



Interstitielle Lungenkrankheiten

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
an der Technischen
Universität Dresden
Anstalt des öffentlichen Rechts
des Freistaates Sachsen

Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Telefon (03 51) 4 58 - 0

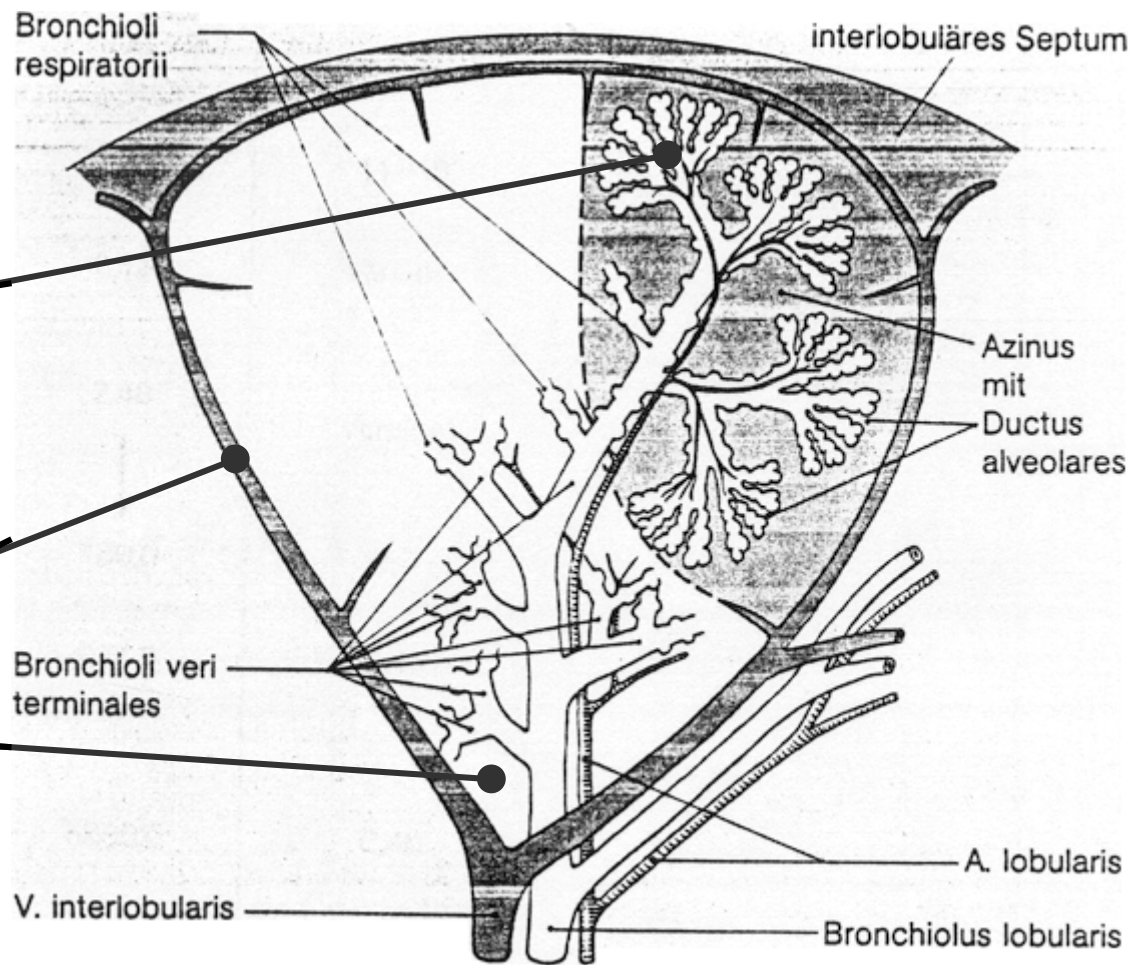
G. Höffken, Dresden

Definition interstitieller Lungenerkrankungen

- Entzündung des Lungeninterstitiums aufgrund unterschiedlicher Ursachen
- Ort: alveolo-interstitio-kapilläre Inflammation
- Ätiologie: Genetische Faktoren, berufliche Noxen, Umweltfaktoren, Infekte, Aspiration, Autoimmunerkrankungen, Zigarettenrauch, Medikamente u.a.

