

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Behr

**Risikostratifizierung bei Patienten mit interstitiellen
Lungenerkrankungen: Prognostische Relevanz von
physiologischen Parametern und Komorbiditäten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Fredrik Reiter
aus München
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claus Neurohr

Mitberichterstatter: PD Dr. Tobias Heer

PD Dr. Gerhard Wolf

Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin: Dr.med. Gabriela
Leuschner

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2020

- Diese Disseration ist meinen Eltern Torunn und Heinrich in tiefster Dankbarkeit gewidmet -

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Interstitielle Lungenerkrankungen	5
1.1.1 Definition und Klassifikation interstitieller Lungenerkrankungen	5
1.1.2 Anamnese und körperliche Untersuchung	6
1.1.3 Diagnostik	6
1.1.4 Therapieansätze	8
1.2 Idiopathische interstitielle Pneumonien	8
1.2.1 Klassifikation	8
1.2.2. Idiopathische Lungenfibrose	9
1.2.2.1 Definition und Epidemiologie	9
1.2.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren	9
1.2.2.3 Diagnostik und Diagnosealgorithmus	10
1.2.2.4 Therapieoptionen	13
1.2.2.5 Verlaufskontrolle und Prognose	14
1.2.3 Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie	15
1.2.4 Nicht- klassifizierbare interstitielle Pneumonie	17
1.3 Weitere interstitielle Lungenerkrankungen	17
1.3.1 Sarkoidose	17
1.3.2 Lymphangioliomyomatose	19
1.3.3 Chronische exogen- allergische Alveolitis	20
1.3.4 Kollagenose-assoziierte interstitielle Pneumonie	21
1.4 Komorbiditäten bei interstitiellen Lungenerkrankungen	22
1.5 Pulmonale Hypertonie bei interstitiellen Lungenerkrankungen	23
1.6 Prognosefaktoren	24
1.6.1 Akute Exazerbation	24
1.6.2 Verlauf der Vitalkapazität	24
1.6.3 Das GAP- Modell	25
1.7 Zentrale Problemstellung und Zielsetzung	26
2. Material und Methoden	27
2.1 Patientenkollektiv	27

2.2 Lungenfunktion	28
2.3 Laborparameter	28
2.4 Komorbiditäten	28
2.5 Rechtsherzkatheter	29
2.6 Überleben	29
2.7 Veränderung der Lungenfunktionsparameter	29
2.8 Der GAP- Index bei interstitiellen Lungenerkrankungen	30
2.9 Statistische Auswertung	31
3. Ergebnisse	32
3.1 Patientenkollektiv	32
3.1.1 Allgemeine Charakteristika und Verteilung der interstitiellen Lungenerkrankung	32
3.1.2 Nicht-klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung	34
3.1.3 Ausgangswerte der Lungenfunktionsparameter	35
3.2 Komorbiditäten	37
3.3 Pulmonale Hypertonie	40
3.4 Überleben und Transplantation	42
3.5 Verlaufsanalyse der Lungenfunktionsparameter	45
3.6 Das ILD- GAP- Modell	50
3.6.1 Patientenkollektiv des ILD- GAP- Modells	50
3.6.2 Klassifizierung und Mortalität	52
4. Diskussion	60
4.1 Patientenkollektiv	61
4.1.1 Allgemeine Charakteristika und Verteilung der interstitiellen Lungenerkrankungen	61
4.1.2 Nicht-klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankungen	63
4.1.3 Ausgangswerte der Lungenfunktionsuntersuchung	65
4.2 Komorbiditäten	67
4.3 Pulmonale Hypertonie	70
4.4 Überleben	73
4.5 Verlaufsanalyse der Lungenfunktionsparameter	75
4.6 Das ILD- GAP- Modell	79
4.6.1 Patientenkollektiv des ILD- GAP- Modells	79

4.6.2 Klassifizierung und Mortalität im ILD- GAP- Modell	80
5. Zusammenfassung & Ausblick	84
6. Literaturverzeichnis	86
7. Anhang	107
7.1 Abkürzungsverzeichnis	107
7.2 Tabellenverzeichnis	110
7.3 Abbildungsverzeichnis	111
7.4 Tabellen	112

1. Einleitung

1.1 Interstitielle Lungenerkrankung

1.1.1 Definition und Klassifikation interstitieller Lungenerkrankungen

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) sind eine heterogene Gruppe an Lungengerüsterkrankungen, die sich bezüglich ihrer Ätiologie, ihrer Radiomorphologie, ihrer histopathologischen Merkmale, ihrem klinischen Verlauf, ihrer Prognose und ihrer Therapiemöglichkeiten teilweise stark voneinander unterscheiden [1]. Gemeinsam ist den unterschiedlichen Entitäten der ILD eine Infiltration des Lungenparenchyms mit entzündlichem, granulomatösem oder fibrotischem Umbau und daraus resultierend der Verlust von intaktem Lungenparenchym [1]. Untersuchungen im Hinblick auf die Pathophysiologie der ILD fanden zumeist im Zusammenhang mit der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) statt. Dabei wird eine Schädigung und aberrante Aktivierung alveolarer Epithelzellen mit nachfolgender Akkumulation von Kollagenproduzierenden Fibroblasten und Myofibroblasten angenommen [2,3]. Die Prävalenz der ILD ist bei Männern (80,9 pro 100 000 Einwohner) höher als bei Frauen (67,2 pro 100 000 Einwohner) [4]. Gemäß der „International Multidisciplinary Consensus Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias“ der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) werden die ILD in vier Gruppen eingeteilt, wobei zwischen ILD mit bekannter Ursache und ILD unklarer Ätiologie unterschieden wird (siehe Abbildung 1) [5,6]. Die Gruppe der bekannten Ursachen beinhaltet neben infektiöser Genese (z.B. *Pneumocystis jirovecii*), inhalativen Noxen (Exogen-allergische Alveolitis (EAA), Pneumokoniosen), nicht-inhalativen Noxen (Pharmaka, Herbizide), kreislaufbedingten Lungenschädigungen (z.B. chronische Stauungslunge bei Linksherzinsuffizienz) auch Lungenbeteiligungen im Rahmen von Systemerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) oder Kollagenose- assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen (CTD-ILD), wie der systemischen Sklerose (SSc) [5,7]. Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP), die sich in Hauptformen, seltene Formen und nicht- klassifizierbare Formen unterteilen lassen, werden zur Gruppe unbekannter Ursache gezählt [6]. Hierzu zählt auch die IPF [6]. Weitere Klassifikationsgruppen sind granulomatöse ILD wie die Sarkoidose und spezielle Entitäten mit eindeutig definierten klinischen und pathologischen Charakteristika wie beispielsweise die Lymphangioleiomyomatose (LAM) [1,5,6].

Einteilung interstitieller Lungenerkrankungen

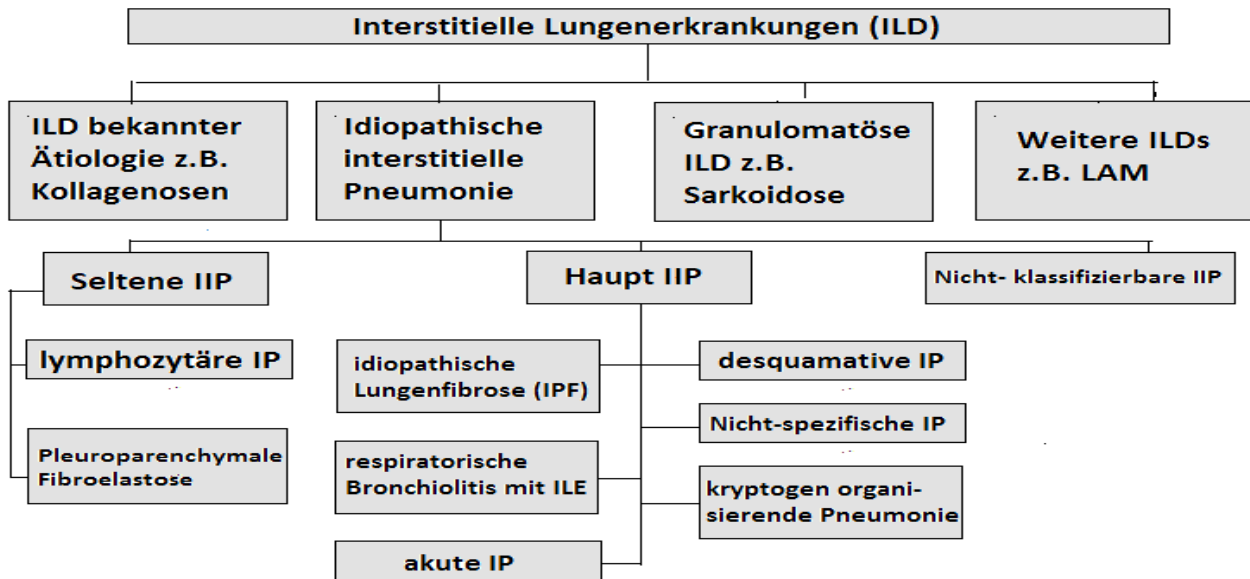


Abbildung 1: Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) und der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) [5,6]

Abkürzungen: interstitielle Lungenerkrankung (ILD), interstitielle Pneumonie (IP), idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP), Lymphangioliomyomatose (LAM)

1.1.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei der Evaluation einer ILD nehmen die körperliche Untersuchung und die Anamnese eine zentrale Stellung bei der Diagnosefindung ein [1,8]. Wichtig sind dabei das Geschlecht, das Alter, die Raucher-, eine Expositions-, eine Berufs-, eine Familien- und eine Medikamentenanamnese [1,8]. Häufig klagen ILD-Patienten über Symptome wie belastungsabhängige Dyspnoe und trockenen Husten, die jeweils schleichend einsetzen [5,6,8]. Weitere Symptome wie Dysphagie, Gelenkschmerzen, Raynaud-Syndrom sollten bei einer Assoziation mit Systemerkrankungen wie Sklerodermie abgefragt werden [8]. Das vor allem basal und basolaterale, inspiratorische Knisterrasseln (Sklerosiphonie) imponiert bereits bei der Auskultation und liefert einen wegweisenden Befund. Ergänzende klinische Zeichen wie Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel und Lippenyanose als Hypoxämiezeichen können eine erste Verdachtsdiagnose erhärten [6,8,9].

1.1.3 Diagnostik

Als wichtiges Kriterium für die Diagnose und zur Verlaufskontrolle bei einer ILD dient die Lungenfunktionsanalyse, die nach Möglichkeit alle drei bis sechs Monate durchgeführt werden

sollte [1]. Die Lungenfunktionsprüfung ist ein nicht-invasives Verfahren und umfasst in der Regel neben der Spirometrie eine Ganzkörperplethysmographie mit Messung der Diffusionskapazität (DLCO) [6]. Eine ILD ist üblicherweise durch eine restriktive Ventilationsstörung charakterisiert, allerdings schließt weder ein Normalbefund noch eine obstruktive Ventilationsstörung eine ILD aus [1,6]. Eine restriktive Ventilationsstörung ist typischerweise durch eine Abnahme der Totalkapazität (TLK), der Vitalkapazität (VK), der Einsekundenkapazität (FEV_1), des Residualvolumen (RV) und der Diffusionskapazität gekennzeichnet, wobei nicht alle Lungenvolumina betroffen sein müssen [1,7]. Neben einem Routinelabor mit Differenzialblutbild, Entzündungsparametern, Leber- und Nierenwerten sollte eine serologische Untersuchung mittels spezifischer Marker im Blut zum Ausschluss von Systemerkrankungen durchgeführt werden. Diese beinhaltet die Bestimmung von Rheumafaktor (RF), antinukleären Antikörpern (ANA) und anti-neutrophilen cytoplasmatischen Antikörpern (ANCA). Der ANA-Titer und der RF können bei Patienten mit IPF auch ohne klinische Zeichen einer Kollagenose erhöht sein [1,8,10]. Zur Abgrenzung von einer EAA sollten antigenspezifische Immunglobulin G (Ig G)- Antikörper aus dem Blutserum bestimmt werden [1]. Da eine Röntgen-Thorax-Aufnahme keine Differenzierung und sichere Diagnosestellung erlaubt, wird bei Verdacht auf eine ILD eine multi-slice-Computertomographie mit hochauflösender Rekonstruktion (HRCT) als bildgebendes Verfahren empfohlen [1,8,10]. Die unterschiedlichen ILD-Formen weisen verschiedene radiographische Merkmale auf. In diesem Zusammenhang ist eine Evaluation der Befunde in Bezug auf das usual interstitial pneumonia (UIP)-Muster dringend notwendig, um die IPF von anderen ILDs abzugrenzen, da mit der IPF eine deutlich schlechtere Prognose einhergeht [1,5,6]. Der Einsatz invasiver Diagnostik hängt von der jeweiligen Entität ab. Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit Zellanalyse dient vor allem zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von einer EAA, die sich durch eine Lymphozytose in der BAL charakterisieren lässt [1]. Die transbronchiale Zangenbiopsie (TBB) kann zur Beurteilung ausgewählter Entitäten wie der Sarkoidose sinnvoll sein, wohingegen die Spezifität und Sensitivität für die Diagnose eines UIP-Musters in der Regel nicht ausreicht [8,11]. Eine videoassistierte thorakoskopische Lungenbiopsie (VATS- Biopsie) wird nur nach strenger Indikationsprüfung durchgeführt, da dieses Verfahren für ein bestimmtes Patientenkollektiv ein erhöhtes Mortalitätsrisiko mit sich bringt und zudem bronchopleurale Fisteln, perioperatives Lungenversagen und akute Exazerbationen (AE) als Komplikationen auftreten können [6,10]. Mit der bronchoskopischen transbronchialen Kryobiopsie kann bei vielen ILD- Patienten mit geringerem Risiko und geringerer Morbidität im Vergleich zur VATS Lungengewebe zur Diagnosestellung gewonnen werden, wobei die Anwendbarkeit zur

Diagnosesicherung aktuell in Studien untersucht wird [1,12,13].

1.1.4 Therapieansätze

Die medikamentöse Therapie der einzelnen ILD richtet sich nach der jeweiligen Subgruppe, wobei vor allem eine Abgrenzung der IPF von anderen Krankheitsbildern vor Therapiebeginn essentiell ist [1]. Auf die Entitäten- spezifische medikamentöse Therapie wird bei der Erläuterung der einzelnen Entitäten in den folgenden Abschnitten eingegangen. Zudem gibt es gemäß internationaler und deutscher Leitlinien generelle Therapieempfehlungen. So sollten Patienten mit einer Hypoxämie in Ruhe ≤ 55 mmHg zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit eine Langzeitsauerstofftherapie (O₂) erhalten [1,8,10]. Bei der pulmonalen Rehabilitation handelt es sich um eine weitere nicht-medikamentöse Therapieoption. Diese umfasst neben aerober Konditionierung, Kraft- und Beweglichkeitstraining auch Schulungen, Ernährungsberatung und psychosoziale Betreuung [8,10]. Die Lungentransplantation ist bei Erfüllung der notwendigen Kriterien sowie dem Fehlen von Kontraindikationen im Endstadium verschiedener ILD- Formen eine Therapieoption [1,10].

1.2. Idiopathische interstitielle Pneumonie

1.2.1 Klassifikation

Die 2002 in der „International Multidisciplinary Consensus Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias“ veröffentlichte Klassifikation der IIP wurde 2013 von der ATS und der ERS überarbeitet und aktualisiert [5,14] (siehe Abbildung 1). Demzufolge werden die IIPs in Hauptformen, seltene Formen und nicht-klassifizierbare Formen unterteilt. Dabei werden die Hauptformen in drei Subgruppen gegliedert: chronisch- fibrosierend, rauch- assoziiert und akut/subakut [14]. Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) und die idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP) werden den chronisch- fibrosierenden IIPs zugeordnet, wohingegen die respiratorische Bronchiolitis mit ILD (RB-ILD), die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), die kryptogen organisierende Pneumonie (COP) und die akute interstitielle Pneumonie (AIP) der Raucher-assoziierten IIP bzw. der akuten/subakuten IIP zugehörig sind [14]. Die pleuroparenchymatöse Fibroelastose (PPFE) und die lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) bilden die Subentitäten der seltenen IIPs [14]. Für Fälle, bei denen die Radiomorphologie und das histopathologische Muster eine Zuordnung zu einer dieser Kategorien nicht erlaubt, wurde die Kategorie der nicht-klassifizierbaren IIPs etabliert [5,14].

1.2.2. Idiopathische Lungenfibrose

1.2.2.1 Definition und Epidemiologie

Die IPF ist eine chronisch- progredient verlaufende, fibrosierende interstitielle Pneumonie, die primär bei älteren Erwachsenen auftritt und ausschließlich in der Lunge lokalisiert ist [5,6,8]. Neben dem typischen UIP- Muster in der Bildgebung und der Histologie, ist der Ausschluss anderer Formen einerILD, die mit Umwelteinflüssen, Medikamenten und Systemerkrankungen einhergehen, ein wichtiges Definitionskriterium [6,8,10]. Aktuell ist unklar, ob und inwieweit die epidemiologischen Maßzahlen Inzidenz und Prävalenz der IPF von ethnischen, kulturellen und geographischen Faktoren beeinflusst werden [10]. Die Inzidenz variiert je nach Studie, Land und Methode der Datenerfassung und wird im Durchschnitt mit einer Inzidenz von circa 10 pro 100 000 Einwohner vermutet, während die Prävalenz zwischen 1,25 und 63 pro 100 000 Einwohnern liegt [15,16,17]. Somit erfüllt die IPF, die sich typischerweise zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr bevorzugt bei Männern erstmanifestiert, die Definition einer seltenen Erkrankung („orphan disease“) [6,10,15].

1.2.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Obwohl die Genese der IPF bisher unbekannt ist, wurde eine Anzahl potenzieller Risikofaktoren beschrieben [10]. Für die sporadische und die familiäre Form der IPF wird eine Korrelation zwischen dem Nikotinkonsum von über 20 Packungsjahren und der Erkrankung angenommen [10,18]. Des Weiteren wurde in diversen Studien der Zusammenhang zwischen chronischen Virusinfektionen oder anderen Mikroorganismen und IPF untersucht [6,8,10]. Allerdings wird etwa aufgrund von Störfaktoren wie einer durchgeführten Therapie mit Immunsuppressiva die Analyse erschwert, sodass der Einfluss von Infektionen bei der Entstehung der IPF letztendlich unklar ist [8]. Auch bei Landwirten, Friseuren, Steinmetzen und Vogelhaltern sowie bei einer Exposition gegenüber Tier- und Pflanzenstäuben scheint das Risiko zur Entwicklung einer IPF ähnlich erhöht zu sein wie bei Kontakt beziehungsweise Inhalieren von Metall- (Messing, Blei, Stahl) und Holzstäuben (Kiefer) [8,10]. Allerdings unterliegen diese Studien zahlreichen Limitationen und statistischen Verzerrungen, sodass die Validität dieser Studienergebnisse eingeschränkt ist [6,8,10]. Ein vermehrter gastroösophagealer Reflux (GER) mit verbundener Mikroaspiration von saurem Magensaft scheint ebenfalls mit der Entstehung einer IPF assoziiert zu sein, wobei dieser bei vielen Patienten klinisch unauffällig bleibt [6,8,10,19].

Der Nachweis einer signifikanten geographischen Häufung von IPF in der finnischen Bevölkerung

legt den Einfluss genetischer Faktoren für die Entstehung der IPF nahe [20]. Bei familiären Formen, die weniger als fünf Prozent aller IPF- Fälle darstellen, sind zwei oder mehrere biologisch verwandte Mitglieder einer Familie betroffen. Während mittels Klinik und Histopathologie nicht zwischen einer sporadischen und einer familiären IPF unterschieden werden kann [8,10,20], ist die familiäre Form mit einer diffusen oder apikalen Verteilung im HRCT assoziiert [21]. Für das Auftreten der familiären IPF wird ein autosomal- dominanter Vererbungsmodus mit variabler Penetranz vermutet. Bis dato wurden diverse Genloci auf unterschiedlichen Chromosomen als Suszeptabilitätsgene für die familiäre IPF identifiziert [8,10,22,23,24].

1.2.2.3 Diagnostik und Diagnosealgorithmus

Die IPF ist gekennzeichnet durch das radiologische und histologische UIP- Muster (siehe Abbildung 2). Ein typisches UIP-Muster ist radiologisch gekennzeichnet durch eine subpleural und basal betonte Verteilung, durch ein Honigwabemuster, retikuläre Verdichtungen und erweiterte Bronchien (Traktionsbronchieektasen) [1,6,8,10]. Die Honigwaben sind im HRCT als Gruppe zystischer Lufträume zu erkennen und repräsentieren fibrotische Areale des Lungeninterstitiums. Unvereinbar mit einem UIP-Muster sind Ober- und Mittelfeldverteilungen, peribronchovaskuläre Dominanz, diffuses Mosaikmuster, ausgedehnte Milchglastrübung, mikronoduläre Veränderungen und einzeln verteilte Zysten (siehe Tabelle 1) [1,6,8,10,25]. Wenn im HRCT ein definitives UIP-Muster besteht, kann bei entsprechender Anamnese und nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen die Diagnose IPF gestellt werden [6]. Wenn das HRCT hingegen kein definitives UIP- Muster zeigt, ist eine chirurgische Lungenbiopsie zur Diagnosestellung bzw. -sicherung indiziert [1,6,8,10]. Hier muss jedoch in jeden Fall eine individuelle Nutzen-Risikoabschätzung erfolgen. Das histologische UIP- Muster ist durch das heterogene, fleckenförmige Nebeneinander von Lungengewebsarealen mit normalem Alveolarepithel und fibrotischen Arealen mit Honigwabemuster und fibroblastischen Foci gekennzeichnet [1,6,8,10]. Dieses Muster betrifft subpleurale und paraseptale Gewebe [1,8,10]. Andere histologische Befunde wie hyaline Membranen, eine organisierende Pneumonie, Granulome oder das Vorkommen einer ausgeprägten Entzündungsreaktion gelten hingegen als unvereinbar mit einem UIP- Muster und machen die Diagnose einer IPF unwahrscheinlich [1,8,10]. Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die histologischen Merkmale des UIP- Musters.

Tabelle 1: Computertomographie- Merkmale eines usual interstitial pneumonia- Musters		
UIP- Muster	Mögliches UIP- Muster	Inkonsistentes UIP- Muster
Subpleural und basal betonte Verteilung	Subpleural und basal betonte Verteilung	Betonte Verteilung in oberen bzw. mittlerem Lungenlappen
Retikuläre Verdichtung	Retikuläre Verdichtung	Peribronchovaskuläre Betonung
Honigwabemuster ± Traktionsbronchieektasien	Kein inkonsistentes UIP- Muster	Milchglastrübung (> retikuläre Verdichtung)
Kein inkonsistentes UIP- Muster		Beidseitige oder Oberlappen-betonte Mikronoduli
		Diskrete Zysten (multipel, bilateral, von Honigwabemustern getrennt)
		Air-Trapping / Diffuses mosaikähnliche Abschwächung (bilateral, ≥ 3 Lappen)
		Konsolidierung in bronchopulmonalen Segmenten oder Lungenlappen
<p>Typische Merkmale eines usual interstitial pneumonia (UIP)- Musters im HRCT- Befund und Merkmale, die ein UIP- Muster ausschließen. Bei einem UIP- Muster sowie einem möglichen UIP- Muster müssen alle Merkmale vorhanden sein, bei einem inkonsistenten Muster reicht eines der genannten Merkmale zum Ausschluss einer UIP [10].</p> <p>Abkürzungen: usual interstitial pneumonia (UIP)</p>		

Bei Verdacht auf eine IPF wird nach Ausschluss einer erkennbaren Ursache eine HRCT durchgeführt. Bei einem UIP- Muster im HRCT ist die Diagnose einer IPF zu stellen. Bei einem möglichen UIP- Muster kann nach einer chirurgischen Lungenbiopsie sowie einer multidisziplinären Kommission die Diagnose IPF gestellt oder gegebenenfalls ausgeschlossen werden.

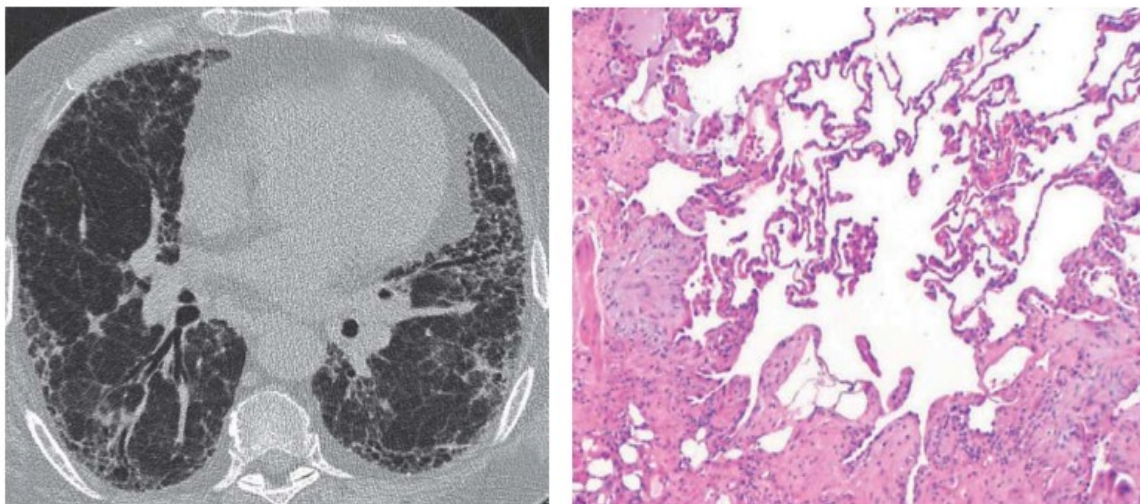


Abbildung 2: Typisches usual interstitial pneumonia (UIP)- Muster in der hochauflösenden Dünnschicht-Computertomographie (HRCT, links) und in der Histologie (rechts) [6].

Tabelle 2: Histopathologische Kriterien eines usual interstitial pneumonia- Musters			
UIP- Muster	Wahrscheinliches UIP- Muster	Mögliches UIP- Muster	Kein UIP- Muster
Fibrose respektive Zerstörung des physiologischen Lungenbildes ± Arealen von Honigwabenmuster	Fibrose respektive Zerstörung des physiologischen Lungenbildes ± Arealen von Honigwabenmuster	Fleckenförmige oder diffuse Verteilung der Fibrose ± interstitieller Entzündung	Bevorzugte Beteiligung der zentralen Atemwege
Primär subpleurale / paraseptale Verteilung	Fehlen fibroblastischer Foci oder einer fleckenförmigen Verteilung	Fehlen anderer Kriterien eines histopathologischen UIP- Musters	Zellinfiltrate einer interstitiellen Entzündung in Arealen ohne Honigwabenbildung
Fibroblastische Foci	Isolierte Honigwabenbildung (nur im Endstadium)	Abwesenheit von Merkmalen, die auf eine andere Diagnose hinweisen	Hyaline Membranen ¹
Fleckenförmige Verteilung parenchymatöser Veränderungen	Abwesenheit von Merkmalen, die auf eine andere Diagnose hinweisen		Granulome ²
Abwesenheit von Merkmalen, die auf eine andere Diagnose hinweisen			Organisierende ^{1,2} Pneumonie
			Merkmale, die auf eine andere Diagnose hinweisen

Die histopathologischen Kriterien eines definitiven, eines wahrscheinlichen und eines möglichen usual interstitial pneumonia (UIP)- Musters. Die Kriterien in der vierten Spalte schließen ein UIP- Muster in der Regel aus, wobei gewisse Kriterien mit einer akuten Exazerbation ¹ assoziiert sein können beziehungsweise mit einem UIP- Muster koexistent ² sein können [10].

Sollte die Lungenbiopsie nicht mit einem UIP- Muster vereinbar sein, liegt keine IPF vor (siehe Abbildung 3) [8,10]. Gemäß der aktuellen Leitlinie erfordert die Diagnose IPF somit zusammengefasst [8,10]:

1. Ausschluss einer bekannten Ursache
2. Vorliegen eines UIP- Musters im HRCT bei Patienten ohne invasive Diagnostik
3. Spezifische Kombination radiologischer und histopathologischer Muster im HRCT- und Biopsiebefund

Da selbst bei spezialisierten Untersuchern deutliche Diskrepanzen in der Befundung des HRCTs und der Histologie auftreten können, wird empfohlen, zur Befunddiskussion eine interdisziplinäre Kommission aus Pneumologen, Radiologen, Pathologen und gegebenenfalls Rheumatologen zu bilden, um die Diagnose der IPF zu sichern [8,10]. Dabei ist anzumerken, dass eine Kombination aus atypischem HRCT- Befund aus dem zweiten Schritt des Diagnosealgorithmus und das Vorliegen eines histopathologischen UIP- Musters aus dem letzten Schritt, für die Diagnose einer möglichen IPF sprechen kann [3,10,14]. Trotz dieser multidisziplinären Besprechung lautet in circa 10 % die finale Diagnose nicht- klassifizierbare Fibrose, bei der inkonsistente klinische, radiologische oder pathologische Daten vorliegen und daraus resultierend Uneinigkeit zwischen den einzelnen Fachbereichen [5,10,14].

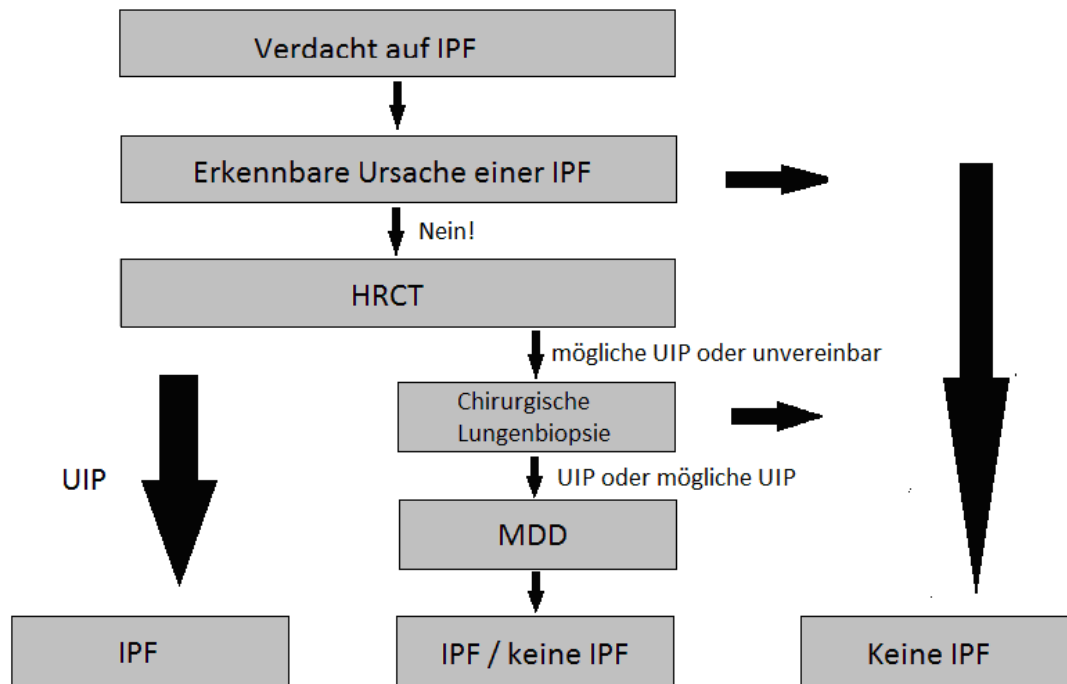


Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnose einer IPF [8,10]

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), multidisziplinäre Kommission (MDD), gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP)

1.2.2.4 Therapieoptionen

Während bei vielen Entitäten eine antientzündliche und immunsuppressive Therapie erfolgversprechend ist, konnte die 2012 publizierte „Prednison, Azathioprin und N- Acetylcystein: a study that evaluates Response in IPF“ (PANTHER-IPF) Studie zeigen, dass die Triple- Therapie aus Prednisolon, Azathioprin und N-Acetylcystein (ACC) bei IPF-Patienten mit einer erhöhten Sterblichkeit (11 % vs 1 %) und höherer Hospitalisierungsrate sowie einem vermehrten Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen einhergeht, was zum Abbruch der Studie führte [8,26,27,28]. Der Einsatz von ACC als Monotherapie bringt laut einer Studie von 2014 im Vergleich zu einem Placebo bei milder bis moderater IPF keinen signifikanten Vorteil in Bezug auf die VK, die Mortalität oder das Auftreten von AE [28]. Weitere medikamentöse Therapieansätze wie Interferon- γ 1b [29], der Endothelin- Rezeptorantagonist Bosentan [30,31], der Tumornekrose-faktor (TNF)- α -Antagonist Etanercept [32] und der Proteinkinaseinhibitor Imatinib [33] sind ineffektiv bei der IPF und werden somit wie der Vitamin- K- Antagonist Warfarin in der aktuellen Leitlinie nicht empfohlen [1,8,34]. Die Autoren der deutschen und internationalen Leitlinien sprechen sich außerdem gegen die Anwendung einer Glukokortikoid- Monotherapie, Glukokortikoid in Kombination mit einem Immunsuppressivum, Colchicin und Ciclosporin A aus [8,10]. Andererseits zeigt der Phosphodiesterase- 5 Hemmer (PDE-5) Sildenafil bei IPF-Patienten mit und ohne pulmonale

Hypertonie (PH) eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine verbesserte arterielle Oxygenierung und eine erhöhte DLCO mit einem daraus resultierenden gestiegenen Ventilations-Perfusions-Verhältnis (V/Q) [35,36]. In der 2011 publizierte „Pirfenidone in patients with IPF“ (CAPACITY)- Studie sowie in der 2014 veröffentlichten „Efficacy and Safety of Pirfenidone in patients with IPF“ (ASCEND)- Studie wurde das oral verfügbare Medikament Pirfenidon, das eine antifibrotische sowie anti-entzündliche Wirkung aufweist, klinisch evaluiert [37,38]. Pirfenidon reduziert die Fibroblastenproliferation und moduliert die transformierender Wachstumsfaktor (TGF- β)-vermittelte Differenzierung in Myofibroblasten durch Hemmung des TGF- β induzierten Signalweges [39]. Pirfenidon zeigte im Vergleich zum Placebo bei Patienten mit einer milden bis moderaten IPF eine signifikante Reduktion des forcierten VK-Verlusts (FVC) und des 6-Minuten-Gehstrecken-Verlusts (6-MWT) [37,38]. Des Weiteren fand sich ein positiver Effekt auf das progressionsfreie Überleben durch Reduktion der ein-Jahres-Mortalität jeglicher Ursache um 48 % und der ein-Jahres-Mortalität durch IPF um 68 % in der gepoolten Population der ASCEND und CAPACITY Studien [37,38]. Als häufigste Nebenwirkungen wurden neben gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Schwindel eine Transaminasenerhöhung sowie erhöhte Photosensibilisierung der Haut beschrieben [38]. Nintedanib, ein intrazellulärer Multi-Tyrosinkinaseinhibitor, hemmt die Rezeptor-Tyrosinkinasen diverser Wachstumsfaktoren wie den Vascular endothelial growth factor (VEGF) oder den Platelet derived growth factor (PDGF), die bei der Angiogenese eine zentrale Rolle spielen [40]. In den 2014 publizierte „Efficacy and Safety of Nintedanib in IPF“ (INPULSIS)- Studien wurde ein signifikanter Rückgang des FVC-Verlusts sowie eine Reduktion der Krankheitsprogression und eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet [40,41,42]. Eine gepoolte Analyse der Daten zeigte schließlich auch einen protektiven Effekt gegen die Entwicklung von AE bei IPF-Patienten durch eine signifikante Verlängerung der Zeit zur ersten AE [43,44]. Als häufigste Nebenwirkungen von Nintedanib wurden gastrointestinale Beschwerden beschrieben, wobei in diesem Zusammenhang vor allem Diarrhöen zu nennen sind [40]. Mit Pirfenidon und Nintedanib stehen somit zwei Medikamente zur Verfügung, die die Therapie der IPF durch eine signifikante Reduktion der Mortalität, der Krankheitsprogression und des FVC-Verlustes revolutioniert haben.

1.2.2.5 Verlaufskontrolle und Prognose

Die mediane Überlebenszeit der IPF-Patienten nach Diagnosestellung beträgt zwischen zwei und vier Jahren und das fünf-Jahres-Überleben liegt zwischen 20 % und 40 % [6,45], wobei neuere

Daten ein längeres medianes Überleben suggerieren [8]. Dennoch weist die IPF im Vergleich zu anderen ILD- Entitäten eine schlechte Prognose auf [1,5,6]. Aus diesem Grund wurden bereits verschiedene Parameter als mögliche Prognosefaktoren untersucht [8,46]. Dabei stellt die VK den Verlaufparameter mit der höchsten Reliabilität und Validität dar, um den Krankheitsstatus sowie den Krankheitsverlauf von Patienten mit ILD einzuschätzen (siehe Kapitel 1.6) [47,48,49,50,51,52]. Ausserdem wird der 6- MWT in der Klinik häufig zur Verlaufskontrolle eingesetzt [53], sein prognostischer Wert ist allerdings vermutlich aufgrund der fehlenden Standardisierung bei IPF-Patienten eingeschränkt [8]. Nach früheren Studien erwiesen sich der Abfall der Sauerstoffsättigung auf unter 88% während einem 6- MWT (Desaturation), kürzere Gehstrecken sowie eine reduzierte Erholungsfähigkeit vor allem im Hinblick auf die Herzfrequenz als Prognosefaktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [8]. Ein Gehstreckenabfall um 50 Meter (m) innerhalb eines halben Jahres ist mit einer vierfach- erhöhten Sterblichkeit binnen eines Jahres assoziiert [8,10,54].

Bisher publizierte und vorgeschlagene Prognose- und Stagingmodelle für die IPF besitzen keine generelle Anerkennung im Klinikalltag. Ein im Jahre 2012 vorgestelltes klinisches Stagingmodell für die IPF, welches häufig gemessene klinische und physiologische Variablen nutzt, könnte in Zukunft die Prognoseabschätzung verbessern, zukünftige Forschung erleichtern und gegebenenfalls die medizinische Behandlung steuern [55]. Auf dieses sogenannte Geschlecht, Alter und Physiologie- (GAP-) Modell wird später (siehe Kapitel 1.6) eingegangen.

1.2.3. Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie

Die NSIP wird wie die IPF zur Subgruppe der chronisch fibrosierenden IIP der Major- IIP gezählt [5,14]. Wie der Name bereits impliziert, besitzt diese heterogene Entität zahlreiche unspezifische klinische, radiologische und histopathologische Merkmale [56]. Mit einem Anteil von 14 bis 36 % bildet die NSIP nach der IPF die zweitgrößte Entität der IIP [57]. Der Altersdurchschnitt bei Erstmanifestation liegt zwischen 40 und 50 Jahren, wobei im Gegensatz zur IPF auch Kinder erkranken können [5,58]. Eine Prädominanz bezüglich der Geschlechterverteilung existiert bei der NSIP nicht [5]. Für die Diagnostik der NSIP ist der Ausschluss anderer Erkrankungen wie Kollagenosen oder EAA von großer Bedeutung, da auch bei diesen Entitäten ein radiologisches wie histologisches NSIP- Muster vorliegen kann [14,58,59]. Obwohl die Pathogenese der NSIP aktuell ungeklärt ist, vermuten zahlreiche Studien eine autoimmune Genese, da das histologische NSIP- Muster häufig bei Patienten mit einer CTD-ILD auftritt, wobei vor allem die SSc zu nennen ist

[49,60,61]. Im HRCT imponiert das NSIP- Muster vor allem durch milchglasartige Trübungen, die bevorzugt bilateral- symmetrisch und basal- subpleural lokalisiert sind, irreguläre Linien sowie konsolidierte Areale und retikuläre Zeichnungsvermehrung, die häufig mit Traktionsbronchiektasen einhergehen [5]. Eine Differenzierung zum UIP- Muster, der EAA oder einer organisierenden Pneumonie wird durch Vorkommen eines Honigwabenmusters erschwert, welches beim fibrosierenden Subtyp der NSIP in einigen Fällen nachgewiesen werden kann [5,63]. Das histologische NSIP- Muster wird in drei Subtypen basierend auf Entzündung und Fibrosierung untergliedert: Der zelluläre Subtyp, der fibrotische Subtyp und eine Kombination beider Subtypen [5,56,64]. Das zelluläre NSIP- Muster wird primär durch milde bis moderate, heterogen- verteilte chronisch-interstitielle Entzündung mit Lymphozyten- und Plasmazellpräsenz charakterisiert, wohingegen eine Fibrosierung nicht sichtbar oder absent ist [5,56]. Der fibrotische Subtyp hingegen ist durch eine interstitielle Fibrose unterschiedlicher Dichte gekennzeichnet und weist im Gegensatz zum zellulären Subtyp zeitweise eine Homogenität auf [5,56]. Die Heterogenität des UIP- Musters liegt nicht vor und erlaubt eine Differenzierung, wobei Honigwaben vorhanden sein können, allerdings nicht charakteristisch sind [5]. Eine weitere histologische Differenzialdiagnose des NSIP- Musters bildet die EAA, die sich histopathologisch jedoch durch vereinzelte, nicht- verkäsende Granulome und mononukleäre Infiltrate abgrenzen lässt [5,56]. Gemäß den offiziellen Leitlinien reichen eine klinische und radiologische Diagnostik zur Diagnosefindung nicht aus, sodass im Gegensatz zur IPF eine Diagnosesicherung durch eine Lungenbiopsie notwendig ist [5]. In diesem Zusammenhang ergibt sich aus mehreren Studien, dass sich nur 41 % bis 68 % der radiographisch diagnostizierten NSIP- Muster auch in der histologischen Analyse zeigten [65,66,67]. Zusammenfassend gilt bei der NSIP, dass zur Diagnosestellung aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes eine interdisziplinäre Falldiskussion stattfinden sollte [5,14,57,59]. Im Gegensatz zur IPF wurden bei der NSIP bis dato kaum Placebo- kontrollierte Studien durchgeführt, sodass die Behandlung der NSIP primär auf Studien zu CTD-ILD basiert [68]. Eine Therapie mit Kortikosteroiden führt bei Patienten mit einer NSIP vom zellulären Subtyp zu einer Stabilisierung oder einer Verbesserung der Lungenfunktion. Bei inadäquatem Therapieerfolg hat sich eine Ergänzung mit anderen Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid bewährt [45,69]. Der fibrotische Subtyp hingegen zeigt ein vermindertes Ansprechen auf besagte Kombinationstherapie, sodass Sauerstofftherapie, pulmonale Rehabilitation und bei geeigneten Kandidaten eine Lungentransplantation eine zentrale Rolle in der Behandlung einnehmen [69]. Patienten mit einer NSIP weisen im Vergleich zu Patienten mit einem IPF/UIP- Muster eine bessere

Prognose auf [5,45,56]. Der zelluläre Subtyp zeigt mit einem 10- Jahres- Überleben von bis zu 100 % eine deutlich bessere Überlebensprognose als der fibrotische Subtyp mit einem 5- Jahres- Überleben zwischen 43,0 % und 76,2 % [45,47,62,70].

