

Diplomarbeit

Interstitielle Lungenerkrankungen Eine radiologische Herausforderung

eingereicht von

Natalie Aniela Wörndle

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. Univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik

unter der Anleitung von

A.o. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Helmut Schöllnast

und

Dr. med. univ. Emina Talakic

Graz, am 01.08.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzen Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.08.2018

Natalie Aniela Wörndle eh.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt vor allem meinen Betreuern Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Helmut Schöllnast und Dr. med. univ. Emina Talakic für ihre kompetente und wertvolle Unterstützung. Vielen Dank, dass Sie mir die Möglichkeit gegeben haben, mein Interesse an der Radiologie im Zuge dieser Diplomarbeit zu vertiefen. Ich bin sehr dankbar, dass ich mich zu jeder Zeit mit allen Fragen an Sie wenden konnte und so hervorragend betreut wurde.

Ich möchte außerdem meinen Eltern danken, die mir nicht nur das Studium ermöglicht, sondern mich auch in jeder Phase desselben tatkräftig unterstützt, stets an mich geglaubt und mich immer dazu motiviert haben, mein Bestes zu geben. Vielen Dank auch an meine weiteren Familienmitglieder Manuel, Anika und Stefan, die immer hinter mir gestanden sind und mich all die Jahre ebenso großmütig unterstützt haben.

Einen herzlichen Dank auch an meine Freunde, vor allem Lena, Olivia, Greta, Natalie, Alina und Sabrina, die mich immer aufgebaut und an mich geglaubt haben.

Zu guter Letzt möchte ich noch einen besonderen Dank an meinen Freund Michael aussprechen, der mir jeden Tag aufs Neue die Energie gegeben hat, meine Ziele konsequent umzusetzen.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagung	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungen	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
Zusammenfassung	XI
Abstract	XII
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	2
3 Anatomische Grundlagen	3
3.1 Aufbau der Lunge	3
3.2 Sekundärer Lobulus	5
3.3 Pulmonales Interstitium	6
3.4 Peribronchovaskuläres Interstitium	7
3.4.1 Normale CT-Befundung	7
3.4.2 Pathologische CT-Befunde	7
4 Interstitielle Lungenerkrankungen	9
4.1 Allgemein	9
4.2 Einteilung der interstitiellen Lungenerkrankungen	9
4.3 Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien	11
4.3.1 Ältere Klassifikationen	11
4.3.2 Aktuelle Klassifikation	12
5 Radiologische Merkmale interstitieller Lungenerkrankungen in der HR-CT	13
5.1 Retikuläres Muster	14
5.1.1 Verdickte Interlobularsepten	14
5.1.2 Honigwabenmuster	15
5.1.3 Traktionsbronchiektasen und -bronchiolektasen	16
5.2 Noduläres Muster	17
5.2.1 Perilymphatische Verteilung	17
5.2.2 Zentrilobuläre Verteilung	18
5.2.3 Zufällige Verteilung	19
5.3 Erhöhte Lungendichte	19

5.3.1 Milchglastrübung.....	19
5.3.2 Konsolidierung.....	21
5.4 Verringerte Lungendichte.....	22
5.4.1 Emphysem.....	22
5.4.2 Zyste.....	23
5.4.3 "Headcheese"- Zeichen.....	23
6 Nähere Beschreibung der idiopathischen interstitiellen Pneumonien	25
6.1 Chronisch fibrosierende idiopathische interstitielle Pneumonien.....	25
6.1.1 Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF).....	25
6.1.1.1 Allgemeines.....	25
6.1.1.2 Typische radiologische Befunde.....	27
6.1.1.3 Differentialdiagnosen.....	30
6.1.2 Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP).....	31
6.1.2.1 Allgemeines.....	31
6.1.2.2 Typische radiologische Befunde.....	31
6.1.2.3 Differentialdiagnosen.....	32
6.2 Raucherassoziierte idiopathische interstitielle Pneumonien.....	34
6.2.1 Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD).....	34
6.2.1.1 Allgemeines.....	34
6.2.1.2 Typische radiologische Befunde.....	34
6.2.1.3 Differentialdiagnosen.....	35
6.2.2 Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP).....	36
6.2.2.1 Allgemeines.....	36
6.2.2.2 Typische radiologische Befunde.....	37
6.2.2.3 Differentialdiagnosen.....	37
6.3 Akute oder subakute idiopathische interstitielle Pneumonien.....	38
6.3.1 Akute idiopathische interstitielle Pneumonie (AIP).....	38
6.3.1.1 Allgemeines.....	38
6.3.1.2 Typische radiologische Befunde.....	39
6.3.1.3 Differentialdiagnosen.....	40
6.3.2 Kryptogene organisierte interstitielle Pneumonie (COP).....	41
6.3.2.1 Allgemeines.....	41
6.3.2.2 Typische radiologische Befunde.....	42
6.3.2.3 Differentialdiagnosen.....	43
6.4 Seltene idiopathische interstitielle Pneumonien.....	44
6.4.1 Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP).....	44

6.4.1.1 Allgemeines.....	44
6.4.1.2 Typische radiologische Befunde	44
6.4.1.3 Differentialdiagnosen	45
6.4.2 Idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose (IPPF)	46
6.4.2.1 Allgemeines.....	46
6.4.2.2 Typische radiologische Befunde	46
6.4.2.3 Differentialdiagnosen	47
6.5 Nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonien.....	47
6.5.1 Allgemeines	47
6.5.2 Gründe für keine mögliche Klassifikation	48
6.5.3 Prognose	49
6.5.4 Übersicht über die idiopathischen interstitiellen Pneumonien	51
7 Diagnostische Vorgehensweise	52
8 Diskussion	54
Literaturverzeichnis.....	57

Abkürzungen

AIP	Akute interstitielle Pneumonie
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom
ATS	American Thoracic Society
BIP	Bronchiolitische interstitielle Pneumonie
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
Ca.	Circa
COP	Kryptogene organisierende Pneumonie
CT	Computertomographie
CTD-ILD	Kollagenose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen
DIP	Desquamative interstitielle Pneumonie
DM	Dermatomyositis
DPLD	Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen
EBV	Epstein-Barr-Virus
ERS	European Respiratory Society
GER	Gastroösophagealer Reflux
GIP	Riesenzellpneumonie
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR-CT	High-Resolution-CT
HX	Langerhanszell-Histiozytose
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankungen
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose
IPPFE	Idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose
LAM	Lymphangioliomyomatose
LIP	Lymphoide interstitielle Pneumonie
MRT	Magnetresonanztomographie
NSIP	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie

RA	Rheumatoide Arthritis
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung
PAP	Alveolarproteinose
PM	Polyomyositis
PSS	Progressive systemische Sklerose
UIP	Gewöhnliche interstitielle Pneumonie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Segmentanatomie der Lunge (9).....	4
Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des sekundären Lobulus (11)	6
Abbildung 3: Darstellung der diffusen parenchymalen Lungenerkrankungen (20).....	10
Abbildung 4: HR-CT des Thorax; Verdickte noduläre Interlobulärsepten der linken Lungenbasis	15
Abbildung 5: HR-CT des Thorax; Honigwabemuster und verdickte Interlobulärsepten...	16
Abbildung 6: Darstellung von Traktionsbronchiektasen.....	17
Abbildung 7: Darstellung des „Tree-in-bud-Musters“ bipulmonal.....	19
Abbildung 8: Darstellung des Milchglasmusters	20
Abbildung 9: Peribronchovaskuläre und subpleurale Konsolidierungen der Lunge	21
Abbildung 10: HR-CT Bild eines zentrilobulären Emphysems	22
Abbildung 11: CT-Bild einer Zyste.....	23
Abbildung 12: „Headcheese“-Zeichen in der HR-CT	24
Abbildung 13: HR-CT-Bild eines UIP-Musters.....	29
Abbildung 14: Grundlegende Merkmale zur Differenzierung einer UIP und NSIP (4)	33
Abbildung 15: Verteilung des Musters bei der RB-ILD links im Vergleich zu der Verteilung bei der DIP rechts (4).....	36
Abbildung 16: Späteres Stadium einer akuten interstitiellen Pneumonie	40
Abbildung 17: CT-Bild einer COP	43
Abbildung 18: Vergleich von Überlebensraten (109)	49
Abbildung 19: Kurze Übersicht der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (2)	51
Abbildung 20: Überblick über die diagnostische Vorgehensweise (20)	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Benennung der Lungensegmente (10)	5
Tabelle 2: Auflistung der HR-CT-Charakteristika für ein UIP-Muster (47).....	28

Zusammenfassung

Die interstitiellen Lungenerkrankungen umfassen eine Vielzahl an nicht malignen, chronischen Lungenkrankheiten, deren Klassifikation sich im Laufe der Zeit häufig verändert hat. Viele Krankheitsbilder weisen charakteristische Merkmale auf, wodurch eine sichere Diagnose möglich ist. Jedoch kann es auch vorkommen, dass sich die Krankheiten in ihrer klinischen und radiologischen Darstellung überschneiden, wodurch eine Zuordnung erheblich erschwert wird und in manchen Fällen sogar gar nicht möglich ist. Hierbei ist vor allem eine multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Radiologen/Radiologinnen, Pathologen/Pathologinnen und Pulmologen/Pulmologinnen essentiell. Um eine adäquate radiologische Befundung durchführen zu können, ist es unabdingbar mit der Anatomie der Lunge vertraut zu sein. Hierbei kommt vor allem dem sekundären Lobulus sowie dem pulmonalen und peribronchovaskulären Interstitium eine besondere Bedeutung zu, da diese Strukturen maßgeblich für die Kategorisierung der interstitiellen Lungenerkrankungen sind. Um die verschiedenen radiologischen Spektren dieser Erkrankung besser verstehen zu können, wird genauer auf ihre radiologischen Merkmale eingegangen. Da eine Beschreibung aller interstitieller Lungenerkrankungen den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, wurde die Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien vorrangig für die genauere Beschreibung ausgewählt. Vor allem die HR-CT steht bei der radiologischen Diagnostik im Mittelpunkt, da durch sie eine genauere Diagnostik möglich ist. Durch einige typische Befunde, die in der HR-CT dargestellt werden können, ist es möglich, auf invasive Untersuchungen wie etwa eine Lungenbiopsie zu verzichten. Weiters sollte das Augenmerk auf der Differentialdiagnostik liegen, da sich die verschiedenen Krankheiten sehr ähnlich in der Bildgebung präsentieren können. Eine umfangreiche Darstellung über die möglichen Verteilungen, Merkmale und Muster der interstitiellen Lungenerkrankungen ist daher enorm wichtig für eine Unterscheidung dieser. Außerdem wird noch auf die diagnostischen Möglichkeiten eingegangen.

