischen Formen der IPF konnten ein chronischer Stress des endoplasmatischen Retikulums, mit nachgeschalteter Apoptose, beobachtet werden (Consensus Classification 2002).

### **1.1.2 Diagnose**

Die Diagnosestellung beruht auf charakteristischen klinischen, radiologischen und histopathologischen Veränderungen, die im Rahmen einer gemeinsamen Konsensuskonferenz der „American Thoracic Society“ und European Respiratory Society vereinheitlicht wurden (Consensus Classification 2002).

#### ***1.1.2.1 Klinik, Lungenfunktion, bronchoalveoläre Lavage***

Das Krankheitsbild entwickelt sich in der Regel über einen längeren Zeitraum und beginnt mit leichter Luftnot bei Belastung. Typisch sind ein unproduktiver Reizhusten und Sklerosiphonie. Bei ca. 50% der Patienten finden sich Trommelschlägerfinger und Uhrglasnägel. Im späteren Stadium kann es zu einer zyanotischen Färbung der Lippen und Fingernägel kommen (Costabel and King 2001).

Mit fortschreitender Erkrankung kommt es häufig zum Gewichtsverlust und zunehmenden Leistungsknick. Im Verlauf kann eine pulmonale Hypertonie mit Cor pulmonale entstehen (Renz-Polster 2008).

In der Lungenfunktion lässt sich eine restriktive Ventilationsstörung feststellen. Diese ist u.a. gekennzeichnet durch einen Abfall der forcierten Vitalkapazität (FVC) und der totalen Lungenkapazität (TLC) und geht mit einer deutlich eingeschränkten

Diffusionskapazität und erniedrigten kapillären  $pO_2$ -Werten als Ausdruck der Gasaustauschstörung einher.

In der bronchoalveolären Lavage (BAL) findet sich eine neutrophile Alveolitis, oft begleitet von einer leichten Erhöhung der Anzahl der eosinophilen Granulozyten (Günther, Ermert et al. 2003). Dieses Bild ist jedoch nicht spezifisch für das Vorliegen einer IPF.

### **1.1.2.2 Radiologie**

Im Röntgenbild des Thorax findet sich im fortgeschrittenen Stadium eine basale retikuläre (netzförmige) Zeichnung. Bezüglich der bildgebenden Diagnostik der IPF ist die hoch auflösende Computertomographie (high-resolution computed tomography, HRCT) in 1-mm-Schichtdicke dem konventionellen Röntgenbild wesentlich überlegen und gilt mittlerweile als bildgebender Standard. Schon frühzeitig fällt im HRCT eine basal und subpleural betonte, retikuläre Zeichnungsvermehrung auf. Es finden sich meist basal zystische Veränderungen, die von fibrotisch verdickten Septen umgeben sind („honey combing“). Als weitere typische Veränderungen können Traktionsbronchiektasien beobachtet werden, nicht selten liegt begleitend ein Emphysem vor (siehe unten). Ausgedehnte Milchglastrübungen sind eher selten und stellen keinen prototypischen IPF-Befund dar.

### **1.1.2.3 Histopathologie**

Das typische histopathologische Muster der IPF wird als „usual interstitial pneumonia“ (UIP, gewöhnliche interstitielle Pneumonie) bezeichnet. Charakteristisch ist ein heterogenes Erscheinungsbild. Areale mit erhaltener anatomischer Struktur finden sich in direkter Nähe zu solchen mit stark veränderter Lungenarchitektur.

Histologische Veränderungen sind üblicherweise besonders prominent in subpleuralen und peripheren Lungenabschnitten (Consensus Classification 2002).

Charakteristika der UIP sind, neben dichten, komplex fibrosierten Arealen, auch Ansammlungen von Fibroblasten und Myofibroblasten, die sich im Grenzbereich zwischen fibrotischen und gesunden Lungenanteilen befinden (White, Lazar et al. 2003). In der Nähe dieser „Fibroblastenherde“ („fibroblast foci“) lassen sich häufig

hyperplastische Alveolarepithelzellen Typ II und eine Apoptose des Alveolarepithels beobachten (Consensus Classification 2002).

Ein weiteres pathologisches Kennzeichen ist das Auftreten von zystischen, häufig mit Mucin gefüllten Aufweitungen der distalen Lunge (sog. mikroskopische Honigwaben). Die Waben, von einander getrennt durch kräftige Kollagenstrukturen, sind ausgekleidet mit Bronchiolarepithel und hyperplastischen Alveolarepithelzellen Typ II (Katzenstein and Myers 1998). In diesen Arealen kommt es häufig zu einer Hyperplasie der glatten Muskelzellen (Consensus Classification 2002).

Zumeist ist eine milde, heterogene interstitielle Entzündungsreaktion vorhanden. Diese besteht aus Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen (Consensus Classification 2002). Andere Entzündungszellen wie Neutrophile und Eosinophile können in geringer Anzahl vorkommen (White, Lazar et al. 2003).

Häufig lässt sich eine Veränderung der Blutgefäße beobachten. Es kommt zu Neovaskularisationen und Obliterationen von Gefäßen, dies vor allem im Bereich der Fibroblastenherde und Honigwaben (Ebina, Shimizukawa et al. 2004).

Das Muster der UIP ist charakteristisch, aber nicht exklusiv für die IPF und kommt auch bei anderen interstitiellen Lungenerkrankungen im fortgeschrittenen Stadium vor, wie z.B. bei der chronifizierten exogenallergischen Alveolitis, der Medikamenten-induzierten Lungenfibrose, oder der Asbest-induzierten Lungenfibrose.

### **1.1.3 Therapie**

Die therapeutische Beeinflussung der IPF ist trotz zahlreicher unterschiedlicher Behandlungsansätze bislang unbefriedigend. Therapieversuche sollten deshalb mit Zurückhaltung und möglichst in speziellen Kompetenzzentren vorgenommen werden (Matthys 2008).

Supportiv erscheint eine Sauerstoff- oder Atemtherapie sinnvoll.

Eine medikamentöse Therapie mit Glukokortikoiden, Interferonen, Bosentan, Imatinib und anderen führt in der Regel zu keiner klinischen Besserung und wird aktuell nicht mehr empfohlen (Swigris, Kuschner et al. 2005; Thannickal, Flaherty et al. 2005) .

Eine der wenigen größeren Studien mit einer signifikanten klinischen Verbesserung war die so genannte FIGENIA-Studie, bei der N-Acetylcystein (NAC) gegen Placebo getestet wurde. Es zeigte sich ein statistisch signifikant geringerer Abfall der Vitalkapazität (VC) und des Diffusionsvermögens von Kohlenmonoxid (DLCO) bei IPF-Patienten (Moeller, Ask et al. 2008). Auch das antiinflammatorisch und vor allem

antifibrotisch wirkende Pirfenidon wurde bereits in mehreren IPF-Therapiestudien eingesetzt. In der von Azuma et al. 2005 publizierte Pirfenidon-Studie verbesserte die Behandlung die Vitalkapazität und verhinderte das Auftreten einer akuten Exazerbation der IPF während des Follow-up (Rogliani, Mura et al. 2008).

Für einige ausgesuchte Patienten kann eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden. Eine Transplantation ist derzeit als einzige Therapie in der Lage, das Überleben bei fortgeschrittener IPF substanziell zu verlängern. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation liegt auch in guten Zentren jedoch nur bei etwa 60%. Zudem sind meist ältere Menschen mit vielen Komorbiditäten betroffen, welche eine Kontraindikationen zur Lungentransplantation darstellen. Aus diesem Grund kann nur eine Minderheit (ca. 10%) für eine Transplantation gelistet werden (Wang 2009).

Da es einen Mangel an Spenderorganen gibt, müssen IPF-Patienten im Mittel 46 Monate auf eine Transplantation warten. Das Überleben auf der Warteliste für Patienten mit IPF ist schlechter, als für Patienten mit anderen Indikationen zur Lungentransplantation. Mehr als 30% der gelisteten Patienten mit IPF sterben, bevor sie eine Transplantation erhalten haben (Vries, Kessels et al. 2001).

## **1.2 Pulmonale Hypertonie**

Die pulmonale Hypertonie ist eine Sammelbezeichnung für Erkrankungen der pulmonalen Strombahn, die zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes und einem Anstieg des Blutdruckes im Lungenkreislauf führen. Die idiopathische Form der PH ist gekennzeichnet durch ein schnelles und progressives Voranschreiten. Schwerwiegendste Folge ist eine chronische Rechtsherzbelastung (Cor pulmonale) mit potentiell Rechtsherzversagen. Unbehandelt ist die idiopathische PH daher mit einer hohen Letalität verbunden (Runo and Loyd 2003). Die Prognose war früher mit einer mittleren Überlebensrate von 2-3 Jahren ab Diagnosestellung verhältnismäßig schlecht, aufgrund der mittlerweile verfügbaren Therapieoptionen hat sich dies aber deutlich gebessert.

Definiert ist die PH als eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (mPAP) auf über 25mmHg in Ruhe. Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) ist dabei auf über 3mmHg/l/min (Wood-Einheiten) erhöht. Diese Definition basiert auf invasiven Messungen mittels Rechtsherzkatheter (Rosenkranz 2006).

### **1.2.1 Klassifikation**

Früher wurde PH, in Abhängigkeit vom Fehlen oder Vorhandensein von erkennbaren Ursachen und Risikofaktoren, in die zwei Kategorien primäre (idiopathische) oder sekundäre PH aufgeteilt. Während des 2. WHO-Symposiums zur PH 1998 in Evian wurde eine klinisch-therapeutisch orientierte Einteilung vorgeschlagen. Diese wurde im Rahmen des 3. und 4. Symposiums (Venedig 2003, Dana Point 2008) noch einmal nach ätiologischen Gesichtspunkten modifiziert (Simonneau, Galiè et al. 2004; Simonneau, Robbins et al. 2009).

Die derzeitige Klassifikation umfasst fünf Kategorien, nach denen die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) von anderen Formen der PH abzugrenzen ist, die als Folge von Linksherzerkrankung, Lungenerkrankung, thrombembolischer Erkrankung oder selteneren Ursachen auftreten (siehe Abbildung 1).

Mit einer Inzidenz von 1-2 Fällen auf eine Million Menschen ist die PAH im Vergleich zu anderen kardiopulmonalen Erkrankungen eher selten. Die anderen Formen des Lungenhochdrucks sind dagegen wesentlich häufiger (Gaine and Rubin 1998).

#### 1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

- **Idiopathische PAH (IPAH)**
- **Erblich**
  - BMPR2, ALK1, Endoglin, unbekannt
- **Drogen- und Medikamenteninduziert**
- **Assoziierte Formen (APAH)**
  - Bindegewebskrankheiten (CTD)
  - systemischer - pulmonaler Shunt (CHD)
  - portale Hypertonie (PPHT)
  - HIV-Infektion (HIV)
  - chronisch hämolytische Anämie
  - Schistosomiasis
- **pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVO) und/oder pulmonal-kapilläre Hämangiomatose (PCH)**

#### 2. Pulmonalvenöse Hypertonie in Verbindung mit einer Linksherzerkrankung

- **Systolische / Diastolische Dysfunktion**
- **Mitral- oder Aortenklappenfehler**

#### 3. Pulmonale Hypertonie in Assoziation mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie

- **Chronisch obstruktive Lungenerkrankung**
- **Interstitielle Lungenerkrankung**
- **Schlafapnoe - Syndrom**
- **Chronische Höhenkrankheit**
- **Bronchopulmonale Fehlbildung**
- **Anlagebedingte Fehlbildungen**

#### 4. Chronisch thromboemlich pulmonale Hypertonie (CTEPH)

#### 5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen

- **Hämatologische Erkrankung**
  - myeloproliferative Erkrankung, Splenektomie*
- **Systemische Erkrankung**
  - Vaskulitis, Sarkoidose, Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose*
- **Metabolische Erkrankung**
  - Morbus Gaucher, Glykogenspeicherkrankheit, Schilddrüsenerkrankungen*
- **Angeborene Herzfehler**
  - andere als kongenitaler systemisch-pulmonaler Shunt*
- **Andere**
  - Obstruktion durch Tumor, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen bei Dialyse*

### Abbildung 1: Klinisch-pathologische WHO-Klassifikation der PH

Die Gliederung erfolge gemäß des Vorschlags des „4. World Symposium on Pulmonary Hypertension“, Dana Point 2008; modifiziert durch Simonneau, Robbins et al. 2009.

Die Klassifikation der pulmonalen Hypertonie umfasst fünf verschiedene Gruppen. Die vorliegende Studie befasst sich im Wesentlichen mit den Krankheitsbildern der pulmonalen Hypertonie in Assoziation mit interstitiellen Lungenerkrankungen (Gruppe 3).

## 1.2.2 Histologie und Pathophysiologie

Histologisches Kennzeichen einer schweren PH ist die Ausbildung einer Schicht von Myofibroblasten und extrazellulärer Matrix (ECM) in der Media zwischen Endothel und Lungeninterstitium (Humbert, Morrell et al. 2004). Weitere typische Veränderungen bei PAH sind ungeordnete Proliferationen von Endothelzellen, sog. „plexiforme Läsionen“, die umsäumt sind von glatten Muskelzellen, Myofibroblasten und Bindegewebsmatrix (Pietra, Edwards et al. 1989).

Das Fortschreiten der PH ist gekennzeichnet durch eine Zunahme von Bindegewebe und Ablagerung von extrazellulärer Matrix und Fibroblasten in den Wandstrukturen der Lungengefäße.

Durch den Umbau kommt es zu einer abnehmenden Elastizität und Verdickung der Gefäße, woraus eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes in den vom rechten Herzen kommenden Pulmonalarterien resultiert. Es folgt ein Hochdruck und eine erhöhte Nachlastbelastung für das rechte Herz mit den Folgen einer rechtskardialen Hypertrophie und Insuffizienz (Cor pulmonale).

Verschiedene Ursachen (Vasokonstriktion, Thrombosen in situ u.a.) können zu einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands und damit zu einer PH führen. Einen besonders bedeutsamen Einfluss hat das Remodelling der Lungengefäße mit fibrotischen Umbauvorgängen, Obliterationen und Endothelzellwucherung (Jeffery and Morrell; Herold 2009). Das Remodelling ist durch ein Ungleichgewicht von protektiven Faktoren (Prostacyclin, NO, ANP-System) und potentiell schädigenden Faktoren (Thromboxan, Endothelin) gekennzeichnet.

### **1.2.3 Klinik**

Hauptsymptom der pulmonalen Hypertonie ist die Belastungsdyspnoe, die bei 60 % aller Patienten das Erstsymptom darstellt (Rubin 1993). Weitere Frühsymptome wie Müdigkeit, Leistungsminderung, Schwindel und Schwächeanfälle sind oft nur diskret ausgeprägt und wenig charakteristisch. Zudem kann die PH lange asymptomatisch bleiben (Olschewski 2006). Aufgrund der unspezifischen Symptome erfolgt eine Diagnosestellung meist erst in einem späteren Krankheitsstadium (Leschke, Wädlich et al. 2009).

Bei der körperlichen Untersuchung sollte auf die klinischen Zeichen einer pulmonalen Druckerhöhung und einer Rechtsherzbelastung geachtet werden. Als Symptome einer Rechtsherzdekompensation können Halsvenenstauung, Lebervergrößerung, periphere Ödeme und Sinustachykardien auftreten (Leschke, Wädlich et al. 2009). Im fortgeschrittenen Stadium kann es zur Entwicklung einer peripheren Zyanose kommen (Gaine and Rubin 1998).

## **1.2.4 Diagnostik**

Goldstandard der Diagnostik ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung. Durch Messung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) lässt sich der pulmonale Gefäßwiderstand und damit der Schweregrad der Erkrankung bestimmen (Leschke, Wädlich et al. 2009). Über die Messung des pulmonal kapillären Verschlussdrucks (PCWP) kann eine evtl. zusätzlich vorhandene Linksherzinsuffizienz ermittelt werden (postkapilläre Form des Lungenhochdrucks).

Neben dem Rechtsherzkatheter werden häufig auch nichtinvasiv bestimmbare Parameter als Indikatoren der Rechtsherzbelastung herangezogen. So gehört zur Diagnostik der pulmonalen Hypertonie das EKG, in dem Rechtsherzhypertrophiezeichen und rechtsventrikuläre Repolarisationsstörungen (ST-Senkung, T-Negativierung) zu sehen sein können.

Im Röntgenbild können ein prominenter Pulmonalisbogen, erweiterte zentrale Lungenarterien und eine aufgehellte Lungenperipherie auffallen. Zum Ausschluss der thromboembolischen Form der pulmonalen Hypertonie wird die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie, eine computertomographische Angiographie oder aber, immer noch als Goldstandard, die Pulmonalisangiographie verwendet.

Mit Hilfe der Echokardiographie lässt sich eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und Dilatation darstellen. Zudem kann durch Bestimmung des Druckgradienten an der Trikuspidalklappe der systolisch pulmonalarterielle Druck (sPAP) abgeschätzt werden, der physiologisch unter 30mmHg liegen sollte (Eysmann, Palevsky et al. 1991).

## **1.2.5 Therapie**

### **1.2.5.1 Sauerstoff, Diuretika, Antikoagulantien**

Bei allen Formen der PH sollte auf eine übermäßige körperliche Belastung verzichtet werden, um Luftnot und Schwächeanfällen vorzubeugen. Höhen über 1400m und Flugreisen können bei PH-Patienten problematisch werden und es sollte an eine zusätzliche Sauerstoffversorgung gedacht werden (Olschewski 2006).

Die Gabe von Sauerstoff führt zwar nicht zu einer relevanten Drucksenkung im Lungenkreislauf, doch bessert sie das Allgemeinbefinden und lindert die Atemnot der Patienten. Es wird empfohlen, die arterielle Sättigung über 90 % zu halten, um einer

durch Hypoxie bedingten Vasokonstriktion vorzubeugen (McLaughlin, Presberg et al. 2004).

Bei drohendem Rechtsherzversagen und Überwässerung sind Diuretika zur Druckentlastung indiziert. Ein Aldosteronantagonist als Basistherapie ist empfehlenswert (Olschewski 2006).

Die Indikationsstellung von Antikoagulantien sollte allgemein großzügig gestellt werden, da bei allen PH-Formen durch verminderten Blutfluss und Polyglobulie ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht (Karow 2009).

#### **1.2.5.2 Calciumantagonisten**

Calciumantagonisten wirken über eine Blockade des Calcium-Einstroms an L-Kanälen glatter Muskelzellen, wodurch es zu einer unselektiven Dilatation der Widerstandsgefäße (Arteriolen) und einer Afterloadsenkung kommt. Eine pulmonale Drucksenkung ist nicht bei jedem Patient zu beobachten, evtl. sollten Responder daher mit einer Vasoreaktivitätstestung überprüft werden (Karow 2009).

Zum Einsatz bei PH kommen meist die Calciumantagonisten Nifedipin, Diltiazem oder Amlodipin (Matthys 2008).

#### **1.2.5.3 Prostanoid**

Die synthetisierten Prostacycline Epoprostenol und Trepostinil, sowie das Prostacyclinderivat Iloprost werden in vielen Ländern (u.a. England, USA) als Standardmedikament bei PH-Patienten eingesetzt (Matthys 2008). Die Therapie ist jedoch sehr kostspielig (ca. Euro 150.000 – 350.000 /Jahr) (Olschewski 2006).

Prostanoid wirken vasodilatierend auf das pulmonale und systemische Gefäßsystem und hemmen die Thrombozytenaggregation (Christman, McPherson et al. 1992). Es kommt zu einer pulmonalen Drucksenkung und zu einer Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion (Hinderliter, Willis et al. 1997).

#### **1.2.5.4 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten**

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Sitaxsentan, Ambrisentan) hemmen die durch Endothelin-1 vermittelte Vasokonstriktion auf glatte Muskelzellen (Karow 2009). In klinischen Studien bewirkten Endothelin-Antagonisten eine Verbesserung

der Ergebnisse in 6-Minuten-Gehtests, verbesserte hämodynamische Parameter und eine Reduktion der NYHA-Klasse der Patienten (Raja and Dreyfus 2008).