1.2.4 Nicht- klassifizierbare interstitielle Pneumonie

Die „International Multidisciplinary Consensus Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias“ der ATS und der ERS definieren die nicht- klassifizierbare interstitielle Pneumonie als eine Erkrankung, bei der trotz einer multidisziplinären Kommission aus Pneumologen, Radiologen und Pathologen keine finale Diagnose gestellt und die somit keiner anderen Kategorie zugeordnet werden kann [5,71]. Ursächlich für die Einteilung in diese Klasse sind inkonsistente klinische, radiologische oder histologische Daten [5,14,71,72]. Frühere Studien zeigen abhängig vom Studiendesign und der Definition dieser Entität eine Prävalenz der nicht- klassifizierbarenILD von circa 10 % [73,74,75]. Die Patienten mit einer nicht- klassifizierbarenILD liegen trotz des heterogenen klinischen Verlaufs bezüglich demographischer und physiologischer Eigenschaften wie Alter, Geschlechterverteilung und Lungenfunktionsparameter und nach einer großen amerikanischen Studie mit einer Überlebenszeit von 68,9 % nach fünf Jahren zwischen an IPF erkrankten Patienten und Patienten mit anderen IIPs [71,74,76,77]. Die nicht- pharmakologische Behandlung der Patienten mit einer nicht- klassifizierbarenILD basiert wie bei anderen Entitäten derILD auf der Einstellung des Rauchens, Zufuhr von Sauerstoff, Behandlung von Komorbiditäten, pulmonaler Rehabilitation sowie der Lungentransplantation [71]. Für die medikamentöse Therapie gibt es aktuell wegen Fehlens einer evidenzbasierten Therapie keine klare Empfehlung. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsstrategien der IPF und der anderenILD- Entitäten wird empfohlen, jeden Patienten auf individueller Basis zu therapieren [71].

1.3 Weitere interstitielle Lungenerkrankungen

1.3.1 Sarkoidose

Bei der Sarkoidose handelt es sich um eine granulomatöse Systemerkrankung unklarer Genese, die sich multisystemisch manifestiert, wobei ein Befall der Lymphknoten des Mediastinums sowie der Hilusregion und die Lungenmanifestation dominieren [78,79,80,81]. Die Sarkoidose wird gemäß radiologischer Kriterien in die Stadien I bis IV eingeteilt [7]. Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [7]. Die Inzidenz der Erkrankung ist aufgrund einer großen Variabilität des Krankheitsbildes schwierig zu ermitteln und wird auf 5 bis 40 pro 100.000

Einwohner jährlich geschätzt [78,81]. Die Ätiologie ist aktuell ungeklärt, wobei es Theorien dahin gibt, dass die Sarkoidose durch eine Interaktion aus genetischem Risiko und einem auslösenden Ereignis wie einer Infektion entsteht [78,81]. Die chronische Sarkoidose ist häufig ein Zufallsbefund. Die Erkrankung verläuft anfangs meist symptomlos [7]. Die Sarkoidose ist oft eine Ausschlussdiagnose, sodass viele andere pulmonale Erkrankungen z.B. infektiöser Genese (u.a. Tuberkulose) oder eine fibrosierende Erkrankung ausgeschlossen werden müssen. Im Laborbefund zeigen sich eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und in einigen Fällen vermehrte Gammaglobuline [7]. Zur Verlaufsbeobachtung dienen in der Regel das Angiotensin converting enzym oder der lösliche Interleukin- 2- Rezeptor [7,78]. Des Weiteren basiert die Diagnose auf spezifischen bildgebenden und klinischen Befunden sowie dem histologischen Nachweis von nicht-verkäsenden Granulomen in einem oder mehreren Organen [78,81]. Die Bildgebung mittels Röntgen- Thorax zeigt diffuse retikulonoduläre Verdichtungen, perlschnurartige Nodulierung und eine bilaterale Lymphadenopathie, wohingegen weitere bildgebende Verfahren einen geringen Stellenwert in der Diagnostik aufweisen [7,78,81]. Das histopathologische Charakteristikum der Sarkoidose sind diskrete nicht- verkäsende Granulome mit Langhans- Riesenzellen sowie gegebenenfalls Schaumann- oder Asteroidkörper und CD4⁺- bzw. CD8⁺- Lymphozyten [73]. Granulome, die generell keine zentrale Nekrose aufweisen, können sich fibrotisch verändern und bei ungünstigem Verlauf zu einer Lungenfibrose führen [78]. Eine Kausaltherapie zur Behandlung der Sarkoidose ist nicht vorhanden, sodass man derzeit mit verschiedenen Medikamentengruppen symptomatisch therapiert [79]. Die Basistherapie der chronischen Form bilden Glukokortikoide, wobei nach ein bis drei Monaten eine Evaluierung des Therapieerfolgs durchgeführt werden sollte [78,81]. Dies wird empfohlen, da Glukokortikoide einerseits ein starkes Nebenwirkungsprofil aufweisen und andererseits bis dato keine Studie belegen konnte, dass Glukokortikoide eine Progression oder einen Übergang in das fibrosierende Stadium verhindern können [82]. Obwohl die Therapie mit Immunsuppressiva wie Methotrexat keine signifikante Verbesserung der Lungenfunktionsparameter, der Bildgebung und/oder der klinischen Symptome zeigt, kann aufgrund des steroidsparenden Effektes eine Kombinationstherapie sinnvoll sein [81,83]. Eine Studie von Baughman et al. zeigte die Überlegenheit des TNF- Antagonisten Infliximab hinsichtlich der VK- Verläufe gegenüber Placebo bei der Behandlung einer pulmonalen Sarkoidose sowie extrapulmonaler Manifestationen. Dabei waren eine VK < 70 %, Dyspnoe sowie eine Krankheitsdauer über zwei Jahre mit einer erhöhten Effektivität des Biologicals assoziiert [79,84].

1.3.2 Lymphangiomyomatose

Bei der LAM handelt es sich um eine seltene Krankheit, die Frauen im prä- und postmenopausalen Alter betrifft. Die Prävalenz variiert zwischen 0,3 und 0,8 pro 100 000 Einwohner [85]. Man unterscheidet eine sporadische Form der LAM von einer familiären Form, die mit Mutationen im Tuberöse Sklerose Komplex (TSC) 1 oder 2 und somit mit der Tuberösen Sklerose assoziiert ist [86,87,88]. Die LAM ist charakterisiert durch eine Infiltration und Proliferation von atypischen glatten Muskelzellen mit zystischen Veränderungen in der Lunge [86,87,88]. Dieser destruktive Lungenprozess ist progressiv und resultiert durch Atemwegsobstruktion in Dyspnoe, wiederkehrenden Pneumothoraces oder chylösen Pleuraergüssen [86,87,88]. Neben der pulmonalen Manifestation zeigen sich vor allem bei Patienten mit Tuberöser Sklerose extrapulmonale Symptome wie renale Angiomyolipome und Hamartome diverser Organe [87,88]. In der Bildgebung können sich ein Normalbefund, ein interstitielles Muster oder zystische Veränderungen zeigen [87]. Die Lungenfunktionsprüfung ist sowohl bei Patienten mit einer sporadischen LAM als auch bei Patienten mit einer TSC- LAM durch eine Abnahme der FEV₁, der relativen Einsekundenkapazität (Tiffenau-Index) und der DLCO gekennzeichnet, wobei ein Normalbefund vor allem bei TSC- LAM eine LAM nicht ausschließen sollte [87]. Prognostisch weisen Patienten, die anamnestisch einen Pneumothorax als Erstmanifestation einer LAM angeben, eine höhere Überlebensrate auf als jene Patienten, bei denen die LAM durch bewegungsabhängige Dyspnoe imponiert [87]. Außerdem zeigt sich eine Korrelation zwischen vermehrten zystischen Veränderungen und erhöhter Mortalität [87]. Der Biomarker VEGF- D kann zur Verlaufskontrolle verwendet werden und korreliert unter anderem mit einer Abnahme der Lebensqualität [87]. Da TSC1 und TSC2 für Proteine codieren, die eine tragende Rolle im mechanistic target of Rapamycin (mTOR)- Signalweg spielen, sind die mTOR- Inhibitoren Sirolimus und Everolimus die Standardtherapie zur Behandlung der LAM [86,87]. Eine Kombination mit Chloroquin stellt eventuell eine Option zur Reduktion der Autophagozytose dar [87]. Dabei handelt es sich um eine unerwünschte Nebenwirkung der mTOR-Inhibitoren, die den positiven Effekt dieser Immunsuppressiva schmälert [87]. Zudem wird die Rat-sarcoma-homologe Guanosin-Triphosphat- Hydrolase- (RhoA GTPase) Aktivität durch mTOR-Inhibitoren gesteigert, sodass eine Kombination mit RhoA GTPase-Hemmern wie Simvastatin, geprüft wird [87]. Ebenfalls in klinischen Studien befinden sich VEGF- Rezeptorinhibitoren, Östrogenrezeptorblocker und Aromatase-Hemmer [87].

1.3.3 Chronische exogen- allergische Alveolitis

Die chronische EAA ist eine ILD, die durch langanhaltenden oder wiederholten Kontakt sensibilisierter Personen mit einem inhalierten Antigenstimulus entsteht [89]. Im Folgenden wird primär auf die chronische EAA eingegangen. Die EAA kann in ein fibrosierendes Endstadium übergehen und teilt einige klinische sowie radiologische Eigenschaften mit der IPF und der NSIP [90-92]. Die Prävalenz der EAA ist aufgrund verschiedener Faktoren schwer bestimmbar, wobei ein EAA- Anteil von 4 % bis 15 % an allen ILDs angenommen wird [89,93]. Für die EAA gibt es eine „Two- hit- Hypothese“, bei der ein Antigenkontakt bzw. eine genetische Prädisposition zur EAA- Progression im Zuge des nächsten Antigenkontakts beiträgt [90] und somit eine kombinierte (III) und zellgebundene (IV) Hypersensitivitätsreaktion mit Ausbildung präzipitierender IgG- Antikörper provoziert [7]. Für die EAA liegen definierte Diagnosekriterien vor, wobei man zwischen sechs Hauptkriterien und vier Nebenkriterien differenziert (siehe Anhang Tabelle A1). Zur Diagnosesicherung müssen sechs Kriterien vorliegen [94]. Für die Evaluation einer EAA stellt die Identifizierung des Antigens eine Schlüsselkomponente dar. Neben Vogelfedern und -exkrementen, Pilzen bzw. Schimmel und landwirtschaftlichen Antigenen, wurden weitere 300 potenzielle Allergene identifiziert [93,95]. Die Patienten mit chronischer EAA präsentieren sich zumeist mit Monate bis Jahre- anhaltendem Husten und Belastungsdyspnoe, wobei häufig eine Symptombesserung nach Allergenkarrenz auftritt [89,94]. Grippe-symptomatik weisen die Patienten im Gegensatz zur akuten oder subakuten Verlaufsform meist nicht auf [94]. Die Laboruntersuchung zeigt in der Regel eine Leukozytose, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und liefert den Nachweis präzipitierender Antikörper vom IgG- Typ gegen das verdächtige Antigen [94]. Das chronische Stadium zeigt im HRCT retikuläre Verdichtungen, Traktionsbronchiektasen und gelegentlich ein Honigwabenmuster [92], was wiederum differenzialdiagnostisch dem UIP- Muster und dem fibrotischen NSIP- Muster stark ähnelt [90-92,94]. Eine Verteilung der Milchglatrübung oder der retikulären Verdichtung im mittleren bis oberen Lungenabschnitt deutet im Vergleich zum NSIP- oder UIP- Muster auf eine EAA hin [92]. Wenn die Diagnose nach der klinischen sowie der radiologischen Diagnostik unklar erscheint, sollten eine BAL oder eine histologische Untersuchung durchgeführt werden [89]. In der BAL findet sich eine CD8- Lymphozytose, sodass der CD4/CD8- Quotient unter 1,3 absinkt [94], wobei das Fehlen der Lymphozytose eine Diagnose nicht ausschließt [89]. Eine Trias aus lympho-plasmozytären Infiltraten, nicht- verkäsenden Epiteloidzellgranulomen und in die Bronchiolen hineinragende Bindegewebspolypen (BOOPoid Läsion) findet sich in der Lungenbiopsie einer

chronischen EAA [94]. Wenn das verantwortliche inhalierte Antigen identifiziert wurde, stellt die strikte Allergenkenz zur Besserung respektive zum Abklingen der Krankheitssymptome die effektivste Therapie der EAA dar [89]. Bei Krankheitsprogression und fortgesetzten, berufsbedingtem Antigenkontakt sollte eine Expositionsprophylaxe durch Berufswechsel in Betracht gezogen werden [90]. Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung oder bei fortgesetzter Antigenexposition können von einer Kortikosteroidtherapie ggf. in Kombination mit steroidsparenden Immunsuppressiva wie Mycophenolat oder Azathioprin profitieren [89]. Ein Nutzen einer längerfristigen Steroidtherapie in prospektiven Studien konnte bis dato nicht bewiesen werden [96]. EAA- Patienten mit einem UIP- ähnlichen Muster eine schlechtere Prognose auf [97]. Das Gesamtüberleben der EAA- Patienten ist im Vergleich zur IPF signifikant verlängert und weist eine 10- Jahres- Überlebensrate von circa 70 % auf, wobei auch rasch progrediente Verläufe vorkommen können [89].

1.3.4 Kollagenose- assoziierte interstitielle Pneumonie

ILDs können im Zusammenhang mit zahlreichen Kollagenosen, einschließlich der SSc, der RA, dem Sjögren Syndrom, der (Poly-) Dermatomyositis, dem systemischen Lupus erythematodes und Mischkollagenosen stehen [98,99]. Die Prävalenz und Inzidenz der CTD-ILD ist aktuell unbekannt [100]. CTD-ILD Patienten weisen eine bessere Prognose auf als IIP- Patienten, wobei die meisten krankheitsspezifischen Daten für die SSc-ILD mit einem mittleren Überleben von fünf bis acht Jahren stammen [101,102]. Erfüllen Patienten mit ILD die diagnostischen Kriterien der American College of Rheumatology (ACR) Klassifikation und weisen jedoch klinisch und serologisch autoimmune Eigenschaften auf, kann gemäß bestimmter Kriterien die Bezeichnung „interstitial pneumonia with autoimmune features“ (IPAF) benutzt werden [98,99,103,104]. Bei der CTD-ILD tritt die interstitielle Pneumonie zeitgleich oder auf dem Boden einer etablierten CTD auf, allerdings präsentiert sich die ILD teilweise auch Jahre vor einer CTD oder im Rahmen einer okkulten CTD [98,105]. Die SSc manifestiert sich zumeist in der radiologischen oder der histologischen Diagnostik als NSIP- Muster, während bei der RA das UIP- Muster und bei dem primären Sjögren- Syndrom das LIP- Muster überwiegt [5,60,61,98]. Trotz dieser radiologischen und histologischen Vielfalt der CTD-ILD und der Ähnlichkeit zur NSIP, zeigte eine Studie eine bessere Überlebensprognose für Patienten mit CTD-ILD im Vergleich zu Patienten mit NSIP- oder UIP-Muster im Rahmen einer IIP [106]. Eine zielgerichtete diagnostische Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Hautveränderungen, Raynaud- Phänomen, Sicca-

Symptomatik, Arthralgie, Sklerodaktylie, GER und proximaler Muskelschwäche ermöglichen eine erste und rasche Evaluierung der CTD-ILD-Patienten [105]. Eine Serologie mit Bestimmung von Autoantikörpern wie ANA, Antikörper gegen DNA-Doppelstrang (Anti-ds-DNA), Anti-Topoisomerase-I-Antikörper (Anti-Scl-70-AK), zyklische citrullinierte Peptid- Antikörper (Anti-CCP-AK) oder Anti-SSA (Ro)- Antikörper dient zur diagnostischen Einschränkung [105].

Eine Studie von Tashkin et al. zeigte bei Patienten mitILD bei zugrundeliegender SSc eine signifikante Besserung der Dyspnoe und der Lebensqualität sowie einen moderaten Anstieg der FVC und der TLK nach einer einjährigen Therapie mit Cyclophosphamid, wobei mit Ausnahme der Abnahme der Dyspnoe kein Nutzen nach einer zweijährigen Therapie nachweisbar war [107,108]. Unter Mycophenolat Mofetil kommt es zu einer signifikanten Verbesserung der FVC und der DLCO bei CTD-ILD-Patienten ohne zugrundeliegendem UIP-Muster und zu einer Stabilisierung der VK und der DLCO bei Patienten mit UIP-Muster [109]. Rituximab und Protonenpumpenhemmer (PPI) als Anti- Reflux- Medikation stellen weitere Therapieoptionen für die CTD-ILD dar [105]. Die Erstlinientherapie bei einer RA-ILD besteht aus Prednisolon [105,110]. Eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin, Cyclosporin, Methotrexat dient der Einsparung von Glukokortikoiden oder zur Behandlung von Kortikosteroid- resistenten Formen [110].

1.4 Komorbiditäten bei interstitiellen Lungenerkrankungen

Komorbiditäten können eine signifikante Auswirkung auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität von Patienten mit einerILD haben, weshalb sie konsequent therapiert werden sollten [111,112]. Neben der pulmonalen Hypertonie (siehe Kapitel 1.5) ist der GER, der bei bis zu 80 % der IPF- Patienten beobachtet wird, eine häufige Komorbidität und wird als Auslöser für eine Krankheitsprogression und für das Auftreten von AE vermutet [113]. In diesem Zusammenhang konnte in retrospektiven Studien gezeigt werden, dass eine Therapie des GER mit einem geringeren Voranschreiten der Erkrankung sowie einem längeren Überleben assoziiert ist [114]. Einige Studien zeigen, dass Patienten mit einerILD häufig einen Verlust der Knochensubstanz im Sinne einer Osteopenie oder Osteoporose aufweisen, wobei eine Therapie mit Kortikosteroiden als unabhängiger Risikofaktor angesehen wird [115,116]. Des Weiteren wird ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung und Progression einerILD und altersentsprechenden Erkrankungen wie Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom oder kardiovaskuläre Erkrankungen diskutiert [117,118]. Eine kombinierte pulmonale Fibrose mit einem Emphysem (CPFE) wurde aufgrund der Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und dem Therapieansprechen als eigenständiges

Syndrom beschrieben [111]. Das Lungenkarzinom und das Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) sind weitere potenzielle Komorbiditäten einer ILD [111,112,118,119].

1.5 Pulmonale Hypertonie bei interstitiellen Lungenerkrankungen

Die PH ist definiert als eine mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) gemessene Erhöhung des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes (PAPm) ≥ 25 mmHg [120]. Gemäß hämodynamischer Kriterien wird die PH in eine präkapillare (PAPm ≥ 25 mmHg, pulmonal- kapilläre Wedge- Druck (PCWP) ≤ 15 mmHg) und eine postkapilläre Form (PAPm ≥ 25 mmHg, PCWP ≥ 15 mmHg) eingeteilt [121]. Eine schwere begleitende PH bei ILD ist definiert ab einem PAPm ≥ 35 mmHg oder einem PAPm ≥ 25 mmHg in Anwesenheit einer verminderten kardialen Auswurfleistung mit einem Herzindex (CI) $< 2,0$ L/min/m², der nicht durch andere Ursachen erklärt werden kann [120]. Gemäß der 2013 veröffentlichten Nizza- Klassifikation wird die PH nach ihrer Ätiologie in fünf Klassen unterteilt, wobei die Gruppe III die PH als Komorbidität bei Lungenerkrankung wie die ILD beinhaltet [120]. Aufgrund der Invasivität der RHK wird häufig zur frühen Detektion oder als Verlaufskontrolle der PH die nicht- invasive Transthorakale Echokardiographie eingesetzt [122,123]. Die Prävalenz der PH bei ILD variiert in Abhängigkeit von Entität, Patientenselektion und angewandter Untersuchungstechnik zwischen 3 % und 100 %, wobei die PH- Assoziation mit einer CTD- ILD die zweithäufigste Manifestationsform nach einer idiopathischen PH ist [111,121,124]. Die Pathogenese der PH bei ILD ist aktuell ungeklärt, aber man vermutet neben der chronischen Hypoxämie und dem Verlust von Lungenparenchym diverse Mechanismen wie eine vermehrte endotheliale Dysfunktion mit resultierender vermehrter Produktion vasoaktiver Mediatoren wie Endothelin [31]. Während eingeschränkte Lungenfunktionsparameter kaum Korrelation zur PH- Schwere zeigen, macht sich das Bestehen einer PH durch eine Verminderung der DLCO, eine Erhöhung des O₂- Bedarfs und eine Verschlechterung der physischen Leistungsfähigkeit sowie durch eine Rechtsherzvergrößerung im Röntgen- Thorax bemerkbar [120]. Außerdem kann die Erhöhung der Herzinsuffizienzmarker B- natriuretisches Peptid (BNP) und dessen Vorstufe pro- BNP bei einer ILD auf eine begleitende PH hindeuten, die eine schlechtere Prognose mit sich bringt und einen Risikofaktor erhöhter Sterblichkeit darstellt [120]. Um die aus der PH resultierende Rechtsherzbelastung zu detektieren, sollte daher bei jeder ILD eine transthorakale Echokardiographie und gegebenenfalls bei positivem Befund eine RHK- Untersuchung durchgeführt werden [1,10,125]. Derzeit existiert keine spezifische Therapie bei mit ILD assoziierter PH [121,126]. Die Therapie der PH- ILD beinhaltet somit die Behandlung der zugrundeliegenden ILD

sowie eingeschränkt der PH, wobei für viele Entitäten wie der Sarkoidose oder der LAM kontrollierte Studien fehlen [120]. In der klinischen Praxis wird gelegentlich bei schwerer PH und geeigneten Patienten mit fehlenden Kontraindikationen eine Therapie mit Sildenafil eingeleitet.

1.6 Prognosefaktoren

1.6.1 Akute Exazerbation

Eine AE kann zu beliebigen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf auftreten und kann auch die Erstmanifestation einer ILD darstellen [127]. Die Ätiologie der AE ist derzeit ungeklärt [127,128]. Die Kriterien einer AE umfassen eine Zunahme der Dyspnoe innerhalb von vier Wochen, eine Hypoxämie, neu aufgetretene alveoläre Infiltrate sowie das Fehlen einer alternativen Erklärung für diese respiratorische Dekompensation [127]. Die ein- Jahres- bzw. drei- Jahres- Inzidenz dieser akuten respiratorischen Dekompensation beträgt 14,2 % bzw. 20,7 % bei IPF- Patienten [128]. Histologisch zeigt sich die AE als diffuser Alveolarschaden oder seltener als OP in Arealen ohne fibrotische Veränderung [8,127]. Trotz geringer Evidenz wird in den deutschen Leitlinien eine schwache Empfehlung ausgesprochen, die AE mit Kortikosteroiden zu behandeln, wobei eine Placebo- kontrollierte, randomisierte Studie, die einen Schaden oder Nutzen einer Kortikosteroidtherapie bei Patienten mit AE darlegt, fehlt [8,129]. Ebenfalls ohne gesicherte Wirksamkeit werden Ciclosporin, Cyclophosphamid und Gerinnungshemmer eingesetzt [8]. Die AE stellt die häufigste Todesursache bei Patienten mit einer IPF dar, wobei der prozentuale Anteil bei ungefähr 40 % liegt [129,130].

1.6.2 Verlauf der Vitalkapazität

Die aktuellen evidenzbasierten Richtlinien zur Diagnose und Behandlung der IPF differenzieren zwischen einem stabilen Krankheitsverlauf sowie einer langsamen und schnellen Progression [10]. Zahlreiche Studien belegen dabei, dass die VK ein Parameter mit hoher Reliabilität und Validität ist, um den Krankheitsstatus sowie den Krankheitsverlauf von Patienten mit ILD einzuschätzen [47-52]. Stabile Patienten weisen eine Abnahme der VK ≤ 5 % im Verlauf von sechs bis zwölf Monaten oder eine Zunahme der VK auf [6]. Eine Abnahme der VK um 5 bis 10 % innerhalb der ersten sechs Monate der Verlaufsbeobachtung wurde in diesem Zusammenhang als bester physiologischer Prädiktor für die Mortalität identifiziert [48,49,50]. So findet sich bei Patienten mit dieser prognostisch relevanten Progression ein mehr als zweifach gesteigertes Risiko innerhalb des nächsten Jahres zu versterben, während sich bei Patienten mit einer progressiven Abnahme der VK über 10 % sogar ein vier- bis achtfach erhöhtes Risiko ergibt [6,49,51]. Du Bois et al. zeigten in

einer 2011 veröffentlichten Studie, dass sogar marginale Veränderungen der VK im Bereich von 2 % bis 6 % mit einer relevanten Veränderung des Krankheitszustandes assoziiert sind [49]. Es ist daher wichtig die VK engmaschig zu kontrollieren, um die Prognose der Patienten festzulegen, eine Therapie anzusetzen oder zu ändern und Patienten gegebenenfalls für eine Lungentransplantation zu evaluieren [50].

1.6.3 Das GAP- Modell

Das GAP- Modell beinhaltet vier Parameter, die den GAP- Index bilden [55]. Dabei steht G für Geschlecht, A für Alter und P für zwei physiologische Lungenparameter, FVC und DLCO (siehe Kapitel 2.8). Als primärer Endpunkt wurde die Mortalität definiert, wobei eine Lungentransplantation statistisch als konkurrierendes Ereignis angesehen wurde [55]. Im zunächst konzipierten GAP- IPF- Modell werden je nach Größe der Prädiktoren 0 bis 3 Punkte zugeordnet und die Summe der Punkte (0 bis 8) erlaubt eine Einteilung in drei Krankheitsstadien, um die Mortalität vorherzusagen, wobei höhere Werte eine schlechtere Prognose implizieren [55]. Dabei erreichen Patienten im Stadium I 0 bis 3 Punkte, im Stadium II 4 oder 5 Punkte und Patienten mit mehr als 6 Punkten werden dem Stadium III zugeordnet (siehe Tabelle 3) [55]. Diese Stadieneinteilung erlaubt eine Vorhersage über die ein- Jahres-, zwei- Jahres- und drei- Jahres- Mortalität der Stadien I bis III (siehe Tabelle 3) [55].

Tabelle 3: Das GAP- (IPF-) Staging System sowie die prophezeite Mortalität			
GAP- IPF- Stadium	I	II	III
ILD- GAP- Stadium	a und b	c	d
Punktwert	0 - 3	4 - 5	6 - 8
1-Jahres- Mortalität [%]	5,6	16,2	39,2
2-Jahres- Mortalität [%]	10,9	29,9	62,1
3-Jahres- Mortalität [%]	16,3	42,1	76,8
Das GAP Staging System. Je nach Punktwert erfolgt die Einteilung in ein Stadium sowie die vorhergesagte Mortalität in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium [55,131]			
Abkürzungen: interstitielle Lungenerkrankung (ILD, Geschlecht, Alter, Physiologie (GAP), idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)			

Die Vorhersagegenauigkeit des Staging- und Punktesystems bei IPF- Patienten wurde durch Verlaufsuntersuchungen nach 6, 12, 18, 24 Monaten (\pm drei Monaten) stets neu bewertet [55]. Da eine Risikoprognose für Patienten mit Nicht- IPF- ILD- Subtypen wie der NSIP, der nicht- klassifizierbaren ILD, der EAA und der CTD- ILD aufgrund der krankheitsbild- und patienten- spezifischen Variablen weiterhin eine Herausforderung für Kliniker darstellt, wurde das beschriebene GAP- Modell um den Faktor des ILD- Subtypes erweitert [131]. Diverse Kohorten

konnten das ILD- GAP- Modell als Prädiktor für die Mortalität bei ILD- Patienten unterschiedlicher Entität bestätigen [73,7,132,133,134].

1.7 Zentrale Problemstellung und Zielsetzung

Die ILD bezeichnet einen Überbegriff für zahlreiche unterschiedliche Erkrankungen, die eine beträchtliche Variation in der Ätiologie, im klinischen Verlauf, in der Behandlung und der Prognose zeigen [1]. Da eine immunmodulierende Therapie bei der IPF im Gegensatz zu anderen ILDs keinen Effekt aufweist, ist eine frühzeitige diagnostische Differenzierung essentiell [27]. Zudem weist die IPF mit einem medianen Überleben von zwei bis vier Jahren eine schlechtere Prognose auf als zahlreiche Tumorerkrankungen [6,8]. Zur Prognose- und Risikoabschätzung bei der IPF wurde mit dem GAP- Modell ein klinisches Stagingmodell konzipiert, welches auf je zwei anthropometrischen und physiologischen Daten basiert [55]. Eine intermediäre Stellung zwischen IPF und anderen ILDs bezüglich des Überlebens nimmt die nicht- klassifizierbare ILD ein, bei der die Patienten aufgrund inkonsistenter Untersuchungsergebnisse keiner anderen Entität zugeordnet werden können [5,71]. Eine Erweiterung des GAP- Modells um den Faktor der ILD- Entität erlaubt auch bei weiteren ILD- Entitäten eine Prognoseabschätzung [131]. Da sich eine ILD häufig im fortgeschrittenen Alter manifestiert, leiden zahlreiche Patienten an Komorbiditäten, die signifikante Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und die Prognose haben [111,112]. Die PH stellt eine signifikant häufige Komorbidität der IPF und anderer Entitäten dar und ist mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet [111]. Daraus ergeben sich in dieser Arbeit folgende Fragen:

1. Repräsentiert das monozentrische Patientenkollektiv die jeweiligen ILD- Formen in Bezug auf anthropometrische Daten und Ausgangsparameter der Lungenfunktionsuntersuchung?
2. Wie viele Patienten müssen der nicht- klassifizierbaren ILD zugeordnet werden?
3. Welche Komorbiditäten weist das Patientenkollektiv auf?
4. Wie viele Patienten leiden unter einer PH? Inwieweit unterscheiden sich Patienten mit einer PH von denen ohne PH?
5. Wie unterscheidet sich die Mortalitäts-/ Transplantationsrate der einzelnen Entitäten?
6. Unterscheiden sich die ILD- Formen IPF, EAA und die nicht- klassifizierbare ILD bezüglich ihres klinischen Verlaufs in Form von Lungenfunktionsveränderungen?
7. Ist eine Prognoseeinschätzung mittels ILD- GAP- Index im vorliegenden Kollektiv sinnvoll und lassen die einzelnen ILD- GAP- Kategorien eine Aussage zur Prognose zu?

2. Material & Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für die Zusammenstellung des Patientenkollektivs wurden retrospektiv alle Patientenakten analysiert, die zwischen Januar 2011 und Oktober 2015 die Medizinische Klinik und Poliklinik V ambulant oder stationär entweder am Standort Innenstadt oder am Campus Grosshadern des Universitätsklinikums der Ludwig- Maximilians- Universität München besucht haben oder bei denen zwischen April 2003 und Oktober 2015 eine RHK- Untersuchung erfolgte. Voraussetzung zur Aufnahme eines Patienten in die Kohorte war die klinische Diagnose einer ILD und die Durchführung von mindestens zwei Lungenfunktionsprüfungen bzw. mindestens einer Lungenfunktionsprüfung und einem anschließend gesicherten Beobachtungsendpunkt wie eine Lungentransplantation oder das Versterben.

Die Diagnosestellung erfolgte mittels Anamnese, Blutwerte sowie radiologischer und falls vorhanden, histologischer Untersuchungen gemäß obengenannter Diagnosekriterien bzw. -richtlinien (siehe Kapitel 1.1 - 1.3). Die Reevaluation der Diagnosen der einzelnen Patienten bezüglich der diversen Entitäten erfolgte durch die ärztlichen Mitarbeiter des Universitätsklinikum PD Dr. Claus Neurohr. und Dr. Gabriela Leuschner.

Im Zuge der Datenerhebung wurden zum Zeitpunkt der ersten Lungenfunktionsprüfung an unserem Klinikum Lungenfunktionsdaten, serologische Parameter, rheumatologische und Herzinsuffizienzmarker, Ergebnisse von RHK- Untersuchungen sowie die Resultate durchgeführter 6- MWT der Patienten gesammelt. Falls vorhanden wurden Verlaufskontrollen der obengenannten Parameter nach 6, 12, 18, 24, 36 und 48 Monaten nach dem ersten Termin dokumentiert, wobei eine Toleranzgrenze von \pm drei Monaten eingeräumt wurde. Der Beobachtungszeitraum der Lungenfunktionsparameter pro Patient betrug maximal 48 Monate. Daneben wurde neben biometrischen Daten wie Alter, Geschlecht und Body- Mass- Index (BMI), der GAP- Wert zum Zeitpunkt der Erstvorstellung ermittelt. Die Beobachtungszeit der Patienten erstreckte sich vom Termin der Erstvorstellung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums im Oktober 2015.

Patienten mit Bleomycin- induzierter ILD, Asbestose, Silikose, COP, LIP und PPFE wurden als sonstige ILD klassifiziert. Patienten, die trotz gründlicher Evaluation mit klinischen, radiologischen und pathologischen Untersuchungen nicht eindeutig einer Entität zuordenbar waren, wurden der nicht- klassifizierbaren ILD zugeordnet.

2.2 Lungenfunktion

Bei den Lungenfunktionsprüfungen wurden der Sauerstoffpartialdruck pO_2 , die VK, die TLK, die DLCO und die FEV_1 registriert und der Tiffeneau- Index berechnet.

Die VK bezeichnet die Summe aller mobilisierbaren Atemvolumina, bestehend aus dem Atemzugvolumen, dem inspiratorischen Reservevolumen und dem expiratorischen Reservevolumen. Die TLK umfasst die VK sowie das nicht- mobilisierbare RV. Die FEV_1 dient der Abschätzung des viskösen Atemwiderstandes und beschreibt das Volumen, das der Proband nach maximaler Einatmung innerhalb einer Sekunde maximal forciert ausatmet. Unter der relativen Einsekunden- Kapazität versteht man den auf die VK bezogenen relativen Wert, der zur Differenzierung zwischen Restriktion und Obstruktion dient (Tiffenau-Index) [7].

Die DLCO ist eine anerkannte Messgröße für die Diffusion von Sauerstoff aus der Atemluft zum Hämoglobin, wobei eine verminderte DLCO ein Indiz für eine Verlängerung der Diffusionsstrecke oder für eine verkleinerte Gasaustauschfläche ist [135]. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden die VK, TLK, DLCO, FEV_1 sowie der Tiffenau- Index, jeweils in % vom Sollwert, dokumentiert. Des Weiteren wurde, falls vorhanden, die 6- MWT zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung dokumentiert, bei der Patienten unter standardisierten Bedingungen die größtmögliche Distanz in 6 Minuten zurücklegen [136].

2.3 Laborparameter

Mittels Blutentnahme wurden diverse Laborparameter, falls vorhanden, im Zuge der retrospektive Datenerhebung gesammelt. So wurden der Rheumafaktor, ANA sowie ANCA bei Patienten mit Verdacht auf eine Assoziation mit einer Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis erhoben. Außerdem wurde BNP sowie dessen Vorstufe pro- BNP analysiert, wobei im Speziellen statistisch signifikante Unterschiede zwischen IL- Patienten mit einer PH und ohne PH überprüft wurden.

2.4 Komorbiditäten

Bei allen Patienten der Kohorte wurden Komorbiditäten auf der Grundlage ihrer Patientenunterlagen erfasst, wobei die klinischen Diagnosen mittels vorhandener Befunde auf ihre Plausibilität hin überprüft wurden. Dabei wurden die Patientenunterlagen retrospektiv auf folgende Komorbiditäten untersucht: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit (KHK), Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, GER, Osteoporose, Obstruktive Lungenerkrankungen wie COPD und Asthma bronchiale, maligne Erkrankungen,

Hypercholesterinämie, Tuberkulose, Lungenembolie und obstruktive Schlafapnoe (OSAS).

2.5 Rechtsherzkatheter

Bei Patienten mit Verdacht auf eine PH oder vor ihrer Listung zur Lungentransplantation wurde eine RHK- Untersuchung durchgeführt. Die hier analysierten RHK- Daten wurde alle am Klinikum Großhadern zwischen April 2003 und Oktober 2015 durchgeführt. Nach Ausschluss eines Links-Rechts- Shunts wurde bei der RHK- Untersuchung ein Ballon- Katheter (Swan- Ganz) nach Punktion über die Vena femoralis eingeschwenkt und die Mittelwerte der hämodynamischen Parameter PAPm, PCWP und pulmonal- vaskulärer Widerstand (PVR) bestimmt. Die Ermittlung des Herzzeitvolumen (HZV) erfolgte mittels Thermodilutionsmethode nach dreifacher Messung. Die Diagnose einer PH wurde gemäß hämodynamischer Kriterien bei einem PAPm \geq 25 mmHg gestellt [137,138].

2.6 Überleben

Das Überleben mittels Kaplan- Meier- Funktionsanalyse wurde als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Ausgangs- bzw. Erstuntersuchung und der Durchführung einer Lungentransplantation oder dem Tod des Patienten definiert (kombinierter Endpunkt).

Das durchschnittliche Überleben wurde ab der Erstuntersuchung im Universitätsklinikum München bestimmt.

2.7 Veränderungen der Lungenfunktionsparameter

Zur klinischen Verlaufsanalyse wurde bei allen Patienten die Veränderung der Lungenfunktionsparameter pro Zeiteinheit berechnet, wobei die Ergebnisse aller Lungenfunktionsuntersuchungen eines Patienten in die Berechnung miteinbezogen wurden.

Auf diese Weise wurden mittels linearer Regression die Veränderungen von VK und DLCO über die Zeit berechnet.

Zudem wurden die B- Werte, die die monatliche Veränderungen, ausgehend von der Erstuntersuchung, angeben, für die VK und die DLCO der unterschiedlichen Entitäten analysiert, um einen signifikanten Unterschied im Verlauf detektieren zu können.

Anschließend wurden die Patienten anhand der relativen Veränderungen der Lungenfunktionsparameter VK und DLCO zwischen der Ausgangsuntersuchung und der ersten Verlaufskontrolle nach sechs (\pm drei) Monaten in drei Subgruppen eingeteilt [51]:

- Stabiler Krankheitsverlauf: Abnahme der VK $<$ 5 % und/oder der DLCO $<$ 7,5 % vom

erzielten Wert der Ausgangsuntersuchung

- Marginale Krankheitsprogression: Abnahme der VK zwischen 5 % und 10 % und/oder der DLCO zwischen 7,5 % und 15 % vom Wert der Ausgangsuntersuchung
- Progressiver Krankheitsverlauf: Abnahme der VK > 10 % und/oder der DLCO > 15 % vom Wert der Ausgangsuntersuchung

Diese drei Gruppen wurden in Bezug auf Überlebensunterschiede untersucht.

2.8 Der GAP- Index für interstitielle Lungenerkrankungen

Das ILD- GAP- Modell ist ein klinischer Prognoseindex, der das Mortalitätsrisiko in diversen ILDs vorhersagt. In den ILD- GAP- Index fließen vier Parameter ein: Neben den zwei anthropometrischen Daten Geschlecht und Alter die zwei Lungenfunktionsparameter VK und DLCO. Dem männlichen Geschlecht wird ein Punkt zugewiesen, während Frauen kein Punkt zugeteilt wird [55,131]. In Bezug auf das Alter werden drei Subgruppen unterteilt: Patienten, die jünger als 61 Jahre sind erhalten keinen Punkt, Patienten zwischen 61 und 65 Jahren einen Punkt und ab dem Alter von 66 Jahren zwei Punkte [55,131]. Betroffene Patienten mit einer VK > 75 % erhalten keinen, Patienten mit einer VK zwischen 50 und 75 % einen Punkt und jene mit einer VK < 50 % zwei Punkte. Ähnlich verhält es sich bei der DLCO, wobei Werte > 55 % ohne Punkt bleiben, eine DLCO zwischen 36 und 55 % wird mit einem Punkt klassifiziert und Patienten mit einer DLCO < 36 % erhalten zwei Punkte [55,131]. Wenn die Durchführung der DLCO aufgrund der starken Krankheitsprogression nicht durchführbar war, wird der Patient in die Kategorie „cannot perform“ (cnp) eingeteilt und erhält drei Punkte. Sollte die DLCO nicht vom Arzt angefordert worden sein, kann das GAP- Modell nicht angewendet werden. Während die IPF und die nicht- klassifizierbaren ILDs aufgrund der beobachteten höheren Mortalität in diesen beiden ILD- Subtypen den Punktwert null zugeordnet bekommen und somit hier acht die maximale Punktzahl darstellt, wird die aus dem GAP- Modell errechnete Punktezahl bei Patienten mit einer CTD- ILD, einer iNSIP oder einer EAA um zwei Punkte reduziert, sodass hier maximal sechs Punkte erreicht werden können [131]. Die Addition der Punkte erlaubt eine Einteilung der Patienten in die Kategorien a bis d [131]. Dementsprechend werden Patienten mit 0 - 1 Punkten der Kategorie a, Patienten mit 2 - 3 Punkten der Kategorie b, Patienten mit 4 - 5 Punkten der Kategorie c und Patienten mit 6 - 8 Punkten der Kategorie d zugeordnet [131]. Ein hoher Wert im ILD- GAP- Index ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [55,131]. Die exakte Punkteverteilung des ILD- GAP- Index ist in der Tabelle 4 aufgliedert [55,131].