Abstract

Interstitial lung diseases include a variety of non-malignant, chronic lung diseases. The classification has been changed frequently over time. Some of the diseases may have characteristic features that enable a reliable diagnosis. However, it may also happen that the diseases overlap in their clinical and radiological presentation, making assignment much more difficult and in some cases even impossible. Above all, a multidisciplinary collaboration between radiologists, pathologists and pulmonologists is essential. In order to be able to perform an adequate radiological evaluation, it is important to be familiar with the anatomy of the lungs. The secondary lobulus and the pulmonary and peribronchovascular interstitium have special significance, because these structures are decisive for the categorization of interstitial lung diseases. In order to better understand the different radiological spectrum of these diseases, their radiological features will be discussed in more detail. Since a description of all interstitial lung diseases would go beyond the scope of this work, the group of idiopathic interstitial pneumonia was chosen primarily for a more detailed description. In particular, HR-CT is very important when it comes to radiological diagnostics, because it allows a more accurate diagnosis. Some typical findings that can be found in the HR-CT make it possible to avoid invasive examinations, such as a lung biopsy. Furthermore, the focus should also be on the possible differential diagnosis, since the different diseases can have a very similar presentation in the imaging. To make a confident differentiation between the various amounts of interstitial lung diseases, it is necessary to know about their distribution, features and patterns in HR-CT. Further diagnostic procedures will be discussed.

1 Einleitung

Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) wurden bereits im Jahre 1969 von Liebow und Carrington eingeteilt. Über die Jahre wurde die Klassifikation modifiziert und an die neuen Erkenntnisse der Radiologie, Klinik und Histologie angepasst. Die letzte Überarbeitung fand 2013 statt und wurde von der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) durchgeführt. Die Einteilung wird zwar anhand histologischer Kriterien getroffen, diese jedoch korrelieren mit spezifischen CT-Muster. (1-3)

Obwohl die idiopathischen interstitiellen Pneumonien nicht zu den häufigsten Krankheitsbildern zählen, ist ein umfangreiches Wissen über ihre Darstellung in der Bildgebung unabdingbar. Die Merkmale von den IIP und anderen häufigen Krankheiten, wie etwa der Sarkoidose oder den Kollagenosen, können viele Ähnlichkeiten aufweisen. Umso wichtiger ist es daher, diese Krankheiten voneinander differenzieren zu können. Im Vordergrund dieser Arbeit stehen die radiologischen Merkmale. Trotzdem soll ein kurzer Überblick über weitere Faktoren, wie etwa Alter, Geschlechterpräferenz oder klinische Symptomatik gegeben werden, da eine multidisziplinäre Betrachtung des Krankheitsbildes oft erst eine eindeutige Diagnose ermöglicht. (2-4)

Für die radiologische Beurteilung steht vor allem die HR-CT im Vordergrund. Mit der HR-CT können die Veränderungen genauer dargestellt werden als mit einem gewöhnlichen Röntgen. Die Genauigkeit der HR-CT liegt laut einigen Studien zwischen 57 und 95%. Weiters konnte sowohl die Spezifität als auch die Sensitivität erheblich verbessert werden. Durch die genaueren diagnostischen Möglichkeiten der HR-CT können auch oft invasive Diagnostiken, wie etwa die Lungenbiopsie, vermieden werden. (5-7)

2 Material und Methoden

Die Erstellung dieser Arbeit wurde anhand einer Literaturrecherche durchgeführt. Die primär verwendete Quelle stellt die Datenbank PubMed dar. Weiters wurde auch mit Fachliteratur aus dem Internet und der Online-Bibliothek der Medizinischen Universität Graz gearbeitet.

Zu den interstitiellen Lungenerkrankungen besteht derzeit eine große Anzahl an Publikationen. Ziel war es, einen Überblick über das vielfältige Spektrum der interstitiellen Lungenerkrankungen zu geben. Angefangen von anatomischen Grundlagen bis hin zu der sich mit der Zeit veränderten Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen. Anhand genauer und gründlicher Recherchen soll ein tieferer Einblick in deren Auswirkungen und Darstellungen gegeben werden, insbesondere unter Beachtung der radiologischen Bildgebung, die für die Diagnostik der interstitiellen Lungenerkrankungen unabdingbar ist.

3 Anatomische Grundlagen

3.1 Aufbau der Lunge

Die Lunge besteht aus zwei Lungenflügeln (*Pulmo dexter et sinister*). Sowohl der rechte als auch der linke besteht aus einem Ober- und Unterlappen. Zusätzlich besitzt der rechte Lungenflügel noch einen Mittellappen. Die Lappenunterteilung erfolgt durch Verschiebespalten, den sogenannten *Fissurae pulmonis*, die bis in die Nähe der Lungenpforten reichen. Durch die Fissuren, die von der *Pleura visceralis* ausgekleidet sind, ist es den Lappen möglich, sich während der Atmung gegeneinander zu verschieben. (8)

Die Lungenpforte, die auch *Hilum pulmonis* genannt wird, befindet sich bei beiden Lungenflügeln an der medialen Seite. Durch diese Pforten treten Venen, Arterien, Nerven, Lymphgefäße und Bronchien in die Lungen ein bzw. aus. Die Lungenbasis liegt dem Zwerchfell an, die Spitze erstreckt sich nach cranial bis in die obere Thoraxöffnung und kommt in der Pleurakuppel zum Liegen. (8)

Vor dem vierten Brustwirbelkörper erfolgt an der Teilungsstelle der Luftröhre (*Bifurcatio tracheae*) die Aufteilung in einen rechten und linken Hauptbronchus (*Bronchus principalis dexter et sinister*). Der rechte Bronchus teilt sich in weiterer Folge in drei Lappenbronchien auf (*Bronchi lobares superior, medius et inferior*), wohingegen der linke Bronchus nur in zwei Lappenbronchien weiterverläuft (*Bronchi lobares superior et inferior*). (8)

Schließlich teilen sich die Lappenbronchien in Segmentbronchien auf, welche die einzelnen Gebiete in der Lunge keilbein förmig versorgen. Grundsätzlich besitzen die rechte und linke Lunge jeweils zehn Segmente. Da es jedoch sehr oft vorkommt, dass das siebte Segment auf der linken Seite fehlt, zählt man hier in der Regel nur neun Segmente. In ungefähr 6-12 weiteren Teilungen werden die Segmentbronchien immer kleiner, der Durchmesser beträgt nur mehr 1mm. Fehlt auch noch der Knorpel, ist es ein klares Kennzeichen, dass es sich nun um *Bronchioli* handelt. Danach erfolgt eine weitere Teilung in *Bronchioli terminales* und anschließend in *Bronchioli respiratorii*. Aus diesen gehen nun die *Ductuli alveolares* hervor, die aus Alveolen bestehen und als kleinste respiratorische

Einheit gelten. Die Lunge eines Erwachsenen beinhaltet ca. 300-400 Millionen Alveolen. Zu einem Bronchiolus terminalis zählt man ungefähr 200 Alveolen. Gemeinsam werden sie als Azinus bezeichnet. (8)

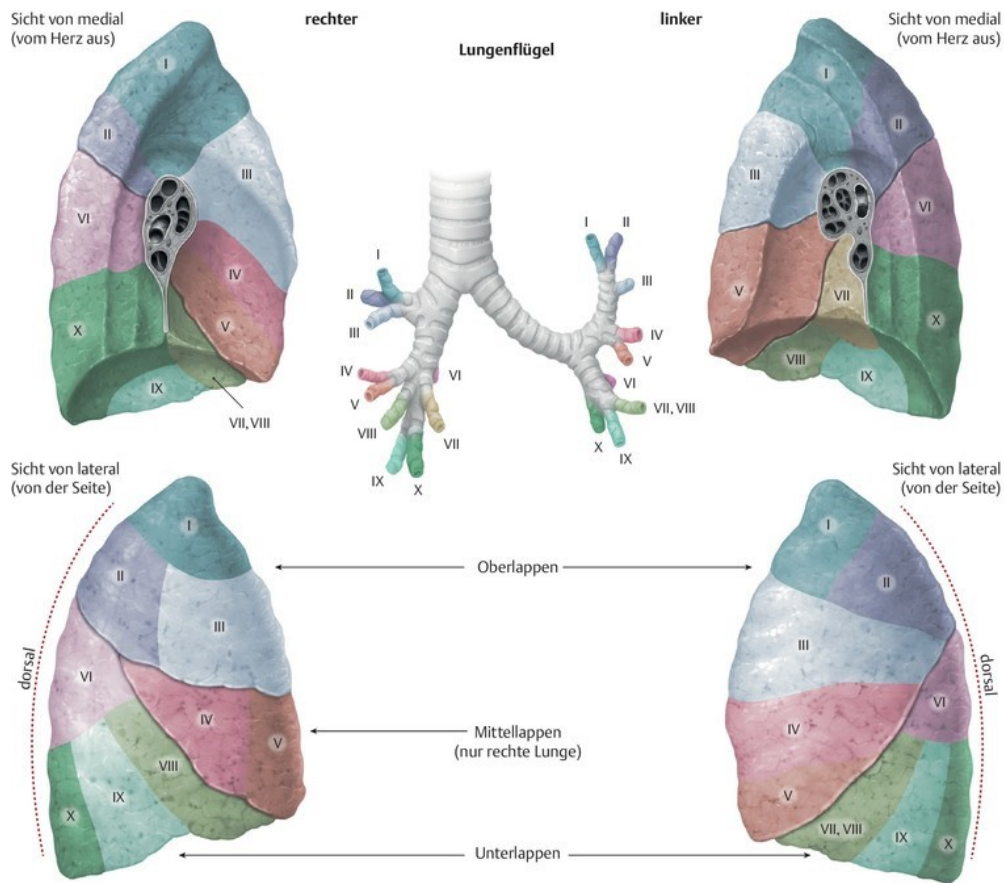


Abbildung 1: Segmentanatomie der Lunge (9)

Tabelle 1: Benennung der Lungensegmente (10)

Rechte Lunge	Linke Lunge
<i>Lobus superior</i>	<i>Lobus superior</i>
Segmentum apicale (I)	Segmentum apicoposterius (I + II)
Segmentum posterius (II)	
Segmentum anterius (III)	Segmentum anterius (III)
<i>Lobus medius</i>	
Segmentum laterale (IV)	Segmentum lingulare superius (IV)
Segmentum mediale (V)	Segmentum lingulare inferius (V)
<i>Lobus inferior</i>	
Segmentum superius (VI)	Segmentum superius (VI)
Segmentum basale mediale (VII)	[Segmentum basale mediale (VII)]
Segmentum basale anterius (VIII)	Segmentum basale anterius (VIII)
Segmentum basale laterale (IX)	Segmentum basale laterale (IX)
Segmentum basale posterius (X)	Segmentum basale posterius (X)