#### **1.2.5.5 Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5-Inhibitoren)**

Durch Blockierung der Phosphodiesterase 5 kommt es in den Gefäßen der Lunge und Genitalien zu einem Anstieg des Botenstoffs cGMP, der eine Vasodilatation auslöst (Olschewski 2006).

Der PDE5-Inhibitor Sildenafil zeigte in klinischen PH-Studien einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo. Bei behandelten Patienten kam es zu einer Reduktion der NYHA-Klasse und verbesserten Resultaten in 6-Minuten-Gehtests (Ghofrani, Schermuly et al. 2003).

#### **1.2.5.6 Imatinib**

Der Thyrosinkinaseinhibitor Imatinib (Glivec) hemmt als Signaltransduktions-Inhibitor kompetitiv die Thyrosinkinasen bcr-abl, c-kit und PDGF-R. Folge ist eine selektive Proliferationshemmung und Apoptose der entsprechenden Zellreihen (Karow 2009).

In verschiedenen Tierstudien zeigte sich, dass die Gabe von Imatinib strukturelle Gefäßumbildungen in der Lunge und die Ausbildung einer PH verhindert kann. Auch bei bereits bestehender PH kann eine Gabe von Imatinib sinnvoll sein (Ghofrani, Seeger et al. 2005; Schermuly, Dony et al. 2005).

#### **1.2.5.7 Chirurgische Therapie**

Zur chirurgischen Therapie der pulmonalen Hypertonie gehören die Atrioseptostomie (Herstellung einer Verbindung zwischen pulmonalen und systemischen Kreislauf auf Vorhofebene), die pulmonale Thrombendarteriektomie (bei Patienten mit chronisch thrombembolischer pulmonaler Hypertonie) und als letzte Option eine Lungentransplantation (Pasque, Trulock et al. 1991; Barst, Rich et al. 2002).

### **1.3 IPF und pulmonale Hypertonie**

Vielfach wurde in klinischen Studien beschrieben, dass eine PH vermehrt bei Patienten mit IPF anzutreffen ist. Das Ausmaß der PH ist hier in der Regel moderat

und nicht dem der PAH-Patienten vergleichbar. Die Häufigkeit einer PH bei IPF liegt zwischen 32% bis 46%. Die Daten beruhen jedoch meist auf Patienten, welche bereits für eine Lungentransplantation gelistet sind und sich demnach in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden. Es ist daher anzunehmen, dass das effektive Vorkommen PH in IPF niedriger ist. (Corte 2009).

Die Prävalenz der PH scheint mit dem Voranschreiten der IPF zuzunehmen. Unterstützt wird diese Annahme durch Ergebnisse einer Studie mit IPF-Patienten, die auf eine Transplantation warteten. Während bei der ersten Messung 33% der Patienten positiv auf PH getestet wurden, waren es bei der letzten Messung, kurz vor der Transplantation, bereits 85% (Nathan, Ahmad et al. 2005).

Die Epidemiologie von PH in IPF konnte bislang nicht ausreichend belegt werden (Patel, Lederer et al. 2007). Erschwert wird dieser Umstand dadurch, dass die PH in IPF aufgrund der unspezifischen Krankheitszeichen erst spät diagnostiziert wird. Als Symptome werden Dyspnoe, Ödeme und leichte Schmerzen im Brustbereich genannt (Patel, Lederer et al. 2007). Oft besteht daher zum Diagnosezeitpunkt schon eine schwere PH, was die Bestimmung einer Inzidenz erschwert.

### **1.3.1 Prognostische Bedeutung**

Neuere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen PH und einer erhöhten Morbidität und Mortalität (Nadrous, Pellikka et al. 2005; Lettieri, Nathan et al. 2006; Nathan, Noble et al. 2007).

So wurde in Studien gezeigt, dass die mittlere Lebenserwartung bei IPF-Patienten mit einem sPAP > 50mmHG 0,7 Jahre beträgt, während Patienten mit einem sPAP < 35mmHG im Schnitt 4,1 Jahre überlebten (Nadrous, Pellikka et al. 2005). In einer anderen Studie wurde beschrieben, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei IPF-Patienten mit einem mPAP > 17mmHG (16,7%) deutlich eingeschränkt ist gegenüber solchen mit einem mPAP < 17mmHG (62,2%) (Hamada, Nagai et al. 2007).

### **1.3.2 Diagnose**

Goldstandard für die Diagnose PH in IPF ist der Rechtsherzkatheter. Jedoch ist diese Untersuchung nicht nur mit erhöhten Kosten, sondern vor allem ein invasiver Eingriff und mit potentiellen Komplikationen verbunden. Als Screening-Methode zur

Krankheitsbestimmung in einem frühen Stadium sollten nichtinvasiv bestimmbare Parameter als Indikatoren der Rechtsherzbelastung herangezogen werden.

Neben der Echokardiographie (Bestimmung des sPAP) fällt damit besonders dem HRCT eine Bedeutung zu. Zwar ist die Computertomographie aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität als Diagnosemittel zur Bestimmung einer PH bislang nicht weit verbreitet (Corte 2009), doch bringt das HRCT den Vorteil, dass Lungen-, Herzgefäße und Lungenparenchym anschaulich dargestellt werden können. So konnte bereits ein Zusammenhang zwischen einem vergrößerten Durchmesser der A. pulmonalis (pulmonary artery diameter, PAD) und einem erhöhten mPAP gezogen werden (Kuriyama, Gamso et al. 1984). Eine noch engere Korrelation zum mPAP wurde bei Bestimmung des Quotienten aus PAD und dem Durchmesser der Aorta ascendens (aorta diameter, AD) erreicht (NG, S. et al. 1999). Die Studien berufen sich jedoch auf ein inhomogenes Patientenfeld und nicht auf ein Kollektiv bestehend aus IPF-Patienten.

Es gibt bislang nur wenige CT-Studien, die sich ausschließlich mit der Diagnose PH in IPF beschäftigen. Eine Untersuchung von 65 Fibrose-Patienten mit und ohne PH zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den im CT gemessenen Quotienten aus Pulmonalarterie und Aorta (Zisman, Karlamangla et al. 2007).

In zwei IPF-Studien wurde untersucht, ob quantitativ messbare HRCT-Indizes dazu verwendet werden können, Ausmaß und Prognose der IPF zu bestimmen (Best, Lynch et al. 2003; Best, Meng et al. 2008). Es wurde gezeigt, dass histogrammbasierte Messungen von medianen Hounsfield-Einheiten, *Skewness* (Neigungsstärke einer statistischen Verteilung) und *Kurtosis* (Maßzahl für die Steilheit der Kurve) in HRCTs mit einer verschlechterten Lungenfunktion bei IPF-Patienten einhergehen (Best, Lynch et al. 2003). Auch erwiesen sich Kurtosis und Skewness als Prädiktoren einer erhöhten Mortalität während des Follow-up (Best, Meng et al. 2008).

Es ist jedoch unklar, ob die PH als eine prognoserelevante Komorbidität der IPF möglicherweise auch diese Parameter beeinflusst.

Eine weitere wichtige prognostische Bedeutung fällt dem „brain natriuretic peptide“ (BNP) zu. BNP gehört zu den natriuretischen Peptiden und wird von Kardiomyozyten bei Volumenbelastung und Dehnung der Herzventrikel sezerniert. Die

pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer Aktivierung des natriuretischen Peptidsystems führen, sind nicht vollständig geklärt (Leuchte, Neurohr et al. 2004). BNP bewirkt eine Senkung des peripheren Gefäßwiderstands durch Vasodilatation und eine Erhöhung der Natriuresis und renalen Wasserausscheidung. Es hat eine sehr kurze Halbwertszeit und wird durch Serum-Endopeptidasen zum inaktiven Spaltprodukt NTproBNP metabolisiert.

Ein erhöhter BNP-Wert gibt Hinweis auf eine pulmonale Hypertonie und ist ein prognostischer Marker (Neurohr and Behr 2009).

Bei Patienten mit idiopathischer PH korreliert der BNP-Wert unter anderem mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion und hämodynamischen Parametern (Leuchte, Holzapfel et al. 2004). In Langzeitstudien wurde gezeigt, dass Änderungen des BNP-Werts mit hämodynamischen Veränderungen und veränderten Resultaten in 6-Minuten-Gehtests verbunden sind (Leuchte, Neurohr et al. 2004).

Bislang gibt es jedoch nur begrenzte Daten über die Rolle von BNP-Werten bei Patienten mit PH und Fibrose (Corte 2009). Eine Studie beschreibt, dass, bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung, erhöhte BNP-Werte einhergehen mit schlechter Prognose und einer herabgesetzten Belastungsfähigkeit (Leuchte, Neurohr et al. 2004). Vor einer routinemäßigen Bestimmung des BNP-Werts bei Patienten mit IPF sollte eine weitere Validierung der prognostischen Wirkung von BNP im Rahmen einer Studie beschränkt auf IPF-Patienten erfolgen (Corte 2009).

#### **1.4 IPF und Lungenemphysem**

Bei der radiologischen Untersuchung von IPF-Patienten mittels HRCT stellte sich heraus, dass in HRCTs, neben fibrotischen Anteilen, häufig auch Lungenemphyseme anzutreffen sind.

Als Lungenemphysem bezeichnet man eine irreversible Überblähung der Lunge distal der Bronchioli terminales durch Zerstörung von Alveolen und Lungensepten.

Man unterscheidet das primäre vom sekundären Emphysem. Das primäre Emphysem, auch physiologisches Altersemphysem genannt, ist bedingt durch einen Verlust der elastischen Rückstellkräfte in der Lunge, geht jedoch ohne eine Wanddestruktion einher. Das sekundäre Emphysem tritt u.a. durch inhalatives Zigaretten- und Tabakrauchen auf, bei einem angeborenem Alpha-Antitrypsinmangel oder auch als Narben- oder Überdehnungsemphysem (analog den Traktionsbronchiektasien).

Das gehäufte Vorkommen von Lungenemphysemen bei IPF-Patienten wurde erstmalig 1990 von Wiggins et al. beschrieben und wurde seither in verschiedenen klinischen Studien untersucht (Wiggins, Strickland et al. 1990; Mura, Zompatori et al. 2006; Rogliani, Mura et al. 2008). Bezeichnet wird dieses Phänomen auch als „combined pulmonary fibrosis and emphysema“ (CPFE) (Wiggins, Strickland et al. 1990; Cottin and Cordier 2005).

Die Diagnose eines Emphysems bei Patienten mit CPFE kann klinisch, radiologisch und anhand der Lungenfunktion gestellt werden. Die klinischen Symptome eines Emphysems sind meist jedoch wenig spezifisch. Zunächst klagen die Patienten über Atemnot bei Belastung, die später auch in Ruhe auftreten kann. Besonders nach Infekten wird eitriges Sputum produziert und die Dyspnoe verstärkt sich („Infektexazerbation“). In der Lungenfunktion zeigt sich eine Erhöhung der Totalkapazität der Lunge. Das Residualvolumen macht mehr als 40% der Totalkapazität aus, während Vitalkapazität, FEV1 und der Tiffeneau-Index erniedrigt sind. Sensitivste Methode zum Nachweis eines Lungenemphysems ist das HRCT (Herold 2009). Im HRCT erfolgt die Darstellung der Emphysembullae: typische luftgefüllte Hohlräume mit einer sehr dünnen Wandstruktur.

Die Kombination von IPF und Emphysem führt zu einer verminderten Belastbarkeit der Patienten und hat prognostische Auswirkungen (Meltzer and Noble 2008). Die Pathophysiologie der Erkrankung ist unklar (Cottin, Fabien et al. 2009). Es konnten jedoch verschiedene Risikofaktoren, wie jahrelanger Nikotinabusus, männliches Geschlecht und Exposition gegenüber agrochemischen Verbindungen identifiziert werden. (Daniil, Koutsokera et al. 2006). Auch wird eine genetische Prädisposition diskutiert. So könnten Polymorphismen im Promotor des Metalloproteinase-1-Gens eine Rolle bei der Entwicklung von CPFE spielen (Cottin and Cordier 2009). Die Inzidenz der Erkrankung ist noch unbekannt. Kleinere Fallserien legen nahe, dass CPFE bei bis zu 35% der Patienten mit IPF anzutreffen ist (Meltzer and Noble 2008). Therapeutische Optionen bei CPFE sind begrenzt (Cottin and Cordier 2005).

In einigen Studien wird aufgeführt, dass das Risiko zur Entwicklung einer PH bei IPF-Patienten mit CPFE deutlich erhöht ist (zwischen 50% bis 90%) (Cottin and Cordier 2005; Mejia, Carrillo et al. 2009). Das Vorkommen von PH ist in diesen Studien mit einer deutlich verschlechterten Prognose verbunden. So betrug die 5-Jahres-

Überlebensrate von CPFE-Patienten mit PH 25%, im Vergleich zu 75% bei Patienten ohne PH (Cottin and Cordier 2005). Die Kombination von Emphysem und PH bei IPF-Patienten scheint demnach von erheblicher prognostischer Bedeutung zu sein (Mejia, Carrillo et al. 2009).

## 1.5 Fragestellung

Die idiopathische pulmonale Fibrose ist eine Lungenerkrankung mit schlechter Prognose und einem in der Regel rasch progredienten und therapierefraktären Verlauf. Vorangehenden klinischen Studien zufolge sollte das Vorliegen einer PH bei IPF-Patienten mit einer besonders schlechten Prognose vergesellschaftet sein, es ist aber unklar in wie weit dies auf Komorbiditäten (wie z.B. Emphysem) zurückzuführen ist. Die Epidemiologie der PH bei IPF ist bislang unklar; eine wirkungsvolle Therapie ist noch nicht gefunden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, neue Erkenntnisse zu folgenden Fragestellungen zu erhalten:

- Die Prävalenz und prognostische Bedeutung von PH bei IPF-Patienten
- Der Diagnosezeitpunkt der PH und die Überlebensrate ab dem Diagnosezeitpunkt
- Bedeutung des Schweregrads der PH für das Überleben der IPF-Patienten
- Risikofaktoren für die Entwicklung einer PH sowie das Vorkommen verschiedener Komorbiditäten.

Goldstandard für die Diagnose PH in IPF ist der Rechtsherzkatheter, jedoch ist diese Untersuchung ein invasiver Eingriff und mit potentiellen Komplikationen verbunden.

Die vorliegende Studie beschäftigte sich daher mit der prognostischen und diagnostischen Bedeutung von nicht-invasiven Methoden wie dem Serum-BNP und der hochauflösenden Computertomographie bei IPF. Die Fragestellung lautete in diesem Zusammenhang:

- Diagnostische und prognostische Relevanz von erhöhten BNP-Werten bei IPF-Patienten mit PH
- Diagnostische und prognostische Relevanz von HRCT-Indizes und Diameter der Arteria Pulmonalis und der Aorta ascendens.

Häufig finden sich neben der PH auch emphysematöse Erkrankungen bei IPF-Patienten. Es wird vermutet, dass bei Patienten mit Emphysem das Risiko für das Auftreten einer PH deutlich erhöht ist.

In der folgenden Arbeit wurde deshalb untersucht, ob ein begleitendes Lungenemphysem in einem homogenen Kollektiv aus IPF-Patienten häufiger bei Patienten mit oder ohne eine PH auftritt und eine prognostische Relevanz besteht.

## **2 Material und Methoden**

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Behandlungsdaten und Befunde von Patienten mit IPF der Ambulanz für fibrosierende Lungenerkrankungen des Uniklinikums Gießen und Marburg (Standort Gießen) analysiert.

### **2.1 Patientenkollektiv**

Insgesamt wurden 100 IPF-Patienten in die Datenanalyse eingeschlossen, die zwischen Januar 2000 und November 2008 erstmalig in der Ambulanz vorstellig wurden. Diagnosekriterien waren ein IPF-kompatibler oder prototypischer HRCT-Befund, eine überwiegend neutroeosinophile Alveolitis in der BAL und/oder der Nachweis eines UIP-Pattern in der offenen Lungenbiopsie. Alle hier eingeschlossenen Patienten erfüllten die internationalen Konsensuskriterien (Consensus Classification 2002). Entsprechend der Richtlinien musste, sofern keine eindeutige chirurgische Lungenbiopsie vorlag, HRCTs den oben genannten Kriterien für das Vorliegen einer IPF entsprechen. Die Beurteilung erfolgte durch einen Thoraxradiologen des Zentrums (Dr. A. Breithecker oder Dr. Litzlbauer) oder einen in der Diagnostik der IPF erfahrenen Pneumologen (Prof. Dr. A. Günther). Patienten mit anderen Formen interstitieller Lungenerkrankungen, wie der exogen-allergische Alveolitis (EAA) oder Kollagenosen, wurden ausgeschlossen.

Zur Diagnose einer PH in dieser Patientengruppe waren je nach klinischer Situation der Rechtsherzkatheter und die Echokardiographie verwendet worden. Definiert wurde die PH als eine Erhöhung des mPAP (Rechtsherzkatheter) auf über 25mmHg, bzw. als sPAP (Echokardiographie) über 50mmHg. Insgesamt wurde bei 32 der 100 IPF-Patienten eine PH entsprechend der Leitlinien nachgewiesen. Anhand der zwei Gruppen konnten Überleben, Risikofaktoren und die prognostische Bedeutung von BNP bei IPF-Patienten mit und ohne PH erarbeitet werden.

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

## 2.2 Matching der Patienten

Im nächsten Schritt erfolgte, anhand demografischer Daten und der Lungenfunktionsdiagnostik, ein *Matching* der 32 Patienten mit PH zu 32 Patienten ohne PH. Hierbei konnten mit Hilfe dieser Paarbildung der Einfluss von Störgrößen („Confounding Bias“) minimiert werden. In das *Matching* miteinbezogen wurden die Kriterien Alter, Größe, Gewicht und Vitalkapazität (VC). Als zugrunde liegende Abstandsfunktion des Matchingverfahrens wurde der euklidische Abstand nach der Rangposition gewählt. Patienten mit der geringsten euklidischen Distanz wurden einander zugeordnet. Die dazugehörige Formel lautet:

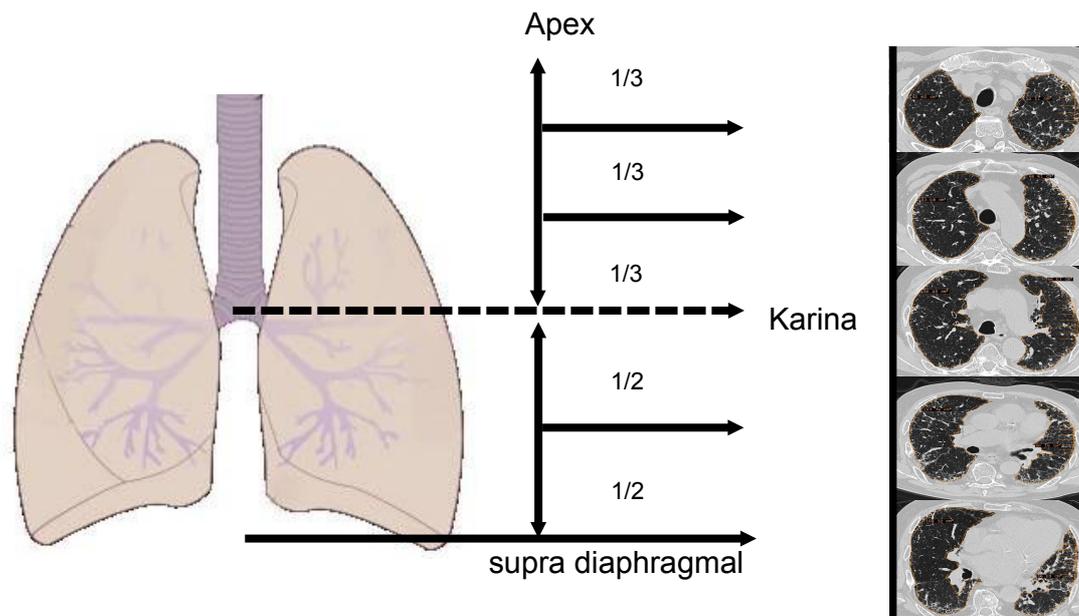
$$d_{AB} = \sqrt{\sum_{i=1}^n (a_i - b_i)^2}$$

### Formel 1: Abstandsfunktion

Der euklidische Abstand zwischen den zwei Punkten A und B ist gleich der Wurzel der Summe der Quadrate der Abstands-Koordinaten.