Tabelle 4: Der Geschlecht, Alter, Physiologie- Index		
GAP	Prädiktorvariable	Punktwert
G (= Geschlecht)	Weiblich	0
	Männlich	1
A (= Alter)	≤ 60	0
	61 - 65	1
	> 65	2
P ₁ (= Physiologie) Forcierte Vitalkapazität (FVC)	> 75	0
	50 - 75	1
	< 50	2
P ₂ (= Physiologie) Diffusionskapazität (DLCO)	> 55	0
	36 - 55	1
	≤ 35	2
	Cannot perform	3
Prädiktorvariable ILD Subtyp	IPF	0
	Nicht- klassifizierbare ILD	0
	NSIP	- 2
	chronische EAA	- 2
	CTD- ILD	- 2

Der Geschlecht, Alter, Physiologie- Index mit den einzelnen Prädiktorvariablen und potenziellen Punktwerten.

Das Geschlecht, Alter, Physiologie- Modell wird um den Faktor der Entität erweitert [55,131].

Abkürzungen: interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), nicht- spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), Kollagenose- assoziierte ILD (CTD- ILD).

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse dieser Arbeit wurde mit IBM SPSS 23 und 24 für Microsoft Windows durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert ± Standardabweichung sowie als Median dargelegt. Diese Variablen wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) zwischen den Gruppen verglichen. Signifikante Unterschiede innerhalb verschiedener Gruppen wurden separat mittels Tukey Post- hoc- Test analysiert. Kategoriale Variablen wurden mit Angabe der Häufigkeit und der Frequenz dokumentiert. Der Fisher- Exakt- Test und der Pearson- Chi- Quadrat wurden genutzt, um kategoriale Variablen zu vergleichen. Die Kaplan- Meier- Methode wurde verwendet, um die Zeit bis zum Endpunkt zu evaluieren. Während die Kaplan- Meier- Überlebensfunktion hinsichtlich der Verlaufsanalyse der Lungenfunktionsparameter die Mortalität als Endpunkt aufweist, liegt bei Analyse des ILD- GAP- Index sowie bei Darstellung der Überlebenskurven ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität und Lungentransplantation vor. Die Berechnung der Signifikanz der Überlebenskurven erfolgte mit dem Log- Rank- Test. Zur Verlaufsanalyse der Lungenfunktionsparameter VK und DLCO wurde das Verfahren der linearen Regression angewendet. Mittels Mann Whitney U- Test wurde die Signifikanz zweier nicht verbundener Stichproben ermittelt. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ für alle statistischen Tests angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Allgemeine Charakteristika und Verteilung der ILD

Das Patientenkollektiv bestand aus 423 Patienten, die sich auf acht unterschiedliche ILD- Entitäten verteilten, wobei die Gruppe der IIP mit 131 IPF-, 74 nicht- klassifizierbaren ILD- und 22 NSIP- Patienten den größten Anteil der ILD- Formen stellte (53,7 %). Die ILD- Entitäten bekannter Ursachen wie die EAA und CTD- ILD bildeten mit 94 Patienten (22,2 %) die zweitgrößte Gruppe. Innerhalb der CTD- ILD bildeten Sklerodermie- Patienten mit 63,8 % den Hauptanteil. Anschließend folgten die Sarkoidose mit 61 Patienten (14,4 %) und andere ILD- Formen wie die LAM mit 22 Patienten (5,2 %) sowie die sonstigen bzw. anderweitigen ILD- Formen mit 19 Patienten (4,5 %). Die exakte Verteilung der einzelnen Entitäten ist in der Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Verteilung des Patientenkollektivs auf die einzelnen Entitäten		
Entität	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
IPF	131	31
EAA	36	8,5
LAM	22	5,2
Sarkoidose	61	14,4
CTD- ILD	58	13,7
NSIP	22	5,2
Nicht-klassifizierbare ILD	74	17,5
Sonstige ILD	19	4,5
Total	423	100

Die Verteilung des Patientenkollektivs auf alle Entitäten.
Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen-allergische Alveolitis (EAA), Lymphangioleiomyomatose (LAM), Kollagenose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD- ILD), Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) und sonstige interstitielle Lungenerkrankungen.

Der mittlere longitudinale Verlaufsbeobachtungszeitraum betrug $32,2 \pm 27,0$ Monate. Eine Übersicht über den Beobachtungszeitraum am Klinikum für alle Patienten sowie die mittlere Anzahl der Verlaufskontrollen innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums ist in der Tabelle 6 aufgelistet.

Im Hinblick auf das Alter und die Geschlechterverteilung ergaben sich zwischen den einzelnen Entitäten teils signifikante Unterschiede (Tabelle 7). Mit einem mittleren Alter von $59,5 \pm 10,7$ Jahren wies die IPF das höchste Durchschnittsalter auf.

Tabelle 6: Beobachtungszeitraum und Verlaufskontrollen									
	IPF	EAA	LAM	Sarkoidose	CTD-ILD	NSIP	NK-ILD	Sonstige	p- Wert
Beobachtungszeit [Monat]	26,7 ± 23,0	23,8 ± 24,7	41,0 ± 25,1	41,8 ± 30,3	43,6 ± 32,7	24,7 ± 22,6	30,7 ± 24,1	25,6 ± 24,7	< 0,01*
Median	19	14,5	38,5	44	36,50	16	26,5	13	-
Min / Max	0 / 106	0 / 94	6 / 80	3 / 132	0 / 139	3 / 81	0 / 79	0 / 77	-
Anzahl der Verlaufskontrollen	2,4 ± 1,7	2,2 ± 1,8	3,2 ± 1,8	2,3 ± 1,7	2,5 ± 1,9	2,5 ± 1,8	2,8 ± 2,1	2,0 ± 1,6	-

Der Beobachtungszeitraum sowie die Verlaufskontrollen der Patienten.

Es wurden maximal sechs Lungenfunktionen innerhalb der ersten vier Jahre nach Erstvorstellung in den Datensatz aufgenommen.

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), Lymphangioliomyomatose (LAM), Kollagenose- assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD-ILD), Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), Nicht- klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankungen (NK-ILD) und sonstigeILD (Sonstige)

Angabe des Beobachtungszeitraums und der Anzahl der Verlaufskontrollen mit Mittelwert ± Standardabweichung.

* p- Wert war signifikant zwischen IPF und Sarkoidose (p = 0,03), IPF und CTD-ILD (p = 0,01), CTD-ILD und EAA (p = 0,02), Sarkoidose und EAA (p = 0,03), Sarkoidose und LAM (p = 0,03).

Die LAM (41,7 ± 12,0 Jahre) mit dem niedrigsten Durchschnittsalter und die Sarkoidose (48,8 ± 11,2 Jahre) hatten als einzige Entitäten einen Schnitt unter 50 Lebensjahren. Die anderen Entitäten wie die EAA (55,5 ± 10,5 Jahre), die nicht- klassifizierbareILD (56,1 ± 12,9 Jahre), die NSIP (56,8 ± 10,9 Jahre), die CTD-ILD (58,1 ± 10,4 Jahre) und die sonstigeILD (58,3 ± 11,2 Jahre) bewegten sich im Mittel zwischen 55 und 59 Lebensjahren.

Der Frauenanteil variierte abhängig von der Entität zwischen 95,5 % bei der LAM und 26,3% bei den sonstigenILDs.

Bei beinahe allenILD- Formen lag der BMI im niedrigen präadipösen Bereich (BMI 25- 30 kg/m²). Die LAM bildet mit einem BMI- Mittelwert von 23 kg/m² die einzige Ausnahme. Zudem konnte bei 22,9 % der Patienten (n = 97) des Gesamtkollektivs eine aktuelle oder ehemalige Raucheranamnese eruiert werden, wobei die genaue Anzahl an „Packyears“ retrospektiv nur bei 69 Patienten (71,3 %) ermittelt werden konnte und im Mittel 20,3 Jahre betrug. Eine detaillierte Übersicht über Alter, BMI und Geschlechterverteilung liefert die Tabelle 7.

Tabelle 7: Anthropometrische Daten der Patientenkohorte										
	IPF	EAA	LAM	Sarkoidose	CTD-ILD	NSIP	NK-ILD	Sonstige	Total	p-Wert
Alter	59,5 ±	55,5 ±	41,7 ±	48,8 ±	58,1 ±	56,8 ±	56,1 ±	58,3 ±	55,7 ±	< 0,01 *
(MW ± STD)	10,7	10,5	12,0	11,2	10,4	10,9	12,9	11,2	12,1	
Alter (Median)	60	55,5	42	48	57,5	58	58	61	57	-
Weibliches Geschlecht [%]	34,4	36,1	95,5	55,7	67,2	45,5	56,8	26,3	49,4	< 0,01**
BMI [kg/m ²]	26,5	28,5	23,0	25,8	25,1	25,5	28,2	26,1	26,4	< 0,01 ***
Raucher n (%)	44 (33,6)	6 (16,6)	5 (22,7)	10 (16,4)	13 (22,4)	1 (4,5)	14 (8,0)	4 (21,1)	97 (22,9)	-

Eine Übersicht über die anthropometrischen Daten des Patientenkollektivs.

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), Lymphangioliomyomatose (LAM), Kollagenose- assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD-ILD), Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), Nicht- klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankungen (NK-ILD) und sonstige interstitielle Lungenerkrankungen.

* p- Wert war signifikant zwischen LAM und IPF (p < 0,01), LAM und Sonstige ILD (p = 0,01), LAM und NSIP (p < 0,01), LAM und Sarkoidose (p < 0,01), LAM und EAA (p < 0,01), LAM und NK-ILD (p < 0,01), LAM und CTD-ILD (p < 0,01), IPF und Sarkoidose (p < 0,01), Sonstige ILD und NK-ILD (p < 0,01), Sonstige ILD und Sarkoidose (p = 0,05), CTD-ILD und Sarkoidose (p < 0,01), NK-ILD und Sarkoidose (p < 0,01).

** p- Wert war signifikant zwischen LAM und IPF, EAA, Sonstige ILD (p < 0,01), LAM und Sarkoidose (p = 0,04), LAM und NK-ILD (p = 0,04), LAM und NSIP (p = 0,03)

*** p- Wert war signifikant zwischen LAM und EAA (p < 0,01), LAM und NK-ILD (p < 0,01), NK-ILD und NSIP (p = 0,02).

3.1.2 Nicht- klassifizierbare ILD

Die Entität der nicht- klassifizierbaren ILD stellte mit einem prozentualen Anteil von 17,5 % in der vorliegenden Kohorte die zweitgrößte Entität dar. Die 74 Patienten dieser Entität zeigten während der klinischen, radiologischen und pathologischen Untersuchungen ein nicht eindeutig zuordenbares Erscheinungsbild, sodass eine Einteilung in eine Entität trotz gründlicher Evaluation nicht möglich war. Die nachfolgende Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Verteilung der Patienten mit einer nicht- klassifizierbaren ILD im vorliegenden Kollektiv.

Im vorliegenden Kollektiv lag unserem Klinikum bei 11 Patienten (14,9 %) keine radiologische Diagnostik im Sinne einer CT vor, sodass diese Patienten ohne diagnostische Prozedur als nicht- klassifizierbar eingestuft werden mussten. Bei fünf der 63 Patienten (7,9 %) mit vorliegender bildmorphologischer Diagnostik stellte sich radiologisch ein UIP- Muster dar. Während sich bei drei dieser Patienten (60,0 %) die Klinik bei fehlender histologischer Absicherung unvereinbar mit einer IPF zeigte, war bei zwei Patienten sowohl das klinische Erscheinungsbild als auch die Histomorphologie mit einem UIP- Muster unvereinbar. Bei drei der 63 Patienten (4,8 %) lag ein CT- morphologisch ein mögliches UIP- Muster vor. Bei zwei dieser Patienten (66,6 %) wurde keine Histologie durchgeführt, wohingegen bei einem Patienten (33,3 %) die Diagnose histomorphologisch nicht bestätigt werden konnte.

CT- morphologisch lag bei 55 Patienten (87,3 %) kein UIP- Muster vor. Bei 51 dieser Patienten (92,7

%) konnte keine eindeutige radiologische Zuordnung zu einer bestimmten Entität getroffen werden, sodass zwei bis drei verschiedene Entitäten differenzialdiagnostisch im Raum standen. Eine histomorphologische Absicherung fand bei 23 dieser Patienten (45,1 %) statt, wobei sich hier ein unspezifisches Bild präsentierte. Die restlichen 28 Patienten (54,9 %) wiesen keine Histologie auf. Bei vier Patienten (7,3 %) zeigte sich ein radiologisch NSIP- Muster. Während bei drei Patienten (75,0 %) keine Histologie vorlag, war bei einem Patienten (25,0 %) die Histologie mit dem radiologischen Befund nicht vereinbar.

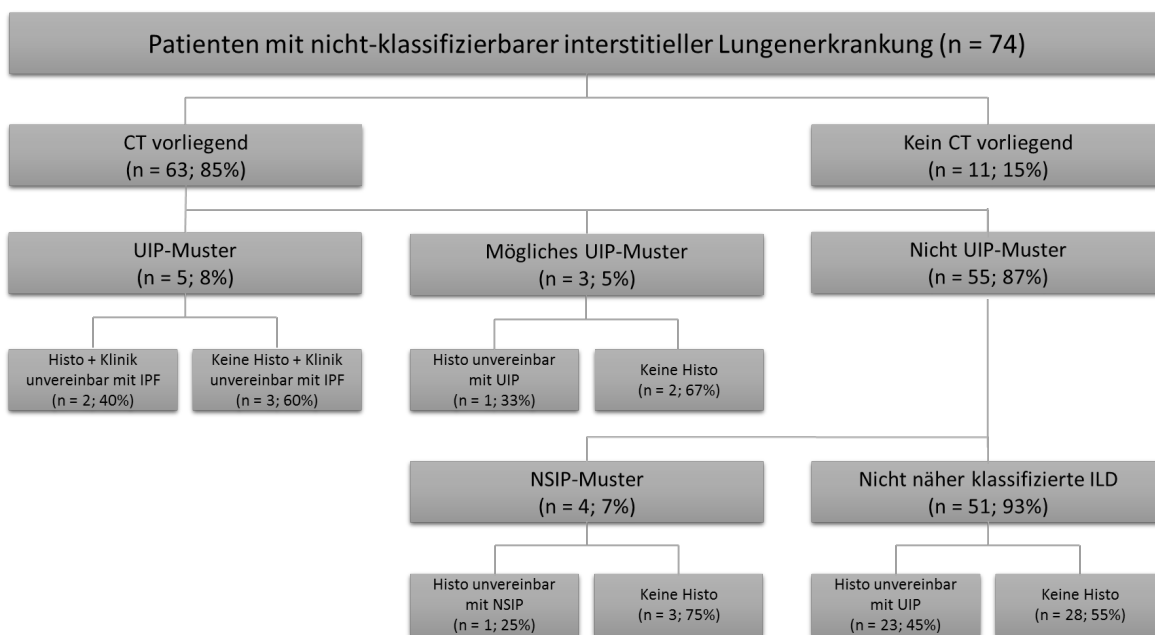


Abbildung 4: Verteilung der Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD.

Die vorliegende Histologie bei Patienten mit durchgeführter Bildgebung war entweder nicht einer Entität zuordenbar, ergab kein eindeutiges histomorphologisches Bild oder wies eine Diskrepanz zum CT- Befund auf.

Abkürzungen: Interstitielle Lungenerkrankung (ILD), Computertomographie (CT), usual interstitial pneumonia (UIP), Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), Pleuroparenchymale Fibroelastose (PPFE), Exogen- allergische Alveolitis (EAA)

3.1.3 Ausgangswerte der Lungenfunktionsparameter

Im Zuge der Lungenfunktionsprüfung wurden bei allen Patienten der Kohorte die Parameter VK, TLK, DLCO und FEV₁ bestimmt. Bei 16,6 % der Patienten (n = 70) wurden weniger als zwei Werte für die Lungenfunktionsparameter VK und TLK dokumentiert. Zudem waren 6,7 % der Patienten (n= 29) bei der Erstvorstellung nicht in der Lage, eine DLCO- Messung durchzuführen, darunter 17 IPF- Patienten (13,0 %). Es zeigte sich, dass die Ausgangswerte zwischen den einzelnen Entitäten teilweise signifikante Unterschiede aufwiesen. Die Tabelle 8 zeigt alle Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Die VK der Patienten mit IPF, NSIP, nicht- klassifizierbarer ILD

sowie EAA variierte bei der Erstuntersuchung zwischen $55,1 \pm 22,6$ % und $61,1 \pm 20,4$ % und zeigten somit signifikant schlechtere Ausgangswerte als LAM-, Sarkoidose- und CTD-ILD-Patienten (IPF vs Sarkoidose $p < 0,01$; IPF vs Sarkoidose $p < 0,01$; IPF vs LAM $p = 0,02$; NSIP vs Sarkoidose $p < 0,01$; NSIP vs LAM $p = 0,04$; nicht- klassifizierbare ILD vs Sarkoidose $p < 0,01$; nicht- klassifizierbare ILD vs LAM $p = 0,01$; nicht- klassifizierbare ILD vs CTD-ILD $p < 0,01$; EAA vs Sarkoidose $p < 0,01$; EAA vs LAM $p < 0,01$; EAA vs CTD-ILD $p < 0,01$). Diese lagen mit VK- Werten zwischen $77,6 \pm 26,8$ % und $81,8 \pm 25,0$ % über dem Mittelwert der Gesamtpopulation mit $66,8 \pm 25,0$ %. Die DLCO zeigte bei den Entitäten IPF, NSIP, nicht- klassifizierbare ILD, EAA und der sonstigen ILD mit Mittelwerten zwischen $29,03 \pm 12,8$ % und $38,2 \pm 19,2$ % eine schwere Diffusionsstörung, während Patienten mit einer Sarkoidose mit $61,3 \pm 27,6$ % im Mittel an einer leichten Diffusionsstörung litten und signifikant bessere DLCO- Werte aufwiesen (IPF vs Sarkoidose $p < 0,01$; Sonstige ILD vs Sarkoidose $p = 0,05$; NSIP vs Sarkoidose $p = 0,01$; EAA vs Sarkoidose $p < 0,01$; nicht- klassifizierbare ILD vs Sarkoidose $p < 0,01$). Patienten der IIP- Entitäten, der EAA und der sonstigen ILD wiesen mit Mittelwerten zwischen $60,1 \pm 19,2$ % und $64,4 \pm 14,5$ % bei der TLK signifikant schlechtere TLK- Ausgangswerte auf als Sarkoidose- und LAM- Patienten mit $82,6 \pm 26,6$ % bzw. $109,4 \pm 34,9$ % (IPF vs Sarkoidose $p < 0,01$; IPF vs LAM $p < 0,01$; nicht- klassifizierbare ILD vs LAM $p < 0,01$, nicht- klassifizierbare ILD vs Sarkoidose $p < 0,01$; NSIP vs LAM $p < 0,01$; NSIP vs Sarkoidose $p < 0,01$; EAA vs Sarkoidose $p < 0,01$; EAA vs LAM $p < 0,01$; Sonstige ILD vs Sarkoidose $p < 0,01$; Sonstige ILD vs LAM $p < 0,01$). Die FEV₁ wies mit einem Ausgangswert von $58,1 \pm 22,6$ % bei der EAA signifikant niedrigere FEV₁- Werte auf als die CTD-ILD- mit $76,3 \pm 19,5$ % und die Sarkoidose- Patienten mit $73,7 \pm 28,9$ % (EAA vs CTD-ILD $p < 0,01$; EAA vs Sarkoidose $p = 0,04$). Die mittleren relativen Einsekundenkapazitäten lagen bei den IPF-, EAA- und nicht- klassifizierbaren ILD- Patienten mit $108,0 \pm 22,9$ % bis $111,0 \pm 15,9$ % signifikant über dem Mittelwert der Sarkoidose ($88,6 \pm 18,1$ %) und LAM- Patienten ($69,0 \pm 22,8$ %) (IPF vs LAM $p < 0,01$; IPF vs Sarkoidose $p < 0,01$; EAA vs LAM $p < 0,01$; EAA vs Sarkoidose $p < 0,01$; nicht- klassifizierbare ILD vs LAM $p < 0,01$; nicht- klassifizierbare ILD vs Sarkoidose $p < 0,01$). Ein 6- MWT konnte retrospektiv bei 91 Patienten (21,5 %) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung ermittelt werden und beträgt für das Gesamtkollektiv $383,9 \pm 130,1$ m. Patienten mit einer LAM (n = 4) zeigten mit $530,0 \pm 139,0$ m die längste Gehstrecke, gefolgt von NSIP- ($433,1 \pm 85,2$ m; n = 8), CTD-ILD- ($417,5 \pm 122,1$ m; n = 6), IPF- ($396,1 \pm 131,4$ m; n = 33), Sarkoidose- ($393,3 \pm 102,7$ m; n = 9) und nicht- klassifizierbaren Patienten ($357,5 \pm 139,9$ m; n = 14). Patienten mit einer EAA ($312,0 \pm 99,1$ m; n = 10) und Patienten mit einer sonstigen ILD ($304,3$ m \pm $146,6$ m; n = 7) wiesen den geringsten 6- MWT auf.

Tabelle 8: Ausgangswerte der Lungenfunktionsuntersuchungen

		IPF	EAA	LAM	SA	CTD-ILD	NSIP	NK-ILD	Sonstige	Total	p-Wert
VK [%]	n	131	36	22	61	58	22	74	19	423	< 0,01 *
	MW±STD	61,1 ± 20,4	55,1 ± 22,6	81,8 ± 25,0	82,6 ±	77,6 ± 26,8	57,6 ± 18,4	59,9 ± 23,3	63,4 ± 18,2	66,8 ± 25,0	
	[Median]	[58]	[45,5]	[84,5]	26,6	[74]	[52,5]	[57]	[60]	[63]	
TLK [%]	n	128	36	21	61	58	22	74	19	418	< 0,01 **
	MW±STD	61,5 ± 15,7	60,1 ± 19,2	109,4 ± 34,9	89,6 ±	74,5 ± 20,7	61,5 ± 13,7	63,8 ± 16,8	64,4 ± 14,5	70,5 ± 23,3	
	[Median]	[58,5]	[54,5]	[108,5]	23,3	[73]	[59,5]	[63]	[65]	[67]	
DLCO [%]	n	113	32	21	55	53	20	62	19	375	< 0,01 ***
	MW±STD	35,4 ± 18,2	29,0 ± 12,8	43,1 ± 25,2	61,3 ±	43,8 ± 20,1	35,3 ± 13,7	36,6 ± 15,4	38,2 ± 19,2	40,6 ± 20,8	
	[Median]	[34]	[27]	[38]	27,6	[43]	[33,5]	[32]	[33]	[34]	
FEV1 [%]	n	130	36	22	61	58	22	74	19	422	< 0,01 ****
	MW±STD	67,1 ± 21,2	58,1 ± 22,6	59,4 ± 31,0	73,7 ± 28,9	76,3 ± 19,5	60,7 ± 18,6	63,0 ± 24,0	64,4 ± 22,1	67,0 ± 23,9	
	[Median]	[65]	[51]	[67]	[73]	[76]	[57]	[58,5]	[61]	[65]	
FEV1 / VK [%]	n	130	36	22	61	58	22	74	19	422	< 0,01 *****
	MW±STD	111 ± 15,9	108 ± 22,9	69,0 ± 22,8	88,6 ± 18,1	103 ± 21,7	101 ± 24,3	109 ± 41,2	101 ± 18,7	103 ± 26,7	
	[Median]	[111]	[107,5]	[69,5]	[89]	[103,5]	[107]	[105,5]	[105]	[105]	

Die Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung.

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), Lymphangioliomyomatose (LAM), Kollagenose- assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD-ILD), Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), Nicht- klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankungen (NK-ILD) und sonstige interstitielle Lungenerkrankungen; Vitalkapazität (VK), Totalkapazität (TLK), Diffusionskapazität (DLCO), Einsekundenkapazität (FEV1), relative Einsekundenkapazität (FEV1/VK).

* p- Wert ist signifikant zwischen IPF und SA (p < 0,01), IPF und CTD-ILD (p < 0,01), IPF und LAM (p = 0,02), NSIP und LAM (p = 0,04), NSIP und SA (p < 0,01), EAA und LAM (p < 0,01), EAA und SA (p < 0,01), NK-ILD und CTD-ILD (p < 0,01), EAA und CTD-ILD (p < 0,01), NK-ILD und SA (p < 0,01), NK-ILD und LAM (p = 0,01) und SA und LAM (p < 0,01).

** p- Wert ist signifikant zwischen IPF und SA (p < 0,01), IPF und LAM (p < 0,01), IPF und CTD-ILD (p < 0,01), NK-ILD und LAM (p < 0,01), NK-ILD und SA (p < 0,01), NSIP und LAM (p < 0,01), NSIP und SA (p < 0,01), EAA und SA (p < 0,01), EAA und LAM (p < 0,01), EAA und CTD-ILD (p < 0,01), CTD-ILD und LAM (p < 0,01), Sonstige ILD und SA (p < 0,01), Sonstige ILD und LAM (p < 0,01)

*** p- Wert ist signifikant zwischen IPF, EAA, NK-ILD und SA (je p < 0,01), Sonstige ILD und SA (p = 0,05), NSIP und SA (p = 0,01), EAA und CTD-ILD (p < 0,01)

**** p- Wert ist signifikant zwischen EAA und CTD-ILD (p < 0,01), EAA und SA (p = 0,04), CTD-ILD und NK-ILD (p = 0,02)

***** p- Wert ist signifikant zwischen LAM und Sonstige ILD, IPF, EAA, NSIP, NK-ILD, CTD-ILD (p < 0,01), SA und NSIP (p = 0,02), SA und EAA, NK-ILD, IPF, CTD-ILD (p < 0,01), IPF und CTD-ILD (p < 0,01)

3.2 Komorbiditäten

Bei 412 Patienten (97,4 %) der Kohorte konnten Komorbiditäten retrospektiv analysiert werden. Die Verteilung der Komorbiditäten des Gesamtkollektivs und der einzelnen Entitäten sind in der nachfolgenden Abbildung 5 und Tabelle 9 abgebildet. Bei 92 der erfassten Patienten (22,3 %) lag zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung keine Komorbidität vor, bei 108 der Patienten (26,2 %) eine Begleiterkrankung und bei 212 Patienten (51,5 %) zwei oder mehrere Komorbiditäten. Ein GER sowie eine Minderung der Knochendichte im Sinne einer Osteopenie oder einer Osteoporose waren mit 37,2 % bzw. 31,3 % die häufigsten Komorbiditäten des Gesamtkollektivs. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus kamen in der

Kohorte bei 23,9 % bzw. 11,1 % vor. Dabei fanden sich eine arterielle Hypertonie am häufigsten bei der nicht-klassifizierbaren ILD (34,7 %), der IPF (28,8 %) und der EAA (27,3 %). Der Diabetes mellitus hingegen trat bei der IPF (15,2 %) und der NSIP (13,0%) am häufigsten auf. Manifeste kardiale Erkrankungen wie eine Herzinsuffizienz (4,4 %) oder eine KHK (9,4 %) fanden sich gehäuft bei IPF (4,0 bzw. 16,0 %), bei der CTD-ILD (13,6 bzw. 6,8 %) und bei der Sarkoidose (jeweils 6,8 %). Weitere Komorbiditäten wie die Leberzirrhose, die Niereninsuffizienz und maligne Erkrankungen unterschiedlicher Art wurden bei 0,7 %, 4,4 % und 4,2 % der Patienten vor der Erstvorstellung diagnostiziert. Eine maligne Lungenerkrankung lag zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei keinem Patienten vor. Tuberkulose, obstruktives Schlafapnoe- Syndrom und Lungenembolien fanden sich bei 2,5 %, 3,2 % bzw. 3,7 % der Patienten. Obstruktive Atemwegserkrankungen fanden sich bei 14,0 % des Gesamtkollektivs. Diese lagen primär bei der LAM (22,7 %) und der Sarkoidose (37,3 %) vor.

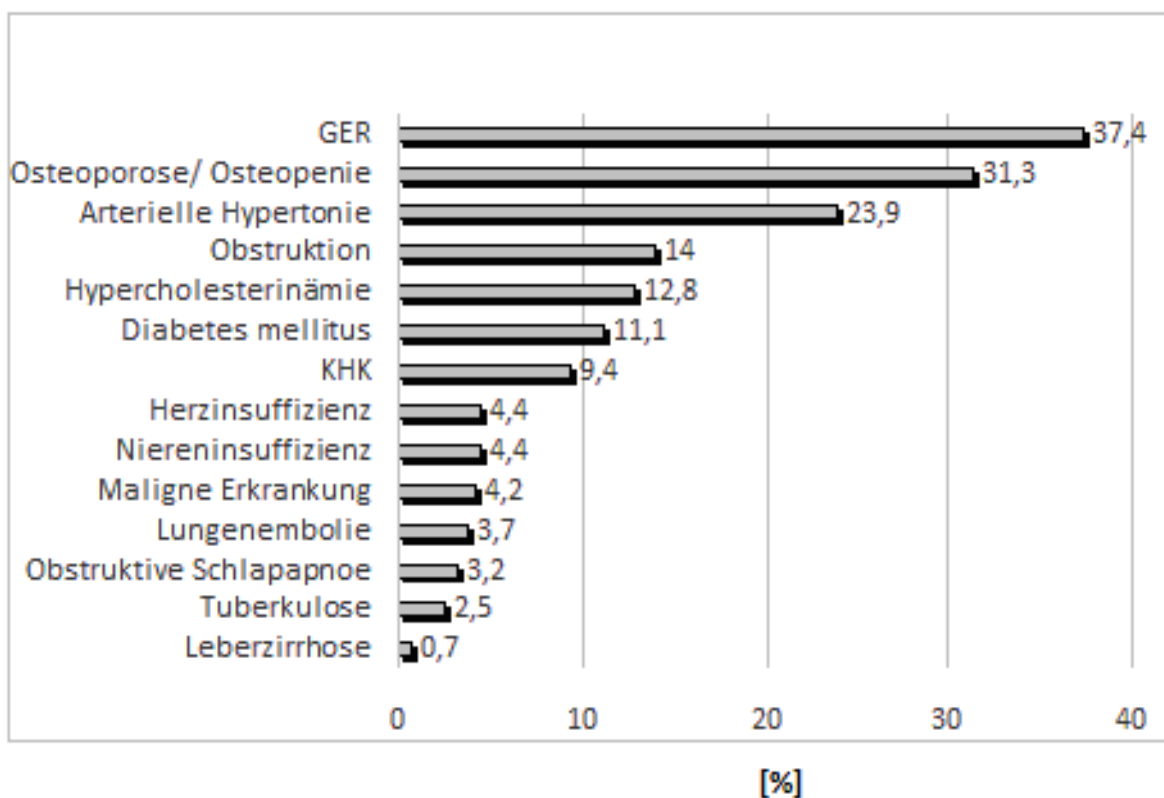


Abbildung 5: Verteilung der Komorbiditäten der gesamten Patientenkohorte.

Abkürzungen: Gastroösophageale Refluxerkrankung (GER), Koronare Herzerkrankung (KHK)

Tabelle 9: Komorbiditäten in den einzelnen Entitäten									
	IPF	EAA	NSIP	CTD-ILD	LAM	SA	NK-ILD	Sonstige	Total
Arterielle Hypertonie n (%)	36 (28,8)	12 (27,3)	3 (13)	8 (18,2)	2 (9,1)	7 (11,9)	25 (34,7)	4 (23,5)	97 (23,9)
Diabetes mellitus n (%)	19 (15,2)	4 (9,1)	3 (13)	4 (9,1)	1 (4,5)	5 (8,5)	7 (9,7)	2 (11,8)	45 (11,1)
Herzinsuffizienz n (%)	5 (4)	0 (0)	0 (0)	6 (13,6)	1 (4,5)	4 (6,8)	1 (1,4)	1 (5,9)	18 (4,4)
KHK n (%)	20 (16)	2 (4,5)	2 (8,7)	3 (6,8)	0 (0)	4 (6,8)	5 (6,9)	2 (11,8)	38 (9,4)
Leberzirrhose n (%)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	3 (0,7)
Niereninsuffizienz n (%)	1 (0,8)	1 (2,3)	0 (0)	4 (9,1)	3 (13,6)	1 (1,7)	7 (9,7)	1 (5,9)	18 (4,4)
GER n (%)	39 (31,2)	5 (11,4)	10 (43,5)	25 (56,8)	6 (27,3)	24 (40,7)	40 (55,6)	3 (17,6)	152 (37,4)
Osteoporose n (%)	38 (30,4)	7 (15,9)	6 (26,1)	21 (47,7)	1 (4,5)	23 (39)	28 (38,9)	3 (17,6)	127 (31,3)
Obstruktion n (%)	9 (7,2)	4 (9,1)	3 (13)	2 (4,5)	5 (22,7)	22 (37,3)	10 (13,9)	2 (11,8)	57 (14)
Maligne Erkrankung n (%)	6 (4,8)	1 (2,3)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	3 (5,1)	5 (6,9)	1 (5,9)	17 (4,2)
Hypercholesterinämie n (%)	24 (19,2)	1 (2,3)	3 (13)	8 (18,2)	0 (0)	5 (8,5)	8 (11,1)	3 (17,6)	52 (12,8)
Tuberkulose n (%)	1 (0,8)	3 (6,8)	0 (0)	2 (4,5)	0 (0)	2 (3,4)	2 (2,8)	1 (5,9)	10 (2,5)
Lungenembolie n (%)	6 (4,8)	2 (4,5)	0 (0)	0 (0)	1 (4,5)	1 (1,7)	5 (6,9)	0 (0)	15 (3,7)
OSAS n (%)	6 (4,8)	2 (4,5)	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	3 (4,2)	0 (0)	13 (3,2)

Die Verteilung der Komorbiditäten in der Patientenkohorte.

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), Lymphangioliomyomatose (LAM), Kollagenose- assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD-ILD), Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), Nicht- klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankungen (NK-ILD), Sarkoidose (SA) und sonstige interstitielle Lungenerkrankungen; Gastro-ösophageale Refluxerkrankung (GER), Koronare Herzerkrankung (KHK), Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom (OSAS)

3.3 Pulmonale Hypertonie

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung am Klinikum Großhadern wurde bei 133 Patienten ein RHK durchgeführt. Der PAPm- Mittelwert betrug dabei $27,96 \pm 11,13$ mmHg, wobei 76 Patienten (57,1 %) eine PH aufwiesen und bei 33 Patienten (24,8 %) ein PAPm ≥ 35 mmHg ermittelt wurde.

Während der Erstuntersuchung der Patienten oder der nachfolgenden Kontrolluntersuchungen wurden neben den Lungenfunktionsparametern auch die Werte der Herzinsuffizienzmarker BNP und pro- BNP bestimmt (siehe Tabelle 10).

Es fanden sich bei den 133 Patienten signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne PH der DLCO ($p < 0,01$), des BNPs ($p < 0,01$) und des pro- BNPs ($p = 0,02$), während die Patienten bezüglich des Alters, des Geschlechts, der VK und des GAP- Scores keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

Bei 118 Patienten (88,7 %) wurden zeitgleich zur RHK- Untersuchung mittels Blutuntersuchung BNP und bei 68 Patienten (61,1 %) pro- BNP bestimmt.

Tabelle 10: RHK- Untersuchung und Blutuntersuchung					
Entität	RHK	PAPm < 25 mmHg (%)	PAPm ≥ 25 mmHg (%)	PAPm ≥ 35 mmHg (%)	BNP [pg/ml] und RHK (n)
IPF	53	24 (45,3)	29 (54,7)	11 (20,8)	50,8 ± 60,7 (47)
EAA	16	5 (31,2)	11 (68,8)	7 (43,8)	162,9 ± 289,0 (14)
LAM	6	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0)	17,2 ± 5,9 (5)
Sarkoidose	9	2 (22,3)	7 (77,7)	6 (66,6)	296,0 ± 346,9 (8)
CTD-ILD	16	8 (50,0)	8 (50,0)	1 (6,3)	96,5 ± 78,1 (15)
NSIP	12	6 (50,0)	6 (50,0)	2 (16,6)	40,8 ± 22,4 (9)
NK-ILD	15	7 (46,7)	8 (53,3)	3 (20,0)	72,5 ± 70,2 (14)
Sonstige	6	2 (33,3)	4 (66,6)	2 (33,3)	150,9 ± 131,9 (6)
Total	133	57 (42,9)	76 (57,1)	33 (24,8)	93,09 ± 159,0 (118)
Die Häufigkeit von Rechtsherzkatheteruntersuchungen innerhalb der einzelnen Entitäten sowie der Mittelwert ± Standardabweichung des Herzinsuffizienzmarkers BNP zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung.					
Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), Lymphangiomeiomyomatose (LAM), Kollagenose- assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD-ILD), Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie(NSIP), Nicht- klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankungen (NK-ILD) und sonstige interstitielle Lungenerkrankungen, Rechtsherzkatheter (RHK), pulmonal- arterieller Mitteldruck (PAPm), B- natriuretisches Peptid (BNP)					

Bei den Patienten mit gemessenem BNP konnte in 66 Fällen (55,9 %) eine PH diagnostiziert werden. Die Mittelwerte des BNPs waren bei Patienten mit PH zum Zeitpunkt der ersten Lungenfunktionsuntersuchung signifikant höher als bei Patienten, die per Definition nicht unter einer PH litten ($134,1 \pm 199,2$ mmHg versus $39,2 \pm 30,7$ mmHg; $p = 0,02$).

Tabelle 11: Herzinsuffizienzmarker BNP und pro- BNP zum Zeitpunkt der RHK- Untersuchung

		PH	Keine PH	p-Wert
BNP	Rechtsherzkatheter	n = 66	n = 52	-
	PAPm [mmHg]	34,3 ± 9,1	19,0 ± 3,6	< 0,01
	PCWP [mmHg]	9,6 ± 5,1 (n = 60)	6,7 ± 3,0 (n = 46)	0,57
	PVR (WE)	4,9 ± 2,9 (n = 57)	2,3 ± 1,0 (n = 47)	0,50
	HZV (l/min)	5,6 ± 1,3 (n = 61)	5,2 ± 1,0 (n = 46)	0,36
	BNP – Mittelwert + SD [pg/ml]	134,1 ± 199,2	39,2 ± 30,7	0,02
	Alter	57,9 ± 9,4	57,6 ± 11,3	0,97
	Geschlecht (Frauenanteil)	28 (42,4 %)	34 (65,4 %)	0,01
	Vitalkapazität [%]	58,5 ± 19,5	56,7 ± 23,3	0,79
	Diffusionskapazität [%]	25,5 ± 11,1 (n = 57)	34,6 ± 16,4 (n = 39)	0,16
	GAP – Score	3,4 ± 1,8	3,1 ± 2,0	0,38
	6- MWT [m]	354,4 ± 142,7 (n = 16)	310,8 ± 104,9 (n = 24)	0,63
	pro- BNP	Rechtsherzkatheter	38	30
PAPm [mmHg]		33,2 ± 6,9	18,5 ± 3,8	0,00
PCWP [mmHg]		9,9 ± 6,4 (n = 33)	6,9 ± 3,3 (n = 27)	0,07
PVR (WE)		4,7 ± 2,1 (n = 33)	2,1 ± 0,7 (n = 28)	0,00
HZV (l/min)		5,5 ± 1,2 (n = 36)	5,3 ± 1,0 (n = 27)	0,68
proBNP Mittelwert + SD [pg/ml]		1044,6 ± 1659,9	191,0 ± 192,4	0,01
Alter		58,0 ± 9,8	60,0 ± 10,4	0,26
Geschlecht (Frauenanteil)		18 (47,3 %)	17 (56,6 %)	0,45
Vitalkapazität [%]		58,1 ± 18,6	60,2 ± 24,8	0,54
Diffusionskapazität [%]		24,8 ± 9,0 (n = 32)	40,2 ± 17,5 (n = 21)	0,02
GAP- Score	4,4 ± 1,3	4,0 ± 1,7	0,39	

Die Unterschiede und Gemeinsamkeiten von Patienten mit PH und ohne PH bezüglich des Alter, des Geschlechtes, des Herzinsuffizienzmarkers BNP, der 6- Minuten- Gehstrecke und der Lungenfunktionsparameter im vorliegenden Patientenkollektiv unter Angabe von Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: mittlerer pulmonal- arterieller Druckgradienten (PAPm), Wedge-Druck (PCWP), pulmonal- vaskulärer Widerstand (PVR), Herzzeitvolumen (HZV), (pro)B- Typ natriuretisches Peptid ((pro)BNP), 6- Minuten- Gehstrecke (6- MWT)

Ebenso zeigte sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung ein signifikanter Unterschied zwischen PH- und Nicht- PH- Patienten ($p = 0,01$) (siehe Tabelle 11). Bei fünf Patienten (4,7 %) betrug der PCWP- Wert ≥ 14 mmHg mit einem BNP- Mittelwert von $161,6 \pm 103,8$ pg/ml im Vergleich zu 101 Patienten (95,3 %) mit einem PCWP- Wert < 14 mmHg und einem BNP- Mittelwert von $91,9 \pm 166,5$ pg/ml ($p = 0,88$). Die Patienten (mit BNP) mit und ohne diagnostizierte PH wiesen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die VK ($p = 0,79$), die DLCO ($p = 0,16$), den GAP- Score ($p = 0,39$), den 6- MWT ($p = 0,63$) sowie die Altersstruktur ($p = 0,97$) auf. Die DLCO (PH- Patienten: $n = 57$; Nicht- PH- Patienten: $n = 39$) und der 6- MWT (PH- Patienten: $n = 16$; Nicht- PH- Patienten: $n =$

24) waren zum jedoch Zeitpunkt der Erstuntersuchung nicht bei allen Patienten eruierbar (siehe Tabelle 11).