3.2 Sekundärer Lobulus

Dem sekundären Lobulus kommt eine besondere Bedeutung als anatomische Landmarke bei einer HR-CT zu. Er ist bekannt als die kleinste Einheit der Lunge, die in einer HR-CT erkennbar ist und aus bis zu zwölf Azini besteht. Der Durchmesser kann zwischen 1 und 2,5 cm variieren. Voneinander abgegrenzt werden die Lobuli durch interlobuläre Septen, die aus Bindegewebe bestehen. Lymphgefäße und Lungenvenen verlaufen innerhalb dieser Septen. Weiters sind auch Arterie und Bronchus im sekundären Lobulus bedeutsam. In der Peripherie der Lunge sind die sekundären Lobuli am größten und erscheinen als kuboide Form. Auch die Septen sind hier breiter mit einem Durchmesser von ungefähr 100µm. Sowohl der Durchmesser als auch die Anzahl der Azini nehmen zum Zentrum hin ab. Auch die Bindegewebssepten werden schmaler und erscheinen zart. Typische Pathologien, die man anhand einer HR-CT im sekundären Lobulus erkennen kann, sind verdickte interlobuläre Septen und Krankheiten, bei denen es zu einer peripheren lobulären Verteilung sowie zu panlobulären und zentrilobulären Veränderungen kommt. (11, 12)

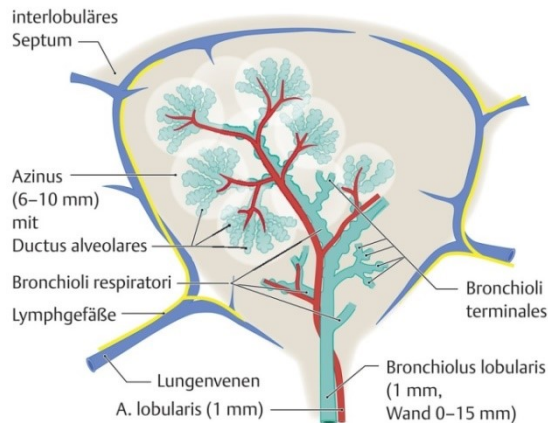


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des sekundären Lobulus (11)

3.3 Pulmonales Interstitium

Das Interstitium wird in drei verschiedene Komponenten unterteilt. Zum einen gibt es das periphere Interstitium, das sich unterhalb der Pleura befindet. Weiters werden die interlobulären Septen aus diesem Bindegewebe gebildet. Das intralobuläre Interstitium, auch bekannt als parenchymales oder azinäres Bindegewebe, umhüllt die Alveoli und beinhaltet die Lungenkapillaren. Als letztes ist noch das peribronchovaskuläre Interstitium zu nennen, das die Bronchien, Arterien und Venen umgibt und mit ihnen vom Lungenhilus bis zur Ebene der respiratorischen Bronchioli zieht. Zusätzlich verbindet es die Gefäße mit den Bronchien. Das Bindegewebe erscheint konkav bis gerade, und obwohl sich am Hilum viele Lymphknoten befinden, behält es auch hier eine konkave Form. Durch das intralobuläre Interstitium ist es mit dem peripheren Interstitium verbunden. (13, 14)

3.4 Peribronchovaskuläres Interstitium

3.4.1 Normale CT-Befundung

Da sich viele pathologische Prozesse entlang des peribronchovaskulären Interstitiums abspielen, ist dessen Interpretation enorm wichtig. Das peribronchovaskuläre Interstitium erscheint als lockeres Bindegewebe, das die Pulmonalgefäße und Bronchien sowohl verbindet als auch umgibt. Ebenso der konkave oder gerade Rand ist erfassbar. (14)

Eine Krankheit, bei der das peribronchovaskuläre Interstitium betroffen ist, ist zum Beispiel die Sarkoidose. Anhand einer HR-CT ist es möglich, kleine Knoten, die typisch für die Erkrankung sind, entlang des peribronchovaskulären Interstitiums zu erkennen. Sollte es zu einer Verdickung des peribronchovaskulären Interstitiums kommen, das neben der Sarkoidose noch bei vielen weiteren Lungenerkrankungen auftreten kann, ist auch dies mittels einer HR-CT darstellbar. Auch um eine Läsion des Hilums zu erkennen ist es nötig, zwischen einem normalen und pathologisch veränderten Interstitium unterscheiden zu können. (15, 16)

3.4.2 Pathologische CT-Befunde

Das peribronchovaskuläre Interstitium kann bei einigen Erkrankungen verändert erscheinen. Dies ist oft bei jenen, die entlang der Lymphbahnen wachsen, wie zum Beispiel bei der Sarkoidose, bei malignen Lymphomen oder bei der Lymphangiosis carcinomatosa der Fall. Charakteristisch ist hier vor allem der Zuwachs von Bindegewebe, das die Bronchien und Pulmonalgefäße verbindet und umgibt, sowie die Verdickung des bronchovaskulären Bündels. (14)

Da sich sehr viele Lymphknoten nahe des Hilus im peribronchovaskulären Bindegewebe befinden, kann sich auch hier eine krankhafte Veränderung derer auf das Interstitium auswirken. So ist es möglich, dass sich das Bindegewebe bezüglich der Größe oder Form verändert. Darüber hinaus können pathologisch

veränderte Lymphknoten dazu führen, dass sich das Interstitium derartig vergrößert, dass es zu Gefäßkompressionen oder sogar zu einer Protrusion in Richtung Lungenparenchym kommen kann. Die Hilumgefäße können durch vergrößerte Lymphknoten auch verschoben oder verformt werden. Die Beurteilung des Hilums ist bei Tumorerkrankungen enorm wichtig, jedoch erreicht hier die CT in manchen Fragestellungen ihre Grenzen. Denn ob ein Lymphknoten tatsächlich Metastasen enthält oder nicht, kann mit 100%-iger Sicherheit nur über eine histologische Untersuchung festgestellt werden. Bei der Bildgebung kann dieser durch eine Vergrößerung auffällig erscheinen, obwohl er keinerlei Tumorzellen beinhaltet. Im Gegenzug kann ein normal großer Lymphknoten jedoch Metastasen enthalten. (14, 17)

Dank der fortschreitenden Entwicklung ist es mit einer Spiral-CT möglich kleine endobronchiale Tumore festzustellen. Weiters ist erkennbar, ob es durch zentrale Tumore zu einer Invasion des peribronchovaskulären Interstitiums und der darin enthaltenen Bronchien und Gefäße gekommen ist oder nicht. Das bildgebende Verfahren fließt auch maßgeblich in die Entscheidung mit ein, ob operiert werden kann oder nicht, und wenn ja, welche Operationsart geeignet ist. (14)

4 Interstitielle Lungenerkrankungen

4.1 Allgemein

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), die auch als diffuse parenchymale Lungenerkrankungen (DPLD) bekannt sind, sind der Oberbegriff für eine Reihe von heterogenen, chronischen, nicht malignen Lungenerkrankungen, die das Lungenparenchym betreffen. Im Parenchym äußern sich die Erkrankungen durch verschiedene Muster, wie zum Beispiel Fibrosen oder Entzündungen. Die dabei geschädigten Strukturen sind die Alveolen und deren Epithel, das Kapillarendothel und sowohl das perivaskuläre als auch lymphatische Gewebe. Auch die peripheren Atemwege sind betroffen. Trotz unterschiedlichster Ursachen weisen die interstitiellen Lungenerkrankungen oft ähnliche klinische, radiologische und pathophysiologische Merkmale auf, womit die Diagnose erschwert wird. (18-20)

Da sich die einzelnen Krankheitsbilder bezüglich Therapie, Verlauf und Prognose deutlich unterscheiden können, ist es notwendig frühzeitig die richtige Diagnose zu stellen. So wäre es zum Beispiel vor allem bei der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) fatal diese nicht zu erkennen, da diese eine sehr schlechte Prognose mit hoher Mortalität aufweist. Die mittlere Überlebenszeit beträgt lediglich 3-5 Jahre. (21)

4.2 Einteilung der interstitiellen Lungenerkrankungen

Das umfangreiche Gebiet der interstitiellen Lungenerkrankungen umfasst zwei große Bereiche, nämlich Krankheiten, deren Ursache bekannt ist und Krankheiten, deren Ätiologie noch nicht geklärt werden konnte. Zur ersten Gruppe gehören Lungenerkrankungen, die durch Medikamente, Strahlen oder inhalative Noxen wie Gase, Dämpfe oder Stäube hervorgerufen werden. Weiters werden auch systemische Erkrankungen wie Kollagenosen mit interstitiellen

Lungenerkrankungen assoziiert. Dazu gehören unter anderem die rheumatoide Arthritis (RA), die progressive systemische Sklerose (PSS), die Dermatomyositis (DM) und die Polyomyositis (PM). (22)

Zu der zweiten Gruppe zählt man idiopathische interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), granulomatöse Lungenerkrankungen und andere, oft seltenere Formen wie die Lymphangioliomyomatose (LAM), die Langerhanszell-Histiozytose (HX), die eosinophile Pneumonie und die Alveolarproteinose (PAP). Die wichtigsten Vertreter der granulomatösen Lungenerkrankungen sind die Sarkoidose und die exogene allergische Alveolitis. Die idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen sind eine große Subgruppe, auf deren weitere Einteilung im nächsten Abschnitt eingegangen wird. (22)

Ursprünglich wurden die ILD nach ihrem histologischen Muster in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. 2002 wurde von der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) der neue Überbegriff diffuse parenchymale Lungenerkrankungen (DPLD) eingeführt, der verdeutlichen soll, dass das Lungenparenchym im Fokus der Erkrankungen steht. Darüber hinaus sollen so die DPLD besser von jenen Lungenerkrankungen unterschieden werden, welche in erster Linie die Atemwege und Blutgefäße involvieren. (22)

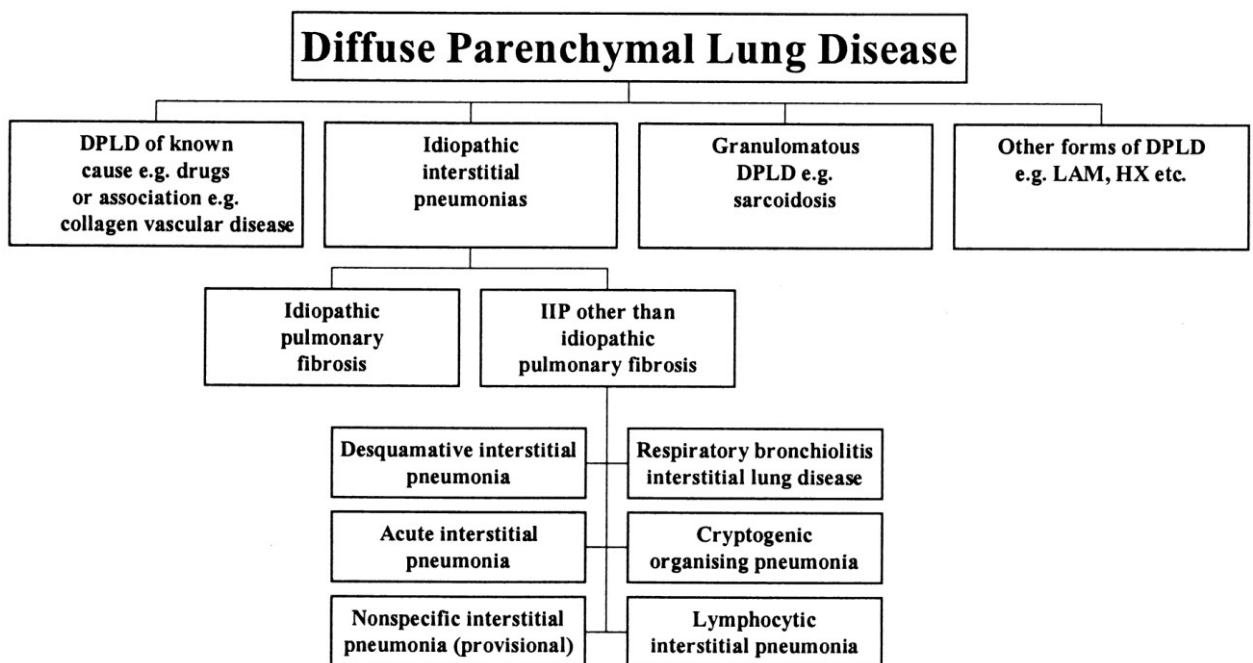


Abbildung 3: Darstellung der diffusen parenchymalen Lungenerkrankungen (20)