## 2.3 Auswertung der HRCTs

Zur Bestimmung von medianer Lungendichte, Skewness und Kurtosis wurden 64 HRCT-Scans der Lunge (Schichtdicke 1-2mm; Abstand 2cm; „Siemens Somatom Volume Zoom“), die während der Behandlung der Patienten angefertigt wurden, mittels des Programmes „DicomWorks“ ausgewertet. HRCTs mit Bewegungsartefakten („veratmet“) wurden nicht berücksichtigt. Strukturen, die nicht zum Lungenparenchym gehören wie Trachea oder große Blutgefäße wurden manuell entfernt. Da sich die Anzahl der erfassten CT-Bilder zwischen den einzelnen Patienten größenbedingt unterschied, wurden für die Auswertung fünf unterschiedliche Bildebenen bestimmt. Die fünf Schnitte galten dabei als exemplarisch für das gesamte Lungenparenchym und wurden nach einem festgelegten Schema ausgewählt (siehe Abb. 2).



**Abbildung 2: Auswertung der HRCTs**

Insgesamt wurden fünf Schnitte aus unterschiedlichen Ebenen ausgewählt. Schnitt 5 wurde definiert als erstes HRCT-Bild, auf dem das Diaphragma nicht mit angeschnitten ist. Schnitt 3 wurde lokalisiert auf Höhe der Karina und Schnitt 4 auf halber Höhe zwischen dem 3. und 5. Bild. Die HRCT-Bilder zwischen Apex und Karina wurden gezählt und gedrittelt. Schnitt 2 befindet sich mit einem Drittel und Schnitt 1 mit zwei Dritteln Abstand zur Karina.

Für jeden der fünf ausgewählten HRCT-Schnitte wurden sodann Histogramme der Hounsfield-Einheiten erstellt und die Indizes *Skewness* (Schiefe) und *Kurtosis* (Wölbung) ermittelt. Zuletzt wurden für jeden der Indizes die fünf Schnitte summiert dargestellt.

Der Begriff *Skewness* beschreibt den Grad der Asymmetrie einer Kurve. Ein Histogramm mit einem verlängerten Ende auf der rechten Seite („rechtsschief“) erhält einen positiven Wert. Bei einer vollkommen symmetrischen Verteilung entspricht die *Skewness* dem Wert Null.

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

**Formel 2: Berechnung der Skewness**

$n$  = der Stichprobenumfang (Anzahl der Beobachtungen);  $x_j$  = der „j-te“ Beobachtungswert;  $\bar{x}$  = der Stichprobenmittelwert;  $s$  = Standardabweichung

Die *Kurtosis* ist ein Maß für die relative Flachheit einer Verteilung. Wenn eine Verteilung spitzer zuläuft als eine normale Verteilungskurve, resultiert daraus ein

positiver Kurtosis-Wert. In einer Gaußschen Normalverteilung entspricht die Kurtosis dem Wert Null.

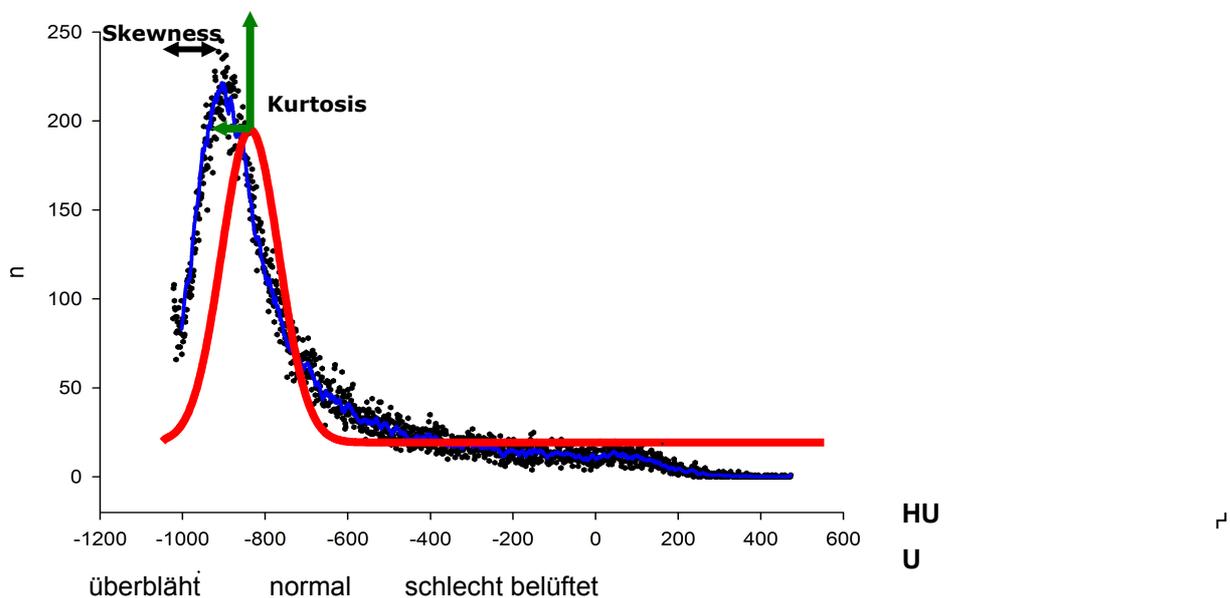
$$\left\{ \frac{n(n+1)}{(n-1)(n-2)(n-3)} \sum \left( \frac{x_j - \bar{x}}{s} \right)^4 \right\} - \frac{3(n-1)^2}{(n-2)(n-3)}$$

**Formel 3: Berechnung der Kurtosis**

$n$  = der Stichprobenumfang (Anzahl der Beobachtungen);  $x_j$  = der „j-te“ Beobachtungswert;  $\bar{x}$  = der Stichprobenmittelwert;  $s$  = Standardabweichung

Bei gesunden Personen läuft die Kurve im CT-Histogramm spitz zu und ist im Vergleich zur Kurve von IPF-Patienten nach schräg links verlängert (siehe Abbildung 3). Histogramme von Patienten mit IPF verlaufen dagegen weniger schief und flacher, was vermutlich mit vermehrten Lungengewebe und einer Abnahme des Gases in der Lunge zu erklären ist (Best, Lynch et al. 2003).

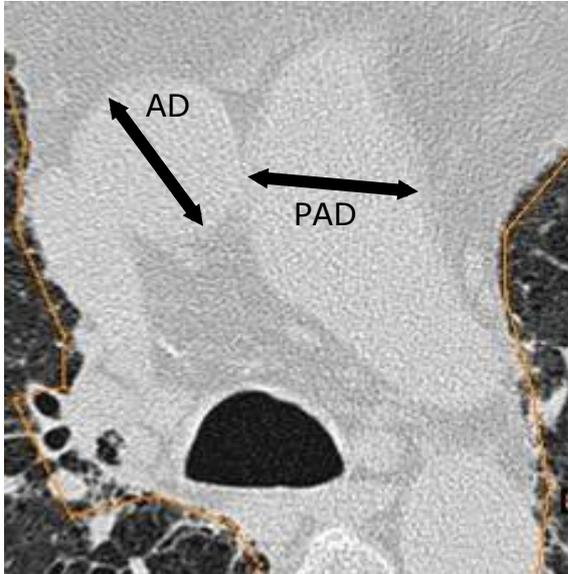
2D Graph 1



**Abbildung 3: Lungenhistogramm**

In einem Histogramm wird das Lungenvolumen als Funktion der Hounsfield-Einheiten (HU) graphisch dargestellt. Der Bereich zwischen -900 HU und -500 HU entspricht normal belüftetem Lungengewebe. Werte kleiner -900 HU sind definiert als überblähte Lungenabschnitte. Der Bereich zwischen -500 HU und -100 HU gilt als schlecht belüftet. Abbildung 2 zeigt das Lungenhistogramm einer gesunden Person (blau) im Vergleich zu einem IPF-Patienten (rot). Skewness beschreibt die Neigungsstärke einer statistischen Verteilung und die Kurtosis gilt als Maßzahl für die Steilheit der Kurve. HU = Hounsfieldeinheit, n = counts.

In den HRCTs der Patienten wurden außerdem der Durchmesser der Arteria pulmonalis (PAD; pulmonary artery diameter) und der Aorta ascendens (AD; aortal diameter) bestimmt und miteinander verglichen (Abbildung 4).



**Abbildung 4: Pulmonalarterie und Aorta ascendens im HRCT**

In Abbildung 4 wird die Messung der Durchmesser von Pulmonalarterie (PAD) und Aorta ascendens (AD) in einem HRCT-Bild illustriert. Der PAD wurde am Ort der größten Lumenweite gemessen. Im gleichen Schnittbild wurde der AD bestimmt.

Zuletzt erfolgte eine Auswertung der HRCTs nach typischen radiologischen Kriterien zur Diagnose eines Emphysems. Dazu wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: IPF-Patienten mit Emphysem und IPF-Patienten ohne emphysematöse Veränderungen. Ein Emphysem wurde definiert durch das vermehrte Vorkommen von strahlentransparenten Arealen, begrenzt von sehr dünnen (<1 mm) oder gar keinen Wandstrukturen, mit ungleichmäßiger Verteilung. Emphysembullae (> 1 cm) wurden definiert als Gebiete mit niedriger Dichte, einer konvexen Kontur, dünnen Wänden und durch fehlendes Lungengewebe im Inneren der Bullae. Emphysematöse Läsionen wurden als Prozentsatz der betroffenen Lunge angegeben. Die Diagnose eines Emphysems wurde erst dann gestellt, wenn die emphysematösen Strukturen mehr als 10% des gesamten Lungengewebes ausmachten.

## 2.4 Statistische Auswertung

Zur Datenerfassung wurde eine Microsoft-Access-2002 Datenbank (Microsoft, Redmond, USA) entwickelt, mit deren Hilfe Informationen zur Diagnose,

Laborwerten, Lungenfunktion und Komorbiditäten bei IPF-Patienten gesammelt werden konnten. Es wurden Abfragen verwendet, um zur statistischen Analyse Daten in die „Predictive Analytics Software“ (PASW, ehemals SPSS) v. 17.0.2 (SPSS Inc., Chicago, USA Import) einzulesen. Die HRCT-Indizes „mediane Lungendichte“, Kurtosis und Skewness wurden anhand der ermittelten Bildpunkte mit dem Statistikprogramm SAS 9.2 (SAS-institute, Cary, NC) berechnet.

Die Daten von kontinuierlichen (quantitativen) Variablen werden als Mittelwert mit Standardfehler (SD) oder im 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die Daten von kategorialen (qualitativen) Merkmalen werden als beobachtete Zahl mit prozentualen Anteilen angeführt. Es wurde der zweiseitige Student t-Test für gepaarte und ungepaarte Stichproben verwendet. P-Werte  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet. Kategoriale Datensätze wurden verglichen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests. Für die Darstellung von Zeiträumen (z.B. Zeitpunkt des Todes nach Diagnosestellung) wurden Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Es wurde für jeden Tag die Wahrscheinlichkeit errechnet, diesen ohne das Eintreten des jeweils untersuchten Ereignisses zu erreichen. Ein Log-Rank-Test wurde benutzt, um das Überleben der Patienten mit und ohne PH zu vergleichen.

Risikofaktoren für PH und prognostische Bedeutung von BNP wurden mit einer multivariaten proportionalen (Cox) Regressionsanalyse analysiert. Entsprechende Hazard-Ratios (Hazard-Raten) mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten wurden berechnet. Eine logistische Regression wurde für die Diagnose PH-Patient durchgeführt. Die Darstellung von Sensitivität und Spezifität von Serum-BNP wurde durch eine Receiver Operating Characteristic (ROC) ermöglicht.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

Die klinischen Daten aller 100 eingeschlossenen IPF-Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Insgesamt wurde bei 32 Patienten eine PH diagnostiziert. Das durchschnittliche Alter zum Diagnosezeitpunkt betrug bei PH-Patienten 66,3 Jahre mit einer Standardabweichung von  $\pm 1,3$  Jahren. Das mittlere Alter war damit etwas erhöht gegenüber Patienten ohne eine PH (61,7 Jahre  $\pm 1,4$ ).

In beiden Patientengruppen waren prozentual mehr Männer als Frauen betroffen (68,7% vs. 73,5%).

Die Diagnosestellung einer IPF erfolgte bei den PH-Patienten zu 68,7% nach klinischen Kriterien (HRCT) und zu 31,2% nach einer Lungenbiopsie (chirurgisch oder transbronchial). Ähnliche Werte ergaben sich bei Patienten ohne PH. Bei 66,2% erfolgte die Diagnose IPF nach einer Biopsie, während 33,8% nach klinischen Charakteristika beurteilt wurden.

Die Rauchgewohnheiten der Patienten beider Gruppen wiesen geringe Unterschiede auf. In der Patientengruppe ohne PH gaben 48,5% an noch nie geraucht zu haben. Mit dem Rauchen aufgehört hatten 27,9%. Vier Patienten (5,9%) führten an, auch gegenwärtig noch zu rauchen. Insgesamt wurden  $22,4 \pm 2,8$  Packyears pro Raucher ermittelt. Unter den IPF-Patienten mit PH waren zu 58,4 ehemalige Raucher anzutreffen. Niemals geraucht hatten nach eigenen Angaben 37,5% und nur ein Patient rauchte zum aktuellen Aufnahmezeitpunkt (3,1%). Die durchschnittliche Anzahl Packyears betrug in dieser Gruppe  $28,4 \pm 1,7$ .

Auch das Vorkommen von Begleiterkrankungen wurde in beiden Gruppen ermittelt. Ähnliche Werte von Patienten mit und ohne PH ergaben sich bei der arteriellen Hypertonie (46,9% vs. 44,1%) und bei Herzrhythmusstörungen (9,4% vs. 10,3%). Andere Komorbiditäten, wie Reflux (21,9% vs. 13,2%), Diabetes mellitus (28,1% vs. 16,2%) und Vorhofflimmern (6,25% zu 2,9%), waren im Schnitt etwas häufiger bei PH-Patienten anzutreffen.

Die Behandlung der IPF-Patienten mit und ohne eine PH mit immunsuppressiven Medikamenten erwies sich als relativ ausgeglichen. Am häufigsten erfolgte in beiden Gruppen eine Therapie mit Kortikosteroiden (81,2% vs. 76,5%), gefolgt von Azathioprin (28,1% vs. 33,8%) und Cyclophosphamid (3,1% vs. 10,3%).

	Pat. mit PH		Pat. ohne PH	
<b>Patientenanzahl</b>	32	32,0%	68	68,0%
Durchschnittliches Alter zum Diagnosezeitpunkt	66,26 ± 1,33		61,70 ± 1,41	
Geschlecht (männlich)	22	68,75%	50	73,53%
<b>Diagnose nach:</b>				
Lungenbiopsie	10	31,25%	23	33,82%
klinischen Kriterien	22	68,75%	45	66,18%
<b>Raucherstatus:</b>				
Nie	12	37,50%	33	48,53%
Ehemals	19	59,38%	19	27,94%
Gegenwärtig	1	3,13%	4	5,88%
Durchschnittliche Anzahl der Packyears der Raucher	28,38 ± 1,69		22,41 ± 2,76	
<b>Komorbiditäten:</b>				
Arterieller Bluthochdruck	15	46,88%	30	44,12%
Koronararterienkrankung	8	25,00%	14	20,59%
Herzrhythmusstörungen	3	9,38%	7	10,29%
Vorhofflimmern	2	6,25%	2	2,94%
Reflux	7	21,88%	9	13,24%
Diabetes Mellitus	9	28,13%	11	16,18%
<b>Behandlung mit:</b>				
Azathioprin	9	28,13%	23	33,82%
Cyclophosphamid	1	3,13%	7	10,29%
Kortikosteroiden	26	81,25%	52	76,47%

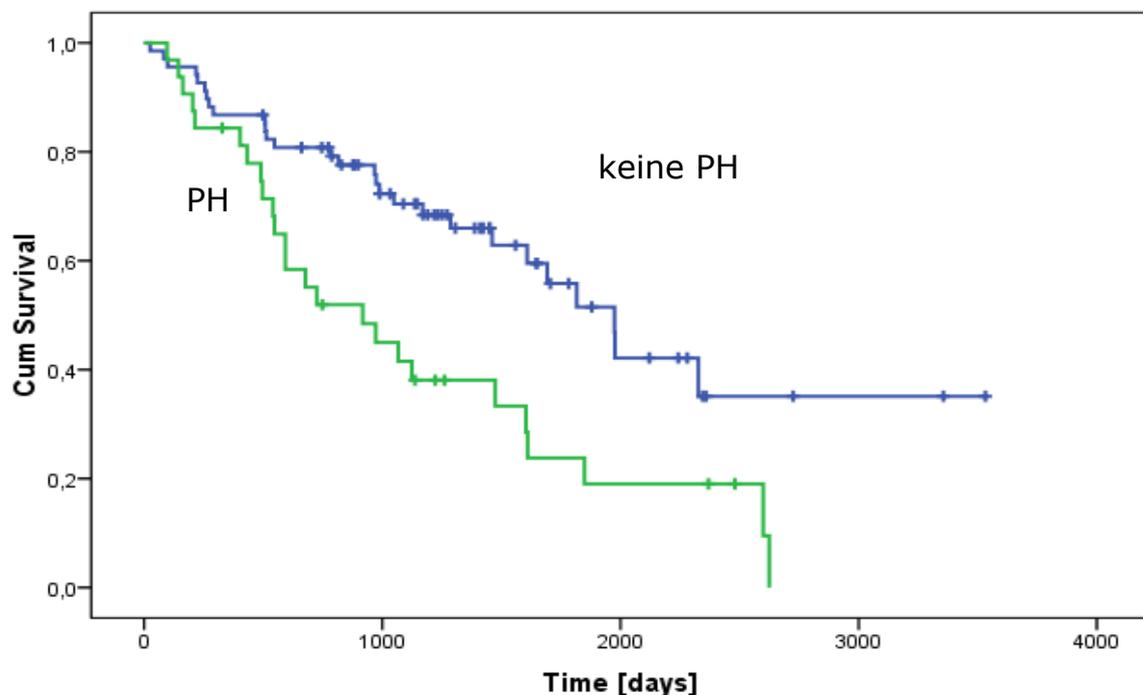
### Tabelle 1: Klinische Daten

Die Tabelle zeigt eine Auswertung der klinischen Daten aller untersuchten IPF-Patienten mit und ohne PH. Der Raucherstatus „nie“ wurde für Patienten gewählt, die nach eigenen Angaben weniger als 100 Zigaretten in ihrem Leben geraucht hatten. Patienten, die mindestens 12 Monate vor Evaluation mit dem Rauchen aufgehört hatten, wurden in die Kategorie „ehemals“ eingeordnet. In der Spalte Behandlung wurden nur Medikamente angeführt, die für mindestens drei Monate verabreicht wurden. Angegeben sind Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) und qualitative Merkmale mit prozentualen Anteil.

### 3.2 Überleben von IPF-Patienten mit und ohne PH

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten von IPF-Patienten mit (32%) und ohne PH (68%), beurteilt ab dem Diagnosezeitpunkt der IPF, wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet (Abbildung 5). Die so entstandenen Überlebenskurven wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests verglichen.

In der Analyse erwiesen sich die Überlebenschancen von Patienten, die im späteren Krankheitsverlauf eine PH entwickelten, schon ab dem Zeitpunkt der IPF-Diagnose als verringert. Für das Kollektiv der IPF-Patienten ohne PH ergab sich eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 54%. Die 5-Jahres-Überlebensrate von PH-Patienten betrug im Vergleich dazu 25% und war somit deutlich verringert. Das unterschiedliche Risiko zwischen den beiden Gruppen konnte als statistisch signifikant nachgewiesen werden (p-Wert: 0,002).