Analog wurde bei 68 Patienten mit RHK- und pro- BNP- Werten zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung vorgegangen. Dabei waren die pro- BNP- Mittelwerte bei Patienten mit einer PH (n = 38, 55,9 %) signifikant höher als bei Patienten ohne PH (n = 30; 44,3 %) ($1044,6 \pm 1659,9$ pg/ml und $191,0 \pm 192,4$ pg/ml; $p = 0,01$). Die Patienten mit und ohne diagnostizierte PH wiesen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die VK ($p = 0,72$), dem Patientenalter ($p = 0,26$), die Geschlechterverteilung ($p = 0,45$) und den GAP- Score ($p = 0,39$) auf, während die DLCO bei Patienten ohne PH im Kollektiv mit gemessenem pro- BNP signifikant höher war ($p < 0,05$).

3.4 Überleben und Transplantation

Das Überleben und die Transplantationsrate wurden im Gesamtkollektiv über einen mittleren Beobachtungszeitraum von $32,2 \pm 27,0$ Monate analysiert. Der folgende Kaplan- Meier- Plot (Abbildung 6a) zeigt die zensierte Überlebenszeit der gesamten Kohorte bestehend aus 423 Patienten unabhängig von der jeweiligen Entität. Dabei zeigte sich im gesamten Patientenkollektiv bei kombiniertem Endpunkt (Überleben und Transplantation) unabhängig von der Entität ein ein- Jahres- Überleben von 82,7%, ein zwei- Jahres- Überleben von 68,9 %, ein drei- Jahres- Überleben von 62,4 % und ein fünf- Jahres- Überleben von 49,2 % nach Erstvorstellung in unserem Zentrum. Bei Betrachtung der Kaplan- Meier- Überlebenskurven der einzelnen Entitäten zeigten die LAM mit einem ein-, zwei-, drei- sowie fünf- Jahres- Überleben von 90,7 % den prognostisch günstigsten Verlauf innerhalb des gesamten Patientenkollektivs. Die Sarkoidose- Patienten wiesen eine ein- Jahres- Überlebensrate von 88,0%, ein zwei- Jahres- Überleben von 81,9 % sowie ein drei- und fünf- Jahres- Überleben von 79,8 % auf, während sich bei Patienten mit einer CTD-ILD ein ein-, zwei-, drei- und fünf- Jahres- Überleben von 92,4%, 84,0 %, 77,5 % und 69,5 % zeigte. Patienten mit einer NSIP wiesen im vorliegenden Patientenkollektiv mit einem ein- Jahres- Überleben von 85%, einem zwei- Jahres- Überleben von 78,9 %, einem drei- Jahres- Überleben von 67,7 % und einem fünf- Jahres- Überleben von 50,7 % eine ähnliche Überlebensverteilung auf wie Patienten mit einer nicht- klassifizierbaren ILD. So fanden sich bei der nicht- klassifizierbaren ILD ein-, zwei-, drei- und fünf- Jahres- Überlebensraten von 84,7%, 72,3%, 63,8 % und 47,9%.

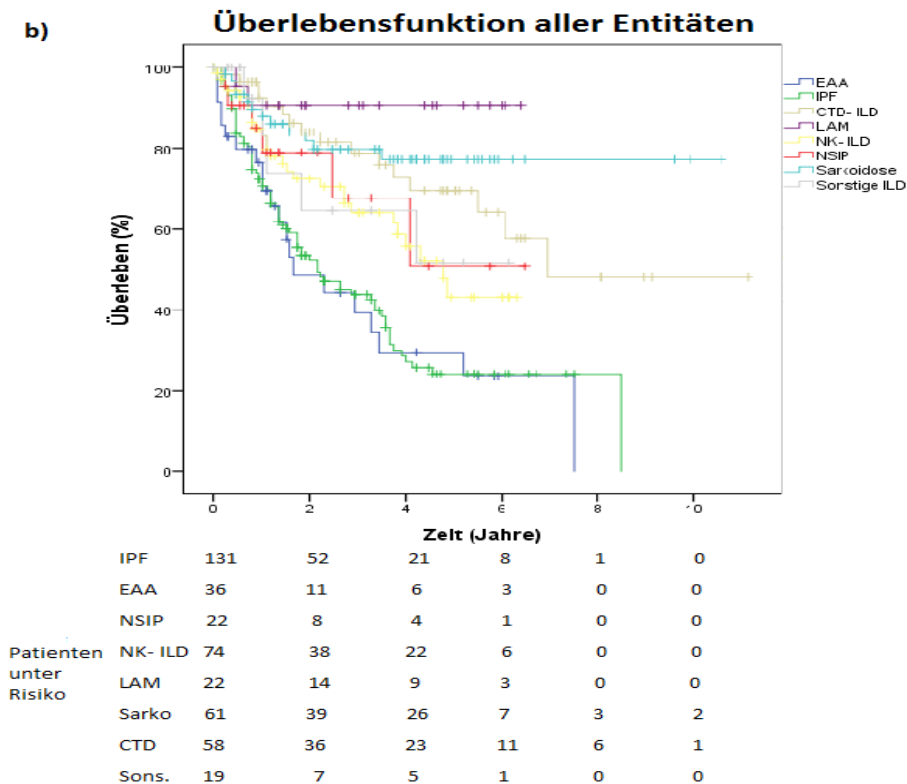
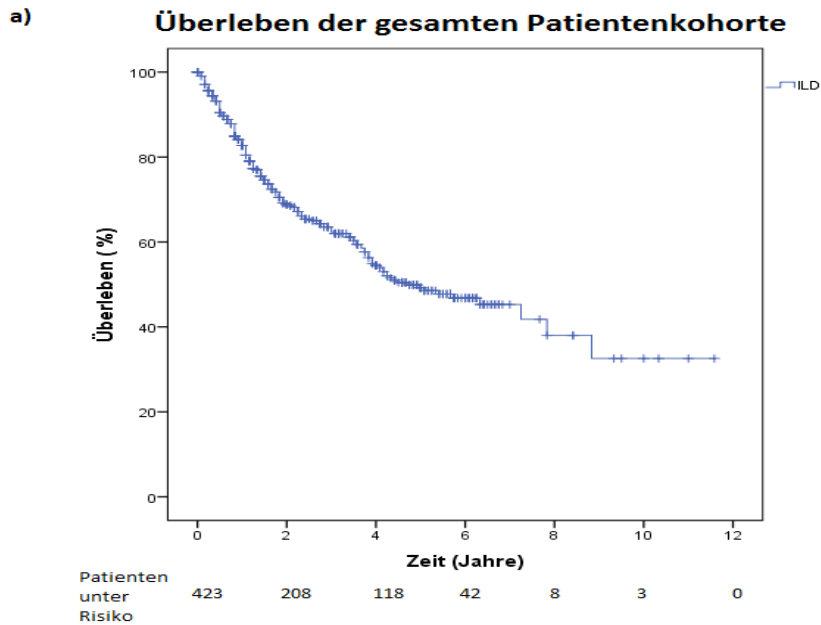


Abbildung 6: Überleben der gesamten Patientenkohorte und Überlebensfunktion aller Entitäten.

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen a) das Überleben aller Patienten der Kohorte und b) das Überleben der Patienten der einzelnen Entitäten.

Als Ereignis wurden sowohl das Versterben als auch eine Transplantation gewertet.

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen-allergische Alveolitis (EAA), Lymphangiomyomatose (LAM), Kollagenose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD-ILD), Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), Nicht-klassifizierbare ILD (NK-ILD). Signifikante Unterschiede im Bezug auf kombinierten Endpunkt fanden sich bei EAA und CTD-ILD, LAM sowie Sarkoidose (je < 0,01), IPF und CTD-ILD, LAM sowie Sarkoidose (je < 0,01), CTD-ILD und NK-ILD (0,05), NK-ILD und EAA (0,03), NK-ILD und IPF (< 0,01).

Patienten mit sonstigen ILDs zeigten mit einem ein- Jahres- Überleben von 83,1%, einem zwei- sowie einem drei- Jahres- Überleben von 64,6 % und einem fünf- Jahres- Überleben von 51,7 % eine ähnliche Prognose. Ein ein- Jahres- Überleben von jeweils 72,3 % bzw. 76,5 %, ein zwei- Jahres- Überleben von 53,4 % bzw. 48,6 %, ein drei- Jahres- Überleben von 43,8 % bzw. 44,2 % und ein fünf- Jahres- Überleben von 24,1 % bzw. 29,5 % wiesen die IPF und die EAA auf, die von allen Entitäten den ungünstigsten und am rasch progredienten Verlauf zeigten. Die Überlebenskurven der einzelnen Entitäten bei kombiniertem Endpunkt sind der Abbildung 6b zu entnehmen

Insgesamt verstarben während des Beobachtungszeitraums 13,0 % der Patienten (n = 55) und 27,4 % der Patienten (n = 116) wurden lungentransplantiert (Tabelle 12). Patienten mit einer sonstigen ILD (21,1 %), IPF- Patienten (17,6 %) und CTD- ILD (15,5 %) zeigten die höchste Mortalität innerhalb des Beobachtungszeitraums ausgehend von der Erstuntersuchung. Die Sterblichkeitsraten der Entitäten NSIP, nicht- klassifizierbare ILD, EAA und Sarkoidose variierte zwischen 5,0 und 13,6 %. Es verstarb kein Patient mit LAM. Generell bildeten die Entitäten IPF und die EAA mit 45,8 % bzw. 50,0 % aller Patienten der jeweiligen Entität den größten Anteil an Lungentransplantationen innerhalb des Beobachtungszeitraums. Die Transplantationsraten der weiteren Entitäten betragen bei der nicht-klassifizierbaren ILD 21,6 %, bei der Sarkoidose 14,8 %, bei der LAM 9,1 %, bei der NSIP 13,6 %, bei der CTD- ILD 12,1 % und bei den sonstigen ILDs 5,2 %.

Tabelle 12: Lungentransplantationen und Todesfälle			
Entität	Häufigkeit n	LTX n (%)	Tod oder Verstorben n (%)
IPF	131	60 (45,8)	23 (17,6)
EAA	36	18 (50,0)	3 (8,3)
LAM	22	2 (9,1)	0 (0)
Sarkoidose	61	9 (14,8)	3 (5,0)
CTD- ILD	58	7 (12,1)	9 (15,5)
NSIP	22	3 (13,6)	3 (13,6)
Nicht- klassifizierbare ILD	74	16 (21,6)	10 (13,5)
Sonstige ILD	19	1 (5,2)	4 (21,1)
Total	423	116 (27,4)	55 (13,0)

Eine Übersicht über die Häufigkeit von Lungentransplantation sowie Todesfälle der einzelnen Entitäten innerhalb des Beobachtungszeitraum ausgehend von der Erstuntersuchung.

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), Lymphangioliomyomatose (LAM), Kollagenose- assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD- ILD), Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) und interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), Lungentransplantation (LTX).

3.5 Verlaufsanalyse der Lungenfunktionsparameter

Die Veränderungen der Lungenfunktionsparameter VK und DLCO über die Zeit für die Entitäten IPF, EAA, nicht- klassifizierbare ILD und Sarkoidose wurden mithilfe des statistischen Verfahrens der linearen Regression analysiert. Im Hinblick darauf, dass einige Patienten nur eine Lungenfunktionsuntersuchung absolviert hatten oder Lungenfunktionsuntersuchungen unvollständig durchgeführt wurden, konnten nicht alle Patienten in die Berechnung eingeschlossen werden. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten, die bei ihrer ersten Untersuchung keine DLCO durchführen konnten (cnp), selbst wenn sie im weiteren Verlauf dazu in der Lage waren. Eingeschlossen hinsichtlich der VK wurden bei der IPF 109 Patienten (83,2 %), bei der EAA 28 Patienten (77,7 %), bei der Sarkoidose 52 Patienten (85,2 %) und bei der nicht- klassifizierbaren ILD 58 Patienten (78,4 %). Für die DLCO wurden bei der IPF 102 Patienten (77,9 %), bei der EAA 27 Patienten (75,0 %), bei der Sarkoidose (73,8 %) und bei der nicht- klassifizierbaren ILD 56 Patienten (75,7 %) berücksichtigt. Bei den eingeschlossenen Patienten betrug der monatliche Verlust der VK bei der IPF $0,52 \pm 1,03$ %, bei der EAA $0,21 \pm 1,06$ % und bei der nicht- klassifizierbaren ILD $0,03 \pm 0,67$ %. Im Gegensatz dazu zeigten Sarkoidose- Patienten eine monatliche Besserung der VK um $0,17 \pm 1,57$ %. Eine Hochrechnung der monatlichen prozentualen Veränderungen der VK auf ein Jahr ergab für die IPF einen Verlust von $6,25 \pm 12,31$ %, für die EAA einen Verlust von $2,48 \pm 12,73$ %, für die nicht- klassifizierbaren ILDs einen Verlust von $0,37 \pm 8,05$ % und für die Sarkoidose eine Besserung der VK um $2,04 \pm 18,87$ % (siehe Abbildung 7).

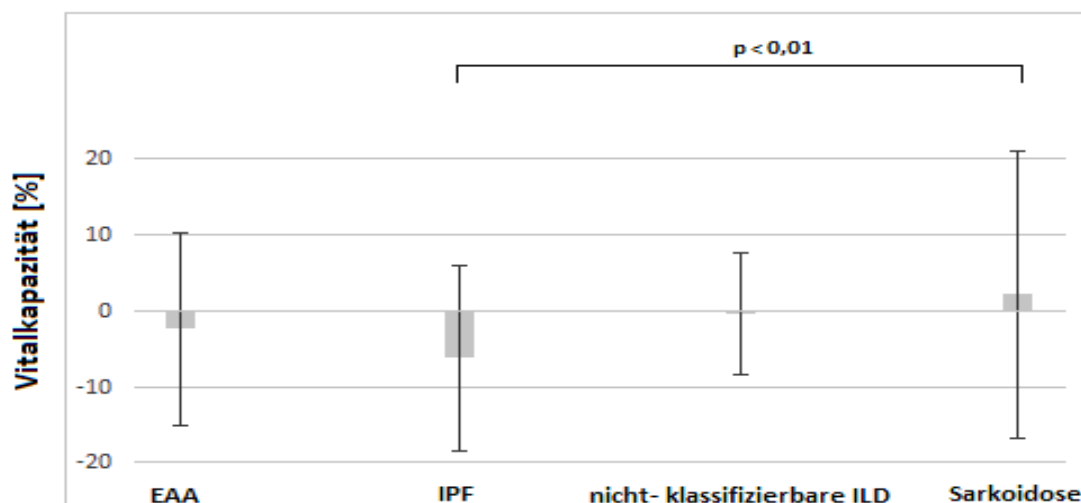


Abbildung 7: Veränderung der Vitalkapazität der Entitäten innerhalb eines Jahres

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), interstielle Lungenerkrankung (ILD)

Bei der DLCO belief sich der monatliche Verlust bei der IPF auf $0,67 \pm 1,09$ %, bei der EAA auf $0,65 \pm 1,54$ % und bei der nicht- klassifizierbaren ILD auf $0,13 \pm 0,79$ %. Die DLCO der Patienten mit einer Sarkoidose zeigten einen monatlichen Anstieg von $0,11 \pm 0,82$ %, was einem jährlichen Zugewinn von $1,30 \pm 9,88$ % entspricht. Der jährliche Verlust der DLCO bei IPF- Patienten betrug $8,06 \pm 13,11$ %, bei EAA- Patienten $7,79 \pm 18,46$ % und bei Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD $1,55 \pm 9,48$ % (siehe Abbildung 8).

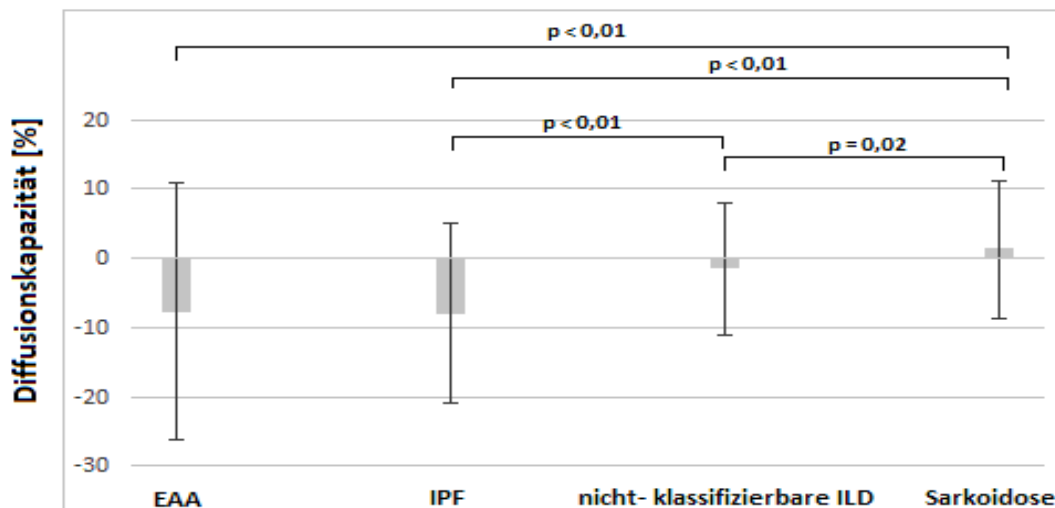


Abbildung 8: Veränderung der Diffusionskapazität der Entitäten innerhalb eines Jahres

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Der Verlust der VK bei Patienten mit IPF war signifikant schlechter als der bei Patienten mit Sarkoidose ($p < 0,01$). Im Gegensatz dazu ergaben sich zwischen den anderen Entitäten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den VK- Verlauf (IPF vs EAA: $p = 0,12$; IPF vs Nicht-klassifizierbare ILD: $p = 0,07$; Nicht- klassifizierbare ILD vs EAA: $p = 0,89$; Nicht- klassifizierbare ILD v Sarkoidose: $p = 0,20$, EAA vs Sarkoidose: $p = 0,42$).

Der Verlauf der DLCO der IPF- Patienten zeigte einen signifikant schlechteren Verlauf als jener von Patienten mit Sarkoidose ($p < 0,01$) und Patienten mit einer nicht- klassifizierbaren ILD ($p < 0,01$). Im Vergleich zu Patienten mit Sarkoidose war der Verlauf der DLCO bei Patienten mit EAA ($p < 0,01$) und bei Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD ($p = 0,02$) signifikant schlechter.

Die absolute Veränderung der Lungenfunktionsparameter VK und DLCO 6 Monate nach der Ausgangsuntersuchung ist in Tabelle 13 dargestellt. Die Patienten wurden gemäß des VK- und DLCO- Verlaufs in stabile, marginale oder progressive Veränderung eingeteilt (siehe 2.7). Hierfür wurden Patienten mit IPF, EAA und nicht- klassifizierbarer ILD analysiert. Dabei zeigte sich, dass die

VK bei der Mehrzahl der Patienten der drei analysierten Entitäten IPF (n = 63; 65,6%), EAA (n = 14; 65,2 %) und nicht- klassifizierbare ILD (n = 41; 83,7 %) nach einem Verlauf von sechs Monaten anstieg oder stabil blieb. Bei 14 IPF- Patienten (14,6 %), bei zwei EAA- Patienten (8,7 %) und bei sechs Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD (12,2 %) fanden sich nach sechs Monaten marginale Veränderungen, während 19 IPF- Patienten (19,8 %), sechs Patienten mit EAA (26,1 %) und zwei Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD (4,1 %) progressive Veränderungen der VK- Verläufe zeigten. 54,8 % der IPF- Patienten (n = 46) zeigten bei der DLCO nach sechs Monaten einen stabilen Verlauf, während bei der EAA 68,4 % der Patienten (n = 13) einen verbesserten oder stabilen Zustand aufwiesen. Bei der nicht- klassifizierbaren ILD wiesen 77,8 % der Patienten (n = 28) nach sechs Monaten einen stabilen Verlauf auf und bildeten somit wie bei der VK die stabilste der drei Entitäten im vorliegenden Kollektiv. Bei der IPF zeigten 26 Patienten (33,3 %), bei der EAA zwei Patienten (10,5 %) und bei der nicht- klassifizierbaren ILD sieben Patienten (19,4 %) marginale Veränderungen der DLCO- Verläufe nach sechs Monaten. Eine progressive Veränderung der DLCO fand sich bei zwölf IPF- Patienten (14,3 %), vier EAA- Patienten (21,1 %) und einem Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD (3,3 %).

Tabelle 13 : Verlauf der Vitalkapazität und der Diffusionskapazität nach 6 Monaten

Parameter	Verlaufsgruppe	IPF	EAA	NK- ILD	p- Wert: IPF v NK- ILD	p- Wert: IPF v EAA	p- Wert: EAA v NK- ILD
VK 6 Monate	Stabiler Verlauf, n (%)	63 (65,6 %)	14 (65,2 %)	41 (83,7 %)	0,09	0,19	0,17
	Marginale Veränderung, n (%)	14 (14,6 %)	2 (8,7 %)	6 (12,2 %)	0,19	0,22	0,30
	Progressive Veränderung, n (%)	19 (19,8 %)	6 (26,1 %)	2 (4,1 %)	0,04	0,09	< 0,01
DLCO 6 Monate	Stabiler Verlauf, n (%)	46 (54,8 %)	13 (68,4 %)	28 (77,8 %)	< 0,01	0,11	0,19
	Marginale Veränderung, n (%)	26 (33,3 %)	2 (10,5 %)	7 (19,4 %)	0,08	0,05	0,22
	Progressive Veränderung, n (%)	12 (14,3 %)	4 (21,1 %)	1 (3,3 %)	< 0,05	0,20	0,04

Verlauf der VK und der DLCO sechs Monate nach der Erstvorstellung.

Die Einteilung der Patienten erfolgte nach stabilem Verlauf, marginaler Veränderung und progressiver Veränderung nach 6 Monaten. Die Signifikanztestung wurde mittels des Fisher exakt Tests durchgeführt.

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), nicht- klassifizierbare interstielle Lungenerkrankung (NK-ILD), Vitalkapazität (VK), Diffusionskapazität (DLCO).

In Bezug auf die VK- Verläufe fanden sich bei der IPF (p = 0,04) und bei der EAA (p < 0,01) signifikant mehr Patienten mit einem progressiven Verlauf als bei der nicht- klassifizierbaren ILD, während bei den stabilen und marginalen VK- Verläufen kein signifikanter Unterschied feststellbar war. Die nicht- klassifizierbare ILD wies bei Analyse der DLCO in Relation zur IPF signifikant stabilere

Verläufe auf ($p < 0,01$), wohingegen sich bei IPF ($p < 0,05$) und EAA ($p = 0,04$) im Vergleich zur nicht- klassifizierbaren ILD signifikant mehr Patienten mit progressiven DLCO- Verläufen zeigten. Das Überleben der Patienten wurde anhand der Einteilung in progressive, marginale und stabile VK bzw. DLCO nach 6 Monaten für die einzelnen Entitäten untersucht (siehe Abbildungen 9- 11).

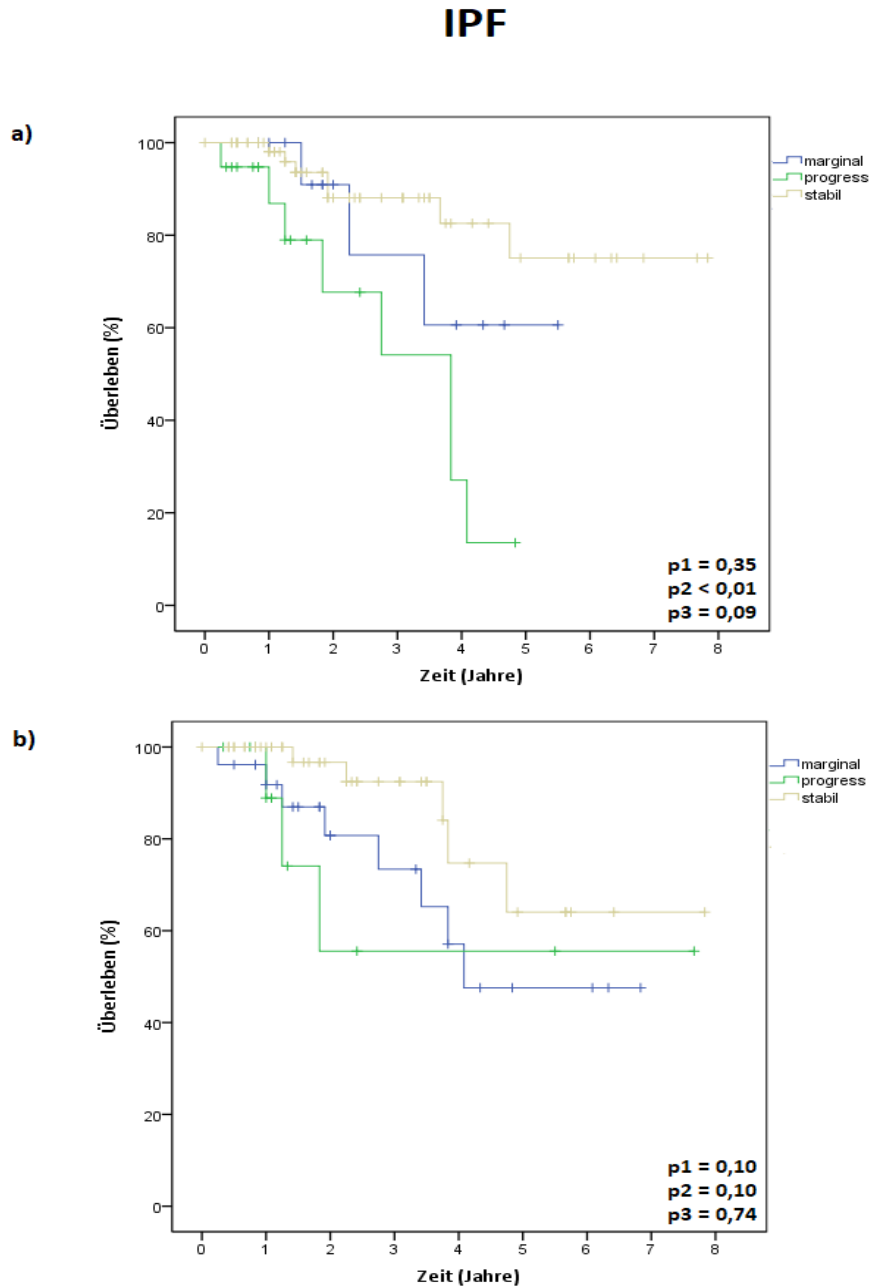


Abbildung 9: Kaplan- Meier- Überlebensfunktion der IPF- Patienten hinsichtlich der Veränderung der Lungenfunktionsparameter VK (a) und DLCO (b).

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Vitalkapazität (VK), Diffusionskapazität (DLCO), p1 = Signifikanz zwischen stabilem und marginalem Verlauf, p2 = Signifikanz zwischen stabilem und progressivem Verlauf, p3 = Signifikanz zwischen marginalem und progressivem Verlauf

Nicht- klassifizierbare ILD

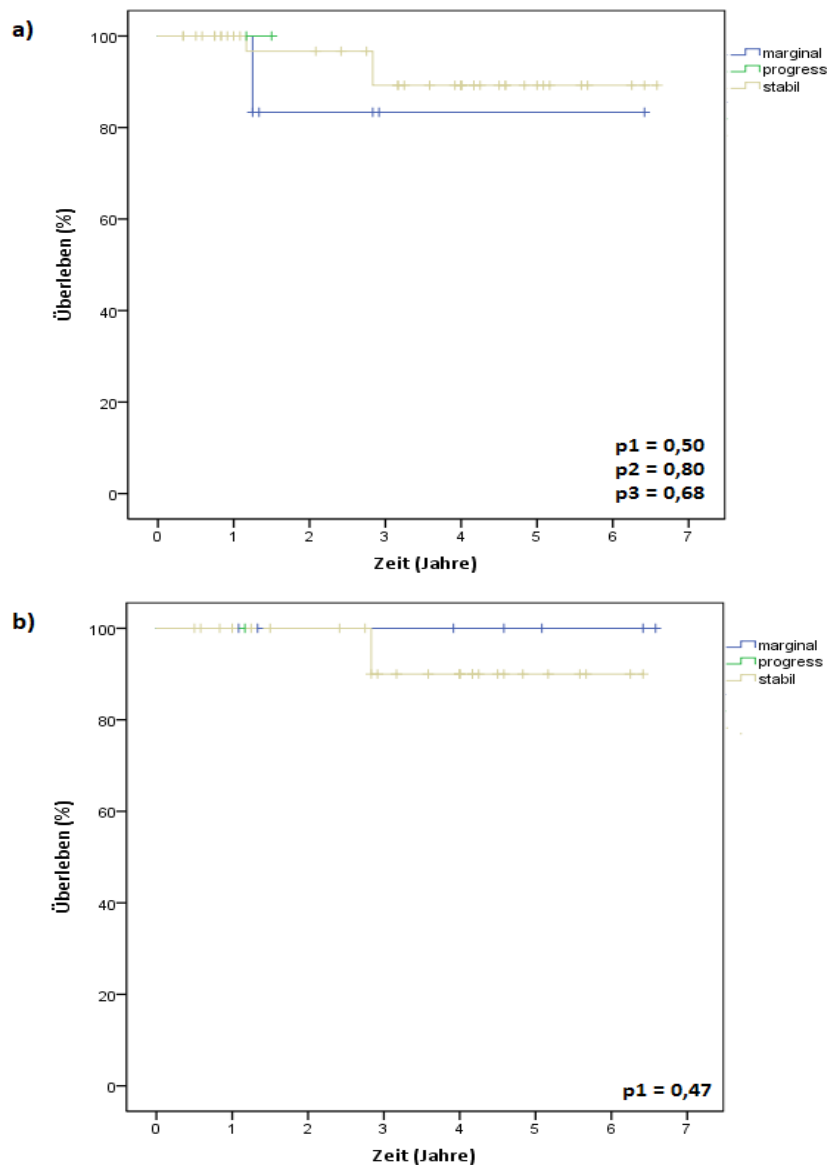


Abbildung 10: Kaplan- Meier- Überlebensfunktion der Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD hinsichtlich der Veränderung der Lungenfunktionsparameter VK (a) und DLCO (b).

Abkürzungen: interstielle Lungenerkrankung (ILD), Vitalkapazität (VK), Diffusionskapazität (DLCO), p- Wert zeigt bei VK und DLCO keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Verlaufsformen ($> 0,05$).

Ein signifikanter Unterschied im Überleben fand sich nur beim Vergleich von IPF- Patienten mit stabilem VK- Verlauf und IPF- Patienten mit progressivem VK- Verlauf ($p < 0,01$). Der Verlauf der DLCO hingegen zeigte keinen signifikanten Unterschied im IPF- Kollektiv der vorliegenden Arbeit (Abbildung 9).

Sowohl bei der EAA als auch bei der nicht- klassifizierbaren ILD fanden sich bei der VK und der DLCO keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens (Abb. 10 und 11).

EAA

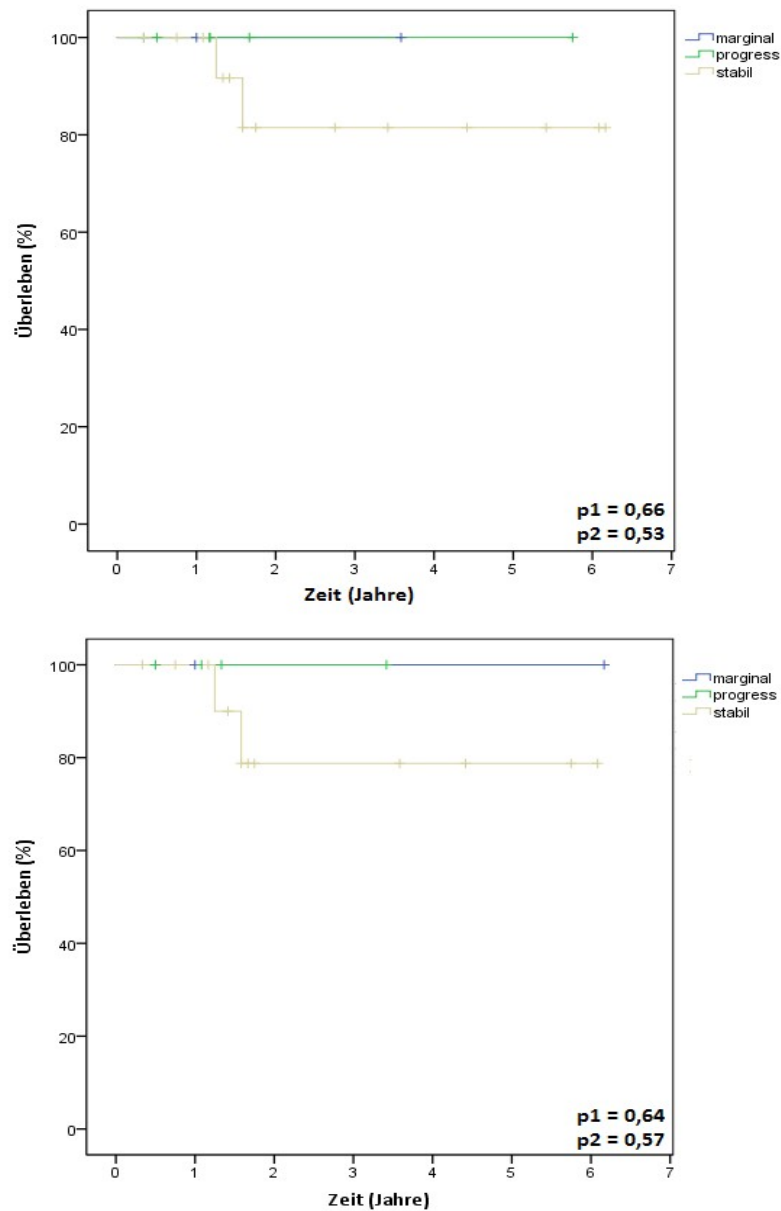


Abbildung 11: Kaplan- Meier- Überlebensfunktion der EAA- Patienten hinsichtlich der Veränderung der Lungenfunktionsparameter VK (a) und DLCO (b).

Abkürzungen: Exogen- allergische Alveolitis (EAA), Vitalkapazität (VK), Diffusionskapazität (DLCO), p- Wert zeigt bei VK und DLCO keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Verlaufsformen ($> 0,05$).

3.6 Das IL- GAP- Modell

3.6.1 Patientenkollektiv des IL- GAP- Modell

Das IL- GAP- Modell ermöglicht eine Überlebensschätzung für die IL- Entitäten IPF, EAA, CTD-ILD, nicht- klassifizierbare IL- und NSIP. Der GAP- Index wurde in der Kohorte bei 311 Patienten

(73,5 %) bestimmt. Bei den verbliebenen 112 Patienten (26,5 %) des Patientenkollektivs wurde zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung in unserem Zentrum keine DLCO gemessen (n = 10; 2,4%) oder es handelte sich um Entitäten, die vom IL- GAP- Modell nicht erfasst wurden, sodass der GAP- Index gemäß GAP- Kriterien nicht berechnet werden konnte (n = 102; 24,1 %). Eine Übersicht über die Verteilung des Geschlechts, des Durchschnittsalters und die Mittelwerte der VK und DLCO für die einzelnen Entitäten ist der nachfolgenden Tabelle 14 zu entnehmen. Die GAP- Kohorte bestand aus 171 Männern (55,0 %), wobei die Entitäten IPF und EAA mit 66,4 % und 63,9 % den höchsten Anteil aufwiesen.

Tabelle 14 : Charakteristika der einzelnen Entitäten im IL- GAP- Modell					
	IPF	NK- ILD	EAA	NSIP	CTD- ILD
Häufigkeit n (%)	131 (42,1)	69 (22,2)	36 (11,6)	22 (7,1)	53 (17,0)
Männliches Geschlecht n (%)	87 (66,4)	31 (44,9)	23 (63,9)	12 (54,5)	18 (34,0)
Alter [Jahre]	59,5 ± 10,6	55,7 ± 13,0	56,3 ± 9,6	56,8 ± 10,9	57,0 ± 10,2
VK [% pred.]	61,1 ± 20,4	60,5 ± 23,4	55,7 ± 22,7	57,6 ± 18,4	77,5 ± 27,1
DLCO [% pred.]	30,5 ± 18,4	32,9 ± 18,4	25,3 ± 15,1	32,1 ± 16,6	43,0 ± 20,9

Die Verteilung des Geschlechts, des Alters sowie der Lungenfunktionsparameter VK und DLCO [jeweils in % vom Sollwert] der fünf IL- GAP- relevanten Entitäten.

Die Darstellung erfolgt jeweils mit Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), Kollagenose- assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD- ILD), Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), Nicht- klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankungen (NK- ILD), Vitalkapazität (VK), Diffusionskapazität (DLCO).

Mit 59,5 ± 10,6 Lebensjahren war die IPF die Entität mit dem höchsten Durchschnittsalter, während die nicht- klassifizierbare ILD mit 55,7 ± 13,0 Jahren das niedrigste Alter aufwies. Bei allen Entitäten waren über 50 % der Patienten jünger als 60 Jahre und über 75 % jünger als 65 Jahre (Tabelle 15). Im eingeschlossenen Patientenkollektiv waren bei der IPF 70 (53,4 %), bei der EAA 22 (60,0 %), bei der CTD- ILD 33 (62,3 %), bei der NSIP 14 (63,6 %) und bei der nicht- klassifizierbaren ILD 45 (65,2 %) Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in unserem Zentrum jünger als 60 Jahre. Ebenso waren bei der IPF 101 Patienten (77,1 %), bei der nicht- klassifizierbaren ILD 54 Patienten (78,3%), bei der EAA 32 Patienten (78,6 %), bei der NSIP 18 Patienten (81,8 %) und bei der CTD- ILD 43 Patienten (81,3 %) jünger als 66 Jahre.

Tabelle 15: Altersverteilung im GAP-ILD- Modell					
Jahre	IPF	NK-ILD	EAA	NSIP	CTD-ILD
< 60, n (%)	70 (53,4)	45 (65,2)	22 (60,0)	14 (63,6)	33 (62,3)
61 – 65, n (%)	31 (23,7)	9 (13,1)	10 (28,6)	4 (18,2)	10 (18,8)
> 66, n (%)	30 (22,9)	15 (21,7)	4 (11,4)	4 (18,2)	10 (18,8)

Darstellung der exakten Verteilung der Altersstruktur der einzelnen Entitäten des ILD- GAP- Modells

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), Kollagenose- assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD-ILD), Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie(NSIP), Nicht- klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankungen (NK-ILD)

Die Verteilung der VK zeigte bei allen Entitäten eine ähnliche Verteilung mit Mittelwerten von 55,7 ± 22,7 % bei der EAA, 57,6 ± 18,4 % bei der NSIP, 60,5 ± 23,4 % bei der nicht- klassifizierbaren ILD und 61,1 ± 20,4 % bei der IPF. Eine Ausnahme bildete die CTD-ILD, bei der die VK mit 77,5 ± 27,1 % höher lag. Die DLCO der CTD-ILD- Patienten lag bei 43,0 ± 20,9 %, wohingegen die DLCO bei Patienten mit IPF mit 30,5 ± 18,4 %, bei Patienten mit nicht- klassifizierbaren ILD mit 32,9 ± 18,4 %, bei Patienten NSIP- Patienten mit 32,1 ± 16,6 % und bei EAA- Patienten mit 25,3 ± 15,1 % niedrigere Werte aufwies. Bei 8,4 % der Patienten (n = 26) war keine DLCO- Messung durchführbar. Dazu gehörten 17 IPF- Patienten, vier EAA- Patienten, drei Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD und je ein NSIP- und CTD-ILD- Patient, sodass der Anteil der Patienten, die keine DLCO- Messung durchführen konnten abhängig von der Entität zwischen 1,9 % und 13,0 % variiert.