4.3 Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien

4.3.1 Ältere Klassifikationen

Die erstmalige Einteilung der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) wurde 1969 von Liebow und Carrington durchgeführt. Das entscheidende Kriterium für die Einteilung war damals die Histologie. Die IIP wurden in 5 Gruppen untergliedert: die gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP), die Riesenzellpneumonie (GIP), die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), die lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) und die bronchiolitische interstitielle Pneumonie (BIP). (1)

1997 wurde die Klassifikation von Colby und Müller verändert und ergänzt. Sie beinhaltet nach wie vor die gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP) und die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP). Die bronchiolitische interstitielle Pneumonie (BIP) wurde zur Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP). Zwei neue Bezeichnungen wurden hinzugefügt: die akute interstitielle Pneumonie (AIP) und die nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP). (23)

Ebenfalls 1997 beschäftigte sich Katzenstein mit einer Aktualisierung der Klassifikation. Eingeteilt wurde in gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP), akute interstitielle Pneumonie (AIP), nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) und desquamative interstitielle Pneumonie (DIP) / respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD). (20)

Die American Thoracic Society (ATS) und die European Respiratory Society (ERS) veröffentlichten 2002 eine neue Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen. Diese Version enthielt folgende Einteilung: idiopathische Lungenfibrose (IPF), nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), kryptogene organisierende Pneumonie (COP), akute interstitielle Pneumonie (AIP), respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD), desquamative interstitielle Pneumonie (DIP) und lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP). (2, 3)

4.3.2 Aktuelle Klassifikation

Die Klassifikation wurde 2013 überarbeitet und so den neuen Erkenntnissen der Wissenschaft besser angepasst. Da das Spektrum der interstitiellen Lungenerkrankungen sehr groß ist, ist vor allem ein multidisziplinärer Ansatz für die Diagnostik von großer Bedeutung. Wichtige Berufsgruppen hierbei sind Kliniker/Klinikerinnen, Radiologen/Radiologinnen und Pathologen/Pathologinnen. (2, 3)

Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien werden in 4 Gruppen eingeteilt:

1. Chronisch fibrosierende idiopathische interstitielle Pneumonien
2. Raucherassoziierte idiopathische interstitielle Pneumonien
3. Akute oder subakute idiopathische interstitielle Pneumonien
4. Seltene idiopathische interstitielle Pneumonien (2)

Zur ersten Gruppe werden die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) und die nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) gezählt. Zu den durch Rauch bedingten Pneumonien gehören die respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD) und die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP). Die akute idiopathische interstitielle Pneumonie (AIP) und die kryptogene organisierende Pneumonie (COP) werden in die dritte Gruppe eingeordnet. Neben der lymphoiden interstitiellen Pneumonie (LIP) wurde noch eine neue Erkrankung der vierten Gruppe der Klassifikation hinzugefügt, nämlich die idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose (IPPF). Sollte eine eindeutige Zuordnung in diversen Fällen trotz multidisziplinärer Zusammenarbeit nicht möglich sein, werden diese als unklassifizierbar angesehen. (2)

5 Radiologische Merkmale interstitieller Lungenerkrankungen in der HR-CT

Das breite Spektrum der interstitiellen Lungenerkrankungen kann sich auf vielfältigste Art und Weise in der Bildgebung präsentieren. Oft ist dadurch die Diagnose eine echte Herausforderung und verlangt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Radiologen/Radiologinnen, Pathologen/Pathologinnen und Pulmologen/Pulmologinnen. In der Klinik äußern sich die Erkrankungen meist recht unspezifisch durch Atemnot und Husten, jedoch trifft dieses klinische Bild auf viele der Krankheiten zu, was eine genaue Diagnose weiter erschwert. (24-26)

Vor allem in den letzten zwei Jahrzehnten hat die Bedeutung der HR-CT für die Diagnostik immens zugenommen und ist daher nicht mehr wegzudenken. Aber nicht nur für die Erstellung der Diagnose, sondern auch für die Prognose oder Auswahl einer weiterführenden Diagnostik ist sie essentiell. Meistens kann nämlich durch das Vorhandensein charakteristischer Muster in der HR-CT mit einem dazu passenden klinischen Befund eine invasive Diagnostik wie z.B. eine bronchoalveoläre Lavage oder eine Lungenbiopsie vermieden werden. Widersprechen sich die Befunde jedoch, oder sind die Bilder der HR-CT nicht eindeutig, ist es wichtig, auch die histopathologische Komponente miteinzubeziehen. Um auf eine endgültige Diagnose zu kommen, ist letztendlich oft eine Kombination von all diesen Diagnostiken nötig. (24-26)

Die HR-CT ist anderen radiologischen Bildgebungen wie z.B. einem Thoraxröntgen überlegen. Eine große Rolle dabei spielt die Möglichkeit, den sekundären Lobulus, der als die kleinste Einheit des Lungenparenchyms gilt, zu beurteilen. Sollte ein einziges HR-CT-Muster nicht wegweisend sein, erhöht sich bei mehreren verschiedenen HR-CT-Mustern die Chance, die richtige Diagnose zu finden. (5-7)

Dennoch kommt es leider vor, dass viele Krankheitsbilder atypische Merkmale zeigen oder sich verschiedene Bilder überschneiden, sodass auch die HR-CT an ihre Grenzen stößt. Zumindest kann sie in weiterer Folge dabei behilflich sein, die Entscheidung für die nächsten, eventuell auch invasiven, diagnostischen Schritte zu treffen und vor allem bei Biopsien die erfolgversprechendste Stelle der Lunge auszuwählen. Sowohl Sensitivität als auch Spezifität in Bezug auf die

Krankheitsfindung konnten mit der HR-CT verbessert werden. Laut einigen Studien liegt die Genauigkeit der Diagnose sogar zwischen 57 und 95%. (5-7)

Durch die Verwendung von sehr dünnen CT-Schichten und hochauflösenden Rekonstruktionstechniken ist es möglich, Veränderungen im gesamten Lungenparenchym ab einer Größe von 0,3 – 0,5 mm darzustellen, bei pathologischen Untersuchungstechniken mit einem Mikroskop beträgt das Sichtfeld lediglich 1cm. Mehrere Techniken stehen für die Anfertigung von HR-CT Bildern zur Verfügung. So kann die Bildgebung axial erfolgen, was den Vorteil einer geringeren Strahlendosis hat oder durch eine volumetrische Multidetektor-CT. Meist werden die Bilder bei Inspiration in Bauch- oder Rückenlage erfasst. Ebenso ist eine dynamische Bildgebung in Expiration möglich, um vor allem ein sogenanntes „Air-Trapping“, also eine pathologische Ansammlung von Luft, nicht zu übersehen. (5-7)

5.1 Retikuläres Muster

Bei dem retikulären Muster sind viele kleine lineare Verdichtungen zu erkennen, die in unterschiedliche Richtungen verlaufen. Dadurch ergibt sich ein netzartiges Muster. Es ist Ausdruck einer Verdickung des interstitiellen Bindegewebes, das durch eine Ablagerung von fibrösem Gewebe oder durch flüssige oder zelluläre Infiltration zustandekommen kann. Die nachfolgenden drei Befunde können mit dem retikulären Muster korrelieren oder es kann eine Kombination all jener vorliegen. (7, 27)

5.1.1 Verdickte Interlobularsepten

Ursache dieser ist meist eine Lymphangiosis carcinomatosa oder ein hydrostatisches Lungenödem. Die Linien verlaufen gerade, sind 1,5-2cm lang und 1-2mm weit. Normalerweise liegen sie an der Lungenbasis und gehen von der Pleura aus. Sie sind im Röntgenbild als horizontale lineare Verschattungen sichtbar, auch bekannt als „Kerley B-Linien“. Die Form der verdickten Septen kann in der CT sowohl glatt, nodulär als auch irregulär sein. Dies ist für die

Differentialdiagnose von großer Bedeutung. Es ist auch möglich, dass verdickte Interlobulärsepten in geringem Ausmaß bei gesunden Menschen vorkommen. Jedoch sind es nur wenige in der Anzahl, bei kranken Patienten/Patientinnen um einige mehr. Dieser Befund kann bei einer Vielzahl von Erkrankungen zu sehen sein. Hierbei ist es wichtig, auch die Klinik wie Symptome, Voranschreiten und Ausprägung dieser mit in die Befundung einfließen zu lassen, um schneller auf eine richtige Diagnose schließen zu können. (7, 13, 27, 28)

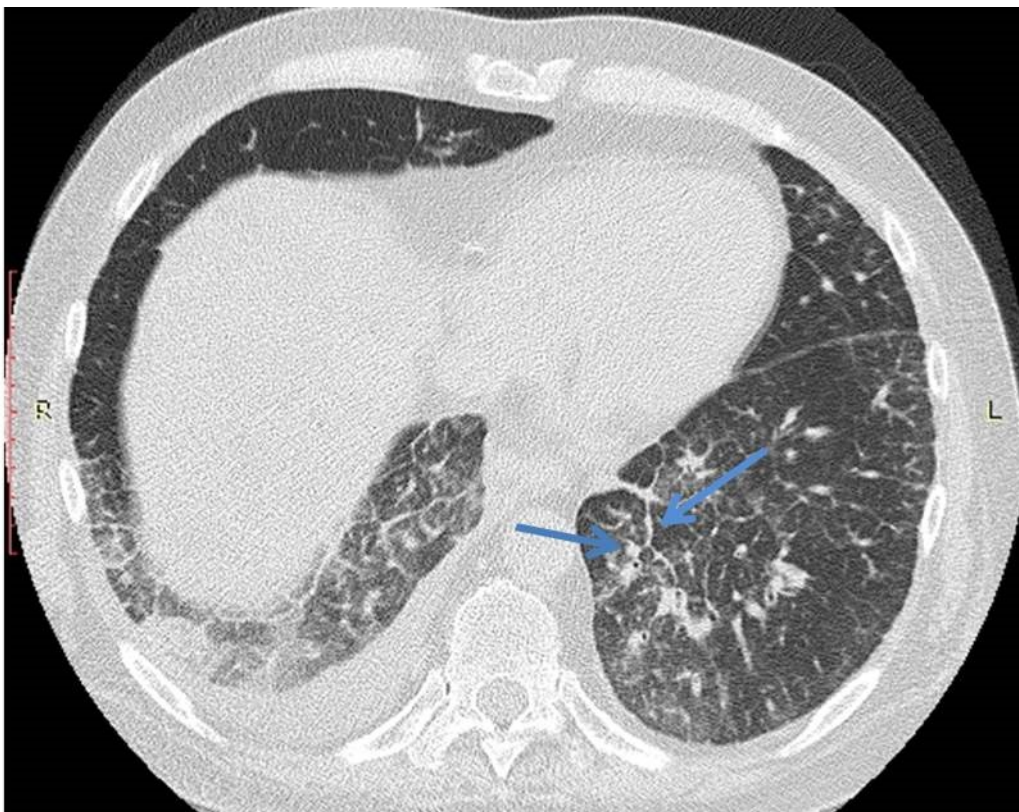


Abbildung 4: HR-CT des Thorax; Verdickte noduläre Interlobulärsepten der linken Lungenbasis