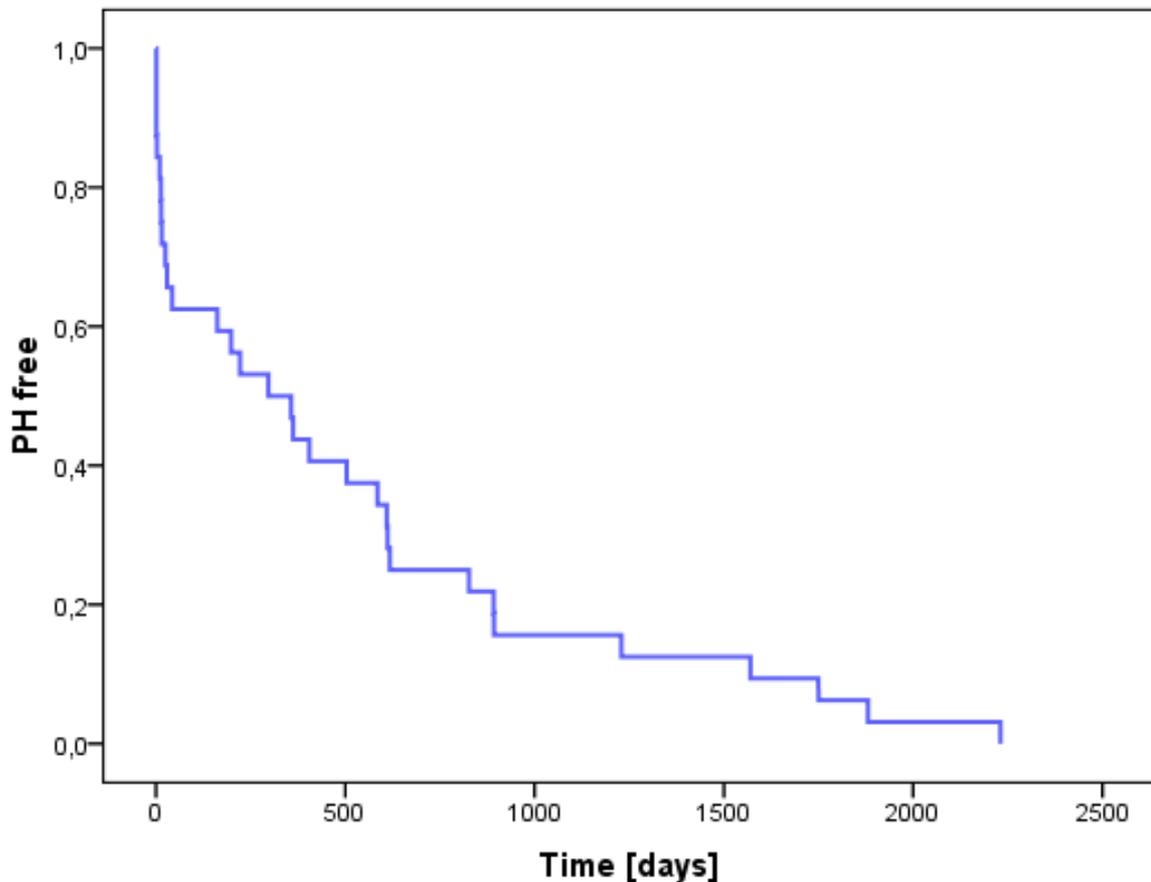
**Abbildung 5: Graphische Darstellung des Überlebens**

Kaplan-Meier-Kurve von Patienten mit PH (grüne Linie) und ohne PH (blaue Linie). Cum survival = kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit; die Prozentangaben entsprechen den Überlebenswahrscheinlichkeiten.

### 3.3 Zeitpunkt der PH-Diagnose

Anhand der Kaplan-Meier-Methode wurde der Zeitraum berechnet, in dem eine PH im Mittel bei 32 IPF-Patienten diagnostiziert wurde. Als Referenzwert wurde der Zeitpunkt der IPF-Diagnose gewählt. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in Abbildung 6 dargestellt. Es zeigte sich, dass eine PH zu jedem Zeitpunkt im Verlauf

einer IPF auftreten kann. Im Durchschnitt erfolgte der PH-Befund 297 Tage nach Diagnose der IPF mit einer Standardabweichung von  $\pm 116$  Tagen.

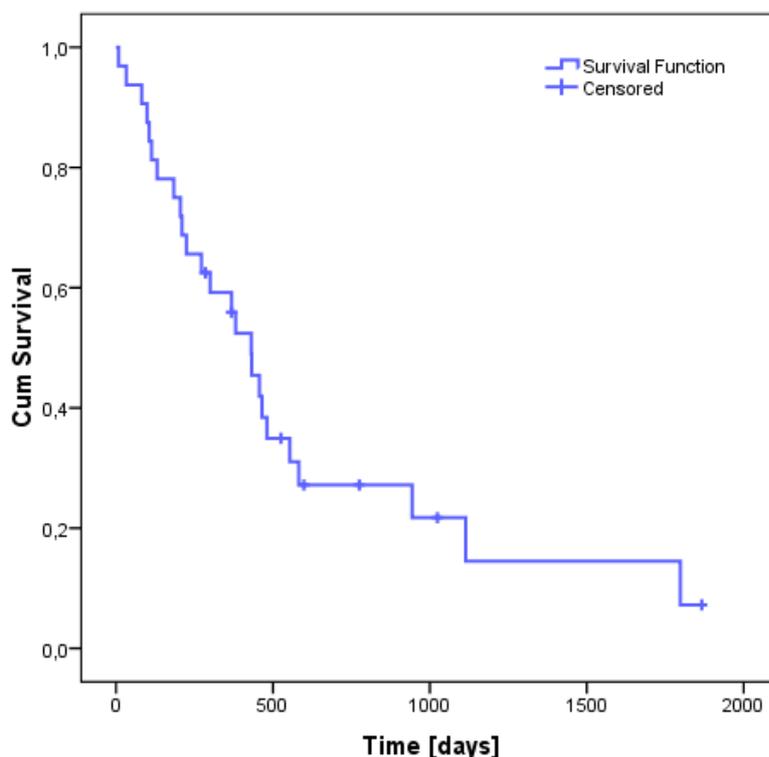


**Abbildung 6: Graphische Darstellung des Zeitpunkts einer PH-Diagnose**

Kaplan-Meier-Kurve vom Zeitpunkt einer PH-Diagnose bei IPF-Patienten. Im Median erfolgt die Diagnose nach 297 Tagen. Die Prozentangaben entsprechen den Wahrscheinlichkeiten für die Dauer bis zum Auftreten einer PH („PH free“).

### 3.4 Überleben ab der PH-Diagnose

Abbildung 7 spiegelt die Überlebenswahrscheinlichkeiten von IPF-Patienten wieder, nachdem bei ihnen eine PH diagnostiziert wurde. Insgesamt wurden 32 Patienten in die Auswertung mit einbezogen. Nach Kaplan-Meier betrug das kumulative Überleben im Mittel 431 Tage mit einer Standardabweichung von  $\pm 57$  Tagen.



#### Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse ab einer PH-Diagnose

Kaplan-Meier-Kurve über das Überleben von IPF-Patienten nach der PH-Diagnose (mediane Überlebenszeit 431 Tage). Cum. survival = kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit; die Prozentangaben entsprechen den Überlebenswahrscheinlichkeiten.

### 3.5 Abhängigkeit des Ausmaßes der PH auf das Überleben

Um den Einfluss des Ausmaßes einer PH auf die Mortalität von IPF-Patienten abschätzen zu können, wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Untersucht wurde, ob ein erhöhtes Mortalitätsrisiko mit einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks um 10mmHg korrelierte. Dazu wurden zwei Patientengruppen gebildet: Zum einen IPF-Patienten, deren PH mit echokardiographisch ermittelten Druckwerten (sPAP) diagnostiziert wurde und zum anderen IPF-Patienten, deren Werte im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung (mPAP) gewonnen wurden (53% vs. 47%)

In der ersten Gruppe zeigte sich eine Korrelation zwischen einem erhöhten Mortalitätsrisiko und einem Anstieg des sPAPs um 10mmHg. Dieses Ergebnis konnte mit einem p-Wert < 0,001 als signifikant beurteilt werden (Hazard-Ratio: 1,02; 95%-CI: 1,01 - 1,03).

Die Variable mPAP zeigte sich dagegen als nicht signifikant erhöht (p-Wert = 0,136; Hazard-Ratio: 1,03; 95%-CI: 0,99 – 1,07).

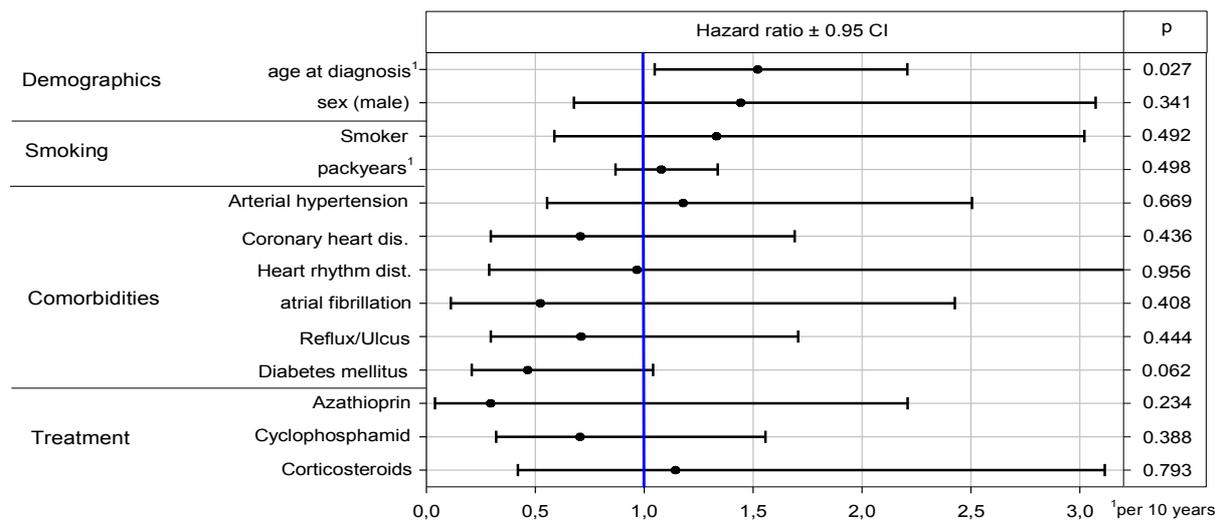
### **3.6 Risikofaktoren für PH bei IPF**

Es wurden mehrere potenzielle Risikofaktoren untersucht, die mit der Entwicklung einer PH bei IPF-Patienten in Zusammenhang stehen könnten. Zur Berechnung wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse verwendet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 2 dargestellt.

Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose IPF ergab in der Regressionsanalyse ein signifikant gesteigertes Mortalitätsrisiko (p-Wert: 0,027, Hazard-Ratio: 1,52, 95%-CI: 1,05 - 2,21).

Die Kriterien Geschlecht, Rauchgewohnheiten und Begleiterkrankungen (z.B. Herz- und Stoffwechselerkrankungen) zeigten dagegen keine signifikante Assoziation mit der Mortalität.

Beurteilt wurde auch die Anzahl der Patienten, die eine Therapie mit Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva erhielten, um einen möglichen Einfluss der Medikamente auf die Entwicklung einer PH zu berücksichtigen. Keines der untersuchten Medikamente (Cyclophosphamid, Azathioprin, Kortikosteroide) konnte in einen signifikanten Zusammenhang gebracht werden.



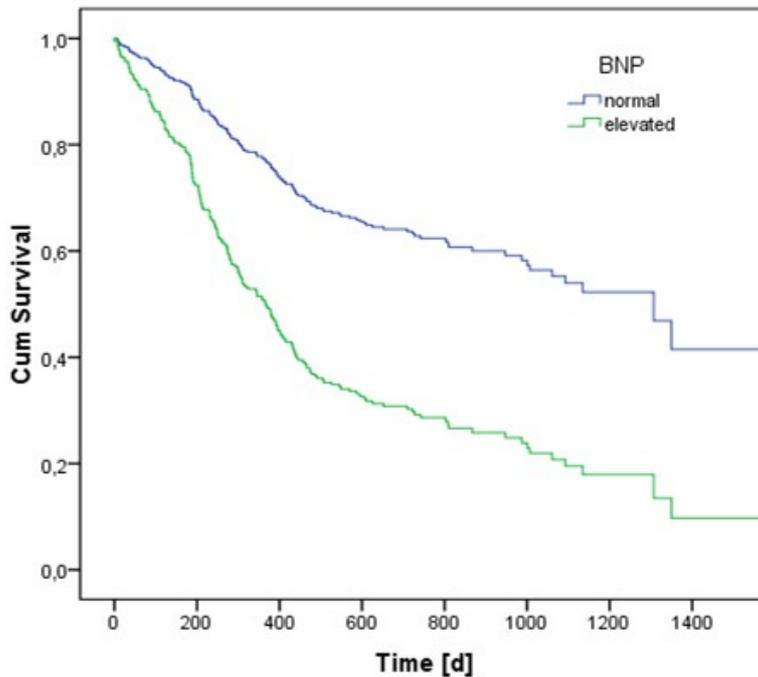
**Tabelle 2: Risikofaktoren**

Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionen (Hazard-Ratios, 95%-Konfidenzintervall (CI), p-Werte) der potentiellen Risikofaktoren einer PH bei IPF-Patienten. Die blaue Linie markiert den Wert, bei dem sich das Risiko für ein Ereignis verändert.

### 3.7 Prognostische Bedeutung von Serum-BNP

Mit einer Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier) wurde die prognostische Bedeutung von erhöhtem Serum-BNP bei 100 IPF-Patienten bewertet. Dazu wurden 445 BNP-Werte ausgewertet und zwei Gruppen gebildet: IPF-Patienten mit erhöhtem Serum-BNP (28,9%) und Patienten mit BNP-Werten im Normbereich (BNP < 120 pg/ml) (67,4%).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit erhöhten BNP-Werten erwies sich mit durchschnittlich 396 Tagen (SD +/- 30) als signifikant eingeschränkt gegenüber Patienten mit physiologischem BNP (p-Wert < 0,001 (Log-Rank-Test)). Die Auswertung erfolgte ab dem Diagnosezeitpunkt der IPF- Erkrankung.



**Abbildung 8: Korrelation von Überleben und BNP-Werten**

Kaplan-Meier-Kurve von IPF-Patienten mit erhöhtem BNP (grüne Linie) und normalen BNP (blaue Linie). Cum survival – kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit; die Prozentangaben entsprechen den Überlebenswahrscheinlichkeiten.

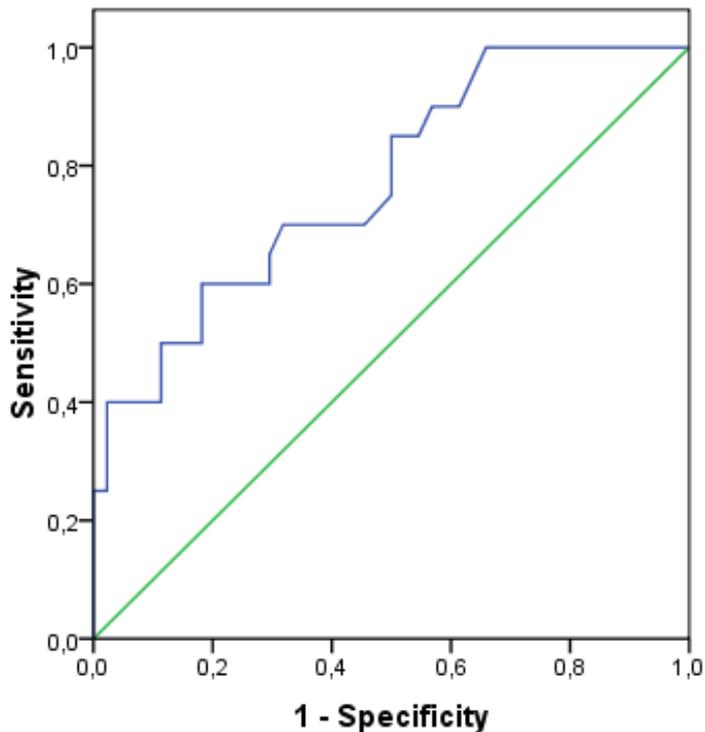
Mit der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde die Assoziation von erhöhtem Serum-BNP und Mortalität bei 100 IPF-Patienten untersucht. Erhöhtes BNP erwies sich dabei als ein signifikanter Prognosefaktor ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ). Das Mortalitätsrisiko für Patienten mit pathologischen BNP-Werten war gegenüber Patienten mit physiologischem BNP signifikant erhöht (Hazard-Ratio: 2,65; 95%-CI: 1,92–3,65).

Untersucht wurde auch die prognostische Auswirkung eines Anstiegs des BNP-Spiegels um 100 pg/mL. In der Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikant erhöhtes Sterberisiko ( $p$ -Wert: 0,028; Hazard-Ratio: 1,05; 95%-CI: 1,00 – 1,09).

Um das Vermögen von Serum-BNP zu beurteilen, zwischen IPF-Patienten mit und ohne PH zu unterscheiden, wurde eine Roc-Kurven-Analyse verwendet. Die graphische Darstellung der Analyse ist in Abbildung 9 dargestellt. In der ROC-Kurve wurden die Wertepaare von Spezifität und Sensitivität des Serum-BNPs von 100 IPF-Patienten mit PH aufgetragen.

Als Maß für die Güte des Tests wurde die Fläche unter der ROC-Kurve berechnet („Area under Curve“ (A) = 0,772). Allgemein gilt hierbei eine Testvariable als geeigneter Vorhersagewert für die Zustandsvariable, wenn die Fläche unter der

Kurve mindestens 0,7 beträgt (Fromm, 2010). BNP erwies sich somit als ein spezifischer Marker für eine PH bei IPF-Patienten ( $p$ -Wert=0,001).



**Abbildung 9: Verhältnis von Sensitivität und 1-Spezifität von Serum-BNP**

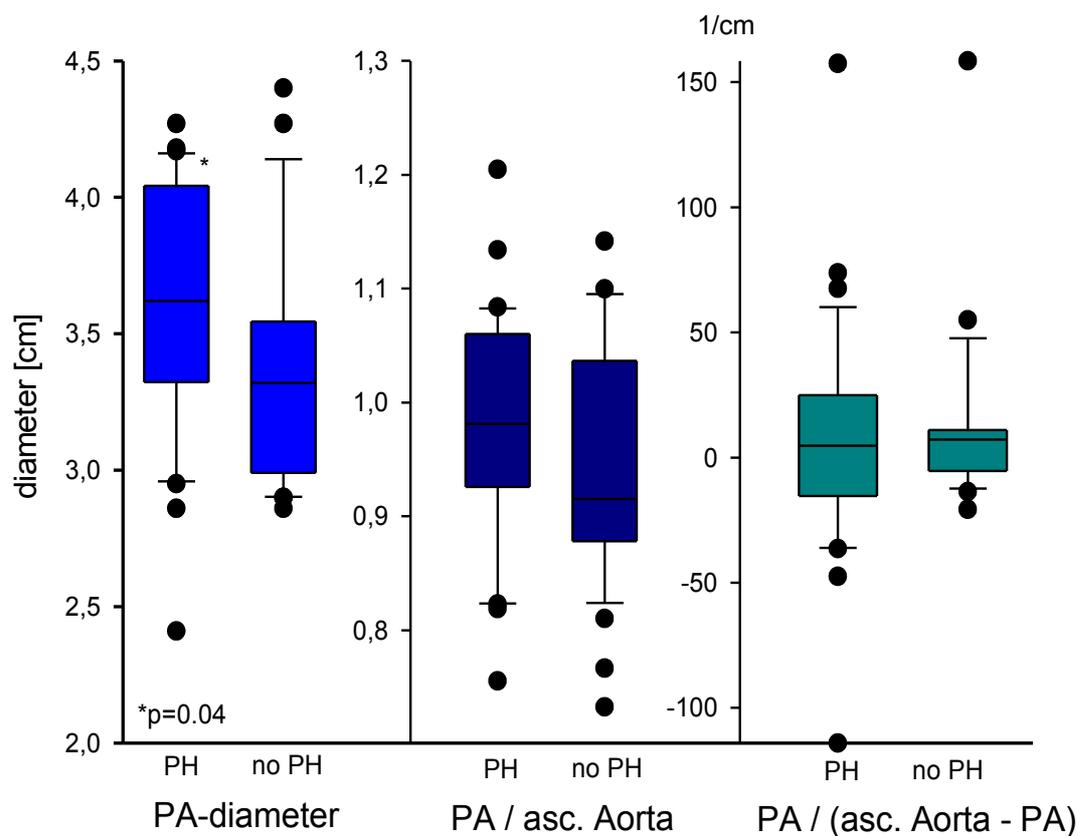
Roc-Kurve für BNP-Werte von IPF-Patienten mit PH; Skalierung in Prozent. Die Sensitivität (Ordinate) beschreibt den Anteil der richtig positiv erkannten IPF-Patienten mit PH; die 1-Spezifität (Abzisse) die Falsch-Positiv-Rate.

