



# 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

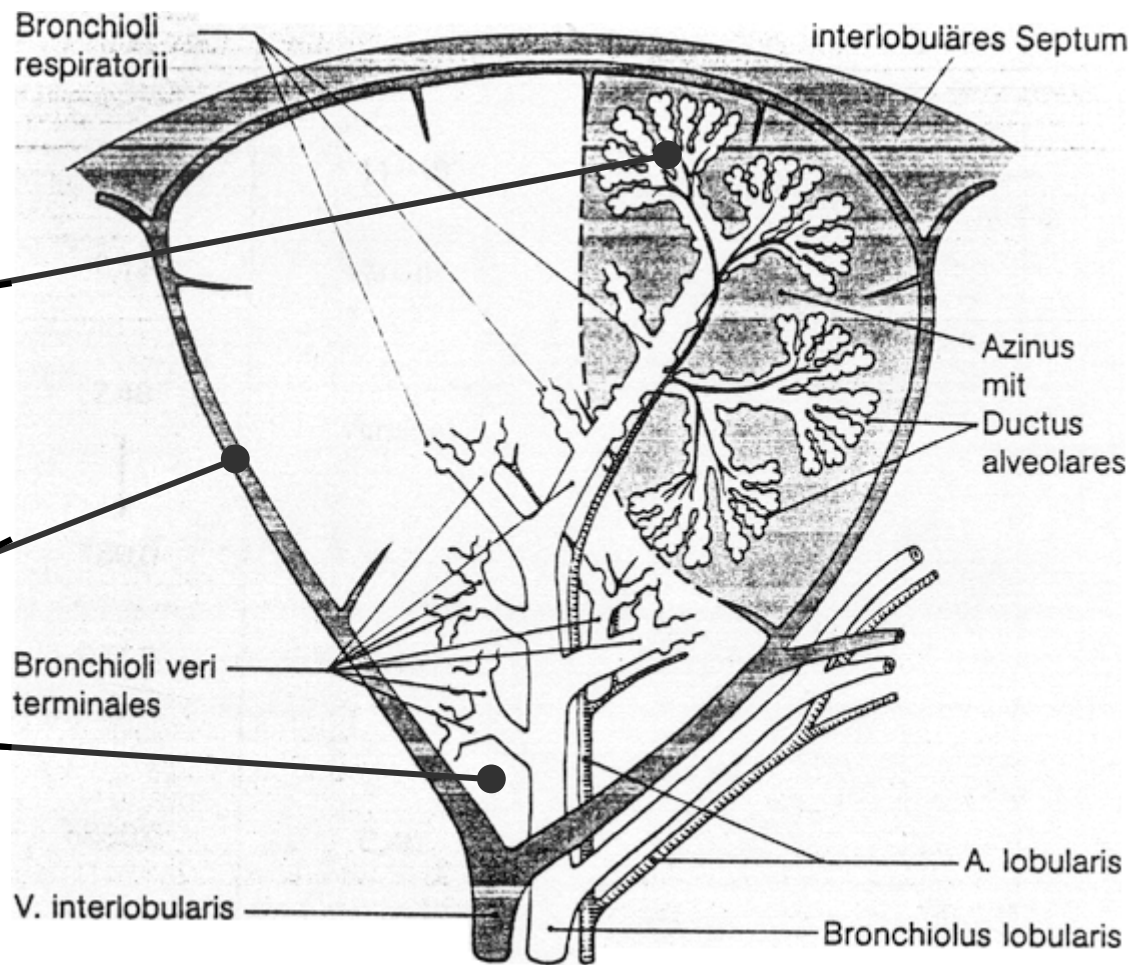
G. Höffken, Dresden

# 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 **Uhrglasnägeln**, **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)

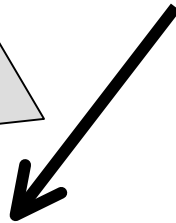
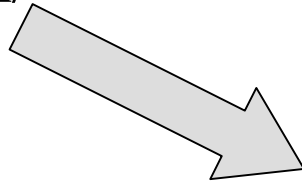
# Pathogenese - Übersicht -