Lungen- interstitium

- Lungengerüst mit bronchiolo-alveolo-kapillar-septalen Strukturen
- Interlobuläre Septen
- Peribronchiales/ perivaskuläres Gewebe



Coultas DB 1994

Müller-Quernheim 1997

Granulomatosen (30%)

- Sarkoidose
- Histiozytose X
- Exogen-allergische Alveolitis (EAA)

Angeborene Erkrankungen

- Tuberöse Sklerose (< 1%)
- Neurofibromatose
- Hereditäre ILF

Idiopathische Lungenfibrosen (40%)

Autoimmunerkrankungen (13%)

- Wegener'sche Granulomatose
- Churg-Straus-Syndrom - GvHD
- Lupus-Erythematodes
- Sklerodermie/CREST
- Goodpasture-Syndrom

Exogen-inhalative Genese (14%)

- Pneumokoniose
- Anthrakose
- Silikose
- Asbestose

Formen der Lungenfibrosen

Spezifische Ursachen (3%)

- Bronchiolitis obliterans
- Eosinophile Pneumonitis
- Alveolarproteinose
- Idiopath. Pulm. Hämosiderose
- Amyloidose
- Medikamentenbedingte Fibrosen

Definition (Ryu 1998)

- Eine **Lungenfibrose** ist eine Lungenerkrankung meist unbekannter Ursache, charakterisiert durch eine **parenchymale Entzündung** (Alveolitis) und progressive **interstitielle Fibrose**, die klinisch durch einen meist langsamen Beginn von **Husten** und **Luftnot**, später mit Entwicklung von **Uhrglasnägel**, **Knisterrasseln** beidseits basal, radiologisch durch diffuse interstitielle, milchglasartige bis honigwabenartige Veränderungen und lungenfunktionell durch eine **Restriktion** mit **Gasaustauschstörung** imponiert.

Einteilung idiopathischer pulmonaler Fibrosen (*Katzenstein & Myers 1998*)

- Usual interstitial pneumonitis (UIP)
- Desquamative interstitial pneumonitis (DIP)/respiratory bronchiolitis interstitial lung disease (RBILD)
- Acute interstitial pneumonia (AIP)
- Nonspecific interstitial pneumonitis (NSIP)

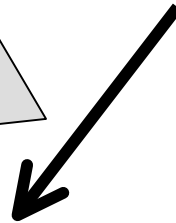
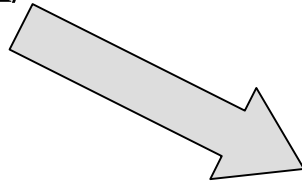
Pathogenese - Übersicht -

Noxen (aerogen, zirkulatorisch)

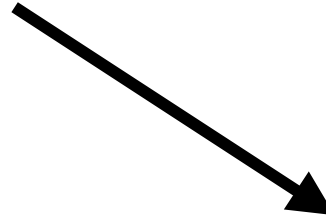


**Schädigung der alveolären/
endothelialen Membran**

Entzündungszellen
aus Zirkulation/
Interstitium



Granulom



Fibrose

(Remodeling)

Pathogenese der Lungenfibrosen

- Aktivierung und Rekrutierung von **Entzündungszellen** (Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, eosinophile Zellen, Gewebsfibroblasten)
- Bildung und Sekretion von **Entzündungsmediatoren** (γ -IFN, TNF- α , PGDF, Interleukin 1/4/6/, TGF, FGF, Endothelin, NO ...)
- Bildung und Sekretion von **Enzymen** (Elastasen, Proteinasen, Myeloperoxidasen)
- Bildung und Deposition von **Kollagenen, Glykopeptiden, Proteoglykanen**