### 3.8 Durchmesser der Pulmonalarterie und Aorta zur Diagnose einer PH

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen einem vergrößerten Durchmesser der A. pulmonalis (PAD) und dem Vorliegen einer PH bei IPF-Patienten besteht. Neben dem PAD wurde auch der Durchmesser der Aorta ascendens (AD) bestimmt und das Verhältnis von PAD zu AD berechnet. Insgesamt wurden 58 HRCTs von gematchten IPF-Patienten mit und ohne eine PH ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 dargestellt.

Die durchschnittliche Größe der Pulmonalarterie bei Patienten mit PH betrug 3,61cm ( $SD \pm 0,08$ ). Im Vergleich zu IPF-Patienten ohne eine PH ( $PAD = 3,78$  cm;

SD  $\pm$  0,08) erwies sich der mediane Durchschnitt der Pulmonalarterie bei PH-Patienten als signifikant vergrößert ( $p = 0,04$ ). Der Quotient aus PA/AD und PA/(AD-PAD), d.h. die Hinzunahme des Aortendiameters, erbrachte dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 10: Verhältnis von Pulmonalarterie und Aorta ascendens**

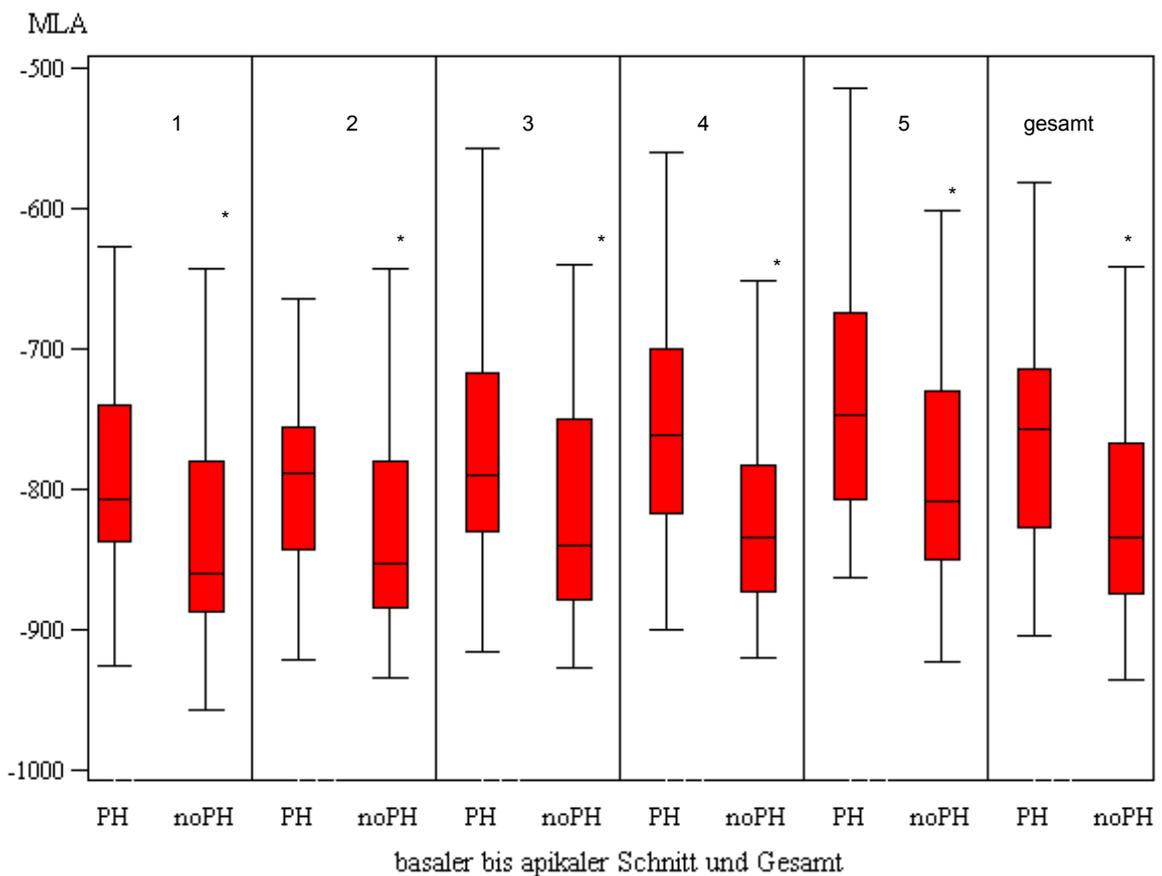
Dargestellt sind die medianen Gefäßdiameter von IPF-Patienten mit und ohne eine PH („no PH“). PA = Pulmonalarterie; asc. Aorta = Aorta ascendens; Skalierung in Zentimeter (cm), bzw. 1/cm.

### 3.9 Auswertung der HRCT-Indizes

In der vorliegenden Studie wurde der diagnostische Nutzen von quantitativ bestimmbareren HRCT-Indizes bei IPF-Patienten untersucht. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 58 HRCTs der Lunge ausgewertet. Bewertet wurden die mittlere Strahlentransparenz der Lunge in Hounsfield-Einheiten, die *Kurtosis* und die

Skewness von gematchten IPF-Patienten mit und ohne eine PH. Die Auswertung des Lungenparenchyms erfolgte wie im Methodenteil angegeben.

Abbildung 11 stellt die mediane Lungendichte der fünf CT-Anschnitte von IPF-Patienten mit und ohne eine PH dar, sowie einen Gesamtvergleich sämtlicher Anschnitte. In allen HRCT-Ebenen zeigte sich eine signifikant verminderte durchschnittliche Strahlentransparenz bei PH-Patienten. Auch im Gesamtvergleich stellte sich ein signifikanter Unterschied dar ( $p$  gesamt =  $< 0,01$ , HU  $-815,9 \pm 72,78$  vs.  $-759,7 \pm 77,52$ ).

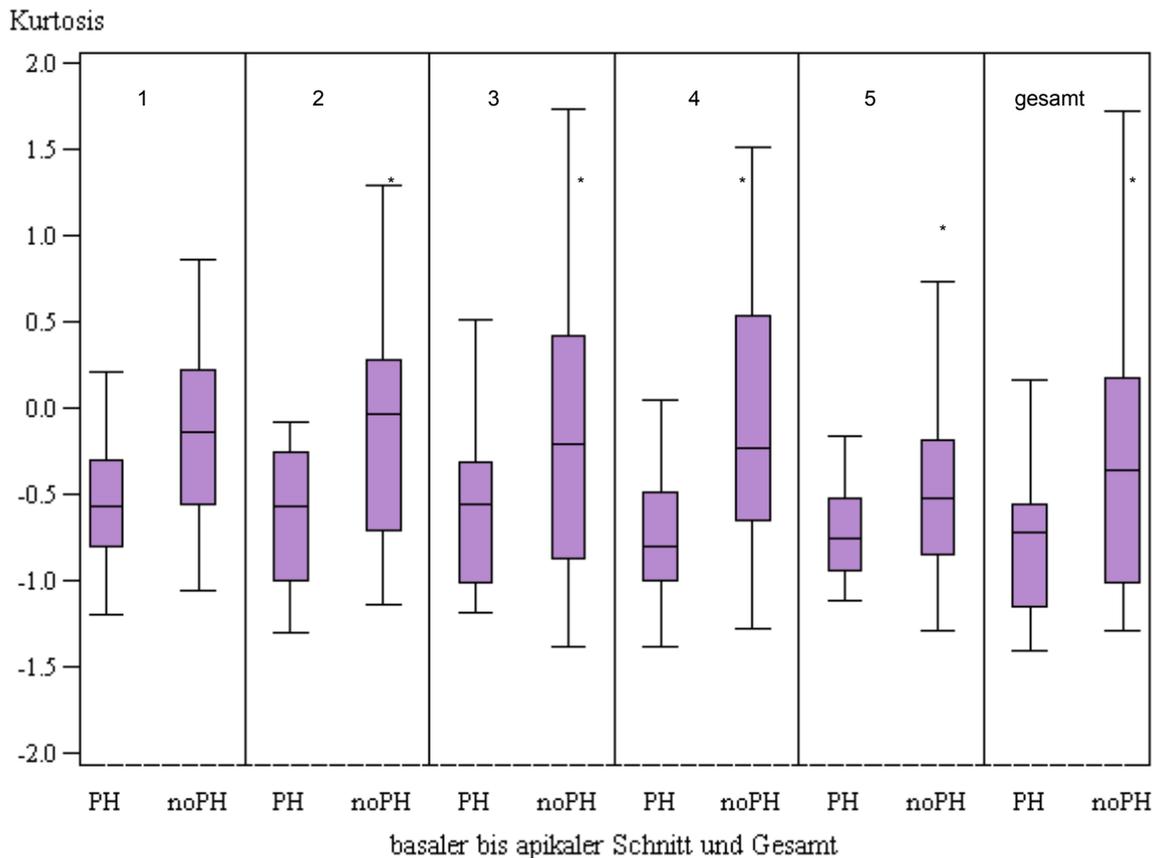


**Abbildung 11: Mediane Lungendichte (MLA)**

Darstellung der medianen Lungendichtewerte in Hounsfield-Einheiten in fünf HRCT-Bildern und einem Gesamtvergleich von IPF-Patienten mit PH (links) und ohne PH (rechts).

In Abbildung 12 sind die durchschnittlichen Kurtosis-Werte der Matchpartner dargestellt. Im Vergleich zu IPF-Patienten ohne PH waren in allen fünf ausgewerteten HRCT-Bildern deutlich erhöhte Kurtosis-Werte bei PH-Patienten

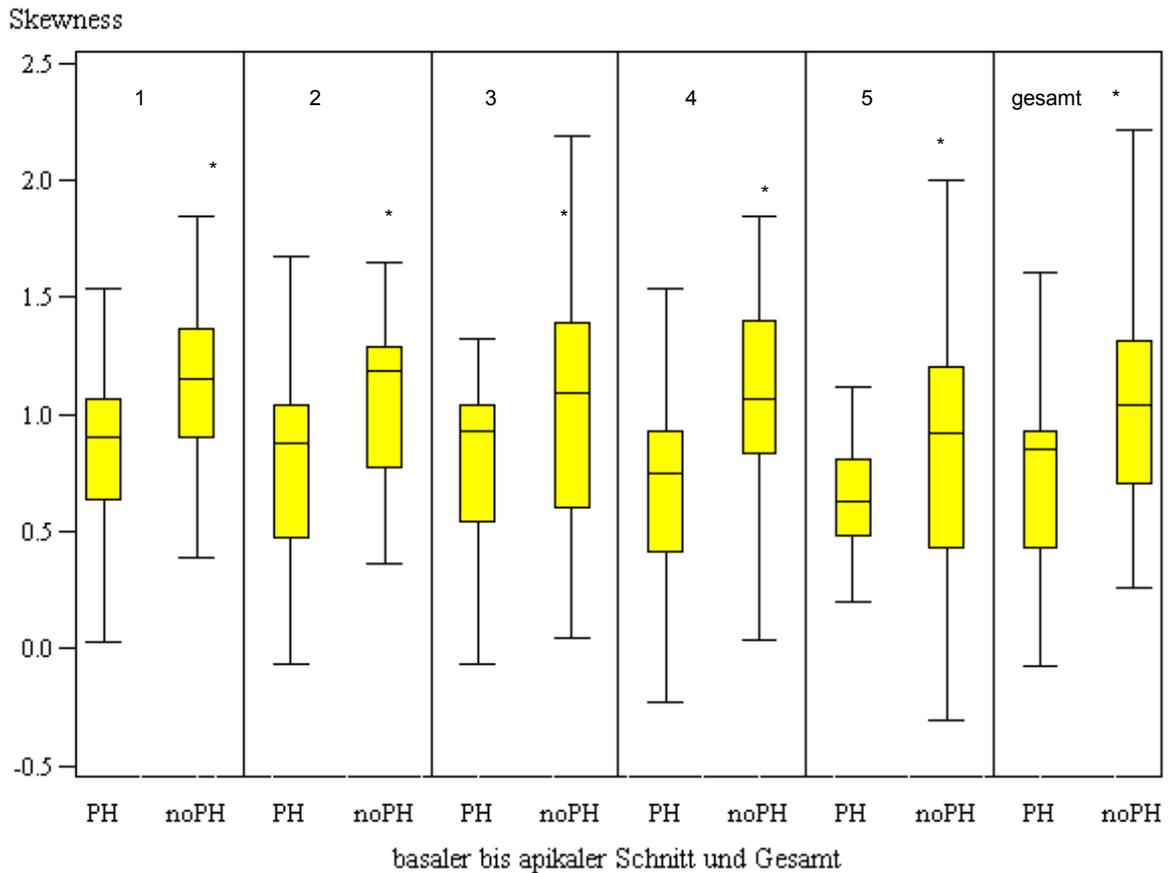
festzustellen. Als signifikant (p-Wert < 0,05) erwiesen die Anschnitte zwei bis fünf und der Gesamtvergleich).



**Abbildung 12: Kurtosis**

Darstellung der medianen Kurtosis in fünf HRCT-Bildern und einem Gesamtvergleich von IPF-Patienten mit PH (links) und ohne PH (rechts).

In Abbildung 13 ist die Auswertung der Skewness ist zu sehen. Im Vergleich zu IPF-Patienten ohne PH waren bei IPF-Patienten in allen fünf Schnitten und im Gesamtvergleich niedrigere Werte anzutreffen. Sämtliche Unterscheide erwiesen sich als signifikant (p gesamt < 0,01, Skewness:  $1,04 \pm 0,48$  vs.  $0,6815 \pm 0,443$ ).



**Abbildung 13: Skewness**

Darstellung der medianen Skewness in fünf HRCT-Bildern von IPF-Patienten mit PH (links) und ohne PH (rechts), sowie einen Gesamtvergleich.

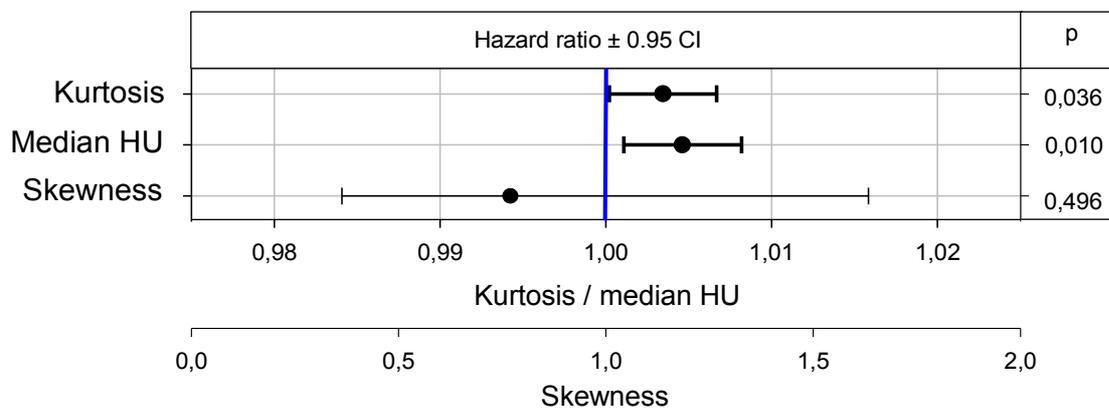
Tabelle 3 zeigt eine logistische Regression für die Diagnose PH-Patient nach Kurtosis, mittlerer Lungendichte (MLA), Alter, relativer Vitalkapazität (rel. VC) und Zeitpunkt der PH-Diagnose. Als Selektionsverfahren wird die schrittweise Vorwärts-Selektion mit Wald-Kriterium angewendet. Ein statistisch signifikantes Ergebnis ergab nur die Kurtosis mit einem Quotenverhältnis von > 1.

Odds-Ratio-Schätzung			
Effekt	Punktschätzer	95% Waldsche Konfidenzgrenzen	
Kurtosis	2,892	0,769	10,877
MLA	0,986	0,973	0,998
Alter	0,941	0,877	1,009
relVC	0,966	0,932	1,001
Zeitpunkt der Diagnose	1,022	0,996	1,05

**Tabelle 3: Logistische Regression für die Diagnose PH-Patient**

Logistische Regression von Kurtosis, medianer Lungendichte (MLA), Alter, relativer Vitalkapazität (VC) und Zeitpunkt der Diagnose.

Mit einer multivariaten Regressionsanalyse wurde die prognostische Bedeutung der HRCT-Indizes berechnet. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Variable mediane HU (p-Wert: 0,01) und die Kurtosis (p-Wert: 0,036) zeigten sich als signifikant hinsichtlich einer erhöhten Sterblichkeit von IPF-Patienten mit PH. Die Variable Skewness ergab in der Cox-Regression keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (p-Wert = 0,496).



**Tabelle 4: Prognostische Bedeutung der HRCT-Indizes**

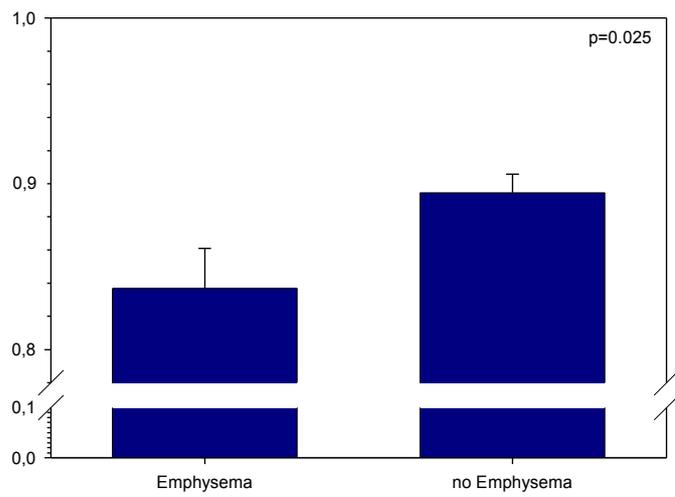
Multivariate Cox-Regression von Kurtosis, medianen Hounsfield-Einheiten (HU) und Skewness; Hazard-Ratios; 95%-Konfidenzintervall (CI), p = p-Wert.

### 3.10 Lungenemphysem bei PH in IPF

Bei der radiologischen Auswertung der 58 HRCTs zeigte sich in einigen Fällen eine Koexistenz von Fibrose und emphysematösen Strukturen. Diese war vor allem in den oberen Lungenabschnitten anzutreffen. Ausgehend von dieser Beobachtung wurde die Prävalenz von Emphysemen bei gematchten IPF-Patienten mit und ohne PH ermittelt. Insgesamt fanden sich in 12 Fällen Hinweise auf ein Emphysem im HRCT. Es stellte sich heraus, dass das Vorkommen von Emphysemen bei IPF-Patienten mit PH gegenüber Patienten ohne PH prozentual erhöht ist (21,9%, SD  $\pm$  8 vs 18,5%, SD  $\pm$  8), doch stellte sich der Unterschied als nicht signifikant dar (p-Wert > 0,05).

Mit einer Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier) wurde die prognostische Bedeutung von Emphysemen bei IPF-Patienten bewertet. Das durchschnittliche Überleben der IPF-Patienten mit Emphysem zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu IPF-Patienten ohne Emphysem (362 Tage vs. 380 Tage, p-Wert: 0,7).