**Noxen** (aerogen, zirkulatorisch)

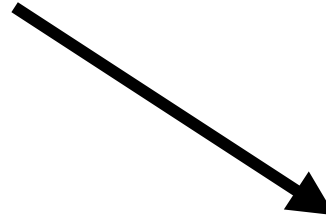


**Schädigung der alveolären/  
endothelialen Membran**

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** ( $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , 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

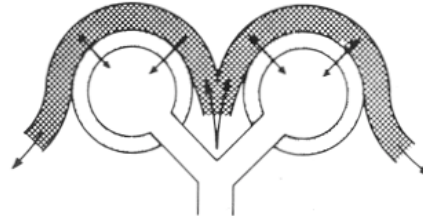
# Interstitielle Lungenerkrankungen

## Befunde

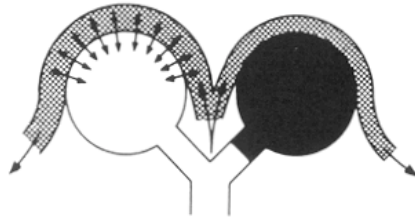
- Tachypnoe, Tachykardie
- ev. Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger
- Hochstehende Zwerchfelle, basal beidseits  
Knisterrasseln, midinspiratorisches Giemen  
(„Fibrosequietschen“)
- Vorliegen von organbezogenen Symptomen bei  
sekundären interstitiellen Lungenerkrankungen

# Verminderung der Diffusionskapazität

Alveolärer Block  
(echte Diffusionsstörung)