3.6.2 Klassifizierung und Mortalität im ILD- GAP- Modell

Aufgrund des zwei Punkte- Malus bei den Entitäten EAA, NSIP und CTD-ILD fanden sich bei diesen ILD- Subtypen keine Patienten mit dem GAP-ILD- Status d, während bei den Entitäten IPF und der nicht- klassifizierbaren ILD 24 Patienten (18,3 %) bzw. acht Patienten (11,5 %) der Kategorie d zuzuordnen waren. Innerhalb der IPF konnten 66 Patienten (50,4 %) der Kategorie c zugeordnet werden, während die restlichen 41 IPF- Patienten (31,3 %) in die ILD- GAP- Gruppen a und b kategorisiert wurden. Die Mehrzahl der Patienten mit einer nicht- klassifizierbaren ILD (44,9%), mit einer NSIP (68,2%) und mit einer EAA (52,8 %) ließen sich der GAP- Kategorie b zuordnen, wohingegen bei der CTD-ILD (66,0%) die Kategorie a überwog (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16 : Exakte Aufteilung der Entitäten in die ILD- GAP- Kategorien a - d						
Punkte	ILD- GAP	IPF, n (%)	NK- ILD, n (%)	EAA, n (%)	NSIP, n (%)	CTD- ILD, n (%)
0	a	2 (1,5)	0 (0)	5 (13,9)	4 (18,2)	21 (39,6)
1		8 (6,1)	5 (7,2)	4 (11,1)	1 (4,5)	14 (26,4)
2	b	9 (6,9)	7 (10,1)	8 (22,2)	8 (36,4)	11 (20,6)
3		22 (16,8)	24 (34,8)	11 (30,6)	7 (31,8)	7 (13,2)
4	c	30 (22,9)	15 (21,7)	5 (13,9)	1 (4,5)	0 (0)
5		36 (27,5)	10 (14,5)	3 (8,3)	1 (4,5)	0 (0)
6	d	17 (13,0)	6 (8,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
7		7 (5,3)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
8		0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Die Aufteilung der Entitäten in die ILD- GAP- Kategorien a bis d.

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), Kollagenose- assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD- ILD), Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie(NSIP), Nicht- klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankungen (NK- ILD)

Die Tabelle 17 gibt einen Überblick über das ein-, zwei- und drei- Jahres- Überleben in den einzelnen ILD- GAP- Gruppen mit der Gegenüberstellung der Mortalität bei dem Endpunkt Tod und dem Endpunkt Tod und/oder Lungentransplantation. IPF-, EAA-, NSIP- sowie nicht- klassifizierbare ILD- Patienten der Kategorie a wiesen bei dem Endpunkt Tod im Gegensatz zu Patienten mit einer CTD- ILD (3,3 %) eine ein-, zwei- und drei- Jahres- Mortalität von 0 % auf. Bei kombiniertem Endpunkt zeigte die EAA die höchste zwei- und drei- Jahresmortalität.

Innerhalb der GAP- Kategorie b zeigten die EAA sowie die Patienten mit einer nicht- klassifizierbaren ILD eine ein- Jahres- Mortalität von 0%, während die IPF- Patienten im vorliegenden Kollektiv eine ein- Jahres- Mortalität von 3,4 %, die NSIP- Patienten von 13,8 % und die CTD- ILD- Patienten von 17,9 % aufwiesen. Die CTD- ILD besaß die höchste zwei- (32,0 %) sowie drei- Jahres- Mortalität (41,7 %). Bei der EAA, NSIP und der nicht- klassifizierbaren ILD betrug die zwei- und drei- Jahres- Mortalität jeweils 10,0 %, 9,4 % bzw. 13,8 %. Bei kombiniertem Endpunkt wies die EAA mit 33,8 % bis 60,3 % die höchste ein-, zwei- und drei- Jahresmortalität, gefolgt von der CTD- ILD und der NSIP mit ein- bis drei- Jahresmortalitäten zwischen 16,9 % und 46,6 %. Die ein-, zwei- und drei- Jahresmortalität der IPF lag bei kombiniertem Endpunkt zwischen 6,9 % und 38,7 %.

Innerhalb der Kategorie c folgten nach der EAA mit einer zwei- Jahres- Mortalität von 25,0 % die IPF mit 21,2 % und die nicht- klassifizierbare ILD mit 6,7 %. Die NSIP wies eine ein- und zwei- Jahres- Mortalität von 0 % auf, während im Kollektiv der CTD- ILD kein Patient der GAP- Kategorie c zuordenbar war. Die EAA (n = 8) sowie die NSIP (n = 2) zeigten mit einer drei- Jahres- Mortalität von 62,5 % bzw. 100 % das geringste Überleben, gefolgt von der IPF mit 21,2 % (n = 66) und der nicht- klassifizierbaren ILD mit 15,2 % (n = 25). Bei kombiniertem Endpunkt zeigte die EAA ein- bis drei- Jahresmortalitäten zwischen 25,0 % und 100 %. Nachfolgend die IPF mit 33,0 % bis 65,1 %.

Patienten mit einer nicht- klassifizierbaren ILD wiesen ein-, zwei- und drei- Jahresmortalitäten von 22,3 %, 32,0 % und 38,2 % auf. Die NSIP- Patienten besaßen bei kombiniertem Endpunkt die gleiche Mortalität wie beim Endpunkt Tod.

In die Kategorie d wurden nur Patienten mit IPF und nicht- klassifizierbarer ILD eingeteilt.

Die ein-, zwei- und drei- Jahresmortalität der Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD mit 14,3 % und je 58,1 % war jeweils höher als die zugehörige Mortalität der IPF- Patienten mit 12,0 % und je 34,0 %. Bei kombiniertem Endpunkt hingegen war die ein-, zwei- und drei- Jahresmortalität mit 42,0 %, 67,3 % und 73,8 % stets größer als bei Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD.

Tabelle 17 : Mortalität im Patientenkollektiv													
ILD- GAP- Kategorie		a			b			c			d		
1-, 2- und 3- Jahres Mortalität [%]		1- J.	2- J.	3- J.	1- J.	2- J.	3- J.	1- J.	2- J.	3- J.	1- J.	2- J.	3- J.
Entität	Endpunkt												
IPF	Tod	0	0	0	3,4	3,4	12,9	5,6	21,2	21,2	12,0	34,0	34,0
	Kombiniert	11,1	11,1	11,1	6,9	20,7	38,7	33,0	57,1	65,1	42,0	67,3	73,8
NK- ILD	Tod	0	0	0	0	9,4	9,4	0	6,7	15,2	14,3	58,1	58,1
	Kombiniert	0	0	0	7,4	19,6	19,6	22,3	32,0	38,2	28,6	64,3	64,3
EAA	Tod	0	0	0	0	10,0	10,0	0	25,0	62,5	-	-	-
	Kombiniert	0	12,5	12,5	33,8	60,3	60,3	25,0	81,2	100	-	-	-
NSIP	Tod	0	0	0	13,8	13,8	13,8	0	0	100	-	-	-
	Kombiniert	0	0	0	23,4	33,0	33,0	0	0	100	-	-	-
CTD- ILD	Tod	3,3	3,3	3,3	16,9	32,0	41,7	-	-	-	-	-	-
	Kombiniert	3,3	6,7	6,7	16,9	37,7	46,6	-	-	-	-	-	-

Die 1-, 2- und 3- Jahresmortalität der Patienten des vorliegenden Kollektivs mit den Entitäten IPF, nicht- klassifizierbare ILD, EAA, NSIP und CTD- ILD mit dem Endpunkt Tod und dem kombinierten Endpunkt Tod und/oder LTX in den jeweiligen ILD- GAP- Kategorien a bis d.

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen- allergische Alveolitis (EAA), Kollagenose- assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD- ILD), Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie(NSIP), Nicht- klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankungen (NK- ILD), Lungentransplantation (LTX)

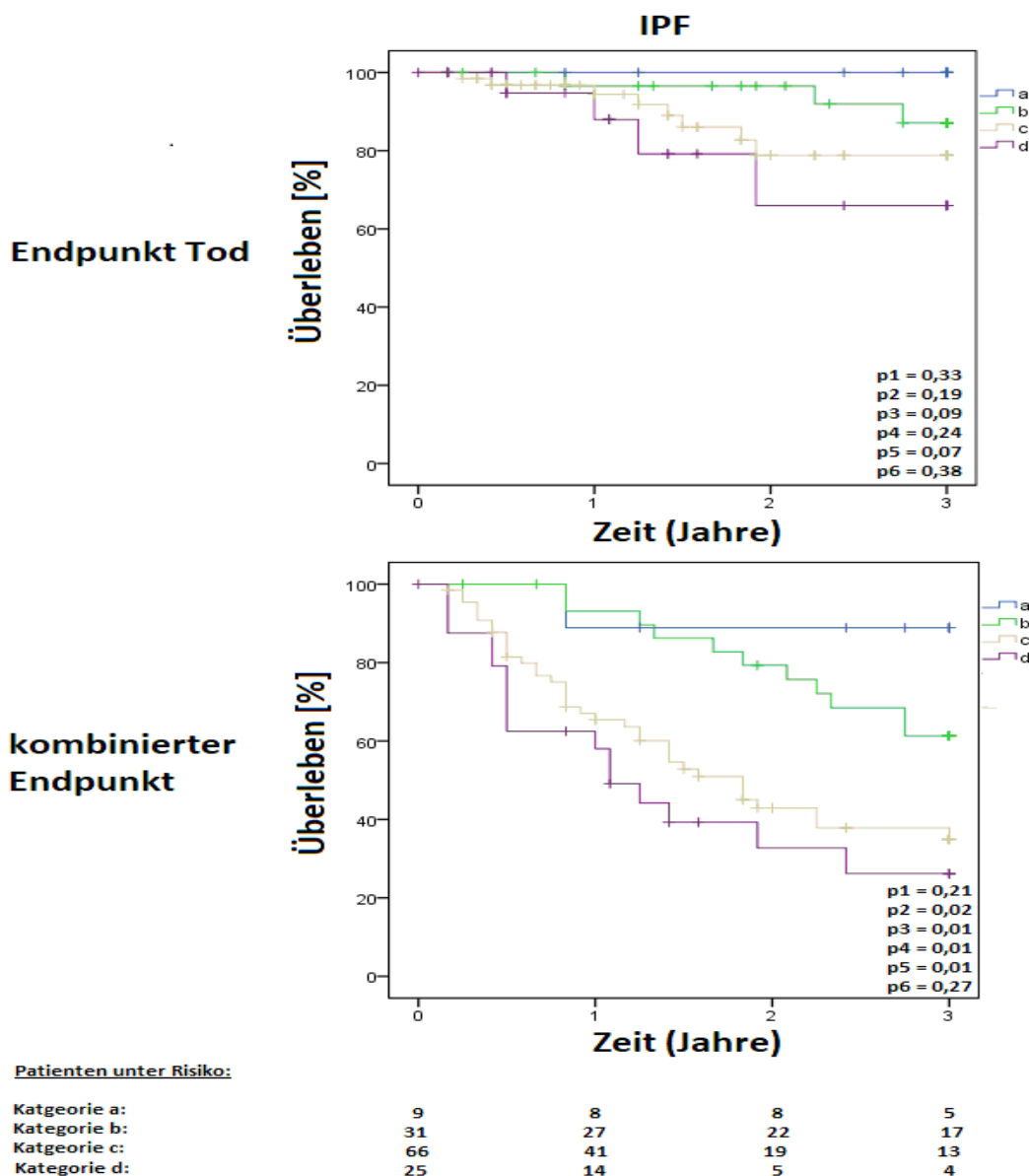


Abbildung 12: Kaplan- Meier- Überlebensfunktion der Patienten mit IPF mit Endpunkt Tod und Endpunkt Tod und/oder Lungentransplantation nach Einteilung in die ILD- GAP- Kategorien a bis d.

Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF); p1 = Signifikanz zwischen a und b, p2 = Signifikanz zwischen a und c, p3 = Signifikanz zwischen a und d, p4 = Signifikanz zwischen b und c, p5 = Signifikanz zwischen b und d, p6 = Signifikanz zwischen c und d

Bei einfachem Endpunkt konnte bei den IPF- Patienten des vorliegenden Kollektivs kein signifikanter Unterschied zwischen einzelnen ILD- GAP- Kategorien hinsichtlich des Überlebens gesehen werden, während bei kombiniertem Endpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den ILD- GAP- Stadien a und c ($p = 0,02$), a und d ($p = 0,01$), b und c ($p = 0,01$) sowie b und d ($p = 0,01$) ermittelt werden konnte (Abbildung 12a).

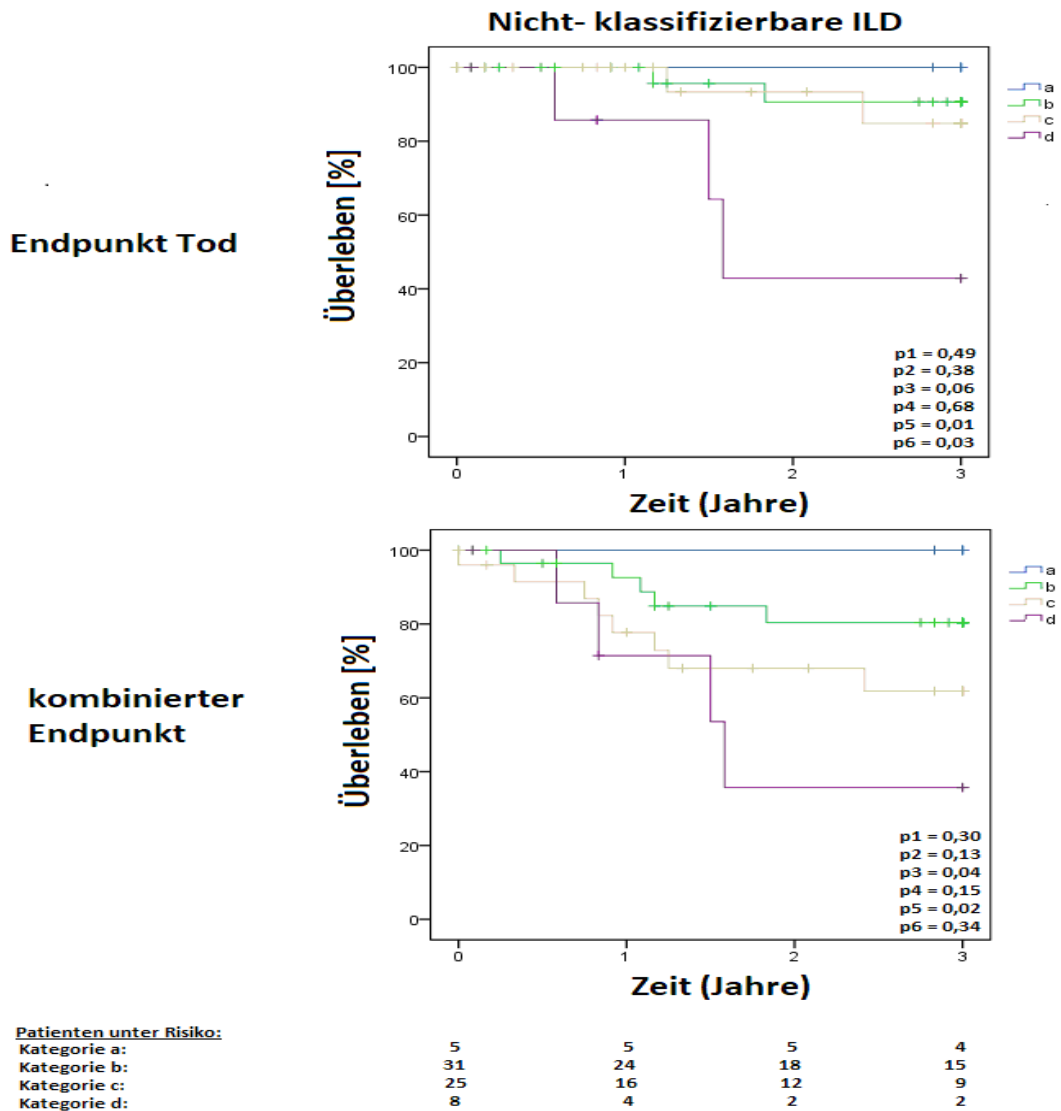
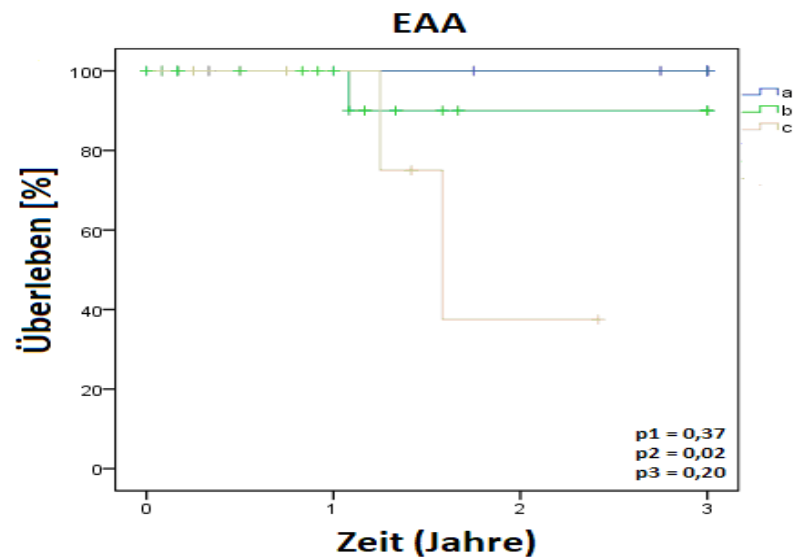


Abbildung 13: Kaplan- Meier- Überlebensfunktion der Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD mit Endpunkt Tod und Endpunkt Tod und/oder Lungentransplantation nach Einteilung in die ILD- GAP- Kategorien a bis d.

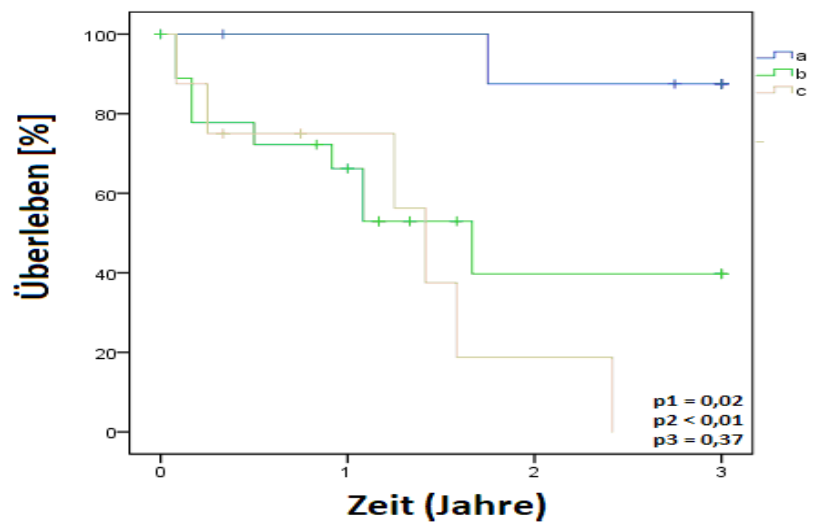
Abkürzungen: interstitielle Lungenerkrankung (ILD); p1 = Signifikanz zwischen a und b, p2 = Signifikanz zwischen a und c, p3 = Signifikanz zwischen a und d, p4 = Signifikanz zwischen b und c, p5 = Signifikanz zwischen b und d, p6 = Signifikanz zwischen c und d

Bei der nicht- klassifizierbaren ILD fand sich bei dem Endpunkt Tod ein signifikanter Unterschied zwischen den ILD- GAP- Kategorien b und d ($p = 0,01$) sowie c und d ($p = 0,03$). Bei kombiniertem Endpunkt lag ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den ILD- GAP- Stadien a und d ($p = 0,04$) sowie b und d ($p = 0,02$) vor (Abbildung 12b).

**Endpunkt
Tod**



**kombinierter
Endpunkt**



Patienten unter Risiko:

Kategorie a:	9	8	7	6
Kategorie b:	19	10	3	3
Kategorie c:	8	4	1	0

Abbildung 14: Kaplan- Meier- Überlebensfunktion der Patienten mit Endpunkt Tod und Endpunkt Tod und/oder Lungentransplantation nach Einteilung in die ILD- GAP- Kategorien a bis c.

Abkürzungen: Exogen- allergische Alveolitis (EAA); p1 = Signifikanz zwischen a und b, p2 = Signifikanz zwischen a und c, p3 = Signifikanz zwischen b und c

EAA- Patienten zeigten beim Endpunkt „Tod“ einen signifikanten Unterschied zwischen den ILD- GAP- Kategorien a und c ($p = 0,02$) und bei kombiniertem Endpunkt zwischen den ILD- GAP- Kategorien a und b ($p = 0,02$) sowie a und c ($p < 0,01$) (Abbildung 13a).

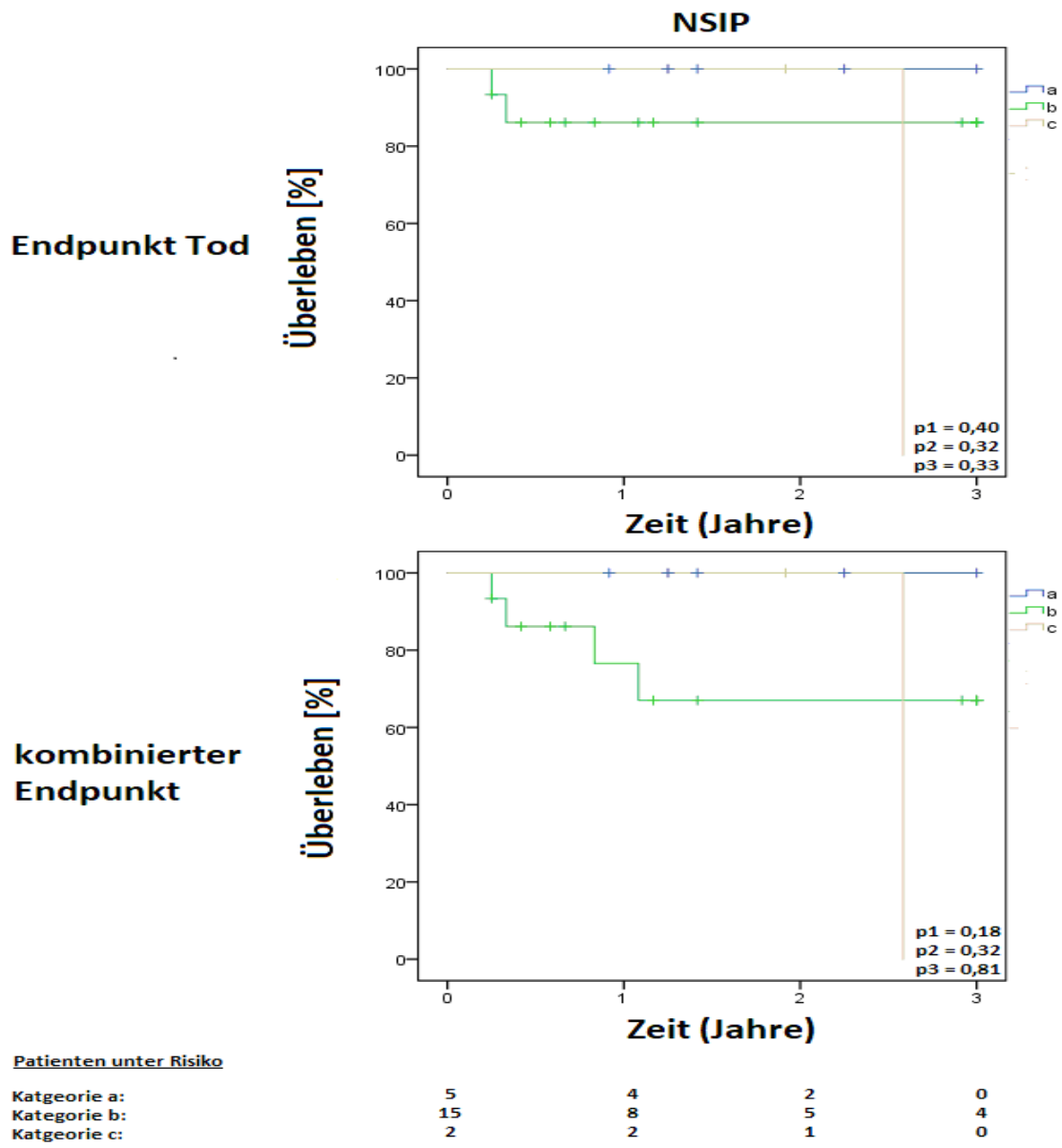


Abbildung 13: Kaplan- Meier- Überlebensfunktion der Patienten mit NSIP mit Endpunkt Tod und Endpunkt Tod und/ oder Lungentransplantation nach Einteilung in die ILD- GAP- Kategorien a bis c.

Abkürzungen: Nicht- spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), p1 = Signifikanz zwischen a und b, p2 = Signifikanz zwischen a und c, p3 = Signifikanz zwischen b und c

Bei der NSIP konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens in den diversen ILD- GAP- Kategorien festgestellt werden (Abbildung 13b). Bei Patienten mit CTD- ILD lag sowohl bei dem Endpunkt Tod als auch bei kombiniertem Endpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den ILD- GAP- Stadien a und b ($p < 0,01$) vor (Abbildung 14).

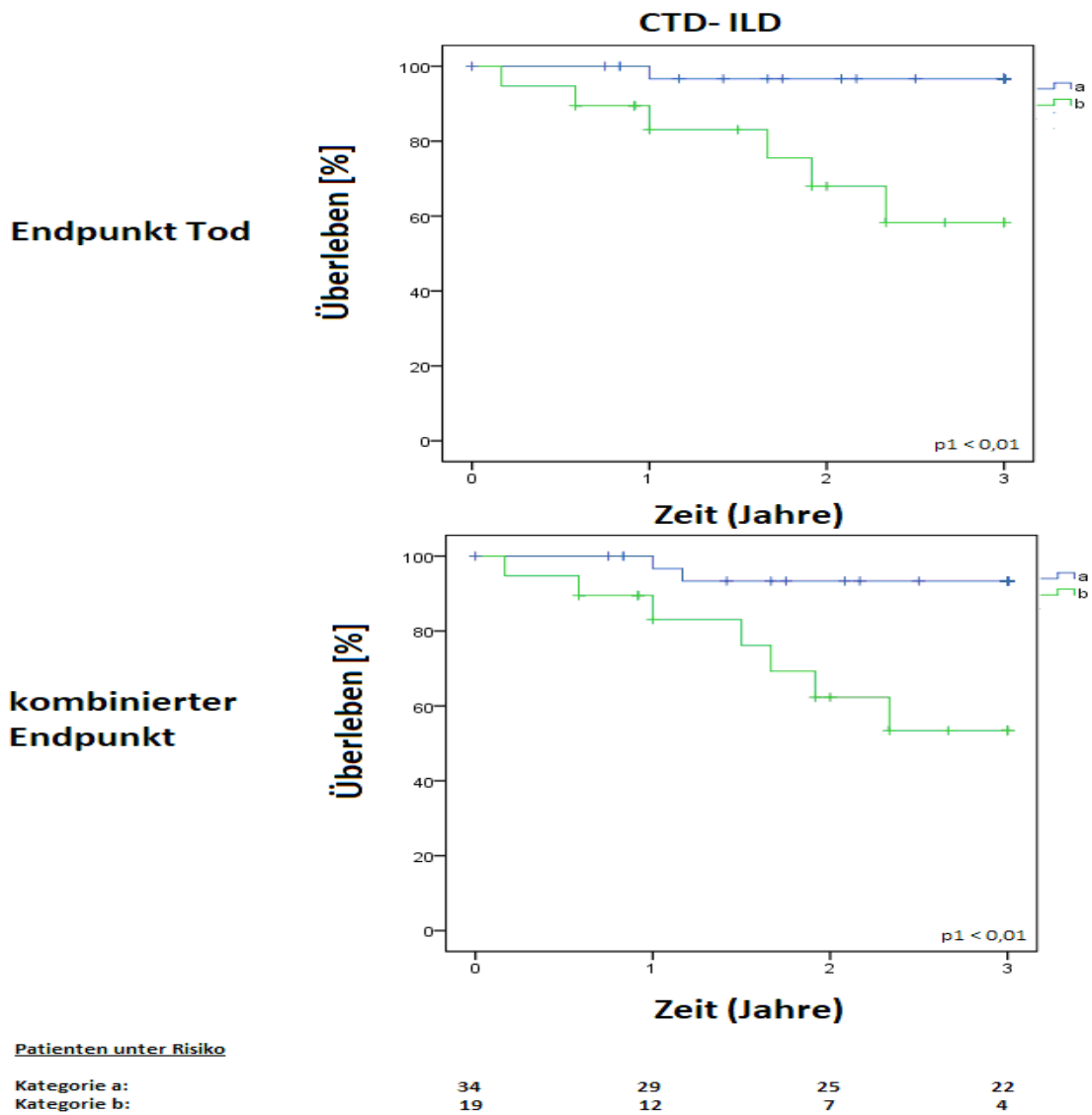


Abbildung 14: Kaplan- Meier- Überlebensfunktion der Patienten mit CTD-ILD mit Endpunkt Tod und Endpunkt Tod und/oder Lungentransplantation nach Einteilung in die ILD- GAP- Kategorien a und b.

Abkürzungen: Kollagenose- assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD-ILD), p_1 = Signifikanz zwischen a und b

4. Diskussion

Aus einem 423 Patienten umfassenden Kollektiv, bestehend aus den Entitäten IPF, LAM, NSIP, EAA, CTD-ILD, nicht-klassifizierbare ILD, Sarkoidose und der sonstigen ILD, wurde im Zuge dieser Arbeit ein Register gebildet, welches anthropometrische Daten, Laborparameter, Lungenfunktionsmessungen, Komorbiditäten und Überlebenszeit einschließt. Zudem wurde die Anwendbarkeit des GAP-Index auf die Kohorte analysiert. Mittels linearer Regression wurde bei den Entitäten IPF, EAA, Sarkoidose und der nicht-klassifizierbaren ILD die jährliche Veränderung der VK sowie der DLCO errechnet; für die ILD-Formen EAA, IPF und die nicht-klassifizierbare ILD wurde zudem der zeitliche Verlauf dieser Lungenfunktionsparameter über sechs Monate ermittelt und verglichen. Im Unterschied zu zahlreichen anderen Studien konnten in dieser monozentrischen Studie diverse Entitäten miteinander verglichen werden. Trotz der kleinen Patientenkohorte in einigen Entitäten, kann diese Arbeit, wenn die Standardabweichung als Maß für die Varianz betrachtet wird, zu größeren Vergleichskollektiven als repräsentativ angesehen werden.

Nach der IPF bildeten die nicht-klassifizierbare ILD und die Sarkoidose die häufigsten Entitäten des Patientenkollektivs. Der Altersmittelwert des Gesamtkollektivs betrug 55,7 Jahre, wobei die IPF mit 59,5 Jahren das höchste Durchschnittsalter aufwies. Der Frauenanteil variierte entitäten-abhängig von 26,3 % bis 95,5 %. Patienten mit EAA zeigten die geringste VK mit 55,1 % und DLCO mit 29,03 %, während die IPF-Patienten eine bessere VK mit 61,1 % und eine DLCO von 35,4 % aufwiesen. Die PH stellt die häufigste Komorbidität des vorliegenden Kollektivs dar, gefolgt von der GER und der Osteoporose. ILD-Patienten mit einer PH hatten signifikant erhöhte Werte der Herzinsuffizienzmarker BNP und pro-BNP im Vergleich zu ILD-Patienten ohne PH.

Das entitäten-unabhängige ein-Jahres-Überleben des Gesamtkollektivs bei kombiniertem Endpunkt betrug 82,7 %, das drei-Jahres-Überleben 62,4 % und das fünf-Jahres-Überleben 49,2 %. Dabei zeigten die EAA und die IPF die schlechteste Prognose. Die Transplantationsrate variierte abhängig von der zugrundeliegenden Entität zwischen 9,1 % bei der LAM und 50,0 % bei der EAA.

Den stärksten VK- und DLCO-Verlust innerhalb eines Jahres nach der Erstuntersuchung zeigten IPF-Patienten, während Sarkoidose-Patienten eine Zunahme beider Lungenfunktionsparameter verzeichneten. Bei der Einteilung der VK- und DLCO-Verläufe fanden sich signifikant mehr IPF- und EAA-Patienten mit progressiven Veränderungen innerhalb von sechs Monaten nach der Ausgangsuntersuchung im Vergleich zu Patienten mit nicht-klassifizierbarer ILD. Eine signifikant

bessere Überlebensprognose wiesen allerdings nur IPF- Patienten mit stabilem Verlauf im Vergleich zu Patienten mit progressivem Verlauf auf. Eine Analyse der in den IL- GAP- Index klassifizierten Patienten zeigte eine deutliche Divergenz hinsichtlich des Überlebens bei kombiniertem Endpunkt im Vergleich zum Endpunkt Tod. Eine Korrelation zwischen erhöhter Mortalität und höherer IL- GAP- Kategorie ließ sich vor allem bei IPF- Patienten und Patienten mit nicht- klassifizierbarer IL nachweisen. EAA- Patienten besaßen Endpunkt- übergreifend die schlechteste Prognose im vorliegenden Kollektiv.

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Allgemeine Charakteristika und Verteilung der IL

Mit 31,0 % der Patienten bildet die IL- Entität IPF die größte Subgruppe im vorliegenden Patientenkollektiv, gefolgt von der nicht- klassifizierbaren IL mit 17,5 %, der Sarkoidose mit 14,4 % und der CT- IL mit 13,7 %. Diese Häufigkeitsverteilung mit der IPF als häufigster Entität deckt sich mit anderen Studien, die vier oder mehr unterschiedliche Entitäten beobachtet haben. Dies entspricht somit der relativen Häufigkeitsverteilung in Studien von Ryerson et al. (n = 1012) zur Erläuterung des IL- GAP- Modells mit 307 IPF- Patienten (30,3 %) und von Hyldgaard et al. (n = 431) mit 128 IPF- Patienten (28,1 %) zur Beschreibung einer dänischen IL- Kohorte [73,131]. In der dänischen Veröffentlichung bildete, wie im vorliegenden Kollektiv, die nicht- klassifizierbare IL mit 14,4 % die zweitgrößte Entität [73]. Bei Ryerson et al. hingegen stellt die nicht- klassifizierbare IL mit 17,1 % der Patienten die vierthäufigste Entität nach der CT- IL mit 27,8 % der Patienten und der EAA mit 20,3 % der Patienten, dar [131]. Die nicht- klassifizierbare IL, die mit 17,5 % die zweitgrößte Entität unseres Patientenkollektivs bildet, liegt im vorliegenden Kollektiv somit im prozentualen Bereich vergleichbarer Studien, bei denen der Anteil zwischen 9,6 % und 17,8 % variiert [73,74,139,140].

In der Patientenkohorte des Universitätsklinikum München findet sich bei 14,4 % der Patienten eine interstitielle Lungenmanifestation einer Sarkoidose. In zahlreichen Studien stellten Patienten mit Sarkoidose mit 30,9 % bis 44,8 % gefolgt von der IPF die größte Patientenpopulation dar [17,141,142], während andere epidemiologische Studien eine höhere Inzidenz der IPF im Vergleich zur Sarkoidose annehmen [6,143]. Ein Grund für die Varianz der epidemiologischen Daten der Sarkoidose sind uneinheitliche Diagnosekriterien bezüglich der interstitiellen Manifestation. So wurde teilweise die Sarkoidose in den Krankheitsstadien I bis IV in den Datensatz inkludiert, während in der vorliegenden Studie vermehrt Patienten im Stadium IV in die Studie eingeschlossen

wurden [17].

Die CTD-ILD lag im hier untersuchten Patientenkollektiv bei 13,7 % der Patienten vor, was mit der relativen Häufigkeit von Vergleichsstudien, die Häufigkeiten von 9,9 % bis 12,5 % aufweisen, übereinstimmt [73,142,143]. Bei 5,2 % der Patienten konnte die Diagnose einer NSIP gestellt werden, welche die zweithäufigste Form der IIPs bildet [144]. Bei anderen Studien stellte diese Entität mit 4,4 % bis 7,0 % eine vergleichbare prozentuale Populationsgröße dar [73,131].

Bei der EAA, die in der vorliegenden Kohorte bei 8,5 % der Patienten diagnostiziert wurde, liegt die Häufigkeit bei anderen Studien zwischen 2,6 % und 20,4 % [4,73,131,141-143].

Der Beobachtungszeitraum innerhalb des Kollektivs variiert zwischen den einzelnen Entitäten. Patienten mit CTD-ILD und Sarkoidose zeigten den längsten Beobachtungszeitraum mit 42,6 Monaten bzw. 41,8 Monaten, wohingegen Patienten mit NSIP und EAA den kürzesten mittleren Beobachtungszeitraum mit 24,7 Monaten bzw. 23,8 Monaten aufwiesen. Signifikante Unterschiede bezüglich der Länge des Beobachtungszeitraums fanden sich zwischen Sarkoidose- sowie CTD-ILD-Patienten und EAA- sowie IPF-Patienten. Ähnliche Studien zeigten mittlere Beobachtungszeiträume zwischen 19,0 und 36,0 Monaten und sind somit vergleichbar [55,73,131]. Die EAA-, Sarkoidose- und LAM-Patienten weisen im vorliegenden Patientenkollektiv ein durchschnittliches Alter auf, das gemäß Vergleichsstudien repräsentativ für diese Entitäten ist [73,86,88,131,145-148]. Dabei zeigen LAM-Patienten erwartungsgemäß ein signifikant niedrigeres Durchschnittsalter im Vergleich zu den weiteren Entitäten. Die IPF und die nicht-klassifizierbare ILD sind in unserer Kohorte im Mittel zumeist deutlich jünger als in Vergleichsarbeiten. Bei der IPF weist ein Großteil der veröffentlichten Studien Altersdurchschnitte zwischen 64,6 bis 69,7 Jahren auf [49,54,73,74,131,133,140,149-151]. Bei der nicht-klassifizierbaren ILD liegt das durchschnittliche Alter in den Vergleichsstudien zwischen 53,3 Jahre und 67,8 Jahre [73,74,131,140]. Ein Grund für das niedrige Patientenalter der Patienten mit IPF und nicht-klassifizierbarer ILD im vorliegenden Kollektiv kann unter anderem durch das Klinikum Großhadern als Transplantationszentrum bedingt sein, sodass vor allem junge Patienten, bei denen eine potenzielle IPF-Diagnose abgesichert werden soll, aufgrund der Expertise dieses Klinikums von externen Krankenhäusern oder niedergelassenen Ärzten überwiesen werden, damit sie frühzeitig für eine Lungentransplantation evaluiert werden. Angeborene sowie erworbene Genmutationen in zahlreichen bekannten wie unbekanntem Genen können diverse Signalwege in der IPF-Pathogenese beeinflussen, sodass eine familiäre Komponente und entsprechende Vorsorge

ebenfalls ein weiterer Grund für das niedrige Patientenalter sein könnte [152]. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht untersucht.

Der Frauenanteil des Gesamtkollektivs liegt bei 49,4 %, wobei eine große Bandbreite zwischen den einzelnen Entitäten vorliegt. Während die LAM dieser Arbeit mit 95,5 % einen Entitäten- typischen und signifikant hohen Frauenanteil aufweist [86,88], findet sich bei der IPF und der EAA eine niedrigere Frauenquote. Der Frauenanteil vergleichbarer Studien beträgt bei der IPF zwischen 17,9 und 33,3 % [27,55,73,74,106,131,133,137,140,149,153], sodass der Frauenanteil der IPF- Kohorte mit 34,4 % im oberen prozentualen Bereich liegt, während der Frauenanteil der EAA mit 36,1 % unterhalb externer Studien mit 40 % bzw. 70 % liegt [131,145]. Die NSIP zeigt bei anderen Studien mit Anteilen zwischen 41,7 % und 80,0 % eine große Variation bezüglich des Frauenanteils, während der Frauenanteil dieser Arbeit mit 45,5 % vergleichsweise niedrig ist [51,106,131,154]. Die Sarkoidose- und CTD-ILD- Patienten sind bezüglich der Frauenquote repräsentativ mit vergleichbaren Studien [73,131,145,147,148,155].

Retrospektiv konnte im vorliegenden Kollektiv bei 22,9 % der Patienten eine Raucheranamnese eruiert werden, wobei diese Daten wahrscheinlich als falsch niedrig anzusehen sind, da bei zahlreichen Patienten retrospektiv kein Raucherstatus ermittelbar war. In Vergleichsstudien variierte die Anzahl der aktiven Raucher oder ehemaligen Raucher entitätenabhängig zwischen 34,0 % und 73,8 % [27,37,51,55,131,140,153].

Eine Übersicht über die anthropometrischen Daten der Vergleichsstudien findet sich im Anhang unter der Tabelle A2 „Anthropometrische Daten von Vergleichsstudien.“

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Kollektiv der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Häufigkeit der einzelnen Entitäten repräsentativ für ILD ist. Während einige Entitäten wie die Sarkoidose oder die LAM bezüglich der Altersstruktur repräsentativ für diese Formen der ILD sind, zeigen die IPF und die nicht- klassifizierbare ILD einen Altersdurchschnitt unterhalb zahlreicher repräsentativer Studien. Andererseits weisen die NSIP- und die CTD-ILD- Patienten einen erhöhten Altersmittelwert auf. Auch bezüglich des Frauenanteils zeigt sich diese Kohorte repräsentativ, wenngleich der Frauenanteil bei EAA- Patienten knapp außerhalb des Referenzrahmens vergleichbarer Studien liegt.

4.1.2 Nicht- klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung

Trotz einer interdisziplinären Diskussion aus Pneumologen, Radiologen und Pathologen zur

Klassifikation einer ILD verbleiben aufgrund eines diskordanten klinischen, radiologischen und histologischen Erscheinungsbildes Fälle, die nicht- klassifizierbar sind [5,14,71].