Anhand von Werten aus der Lungenfunktionsanalyse erfolgte eine Untersuchung des Tiffeneau-Indexes bei IPF-Patienten mit und ohne Emphysem. Der Tiffeneau-Index beschreibt das Verhältnis vom forcierten expiratorischen Volumen in der 1. Sekunde (FEV1) im Verhältnis zur Vitalkapazität (FVC). Insgesamt wurden Lungenfunktionswerte von 58 IPF-Patienten ausgewertet. In Abbildung 14 ist das Ergebnis dieser Untersuchung dargestellt. Patienten ohne Emphysem wiesen signifikant höhere Werte auf (p-Wert = 0,025). Ungeachtet dessen befand sich der Tiffeneau-Index von IPF-Patienten mit Emphysem im physiologischen Normbereich (> 75%). Das Emphysem in IPF erwies sich somit lungenfunktionell als nur eingeschränkt erfassbar.



**Abbildung 14: Tiffeneau-Index**

Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) von IPF-Patienten mit und ohne Emphysem in Prozent.

## 4 Diskussion

### 4.1 PH bei IPF-Patienten: Prävalenz, Überleben, Risikofaktoren

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine schwerwiegende Lungenerkrankung mit häufig fatalem Ausgang. Frühere Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit IPF häufig auch eine pulmonale Hypertonie (PH) anzutreffen ist. Es stellte sich heraus, dass PH in IPF mit einer besonders schlechten Prognose vergesellschaftet ist. Prävalenz und Epidemiologie der PH bei IPF-Patienten sind nach wie vor unklar. Ziel dieser retrospektiven Studie war es daher, in einem homogenen Kollektiv von IPF-Patienten Prävalenz, Überleben und mögliche Risikofaktoren einer PH zu eruieren.

Die Ermittlung der Prävalenz einer PH erfolgte anhand eines Kollektivs aus 100 IPF-Patienten, die im Rahmen einer ambulanten Therapie in der Ambulanz für fibrosierende Lungenerkrankungen des Uniklinikums Gießen vorstellig wurden. Insgesamt wurde bei 32% der 100 evaluierten IPF-Patienten eine PH festgestellt.

In der Literatur wird die Prävalenz von PH bei IPF-Patienten unterschiedlich bewertet. In Studien, die sich auf nicht-invasive Methoden zur Diagnostik einer PH berufen, variierte das Vorkommen einer PH zwischen 20-84%. So untersuchten King et al. in einer Studie 238 Patienten mit IPF. Insgesamt konnte bei 20% der IPF-Patienten eine PH diagnostiziert werden, jedoch erfolgte der Nachweis nach rein radiologischen Kriterien (Erweiterung der Lungenarterie im Röntgenbild des Thorax) (King, Tooze et al. 2001). In einer anderen Studie wurde die Häufigkeit einer PH in einem Kollektiv aus 25 IPF-Patienten mit 36% angegeben (Agarwal R 2005). Die Diagnose PH erfolgte durch transthorakale Echokardiographie und galt als gesichert bei Patienten mit einem systolisch pulmonalarteriellen Druck (sPAP) größer 40mmHg. In einer von Nadrous et al. durchgeführten Studie wurden bei 88 IPF-Patienten die Ergebnisse einer echokardiographischen Untersuchung ausgewertet, die im Rahmen einer Lungentransplantation evaluiert worden waren. Eine PH, definiert als einer Erhöhung des rechtsventrikulären systolischen Drucks auf über 35mmHg, wurde bei 84% der Patienten diagnostiziert (Nadrous, Pellikka et al. 2005). In anderen Studien, in denen eine invasive Messung des pulmonalarteriellen Drucks per Rechtsherzkatheter erfolgte, wurde das Vorliegen einer PH bei IPF mit 32-48%

angegeben. Diese Studien beziehen sich meist auf Patientenkollektive, die im Rahmen einer Lungentransplantation evaluiert wurden. In einer vom „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) veröffentlichten Studie, wurde bei 45% der für eine Transplantation vorgesehenen IPF-Patienten eine PH nachgewiesen (Shorr, Cors et al. 2005). Lettieri et al. führten eine retrospektive Kohortenstudie von Patienten mit IPF durch, die zwischen 1998 und 2004 für eine Lungentransplantation gelistet wurden. Bei etwa einem Drittel (32%) der untersuchten Patienten lag eine PH vor (Lettieri, Nathan et al. 2006). In einer anderen Studie mit 118 für eine Transplantation vorgesehenen IPF-Patienten wurde bei 48 (40.7%) eine PH diagnostiziert (Nathan, Shlobin et al. 2007).

Die genannten Studien machen deutlich, wie unterschiedlich die Prävalenz einer PH bei IPF-Patienten bewertet wird. Doch sind die Ergebnisse schwierig zu interpretieren, da sich die Methoden zur Ermittlung einer PH sowie die Charakteristika der untersuchten Kollektive zwischen den einzelnen Studien stark unterscheiden. Das breite Spektrum der Prävalenz spiegelt möglicher Weise wieder, zu welchem unterschiedlichen Zeitpunkt im Verlauf der IPF eine PH-Diagnostik durchgeführt wurde. So manifestiert sich eine PH häufig erst im späteren Krankheitsverlauf in einem fortgeschrittenen Stadium der idiopathischen pulmonalen Fibrose (Nathan, Ahmad et al. 2005). In Studien, die sich auf ein Kollektiv von IPF-Patienten berufen, die für eine Lungentransplantation vorgesehen sind, ist die Prävalenz deswegen vermutlich erhöht. In der vorliegenden Untersuchung wurden IPF-Patienten mit eingeschlossen, die nicht ausschließlich vor einer Transplantation evaluiert wurden und dementsprechend unterschiedliche Schweregrade der IPF und weniger Komorbiditäten aufwiesen, sowie im Schnitt jünger waren. Wie vermutet war das Vorkommen von PH bei IPF-Patienten in dieser Studie im Mittel etwas geringer als in den oben genannten Untersuchungen bei Transplantations-Patienten.

Bereits frühere Studien haben deutlich gemacht, dass das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie bei IPF-Patienten mit einer besonders schlechten Prognose verbunden ist. So zeigte sich in einer Kohortenstudie mit 88 IPF-Patienten, dass die Höhe des gemessenen sPAP-Werts mit dem Überleben der Patienten korrelierte (Nadrous, Pellikka et al. 2005). Bei Patienten mit einem sPAP  $\geq$  50mmHg betrug die mediane Überlebenszeit 0,7 Jahre und war damit deutlich verringert im Vergleich zu vier Jahren bei Patienten mit einem sPAP  $<$  50mmHg. In einer anderen Studie mit 79

IPF-Patienten, bei denen Daten einer Rechtsherzkatheteruntersuchung vorlagen, wurde ein signifikanter Unterschied in der 1-Jahres-Mortalitätsrate bei Patienten mit PH (28%) und ohne PH (5,5%) nachgewiesen (Lettieri, Nathan et al. 2006). Ähnliche Resultate ergaben sich bei einer Kohorte von IPF-Patienten, die für Lungentransplantation vorgesehen waren. Das Vorliegen einer PH bei IPF wurde in dieser Studie mit einem dreifach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (Lederer, Arcasoy et al. 2006).

Oft beruhen diese Studien jedoch wieder auf Daten von IPF-Patienten, die im Rahmen einer Lungentransplantation evaluiert wurden, da diese routinemäßig einer Rechtsherzkatheteruntersuchung unterzogen werden. Die in diesen Studien ermittelten Mortalitätsraten können deswegen möglicherweise nicht übertragen werden auf die Allgemeinheit aller Patienten mit IPF.

In der vorliegenden Studie wurden die Überlebenszeiten von IPF-Patienten mit und ohne PH miteinander verglichen. Die Patienten wurden im Rahmen einer ambulanten Therapie evaluiert. Hintergrund war zu prüfen, ob sich die Überlebensraten früherer Untersuchungen auch auf dieses Studienkollektiv übertragen lassen. Zusammenfassend wurde deutlich, dass auch in diesem Patientenkollektiv die Mortalität bei IPF-Patienten mit PH signifikant vergrößert ist. So wurde festgestellt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit von IPF-Patienten, die im späteren Krankheitsverlauf eine PH entwickelten, bereits ab dem Zeitpunkt der IPF-Diagnose verringert ist. Dies gibt einen möglichen Hinweis darauf, dass die Entwicklung einer PH auch kausal mit einer schlechteren Prognose verbunden sein könnte und nicht nur den Schweregrad der Erkrankung widerspiegelt. So ist die 5-Jahres-Überlebensrate von IPF-Patienten mit PH deutlich eingeschränkt im Vergleich zu Patienten ohne eine PH im späteren Verlauf, bereits ab dem Zeitpunkt der Diagnose der IPF (25% zu 54%). Die Studienresultate gleichen damit den Ergebnissen einer von Hamada et al. durchgeführten Studie mit 61 IPF-Patienten (Hamada, Nagai et al. 2007). In dieser Studie betrug die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem mPAP > 17mmHg 16,7%, im Vergleich zu 62,2% bei Patienten mit einem mPAP ≤ 17mmHg (Hamada, Nagai et al. 2007). In der vorliegenden Studie wurde als Referenzwert für eine Pulmonale Hypertonie ein mPAP ≥ 25mmHg gewählt, was die Abweichungen in den Überlebensraten erklären könnte.

Weiterhin zeigte sich in dieser Studie, dass eine PH zu jedem Zeitpunkt im Verlauf einer IPF auftreten kann. Im Mittel erfolgte der PH-Befund 297 Tage nach Diagnose

der IPF. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von IPF-Patienten, nachdem bei ihnen eine PH diagnostiziert wurde, betrug im Schnitt 14,4 Monate. Die Werte ähneln den Ergebnissen einer von einer von Song et al. durchgeführten Studie, bei der die mediane Überlebenszeit mit 10,8 Monaten angegeben wurde (Song, Song et al. 2009). In der Studie wurde die Diagnose PH jedoch ausschließlich mit echokardiographisch ermittelten sPAP-Werten bestimmt; eine PH galt als bewiesen bei gemessenen sPAP-Werten  $\geq 40$ mmHg. Dagegen wurde in der vorliegenden Studie zusätzlich Ergebnisse aus Rechtsherzkatheteruntersuchungen zur Diagnosesicherung einer PH verwendet.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob das Ausmaß einer PH das Überleben bei Patienten mit IPF beeinflusst. Hintergrund war zu prüfen, ob sich ein fortgeschrittenes PH-Stadium auf die Mortalität von IPF-Patienten auswirkt und damit Hinweis auf eine Kausalität zwischen PH und Mortalität bei Fibrose-Patienten gibt. Die Auswirkung des Ausmaßes einer PH auf die Mortalität zeigte sich im Bezug auf den sPAP als signifikant. Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse ergab bei einem um 10mmHg erhöhten sPAP-Wert eine Hazard-Ratio von 1,02 ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ). Die Variable mPAP erwies dagegen keine Signifikanz in Bezug auf die Mortalität bei PH in IPF. Die Ergebnisse einer Studie von Lederer et al. konnten somit teilweise bestätigt werden. In der besagten Studie wurde untersucht, ob ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei IPF-Patienten mit einem veränderten mittleren pulmonalarteriellen Druck korreliert (Lederer, Caplan-Shaw et al. 2006). Es wurde gezeigt, dass mit einem Anstieg des mPAPs um 5mmHg die Mortalitätsrate bei IPF-Patienten mit PH stark zunimmt (Hazard-Rate = 1,5) (Patel, Lederer et al. 2007). Die Studie beruft sich auf IPF-Patienten, die für eine Lungentransplantation vorgesehen waren, was die Abweichungen zu den Ergebnissen unserer Studie erklären könnte.

Bis dato ist nicht hinreichend geklärt, ob eine PH bei IPF eine eigenständige Entität darstellt oder die PH als eine Komplikation der IPF anzusehen ist (Patel, Lederer et al. 2007). Verantwortlich für diesen Umstand ist unter anderem der Faktor, dass die IPF aufgrund der unspezifischen Erstsymptome meist erst spät diagnostiziert wird. Oft besteht zum Diagnosezeitpunkt der IPF schon eine PH, was die Bestimmung einer Inzidenz erschwert. Jedoch wird vermutet, dass IPF-Patienten von einer frühen Erkennung und Behandlung der PH profitieren könnten (Corte 2009). Ein Verfahren

zur frühzeitigen Identifizierung von Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von PH besteht, wäre daher sinnvoll.

Frühere Untersuchungen haben bereits gezeigt, dass bei Patienten mit IPF die Prävalenz von koronaren Herzerkrankungen erhöht ist (Kizer, Zisman et al. 2004). Es ist jedoch unklar, ob die PH als Komplikation der IPF möglicherweise auch diese Parameter beeinflusst. Zwischen spezifischen Lungenfunktionswerten (FVC, TLC) und dem Vorliegen einer PH besteht dagegen nur eine geringe Korrelation (Nathan, Shlobin et al. 2007). Das Vorliegen einer PH ist demnach vermutlich unabhängig vom Schweregrad der IPF und andere Faktoren scheinen eine Rolle in der Epidemiologie der PH spielen.

In der vorliegenden Studie wurden potenzielle Risikofaktoren einer PH bei IPF mit Hilfe der multivariaten Cox-Regressionsanalyse untersucht. Die Kriterien Geschlecht, Rauchgewohnheiten und Begleiterkrankungen (Herz- und Stoffwechselerkrankungen) zeigten keinen Einfluss auf die Entstehung einer PH. Einzig das Alter führte zu einer signifikanten Risikoerhöhung um den Faktor 1,5. Eine mögliche Erklärung für diese Tatsache ist die allgemein zunehmende Multimorbidität bei älteren Patienten.

Untersucht wurde auch, ob eine medikamentöse Therapie Einfluss auf die Entwicklung einer PH haben könnte. Keines der untersuchten Medikamente (Cyclophosphamid, Azathioprin, Kortikosteroide) konnte jedoch mit einem erhöhten Risiko in Zusammenhang gebracht werden. Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie und der fehlenden hämodynamischen Beurteilung einer medikamentösen Wirkung, sollte das Ergebnis jedoch mit Vorsicht interpretiert und mittels prospektiven Studien überprüft werden.

Im Rahmen dieser Studie konnte somit gezeigt werden, dass eine pulmonale Hypertonie bei Patienten mit idiopathischer pulmonalen Fibrose auch in ambulanten Therapiezentren häufig anzutreffen ist. Das Vorliegen einer PH ist gekennzeichnet durch einen schwerwiegenderen Verlauf der IPF-Erkrankung. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von IPF-Patienten mit PH ist schon zum Zeitpunkt der IPF-Diagnose verringert. Die Epidemiologie der PH bei IPF-Patienten ist jedoch weiterhin unklar.

## 4.2 Prognostische Bedeutung von BNP

Goldstandard für die Diagnosestellung einer PH bei IPF ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung, jedoch ist diese Untersuchung ein semi-invasiver Eingriff und mit potentiellen Komplikationen verbunden. Auch die Echokardiographie ist in ihrer Aussagekraft bezüglich PH in IPF eingeschränkt. In einer Studie von 106 PH-Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung wurden die gemessenen pulmonalen Drücke von Echokardiographie und Rechtsherzkatheter miteinander verglichen (Arcasoy, Christie et al. 2003). Dabei erwiesen sich 52% der sPAP-Werte als ungenau (mehr als 10 mmHg Differenz zum mPAP) und bei 48% der Patienten erfolgte mittels sPAP eine falsch positive Diagnose der PH. Angesichts der Nachteile von Rechtsherzkatheter und Echokardiographie scheint es ratsam zu überprüfen, inwieweit eine Identifizierung und Prognosebestimmung einer PH bei IPF-Patienten mittels anderer Methoden erfolgen könnte.

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass der Plasmaspiegel des Brain Natriuretic Peptide (BNP) mit dem Schweregrad der idiopathischen pulmonalen Hypertonie und der rechtsventrikulären Dilatation korreliert (Doust, Pietrzak et al. 2005). Darüber hinaus gilt BNP als ein geeigneter Parameter zum therapeutischen Monitoring und zur Prognosebestimmung bei PH-Patienten (Leuchte, Holzapfel et al. 2005). Höhere BNP-Ausgangswerte und ein Ansteigen der Spiegel im Krankheitsverlauf korrelieren mit deutlich erhöhten Mortalitätsraten (Nagaya, Nishikimi et al. 2000). Allerdings bleibt unklar, ob BNP-Spiegel auch als prognostischer Marker oder Screening-Parameter für PH bei Patienten mit IPF eingesetzt werden könnten.

Die vorliegende Studie macht deutlich, dass anhand von Serum-BNP Rückschlüsse auf das Überleben von IPF-Patienten mit und ohne PH gezogen werden können. Die Bestimmung von Serum-BNP kann außerdem dabei hilfreich sein, IPF-Patienten mit PH zu identifizieren. Jedoch erfordert es noch eine weitere Validierung, idealerweise im Rahmen einer großen prospektiven Studie beschränkt auf IPF-Patienten, bevor ein routinemäßiger Einsatz von BNP-Tests bei IPF-Patienten im klinischen Alltag erfolgen sollte.

Die Überlebenszeitanalyse von IPF-Patienten in der vorliegenden Studie ergab, dass die Überlebensraten von Patienten mit erhöhtem BNP deutlich vermindert sind im Vergleich zu Patienten mit physiologischen BNP-Werten. Auch in der multivariaten

Analyse zeigte sich eine Assoziation zwischen erhöhtem Mortalitätsrisiko und erhöhtem Serum-BNP bei Patienten.

In anderen Studien bezüglich der Aussagekraft des BNP-Werts bei Patienten mit Herzinsuffizienz hatte sich herausgestellt, dass sich das relative Mortalitätsrisiko bei einem Anstieg des BNP-Spiegels um 100pg/mL um 35% erhöht (Doust, Pietrzak et al. 2005). Eine Veränderung des BNP-Spiegels um 100 pg/mL ergab auch in der vorliegenden Studie bei Patienten mit IPF und PH eine signifikante Assoziation mit der Mortalität (p-Wert = 0,028; Hazard-Rate = 1,05). Ein Anstieg des BNP-Wertes um 100 pg/ml hat demnach bei Patienten mit IPF eine vergleichbar prognostische Aussagekraft wie bei Herzinsuffizienz-Patienten.

In dieser Studie wurde außerdem das Vermögen von BNP bewertet, zwischen IPF-Patienten mit und ohne PH zu unterscheiden. BNP erwies sich dabei als ein spezifischer Marker für eine PH bei IPF-Patienten. Ähnliche Ergebnisse konnten bereits 2004 in einer Studie von Leuchte et al. beschrieben werden. In der besagten Studie wurde die Aussagekraft des BNP als Biomarker bei Patienten mit fibrotischen Lungenerkrankungen und PH bewertet. Bei Patienten mit einer Lungenfibrose und erhöhten BNP-Werten wurden deutlich erhöhte mPAP-Werte im Rechtsherzkatheter gemessen, als bei jenen mit Lungenfibrose und normalen BNP-Werten. Allerdings bezog sich die Studie nur auf ein kleines Patientenkollektiv (n=39) und differenzierte nicht zwischen den unterschiedlichen Ätiologien einer Lungenfibrose. Eine andere Studie von Leuchte et al. bezog sich auf ein größeres Kollektiv (n=176) von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen (Leuchte, Baumgartner et al. 2006). Eine erhöhte BNP-Konzentration erwies sich auch in dieser Studie als ein signifikanter Marker für eine fortgeschrittene pulmonale Hypertonie (mPAP > 35mmHg). Die Diagnose einer PH mittels Serum-BNP erfolgte im Vergleich zu unserer Studie mit einer höheren Sensitivität und Spezifität. Darüber hinaus diente BNP als signifikanter Mortalitätsmarker. Als Einschränkung der Studie muss jedoch gesehen werden, dass ein breites Spektrum an chronischen Lungenerkrankungen untersucht wurde und keine Erkenntnisse über PH in einer bestimmten Lungenerkrankung gewonnen werden konnte. In beiden Studien von Leuchte et al. wurden nur Patienten mit einer schwereren Form der PH (mPAP > 35mmHg) mit einbezogen. Rückschlüsse auf Patienten mit niedrigeren mPAP-Werten, wie in unserem Studienkollektiv, konnten daher nicht gewonnen werden.