5.1.2 Honigwabenmuster

Das Honigwabenmuster ist vor allem für die gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP) typisch, kommt jedoch auch bei anderen Erkrankungen vor, die eine Parenchymdestruktion der Lunge verursachen. Es kommt zu einer Zerstörung der Lungenarchitektur durch eine Verdickung der intralobulären Septen und das Bild

erinnert, wie der Name schon sagt, an Honigwaben. Dieses Muster gehört unter anderem zu den sicheren Fibrosezeichen. In der CT finden sich mehrere subpleurale, dickwandige, glatte Zysten, die mit Luft gefüllt sind und eine Größe von 3-10 mm oder seltener sogar von bis zu 25 mm erreichen können. In späteren Stadien sind diese Zysten häufig in mehreren Schichten gestapelt. Die Honigwaben erscheinen im Röntgenbild als ringförmige Verschattungen mit einem Durchmesser von 3-10 mm. Mögliche morphologische Differentialdiagnosen sind das Emphysem, Traktionsbronchiolektasen und Zysten. (7, 27)

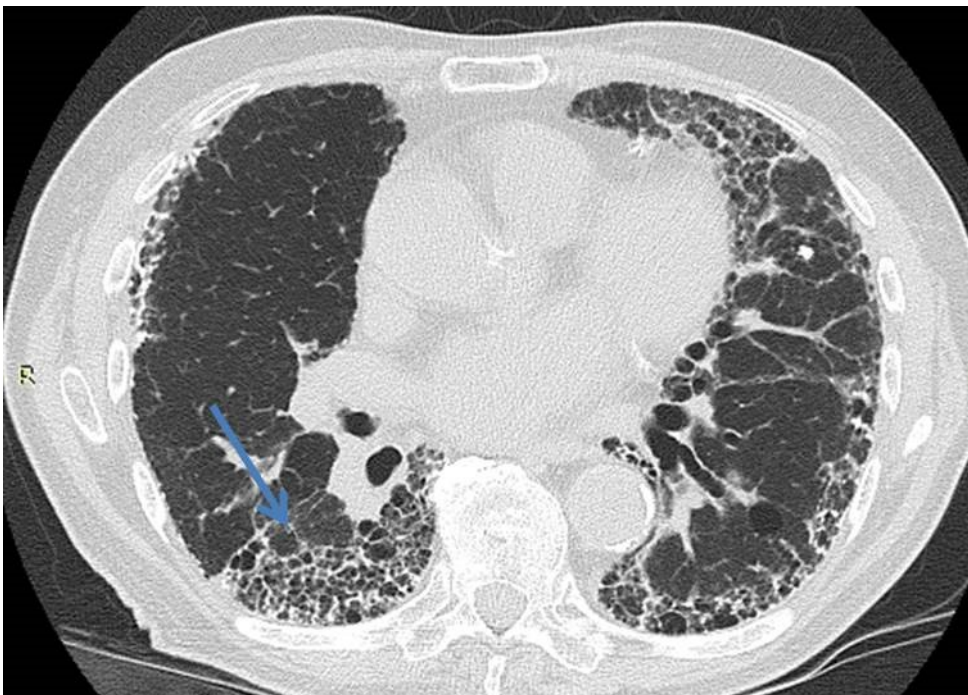


Abbildung 5: HR-CT des Thorax; Honigwabenmuster und verdickte Interlobulärsepten

5.1.3 Traktionsbronchiektasen und -bronchiolektasen

Ausgelöst durch eine pulmonale Fibrose kommt es zu einer irregulären Erweiterung der Bronchien und Bronchiolen, die oft als korkenzieherartig beschrieben werden. Irrtümlicherweise können diese Dilatationen als Zysten bei Bronchiektasen oder als Mikrozysten bei Bronchiolektasen fehlgedeutet werden und erschweren somit eine Abgrenzung zu einem Honigwabenmuster. Sehr häufig kommen Traktionsbronchiektasen und Traktionsbronchiolektasen bei der

idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) vor. Dieser Befund gehört ebenfalls zu den sicheren Fibrosezeichen. (7, 27, 29)

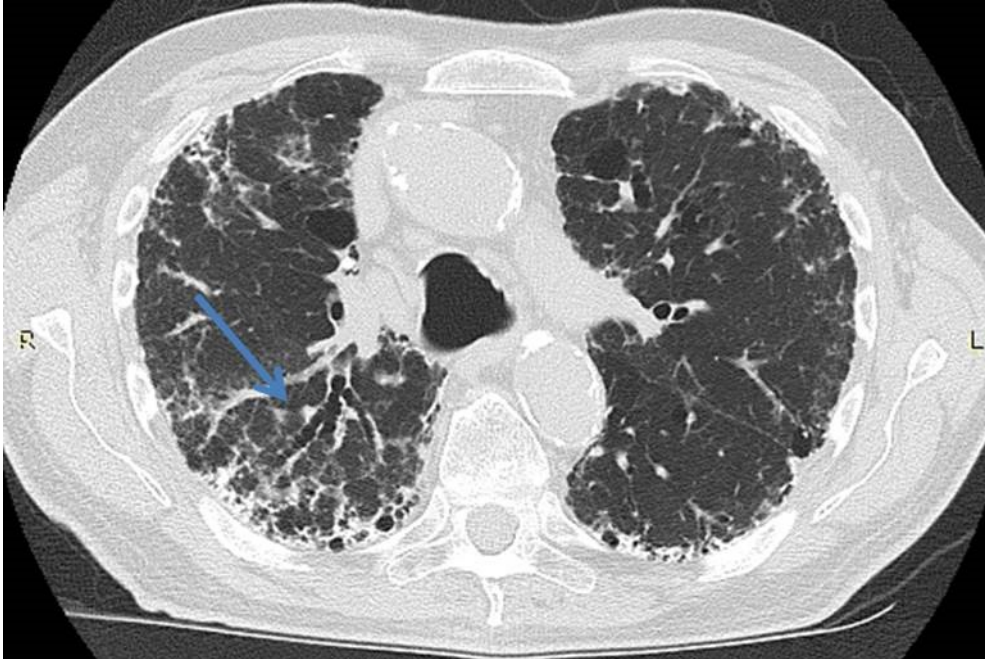


Abbildung 6: Darstellung von Traktionsbronchiektasen

5.2 Noduläres Muster

Das noduläre Muster äußert sich durch zahlreiche runde Verdichtungen, die einen Durchmesser von 2-10 mm aufweisen. Die Verteilung kann von Oberlappen zu Unterlappen variieren. Des Weiteren ist auch wichtig, wie das Muster in Beziehung zum sekundären Lobulus steht. Weitere mögliche Verteilungsarten werden in den nächsten Abschnitten genauer erörtert. (7, 13)

5.2.1 Perilymphatische Verteilung

Die Strukturen, die von dieser Verteilung betroffen sind, sind das peribronchovaskuläre Interstitium, die Interlobulärsepten, die zentrilobuläre und die subpleurale Region. Da die Herde in Verbindung mit den Lymphwegen stehen,

sieht man diese Verteilung bei primär lymphatischen Krankheiten oder sonstigen Erkrankungen, die das Lymphsystem betreffen. Sehr häufige Beispiele sind vor allem die Sarkoidose und die Lymphangiosis carcinomatosa. Seltener sind die Silikose, die Amyloidose und die lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP). (7, 27)

5.2.2 Zentrilobuläre Verteilung

Anatomisch gesehen wird damit die Region rund um einen sekundären pulmonalen Lobulus bezeichnet. Zu diesem Bereich gehören die terminalen Bronchiolen mit ihren dazugehörigen Pulmonalarterien und Lymphgefäßen und ein stützendes Bindegewebe. In der CT ist besonders die zentrilobuläre Pulmonalarterie darstellbar. Krankheiten, die mit dieser Verteilung in Verbindung stehen, sind meist bedingt durch bronchiale/peribronchiale oder vaskuläre/perivaskuläre Ursachen. Einige Beispiele hierfür wären die subakute hypersensitive Pneumonitis, die infektiöse Pneumonie oder Bronchiolitis, die Langerhanszell-Histiozytose, die folliculäre Bronchiolitis und die respiratorische Bronchiolitis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (RB-ILD). Oft geht mit einer zentrilobulären Verteilung auch ein sogenanntes „Tree-in-bud-Muster“ einher, das an einen Baum mit Knospen erinnert. Zu diesem Bild kommt es durch eine Zunahme des peribronchovaskulären Bindegewebes und durch eine Füllung der Lumina der Bronchioli mit Flüssigkeit, Schleim oder Eiter. Dadurch treten die zentrilobulären Strukturen noch deutlicher hervor. Das Muster ist gut in der HR-CT sichtbar, jedoch nicht in einem gewöhnlichen Lungenröntgen. Dieser Subtyp des zentrilobulären Musters ist meist mit infektiösen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Bronchopneumonie oder der Tuberkulose, assoziiert. Seltener kommt es auch bei viralen Infektionen oder Pilzinfektionen vor. (7, 12, 27, 30)