 Matrixdeposition

Interstitielle Lungenerkrankungen

Symptome

- Sehr variabel
- Akut-einsetzende bis chronische Entwicklung von **Husten** (meist nicht produktiv), **Luftnot** (zunächst unter Belastung), körperliche **Schwäche, Gewichtsabnahme**
- Vorliegen von organbezogenen Symptomen bei sekundären interstitiellen Lungenerkrankungen

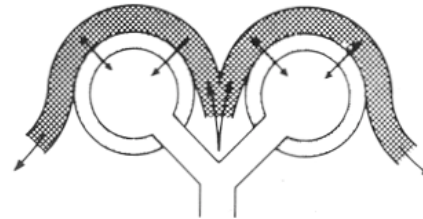
Interstitielle Lungenerkrankungen

Befunde

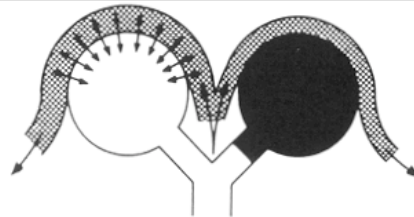
- Tachypnoe, Tachykardie
- ev. Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger
- Hochstehende Zwerchfelle, basal beidseits
Knisterrasseln, midinspiratorisches Giemen
(„Fibrosequietschen“)
- Vorliegen von organbezogenen Symptomen bei
sekundären interstitiellen Lungenerkrankungen

Verminderung der Diffusionskapazität

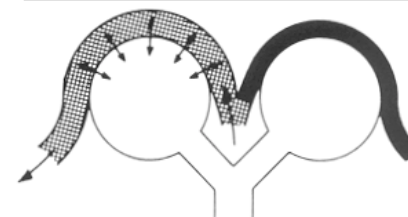
Alveolärer Block
(echte Diffusionsstörung)



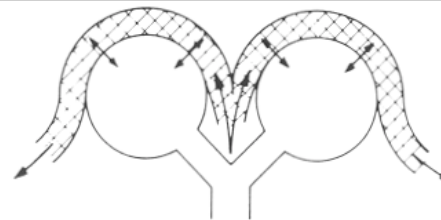
Verkleinerung des Alveolarraumes



Verkleinerung der Kapillardiffusionsfläche



Verkleinerung der Diffusionskonstanten (bei Anämie)



Akute interstitielle Pneumonie (AIP)

- **Beginn:** akut, Luftnot
- **Vorkommen:** Medikamentös, Kollagenosen, ARDS
- **Röntgenbild:** diffuse, alveoläre, bilaterale Verschattung
- **CT-Thorax:** milchglasartige Verschattung
- **Befunde:** Knisterrasseln, Restriktion, Diffusionsstörung
- **BAL:** kein einheitliches Bild, Pleozytose
- **Biopsie:** diffuse alveoläre Schädigung (DAD)
- **Therapie:** Steroide, protektive Beatmungsmuster, Behandlung der Grundkrankheit
- **Prognose:** infaust, Letalität > 90% innerhalb 1/4 Jahres

Idiopathische Lungenfibrose als usual interstitial pneumonia (UIP)

- **Beginn:** > 64 Jahre, protrahiert
- **Befunde:** Knisterrasseln, Restriktion, Diffusionsstörung
Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger, selten Fieber
- **Röntgenbild:** herdförmige milchglasartige Verschattung,
fibrotische Areale, Traktionsbronchiektasen,
subpleurale Honigwaben
- **Histologie:** heterogen, normale, fibrotische, zelluläre
Reaktionen, „fibroblast foci“, subpleural-basal, Honigwaben
- **BAL:** Pleozytose, Neutrophilie, Eosinophilie
- **Therapie:** Immunsuppression
- **Prognose:** schlecht, mÜZ 2,8 Jahre

Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)