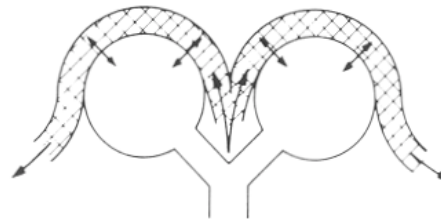
Verkleinerung des Alveolarraumes



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)**

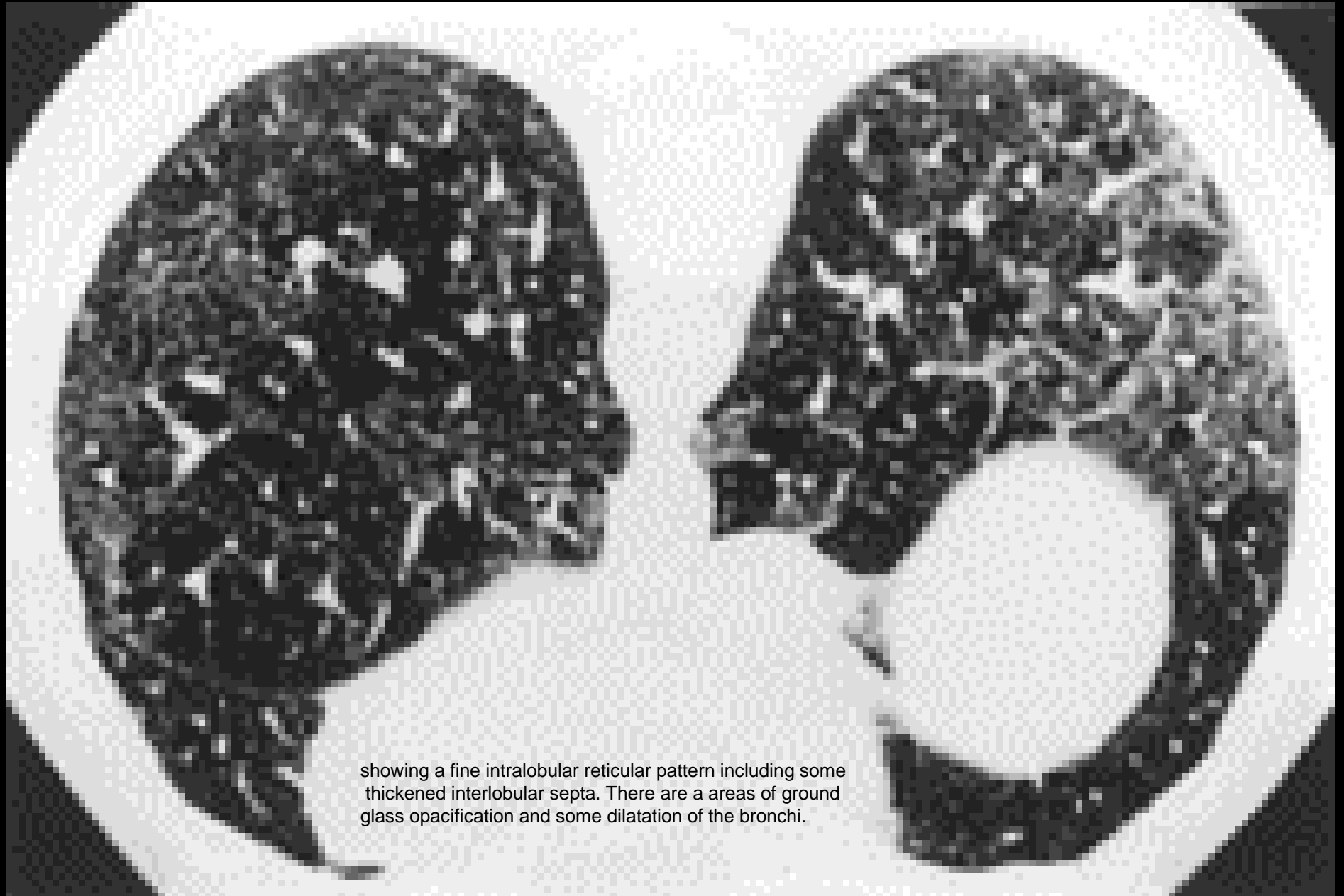
- **Beginn:** 36 Jahre, Raucher, protrahiert
- **Röntgenbild:** fleckig, milchglasartige Verschattung, peripher-basal betont, wenig Honigwaben
- **Befunde:** Knisterrasseln 1/3, leichte Restriktion, Diffusionsstörung, keine Uhrglasnägel bzw. Trommelschlegelfinger
- **BAL:** geringe Neutrophilie
- **Therapie:**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