Im vorliegenden Kollektiv wurde bei 17,5 % der Patienten die Diagnose einer nicht-klassifizierbaren ILD gestellt. Dieser Anteil ist vereinbar mit in der Literatur beschriebenen Prävalenz zwischen 9,6 und 17,8 % [73,74,140]. Bei 36,5 % dieser Gruppe wurde eine komplette Evaluation hinsichtlich einer differenzialdiagnostischen ILD mit Bildgebung und Histologie durchgeführt. Die verbliebenen 63,5 % konnten aufgrund einer fehlenden auswärtigen Bildgebung und/oder Histologie nicht klassifiziert werden. In Vergleichsstudien variierte der Anteil an Patienten mit kompletter Evaluation zwischen 15 % und 34 %. Der Hauptgrund für die Klassifizierung in diese Entität liegt in einer fehlenden pathologischen Information [71,73,74,140]. Dies kann bedingt sein durch eine fehlende Einverständniserklärung des Patienten zu einer chirurgischen Lungenbiopsie, durch die Ablehnung der Ärzte zur Durchführung der Lungenbiopsie aufgrund des chirurgischen Risikos, durch ungenügend Biopsiematerial oder durch eine ungünstige Nutzen- Risiko- Abwägung [73,74,140]. Im Vergleich wurden 14,9 % der Patienten in unserem Kollektiv bei fehlender CT-Morphologie als nicht- klassifizierbar terminiert. Dieser Anteil ist zur Studie von Ryerson et al. mit 17,4 % repräsentativ [74]. Bei den restlichen 85,1 % unserer Patienten wurde eine Bildgebung mittels HRCT durchgeführt. Dabei wurde bei 7,9 % der nicht- klassifizierbaren ILD- Patienten ein UIP- Muster diagnostiziert. In vergleichbaren Studien variierte der Anteil der Patienten mit CT-morphologisch gesichertem UIP- Muster zwischen 0 % und 17,4 % [74,140]. In unserer Kohorte an nicht- klassifizierbaren Patienten lag bei 4,8 % ein potenzielles UIP- Muster vor, welches sich in zwei Vergleichsstudien bei 11,1 % und 49,5 % zeigte. Der Großteil (87,3 %) der CT- morphologisch in diese Entität klassifizierten Patienten hatte keine radiologischen Eigenschaften eines UIP- Muster. Ein kleiner Teil dieser Patienten wiesen ein radiologisches NSIP- Muster auf, das histomorphologisch nicht bestätigt werden konnte und die Mehrzahl der Patienten eine nicht näher- klassifizierte ILD bei der die Histologie entweder nicht vorlag oder unvereinbar mit der radiologischen Diagnose war. In Vergleichsstudien variierte der Anteil ohne UIP- Muster zwischen 33,0 % und 88,9 % [74,140].

Die differierende Verteilung im vorliegenden Kollektiv und den beiden Vergleichskohorten verdeutlicht die Komplexität der Diagnosestellung einer nicht- klassifizierbaren ILD und dementsprechend auch die Wahl der Behandlungsstrategie.

Während die nicht- pharmakologische Therapie mit pulmonaler Rehabilitation, Behandlung der Komorbiditäten und Einstellung des Rauchens bei allen ILDs in ähnlicher Form angewendet wird,

wird bei der pharmakologische Therapie zwischen IPF und anderen ILDs differenziert [71]. Eine Unterscheidung zwischen einer nicht- klassifizierbaren ILD mit IPF- Assoziation und einer nicht- klassifizierbaren ILD mit einer nicht- IPF- ILD- Assoziation ist essentiell, um entweder eine antifibrotische oder eine immunsuppressive Therapie zu veranlassen [71].

Die Diagnose und die Behandlung einer nicht- klassifizierbaren ILD stellen aktuell trotz einer multidisziplinären Diskussion mit adäquater klinischer, radiologischer und histologischer Befundung eine Herausforderung dar. Zur Verbesserung des diagnostischen Vorgehens und der Behandlungsstrategien sowie zum Verständnis der Krankheitsverläufe und der Reaktion auf eine Therapie bei Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD sind weitere Studien notwendig [72]. Die intermediäre Überlebensprognose der Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD wird im Kapitel 4.4. detailliert erläutert.

4.1.3 Ausgangswerte der Lungenfunktionsuntersuchung

Bei der Betrachtung der Lungenfunktionsparameter fällt auf, dass im vorliegenden Kollektiv bei nahezu allen Entitäten die Lungenfunktion im Vergleich zu Referenzstudien einer starken Einschränkung unterliegt. Neben den fortgeschrittenen Krankheitsstadien der Patienten, bei denen in Folge eine Lungentransplantation durchgeführt wurde, kann dies auch durch den monozentrischen Charakter dieser Studie bedingt sein. Vor allem die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung bei der EAA, die gemäß Literatur eine gute Prognose aufweist, im vorliegenden Kollektiv allerdings eine Mortalitätsrate von 58,3 % bei kombiniertem Endpunkt zeigen, deuten auf einen Einfluss durch den monozentrischen Studiencharakter hin [89].

Patienten mit einer EAA, IPF, NSIP und nicht- klassifizierbarer ILD, die bei der VK, TLK, DLCO und FEV₁ nur geringe Abweichungen untereinander zeigten, wiesen eine mittelschwere bis leichte Restriktion auf. Zudem lag eine schwere Diffusionsstörung vor. Während bei LAM- und CTD- ILD- Patienten eine mittelschwere Diffusionsstörung vorlag, zeigten Sarkoidose- Patienten eine leichte Diffusionsstörung. Die Anzahl der Patienten, bei denen die einzelnen Lungenfunktionsparameter bestimmt wurden, zeigt vor allem bei der DLCO eine Abweichung, da bei einigen Patienten aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums eine Durchführung nicht möglich war und dementsprechend aus der Mittelwertberechnung ausgeschlossen wurden.

Der Tiffeneau- Index der LAM und der Sarkoidose impliziert eine obstruktive Ventilationsstörung als Teilkomponente der Pathophysiologie bei diesen beiden Entitäten.

Grundsätzlich war zu beobachten, dass sich bei allen Entitäten und den jeweiligen

Lungenfunktionswerten eine große Varianz findet, die sich in Form einer hohen Standardabweichung innerhalb der einzelnen Kollektive zeigt. Auch in herangezogenen Studien, die zur Interpretation der Lungenfunktionsparameter herangezogen werden, liegt eine große Varianz vor.

Zur Analyse der Lungenfunktionsparameter der IPF- Patienten des vorliegenden Kollektivs wurden 14 IPF- Kollektive von vergleichbaren Arbeiten herangezogen, die in Tabelle A3 „Ausgangswerte von Kollektiven anderer Studienkollektive im Vergleich“ des Anhangs aufgeführt sind.

Dabei zeigt sich, dass die IPF- Patienten unserer Arbeit im Vergleich zur Mehrheit der Vergleichskollektive mit Abweichungen $\geq 6,7\%$ bei der VK, $\geq 4,6\%$ bei der DLCO und $\geq 7,3\%$ bei der FEV₁ deutlich niedrigere Ausgangswerte der Lungenfunktionsparameter VK, DLCO und FEV₁ aufweisen [27,50,51,54,55,73,74,106,131,132,140,149-151]. Einzig eine Arbeit, die IPF- Patienten umfasst, die zeitnah zur Transplantation vorgesehen und dementsprechend in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium waren, zeigte VK, DLCO und FEV₁- Werte unter dem Mittelwert des vorliegenden IPF- Kollektivs [156]. Bei Patienten mit einer nicht- klassifizierbaren ILD wurden VK- und DLCO- Ausgangswerte ermittelt, die sich $\geq 9,1\%$ bzw. $\geq 10,8\%$ von Vergleichskollektiven unterscheiden [73,74,131,140]. Die EAA- Patienten zeigen vergleichsweise ebenfalls deutlich niedrigere Ausgangswerte zu anderen Studien mit Abweichungen $\geq 12,6\%$ bei der VK, $\geq 11,3\%$ bei der TLK und $\geq 19,1\%$ bei der DLCO [73,131]. Auch die NSIP- Kohorte weicht bei der VK $\geq 3,1\%$ und bei der DLCO $\geq 7,0\%$ von Vergleichsstudien ab [50,51,73,106,140,154].

Die VK weist in herangezogenen Studien eine große Variation auf, sodass das CTD- ILD- Kollektiv repräsentative Ausgangswerte aufweist. Die DLCO der CTD- ILD- Patienten unterliegt der größten Einschränkung in Relation zu anderen Studien [73,106,145,151,155].

Die Ausgangswerte der VK, der DLCO und der FEV₁ sowie der Tiffeneau- Index der LAM- Patienten und der Sarkoidose- Patienten liegen im Bereich vorheriger Studien [73,86,88,146,148,151].

Bei 91 Patienten (21,5 %) wurde eine Gehstrecke von $383,9 \pm 130,1$ m retrospektiv ermittelt. Die LAM- Patienten zeigten ähnliche Resultate wie LAM- Patienten einer Vergleichsstudie sechs Monate nach Beginn einer Therapie mit Sirolimus, die eine Gehstrecke von $535,0 \pm 57,0$ m erzielten [86]. IPF- Patienten früherer Studien erzielten bei dem 6- MWT zwischen 362,0 m und 415,0 m eine vergleichbare Gehstrecke wie die IPF- Patienten dieser Kohorte [27,54,150]. Andererseits erreichten IPF- Patienten (n = 454) einer Studie von Lederer et al., die für eine Lungentransplantation gelistet waren, nur eine Gehstrecke von 240,0 m im Mittel [157]. Ebenfalls repräsentativ für ihre Entität in Bezug auf die Gehstrecke sind die Sarkoidose- Patienten des

vorliegenden Kollektivs in Vergleich zu Vergleichskohorten [146]. Die CTD-ILD-Patienten dieser Kohorte erreichten einen durchschnittlichen 6-MWT von 417,5 m. Bei einer Vergleichsstudie konnte eine Gehstrecke von 351,0 m ermittelt werden [158]. Die mittlere Differenz von 66,5 m lässt sich durch den Umstand erklären, dass in diese Studie nur Patienten aufgenommen wurden, die parallel zur ILD an einer PH litten.

Für die Entitäten EAA, nicht-klassifizierbare ILD, sonstige ILD und die NSIP konnten keine Vergleichsstudien gefunden werden. Daher lässt sich hier auch kein Vergleich zu unserer Kohorte ableiten.

4.2 Komorbiditäten

Nach den Jahresberichten der American Heart Association (AHA) zur Statistik von Herzerkrankungen und Schlaganfällen von 2012 und 2015 belief sich die KHK-Prävalenz bei allen Einwohnern der USA über 20 Jahren auf 7 % [159,160]. Bei weiteren kardiovaskulären Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie oder Diabetes mellitus wurden Prävalenzen von 32,6 % respektive 10,0 % angegeben [159,160].

Die Prävalenz der KHK betrug bei dem gesamten Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit 9,4 %, was sich mit den Ergebnissen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) aus dem Jahre 2013 deckt, die eine Lebenszeitprävalenz von 9,3 % für Erwachsene im Alter zwischen 40 und 79 Jahren postulierten [161]. Allerdings lieferten beide Studien aufgrund ihres Studiendesigns eine eingeschränkte Vergleichbarkeit, da die Diagnosesicherung der KHK auf unterschiedliche Art und Weise erfolgte. Aufgrund der größeren Konkordanz in Bezug auf die Altersstruktur von 40 bis 79 Lebensjahren, schien die Prävalenz von 9,3 % sich eher mit unserem Patientenkollektiv zu decken und somit aussagekräftiger zu sein [161]. Patienten mit einer NSIP lagen über dem Durchschnitt des amerikanischen Vergleichskollektivs, während Patienten mit einer sonstigen ILD sowohl über der Prävalenz der AHA-Studie als auch der DEGS1-Studie lagen [159,160,161]. Das gleiche gilt für Patienten mit einer IPF, die in dieser Kohorte mit 16,0 % die höchste Prävalenz aller Entitäten aufweist. Die Prävalenz weiterer Studien variierte von 4,6 % bis 45 % [16,157,162-166,], wobei sich grundsätzlich eine erhöhte KHK-Prävalenz bei Patienten mit IPF im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigte [111]. Bei der Gegenüberstellung des Patientenkollektivs und der Vergleichskohorte der AHA fiel auf, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus ebenfalls erhöht ist, wobei auch von dieser Komorbidität IPF-Patienten vermehrt betroffen waren. In anderen Studien mit IPF-Patienten liegt die Prävalenz eines Diabetes mellitus

zwischen 10 und 32,7 %, sodass das Patientenkollektiv dieser Arbeit an der unteren Grenze liegt [164-168]. Mit 23,9 % lag die Prävalenz der arteriellen Hypertonie des Gesamtkollektivs deutlich unter der von der AHA beschriebenen in den USA. Die IPF-, die EAA- Patienten und Patienten mit einer nicht- klassifizierbaren ILD weisen den höchsten Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie auf. Bei vergleichbaren Studien liegt der Anteil der Hypertoniker zwischen 14 und 66 % [16,157,164-167].

Die Prävalenz der GER belief sich im Gesamtkollektiv auf 37,4 %. Sowohl bei der nicht- klassifizierbaren ILD als auch bei der CTD- ILD wurden über der Hälfte der Patienten ein PPI verordnet. Eine Studie von Savarino et al. aus dem Jahre 2009 legte dar, dass Patienten mit einer ILD im Rahmen einer Sklerodermie vermehrt GER sowie GER- Episoden aufwiesen [111,169]. Im vorliegenden Kollektiv hatten 63,8 % der CTD- ILD- Patienten eine Sklerodermie, was möglicherweise eine Erklärung für die erhöhte GER- Prävalenz im CTD- ILD- Kollektiv ist.

Auch NSIP- Patienten und Sarkoidose- Patienten wiesen eine überdurchschnittliche Prävalenz von über 40 % auf. Savarino et al. publizierten einen Zusammenhang zwischen ILDs und erhöhten Pepsin- und Gallensäurewerten in der BAL- Flüssigkeit [170]. Als ursächlich für diese hohen Werte wurde eine Fehlfunktion im unteren ösophagealen Sphinkter im Rahmen einer GER angenommen [170]. Dies deckte sich mit zahlreichen anderen Studien, die eine erhöhte Prävalenz von GER und IPF sowie anderen ILD feststellten. In diesem Zusammenhang berichtete eine Studie von Lee et al. über ein signifikant verbessertes Überleben bei Patienten mit GER und IPF, die entweder eine medikamentöse Therapie einnahmen oder eine Nissen Fundoplicatio erhielten, was in zahlreichen weiteren Studien belegt wurde [16,165,170-172]. Aus diesem Grund wurde in den aktualisierten evidenz- basierten Richtlinien zur Behandlung einer IPF unter Vorbehalt eine schwache Empfehlung für den Einsatz von Antazida zur IPF- Therapie ausgesprochen [173]. Demgegenüber stehen Ergebnisse einer post hoc Analyse der CAPACITY- und ASCEND- Studien, die zum einen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Krankheitsverlaufs zwischen IPF- Patienten mit oder ohne Antazida- therapie und zum anderen eine erhöhte Infektionshäufigkeit bei der Einnahme von PPI und/ oder Histaminrezeptor 2- (H2) Blocker feststellten [174].

Die zweithöchste Prävalenz in der Kohorte wies nach dem GER mit 31,3 % die Osteoporose beziehungsweise deren Vorstufe, die Osteopenie auf. Auch bei dieser Komorbidität zeigten die Entitäten Sarkoidose, nicht- klassifizierbare ILD und die CTD- ILD die höchste Häufigkeit zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung.

Die primäre Osteoporose trifft meist postmenopausale Frauen oder ist durch Osteoblasteninsuffizienz im Rahmen einer senilen Osteoporose bedingt. Die sekundäre Osteoporose weist primär eine medikamentöse Ätiologie auf [7,175]. Bei Betrachtung der Entitäten mit der höchsten Osteoporoseprävalenz der vorliegenden Arbeit (Sarkoidose, nicht-klassifizierbare ILD und CTD-ILD) fiel einerseits auf, dass der Frauenanteil dieser Entitäten zwischen 55,7 % und 67,2 % lag und andererseits, dass bei der nicht-klassifizierbaren ILD und der CTD-ILD mit 56,1 bzw. 58,1 Jahren ein postmenopausaler Altersdurchschnitt vorlag. Zudem lag mit der Sarkoidose und der CTD-ILD bei zwei Entitäten eine Grunderkrankung vor, die gemäß deutscher Leitlinien unter anderem mit Glukokortikoiden therapiert werden, die bei langjähriger Einnahme eine Osteoporose bedingen können [176]. Es ist daher zu vermuten, dass die hohe Osteoporoseprävalenz innerhalb der Entitäten Sarkoidose und CTD-ILD im vorliegenden Kollektiv auf eine medikamentöse Therapie zurückzuführen ist.

In der vorliegenden Kohorte wurde – möglicherweise aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums – bei keinem Patienten ein Lungenkarzinom diagnostiziert. Demgegenüber beschreiben mehrere Studien eine Assoziation von Lungenkarzinomen und ILD, wobei in diesem Zusammenhang vor allem die CTD-ILD und die IPF zu nennen sind, bei der in früheren epidemiologischen Veröffentlichungen eine vermehrte Inzidenz von Lungenkarzinomen in Folgeuntersuchungen beschrieben wurde [177,178]. Die Inzidenzrate von IPF-Patienten mit einem Lungenkarzinom als Komorbidität betrug dabei zwischen 22,4 % und 33,1 % [179,180], während die Inzidenz bei CTD-ILD zwischen 2,7 % und 17,4 % lag [180,181]. Laut Hubbard et al. war das Risiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms für IPF-Patienten annäherungsweise siebenmal größer als für Patienten ohne ILD. Das Plattenepithelkarzinom war in diesem Zusammenhang der histologische Subtyp mit dem höchsten Vorkommen [178,182]. Park et al. verglichen in Ihrer Studie IPF-Patienten mit und ohne Lungenkarzinom, wobei sich zeigte, dass Patienten mit Lungenkarzinom mit 66,8 signifikant älter waren als Patienten ohne Lungenkarzinom mit 62,4 Jahren [178]. Der Altersdurchschnitt der vorliegenden Kohorte mit 59,5 Jahren und der prozentuale Anteil von 22,9 % Rauchern innerhalb der Kohorte sowie die Anzahl der Packungsjahre mit 20,3 entsprachen der Zahl der Patienten, bei denen kein Lungenkarzinom (59 % Raucher, 21,3 Packungsjahre) diagnostiziert wurde [178]. Wie bereits erwähnt ist jedoch die Anzahl der Raucher in unserer Kohorte wahrscheinlich falsch niedrig.

Weil bei einigen Entitäten die Behandlungsoptionen limitiert sind, könnte eine Identifizierung und

Behandlung der Komorbiditäten mit einer verbesserten Prognose assoziiert sein, da die Behandlung der Begleiterkrankung den klinischen Verlauf der ILD beeinflusst [111,112]. Zuletzt haben sich Raghu et al. mit der Prävalenz von Komorbiditäten bei der IPF auseinandergesetzt, um den Umfang und die Auswirkung der Komorbiditäten verstehen und einschätzen zu können [111]. Die Schlussfolgerung war, dass eine rasche Erkennung sowie Behandlung der Komorbiditäten eine signifikante und bedeutsame Auswirkung auf das Überleben von Patienten mit einer ILD haben könnte [111].

Allerdings mangelt es an Studien, die die Prävalenz sowie den Einfluss von Komorbiditäten bei anderen Entitäten untersucht. Inwieweit die Komorbiditäten den Krankheitsverlauf beeinflussen können sowie Statistiken über Komorbiditäten- assoziierte Morbidität und Mortalität sollten Ziele zukünftiger Studien sein.

4.3 Pulmonale Hypertonie

Zahlreiche Studien zeigten eine Assoziation von ILD und PH, die sekundär durch Lungengerüstveränderungen entstehen kann.

In der Patientenkohorte wurde die Diagnose einer PH unter Anwendung europäischer Leitlinien anhand eines PAPm ab 25 mmHg in einer Rechtsherzkatheteruntersuchung gestellt, ohne eine Einteilung in eine prä- oder postkapilläre PH zu berücksichtigen [138]. Im vorliegenden Kollektiv wurden keine transthorakalen Echokardiographie- Befunde hinsichtlich einer PH- Diagnose beurteilt. Bei 133 Patienten (31,4 %) des Kollektivs wurde bei der Erstvorstellung eine RHK- Untersuchung durchgeführt, wobei der Mittelwert des PAPm aller Untersuchten mit 27,96 mmHg sowie der Median mit exakt 25 mmHg im pulmonal- hypertonen Bereich lag. Bei 57,1 % dieser Patienten lag eine PH entsprechend obiger Diagnosekriterien vor. Auf das Gesamtkollektiv von 431 Patienten bezogen, konnte somit bei 17,6 % der Kohorte sicher die Diagnose einer PH gestellt werden.

Die höchste PH- Prävalenz zeigten im vorliegenden Kollektiv mit 77,7 % Sarkoidose- Patienten, gefolgt von EAA- Patienten mit 68,8 %. Während eine Studie die Prävalenz von Sarkoidose- assoziierter PH auf 5 % geschätzt wird, zeigen andere Studien eine PH- Prävalenz zwischen 19 % und 44 % bei der EAA [183-185].

Die entitäten- unabhängige Prävalenz der PH in anderen Studien variierte abhängig von der Definition der PH und der Diagnosesicherung mittels Rechtsherzkatheter oder Echokardiographie zwischen 8 % und 66 %, wobei die Mehrzahl eine Prävalenz zwischen 25 % und 40 % aufweist

[157,165,186-193]. Mit der vermeintlich falsch niedrigen Prävalenz von 17,6 % lag das Patientenkollektiv dieser Arbeit somit eher im unteren Bereich, wobei das geringere Vorkommen dieser Komorbidität im Vergleich zu anderen Studien damit erklärt werden kann, dass nur bei 30,8 % der Kohorte die Diagnose einer PH mittels RHK potenziell gestellt werden konnte. Andererseits war die Prävalenz der PH mit 57,4 % bei den durchgeführten Rechtsherzkathetern relativ hoch, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass sich zahlreiche Patienten mit bereits fortgeschrittener ILD zur Transplantation im Klinikum Grosshadern vorgestellt haben und in diesem Rahmen eine RHK-Untersuchung durchgeführt wurde. Der Umstand, dass in allen untersuchten Entitäten ≥ 50 % der Patienten eine PH und ≥ 20 % der Patienten bei den Entitäten EAA, IPF, nicht- klassifizierbare ILD, Sarkoidose und der sonstigen ILD einen PAPm ≥ 35 mmHg aufwiesen, zeigt eine entitätenunabhängige Assoziation von ILDs und der PH, die, wie frühere Studien belegen, durch proliferative Mediatoren wie Endothelin bedingt sein könnte, das einerseits eine Gefäßremodellierung bei der PH bewirkt und andererseits zur Fibroblastenakkumulierung bei IPF und anderen ILD beiträgt [194].

Ruocco et al. publizierten die These, dass eine Kombination aus transthorakaler Echokardiographie, Lungenfunktionswerten und BNP- Werten für die Erkennung einer PH bzw. einer rechtsventrikulären Dysfunktion einen diagnostischen Stellenwert erlangen könnte und berechneten einen Algorithmus inklusive obengenannter Faktoren, um eine invasive und mit Risiken behaftete RHK- Untersuchung bei Patienten mit einer ILD zu umgehen [186]. In dieser Studie zeigte sich, dass Patienten mit einem PAPm > 25 mmHg, der entweder echokardiographisch oder mittels Katheter gesichert wurde, einen signifikant erhöhten BNP- Wert aufwiesen im Vergleich zu Patienten mit einer ILD und einem PAPm < 25 mmHg [186]. Ein analoges Bild zeigte sich bei der Differenzierung zwischen einem PCWP- Wert, der größer als 14 mmHg war [186]. Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wiesen 27,9 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung sowohl einen BNP- Wert als auch eine RHK- Untersuchung auf. Patienten mit einem PAPm ≥ 25 mmHg wiesen einen signifikant höheren BNP- Wert auf als die mit einem PAPm < 25 mmHg. Dies konnte bereits in einer Studie von Ruocco et al gezeigt werden, in der erhöhte PAPm- Werte und somit eine PH bzw. eine rechtsventrikuläre Dysfunktion signifikant mit erhöhten BNP- Werten einhergingen [186]. Dabei wiesen unsere und Ruocco et al.'s Kollektive bezüglich Altersstruktur, VK, DLCO, GAP- Score sowie 6- MWT keine signifikanten Unterschiede auf. Eine weitere Studie von Leuchte et al. mit 39 ILD- Patienten fand ebenfalls signifikant höhere BNP-

Werte bei ILD- Patienten mit PH im Vergleich zu Patienten ohne PH [195]. Auch im 6- MWT zeigte sich eine signifikant höhere Gehstrecke, während die Lungenfunktionsparameter VK und DLCO keine statistische Differenz aufwiesen. Aufgrund der Verteilung der PCWP- Werte im Patientenkollektiv zugunsten von präkapillären PCWP-Werten < 14 mmHg (95,3 %), konnte über diesen diagnostischen Parameter in der vorliegenden Arbeit keine Aussage getroffen werden. Als potenzielle Erweiterung des bestehenden Algorithmus war der pro- BNP- Wert anzusehen, der in der vorliegenden Arbeit bei 68 Patienten bei der Erstuntersuchung zeitgleich zu einer RHK- Untersuchung bestimmt wurde. Auch das pro- BNP war bei Patienten mit einem PAPm \geq 25 mmHg signifikant höher als bei Patienten mit einem PAPm < 25 mmHg. Hier fanden sich ebenfalls zwischen den beiden Vergleichskollektiven keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Altersstruktur, der VK und des GAP- Score. Analog wiesen IPF- Patienten einer Studie von Yan et al., bei der die PH echokardiographisch diagnostiziert wurde, signifikant höhere pro- BNP- Werte als Patienten ohne PH auf [196]. Während das Kollektiv mit erhöhten BNP- Werten bei PH- Patienten keine signifikante Verminderung der DLCO im vorliegenden Kollektiv zeigte, war bei der PH- ILD- Kohorte bei erhöhten pro- BNP- Werten die DLCO signifikant niedriger als bei der nicht- PH- ILD- Kohorte, sodass die Ergebnisse zahlreicher Studien, die einen reduzierten Gasaustausch im Sinne einer verminderten DLCO mit einer PH assoziieren, zum Teil auch auf dieses Kollektiv übertragen werden können [190,196,197].

Grundsätzlich zeigte sich, dass die Diagnose einer PH im Rahmen einer ILD einen hohen Stellenwert einnehmen sollte, da diese Komorbidität einerseits eine hohe Prävalenz – vor allem bei fortgeschrittenen ILDs – aufweist und mit einer signifikant schlechteren Prognose behaftet ist, aber andererseits einen potenziellen Angriffspunkt für eine mögliche Therapie darstellt [137,191]. In zahlreichen Studien ist die Präsenz einer PH bei einer IPF assoziiert mit einer erhöhten Mortalität [10,111,198]. So zeigte eine Studie, dass IPF- Patienten mit einer schweren PH (mittleres Überleben: 0,7 Jahre) eine signifikant schlechtere Prognose haben als Patienten mit einer milden PH (mittleres Überleben: 4,1 Jahre) und Patienten ohne PH (mittleres Überleben: 4,8 Jahre) [198]. Bei einer PH- IPF zeigte eine Therapie mit dem vasoaktiven Bosentan zunächst günstige Effekte, indem die Krankheitsprogression verzögert und das Überleben verlängert wurde, wobei der primäre Endpunkt in einer Phase III- Studie nicht erreicht wurde [31]. Die „a placebo- controlled trial of Ambristentan in idiopathic pulmonary fibrosis“ Studie (ARTEMIS- IPF) führte zu einer vermehrten Krankheitsprogression und Hospitalisierung, sodass Ambristentan bei Patienten mit IPF

unabhängig vom Vorliegen einer PH kontraindiziert ist [199]. Die „Riociguat for treatment of pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonia“ (RISE- IIP) Studie, eine Phase II- Studie, zeigte keinen signifikanten klinischen Nutzen, vermehrte respiratorische Komplikationen sowie eine erhöhte Anzahl an Todesfällen von Riociguat im Vergleich zum Placebo [200]. Einzig eine Therapie mit Sildenafil zeigt zum jetzigen Stand eine signifikante Verbesserung der 6- MWT bei Patienten mit PH-ILD [199,201]. Die Indikation zur Therapie sollte allerdings nur bei ausgewählten Patienten erfolgen.

4.4 Überleben

In der vorliegenden Kohorte wurden im ersten Jahr nach der Erstuntersuchung 68 Patienten der 423 Patienten umfassenden Population transplantiert oder sind verstorben, sodass sich das ein- Jahres- Überleben bei kombiniertem Endpunkt auf 82,7 % beläuft. Das zwei- Jahres- Überleben der an einer ILD erkrankten Patienten dieser Arbeit beziffert sich auf 68,9 %. Das drei- Jahres- Überleben beträgt 62,4 % und das fünf- Jahres- Überleben 49,2 %. Das zehn- Jahres- Überleben der vorliegenden Population beläuft sich gemäß der Kaplan- Meier- Funktionsanalyse auf 32,6 %.

Der steile Abfall innerhalb der ersten beiden Jahre lässt sich unter anderem durch die hohe Transplantationsrate von 11,6 % nach einem Jahr und 18,0 % nach zwei Jahren erklären. Insgesamt wurden 27,4 % des Gesamtkollektivs innerhalb von zehn Jahre lungentransplantiert.

Bei der IPF lag ein mit einem ein-, zwei-, drei- und fünf- Jahres- Überleben von 72,3 %, 53,4 %, 43,8 % beziehungsweise 24,1 % ein vergleichsweise geringes Überleben bei kombiniertem Endpunkt vor. Vergleichskohorten wiesen ein ein- Jahres- Überleben von 83,0 % bis 87,0 % auf [103,202]. Das zwei- Jahres- Überleben lag zwischen 72,0 % und 74,0 %, während das drei- Jahres- Überleben einer anderen Studie 62,6 % betrug [131,202,203].

Auch das fünf- Jahres- Überleben von Vergleichskollektiven verdeutlicht mit Überlebensraten von 39,3 % bis 49,2 % die hohe IPF- Mortalität und die schlechte Prognose dieser Entität [202,204]. Die hohe Mortalität bei kombiniertem Endpunkt des IPF- Kollektivs lässt sich unter anderem durch die hohe Transplantationsrate von 43,5 % innerhalb von vier Jahren erklären. Bei Ryerson et al. wurden zum Vergleich nur 25 Patienten (8,1 %) in einem medianen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten transplantiert [131]. Die EAA- Patienten, die im Kollektiv dieser Arbeit mit einem ein- Jahres- Überleben von 76,5 %, einem zwei- Jahres- Überleben von 48,6 %, einem drei- Jahres- Überleben von 44,2 % und einem fünf- Jahres- Überleben von 29,5 %, eine ähnliche Jahres-

bezogene Mortalität zeigte wie die IPF, lieferte in anderen Arbeiten abweichende Werte bezüglich der Prognose. Eine andere Studie berichtete über ein zwei- Jahres- Überleben von 89,0 % und eine weitere über ein fünf- Jahres- Überleben von 93,0 % [73,131]. Diese große Divergenz zwischen dem vorliegenden Kollektiv und den Vergleichsstudien kann mit den unterschiedlichen Verlaufsformen der EAA erklärt werden. Patienten mit einer histologisch gesicherten fibrotischen Verlaufsform wie die Patienten dieser Arbeit zeigen ein schlechteres Überleben als Patienten mit einer nicht- fibrotischen Verlaufsform, unabhängig von klinischen oder physiologischen Variablen [205,206]. Diese bedingt auch, dass das EAA- Kollektiv mit 50,0 % die höchste Transplantationsrate im vorliegenden Kollektiv aufweist, was ebenfalls eine Ursache für das geringe Überleben dieser Population darstellen kann.

Zahlreiche Studien belegen, dass Patienten mit einer CTD-ILD ein signifikant besseres Überleben zeigen als IPF- Patienten, wobei das Kollektiv der vorliegenden Arbeit mit einem ein- Jahres- Überleben von 92,4 %, einem zwei- Jahres- Überleben von 84,0 %, einem drei- Jahres- Überleben von 77,5 % beziehungsweise einem fünf- Jahres- Überleben von 69,5 % dennoch eine deutlich erhöhte Mortalität im Vergleich zu zahlreichen Studien zeigte [131,203,207]. Lediglich eine Studie von Hyldgaard aus Dänemark zeigte mit 48,2 % eine niedrigere Überlebensrate als das Patientenkollektiv dieser Arbeit [73]. Die schwankenden Mortalitätsraten lassen sich damit erklären, dass die CTD-ILD eine heterogene Gruppe darstellt, welcher unterschiedliche Krankheitsbilder zugrunde liegen wie die im vorliegenden Kollektiv häufig auftretende Sklerodermie, die RA- assoziierte ILD oder die undifferenzierte CTD, die einigen Studien zufolge mit einer schlechteren Überlebensprognose einhergeht [203,208].

Aufgrund des bei der CTD-ILD häufig vorliegenden radiologischen und histologischen NSIP- Musters wurde diese Entität in Vergleichsstudien häufig mit der NSIP zusammengefasst [131,209-211]. Im vorliegenden Kollektiv betrug das ein-, zwei-, drei- beziehungsweise fünf- Jahres- Überleben der NSIP- Patienten 85,0%, 78,9 %, 67,7 % beziehungsweise 62,0 %. Damit zeigte das NSIP- Kollektiv eine vergleichbare Überlebensvorhersage wie zwei Vergleichsstudien [212,213].

Das Resultat der Überlebensanalyse der nicht- klassifizierbaren ILD ist - die EAA außenvorlassend - vereinbar mit dem in der Literatur berichteten Ergebnissen, die eine intermediäre Prognose der nicht- klassifizierbaren ILD zwischen der IPF und den nicht- IPF- ILDs beschreiben [71,73,74,131].

Ryerson et al. beschrieb in zwei Vergleichsarbeiten ein ein-, zwei- sowie fünf- Jahresüberleben von 89,4 %, 76,2 % und 75,0 % respektive 68,9 % bei einem Kollektiv aus 132 bzw. 173 Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD. Dabei fand keine Zensur durch eine durchgeführte

Lungentransplantation statt, während im vorliegenden Kollektiv im 48- monatigen Beobachtungszeitraum 14,9 % der Patienten transplantiert wurden [74,131].

Die Sarkoidose- Patienten zeigten ein ein-, drei- bzw. fünf- Jahres- Überleben von 88,0 %, 79,9 % bzw. 77,4 % bei kombiniertem Endpunkt, was unter dem beobachteten Überleben einer Vergleichsstudie liegt, die für die pulmonale Sarkoidose ein drei- bzw. fünf- Jahres- Überleben von 95,0 % bzw. 93,0 % beschrieben hat [147].

In der LAM- Kohorte der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein fünf- Jahres- Überleben von 90,9 %, was auch dem ein- Jahres- Überleben entsprach, da innerhalb von sechs Monaten nach der Erstuntersuchung bei zwei Patienten eine Lungentransplantation durchgeführt wurde. Dies deckte sich zum einen mit einer Studie, die ein 10- Jahresüberleben von 91 % beschrieb und zum anderen mit einer weiteren Publikation, bei der abhängig von einem histologischen Scoring System ein 10- Jahresüberleben von 52,3 % bis 100 % festgestellt wurde [214,215].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Überleben bei kombiniertem Endpunkt bei den Entitäten IPF, EAA, CTD-ILD und der nicht- klassifizierbaren ILD unter dem beobachteten Überleben zahlreicher Vergleichsstudien liegt. Ursächlich bei den Entitäten EAA, IPF und der nicht- klassifizierbaren ILD sind eine hohe Transplantationsrate, die entitäten- abhängig zwischen 21,6 % und 50,0 % variiert. Die Heterogenität der CTD-ILD basierend auf diversen Kollagenosen als Ätiologie dieser Krankheitsmanifestation liefert eine Erklärung bei dieser Entität für das geringe Überleben. Die NSIP und die LAM zeigten ein vergleichsweise repräsentatives Überleben im vorliegenden Kollektiv.

4.5 Verlaufsanalyse der Lungenfunktionsparameter

Der Verlust an VK stellt einen wichtigen Verlaufsparemeter bei ILD- Patienten dar. In zahlreichen medizinischen Studien wird der VK- Verlauf als primärer Endpunkt gewählt [37,38,40]. Während der Ausgangswert der VK nach mehreren Studien von unklarem prädiktiven Wert ist, konnte die Veränderung der VK über einen definierten Zeitraum als valider und zuverlässiger Parameter zur Einschätzung der Krankheitsprogression identifiziert werden [47,48]. Mithilfe des statistischen Verfahrens der linearen Regression konnten die Veränderungen der Lungenfunktionsparameter VK und DLCO im zeitlichen Verlauf bei Patienten mit einer ILD quantifiziert werden. Es wurden im vorliegenden Kollektiv die Entitäten IPF, EAA, Sarkoidose und die nicht- klassifizierbare ILD untersucht.

Den größten jährlichen Verlust bei der VK zeigten im vorliegenden Kollektiv Patienten mit einer IPF mit 6,25 %, gefolgt von EAA- Patienten mit 2,48 % und Patienten mit einer nicht- klassifizierbaren ILD mit 0,37 %. Mit einer jährlichen Abnahme der VK liegt das IPF- Kollektiv dieser Arbeit unter der von zahlreichen pro- und retrospektiven Studien verwendeten 10 % Abnahme innerhalb von sechs bis zwölf Monaten, die mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [47,52,50]. In einer Studie von Du Bois et al. wurde die minimale, klinisch relevante Veränderung (MCID) der FVC mit 2 % bis 6 % ermittelt, die impliziert, dass bereits geringere Abfälle der FVC klinisch relevante Ereignisse darstellen und mit einer schlechteren Prognose einhergehen [49]. Andererseits existieren aktuell keine Daten, die darlegen, dass eine Erhöhung der VK mit einer verbesserten Überlebensprognose korreliert [216]. Sarkoidose- Patienten hingegen wiesen eine jährliche Zunahme von 2,04 % auf. Dies ist einerseits auf ein potenziell gutes Ansprechen auf eine Steroidtherapie zurückführbar. Andererseits zeigte zum Beispiel eine retrospektive Analyse mit 142 Patienten, dass die Sarkoidose auch im fortgeschrittenen Stadium IV mit einer Zunahme der FVC um 1,4 % einen stabilen Verlauf aufwies, wobei die große Varianz der VK bei dieser Studie von -18,6 % bis 23,4 % als Indikator für Abweichungen eine Verallgemeinerung nicht zulässt [217].

Bei der DLCO korrelieren Werte von circa 40 % des Sollwertes bei der Ausgangsuntersuchung mit einer gesteigerten Mortalität, sodass der Ausgangswert der DLCO im Gegensatz zur VK als zuverlässiger Prädiktor angesehen werden kann [8]. Andererseits weisen die Veränderungen der DLCO über 12 Monate, die im vorliegenden Kollektiv bei der IPF um 8,06 %, bei der EAA um 7,79 % und bei der nicht- klassifizierbaren ILD um 1,55 % abnehmen, einen limitierten prognostischen Wert auf, da die DLCO in einem größeren Ausmaß schwankt [8,50]. Klinisch signifikante Veränderungen finden sich erst bei einer Abnahme von über 20 % innerhalb von sechs Monaten [50]. Die Zunahme der DLCO bei der Sarkoidose beträgt 1,30 % und entspricht jener der Vergleichskohorte von Nardi et al. mit 0,5 % mit einer Varianz von -36,2 % bis 33,9 % [217]. Der benigne Krankheitsverlauf der Sarkoidose- Patienten mit gutem Therapieansprechen auf eine Steroidtherapie im Vergleich zu den anderen Entitäten erklärt unter anderem den signifikant besseren VK- Verlauf bei der Sarkoidose im Vergleich zur IPF und den signifikant besseren DLCO- Verlauf bei der Sarkoidose im Vergleich zu allen weiteren untersuchten Entitäten.

Bezüglich der Veränderungen der Lungenfunktionsparameter im zeitlichen Verlauf fand sich bei der VK und der DLCO zwischen den IPF- und den EAA- Patienten kein signifikanter Unterschied, obwohl sich die EAA- Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung mit einer VK von 55,1 % vom Sollwert signifikant von den IPF- Patienten mit 61,1 % unterschieden. Dies kann einerseits durch

den im Vergleich zur EAA rasch progressiven Verlauf der IPF erklärt werden und andererseits wurden 21,4 % der EAA- Patienten aufgrund des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums vor der ersten Verlaufskontrolle nach sechs \pm drei Monaten transplantiert, sodass Lungenfunktionsveränderungen dieser Patienten im zeitlichen Verlauf nicht erfasst werden konnten [5,8,10,14].

Während die Patienten mit IPF und nicht- klassifizierbarer ILD zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei der VK und der DLCO keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, bestätigte sich auch hier im zeitlichen Verlauf der progressivere Verlauf der IPF bei der VK und der DLCO [5,8,10,14].

Zur Erfassung der jährlichen Veränderungen der VK und der DLCO bei der nicht- klassifizierbaren ILD, der EAA und weiterer nicht- IPF- Entitäten sind Studien an großen Vergleichskollektiven notwendig, um einerseits den prognostischen Stellenwert der Lungenfunktionsveränderungen bei den einzelnen Entitäten einschätzen zu können und andererseits die Entitäten untereinander vergleichen zu können. Aktuell fehlen Daten zu diesen Entitäten in der Literatur.

Die vorliegende IPF- Kohorte ist bezüglich des Anteils der Patienten mit stabilem VK- Verlauf repräsentativ zu einer aktuellen Studie von Du Bois et al. [49]. Dabei zeigten 65,6 % der IPF- Patienten dieses Kollektivs einen stabilen Verlauf, während die Vergleichsarbeit einen stabilen Verlauf bei 70,9 % der Patienten aufweist [49]. Bei du Bois et al. fanden sich bei 20,1 % der Patienten marginale Veränderungen und bei 8,9 % progressive Veränderungen, während die IPF- Patienten dieser Arbeit zu 14,6 % marginale Veränderungen und zu 19,8 % progressive Veränderungen aufwiesen [49]. Weitere Vergleichsarbeiten, die zwischen Patienten mit stabilem Verlauf und solchen mit progressiven Veränderungen unterschieden, wiesen stabile Verläufe bei 58,3 % bis 72,8 % auf und demgegenüber progressive Veränderungen bei 27,2 % bis 41,7 %, welche mit einem signifikant erhöhten Risiko einhergehen, innerhalb eines Jahres zu versterben [47,49-51].