- **Beginn:** 40 Jahre, Raucher, protrahiert
- **Röntgenbild:** fleckig, milchglasartige Verschattung, peripher-basal betont, wenig Honigwaben
- **Befunde:** Knisterrasseln, Restriktion, Diffusionsstörung
Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger, selten Fieber
- **BAL:** Betont Rauchermakrophagen, vermehrt Neutrophile, Eosinophile, Lymphozyten
- **Therapie:** Raucherstopp, ev. Steroide
- **Prognose:** gut, 10 Jahre-Überlebensrate 70%

Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)

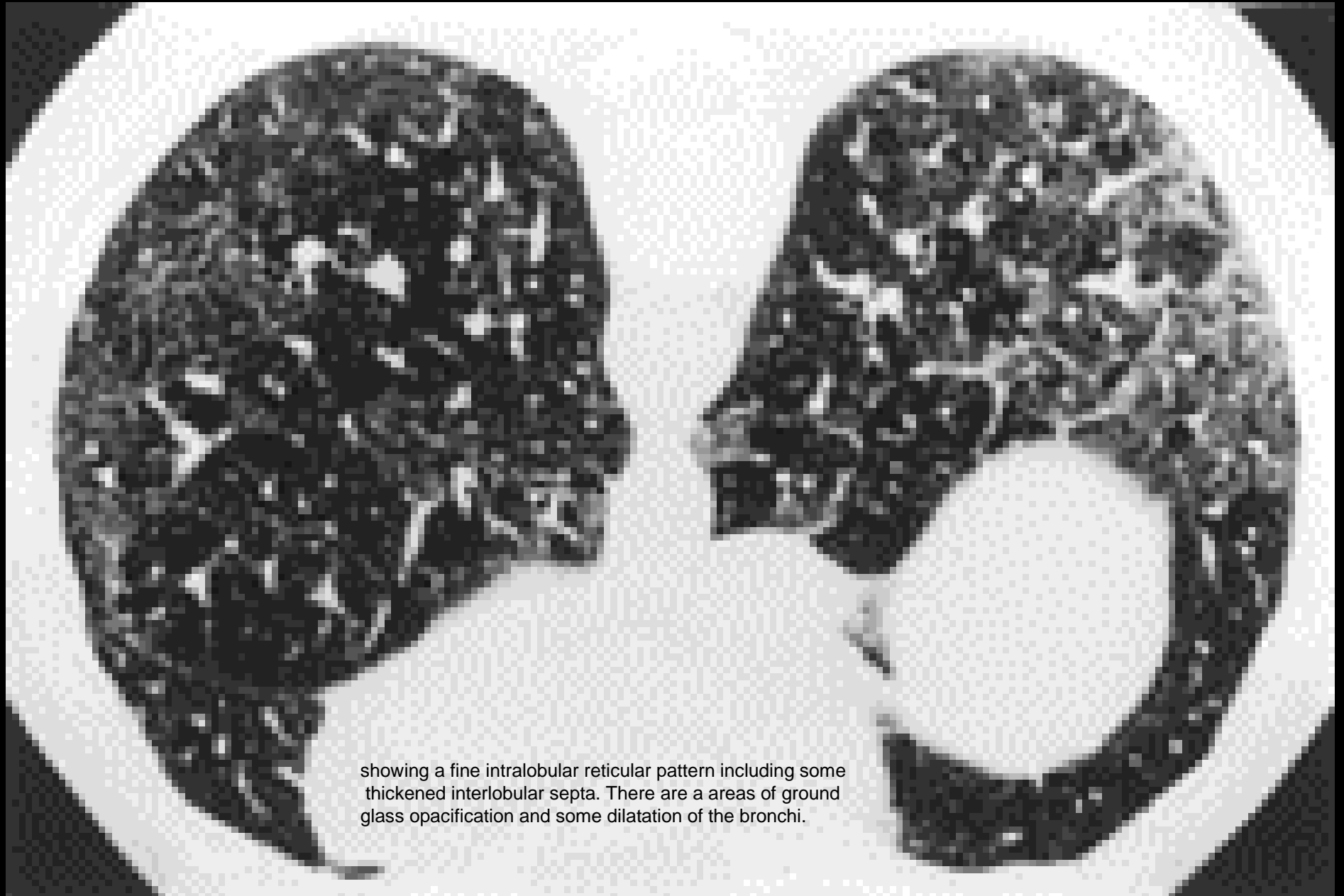
- **Beginn:** 36 Jahre, Raucher, protrahiert
- **Röntgenbild:** fleckig, milchglasartige Verschattung, peripher-basal betont, wenig Honigwaben
- **Befunde:** Knisterrasseln 1/3, leichte Restriktion, Diffusionsstörung, keine Uhrglasnägel bzw. Trommelschlegelfinger
- **BAL:** geringe Neutrophilie
- **Therapie:** Raucherstopp, ev. Steroide
- **Prognose:** gut

Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)

showing patchy ground glass opacification and thickening of a few interlobular septa.



Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)



showing a fine intralobular reticular pattern including some thickened interlobular septa. There are areas of ground glass opacification and some dilatation of the bronchi.

Röntgenbild bei Lungenfibrosen4-NSIP-Röntgen.ppt

CT-Thoraxbild bei Lungenfibrosen4-NSIP-Röntgen.ppt

Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) oder cryptogen-organisierende Pneumonie (COP)

- **Beginn:** grippeartig, akut, respiratorische Symptome
- **Röntgenbild:** fleckige, alveoläre Verschattung, noduläre Anteile
- **Befunde:** Knisterrasseln, Restriktion, Diffusions-störung
- **BAL:** Pleozytose, Lymphozytose, niedrige CD4/CD8-Ratio, Neutrophile, Eosinophilie
- **Therapie:** Steroide über Monate
- **Prognose:** gut (nicht bei sek. BOOP bei Lymphomen)

Idiopathische nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)

- Beginn: 50 Jahre, subakut/protrahiert, Fieber 1/3
sekundär bei Kollagenose 16%
- Röntgen: fleckig-alveolär, interstitiell, ubiquitär,
homogen, selten Honigwaben
- BAL: Lymphozytose, z.T. Neutrophilie, Eosinophilie
- Therapie: Immunsuppression
- Prognose: gut, mittleres Überleben 13,5 J.