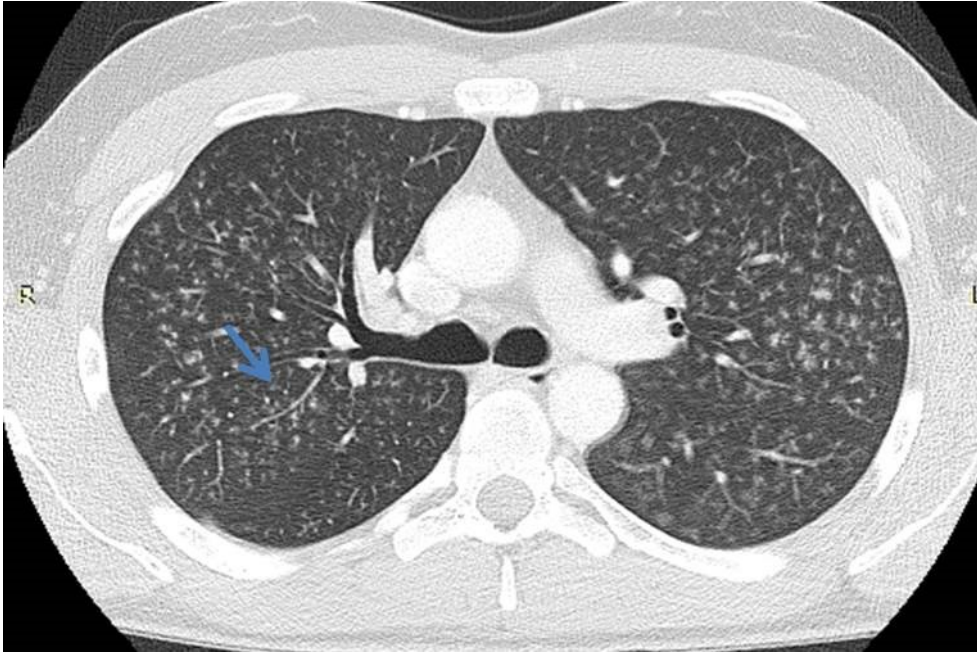


Abbildung 7: Darstellung des „Tree-in-bud-Musters“ bipulmonal

5.2.3 Zufällige Verteilung

Die Rundherde verteilen sich wahllos im Bereich der interlobulären Septen, der Pleura und der peribronchovaskulären Region. Sie stehen in keinerlei Bezug zu dem sekundären Lobulus. Ebenso fehlt ihnen ein konstantes Muster. Die zufällige Verteilung der Herde kommt meistens bei hämatogenen Metastasen in der Lunge oder bei der Miliartuberkulose vor. (7, 27)

5.3 Erhöhte Lungendichte

5.3.1 Milchglastrübung

Vor allem bei diesem Muster hat die HR-CT eine wichtige Bedeutung, da die peripheren Gefäße und Bronchialwände im Gegensatz zum Lungenröntgen sichtbar sind. Das Milchglasmuster ist definiert als eine diskrete Anhebung der Lungendichte ohne Maskierung der Bronchialwände, der Gefäße und der Septen.

Die Milchglastrübung kann durch zahlreiche Ursachen zustandekommen. Verteilt sich der Blutfluss im Zuge einer Erkrankung, wie zum Beispiel Atemwegskrankheiten, einem Emphysem oder einer pulmonalen Thrombembolie, so kann dies zu einem erhöhten kapillaren Blutvolumen führen. Bei akuten oder chronischen infiltrativen Lungenerkrankungen kann es durch eine Veränderung der Lufträume und des interstitiellen Bindegewebes ebenfalls zu einer Milchglastrübung kommen. In den Alveolarräumen kann die Luft teilweise durch Flüssigkeit oder Gewebe ersetzt werden. Diese zwei Komponenten können auch zu einer Verdickung des Interstitiums führen. Einerseits sind also alveoläre Prozesse, bei denen es zu einer teilweisen Verdrängung der Luft durch andere Substanzen kommt, als auch interstitielle Prozesse, bei denen eine diskrete Verdickung der Alveolarsepten auftritt, als Ursache für dieses Muster möglich. (27, 31)

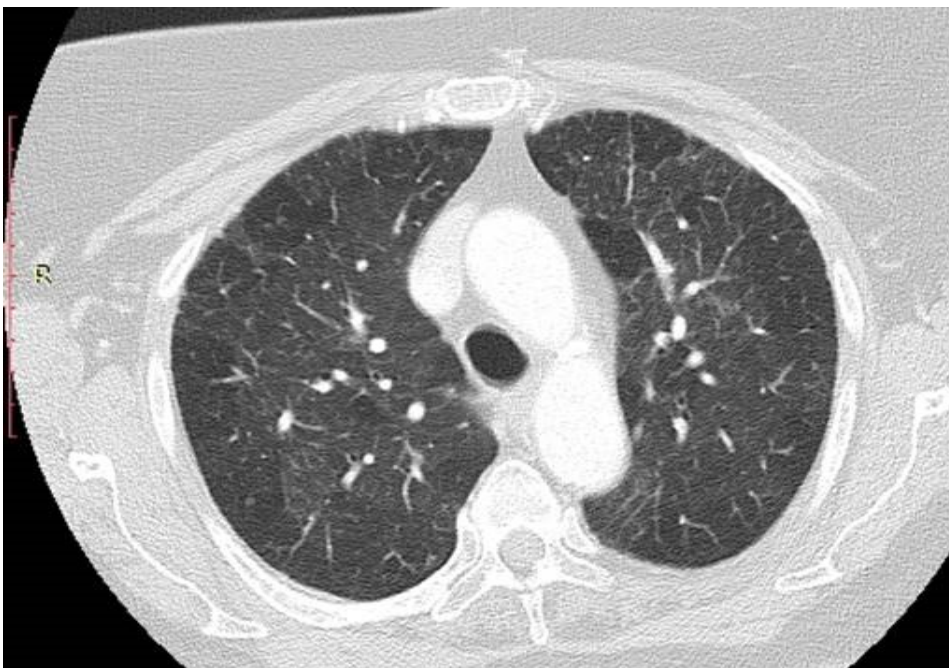


Abbildung 8: Darstellung des Milchglasmusters

5.3.2 Konsolidierung

Bei der Konsolidierung können die Bronchialwände und Gefäße, im Gegensatz zu dem Milchglasmuster, nicht von der Dichteanhebung abgegrenzt werden. Ein weiterer Unterschied ist auch, dass die Luft ganz aus den Alveolarräumen verdrängt wird und durch andere Substanzen, wie zum Beispiel Exsudat bei einer Pneumonie, ersetzt wird. Eine rundliche Form ist bei der Konsolidierung nicht gegeben, was für die Differentialdiagnose von Raumforderungen von Bedeutung ist. (7, 13, 27)

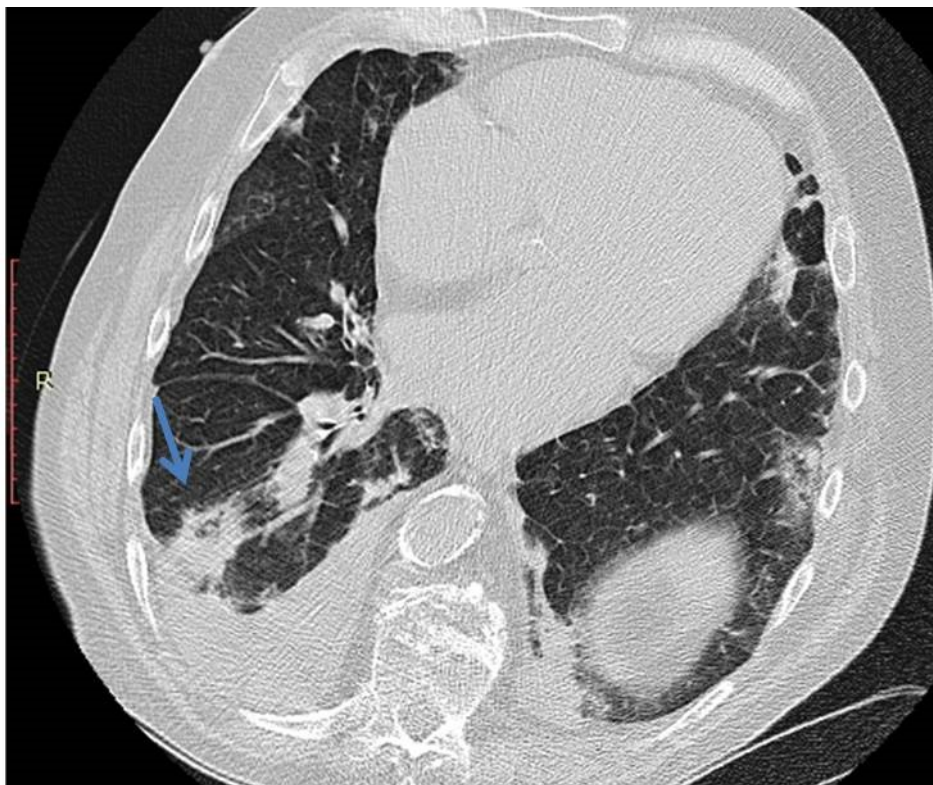


Abbildung 9: Peribronchovaskuläre und subpleurale Konsolidierungen der Lunge

5.4 Verringerte Lungendichte

5.4.1 Emphysem

Bei einem Emphysem kommt es distal der Endbronchiolen zu einer irreversiblen Erweiterung der Luftwege. Dabei werden auch die Alveolarwände zerstört. Lungenemphyseme können sich als verschiedene Krankheitsbilder manifestieren. Die wohl häufigste Art eines Emphysems ist das sogenannte zentrilobuläre Emphysem. Es ist nahe des sekundären Lobulus im oberen Lungenabschnitt lokalisiert. Vor allem bei Rauchern ist dies kein seltenes Krankheitsbild. Eine andere Form des Emphysems ist das panlobuläre Emphysem. Hierbei kommt es zu einer einheitlichen Erweiterung von allen Luftwegen. Es ist weitaus seltener als das zentrilobuläre Emphysem und wird oft bei einem angeborenen Eiweißmangel beobachtet. Bei dieser autosomal-rezessiven Erkrankung liegt ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel vor. Dieser Proteaseinhibitor hat die Aufgabe, proteolytische Enzyme, die die Lunge angreifen, zu inaktivieren. Die Zerstörung findet in beiden Lungen statt, durch die erhöhte Durchblutung im unteren Lungenabschnitt ist dieser jedoch stärker betroffen. Ein paraseptales Emphysem kann sich als honigwabenähnliches Muster in der Lunge präsentieren. Die Veränderung findet vor allem unterhalb der Pleura und zwischen den interlobulären Septen statt. (7, 32, 33)



Abbildung 10: HR-CT Bild eines zentrilobulären Emphysems

5.4.2 Zyste

Eine Zyste ist eine runde Struktur, deren Durchmesser meist 1 cm oder mehr beträgt. Innerhalb der epithelialen oder fibrösen Wände, die 2 mm oder weniger dünn sind, befindet sich meistens Luft, seltener Flüssigkeiten oder andere zelluläre Elemente. Zysten mit dickeren Wänden präsentieren sich meist bei einer Lungenfibrose im Endstadium als Honigwabemuster. (13, 27, 34, 35)