Song et al. verglich in einer retrospektiven Studie bei 131 IPF-Patienten die prognostische Bedeutung von Echokardiographie und Serum-BNP (Song, Song et al. 2009). Sowohl BNP, wie auch echokardiographisch bestimmte sPAP-Werte, wurden als Indikatoren für eine schlechte Prognose bei IPF-Patienten ermittelt. In einer multivariaten Analyse stellte jedoch nur das Serum-BNP einen signifikanten prognostischen Marker dar. Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem erhöhten BNP-Spiegel erwies sich als kürzer (11 Monate) im Vergleich zu Patienten mit normalen BNP-Werten (22,5 Monate). Die Analyse der Überlebensraten der IPF-Patienten von Song et al. ist demnach mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar, in der das durchschnittliche Überleben einen Zeitraum von 13,2 Monaten bei IPF-Patienten mit erhöhtem BNP ergab. Als mögliche Erklärung für die leichte Differenz ist der Umstand aufzuführen, dass das Patientenkollektiv von Song et al. im Rahmen einer Lungentransplantation evaluiert wurde und die Mortalität der Probanden daher möglicherweise nicht als repräsentativ für sämtliche IPF-Patienten gesehen werden kann. Außerdem wurde keine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, um das Vorhandensein und Ausmaß der PH zu bestätigen, woraus eine mögliche Überschätzung der Inzidenz von PH resultierte.

### **4.3 Prognostische Bedeutung des HRCTs**

Neben dem BNP-Wert beschäftigt sich diese Studie mit der prognostischen Bedeutung von high-resolution computed tomography (HRCT) bei IPF-Patienten mit und ohne eine PH. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass bei Patienten mit PH der Durchmesser der A. pulmonalis (PAD) und der Quotient aus PAD und Durchmesser der Aorta ascendens (AD) mit erhöhten mPAP-Werten korrelieren (Kuriyama, Gamso et al. 1984; NG, S. et al. 1999). Es gibt jedoch bislang nur wenige CT-Studien, die sich ausschließlich mit der Diagnose PH in IPF beschäftigen. In einer Studie mit 77 Fibrose-Patienten unterschiedlicher Ätiologie korrelierten Durchmesser der Pulmonalarterie und Aorta nur ungenügend mit dem Vorliegen einer PH (Devaraj, Wells et al. 2008). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in einer CT-Studie von Zisman et al., in der eine Auswertung der HRCTs von 65 IPF-Patienten erfolgte (Zisman, Karlamangla et al. 2007). In dieser Studie konnte anhand der Durchmesser von Pulmonalarterie und Aorta nicht zwischen Personen mit und ohne PH unterschieden werden. Die Ergebnisse der Studie sind jedoch nur eingeschränkt zu

beurteilen, da ein Großteil der untersuchten IPF-Patienten bereits für eine Lungentransplantation gelistet war (spätes Krankheitsstadium) und es sich um eine verhältnismäßig kleine Stichprobengröße handelte.

In der vorliegenden Untersuchung wurden PAD und AD von Patienten mit IPF anhand eines Matchingverfahrens ausgewertet. Der Vorteil des Matchings liegt darin, dass mögliche Störgrößen im retrospektiven Vergleich minimiert werden.

In dieser Studie zeigte sich der PAD bei PH-Patienten, im Vergleich zu IPF-Patienten ohne PH, als signifikant vergrößert ( $p=0,04$ ). Im Vergleich zum PAD bei gesunden Personen (2,27cm) war jedoch auch der PAD bei IPF-Patienten ohne PH mit 3,78cm deutlich ausdehnt (Edwards, Bull et al. 1998). Ein vergrößerter PAD kann somit als spezifisch, aber nicht als sensitiv für das Vorliegen einer PH bei IPF-Patienten betrachtet werden. Der Quotient aus  $PA/AD$  und  $PA/(AD/PAD)$  erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Bestimmung der Durchmesser von Pulmonalarterie und Aorta ascendens in der hoch auflösenden Computertomographie bei der Diagnosestellung einer PH in IPF nur bedingt hilfreich zur Aufdeckung einer PH bei IPF Patienten ist. Dies ist möglicherweise damit zu begründen, dass eine Dilatation der Pulmonalarterie auch in Abwesenheit von PH bei Patienten mit IPF auftritt und somit kein zuverlässiges Zeichen für eine PH darstellt, sowie große natürliche Größenschwankung auftreten.

In der vorliegenden Studie wurde außerdem untersucht, ob quantitativ messbare HRCT-Indizes dazu verwendet werden könnten, die Prognose einer IPF-Erkrankung zu bestimmen. So gibt es zunehmend Hinweise dafür, dass das Ausmaß der Lungenfibrose auf CT-Bildern eine wichtige Determinante der Prognose bei Patienten mit IPF darstellt (Lynch, Godwin et al. 2005). In zwei Studien von Best et al. konnte gezeigt werden, dass histogrammbasierte Messungen von medianen Hounsfield-Einheiten, Skewness und Kurtosis in HRCTs von IPF-Patienten mit einer verschlechterten Lungenfunktion und einer erhöhten Mortalität korrelieren (Best, Lynch et al. 2003; Best, Meng et al. 2008). Es bleibt jedoch unklar, inwieweit eine evtl. vorhandene PH mit der Kurtosis und Skewness in Beziehung steht.

Eine Auswertung der HRCT-Indizes mediane Lungendichte, Kurtosis, Skewness von IPF-Patienten mit und ohne PH erfolgte in der vorliegenden Studie anhand eines Matchings. Die quantitativen CT-Indizes, die laut anderen Studien mit dem Schweregrad der IPF korrelieren, zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne PH. Die Variable mediane HU zeigte in der Untersuchung eine Assoziation zu einer erhöhten Sterblichkeit bei IPF-Patienten mit PH. Einen signifikanten Zusammenhang zur Mortalität zeigte auch die Kurtosis. Die Variable Skewness ergab dagegen keine Signifikanz (p-Wert = 0,496). Die Studien von Best et al., in der sowohl Kurtosis (p-Wert = 0,017) als auch Skewness (p-Wert = 0,038) signifikante Marker für Mortalität darstellten, konnten somit nur teilweise bestätigt werden (Best, Meng et al. 2008). Auffällig ist, dass in dieser Studie im Mittel eine geringere Lungendichte, Skewness und Kurtosis gemessen wurden, als in einer vergleichbaren Studie von Best et al. (Best, Lynch et al. 2003). Dieser Umstand ist möglicherweise damit zu erklären, dass die IPF in der vorliegenden Studie schon weiter fortgeschritten war. Bei der Studie von Best et al. handelt es sich zudem um eine multizentrische Studie, was möglicherweise die Abweichungen zu den vorliegenden Ergebnissen dieser unizentrischen Studie erklärt.

Die Validierung der Diagnose PH bei IPF-Patienten mit Hilfe von HRCT-Indizes scheint sich als sinnvoll zu erweisen, zudem sie als eine standardisiert durchführbare Methode attraktiv erscheint. Auch anspruchsvollere Bildanalyse-Techniken, wie z.B. die „adaptive multiple feature method“ (AMFM), könnten bei der Bewertung einer PH in IPF hilfreich sein (Best, Lynch et al. 2003).

Die Bestimmung vom Ausmaß einer PH in IPF mittels Messungen von medianen Hounsfieldeinheiten, Kurtosis und Skewness in CT-Histogrammen scheint mit einer schlechten Prognose bei IPF-Patienten zu korrelieren. Unsere Ergebnisse unterstützen daher den Nutzen von HRCTs in der Verlaufskontrolle und als ein möglicher Prädiktor für die Mortalität bei Patienten mit IPF.

#### **4.4 IPF und Emphysem**

Bereits in früheren Untersuchungen stellte sich heraus, dass in HRCTs von Patienten mit Lungenfibrose häufig auch emphysematöse Strukturen anzutreffen sind. Dieses Phänomen wurde als „combined pulmonary fibrosis and emphysema“ (CPFE) bezeichnet (Wiggins, Strickland et al. 1990; Hiwatari, Shimura et al. 1993).

Cottin et al. untersuchten in einer Studie das Vorkommen von PH bei Patienten mit CPFE (Cottin and Cordier 2005). Insgesamt konnte bei knapp 50% der Patienten echokardiographisch eine PH nachgewiesen werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate von CPFE-Patienten mit PH zeigte sich deutlich eingeschränkt im Vergleich zu Patienten ohne PH (25% vs. 75%). Cottin folgerte daraus, dass die Prävalenz von pulmonaler Hypertonie bei Patienten mit CPFE wesentlich höher zu sein scheint, als bislang angenommen wurde und zudem bedeutsame prognostische Auswirkungen hat. Das Studienkollektiv bestand jedoch aus Patienten mit Fibrose unterschiedlicher Ätiologie und lässt damit nur bedingt Rückschlüsse auf das Vorkommen von emphysematösen Strukturen bei IPF-Patienten zu. Mejia et al. untersuchten 2009 das Vorkommen von PH und Emphysem exklusiv bei IPF-Patienten. Auch in dieser Studie konnte eine Korrelation zwischen erhöhten sPAP-Werten und dem Vorhandensein eines Lungenemphysems festgestellt werden. Das Risiko zur Entwicklung von PH war größer bei Patienten mit CPFE, als bei Patienten mit IPF ohne Emphysem (Mejia, Carrillo et al. 2009). Als Einschränkung der beiden Studien ist jedoch aufzuführen, dass die Diagnose PH ausschließlich anhand echokardiographisch gewonnener Daten (sPAP) gestellt wurde.

In einer Studie von Cottin et al. 2009 wurden IPF-Patienten mit Emphysem untersucht, bei denen Daten über eine Rechtsherzkatheteruntersuchung vorlagen (Cottin and Cordier 2009). Patienten mit CPFE und PH wiesen in dieser Studie eine schlechte Prognose auf, trotz nur moderat veränderter Lungenvolumina. Da nur Patienten mit bereits diagnostizierter PH in die Studie aufgenommen wurden, konnte keine Aussage bezüglich der Prävalenz von PH in IPF getroffen werden.

Aufbauend auf die beschriebenen Studien wurde in der vorliegenden Untersuchung die Prävalenz von Emphysemen bei IPF-Patienten mit und ohne PH ermittelt. Es stellte sich heraus, dass die Prävalenz von Emphysemen bei IPF-Patienten mit PH gegenüber Patienten ohne PH etwas erhöht ist (22% vs. 18%), doch erwies sich diese Beobachtung als nicht signifikant. Auch das durchschnittliche Überleben der IPF-Patienten mit Emphysem zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu IPF-Patienten ohne Emphysem.

Auffällig ist, dass die Häufigkeit von Emphysem bei IPF-Patienten ohne PH in dieser Studie geringer als in der Studie von Mejia et al., in der eine Prävalenz von etwa 30% angegeben wurde (Mejia, Carrillo et al. 2009). Dieser Umstand ist möglicherweise

damit zu erklären, dass in der Studie von Mejia keine Rechtsherzkatheteruntersuchung verwendet wurde, um die Diagnose der PH abzusichern.

In einer Untersuchung von Manali wurde 2008 dargestellt, dass der Tiffeneau-Index, neben der totalen Lungenkapazität (TLC), eine der wichtigsten Determinanten für das Überleben bei Patienten mit IPF darstellt (Manali, Stathopoulos et al. 2008). In der Lungenfunktionsdiagnostik von CPFE-Patienten lassen sich dagegen meist nur geringe Unterschiede im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen. Dieser Umstand ist mit einer Kombination von gegensätzlichen pathophysiologischen Effekten zu erklären, die bei pulmonaler Fibrose und Emphysem anzutreffen sind. So ist der fibrosierende Umbau der Lunge bei einer IPF mit einer verminderten Compliance und erhöhten Flussraten assoziiert. Die Vergrößerung des Lungenvolumens beim Emphysem ist dagegen mit einer erhöhten Compliance und gesenkten Flussraten verbunden (Mura, Zompatori et al. 2006; Akagi, Matsumoto et al. 2009). Dieser Effekt konnte in der vorliegenden Studie dargestellt werden. So stellte sich der Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) bei Patienten mit CPFE im Vergleich zu Patienten mit IPF ohne begleitendes Emphysem als signifikant geringer dar, befand sich aber dennoch im physiologischen Normbereich. Im Unterschied zu der gewöhnlichen PH bei IPF, die mit einer Fibrosierung des vaskulären Kompartiments einhergeht, ist bei der besonderen Entität der CPFE vermehrt an Hypoxämie und eine Rarefizierung des Kapillarbett zu denken. Dies stellt eine mögliche Erklärung für die gemessenen Normwerte des Tiffeneau-Indexes der CPFE-Patienten dar.

Eine Prognosebestimmung mittels Tiffeneau-Index bei Patienten mit IPF und Emphysem ist daher nur bedingt aussagekräftig, da sich bei der Kombination beider Erkrankungen das Verhältnis FEV1/FVC als normal darstellen kann. Auch die Diagnose eines Emphysems bei IPF-Patienten ist lungenfunktionell nur sehr eingeschränkt durchführbar, so dass auf HRCT-Untersuchungen zurückgegriffen werden sollte.

#### **4.5 Einschränkungen der Studie**

Es gibt ein paar Einschränkungen zu dieser retrospektiven Studie, in der die klinischen Daten einer relativ geringen Anzahl von Patienten aus nur einem einzigen Zentrum ausgewertet wurden:

So wurde die Diagnose PH in dieser Studie nur zu 47% im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung gestellt und zu 53% mit echokardiographisch ermittelten Werten. Goldstandard zur Diagnose einer PH stellt nach wie vor die Rechtsherzkatheteruntersuchung dar. Außerhalb von Transplantationszentren sind häufig nicht von sämtlichen Patienten Daten über eine Rechtsherzkatheteruntersuchung vorhanden, so dass auf nicht-invasive Methoden zurückgegriffen werden muss. Daten über die Validität einer echokardiographischen Untersuchung zur Diagnose einer PH sind jedoch begrenzt (Arcasoy, Christie et al. 2003). Ungeachtet dessen ist die Rolle der Echokardiographie als Screening-Instrument für das Vorhandensein von PH in IPF nach wie vor von Bedeutung und rechtfertigt weitere Nachforschungen (Nathan, Noble et al. 2007). Um die Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Ergebnissen zu verringern, wurde ein hoher Grenzwert für den systolisch pulmonalarteriellen Druck gewählt ( $sPAP > 50$ ). Trotzdem besteht die Möglichkeit, dass mittels Echokardiographie falsch positive Diagnosen einer PH gestellt wurden.

Weiterhin könnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie bezüglich des Überlebens von IPF Patienten mit PH dadurch eingeschränkt sein, dass die untersuchten IPF-Patienten mit PH im Schnitt 4,5 Jahre älter waren als Patienten ohne eine PH und prozentual mehr Komorbiditäten aufwiesen. Das nachgewiesene schlechtere Überleben von Patienten mit PH könnte von diesen Faktoren beeinflusst worden sein. Um diesen Umstand zu berücksichtigen, wurde eine Cox-Analyse verwendet. Die Überlebenszeitanalysen erfolgten mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Berücksichtigt wurden die Informationen aller Patienten so lange, wie diese im Rahmen der Studie beobachtet wurden. Der erste Teil der Überlebenskurve stützt sich auf viele Patienten und stellt deswegen eine relativ genaue Schätzung dar. Der letzte Teil der Kurve bezieht sich auf weniger Patienten und ist als ungenauer zu bewerten.

Weiterhin erfolgte keine Unterteilung der Patienten nach Schweregraden der IPF. Neuere Studien deuten jedoch darauf hin, dass das Ausmaß der Fibrose

möglicherweise einen bedeutsamen Prädiktor für die Mortalität darstellt (Best, Meng et al. 2008). Zukünftige Studien sollten diesen Umstand berücksichtigen.

Schließlich könnte die Auswertung der HRCT-Indizes durch unterschiedliche Atemniveaus und Non-Compliance der Patienten während der Aufnahme eingeschränkt sein. Bei einer tieferen Inspiration sind eine verringerte Lungendichte, sowie erhöhte Skewness- und Kurtosis-Werte zu erwarten als bei flacherer Inspiration (Best, Lynch et al. 2003; Best, Meng et al. 2008). Um diesen Umstand zu umgehen und die Aufnahmen zu standardisieren, wurden sämtliche HRCT-Scans in Rückenlage bei tiefer Inspiration durchgeführt. HRCTs mit Bewegungsartefakten wurden nicht verwendet. In nachfolgenden Studien könnten Maßnahmen ergriffen werden, um das Inspirationsniveau der Patienten zu standardisieren, wie z.B. durch „spirometric gating“ oder einen Pneumotachometer. Allerdings wird angenommen, dass die unterschiedlichen Atemniveaus der Patienten im Verhältnis zur Größe der fibrotischen Grunderkrankung nur eine geringe Auswirkung auf die ermittelten Werte wie die mediane Lungendichte haben (Best, Lynch et al. 2003).

## 5 Zusammenfassung

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine schwerwiegende, in ihrem Verlauf meist tödlich endende Lungenerkrankung. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine pulmonale Hypertonie (PH) häufig bei Patienten mit IPF anzutreffen ist. Goldstandard für die Diagnose PH in IPF ist der Rechtsherzkatheter, jedoch ist diese Untersuchung ein invasiver Eingriff und mit potentiellen Komplikationen verbunden.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der prognostischen und diagnostischen Bedeutung von nicht-invasiven Methoden, sowie der prognostischen Bedeutung einer begleitenden emphysematösen Lungenerkrankung.

Es konnte gezeigt werden, dass PH bei IPF mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate von IPF-Patienten mit PH erwies sich als signifikant eingeschränkt im Vergleich zu Patienten ohne eine PH, bereits ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung der IPF. Die PH kann zu jedem Zeitpunkt im Verlauf einer IPF auftreten. Das Ausmaß der PH kann das Überleben der Patienten beeinflussen.

Die Überlebenszeitanalyse von IPF-Patienten ergab, dass die Überlebensraten von Patienten mit erhöhtem BNP deutlich vermindert sind im Vergleich zu Patienten mit physiologischen BNP-Werten. Somit lassen sich anhand von Serum-BNP Rückschlüsse auf das Überleben von IPF-Patienten mit und ohne PH ziehen. Die Bestimmung von Serum-BNP kann außerdem dabei hilfreich sein kann, IPF-Patienten mit PH zu identifizieren.

HRCT-Indizes zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne PH. Sie korrelieren mit einer schlechten Prognose bei IPF-Patienten. Unsere Ergebnisse unterstützen daher den Nutzen von HRCTs zur klinischen Verlaufskontrolle und als mögliche Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität bei IPF-Patienten mit pulmonaler Hypertonie.

Die Prävalenz eines Lungenemphysems bei IPF-Patienten (sog. „CPFE“) mit PH zeigte sich gegenüber Patienten ohne PH als nur geringfügig erhöht. Eine Überlebenszeitanalyse brachte keinen signifikanten Unterschied zwischen IPF-Patienten mit und ohne Lungenemphysem. Eine Prognosebestimmung mittels Tiffeneau-Index bei Patienten mit IPF und Emphysem zeigte sich als nur bedingt aussagekräftig.

## 6 Summary

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a serious and usually fatal lung disease. Clinical studies have shown that pulmonary hypertension (PH) is frequently found in patients with IPF. Gold standard for the diagnosis of PH in IPF is the right heart catheter, but, as this investigation is an invasive procedure, it is associated with potentially dangerous complications.

The present study focused on the prognostic and diagnostic significance of non-invasive methods, as well as the prognostic significance of an accompanying emphysematous lung disease.

It could be shown that PH is associated with a poor prognosis in IPF. The 5-year survival rate of patients with IPF and PH was found to be significantly reduced compared to patients without PH, beginning at the time of diagnosis of IPF. Our data prove that the PH can occur at any time during the course of IPF and that the extent of PH is correlated with outcome.

The survival analysis of patients with IPF showed that the survival rates of patients with elevated BNP are significantly reduced in comparison to patients with physiological BNP values. Based on serum BNP conclusions can be drawn on the survival of IPF patients with and without PH. Determination of serum-BNP also may be helpful to identify patients with IPF and PH.