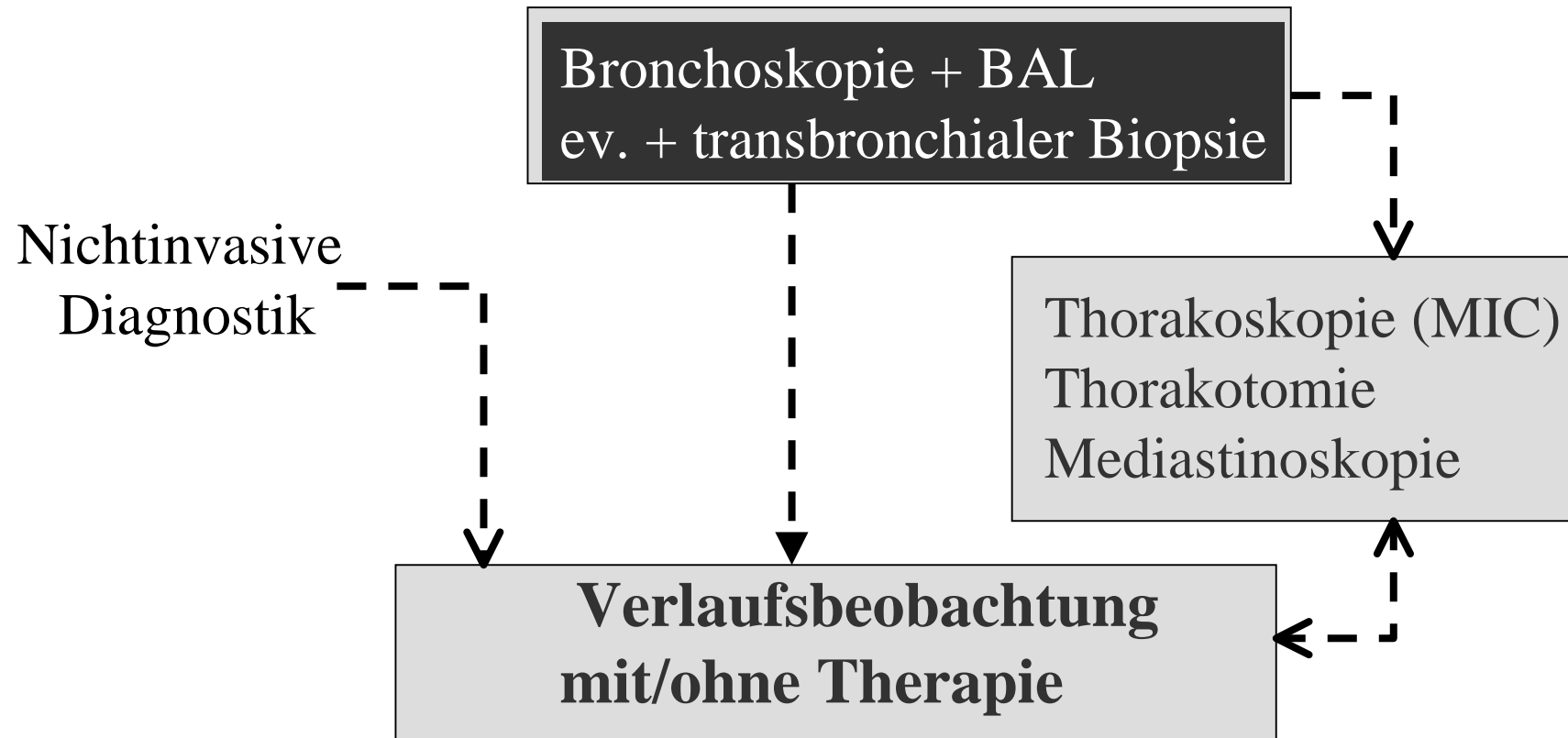
Häufigkeit pulmonaler Manifestationen bei Kollagenosen. Nach [Dickey u. Myers 1988].

	Rheumatoide Arthritis	Systemischer Lupus erythematodes	Progressive systemische Sklerose	Polymyositis bzw. Dermatomyositis
Pleural				
Verschwartung	++	++	+	0
Erguß	++	+++	0	0
Parenchymal				
Akute Pneumonie	0*	+	0	0
↓ Diffuse interst. Fibrose	++	+	+++	++*
Knollen	+	0	0	0
↓ Primäre pulmonale Vasculopathie	0	+	++	0
Aspiration	0	0	++	+++
Ventilatorische Insuffizienz	0	+	+	++

Diagnostisches Flussdiagramm bei Lungenfibrose (DGP 1993)

Radiologie	Lungenfunktion	Labor
Rö-Thorax in 2 Ebenen	Spirometrie BGA in Ruhe und Belastung	BSG, BB + DIFF, E´phorese, Leber- Nierenwerte, ACE, ANA, TE-Test
CT/HR-CT Szintigraphie Angiographie	CO-Transfer Ganzkörperbody- plethysmographie Compliance Echokardiographie Rechtsherzkatheter	

Diagnostisches Flussdiagramm bei Lungenfibrose (Fort's.)



Differentialdiagnostische Laboruntersuchungen I

- Präzipitine
- Rheuma-Serologie
- Scl-70-Ak
- dsDNA-Ak, SmAk
- nRNP-Ak
- Ro/SSA, La/SSB
- C3, C4, CH50
- c-ANCA
- p-ANCA
- Exogen-allergische Alveolitis
- Rheumatoide Arthritis
- Progressive Sklerodermie
- Syst. Lupus erythematodes
- Sharp-Syndrom
- Sjögren-Syndrom
- Vaskulitis
- Wegener'sche Granulomatose
- ANCA-positive Vaskulitiden