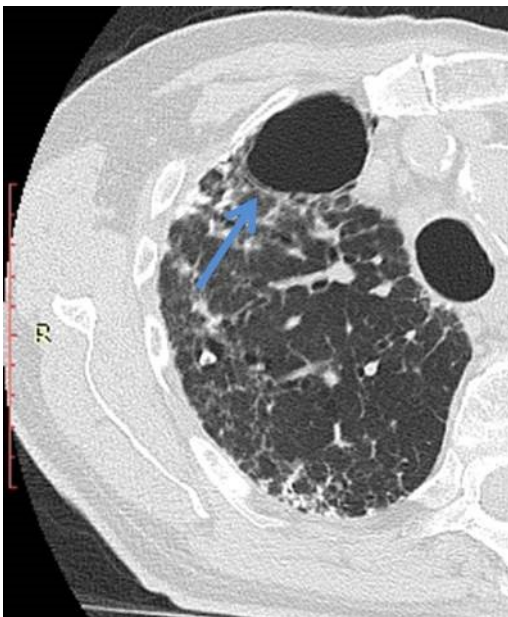


Abbildung 11: CT-Bild einer Zyste

5.4.3 “Headcheese“- Zeichen

Hierbei kommt es zu einem Mischbild von verringerter, erhöhter und normaler Lungenverdichtung, die jedoch scharf voneinander abgegrenzt sind. Das „Headcheese“-Zeichen ist also eine Kombination von Transparenzverminderungen (michglasartigen Verdichtungen) und Transparenzerhöhungen. Es kann bei gemischt infiltrativen und obstruktiven Prozessen vorkommen. Krankheitsbilder, die mit diesem Zeichen assoziiert sind, sind: Bronchiolitis, Asthma, Sarkoidose, respiratorische Bronchiolitis und desquamative interstitielle Pneumonitis. Vor allem

bei der subakuten Hypersensitiväts pneumonitis ist das „Headcheese“-Zeichen charakteristisch. (36)

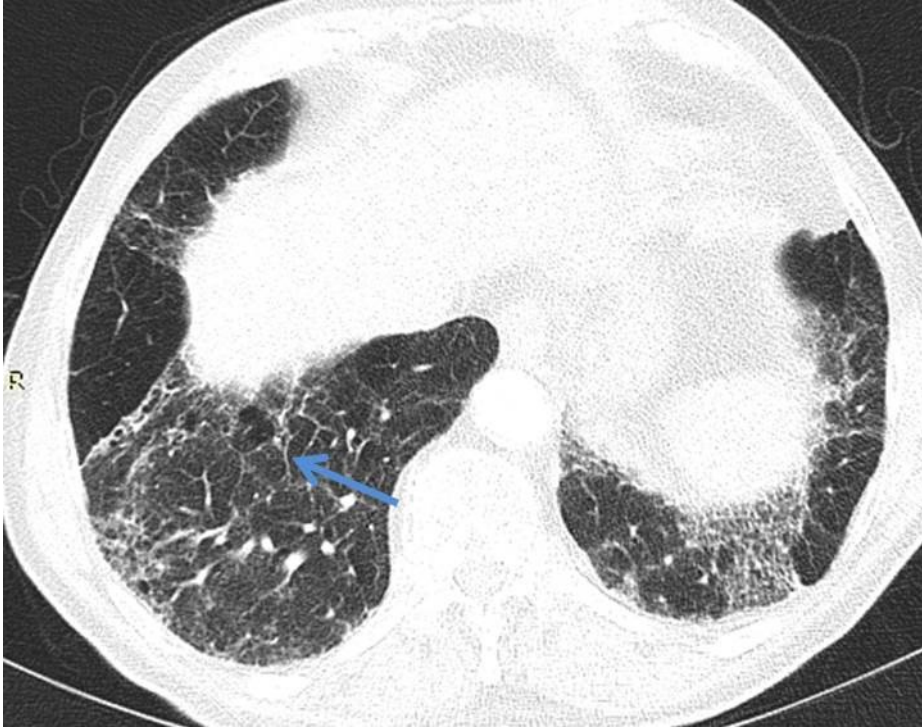


Abbildung 12: „Headcheese“-Zeichen in der HR-CT

6 Nähere Beschreibung der idiopathischen interstitiellen Pneumonien

6.1 Chronisch fibrosierende idiopathische interstitielle Pneumonien

6.1.1 Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)

6.1.1.1 Allgemeines

Die Diagnostik dieser chronisch fibrosierenden Erkrankung hat besonders hohen Stellenwert, da diese mit einer schlechten Prognose und einem rasch progredienten Verlauf einhergeht. Die mittlere Überlebenszeit beträgt lediglich 3 bis 5 Jahre. Die Ursache ist derzeit noch unbekannt, es konnten jedoch einige potentielle Risikofaktoren identifiziert werden. Eine positive Raucheranamnese, vor allem von über 20 „Pack-Years“, scheint eine Rolle zu spielen. Berufe wie etwa Landwirt/Landwirtin, Friseur/Friseurin, Vogelhalter/Vogelhalterin und Steinmetz/Steinmetzin tragen ebenfalls ein erhöhtes Risiko. Ebenso der Kontakt mit Holzstaub, Metallstäuben (Messing, Blei, Stahl), Pflanzen und Tierstaub scheint mit der idiopathischen pulmonalen Fibrose zusammenzuhängen. Chronische Virusinfektionen waren ebenfalls Gegenstand von Untersuchungen bezüglich der Ätiologie, wobei das Augenmerk auf dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV) lag. Jedoch konnten Studien nicht eindeutig belegen, dass Infektionskrankheiten an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind. Ein weiterer Risikofaktor, der bei vielen Patienten/Patientinnen mit idiopathisch pulmonaler Fibrose vorkommt, könnte der gastroösophageale Reflux (GER) mit seiner Mikroaspiration sein. Diabetes könnte als Ursache ebenfalls eine Rolle spielen. Auch genetische Faktoren wurden untersucht, jedoch liegt der Anteil der familiären Lungenfibrose bei den IPF-Patienten/Patientinnen bei nur etwa 0,5-2%. (4, 37-45)

Hauptsächlich betrifft die Krankheit Menschen in der 6. und 7. Lebensdekade. Nur selten kommt es vor, dass auch Personen unter dem 50. Lebensjahr betroffen sind. Männer erkranken häufiger als Frauen. (46, 47)

Zu den wichtigsten Symptomen zählen vor allem allmählich beginnende Dyspnoe und ein anfallsartiger, nicht produktiver Husten, der oft therapieresistent ist. Bei der Auskultation der Lunge fällt ein Knistern auf, das bevorzugt in den unteren hinteren Lungenabschnitten hörbar ist. Schreitet die Krankheit weiter voran, ist das Knistern auch in den oberen Abschnitten der Lunge auskultierbar. Bei 30-50% der Patienten/Patientinnen werden auch Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel beobachtet. Weitere Symptome wie Zyanose, Cor pulmonale und periphere Ödeme können bei Progression der Krankheit auftreten. Obwohl die Krankheit auf die Lunge begrenzt ist, kann es trotzdem zu Gewichtsverlust, Müdigkeit und Unwohlsein kommen. (48-50)

Bisher konnte noch nicht geklärt werden, inwiefern Komorbiditäten den klinischen Verlauf der idiopathischen Lungenfibrose beeinflussen. Jedoch ist neben der Behandlung der Grunderkrankung auch eine adäquate Therapie der Komorbiditäten wichtig im Hinblick auf das Gesamtergebnis des Therapieerfolges. Beispiele für Begleiterkrankungen wären ein Emphysem oder Adipositas. Die pulmonale Hypertonie tritt mit einer Prävalenz von 3-86% als Komorbidität auf, die obstruktive Schlafapnoe mit 6-91%, Lungenkrebs mit 3-48% und die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) mit 6-67%. Der gastroösophageale Reflux (GER) ist mit 0-94% und die koronare Herzkrankheit mit 3-68% präsent. Patienten/Patientinnen, die an einer idiopathischen pulmonalen Fibrose starben, hatten ein 34% höheres Risiko für eine venöse Thrombembolie im Vergleich zur Normalbevölkerung. Vor allem bei einer Kombination von einem Lungenkarzinom und idiopathischer Lungenfibrose konnte die höchste Mortalität beobachtet werden. (48, 51, 52)

Da durch bisherige Therapien der gewünschte Erfolg bisher noch ausblieb, wird eine Lungentransplantation relativ früh nach Diagnose der Erkrankung empfohlen. Für diese Art von Therapie eignen sich Patienten/Patientinnen unter 65 Jahren mit keinerlei Kontraindikationen. Als nicht medikamentöse Therapien kommen eine Langzeit-Sauerstofftherapie und eine pulmonale Rehabilitation in Betracht. Mit

einer hohen Dosis an Kortikosteroiden konnte so gut wie keine Reaktion bei Patienten/Patientinnen mit IPF erzeugt werden. Zu einer Verbesserung des Zustandes konnte mit Hilfe einer neuen Therapie mit Interferon- γ -1b beigetragen werden. Dieses Arzneimittel hemmt sowohl die Fibroblastenproliferation als auch die Kollagensynthese und soll somit zu einer höheren Überlebensrate führen. Jedoch sind hier noch weitere Forschungen nötig. (52-54)

6.1.1.2 Typische radiologische Befunde

Bei einer Auswertung von Thoraxröntgenbildern im Vergleich zu CT-Bildern konnte gezeigt werden, dass die Genauigkeit der Diagnosestellung bei den CT-Bildern überwiegt. In frühen Krankheitsstadien kann sich das Thoraxröntgen als normal präsentieren, wohingegen in fortgeschrittenen Stadien sowohl ein verringertes Lungenvolumen als auch eine supleurale netzartige Trübung zu sehen sind. Die retikuläre Trübung steigt von der Spitze bis zur Lungenbasis an und kann auf HR-CT-Bildern noch besser erkannt werden. (4, 55)

Typisch für eine idiopathische pulmonale Fibrose ist der Nachweis eines UIP-Musters in der HR-CT und der Histologie bei einer Lungenbiopsie. Um als das Muster einer UIP, also einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie, bezeichnet werden zu können, müssen gewisse Kriterien bei der HR-CT erfüllt werden, auf die im kommenden Abschnitt eingegangen wird. (20)

Für die Diagnose essentiell ist das Vorliegen eines Honigwabemusters. Des Weiteren kommen retikuläre Verdichtungen mit interlobulärer Septenverdickung vor. Auch Traktionsbronchiektasien sind nicht ungewöhnlich. In fortgeschrittenen Stadien kann es auch zu einem Volumenverlust in den Lungenlappen kommen. Milchglasverdichtungen können ebenso vorkommen, diese sind jedoch schwächer ausgeprägt als das retikuläre Muster. All diese Veränderungen manifestieren sich hauptsächlich basal und peripher, manchmal auch fleckig. (27, 47, 50, 56)

In einer Studie, die 206 Patienten/Patientinnen mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien umfasste, wurde gezeigt, dass 139 (67%) dieser

Patienten/Patientinnen an einer mediastinalen Lymphadenopathie litten. Von diesen 130 Patienten/Patientinnen waren 90 (66%) Patienten/Patientinnen an einer idiopathischen pulmonalen Fibrose erkrankt. Jedoch konnte keine Korrelation zwischen einer Vergrößerung der mediastinalen Lymphknoten und einem spezifischen HR-CT-Muster oder dem Krankheitsstadium nachgewiesen werden. (57)

Tabelle 2: Auflistung der HR-CT-Charakteristika für ein UIP-Muster (47)