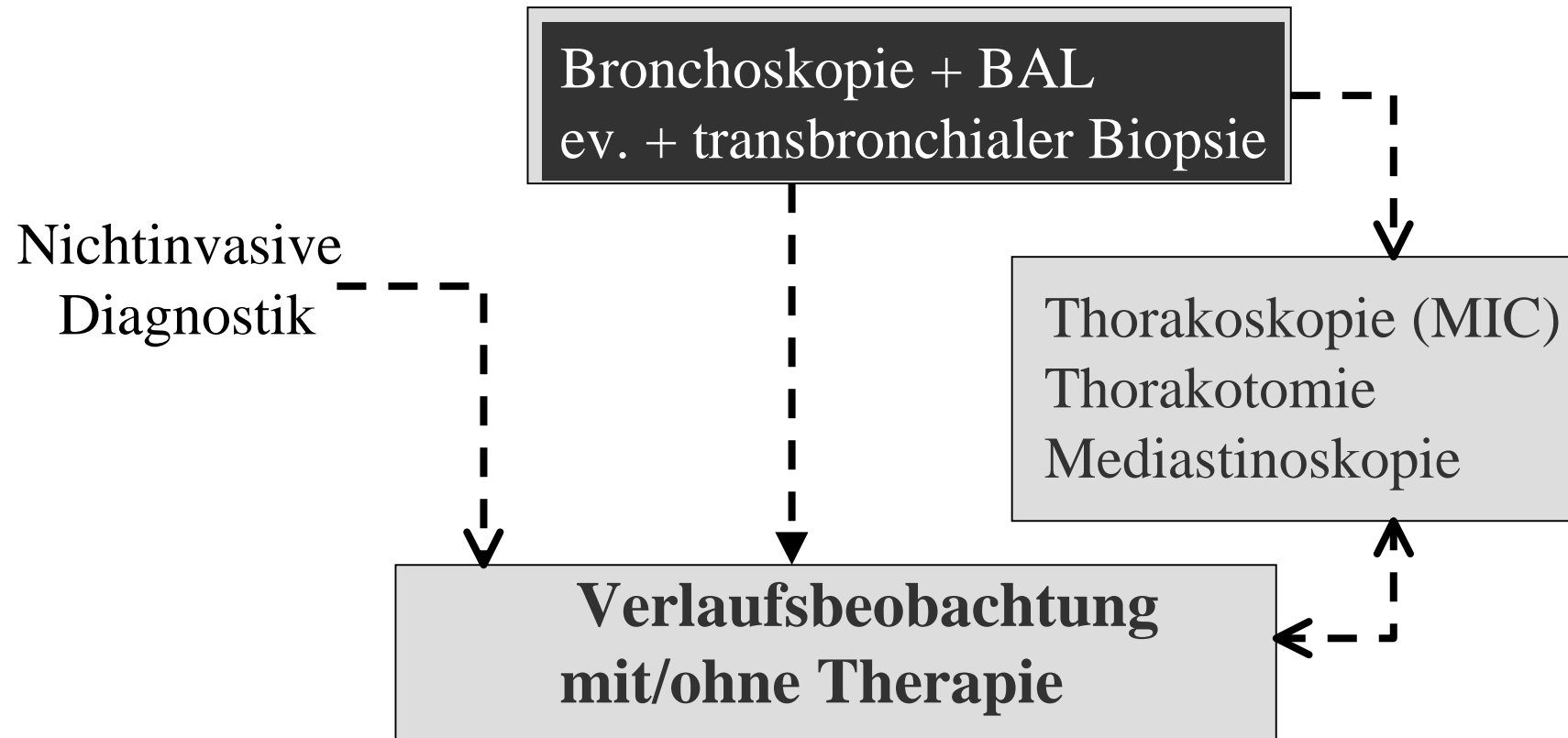
Häufigkeit pulmonaler Manifestationen bei Kollagenosen. Nach [Dickey u. Myers 1988].

	Rheumatoide Arthritis	Systemischer Lupus erythematoses	Progressive systemische Sklerose	Polymyositis bzw. Dermato- myositis
<b>Pleural</b>				
Verschwartung	++	++	+	0
Erguß	++	+++	0	0
<b>Parenchymal</b>				
Akute Pneumonie	0*	+	0	0
↓ Diffuse interst. Fibrose Knoten	++ +	++ 0	+++ 0	+++* 0
↓ Primäre pulmonale Vaskulopathie	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