Differentialdiagnostische Laboruntersuchungen I

- Jo-1 Ak, CK, Aldolase
 - Anti-Basalmembran-Ak
 - Eisen i.S.
 - Eosinophilie i.S.
 - Tumormarker
 - HIV-Antikörper
 - Virusserologie
 - Bakteriologie/Virologie
 - Parasitologie
- Dermato-Polymyositis
 - Goodpasture-Syndrom
 - M. Ceelen
 - Eosinophiles Syndrom
 - Malignom
- V. a. Infektionskrankheiten

Zellverteilung in der BAL bei interstitiellen Lungenerkrankungen

	Zellzahl (x 10 ⁶ /ml)	Makrophagen (%)	Lymphozyten (%)	Granulozyten (%)
Kontrolle Nichtraucher	7 ± 3	92 ± 4	7 ± 3	1 ± 1
Kontrolle Raucher	23 ± 12	96 ± 3	3 ± 2	1 ± 1
Sarkoidose aktiv	25 ± 18	48 ± 21	49 ± 23 CD4/CD8 > 4	3 ± 6
EAA	42 ± 10	23 ± 11	69 ± 15 CD4/CD8 < 1	8 ± 5
UIP	24 ± 18	70 ± 19	7 ± 4	24 ± 18

Potentielle Aktivitätsmarker

Bronchoalveläre Lavageflüssigkeit

Zellen:

Neutrophilie

Eosinophilie

Lymphozytose

Enzyme

Neutrophilen-Kollagenase

Myeloperoxidase

Inaktivierte Neutrophilen-Elastase

Mediatoren

Tumor-Nekrose-Faktor

Myeloperoxidase

Platelet-derived-Growth-Factor

Insulin-like Growth-Factor

Sarkoidose

ACE: Granulomlast

IL-2-R: Aktivität T-Zellen

Neopterin: Aktivität der
Monozyten

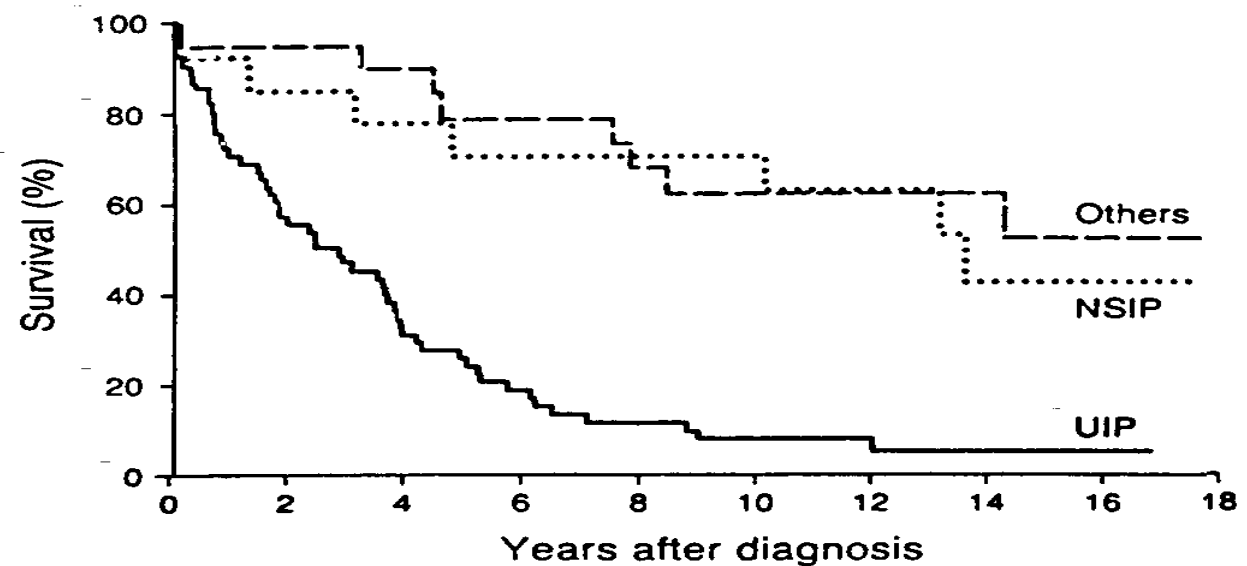
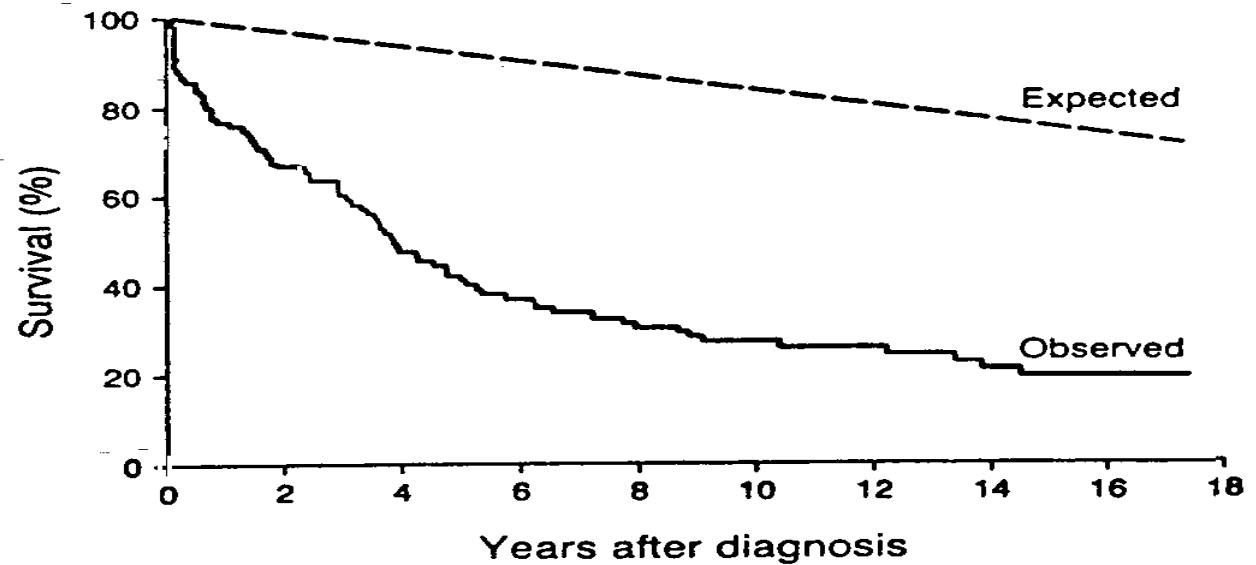
Risikoparameter für Letalität

(Daniil 1999; Schwartz 1994)

- Pathologische Klassifizierung
(AIP>UIP>>>sonstige)
- Alter bei Erstmanifestation
- Zigarettenrauchinhalation
- Ausmass der restriktiven
Lungenfunktionseinschränkung (FVC,
FEV1/FVC) und Gasaustauschstörung (DLco)
- BAL-Zellularität (Eosinophilie)

**Prognostic
significance
of histopathologic
subsets
in idiopathic
pulmonary fibrosis**

**Bjoraker JA et al.
AJRCCM 1998;
157: 199-203**



Behandlungsoptionen der interstitiellen Lungenerkrankungen

- **Spezifische Therapie** der jeweiligen Grunderkrankung
- Therapie der **Komplikationen**
 - arterielle Hypoxämie: **O₂-Langzeittherapie**
 - ventilatorische Insuffizienz: **nichtinvasive Heimbeatmung**
 - pulmonale Hypertonie: **Ca-Antagonisten, Prostanoid**
- Therapie der Lungenfibrose: **Immunsuppression**
- Therapierefraktäre Lungenfibrose: **Lungentransplantation**

Therapie der idiopathischen, interstitiellen Lungenerkrankungen

Idiopathische Lungenfibrose (UIP)

Kombinierte
Immunsuppression
Steroide + Azathioprin
Steroide + Cyclophosphamid

Desquamative interstitielle Pneumonitis (DIP, AMP))

Nikotinstopp
ev. Steroide

Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)

Nikotinstopp,
ev. Steroide