Neben unterschiedlichen Krankheitsstadien innerhalb einer Entität können zahlreiche Einflussfaktoren wie Komorbiditäten, eine Raucheranamnese sowie Therapieoptionen eine Ursache für die unterschiedlichen Verlaufsformen liefern.

Eine frühzeitige medikamentöse Therapie mit Pirfenidon nach Diagnosesicherung kann, wie die Ergebnisse der ASCEND- Studie aus dem Jahre 2014 zeigen, den Krankheitsfortschritt im Vergleich zu einem Placebo, gemessen am Lungenfunktionswert der FVC, innerhalb eines Jahres signifikant reduzieren [37]. So sank in dieser Phase- III- Medikamentenstudie der Anteil von Patienten mit

einer signifikanten Abnahme der VK von mehr als 10 % vom Sollwert um knapp 48 % und zusätzlich nahm der relative Anteil an stabilen Patienten ohne Abnahme um 132,5 % zu. Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten der Phase- III- CAPACITY- Studie aus dem Jahre 2009 und der RECAP- Studie aus dem Jahre 2014 [38,218]. Auch eine vorzeitige Therapie mit Nintedanib kann gemäß der INPULSIS- Studie von 2014 der Abnahme der VK entgegenwirken und die Krankheitsprogression der IPF verlangsamen [40]. In dieser Studie wurde nicht auf die Einnahme antifibrotischer Medikation eingegangen. Aufgrund der Zulassung von Pirfenidone 2012 und Nintedanib 2015 ist jedoch anzunehmen, dass ein Teil der Patienten antifibrotische Medikamente eingenommen hat.

Eine Kaplan- Meier- Funktionsanalyse zum Überleben der IPF- Patienten in den verschiedenen Verlaufsstadien zeigt im vorliegenden Kollektiv, dass eine Differenzierung zwischen Patienten mit stabilem und mit progressivem Verlauf innerhalb der ersten 6 Monate hinsichtlich der Überlebensprognose sinnvoll ist. Während diese Verlaufsgruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens aufwiesen, zeigte sich zwischen stabilem und marginalem bzw. zwischen marginalem und progressivem Verlauf keine Signifikanz. Bei den anderen untersuchten Entitäten fanden sich bei der VK keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verlaufsformen stabil, marginal und progressiv. Die Resultate der Vergleichsstudien verdeutlichten, dass der Abfall der VK bei Patienten mit IPF im Vergleich zu Patienten mit NSIP größer ist, bei denen der Anteil von Patienten mit stabilem Verlauf zwischen 86,2 und 93,9 % lag und somit oberhalb des Anteils stabiler Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD in dieser Kohorte mit 83,7 % [47,50]. Eine Ursache für den geringen Anteil an EAA- Patienten mit stabilem Verlauf (65,2 %) und der hohe Anteil von Patienten mit progressivem Verlauf innerhalb der ersten sechs Monate könnte sein, dass die Patienten dieser Entität im vergleichsweise fortgeschrittenem Krankheitsstadium im Klinikum Großhadern vorstellig wurden, was einerseits durch die Lungenfunktionsparameter bei der Erstuntersuchung und andererseits durch die hohe Mortalität bei kombiniertem Endpunkt verdeutlicht wird. Die DLCO von IPF- Patienten zeigte in einer Arbeit von Jegal et al. bei 83,3 % einen stabilen Verlauf oder marginale Veränderungen, was sich mit dem Verlauf dieser Arbeit mit 88,1 % deckt [47]. Hinsichtlich der Prognose fanden sich zwischen den einzelnen Verlaufsformen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens bei allen drei untersuchten Entitäten. Bei zahlreichen Patienten konnte nach sechs Monaten keine Verlaufsbeurteilung bei der DLCO durchgeführt werden, da entweder keine DLCO durchgeführt wurde oder gesundheitliche Einschränkungen eine Ausführung verhinderten. Dies bestätigt die verbreitete Hypothese, dass die

VK für die Verlaufsanalyse und die Prognoseeinschätzung einen höheren Stellenwert einnimmt als die DLCO [8,49,51]. Eine Einschätzung dieser Lungenfunktionsparameter zur Verlaufsanalyse bei den Entitäten EAA, der nicht- klassifizierbaren ILD sowie weiterer Entitäten wurde bis dato nicht durchgeführt, sodass es aktuell an Daten in der Literatur mangelt. Aus diesem Grund werden weitere Studien zur Registrierung von Lungenfunktionsveränderungen bei Patienten mit einer ILD benötigt, um die jährliche Abnahme der Lungenfunktionsparameter an großen Vergleichskollektiven und um den prognostischen Stellenwert dieser Veränderungen zu ermitteln.

4.6 Das ILD- GAP- Modell

4.6.1 Patientenkollektiv des ILD- GAP- Modell

Mittels zahlreicher Studien wurden multidimensionale Modelle und Indices wie der Composite Physiologic Index (CPI) von Wells et al. oder das klinische, radiologische, physiologische Scoring System von King et al. erstellt, um eine genauere Vorhersage über den Krankheitsverlauf von ILDs treffen zu können [46,219,220]. Ley et al. entwickelten mit dem GAP- Modell ein multidimensionales Scoring und Staging System für Patienten mit einer IPF, welches von Ryerson et al. auf nicht- IPF- ILD- Patienten erweitert wurde [55,131]. Zwei anthropometrische Daten und zwei physiologische Lungenfunktionsparameter stellen dabei Prädiktoren dar, die eine Einteilung in drei bzw. vier Krankheitsstadien erlauben, wobei höhere Werte eine schlechtere Prognose bedeuten [55,131].

Im Kollektiv dieser Dissertation wurde der ILD- GAP- Index bei 72,2 % der Patienten angewendet. Wie bereits in den vorherigen Kapiteln erläutert, liegt der Altersdurchschnitt der vorliegenden nicht- klassifizierbaren ILD- und IPF- Kohorte deutlich unter jenem diverser vergleichbarer Studien [55,73,131,133,149,153]. Die EAA-, CTD- ILD- und NSIP- Kohorten sind hingegen repräsentativ bezüglich der Altersstruktur [73,131]. Im ILD- GAP- Index erhalten 53,4 % der IPF- und 65,2 % der nicht- klassifizierbaren Patienten keinen Punkt für das Alter. Zudem zeigt die Altersverteilung, dass bei allen Entitäten mindestens 77,1 % der Patienten jünger als 66 Jahren sind und somit nur 22,9 % zwei Punkte im ILD- GAP- Index erhalten. Bei einer Studie von Lee et al. zum Vergleich, in der das ILD- GAP- Modell bei IPF- Patienten angewendet wurde, waren 61,6 % der Patienten älter als 65 Jahre und erhielten dementsprechend zwei Punkte, während nur 21,4 % jünger als 60 Jahre waren [133]. Die Geschlechterverteilung aller Entität deckt sich mit Resultaten anderer Studien [55,73,131,133,149,153]. Während der Lungenfunktionsparameter VK der vorliegenden CTD- ILD-

und NSIP- Kollektive repräsentative Werte zeigt, weist die DLCO dieser beiden Entitäten erniedrigte Werte bei der Erstuntersuchung im Vergleich auf [73,131]. Die Entitäten IPF, EAA und die nicht-klassifizierbare ILD unterscheiden sich bezüglich der VK und der DLCO bei deutlich niedrigeren Ausgangswerten von anderen Studien größtenteils deutlich [55,73,131,133,149,153].

4.6.2 Klassifizierung und Mortalität im ILD- GAP- Modell

Im vorliegenden Kollektiv wurden aufgrund der im ILD- GAP- Index erzielten Punkte 20,6 % der Patienten entitätenunabhängig der ILD- GAP- Kategorie a, 36,7 % Patienten der Kategorie b, 32,4 % der Patienten der Kategorie c und 10,3 % der Patienten der Kategorie d zugeordnet.

Im IPF- Kollektiv der LMU München bildet die ILD- GAP- Kategorie c mit 50,4 % die größte Subgruppe. Nachfolgend die ILD- GAP- Kategorie b mit 25,7 % und -Kategorie d mit 18,3 %. Eine Vergleichsstudie umfasste in der Kategorie c mit 43,9 % den Hauptanteil der Patienten, während in einer weiteren Studie die ILD- GAP- Kategorie b mit 47,6 % am größten war [133,149,153]. Die ILD- GAP- Kategorie d, im vorliegenden Kollektiv aus 18,3 % der IPF- Patienten bestehend, zeigte in Vergleichsstudien ein divergentes Bild. Dabei variierte der Patientenanteil zwischen 3,2 % und 29,8 % [133,149,153]. Eine Erklärung für diese Divergenz könnte der Anteil der Patienten, bei denen aufgrund der Krankheitsprogression keine DLCO- Messung durchführbar (cnp) war, liefern. Während im vorliegenden Kollektiv bei 13,0 % der IPF- Patienten Messung durchführbar war, betrug der Anteil dieser Patienten bei Hong et al. 0 % [133].

Die Mortalität der IPF- Patienten nach Einteilung gemäß dem ILD- GAP- Index liegt in allen Kategorien unter der vorhergesagten Mortalität der beiden Referenzstudien [55,131]. Die IPF- Patienten der ILD- GAP- Kategorie b im vorliegenden Kollektiv weisen eine ein- bis drei- Jahresmortalität zwischen 3,4 % und 12,9 % auf. Ley et al. und Ryerson et al. beschrieben für dieses Stadium eine ein- bis drei- Jahresmortalität zwischen 5,6 % und 26,9 % [55,131]. In der ILD- GAP- Kategorie c wurde eine Mortalität zwischen 16,2 % und 49,2 % nach ein bis drei Jahren prognostiziert [55,131]. Beim vorliegenden Kollektiv betrug die ein- bis drei- Jahresmortalität zwischen 5,6 % und 21,2 %. In der ILD- GAP- Kategorie d des IPF- Kollektivs wurde eine Mortalität zwischen 12,0 % und 34,0 % ermittelt, während Ley et al. und Ryerson et al. Mortalitäten zwischen 33,5 % und 76,8 % vorhersagten [55,131]. Weitere Studien, die das beschriebene Scoring- System angewendet haben, zeigten ebenfalls deutliche Abweichungen der ein-, zwei- und drei- Jahresmortalität in Relation zum vorliegenden IPF- Kollektiv [73,133,149]. Eine Ursache für die

vergleichsweise niedrige Mortalität im vorliegenden Kollektiv kann das geringe Durchschnittsalter der IPF- Patienten sein. So liegt das Alter der IPF- Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mindestens 6,8 Jahre unter dem Durchschnittsalter der verglichenen Studien [55,73,131,133,149,153]. Ein weiterer Grund kann die hohe Rate an Lungentransplantationen im vorliegenden Kollektiv sein. Die Häufigkeit an Lungentransplantationen betrug bei Ley et al. 6,3 % und bei Ryerson et al. 8,1 %, während im vorliegenden Kollektiv bei 45,8 % der IPF- Patienten eine Transplantation der Lunge durchgeführt wurde, sodass diese Patienten bei der Analyse der Überlebensprognose als konkurrierendes Risiko zensiert wurden [55,131]. Die Jahresmortalitäten bei kombiniertem Endpunkt verdeutlichen diese These. In der ILD- GAP- Kategorie a lagen die ein- bis drei- Jahresmortalitäten bei kombiniertem Endpunkt bei 11,1 %, in der ILD- GAP- Kategorie b zwischen 6,9 % und 38,7 %, in der ILD- GAP- Kategorie c zwischen 33,0 % und 65,1 % sowie in der ILD- GAP- Kategorie d zwischen 42,0 % und 73,8 % und dementsprechend teilweise deutlich über der prognostizierten Mortalität von Ley und Ryerson et al. [55,131].

Bei den Entitäten NSIP, nicht- klassifizierbare ILD, EAA und CTD- ILD kann der von Ryerson et al. publizierte ILD- GAP- Index als Referenz bezüglich der Mortalität herangezogen werden [131].

Die dortigen Prognosen und die in unserer Kohorte beobachtete Mortalität divergieren bei der nicht- klassifizierbaren ILD in den ILD- GAP- Kategorien a bis d, bei vergleichsweise geringer Mortalität im vorliegenden Kollektiv, deutlich [131]. Einzig bei Patienten innerhalb der ILD- GAP- Kategorie d deckt sich die zwei- Jahresmortalität mit der vorhergesagten Mortalität. Ähnlich wie bei der IPF dürfte die Ursache für die niedrige Mortalität bei Patienten mit einer nicht- klassifizierbaren ILD in der Differenz von zehn Jahren im Altersdurchschnitt und in der Häufigkeit von Transplantationen liegen [131]. Während bei Ryerson 0,06 % der Patienten mit einer nicht- klassifizierbaren ILD transplantiert wurden, beträgt die Rate im vorliegenden Kollektiv 21,6 %, sodass erneut zahlreiche Patienten aus dem ILD- GAP- Modell zensiert wurden und die Mortalität dementsprechend womöglich nicht richtig abbildet wurde [131]. Diese Zensur wird bei der Kaplan- Meier- Analyse mit kombiniertem Endpunkt deutlich. So zeigte sich unter Berücksichtigung der vermeintlich sich im fortgeschrittenen Krankheitsstadium befindlichen Lungentransplantierten bei kombiniertem Endpunkt eine vergleichbare Mortalität des vorliegenden Patientenkollektivs zu Ryerson et al.'s Kohorte.

EAA- Patienten weisen in der ILD- GAP- Kategorie a bis c in Bezug auf die ein- und zwei- Jahresmortalität eine deutlich verminderte Mortalität auf, während die drei- Jahresmortalität in der ILD- GAP- Kategorie mit 62,5 % die vorhergesagte Mortalität von 49,2 % übertrifft [131]. Neben

der Altersdifferenz von 5,2 Jahren liefert die Transplantationsrate von 50,0 % im vorliegenden Kollektiv zu 3,9 % bei Ryerson et al. eine Erklärung für die geringe Mortalität in den Kategorien a und b [131]. Der ILD- GAP- Kategorie b wurden im vorliegenden EAA- Kollektiv acht Patienten zugeordnet, von denen vier Patienten innerhalb von 36 Monaten transplantiert wurden und zwei Patienten verstarben, sodass die drei- Jahres- Mortalität von 62,5 % nur bedingt als repräsentativ angesehen werden kann. Wie bei der IPF und bei der nicht- klassifizierbaren ILD steigt die Mortalität ohne Zensur der lungentransplantierten Patienten. In der ILD- GAP- Kategorie a beträgt die ein bis drei- Jahresmortalitäten bei kombiniertem Endpunkt 0 % bis 12,5 %, in der Kategorie b 33,8 bis 60,3 % und in der ILD- GAP- Kategorie c 25,0 % bis 100 %.

Während in der ILD- GAP Kategorie a bei NSIP- Patienten im vorliegenden Kollektiv eine nullprozentige Mortalität vorliegt, liegt die beobachtete ein- Jahresmortalität in der ILD- GAP- Kategorie b über der prognostizierten Mortalität von 8,8 % und verbleibt konstant bei 13,8 %, da alle Todesfälle innerhalb dieser ILD- GAP- Kategorie innerhalb des ersten Jahres stattfanden [131]. Bei der NSIP mit einer Transplantationsrate von 13,6 % liegt bei kombiniertem Endpunkt in der ILD- GAP- Kategorie b mit einer deutlich erhöhten ein- bis drei- Jahresmortalität zwischen 23,4 % und 33,0 % ein vergleichbares Bild zu den bereits untersuchten Entitäten vor. Die Fallzahl von zwei Patienten innerhalb der ILD- GAP- Kategorie c verhindert eine Prognoseeinschätzung der Mortalität bei einfachem sowie kombiniertem Endpunkt im vorliegenden Kollektiv. Beide Patienten verstarben im dritten Jahr, sodass die ein- und zwei- Jahresmortalität bei 0 % lag.

Auch bei der CTD- ILD verbleibt die Jahresmortalität mit 3,3 % innerhalb der ILD- GAP- Kategorie a konstant, was vermutlich auf der etablierten, immunsuppressiven Therapie basiert. Dahingegen übersteigen die vorhergesagten Mortalitäten in der ILD- GAP- Kategorie b mit ein-, zwei- und drei- Jahresmortalitäten von 16,9 %, 32,0 % und 41,7 % die vorhergesagten Mortalitäten von 8,8 %, 18,0 % und 26,9 % interessanterweise deutlich [131]. Die CTD- ILD - mit der geringsten Transplantationsrate im vorliegenden ILD- GAP- Kollektiv - weist bei einfachem und kombiniertem Endpunkt eine vergleichbare Mortalität auf.

Die Heterogenität der diversen ILD- Entitäten bezüglich der Erkrankungen und der Patientenspezifischen Eigenschaften erschweren eine Quantifizierung der Schwere der Erkrankungen und die Generierung einer Beurteilungsmethode zur Prognoseeinschätzung bei ILD- Patienten. Obwohl das GAP- Modell bzw. dessen Erweiterung in zahlreichen Studien bemerkenswerte Resultate erzielt hat, erscheint eine Anwendung zur Prognoseeinschätzung mittels ILD- GAP- Modell im

vorliegenden Kollektiv nicht sinnvoll.

Obwohl wie bereits erläutert das vorliegende Kollektiv in zahlreichen Entitäten eine erhöhte Mortalität bei kombiniertem Endpunkt und die Lungenfunktionsparameter VK und DLCO deutlichere Einschränkungen bei der Lungenfunktionsprüfung zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung aufweisen als Vergleichsstudien, liegt die beobachtete Mortalität in allen Entitäten mit Ausnahme der CTD-ILD zumeist deutlich unter der vorhergesagten Mortalität. Die Anwendbarkeit des ILDGAP-Index im vorliegenden Kollektiv wird durch die Zensur der Patienten erschwert, die eine Lungentransplantation erhalten. Während in Vergleichskollektiven die Häufigkeit von Lungentransplantation entitätenabhängig zwischen 0,06 und 8,1 % variiert, beträgt die Transplantationsrate dieser Kohorte 12,1 % bis 50,0 %, sodass zahlreiche schwer erkrankte Patienten durch Zensur der Prognoseeinschätzung im ILDGAP-Index entgehen, was die Berechnungen bei kombiniertem Endpunkt verdeutlichen [131]. Es sollte daher das Ziel zukünftiger Studien sein, geeignete Prognosescores für Patientenkollektive mit hohem Anteil an Lungentransplantationen zu untersuchen. Ein weiterer Grund für die eingeschränkte Anwendbarkeit des ILDGAP-Modells ist das verminderte Patientenalter dieser Kohorte bei Krankheitsmanifestation bzw. Erstvorstellung. Des Weiteren schränkt die geringe Anzahl an Patienten bei einigen Entitäten wie der NSIP, der CTD-ILD und der EAA die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ein, die zumeist deutlich mehr Patienten in die Studie einschließen konnten.

5. Zusammenfassung & Ausblick

ILDs sind eine heterogene Gruppe an Erkrankungen, die bezüglich ihrer Ätiologie, Radiomorphologie, Histopathologie, klinischem Verlauf, Prognose und Therapiemöglichkeiten teilweise stark divergieren [1]. Die Komplexität der IPF und weiterer ILD durch ihre pathophysiologische und klinische Heterogenität bedingt trotz eines evidenz- basierten Diagnosealgorithmus einige Limitierungen hinsichtlich des diagnostischen Vorgehens [8,10]. In dieser Arbeit wurde ein Register aus 423 Patienten erstellt und acht unterschiedliche Entitäten hinsichtlich anthropometrischer Daten, Überleben und Verlauf verglichen, der Einfluss von Komorbiditäten analysiert und die prognostische Relevanz des ILD- GAP- Index untersucht. Ein zeitlicher Verlauf der Lungenfunktionsparameter Vitalkapazität und Diffusionskapazität wurde bei vier Entitäten mittels linearer Regression errechnet. Die Anwendbarkeit des ILD- GAP- Modells wurde bei 311 Patienten der Entitäten IPF, nicht- klassifizierbare ILD, EAA, NSIP und EAA überprüft. Dabei wies das IPF- Kollektiv mit einem Altersdurchschnitt von $59,5 \pm 10,7$ Jahren den stärksten Verlust bei der Verlaufsanalyse der Lungenfunktionsparameter (VK: $6,25 \pm 12,31$ %; DLCO: $8,06 \pm 13,11$ %) in Relation zu den weiteren untersuchten Entitäten auf. Im Vergleich zu den anderen untersuchten Entitäten wiesen die IPF- Patienten mit einem drei- Jahres- Überleben von 43,8 % die höchste Mortalität im vorliegenden Kollektiv auf und zeigten signifikant mehr progressive Veränderungen der Lungenfunktionsparameter, was passend zur generell schlechten Prognose der IPF erscheint [1,5,6]. Das EAA- Kollektiv erwies sich bezüglich der Verlaufsanalyse (VK: $2,45 \pm 12,73$ %; DLCO: $7,79 \pm 18,46$ %), der Mortalität (Drei- Jahres- Überleben: 44,2 %) und der Veränderungen der Lungenfunktionsparameter als Indikator der Krankheitsprogression als weitgehend nicht repräsentativ [73,131]. Das Vorliegen der fibrotischen Verlaufsform und die hohe Transplantationsrate im vorliegenden Kollektiv gelten als ursächlich für diese Divergenz.

Die PH stellt die häufigste Komorbidität (57,1 %) der Population dar, wobei ein erhöhter BNP- und/ oder pro-BNP- Wert wie andere Studien belegen mit einer PH assoziiert ist ($p < 0,05$) [186,195,196].

Eine Korrelation zwischen erhöhter Mortalität und höherer ILD- GAP- Kategorie ließ sich abhängig von der Auswahl des Endpunktes vor allem bei der IPF und der nicht- klassifizierbaren ILD nachweisen. Trotz stärkeren Einschränkungen zu Vergleichspopulationen bei der Lungenfunktionsprüfung, liegt die beobachtete Mortalität unter der vorhergesagten Mortalität, da zahlreiche Patienten der Prognoseeinschätzung mittels ILD- GAP- Index entgehen [55,131].

Wenngleich die Funktionalität des ILD- GAP- Index in zahlreichen Studien bestätigt wurde, zeigt das Kollektiv der vorliegenden Arbeit die eingeschränkte Anwendbarkeit bei fortgeschrittener Krankheitsprogression, sodass diesbezüglich Verbesserungen nötig sind [55,131,133,149,153]. Atypische HRCT- Befunde verbunden mit gesundheitlichen Einschränkungen zur Durchführung einer Lungenbiopsie erschweren die Sicherung einer Diagnose und dementsprechend die Entscheidung für eine individuelle Therapie. Diagnostische Optionen über den molekularen Phänotyp der ILD- Patienten, die eine Diagnosesicherung über Blutentnahme oder lungen-spezifischen Markern in Kombination mit klinischen, physiologischen und radiologischen Eigenschaften ermöglichen, sollten Ziele der zukünftigen Forschung sein. Desweiteren sollte ein multizentrisches pro- und retrospektives Beobachtungsregister nach dem Vorbild der investigating significant health trends in idiopathic pulmonary fibrosis (INSIGHTS- IPF) zur Erfassung von Krankheitsmerkmalen, der diagnostischen Prozedur sowie des therapeutischen Managements für alle ILD- Entitäten erstellt werden, um verschiedene ILD- Formen adäquat vergleichen zu können [221].

Mit Pirfenidon und Nintedanib konnten zwei Medikamente entwickelt werden, die die Therapie der IPF durch eine signifikante Reduktion der FVC- Verlustes und durch eine signifikante Verlängerung des Überlebens stark verbessert haben [37,38,40]. Aktuell wird in der prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten und multizentrischen „Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non- IPF lung fibrosis“ (RELIEF)- Studie die Wirksamkeit und Sicherheit des bei der IPF etablierten Pirfenidons bei progressiven, nicht- IPF- Lungenfibrosen untersucht [222]. Zur Beobachtung der FVC- Werte zeigten Maher et al., dass eine tägliche Durchführung einer Spirometrie mittels Peak- Flow- Messgerät die Möglichkeit eines Einblickes in den Krankheitsverlauf bietet [223]. Die Daten dieser Veröffentlichung lassen hoffen, dass mit der Heimspirometrie frühzeitig Patienten, die ein Risiko haben, identifiziert werden können [223].

6. Literaturverzeichnis

- [1] Wypior G, Neurohr C – Therapieoptionen bei interstitiellen Lungenerkrankungen; Arzt & Praxis Sept.2014, Nr.1007 266-270
- [2] King TE, Jr, Pardo A, Selman M. - Idiopathic pulmonary fibrosis. This review summarizes recent papers on the clinical course, therapy, and pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis., Lancet. 2011;378:1949–61.
- [3] Selman M, King TE, Pardo A, et al. - Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med. 2001;134:136–51.
- [4] Coultas D.B. et al., The epidemiology of interstitial lung disease. Am Respir Crit Care Med, 1994. 150(4): p. 967-72
- [5] William D. Travis et al., B. 2002. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 165, 2, 277–304.
- [6] Behr Jürgen, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten bei idiopathischer Lungenfibrose; Dez 2013 Deutsches Ärzteblatt (110), Heft 51-52, 875-81
- [7] Herold G et al. - Innere Medizin 2015
- [8] J Behr, Günther A et al., S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose German Guideline for Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Pneumologie 2013; 67; 81-111
- [9] Bettencourt PE, Del Bono EA, Spiegelman D, Hertzmark E, Murphy RL Jr. - Clinical utility of chest auscultation in common pulmonary diseases.; Am J Respir Crit Care Med. 1994 Nov;150:1291-7
- [10] J. Raghu, H.R. Collard, J.Egan, F. J. Martinez, J Behr An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788 – 824
- [11] Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Ryu JH, Nanni O, Scarpi E, Tantalocco P, Buccioli M, Dubini A, Piciocchi S, Ravaglia C, Gurioli C, Casoni GL, Gurioli C, Romagnoli M, Poletti V. - Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern.; Respir Res. 2012 Oct 29;13:96.
- [12] Jonathan A. Kropski, Jason M. Pritchett, Wendi R. Mason, Lakshmi Sivarajan, Linda A. Gleaves, Joyce E. Johnson, Lisa H. Lancaster, William E. Lawson, Timothy S. Blackwell, Mark P. Steele, James

- E. Loyd, Otis B. Rickman - Bronchoscopic Cryobiopsy for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease; PLoS One. 2013; 8(11)
- [13] Gian Luca Casoni, Sara Tomassetti, Alberto Cavazza, Thomas V. Colby, Alessandra Dubini, Jay H. Ryu, Elisa Carretta, Paola Tantalocco, Sara Piciucchi, Claudia Ravaglia, Christian Gurioli, Micaela Romagnoli, Carlo Gurioli, Marco Chilosi, Venerino Poletti - Transbronchial Lung Cryobiopsy in the Diagnosis of Fibrotic Interstitial Lung Diseases; PLoS One. 2014; 9(2)
- [14] William D. Travis et al. - An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias, March 2013. *Am J Respir Crit Care Med* 188, 6, 733–748
- [15] Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D - Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 355-61
- [16] Evans R. Fernández Pérez, Craig E. Daniels, Darrell Schroeder, Jennifer St. Sauver, Thomas E. Hartman, Brian J. Bartholmai, Eunhee S. Yi and Jay H. Ryu - Incidence, Prevalence and Clinical Course of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Population-Based Study; *Chest*. 2010 Jan; 137(1): 129–137
- [17] M. Thomeer, M. Demedts, K. Vandeurzen and the VRGT Working group on Interstitial Lung Diseases – Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in flanders; *Acta Clin Belg* 2001; 56:163-172
- [18] Samara KD et al. - Smoking and Pulmonary Fibrosis: Novel Insights. *Pulmonary Medicine* 2011, 2, 1–4.
- [19] Jonathan Gribbin et al. - Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis; *Respiratory Medicine* Volume 103, Issue 6, June 2009, Pages 927-931
- [20] Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. - Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57: 338–342
- [21] Ho Yun Lee , MD ; Joon Beom Seo , MD , PhD ; Mark P. Steele , MD , FCCP ; Marvin I. Schwarz , MD , FCCP ; Kevin K. Brown , MD , FCCP ; James E. Loyd , MD ; Janet L. Talbert, MS; David A. Schwartz , MD ; and David A. Lynch , MD - High-Resolution CT Scan Findings in Familial Interstitial Pneumonia Do Not Conform to Those of Idiopathic Interstitial Pneumonia; *CHEST / 142 / 6 / DECEMBER 2012* 1577-1582

- [22] Hodgson U, Pulkkinen V, Dixon Metal. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2006; 79:149–154
- [23] Lawson WE, Grant SW, Ambrosini V, Womble KE, Dawson EP, Lane KB, Markin C, Renzoni E, Lympany P, Thomas AQ, Roldan J, Scott TA, Blackwell TS, Phillips JA, Loyd JE, du Bois RM - Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF.; *Thorax*. 2004 Nov;59(11):977-80.
- [24] Markart P, Ruppert C, Wygrecka M, Schmidt R, Korfei M, Harbach H, Theruvath I, Pison U, Seeger W, Guenther A, Witt H. ; Surfactant protein C mutations in sporadic forms of idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J*. 2007 Jan;29(1):134-7.
- [25] Hwang JH, Misumi S, Sahin H, Brown KK, Newell JD, Lynch DA - Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen vascular disease.; *J Comput Assist Tomogr*. 2009 May-Jun;33(3):410-5.
- [26] Wells, A., Behr, J., Costabel, U., Cottin, V., and Poletti, V. - Triple therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: an alarming press release. 2012 *Eur. Respir. J*. 39, 4, 805–806.
- [27] Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ - Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis.; *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1968-77.
- [28] Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. - Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl.J.Med*. 2014; 370: 2093–101.
- [29] Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr - A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2004 Jan 8;350(2):125-33.
- [30] King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, Valeyre D, Leconte I, Morganti A, Roux S, Behr J. - BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis.; *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jul 1;184(1):92-9.
- [31] King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, Stähler G, Leconte I, Roux S, Raghu G. - BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis.; *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):75-81.
- [32] Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, Thomeer M, Utz JP, Khandker RK, McDermott L, Fatenejad S. -Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Nov 1;178(9):948-55.
- [33] Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR - Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results; *Am J Respir Crit Care*

Med. 2010 Mar 15;181(6):604-10.

[34] Noth I. et al., A. 2012. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186, 1, 88–95.

[35] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. - Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900

[36] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620–628.

[37] Talmadge E. King, Jr., M.D., Williamson Z. Bradford, M.D., Ph.D., Socorro Castro-Bernardini, M.D., Elizabeth A. Fagan, M.D., Ian Glaspole, M.B., B.S., Ph.D., Marilyn K. Glassberg, M.D., Eduard Gorina, M.D., Peter M. Hopkins, M.D., David Kardatzke, Ph.D., Lisa Lancaster, M.D., David J. Lederer, M.D., Steven D. Nathan, M.D., Carlos A. Pereira, M.D., Steven A. Sahn, M.D., Robert Sussman, M.D., Jeffrey J. Swigris, D.O., and Paul W. Noble, M.D. for the ASCEND Study Group - A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis; *N Engl J Med* 2014; 370:2083-2092

[38] Noble, P. W., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Glassberg, M. K., Kardatzke, D., King, T. E., Lancaster, L., Sahn, S. A., Szwarcberg, J., Valeyre, D., and Du Bois, R. M. - Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. 2011, *Lancet* 377, 9779, 1760–1769.

[39] Conte E, Gili E, Fagone E at al. - Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci.* 2014 Jul 16;58:13-9.

[40] Luca Richeldi, M.D., Ph.D., Roland M. du Bois, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Arata Azuma, M.D., Ph.D., Kevin K. Brown, M.D., Ulrich Costabel, M.D., Vincent Cottin, M.D., Ph.D., Kevin R. Flaherty, M.D., David M. Hansell, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Dong Soon Kim, M.D., Martin Kolb, M.D., Ph.D., Andrew G. Nicholson, D.M., Paul W. Noble, M.D., Moisés Selman, M.D., Hiroyuki Taniguchi, M.D., Ph.D., Michèle Brun, M.Sc., Florence Le Maulf, M.Sc., Mannaïg Girard, M.Sc., Susanne Stowasser, M.D., Rozsa Schlenker-Herceg, M.D., Bernd Disse, M.D., Ph.D., and Harold R. Collard, M.D., for the INPULSIS Trial Investigators - Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis; *N Engl J Med* 2014; 370:2071-2082

[41] Richeldi, L., Costabel, U., Selman, M., Kim, D. S., Hansell, D. M., Nicholson, A. G., Brown, K. K., Flaherty, K. R., Noble, P. W., Raghu, G., Brun, M., Gupta, A., Juhel, N., Klüglich, M., and Du Bois, R. M. - Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. 2011, *N. Engl. J. Med.*

365, 12, 1079–1087.

[42] N.I. Chaudhary et al., - Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis; *Eur Respir J* 2007; 29: 976–985

[43] Kreuter MK, Trampisch, Geier, Richeldi - Efficacy of Nintedanib on acute exacerbations reported as serious adverse Events in INPULSIS Trials in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF); In American Thoracic Society 2016 international conference, vol. 193 SF: *Am Respir Crit Care Med*; 2016

[44] Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschöepe I, Stowasser S, Azuma A - Efficacy of Nintedanib in IPF across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 178-185

[45] Dong Soon Kim, Harold R. Collard, and Talmadge E. King, Jr. - Classification and Natural History of the Idiopathic Interstitial Pneumonias; *Am Thorac Soc.* 2006; 3(4): 285–292.

[46] King TE Jr, Toozé JA, Schwarz MI et al – Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model; *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1171-1181

[47] Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Lee JS, Travis WD, Kitaichi M, Colby TV. - Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia.; *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 15;171(6):639-44.

[48] Jürgen Behr - A Small Change in FVC But a Big Change for IPF Defining the Minimal Clinically Important Difference; *AJRCCM* Vol. 184, No. 12 | Dec 15, 2011

[49] du Bois R, Weycker D, Albera C, Bradford W, Costabel U, Kartashov A, King T, Lancaster L, Noble P, Sahn S, et al.. Forced vital capacity In patients with idiopathic pulmonary fibrosis and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1382–1389.

[50] Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, Travis WD, Flint A, Toews GB, Lynch JP, et al.. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:543–548

[51] Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, Hansell DM, du Bois RM, Wells AU. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:830–836.

[52] Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of

longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:531–537.

[53] ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–117.

[54] du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Swarcberg J, Thomeer M, Valeyre D, King TE Jr. - Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference.; *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 1;183(9):1231-7.

[55] Brett Ley, MD et al., A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis; *Ann Intern Med*.2012;156;684-691

[56] William D. Travis, Gary Hunninghake et al., "Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 177, No. 12 (2008), pp. 1338-1347.

[57] Seth J. Kligerman, MD Steve Groshong, MD, PhD Kevin K. Brown, MD David A. Lynch, MB - Nonspecific Interstitial Pneumonia: Radiologic, Clinical, and Pathologic Considerations; *RadioGraphics* 2009;29:73–87

[58] Günther, Andreas; Ermert, Leander; Breithecker, Andreas; Hackstein, Nils; Eickelberg, Oliver; Morr, Harald; Grimminger, Friedrich; Velcovsky, Hans-Georg; Seeger, Werner - Klassifikation, Diagnostik und Therapie der idiopathischen interstitiellen Pneumonien: Eine kritische Bestandsaufnahme der gegenwärtig in Deutschland geübten Praxis; *Dtsch Arztebl* 2003; 100(24)

[59] Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF: Non-specific intersitital pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1286–1293

[60] Athol U. Wells & Christopher P. Denton - Interstitial lung disease in connective tissue disease —mechanisms and management; *Nature Reviews Rheumatology* 10, 728–739 (2014)

[61] Kim EA, Lee KS, Johkoh T, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002;22:S151–S165.

[62] Travis WD, Matsui K, Moss JE, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000;24:19–33.

[63] Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, Waldron J,

Colby T, Muller N, Lynch D, Galvin J, Gross, B, Hogg J, Toews G, Helmers R, Cooper JA Jr, Baughman R, Strange C, Millard M - Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 193–196.

[64] Tafti, S. F., Mokri, B., Mohammadi, F., Bakhshayesh-Karam, M., Emami, H., and Masjedi, M. R. - Comparison of clinicoradiologic manifestation of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: a report from NRITLD. 2008, *Ann Thorac Med* 3, 4, 140–145

[65] Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, et al. - Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:275–283

[66] Tsubamoto M, Muller NL, Johkoh T, et al. - Pathologic subgroups of nonspecific interstitial pneumonia differential diagnosis from other idiopathic interstitial pneumonias on high-resolution computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:793–800

[67] Elliot TL, Lynch DA, Newell JD Jr, et al. - High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:339–345.

[68] Ian Glaspole, Nicole Soo Leng Goh – Differentiating between IPF and NSIP; *Chron Respir Dis*. 2010 Aug;7(3):187-95.

[69] Sara Tomassetti, Jay H. Ryu, Sara Piciocchi, Marco Chilosi, Venerino Poletti - Nonspecific Interstitial Pneumonia: What Is the Optimal Approach to Management? *Respiratory and Critical Care Medicine*, 37(3), 378-394.

[70] Nicholson, Coltby, Dubois, Hansell, Wells – the prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis; *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2213-2217

[71] Skolnik K, Ryerson CJ. - Unclassifiable interstitial lung disease: A review.; *Respirology*. 2016 Jan;21(1):51-6.

[72] Leung, Churg, Leipsic, Levy, Wilcox, Ryerson – unclassifiable interstitial lung disease: an unresolved diagnostic dilemma; *Respiratory case reports* 2015;3(3)85-88

[73] Hyltdgaard, Hilberg, Muller, Bendstrup – A cohort study of interstitial lung diseases in central denmark; *Respiratory medicine* (2014) 108, 793-799

[74] Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, Elicker BM, Koth LL, King TE Jr,

Wolters PJ et al. - Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 750–7.

[75] Zhang D, Liu Y. - Surgical lung biopsies in 418 patients with suspected interstitial lung disease in China. *Intern. Med.* 2010; 49: 1097–102.

[76] Cottin V, Wells A - Unclassified or unclassifiable interstitial lung disease: confusing or helpful disease category? *Eur Respir J* 2013; 42: 576–579.

[77] Hyldgaard C, Bendstrup E, Wells AU, Hilberg O - Unclassifiable interstitial lung diseases: Clinical characteristics and survival.; *Respirology.* 2017 Apr;22(3):494-500

[78] "Statement on Sarcoidosis", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 160, No. 2 (1999), pp. 736-755.

[79] Robert P. Baughman, Daniel A. Culver, and Marc A. Judson "A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 183, No. 5 (2011), pp. 573-581.

[80] Kirsten D - Pulmonary sarcoidosis: current diagnosis and treatment; *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Mar;138(11):537-41

[81] Jannuzzi, Rybicki, Teirstein – Sarcoidosis, *N Engl J Med* 2007;357:2153-65

[82] Paramothayan NS1, Lasserson TJ, Jones PW. - Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 18;(2):CD001114.

[83] Baughman, R.P. & Lower, E.E. - Treatment of Sarcoidosis ; *Clinic Rev Allerg Immunol* (2015) 49: 79.

[84] Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, Du BR, Albera C, Brutsche M, Davis G, Donohue JF, et al. - Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:795–802.

[85] Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. *QJM* 2011; 104:971.

[86] Neurohr et al. - Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangioleiomyomatosis? - *Respiratory Research* 2011, 12:66

[87] Angelo M Taveira-DaSilva and Joel Moss - Clinical features, epidemiology, and therapy of

- lymphangiomyomatosis Clin Epidemiol. 2015; 7: 249–257.
- [88] Ryu et al. - The NHLBI Lymphangiomyomatosis Registry; Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jan 1; 173(1): 105–111.
- [89] KA Johansson, CJ Ryerson – Making an accurate diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis ; Can Respir J Vol 21 No 6 2014 370-72
- [90] Moisés Selman, Annie Pardo, and Talmadge E. King, Jr. - "Hypersensitivity Pneumonitis", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 186, No. 4 (2012), pp. 314-324.
- [91] Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. - Chronic hypersensitivity pneumonitis. Am J Surg Pathol. 2006 Feb;30(2):201-8.
- [92] Silva, Muller, Lynch et al. - chronic hypersensitivity pneumonitis: Differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT; Radiology 2008; 246:288-97
- [93] Lacasse Y, Girard M, Cormier Y – Recent advances in hypersensitivity pneumonitis; Chest 2012;142:208-17
- [94] Sennekamp et al. - Empfehlung zur Diagnostik der Exogen-allergische-Alveolitis..Pneumologie 2007;61:52±56
- [95] Selman, Pardo, King TE – Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology; Am J Respir Care Med 2012;186:314-24
- [96] Y. Cormier et al. - High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up; Eur Respir J 2000; 16: 56±60
- [97] Sahoko Chiba et al. – Chronic Hypersensitivity Pneumonitis with a usual interstitial pneumonie- like pattern: Correlation between histopathologic and clinical findings; Chest Vol. 149/6 June 2016; 1473-1481
- [98] Aryeh Fischer et al. - An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features ; Eur Respir J 2015; 46: 976-987
- [99] Lin Pan, Yuan Liu, Rongfei Sun, Mingyu Fan, and Guixiu Shi - Comparison of Characteristics of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Diseases, Undifferentiated Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Diseases, and Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Chinese

Han Population:A Retrospective Study; Clinical and Developmental Immunology

Volume 2013, Article ID 121578, 7 pages

[100] Aryeh Fischer, MD, and Jeff Swigris, DO, MS - What Rheumatologists Need to Know about Diagnosing and Managing Interstitial Lung Disease (ILD) December 1, 2012, the rheumatologist

[101] Herzog EL, Mathur A, Tager AM, et al. - Review: interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? Arthritis & rheumatology. 2014;66(8):1967–78

[102] Beth Wallace, Dharshan Vummidi and Dinesh Khanna - Management of Connective Tissue Diseases Associated Interstitial Lung Disease: A Review of the Published Literature; Curr Opin Rheumatol. 2016 May; 28(3): 236–245.