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

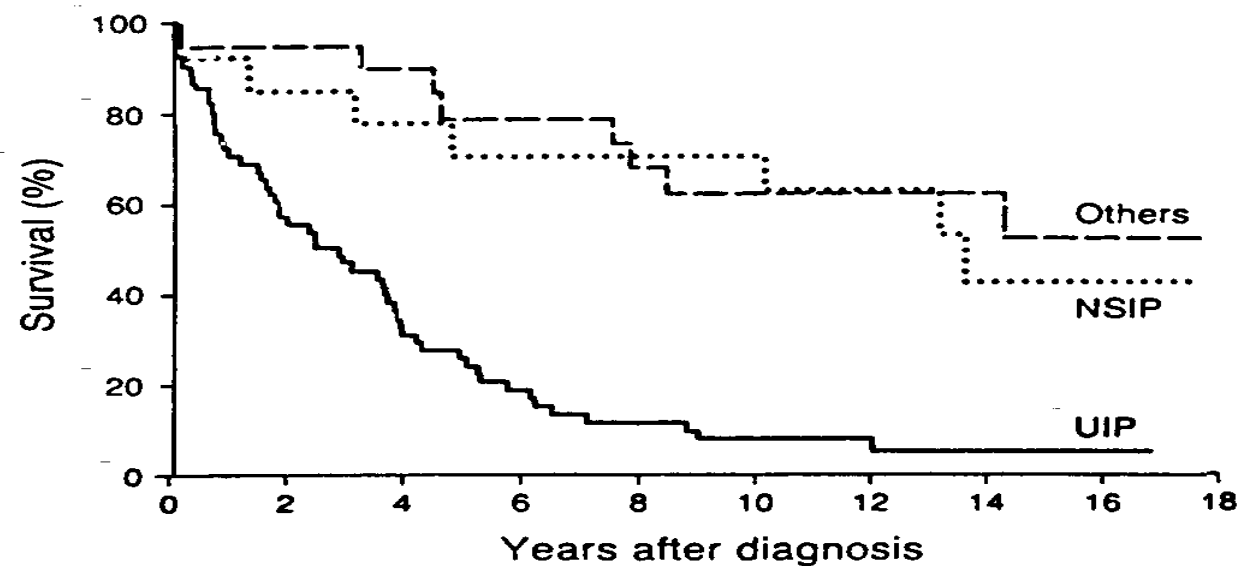
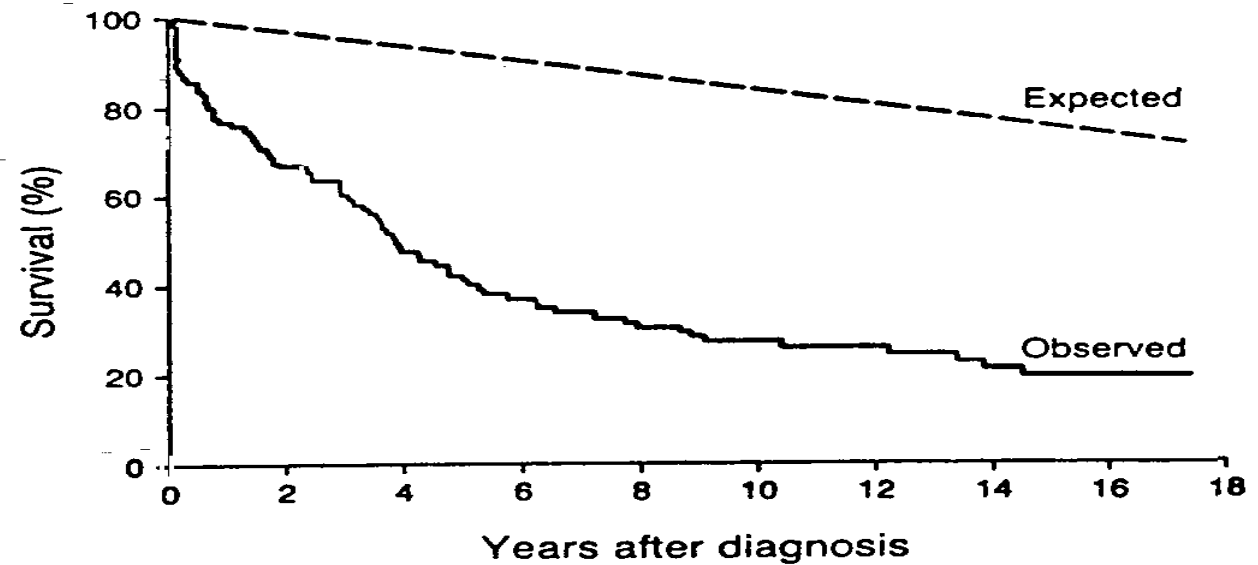
# Risikoparameter für Letalität

(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: **O<sub>2</sub>-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