HRCT indices show significant differences between patients with and without PH and correlate with poor prognosis in patients with IPF. Our results therefore support the benefits of HRCTs in clinical follow-ups and as potential predictors of increased mortality in IPF patients with pulmonary hypertension.

The prevalence of emphysema in patients with IPF (so-called "CPFE") combined with PH was increased only slightly compared to patients without PH. A survival analysis revealed no significant difference between IPF patients with and without emphysema. The Tiffeneau index in patients with IPF and emphysema showed limited prognostic relevance.

## 7 Literaturnachweise

- Agarwal R, G. D., Verma JS, Aggarwal AN, Jindal SK. (2005). "Noninvasive estimation of clinically asymptomatic pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis." The Indian journal of chest diseases & allied sciences **47**(4): 267-271.
- Akagi, T., T. Matsumoto, et al. (2009). "Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis." Respiratory Medicine **103**(8): 1209-1215.
- Antoniu, K. M., D. Bouros, et al. (2004). "Top Ten List in Idiopathic Pulmonary Fibrosis\*." Chest **125**(5): 1885-1887.
- Arcasoy, S. M., J. D. Christie, et al. (2003). "Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients with Advanced Lung Disease." Am. J. Respir. Crit. Care Med. **167**(5): 735-740.
- Armanios, M. Y., J. J.-L. Chen, et al. (2007). "Telomerase Mutations in Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis." New England Journal of Medicine **356**(13): 1317-1326.
- Barst, R. J., S. Rich, et al. (2002). "Clinical Efficacy of Sitaxsentan, an Endothelin-A Receptor Antagonist, in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension\*." Chest **121**(6): 1860-1868.
- Best, A. C., A. M. Lynch, et al. (2003). "Quantitative CT Indexes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Relationship with Physiologic Impairment<sup>1</sup>." Radiology **228**(2): 407-414.
- Best, A. C., J. Meng, et al. (2008). "Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Physiologic Tests, Quantitative CT Indexes, and CT Visual Scores as Predictors of Mortality<sup>1</sup>." Radiology **246**(3): 935-940.
- Christman, B., C. McPherson, et al. (1992). "An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension." N Engl J Med **327**(2): 70-75.
- Consensus Classification (2002). American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias . This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by The ERS Executive Committee, June 2001. Am. J. Respir. Crit. Care Med. **165**: 277-304.
- Corte, T. J., Wort, S.J., Wells, A.U. (2009). "Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a Review." Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases(26): 7-19.
- Costabel, U. and T. E. King (2001). "International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis." European Respiratory Journal **17**(2): 163-167.
- Cottin, V. and J. F. Cordier (2005). "Combined pulmonary fibrosis and emphysema: an experimental and clinically relevant phenotype.[comment]." American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine **172**(12): 1605; author reply 1605-1606.
- Cottin, V. and J. F. Cordier (2009). "The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema.[comment]." Chest **136**(1): 1-2.
- Cottin, V., N. Fabien, et al. (2009). "Anti-elastin autoantibodies are not present in combined pulmonary fibrosis and emphysema." European Respiratory Journal **33**(1): 219-221.

- Daniil, Z., A. Koutsokera, et al. (2006). "Combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients exposed to agrochemical compounds." Eur Respir J **27**(2): 434-.
- Devaraj, A., A. U. Wells, et al. (2008). "The Effect of Diffuse Pulmonary Fibrosis on the Reliability of CT Signs of Pulmonary Hypertension1." Radiology **249**(3): 1042-1049.
- Doust, J. A., E. Pietrzak, et al. (2005). "How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review." BMJ **330**(7492): 625-.
- Ebina, M., M. Shimizukawa, et al. (2004). "Heterogeneous Increase in CD34-positive Alveolar Capillaries in Idiopathic Pulmonary Fibrosis." Am. J. Respir. Crit. Care Med. **169**(11): 1203-1208.
- Edwards, P., R. Bull, et al. (1998). "CT measurement of main pulmonary artery diameter." Br J Radiol **71**(850): 1018-1020.
- Eysmann, S. B., H. I. Palevsky, et al. (1991). "Echo/Doppler and hemodynamic correlates of vasodilator responsiveness in primary pulmonary hypertension." Chest **99**(5): 1066-1071.
- Fell, C. D. and F. J. Martinez (2007). "The Impact of Pulmonary Arterial Hypertension on Idiopathic Pulmonary Fibrosis." Chest **131**(3): 641-643.
- Gaine, S. P. and L. J. Rubin (1998). "Primary pulmonary hypertension." The Lancet **352**(9129): 719-725.
- Ghofrani, H. A., R. T. Schermuly, et al. (2003). "Sildenafil for Long-Term Treatment of Nonoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension." Am. J. Respir. Crit. Care Med. **167**(8): 1139-1141.
- Ghofrani, H. A., W. Seeger, et al. (2005). "Imatinib for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension." New England Journal of Medicine **353**(13): 1412-1413.
- Günther, A., L. Ermert, et al. (2003). "Klassifikation, Diagnostik und Therapie der idiopathischen interstitiellen Pneumonien: Eine kritische Bestandsaufnahme der gegenwärtig in Deutschland geübten Praxis." Dtsch Arztebl **100**(24): 1676.
- Hamada, K., S. Nagai, et al. (2007). "Significance of Pulmonary Arterial Pressure and Diffusion Capacity of the Lung as Prognosticator in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis\*." Chest **131**(3): 650-656.
- Herold, G. (2009). "Innere Medizin." 330-334, 378-381.
- Hinderliter, A. L., P. W. Willis, IV, et al. (1997). "Effects of Long-term Infusion of Prostacyclin (Epoprostenol) on Echocardiographic Measures of Right Ventricular Structure and Function in Primary Pulmonary Hypertension." Circulation **95**(6): 1479-1486.
- Hiwatari, N., S. Shimura, et al. (1993). "Pulmonary Emphysema followed by Pulmonary Fibrosis of Undetermined Cause." Respiration **60**(6): 354-358.
- Humbert, M., N. W. Morrell, et al. (2004). "Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension." Journal of the American College of Cardiology **43**(12, Supplement 1): S13-S24.
- Jeffery, T. K. and N. W. Morrell "Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension." Progress in Cardiovascular Diseases **45**(3): 173-202.
- Karow, T., Lang-Roth, R. (2009). "Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie." (17. Auflage): 376-382.
- Katzenstein, A.-L. A. and J. L. Myers (1998). "Idiopathic Pulmonary Fibrosis . Clinical Relevance of Pathologic Classification." Am. J. Respir. Crit. Care Med. **157**(4): 1301-1315.

- Khalil, N. and R. O'Connor (2004). "Idiopathic pulmonary fibrosis: current understanding of the pathogenesis and the status of treatment." CMAJ **171**(2): 153-160.
- King, T. E., Jr., M. I. Schwarz, et al. (2001). "Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality.[see comment]." American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine **164**(6): 1025-1032.
- King, T. E., Jr., J. A. Tooze, et al. (2001). "Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model." American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine **164**(7): 1171-1181.
- Kizer, J. R., D. A. Zisman, et al. (2004). "Association Between Pulmonary Fibrosis and Coronary Artery Disease." Arch Intern Med **164**(5): 551-556.
- Kuriyama, K., G. Gamso, et al. (1984). "CT-Determined Pulmonary Artery Diameters in Predicting Pulmonary Hypertension." Investigative Radiology **19**(1): 16-22.
- Lederer, D. J., S. M. Arcasoy, et al. (2006). "Six-Minute-Walk Distance Predicts Waiting List Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis." Am. J. Respir. Crit. Care Med. **174**(6): 659-664.
- Lederer, D. J., C. E. Caplan-Shaw, et al. (2006). "Racial and Ethnic Disparities in Survival in Lung Transplant Candidates with Idiopathic Pulmonary Fibrosis." American Journal of Transplantation **6**(2): 398-403.
- Leschke, M., A. Wädlich, et al. (2009). "Diagnostik der pulmonalen Hypertonie." Der Internist **50**(9): 1086-1100.
- Lettieri, C. J., S. D. Nathan, et al. (2006). "Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis." Chest **129**(3): 746-752.
- Leuchte, H. H., R. A. Baumgartner, et al. (2006). "Brain Natriuretic Peptide Is a Prognostic Parameter in Chronic Lung Disease." Am. J. Respir. Crit. Care Med. **173**(7): 744-750.
- Leuchte, H. H., M. Holzappel, et al. (2004). "Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension." J Am Coll Cardiol **43**(5): 764-770.
- Leuchte, H. H., M. Holzappel, et al. (2005). "Characterization of Brain Natriuretic Peptide in Long-term Follow-up of Pulmonary Arterial Hypertension\*." Chest **128**(4): 2368-2374.
- Leuchte, H. H., C. Neurohr, et al. (2004). "Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension." American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine **170**(4): 360-365.
- Lynch, D. A., J. D. Godwin, et al. (2005). "High-Resolution Computed Tomography in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Prognosis." Am. J. Respir. Crit. Care Med. **172**(4): 488-493.
- Manali, E. D., G. T. Stathopoulos, et al. (2008). "The Medical Research Council chronic dyspnea score predicts the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis." Respiratory Medicine **102**(4): 586-592.
- Matthys, H. (2008). Leitlinien und Empfehlungen. Klinische Pneumologie: 729-733.
- McLaughlin, V. V., K. W. Presberg, et al. (2004). "Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension\*." Chest **126**(1 suppl): 78S-92S.
- Mejia, M., G. Carrillo, et al. (2009). "Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. [see comment]." Chest **136**(1): 10-15.
- Meltzer, E. and P. Noble (2008). "Idiopathic pulmonary fibrosis." Orphanet Journal of Rare Diseases **3**(1): 8.

- Moeller, A., K. Ask, et al. (2008). "The bleomycin animal model: A useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis?" The International Journal of Biochemistry & Cell Biology **40**(3): 362-382.
- Mura, M., M. Zompatori, et al. (2006). "The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis." Respiratory Care **51**(3): 257-265.
- Nadrous, H. F., P. A. Pellikka, et al. (2005). "Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.[see comment]." Chest **128**(4): 2393-2399.
- Nagaya, N., T. Nishikimi, et al. (2000). "Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension." Circulation **102**(8): 865-870.
- Nathan, S. D., S. Ahmad, et al. (2005). "Serial Measures of Pulmonary Artery Pressures in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis." Chest **128**(4): 168S-a-.
- Nathan, S. D., P. W. Noble, et al. (2007). "Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots.[see comment]." American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine **175**(9): 875-880.
- Nathan, S. D., O. A. Shlobin, et al. (2007). "Pulmonary Hypertension and Pulmonary Function Testing in Idiopathic Pulmonary Fibrosis\*." Chest **131**(3): 657-663.
- Neurohr, C. and J. Behr (2009). "Diagnostik und Therapie interstitieller Lungenerkrankungen." Diagnosis and therapy of interstitial lung diseases **134**(11): 524-529.
- NG, C. S., et al. (1999). A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension : The ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. Hagerstown, MD, ETATS-UNIS, Lippincott Williams & Wilkins.
- Nogee, L. M., A. E. Dunbar, et al. (2002). "Mutations in the Surfactant Protein C Gene Associated With Interstitial Lung Disease\*." Chest **121**(3 suppl): 20S-21S.
- Olschewski, H. (2006). "Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie." Diagnosis and treatment of pulmonary hypertonia **131**(12): 635-638.
- Pasque, M., E. Trulock, et al. (1991). "Single-lung transplantation for pulmonary hypertension. Three-month hemodynamic follow-up." Circulation **84**(6): 2275-2279.
- Patel, N. M., D. J. Lederer, et al. (2007). "Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis\*." Chest **132**(3): 998-1006.
- Pietra, G., W. Edwards, et al. (1989). "Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry." Circulation **80**(5): 1198-1206.
- Raja, S. and G. Dreyfus (2008). Current status of bosentan for treatment of pulmonary hypertension.
- Renz-Polster, H., Krautzig, S. (2008). "Basislehrbuch Innere Medizin." **4. Auflage:** 501.
- Rogliani, P., M. Mura, et al. (2008). "Review: New perspectives in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis." Therapeutic Advances in Respiratory Disease **2**(2): 75-93.
- Rogliani, P., M. Mura, et al. (2008). "HRCT and histopathological evaluation of fibrosis and tissue destruction in IPF associated with pulmonary emphysema." Respiratory Medicine **102**(12): 1753-1761.

- Rosenkranz, S. (2006). "Pulmonale Hypertonie: Klassifikation, Pathophysiologie und nicht-invasive Diagnostik." Pulmonary hypertension: classification, pathophysiology and noninvasive diagnosis **131**(S 9): S295-S299.
- Rubin, L. J. (1993). "Primary pulmonary hypertension." Chest **104**(1): 236-250.
- Runo, J. R. and J. E. Loyd (2003). "Primary pulmonary hypertension." The Lancet **361**(9368): 1533-1544.
- Schermuly, R. T., E. Dony, et al. (2005). "Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition." The Journal of Clinical Investigation **115**(10): 2811-2821.
- Schmidt, S. L., B. Sundaram, et al. (2009). "Diagnosing fibrotic lung disease: When is high-resolution computed tomography sufficient to make a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis?" Respirology **14**(7): 934-939.
- Seibold, M. A., A. L. Wise, et al. "A Common MUC5B Promoter Polymorphism and Pulmonary Fibrosis." New England Journal of Medicine **364**(16): 1503-1512.
- Selman, M., T. E. King, Jr., et al. (2001). "Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving Hypotheses about Its Pathogenesis and Implications for Therapy." Ann Intern Med **134**(2): 136-151.
- Shorr, A. F., C. Cors, et al. (2005). "Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology and Clinical Correlates." Chest **128**(4): 218S-a-.
- Simonneau, G., N. Galiè, et al. (2004). "Clinical classification of pulmonary hypertension." Journal of the American College of Cardiology **43**(12, Supplement 1): S5-S12.
- Simonneau, G., I. M. Robbins, et al. (2009). "Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension." J Am Coll Cardiol **54**(1\_Suppl\_S): S43-54.
- Song, J. W., J.-K. Song, et al. (2009). "Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis." Respiratory Medicine **103**(2): 180-186.
- Swigris, J. J., W. G. Kuschner, et al. (2005). "Idiopathic Pulmonary Fibrosis\*." Chest **127**(1): 275-283.
- Thannickal, V. J., K. R. Flaherty, et al. (2005). "Emerging drugs for idiopathic pulmonary fibrosis." Expert Opinion on Emerging Drugs **10**(4): 707-727.
- Vries, J. D., B. L. J. Kessels, et al. (2001). "Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients." Eur Respir J **17**(5): 954-961.
- Wang, Y., P. J. Kuan, et al. (2009). "Genetic Defects in Surfactant Protein A2 Are Associated with Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer." The American Journal of Human Genetics **84**(1): 52-59.
- Wang, Z.-I. (2009). "Advances in understanding of idiopathic pulmonary fibrosis" Chinese Medical Journal **122**(7): 844-857.
- White, E. S., M. H. Lazar, et al. (2003). "Pathogenetic mechanisms in usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis." Journal of Pathology **201**(3): 343-354.
- Wiggins, J., B. Strickland, et al. (1990). "Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment." Respiratory Medicine **84**(5): 365-369.
- Zisman, D. A., A. S. Karlamangla, et al. (2007). "High-resolution chest CT findings do not predict the presence of pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis." Chest **132**(3): 773-779.

## 8 Anhang

### 8.1 Verzeichnis der Abbildungen

<b><u>ABBILDUNG 1: KLINISCH-PATHOLOGISCHE WHO-KLASSIFIKATION DER PH</u></b> <b><u>.....</u></b>	<b><u>12</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 2: AUSWERTUNG DER HRCTS.....</u></b>	<b><u>26</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 3: LUNGENHISTOGRAMM.....</u></b>	<b><u>27</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 4: PULMONALARTERIE UND AORTA ASCENDENS IM HRCT.....</u></b>	<b><u>28</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 5: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DES ÜBERLEBENS.....</u></b>	<b><u>32</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 6: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DES ZEITPUNKTS EINER PH-DIAGNOSE.....</u></b>	<b><u>33</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 7: ÜBERLEBENSZEITANALYSE AB EINER PH-DIAGNOSE.....</u></b>	<b><u>34</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 8: KORRELATION VON ÜBERLEBEN UND BNP-WERTEN.....</u></b>	<b><u>37</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 9: VERHÄLTNIS VON SENSITIVITÄT UND 1-SPEZIFITÄT VON SERUM-BNP.....</u></b>	<b><u>38</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 10: VERHÄLTNIS VON PULMONALARTERIE UND AORTA ASCENDENS.....</u></b>	<b><u>39</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 11: MEDIANE LUNGENDICHTE (MLA).....</u></b>	<b><u>40</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 12: KURTOSIS.....</u></b>	<b><u>41</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 13: SKEWNESS.....</u></b>	<b><u>42</u></b>
<b><u>ABBILDUNG 14: TIFFANEAU-INDEX .....</u></b>	<b><u>45</u></b>

## 8.2 Verzeichnis der Tabellen

<b><u>TABELLE 1: KLINISCHE DATEN.....</u></b>	<b><u>31</u></b>
<b><u>TABELLE 2: RISIKOFAKTOREN.....</u></b>	<b><u>36</u></b>
<b><u>TABELLE 3: LOGISTISCHE REGRESSION FÜR DIE DIAGNOSE PH-PATIENT. .</u></b>	<b><u>43</u></b>
<b><u>TABELLE 4: PROGNOTISCHE BEDEUTUNG DER HRCT-INDIZES.....</u></b>	<b><u>43</u></b>

## 8.3 Verzeichnis der Formeln

<b><u>FORMEL 1: ABSTANDSFUNKTION.....</u></b>	<b><u>25</u></b>
<b><u>FORMEL 2: BERECHNUNG DER SKEWNESS.....</u></b>	<b><u>26</u></b>
<b><u>FORMEL 3: BERECHNUNG DER KURTOSIS.....</u></b>	<b><u>27</u></b>

#### 8.4 Verzeichnis der Abkürzungen

95%-CI	95%-Konfidenzintervall
AD	aorta diameter
AMFM	multiple feature method
ANP	atrial natriuretic peptide
BAL	bronchoalveoläre Lavage (
BNP	brain natriuretic peptide
CFA	cryptogenic fibrosing Alveolitis
cm	Zentimeter
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPFE	combined pulmonary fibrosis and emphysema
CT	Computertomographie
DLCO	Diffusionskapazität
EAA	exogen-allergische Alveolitis
ECM	extrazelluläre Matrix
EKG	Elektrokardiographie
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde
FVC	forcierte Vitalkapazität
HR	Hazard-Ratio
HRCT	hoch auflösende Computertomographie
HU	Hounsfield-Einheiten
IIP	idiopathische interstitielle Pneumonie
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose
mm	Millimeter
mPAP	pulmonalarterieller Mitteldruck
NAC	N-Acetylcystein
NO	Stickstoffmonoxid
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standartfehler
sPAP	systolischer pulomalarterieller Mitteldruck
SPSS	Superior Performing Software System
TLC	Totale Lungenkapazität
PAD	pulmonary artery diameter
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie

PAP	pulmonal arterieller Druck
PASW	Predictive Analytics Software
PH	pulmonale Hypertonie
PVR	pulmonalvaskuläre Widerstand
SD	Standardabweichung
UIP	usual interstitial pneumonia
UNOS	United Network for Organ Sharing
VC	Vitalkapazität
vs.	Versus

## **8.5 Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Benjamin Loeh für seine hervorragende und unermüdliche Betreuung über den gesamten Zeitraum der Arbeit bedanken, seine Genauigkeit in der wissenschaftlichen Auswertung und die wertvollen Anregungen bei der Umsetzung der Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Andreas Günther und Herrn Prof. Dr. med. Philipp Markart für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Bei Frau Sabine Heinemann und Herrn Daniel von der Beck möchte ich mich für die Geduld und Unterstützung in der Ambulanz für fibrosierende Lungenerkrankungen der Uniklinik Giessen bedanken.

Meinen Kollegen Lukas Brylski und Andreas Baumann danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung und Mithilfe bei der Entstehung dieser Arbeit.

## 8.6 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)