[103] B. W. Kinder, C. Shariat, H. R. Collard et al., “Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease:changes in lung function,” Lung, vol. 188,no. 2, pp. 143–149, 2010.

[104] Vij R, Noth I, Strek ME. - Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity.; Chest. 2011 Nov;140(5):1292-9.

[105] Rekha Vij and Mary E. Strek , - Diagnosis and treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease CHEST / 143/ 3 / March, 2013

[106] Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:705–711.

[107] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. - Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med 2006;354:2655–2666

[108] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, Goldin J, Arriola E, Strange C, Bolster MB, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel D, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M, Khanna D, Li N, Li G; - Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease.; Am J Respir Crit Care Med. 2007 Nov 15;176(10):1026-34.

[109] Aryeh Fischer, MD, Kevin K. Brown, MD, Roland M. Du Bois, MD, Stephen K. Frankel, MD, Gregory P. Cosgrove, MD, Evans R. Fernandez-Perez, MD, Tristan J. Huie, MD, Mahalakshmi

Krishnamoorthy, MD, Richard T. Meehan, MD, Amy L. Olson, MD, Joshua J. Solomon, MD, and Jeffrey J. Swigris, DO - Mycophenolate Mofetil Improves Lung Function in Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease; *J Rheumatol.* 2013 May; 40(5): 640–646.

[110] Antoniou KM , Margaritopoulos G , Economidou F , Siafakas NM - clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement . *Eur Respir J* .2009 ; 33 (4): 882 - 896

[111] Ganesh Raghu, Valeria C. Amatto, Jürgen Behr, Susanne Stowasser - Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review; *European Respiratory Journal* 2015 46: 1113-1130;

[112] Keith C Meyer - Diagnosis and management of interstitial lung disease; *Transl Respir Med.* 2014; 2: 4.

[113] Raghu, G., Freudenberger, T. D., Yang, S., Curtis, J. R., Spada, C., Hayes, J., Sillery, J. K., Pope, C. E., and Pellegrini, C. A. 2006. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 27, 1, 136–142.

[114] Lee JS, Collard HR et al. - Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials; *Lancet Respir med* 2013; 1:369-76

[115] Caplan-Shaw CE, Arcasoy SM, Shane E, Lederer DJ, Wilt JS, O'Shea MK, Addesso V, Sonett JR, Kawut SM - Osteoporosis in diffuse parenchymal lung disease.; *Chest.* 2006 Jan;129(1):140-6.

[116] E Shane, SJ Silverberg, D Donovan, et al. - Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease; *Am J Med*, 101 (1996), pp. 262–269

[117] Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nakagawa T, Kudoh S. - Diabetes mellitus may increased risk for idiopathic fibrosis. *Chest.* 2003;123:2007–2011

[118] Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, Burton N, Barnett SD - Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2010;104:1035–1041

[119] Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Chida K. - Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology.* 2009;14:723–728

[120] Seeger et al. - Pulmonary Hypertension in chronic lung diseases; *JACC Vol.* 62, No.25, Dec

2013, D109-116

[121] Nazzareno Galie et al. - Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537

[122] Iraklis Tsangaris, Georgios Tsaknis, Anastasia Anthi, and Stylianos E. Orfanos - Pulmonary Hypertension in Parenchymal Lung Disease; *Pulm Med.* 2012; 2012: 684781

[123] Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. *Cardiovascular Imaging.* 2010;3(12):1287–1295.

[124] Ryu JH, Krowka MJ, Pellikka PA, Swanson KL, McGoon MD. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases. *Mayo Clinic Proceedings.* 2007;82(3):342–350

[125] Zimmermann GS, von Wulffen W, Huppmann P, Meis T, Ihle F, Geiseler J, Leuchte HH, Tufman A, Behr J, Neurohr C. - Haemodynamic changes in pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease treated with PDE-5 inhibitors; *Respirology.* 2014 Jul;19(5):700-6

[126] Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti - 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) ; *Eur Heart J* (2016) 37 (1): 67-119.

[127] Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, Lasky JA, Loyd JE, Noth I, Olman MA, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636–643.

[128] Song JW, Hong, S-B, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011;37:356-63

[129] Richeldi L - Time for Prevention of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Exacerbation; *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Nov;12 Suppl 2:S181-5.

[130] Natsuizaka M1, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, Bando M, Sugiyama Y, Takahashi H. - Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and

investigation of ethnic differences.; Am J Respir Crit Care Med. 2014 Oct 1;190(7):773-9.

[131] Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, Elicker BM, Wolters PJ, Koth LL, King TE Jr, Collard HR. Chest. - Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model.; 2014 Apr;145(4):723-8.

[132] Tomoo Kishaba et al. - Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with gender, age and physiologic staging at Okinawa Chubu Hospital; Journal of Thoracic disease, Dis 2015;7(5);843-849

[133] Sang Hoon Lee et al. - Predicting survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis using GAP score: a nationwide cohort study; Respiratory Research 2016;17:131

[134] Morisset J et al. - The performance of the GAP model in patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease.; Respir Med. 2017 Jun;127:51-56.

[135] N. MacIntyre, R. O. Crapo, G. Viegi, D. C. Johnson, C. P. M. van der Grinten, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, R. McKay, M. R. Miller, D. Navajas, O. F. Pedersen, R. Pellegrino, J. Wanger - Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung; European Respiratory Journal 2005 26: 720-735

[136] Dr. Jeffrey J. Swigris, DO, MS , Dr. Frederick S. Wamboldt, MD1, Juergen Behr, MD, Roland M du Bois, Talmadge E. King Jr., MD, Ganesh Raghu, MD, and Dr. Kevin K. Brown, MD - The six-minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference; Thorax . 2010 February ; 65(2): 173–177

[137] Steven D Nathan and Christopher S King - Treatment of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: shortfall in efficacy or trial design? ; Drug Des Devel Ther. 2014; 8: 875–885.

[138] M.M. Hoeper, H.A. Ghofrani, M. Gorenflo, E. Grünig, S. Rosenkranz, D. Schranz - Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie; Europäische Leitlinien 2009

[139] Morell F, Reyes L, Domenech G, De Gracia J, Majo J, Ferrer J. - Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease; Arch. Bronconeumol. 2008; 44: 185–91.

[140] Traila, Oancea et. al – Clinical profile of unclassifiable interstitial lung disease: Comparison with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonia; J Int Med Res. 2017 Jan 1:300060517719767

- [141] Schweisfurth, H., Kieslich, C., Satake, N. et al. How are interstitial lung diseases diagnosed in Germany? Results of the scientific registry for the exploration of interstitial lung diseases ("Fibrosis registry") of the WATL. *Pneumologie*. 2003 Jul; 57: 373–382
- [142] Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, Latsi P, Polychronopoulos V, Birba G, Ch L, Bouros D: Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009, 103:1122–1229.
- [143] Xaubet, A., Ancochea, J., Morell, F. et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004; 21: 64–70
- [144] Stavros Garantziotis, Mark P. Steele, and David A. Schwartz - Pulmonary fibrosis: thinking outside of the lung Department of Medicine at Duke University Medical Center; Durham Department of Veterans Affairs Medical Center, Durham, North Carolina, USA
- [145] Nunes H et al. - Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause; *Eur Respir J*. 2015 Mar;45(3):746-55
- [146] Esam H. Alhamad - The six-minute walk test in patients with pulmonary sarcoidosis; *Ann Thorac Med*. 2009 Apr-Jun; 4(2): 60–64.
- [147] Gribbin, J., Hubbard, R. B., Le Jeune, I., Smith, C. J. P., West, J., and Tata, L. J. 2006. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 61, 11, 980–985.
- [148] Yusuke Inoue et al. - Cumulative Incidence and Predictors of Progression in Corticosteroid-Naïve Patients with Sarcoidosis; *PLoS One*. 2015; 10(11)
- [149] Lee et al. - Comparisons of Prognosis between Surgically and Clinically Diagnosed Idiopathic Pulmonary Fibrosis Using Gap Model: A Korean National Cohort Study.; *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11)
- [150] Dr. Jeffrey J. Swigris, DO, MS Dr. Frederick S. Wamboldt, MD Juergen Behr, MD Roland M du Bois Talmadge E. King Jr., MD Ganesh Raghu, MD Dr. Kevin K. Brown, MD - The six-minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference; *Thorax* 2010 February ; 65(2): 173–177
- [151] Stock, C. J., Sato, H., Fonseca, C., Banya, W. A. S., Molyneaux, P. L., Adamali, H., Russell, A.-M., Denton, C. P., Abraham, D. J., Hansell, D. M., Nicholson, A. G., Maher, T. M., Wells, A. U., Lindahl, G. E., and Renzoni, E. A. 2013. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis.

Thorax 68, 5, 436–441.

[152] Jonathan A.Kropski, William E. Lawson, Lisa R. Young, Timothy S. Blackwell – Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis; Disease Models and Mechanisms 2013 6:9-17

[153] Collard et al. - Study Design Implications of Death and Hospitalization as End Points in Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Chest Nov 2014 146#5 1256-1262

[154] Lee J.Y. et al. - Treatment response and long term follow-up results of nonspecific interstitial pneumonia; J Korean Med Sci 2012; 27: 661-667

[155] Daniel Antunes Silva Pereira et al. - Lung-dominant connective tissue disease among patients with interstitial lung disease: prevalence, functional stability, and common extrathoracic features ; J Bras Pneumol. 2015 Mar-Apr; 41(2): 151–160.

[156] Judge, E. P., Fabre, A., Adamali, H. I., and Egan, J. J. 2012. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Journal 40, 1, 93–100.

[157] David J. Lederer, Selim M. Arcasoy, Jessie S. Wilt, Frank D'Ovidio, Joshua R. Sonett, and Steven M. Kawut - Six-Minute-Walk Distance Predicts Waiting List Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Am J Respir Crit Care Med. 2006 Sep 15; 174(6): 659–664.

[158] Rhee, Gabler, Sangani, Praestgaard, Merkel, Kawut - Comparison of Treatment Response in Idiopathic and ConnectiveTissue Disease associated Pulmonary Arterial Hypertension; American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 192 Number 9, 1111-1117
November 1 2015

[159] Roger et al. - Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2012 Jan 3;125(1):e2-e220

[160] Dariush Mozaffarian et al. - Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update; A Report From the American Heart Association. Circulation. 2015 Jan 27;131(4):e29-322

[161] A. Gößwald, Schienkiewitz, Nowossadeck, Busch - Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1); Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 5/6-2013

[162] Tomassetti S, Ruy JH, Gurioli C, et al. The effect of anticoagulant therapy for idiopathic

pulmonary fibrosis in real life practice. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30: 121–127

[163] Ponnuswamy A, Manikandan R, Sabetpour A, et al. Association between ischaemic heart disease and interstitial lung disease: a case-control study. *Respir Med* 2009; 103: 503–507

[164] Izbicki, G., Ben-Dor, I., Shitrit, D., Bendayan, D., Aldrich, T. K., Kornowski, R., and Kramer, M. R. 2009. - The prevalence of coronary artery disease in end-stage pulmonary disease: is pulmonary fibrosis a risk factor? *Respir Med* 103, 9, 1346–1349.

[165] Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. - How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med* 2014; 108: 647–653

[166] Rusanov V, Kramer MR, Raviv Y, et al. - The significance of elevated tumor markers among patients with idiopathic pulmonary fibrosis before and after lung transplantation. *Chest* 2012; 141: 1047–1054

[167] Kim WY, Mok Y, Kim GW, Baek SJ, Yun YD, Jee SH, Kim DS. - Association between idiopathic pulmonary fibrosis and coronary artery disease: a case-control study and cohort analysis; *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015 Jan 5;31(4):289-96.

[168] Kim YJ, Park JW, Kyung SY, Lee SP, Chung MP, Kim YH, Lee JH, Kim YC, Ryu JS, Lee HL, Park CS, Uh ST, Lee YC, Kim KH, Chun YJ, Park YB, Kim DS, Jegal Y, Lee JH, Park MS, Jeong SH. - Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with diabetes mellitus: the national survey in Korea from 2003 to 2007.; *J Korean Med Sci*. 2012 Jul;27(7):756-60

[169] Savarino, E., Bazzica, M., Zentilin, P., Pohl, D., Parodi, A., Cittadini, G., Negrini, S., Indiveri, F., Tutuian, R., Savarino, V., and Ghio, M. 2009. - Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 179, 5, 408–413.

[170] Edoardo Savarino, Roberto Carbone, Elisa Marabotto, Manuele Furnari, Luca Sconfienza, Massimo Ghio, Patrizia Zentilin, Vincenzo Savarino - Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients; *European Respiratory Journal* Nov 2013, 42 (5)

[171] Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. - Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1390–1394

[172] Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, et al. - Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 593–601.

[173] Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR,

Cunningham W, Homma S, et al. - American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:e3–e19.

[174] Kreuter M et al. - Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis., *Lancet Respir Med*. 2016 May;4(5):381-9.

[175] Bauwens SF, Drinka PJ, Boh LE. - Pathogenesis and management of primary osteoporosis.; *Clin Pharm*. 1986 Aug;5(8):639-59.

[176] Azzopardi N, Ellul P. - Risk factors for osteoporosis in Crohn's disease: infliximab, corticosteroids, body mass index, and age of onset.; *Inflamm Bowel Dis*. 2013 May;19(6):1173-8.

[177] D. Bouros, K. Hatzakis, H. Labrakis, and K. Zeibecoglou - Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes; *Chest*, vol. 121, no. 4, pp. 1278–1289, 2002.

[178] J. Park, D. S. Kim, T. S. Shim et al. - Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *European Respiratory Journal*, vol. 17, no. 6, pp. 1216–1219, 2001.

[179] A. Nagai, A. Chiyotani, T. Nakadate, and K. Konno - Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, vol. 167, no. 3, pp. 231–237, 1992.

[180] C. L. Hill, A.M. Nguyen, D. Roder, and P. Roberts-Thomson - Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study, *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 62, no. 8, pp. 728–731, 2003.

[181] W. Zhang, S. P. Jiang, and L. Huang - Dermatomyositis and malignancy: a retrospective study of 115 cases, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 13, no. 2, pp. 77–80, 2009.

[182] Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. - Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):5–8.

[183] Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, et al. - Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung* 2012; 190: 295–302.

- [184] Rudolf K.F. Oliveira, Carlos A.C. Pereira, Roberta P. Ramos, Eloara V.M. Ferreira, Carolina M.S. Messina, Lilian T. Kuranishi, Andrea Gimenez, Orlando Campos, Célia M.C. Silva, Jaquelina S. Ota-Arakaki - A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis; *European Respiratory Journal* 2014 44: 415-424;
- [185] H. J. Ford, R. P. Baughman, R. Aris, P. Engel, and J. F. Donohue - Tadalafil therapy for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension; *Pulm Circ.* 2016 Dec; 6(4): 557–562.
- [186] G.Ruocco, B.Cekorja, P.Rottoli, R.Refini, M.Pellegrini, B.Franci, R.Nuti, A.Palazzuoli – Role of BNP and echo measurement for pulmonary hypertension recognition in patients with interstitial lung disease: An algorithm application model; *Respiratory Medicine* (2015), 1-10
- [187] Rivera-Lebron BN, Forfia PR, Kreider M, et al. - Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144: 564–570
- [188] Castria D, Refini RM, Bargagli E, et al. - Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: prevalence and clinical progress. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 681–689.
- [189] Carbone R, Bottino G, Paredi P, et al. - Predictors of survival in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 695–704.
- [190] Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. - Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650–656.
- [191] Nathan, S. D., Shlobin, O. A., Ahmad, S., Koch, J., Barnett, S. D., Ad, N., Burton, N., and Leslie, K. 2008. - Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 76, 3, 288–294.
- [192] Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. - Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006; 129: 746–752.
- [193] Nathan S, Shlobin O, Ahmad S, Urbanek S, Barnett S. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 131: 657–663
- [194] Fonseca C, Abraham D, Renzoni EA. - Endothelin in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(1):1–10.
- [195] Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, et al. - Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:360–

[196] Wei Yan Li-Ying Peng, Cheng-Jun Ban, Xue-Feng Xu Min Zhu, Yan Liu, Shu Zhang, Zhen-Guo Zhai, Chen Wang and Hua-Ping Dai - Incidence and Clinical Characteristics of Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis; *Chin Med J (Engl)*. 2015 Apr 5; 128(7): 896–901.

[197] Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. - Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Resp J*. 2015;46:1370–7.

[198] Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. - Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2393-9.

[199] Ganesh Raghu , Jurgen Behr , Kevin K. Brown , James Egan , Steven M. Kawut , Kevin R. Flaherty , Fernando J. Martinez , Steven D. Nathan , Athol Wells , Patricia Pedersen , Lixin Shao , Jason Chien , Thomas O'Riordan - ARTEMIS-IPF: A Placebo-Controlled Trial Of Ambrisentan In Idiopathic Pulmonary Fibrosis; *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;185:A3632

[200] Steven Nathan, Juergen Behr, Harold R Collard, Vincent Cottin, Marius M Hoeper, Fernando Martinez, Tamera Corte, Anne Keogh, Hanno Leuchte, Nesrin Mogulkoc, Silvia Ulrich, Wim Wuyts, Stephen Malcolm, Sukrut Shah, Mia Yao, Athol Wells - RISE-IIP: Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonia; *European Respiratory Journal* 2017 50: OA1985

[201] Harold R. Collard, Kevin J. Anstrom, Marvin I. Schwarz, David A. Zisman - Sildenafil Improves Walk Distance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis; *Chest*. 2007 Mar; 131(3): 897–899

[202] So-My Koo et al. - Relationship between survival and age in patients with idiopathic pulmonary fibrosis; *J Thorac Dis*. 2016 Nov; 8(11): 3255–3264.

[203] Matthew J. Strand et al. - Pulmonary Function and Survival in Idiopathic vs Secondary Usual Interstitial Pneumonia; *CHEST* 2014; 146(3):775-785

[204] Seijiro Sato et al. - Surgical Outcomes of Lung Cancer Patients with Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema and Those with Idiopathic Pulmonary Fibrosis without Emphysema; *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 22(4): 216–223.

[205] Jason S Vourlekis, Marvin I Schwarz et al. - The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis; *The American Journal of Medicine* Vol. 116 / 10 662-

668, May 2004

- [206] Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, Hale V, Cool CD, Vourlekis JS, Lynch DA – Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival ; *Radiology* 2007, Aug 244(2):591-8
- [207] Masato Kono Yutaro Nakamura et al. - Usual Interstitial Pneumonia Preceding Collagen Vascular Disease: A Retrospective Case Control Study of Patients Initially Diagnosed with Idiopathic Pulmonary Fibrosis; *PLoS One*. 2014; 9(4): e94775.
- [208] Teng Moua, Ana C Zamora Martinez, Misbah Baqir, Robert Vassallo, Andrew Limper and Jay Ryu - Predictors of diagnosis and survival in idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease-related usual interstitial pneumonia; *Respiratory Research* 2014, 15:154
- [209] Kinder, B. W., Collard, H. R., Koth, L., Daikh, D. I., Wolters, P. J., Elicker, B., Jones, K. D., and King, T. E. 2007. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176, 7, 691–697.
- [210] Li XR, Peng SC, Wei LQ. - Nonspecific interstitial pneumonia overlaps organizing pneumonia in lung-dominant connective tissue disease.; *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Sep 1;8(9):11230-5.
- [211] Ferri C, Manfredi A, Sebastiani M, Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Della Casa G, Cerri S, Torricelli P, Luppi F. - Interstitial pneumonia with autoimmune features and undifferentiated connective tissue disease: Our interdisciplinary rheumatology-pneumology experience, and review of the literature.; *Autoimmun Rev*. 2016 Jan;15(1):61-70.
- [212] Ling Qin, WenZe Wang, HongRui Liu, Yi Xiao, MingWei Qin, WenJie Zheng, and JuHong Shi - Prognosis of nonspecific interstitial pneumonia correlates with perivascular CD4+ T lymphocyte infiltration of the lung *Pulm Med*. 2015; 15: 127.
- [213] WenBin Xu, Yi Xiao, HongRui Liu, MingWei Qin, WenJie Zheng, and JuHong Shi - Nonspecific interstitial pneumonia: clinical associations and outcomes *BMC Pulm Med*. 2014; 14: 175.
- [214] S Johnson, C Whale, R Hubbard, S Lewis, and A Tattersfield - Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis; *Thorax*. 2004 Sep; 59(9): 800–803.
- [215] Angelo M. Taveira–DaSilva, Gustavo Pacheco–Rodriguez and Joel Moss - The Natural History of Lymphangioleiomyomatosis: Markers of Severity, Rate of Progression and Prognosis; *Lymphat Res Biol*. 2010 Mar; 8(1): 9–19.

- [216] Lesley Ann Saketkoo et al. - Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials; *Thorax*. 2014 May; 69(5): 436–444.
- [217] Nardi, A., Brillet, P.-Y., Letoumelin, P., Girard, F., Brauner, M., Uzunhan, Y., Naccache, J.-M., Valeyre, D., and Nunes, H. 2011. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *European Respiratory Journal* 38, 6, 1368–1373
- [218] Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, King TE Jr, Noble PW, Sahn SA, Valeyre D, du Bois RM. - Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis; *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014 Oct 20;31(3):198-205.
- [219] Tomassetti, Ryu, Poletti – Staging System and disease severity assessment in interstitial lung diseases; *Pulmonary medicine* 2015 Vol21/5 463-469
- [220] Wells AU, Desai SR, Rubens MB et al. - Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography; *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:962-969
- [221] Behr, J., Hoepfer, M. M., Kreuter, M., Klotsche, J., Wirtz, H., and Pittrow, D. - Investigating significant health trends in idiopathic pulmonary fibrosis (INSIGHTS-IPF): rationale, aims and design of a nationwide prospective registry. *BMJ Open Respiratory Research* 2014, 1, 1–8.
- [222] Behr J, Neuser P, Prasse A, Kreuter M, Rabe K, Schade-Brittinger C, Wagner J, Günther A. - Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) - a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial; *BMC Pulm Med*. 2017 Sep 6;17(1):122.
- [223] Russell et al. - Daily Home Spirometry: An Effective Tool for Detecting Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Oct 15;194(8):989-997.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ACC®	N- Acetylcystein
ACR	American College of Rheumatology
AE	Akute Exazerbation
AHA	American Heart Association
AIP	Akute interstitielle Pneumonie
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
Anti- CCP- AK	Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide
Anti- ds- DNA- AK	Antikörper gegen DNA- Doppelstrang
Anti- Scl- 70- AK	Anti- Topoisomerase- I- Antikörper
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body Mass Index
BNP	B- Typ natriuretisches Peptid
CI	Herzindex
COP	Kryptogen organisierende Pneumonie
COPD	Chronisch- obstruktive Lungenerkrankung
CPFE	Kombinierte Lungenfibrose und –emphysem
CRP	C- reaktives Protein
CT	Computer- Tomographie
CTD-ILD	Kollagenose- assoziierte ILD
DIP	Desquamative interstitielle Pneumonie
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid der Lunge
EAA	Exogen- allergische Alveolitis
ERS	European Respiratory Society
FEV-1	Forcierte expiratorische Vitalkapazität nach einer Sekunde
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
GAP	Geschlecht, Alter, Physiologie (im Zuge des GAP- Index)
GER	Gastroösophagealer Reflux

HRCT	CT mit hochauflösender Rekonstruktion
HZV	Herzzeitvolumen
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
Ig	Immunglobulin
IPAF	Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Eigenschaften
IPF	Idiopathische Lungenfibrose
iNSIP	Idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAM	Lymphangiomeiomyomatose
LIP	Lymphoide interstitielle Pneumonie
m	Meter
MCID	Minimale klinisch relevante Veränderung
mTOR	mechanistic target of Rapamycin
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
OP	Organisierende Pneumonie
O ₂	Sauerstoff
PAPm	mittlerer pulmonal- arterieller Druck
PCWP	Wedge Druck
PDE	Phosphodiesterase
PDGF	platelet derived growth factor
PH	Pulmonale Hypertonie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PPFE	Pleuroparenchymatöse Fibroelastose
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PVR	pulmonal- vaskulärer Widerstand
RA	rheumatoide Arthritis
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung
RF	Rheumafaktor
RHK	Rechtsherzkatheter
RhoA- GTPase	Ras- homologe Guanosin- Triphosphat Hydrolase
RV	Residualvolumen

Ssc	Systemische Sklerose
TBB	transbronchiale Biopsie
TGF- β	transforming growth factor β
TLK	Totalkapazität der Lunge
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TSC	Tuberöse Sklerose Komplex
UIP	Gewöhnliche interstitielle Pneumonie
V/Q	Ventilations- Perfusions- Verhältnis
VATS	Videoassistierte thorakoskopische Lungenbiopsie
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VK	Vitalkapazität
6- MWT	6- Minuten- Gehstrecke

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Computertomographie- Merkmale eines usual interstitial pneumonia- Musters
Tabelle 2	Histopathologische Kriterien eines usual interstitial pneumonia Musters
Tabelle 3	Das GAP- Staging System sowie die prophezeite Mortalität
Tabelle 4	Der Geschlecht, Alter, Physiologie- Index
Tabelle 5	Verteilung des Patientenkollektivs auf die einzelnen Entitäten
Tabelle 6	Beobachtungszeitraum und Verlaufskontrollen
Tabelle 7	Anthropometrische Daten der Patientenkohorte
Tabelle 8	Ausgangswerte der Lungenfunktionsuntersuchungen
Tabelle 9	Komorbiditäten in den einzelnen Entitäten
Tabelle 10	RHK- Untersuchung und Blutuntersuchung
Tabelle 11	Herzinsuffizienzmarker BNP und pro-BNP zum Zeitpunkt der RHK- Untersuchung
Tabelle 12	Lungentransplantationen und Todesfälle
Tabelle 13	Verlauf der Vitalkapazität und der Diffusionskapazität nach 6 Monaten
Tabelle 14	Charakteristika der einzelnen Entitäten im ILD- GAP- Modell
Tabelle 15	Altersverteilung im ILD- GAP - Modell
Tabelle 16	Exakte Aufteilung der Entitäten in die ILD- GAP- Kategorien a – d
Tabelle 17	Mortalität im Patientenkollektiv

7.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Einteilung interstitieller Lungenerkrankungen
Abbildung 2	Typisches usual interstitial pneumonia (UIP)- Muster in der hochauflösenden Dünnschicht- Computertomographie und in der Histologie
Abbildung 3	Diagnosealgorithmus bei der IPF
Abbildung 4	Verteilung der Patienten mit nicht- klassifizierbarer interstitieller Lungenerkrankung
Abbildung 5	Verteilung der Komorbiditäten der gesamten Patientenkohorte
Abbildung 6	Überlebensfunktion der gesamten Patientenkohorte und Überlebensfunktion aller Entitäten
Abbildung 7	Veränderung der Vitalkapazität der Entitäten innerhalb eines Jahres
Abbildung 8	Veränderung der Diffusionskapazität der Entitäten innerhalb eines Jahres
Abbildung 9	Überlebensfunktion der IPF- Patienten hinsichtlich der Veränderung der Vitalkapazität und Diffusionskapazität
Abbildung 10	Überlebensfunktion der Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD hinsichtlich der Veränderung der Vitalkapazität und Diffusionskapazität
Abbildung 11	Überlebensfunktion der EAA- Patienten hinsichtlich der Veränderung der Vitalkapazität und Diffusionskapazität
Abbildung 12	Überleben der Patienten mit IPF und nicht- klassifizierbarer ILD im ILD- GAP- Modell
Abbildung 13	Überleben der Patienten mit nicht- klassifizierbarer ILD im ILD- GAP- Modell
Abbildung 14	Überleben der Patienten mit EAA im ILD- GAP- Modell
Abbildung 15	Überleben der Patienten mit NSIP im ILD- GAP- Modell
Abbildung 16	Überleben der Patienten mit CTD- ILD im ILD- GAP- Modell

7.4 Tabellen

Tabelle A1: Diagnosekriterien der Exogen- allergischen Alveolitis
Hauptkriterien
1. Antigen- Exposition
2. Exposition- und/ oder zeitabhängige Symptome
3. Spezifische IgG- Antikörper im Serum
4. Sklerophonie
5. Röntgenzeichen der EAA, ggf. im HRCT
6. pO ₂ in Ruhe und/oder bei Belastung erniedrigt oder DLCO eingeschränkt
Nebenkriterien
- Lymphozytose in der BAL
- mit der EAA zu vereinbarender histopathologischer Lungenbefund
- positiver Karentest
- positive inhalative Expositions- oder Provokationstestung
Diagnosekriterien der EAA nach [94].
Eine EAA liegt vor, wenn alle sechs Diagnosekriterien erfüllt sind. Bei Fehlen eines der Hauptkriterien, kann dieses durch eines der Nebenkriterien ersetzt werden.

Tabelle A2: Anthropometrische Daten von Vergleichsstudien

Autor / Jahr	Studienkollektiv Entitäten	Alter	BMI	Frauen [%]
Raghu et al. [27] 2012	IPF (n = 77)	68,8 ± 7,3		23,0
	IPF (n = 78)	67,9 ± 8,1		27,0
King et al. [37] 2014	IPF (n = 278)	68,4 ± 6,7		20,1
	IPF (n = 277)	67,8 ± 7,3		23,1
Richeldi et al. [40] 2014	IPF (n = 309)	66,9 ± 8,4	28,6 ± 4,5	18,8
	IPF (n = 329)	66,4 ± 7,9	27,6 ± 4,6	22,2
Du Bois et al. [49] 2009	IPF (n = 1156)	65,3 ± 8,1		29,8 %
Flaherty et al. [50] 2003	IPF (n = 80)	62 (26,78)		50,0 %
	NSIP (n = 27)	53 (29,62)		58,6 %
Zappala et al. [51] 2010	IPF (n = 84)	57,4 ± 8,5		17,9 %
	NSIP (n = 72)	50,9 ± 9,9		41,7 %
Du Bois [54] 2011	IPF (n = 826)	66,0 ± 7,8		29,2 %
Ley et al. [55] 2012	IPF (n = 558)	67,5 ± 8,7	28,6	29 %
Travis et al. [56] 2009	NSIP (n = 67)	52 [26 - 73]		67 %
Hyldgaard et al. [73] 2013	IPF (n = 121)	67,4 ± 8,4		23 %
	NK-ILD (n = 62)	59,3 ± 14,5		55 %
	CTD-ILD (n = 54)	58,4 ± 11,9		59 %
	EAA (n = 32)	48,6 ± 14,6		37 %
	NSIP (n = 30)	53,8 ± 16,0		53 %
	LAM (n = 4)	57,4 ± 14,5		100 %
Ryerson et al. [74] 2013	IPF (n = 244)	69,7 ± 8,8		27,2 %
	Nicht-klassifizierbar (n = 132)	67,8 ± 12,9		47 %
Neurohr et al. [86] 2011	LAM (n = 10)	42,4 ± 11,9		100 %
Ryu et al. [88] 2006	LAM (n = 230)	41,0 ± 0,65		100 %
Park et al. [106] 2007	CTD-ILD (n = 93)	50,7 ± 11,7		76,3 %
	IPF (n = 203)	59,2 ± 9,2		29,1 %
	NSIP (n = 66)	54,9 ± 10,0		66,7 %
Ryerson et al. [131] 2014	- IPF (n = 307)	68,5 ± 8,8		27 %
	- Nichtklassifizierbare ILD (n = 173)	66,1 ± 13,4		13 %
	- CTD-ILD (n = 281) / NSIP (n = 45)	55,9 ± 13,3		67 %
	- EAA (n = 206)	61,7 ± 11,4		70 %
Kishaba et al. [132] 2015	IPF (n = 54)	71 [53-85]		33,3 %
Nunes et al. [145] 2013	EAA (n = 15)	52,7 ± 10,3		40 %
	CTD (n = 29)	51,6 ± 14,4		65,5 %
Alhamad et al. [146] 2009	Sarkoidose (n = 26)	43,5 ± 11,8		53,8 %
Gribbin et al. [147] 2006	IPF (n = 929)	71,0 ± 11,0		38 %
	Sarkoidose (n = 1019)	47,0 ± 14,0		53 %
Inoue et al. [148] 2015	Sarkoidose (n = 150)	51 [32-61]		68,7 %
Traila et al. [140]	IPF (n = 40)	64,7 ± 10,1	27,3 ± 4,8	32,5 %
	NSIP (n = 14)	57,4 ± 12,2	30,4 ± 4,1	35,7 %
	Nicht-klassifizierbare ILD (n = 27)	53,0 ± 14,6	26,6 ± 5,4	66,7 %
Lee et al. [149] 2016	IPF (n = 1685)	67,9 ± 9,6		27,6 %
Swigris et al. [150] 2010	IPF (n = 154)	65,1 ± 8,74		27 %
Stock et al. [151] 2013	IPF (n = 110)	64,6		28,2 %
	CTD (n = 440)	52,8		81,0 %
	Sarkoidose (n = 180)	39,6		51,7 %
Collard et al. [154] 2014	IPF (n = 517)	68 ± 8,5		20,1 %

Lee J.Y. et al [155] 2012	NSIP (n = 35)	52		80 %
Silva Pereira et al. [156] 2015	CTD (n = 44)	57 ± 12,5		61 %
Judge et al.[157] 2012	IPF (n = 55)	60,0 ± 7,5	26,4	26 %
Rhee et al. [159] 2016	CTD (n = 827)	53,0 ± 14,0	26,0 ± 6,0	89 %
Anthropometrische Daten von anderen Studien zum Vergleich mit der vorliegenden Kohorte.				
Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen-allergische Alveolitis (EAA), Kollagenose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD-ILD), Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie(NSIP)				

Tabelle A3 : Ausgangswerte von Studienkollektiven anderer Studienkollektive im Vergleich

Autor / Jahr	Studienkollektiv / Entität	VK	TLK	DLCO	FEV1	FVC / FEV1
Raghu et al. [27] 2012	IPF (n = 77)	69,3 ± 15,1		42,1 ± 10,2		
	IPF (n = 78)	72,1 ± 14,4		45,3 ± 12,4		
King et al. [37]	IPF (n = 278)	67,8 ± 11,2		43,7 ± 10,5		84,0 ± 3,0
	IPF (n = 277)	68,6 ± 10,9		44,2 ± 12,5		84,0 ± 4,0
Richeldi et al. [40]	IPF (n = 309)	79,5 ± 17,0		47,8 ± 12,3		81,5 ± 5,4
	IPF (n = 329)	80,0 ± 18,1		47,0 ± 14,5		81,8 ± 6,3
Du Bois et al. [49] 2009	IPF (n = 1156)	70,1 ± 12,8		44,4 ± 10,8		
Flaherty et al. [50] 2003	IPF (n = 80)	67 (22,114)	72 (42,121)	50 (17,98)		
	NSIP (n = 27)	71 (44,109)	85 (51,120)	48 (26,80)		
Zappala et al. [51] 2010	IPF (n = 84)	72,7 ± 18,7		41,9 ± 12,8		
	NSIP (n = 72)	71,5 ± 21,5		43,8 ± 15,1		
Du Bois [54] 2011	IPF (n = 826)	72,5 ± 12,7		47,4 ± 9,2		
Ley et al. [55] 2012	IPF (n = 558)	68,4 ± 18,2	67,1 ± 13,9	45,1 ± 15,1	74,7 ± 18,8	
Hyltdgaard et al. [73] 2013	IPF (n = 121)	72,0 ± 20,7		42,3 ± 16,4		
	NK-ILD (n = 62)	73,7 ± 22,8		55,8 ± 21,4		
	CTD-ILD (n = 54)	76,5 ± 24,5		51,1 ± 17,1		
	EAA (n = 32)	68,4 ± 18,7		51,1 ± 17,1		
	NSIP (n = 30)	60,7 ± 22,5		45,6 ± 14,4		
	LAM (n = 4)	75,5 ± 10,9		39,0 ± 18,9		
Ryerson et al. [74] 2013	IPF (n = 244)	69,1 ± 17,8		44,0 ± 16,4		
	NK-ILD (n = 132)	69,0 ± 19,7		47,6 ± 19,7		
Neurohr et al. [86] 2011	LAM (n = 10)	69,2 ± 6,5		28,0 ± 3,4	36,1 ± 4,5	
Ryu et al. [88] 2006	LAM (n = 230)	87,5 ± 1,14		67,6 ± 1,61	70,3 ± 1,64	64,5 ± 1,21
Park et al. [106] 2007	CTD-ILD (n = 93)	66,6 ± 16,1	73,4 ± 14,4	59,0 ± 16,8		
	IPF (n = 203)	72,2 ± 17,4	76,6 ± 16,6	62,9 ± 20,6		
	NSIP (n = 66)	64,1 ± 15,1	73,2 ± 20,7	57,2 ± 19,7		
Ryerson et al. [131] 2014	- IPF (n = 307)	69,2 ± 17,9	67,3 ± 15,7	45,8 ± 16,6		
	- NK-ILD (n = 173)	70,2 ± 20,9	70,4 ± 18	48 ± 20,8		
	- CTD-ILD (n = 281)	67,7 ± 19,2	69,2 ± 19,1	46,9 ± 18,9		
	NSIP (n = 45)					
	- EAA (n = 206)	67,8 ± 19,7	71,4 ± 17,5	48,1 ± 18,1		
Traila et al. [140]	IPF (n = 40)	71,4 ± 18,8		44,8 ± 17,7	77,5 ± 20,3	86,0 ± 5,4
	NSIP (n = 14)	67,3 ± 14,6		42,3 ± 8,0	70,3 ± 14,2	84,9 ± 7,0
	Nicht-klassifizierbare ILD (n = 27)	73,4 ± 22,7		47,4 ± 16,1	69,9 ± 18,3	81,3 ± 10,2
Nunes et al. [145] 2013	EAA (n = 15)	59 ± 14,3	61,4 ± 13,8	44 ± 18,9	60,2 ± 17,4	82,9 ± 8,5
	CTD (n = 29)	63,3 ± 20	66,6 ± 20,2	47,2 ± 14,4	66,1 ± 20,8	85,1 ± 9,9
Alhamad et al. [146] 2009	Sarkoidose (n = 26)	80,4 [17,7 - 102]	80,5 [28,7 - 98,3]	45,9 [19,8 - 84,7]	83,4 [21,8 - 110]	
Inoue et al. [148] 2015	Sarkoidose (n = 150)	95,4 [86,2 - 106,9]				81,5 [76,1 - 86,5]
Lee et al. [149] 2016	IPF (n = 1685)	75,1 ± 18,4	83,4 ± 19,6	62,3 ± 21,5	85,3 ± 20,1	
Swigris et al. [150] 2010	IPF (n = 154)	67,8 ± 11,8		41,8 ± 9,5		
Stock et al. [151] 2013	IPF (n = 110)	69,3		40,0		
	CTD (n = 440)	91,0		63,0		

	Sarkoidose (n= 180)	96,9		75,1		
Collard et al. [154] 2014	IPF (n = 517)	65,3 ± 16,8		37,2 ± 13,5	75,3 ± 14,1	77,0 ± 2,0
Lee J.Y. et al [155] 2012	NSIP (n = 35)	63,5		46,5		
Silva Pereira et al. [156] 2015	CTD (n = 44)	69,5 ± 21,5			74,0 ± 22,0	
Judge at al. [157] 2012	IPF (n = 55)	59,8 ± 18,2	64,1 ± 12,5	29,9 ± 11,5	60.6 ± 18.8	
Ausgangswerte der Lungenfunktionswerte von anderen Studienkollektiven zum Vergleich. Die Lungenfunktionswerte werden in Mittelwert ± Standardabweichung angegeben						
Abkürzungen: idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), Exogen-allergische Alveolitis (EAA), Kollagenose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (CTD-ILD), Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), Vitalkapazität (VK), Totalkapazität (TLK), Diffusionskapazität (DLCO), Einsekundenkapazität (FEV1), Tiffeneau-Index (FVC/FEV1)						

Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben eine Anzahl von Personen und Institutionen auf vielfältige Weise helfend beigetragen.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Claus Neurohr für seine Anregung zu dieser Dissertation, sein stetes Interesse an der vorliegenden Arbeit, seine verständnisvolle Betreuung und seine fachlichen Hinweise.

Ganz besonders danke ich meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Gabriela Leuschner für die vielen aufschlussreichen Gespräche und für ihre hilfreichen Anregungen zu wissenschaftlichen und methodischen Fragen.

Hervorzuheben habe ich daneben die Hilfe der Mitarbeiter der Medizinischen Klinik und Poliklinik V der Universität München, die mir den Zugang zu den Patientendaten ermöglichten, die der Arbeit zugrunde liegen.

Des Weiteren möchte ich an dieser Stelle auch Frau Dr. Lillian Reiter und Ph.D Dr. med. Armin Piehler danken für die konstruktiven Diskussionen und für das Korrekturlesen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Torunn und Dr. Heinrich Reiter für Ihre ermutigende Unterstützung.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Frau, Anja Reiter für ihr Verständnis und ihre Geduld, die mir den notwendigen Rückhalt zur Durchführung dieser Arbeit gegeben hat.

Zuletzt möchte ich Freyja, meiner geliebten Tochter für das danken, was sie ist.

München, August 2019

Fredrik Reiter

Eidesstattliche Erklärung

Reiter, Fredrik

Name, Vorname

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Risikostratifizierung bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen: Prognostische Relevanz von physiologischen Parametern und Komorbiditäten“ eigenständig angefertigt habe. Textpassagen, die wörtlich oder dem Sinn nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln kenntlich gemacht.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 02.05.2020

Ort, Datum

Fredrik Reiter

Unterschrift Doktorand