UIP-Muster (alle vier Charakteristika)	Mögliches UIP-Muster (alle drei Charakteristika)	Unvereinbar mit UIP-Muster (jedes der sieben Charakteristika)
<ul style="list-style-type: none"> – subpleurale und basale Prädominanz – retikuläre Veränderungen – Honigwaben mit oder ohne Traktionsbronchiektasen – Fehlen von Charakteristika, die als unvereinbar mit UIP-Muster gelistet sind (siehe dritte Säule) 	<ul style="list-style-type: none"> – subpleurale und basale Prädominanz – retikuläre Veränderungen – Fehlen von Charakteristika, die als unvereinbar mit UIP-Muster gelistet sind (siehe dritte Säule) 	<ul style="list-style-type: none"> – Ober- oder Mittelfeldprädominanz – peribronchovaskuläre Prädominanz – extensive Milchglasveränderungen (Ausmaß > retikuläre Veränderungen) – profuse mikronoduläre Veränderungen (bilateral, prädominant Oberlappen) – diskrete Zysten (außerhalb der Areale mit Honigwaben) – diffuses Mosaikmuster/air-trapping (bilateral, in 3 oder mehr Lappen) – Konsolidierung in bronchopulmonalen Segmenten/Lappen

Im nachfolgenden Bild ist das Muster der UIP deutlich zu erkennen. Auffallend sind sowohl die mehrschichtigen Honigwaben als auch die retikulären Verdichtungen, die sich basal und peripher befinden. (47)

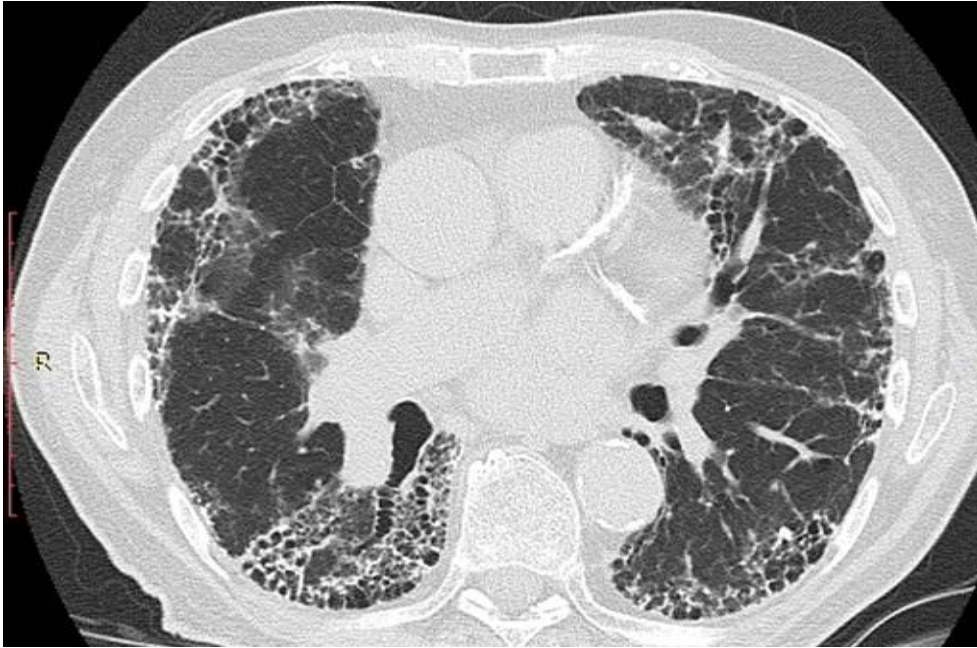


Abbildung 13: HR-CT-Bild eines UIP-Musters

Kommen zusätzlich Plaques, ein ausgeprägter Pleuraerguss oder Verkalkungen hinzu, könnte das UIP-Muster durch eine andere Erkrankung ausgelöst worden sein. Eine andere Ätiologie könnte auch bei einem überwiegend peribronchovaskulären Verteilungsmuster, Konsolidierungen, Air-Trapping, Mikronoduli, sehr ausgedehnten Milchglasverschattungen oder bei Zysten, die kein Honigwabenmuster aufweisen, der Fall sein. (47)

Liegt ein eindeutiges klinisch-radiologisches Bild einer UIP/IPF vor, kann auf eine Lungenbiopsie gegebenenfalls verzichtet und mit großer Wahrscheinlichkeit eine IPF diagnostiziert werden. Fehlt ein wichtiges Charakteristikum wie etwa die Honigwaben, das HR-CT-Muster jedoch dem Bild einer UIP entspricht, ist es trotzdem möglich, dass diese Krankheit vorliegt. Um die sichere Diagnose stellen zu können ist hier aber eine Lungenbiopsie notwendig. Weiters kann es vorkommen, dass bei Patienten/Patientinnen das HR-CT-Muster einer UIP fehlt, jedoch histopathologisch in der Lungenbiopsie nachweisbar ist. Da die HR-CT eine hohe Spezifität in der Diagnostik aufweist, ist es nicht zwingend notwendig eine chirurgische Lungenbiopsie durchzuführen. In über 90% der Fälle ist die Diagnose einer UIP/IPF mittels einer CT zutreffend. Wichtig ist vor allem eine umfassende Anamnese bezüglich Familie, etwaigen Umwelt- und Arbeitsbelastungen, Grunderkrankungen und Medikamenten, um andere

Ursachen ausschließen zu können. Des Weiteren sollte auch der körperlichen Untersuchung genug Aufmerksamkeit geschenkt werden. Um möglichst sicher die Diagnose stellen zu können, ist eine multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Pneumologen/Pneumologinnen, Pathologen/Pathologinnen und Radiologen/Radiologinnen unabdingbar. (20, 47, 58, 59)

6.1.1.3 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch spielen Krankheiten wie Asbetose oder Bindegewebserkrankungen eine wichtige Rolle, da in beiden das UIP-Muster in der CT vorkommen kann. Bei der Asbetose auffällig sind diffuse Pleuraverdickungen oder Pleuraplaques. Die Verteilung in der CT ist vor allem basal und subpleural. Weiters ist die subpleurale Bronchialobstruktion stärker in der Asbetose ausgeprägt, wohingegen bei Patienten/Patientinnen mit einer idiopathischen Lungenfibrose die Bronchodilatation prägnanter ist. (2, 60, 61)

Das UIP-Muster kann auch im Zusammenhang mit Kollagenosen stehen. Hierbei ist jedoch Vorkommen eines untypischen UIP-Musters ohne Honigwaben häufiger. (62)

Auch bei Patienten/Patientinnen, die an einer Sarkoidose im Endstadium erkrankt sind, kann ein UIP-Muster in der CT erkennbar sein. An diese Erkrankung sollte vor allem bei großen Zysten oder bei Knötchen, die peribronchovaskulär lokalisiert sind, gedacht werden. (20, 63)

Die chronische Hypersensitivitätspneumonitis kann ebenfalls einer IPF gleichen. Bei Vorhandensein von zentrilobulären Mikronoduli, einem Mosaikmuster, Air-Trapping und Fehlen von einem Honigwabenmuster, sollte an diese Differentialdiagnose gedacht werden. Vor allem die oberen und mittleren Lungenbereiche sind hierbei betroffen, die Lungenbasen kaum. Sollte es in wenigen Fällen jedoch vorkommen, dass sich retikuläre Muster und Honigwaben basal ausbilden, ist eine Unterscheidung zu einem UIP-Muster fast unmöglich. (2, 56, 64)

6.1.2 Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)

6.1.2.1 Allgemeines

Zwar ist die Anzahl der Patienten/Patientinnen, die an einer nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie erkrankt sind, im Vergleich derer mit einer UIP geringer, jedoch erfordert die Diagnose eine Vielzahl an radiologischen und histologischen Befunden und natürlich die Kompetenz, diese richtig zu beurteilen. Das durchschnittliche Alter der an NSIP erkrankten Patienten/Patientinnen liegt bei etwa 40-50 Jahren. Beim Geschlecht gibt es keine Präferenz, Männer und Frauen sind gleichermaßen stark betroffen. Die Symptomatik kann allmählich oder subakut beginnen. Sehr häufig sind Dyspnoe, Müdigkeit und Husten. Auch Gewichtsverlust kann hinzukommen. Klinisch ist ein auskultatorisches Knistern auffällig. Die Auswirkungen sind denen der IPF sehr ähnlich, wobei sie bei der NSIP weniger stark ausgeprägt sind. Die Prognose kann variieren, ist jedoch um einiges besser als bei der IPF. Es ist sogar möglich, dass sich die Patienten/Patientinnen wieder vollständig erholen. Bezüglich der Risikofaktoren konnte kein Zusammenhang mit Rauchen gefunden werden. Das Muster der NSIP kann auch bei Bindegewebserkrankungen, bei der Hypersensitivitätspneumonitis oder bei Medikamententoxizität gefunden werden. Im Gegensatz zur IPF kommen systemische Kortikosteroide bei der Therapie der NSIP zum Einsatz. Meist erfolgt eine Kombination derer mit Zytostatika. Mit dieser Therapie konnte der Zustand vieler Patienten/Patientinnen enorm verbessert werden. (4, 50, 65, 66)

6.1.2.2 Typische radiologische Befunde

Im Anfangsstadium kann sich der Thorax im Röntgenbild als unauffällig präsentieren. Später jedoch fallen vor allem in den unteren Lungenabschnitten beidseits vorhandene retikuläre Muster und Milchglastrübungen auf. Im Gegensatz zur IPF ist bei dieser Krankheit kein apikobasaler Gradient sichtbar. Bei der NSIP bleiben die Auswirkungen somit auf den unteren Teil der Lunge beschränkt. (4, 50)

Das Hauptmerkmal in der HR-CT stellt vor allem die Milchglastrübung dar. Weiters kommt es in der Mehrzahl der Fälle auch zu irregulären linearen oder retikulären Verdichtungen. Auch Bronchiektasen und Bronchiolektasen können vorkommen. Sollte zusätzlich auch eine Fibrosierung stattfinden, so korreliert die Ausdehnung der Bronchiektasen mit der Stärke der Fibrosierung. Die homogene Verteilung erfolgt vor allem subpleural und symmetrisch. In den meisten Fällen kommt es zu einer leichten Vergrößerung der mediastinalen Lymphknoten. Im Interstitium der betroffenen Abschnitte kommt es durch eine Entzündung, einer Fibrose oder einer Kombination beider zu einer Verdickung. Im späteren Krankheitsverlauf kann es zu Konsolidierungen oder Zysten kommen. Bezüglich der Zysten ist zu erwähnen, dass diese, im Vergleich zu denen einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (UIP), eine wesentlich kleinere Größe erreichen. Bei Patienten/Patientinnen, bei denen eine fibrosierende Komponente mit dabei ist, kann auch ein Honigwabenmuster vorhanden sein. In diesem Fall kann eine Abgrenzung zu einer IPF eine große Herausforderung darstellen. Das Honigwabenmuster bei einer NSIP wird als mikrozystisch beschrieben, wohingegen das Honigwabenmuster bei einer UIP makrozystisch genannt wird. (4, 50, 57, 67, 68)

6.1.2.3 Differentialdiagnosen

Besonders die Differentialdiagnose zur UIP/IPF ist von großer Relevanz, da sich sehr viele radiologische Merkmale der beiden Krankheiten überschneiden. Auf einige Unterschiede, wie etwa die Ausprägung der Zysten oder des Honigwabenmusters, wurde bereits im vorherigen Abschnitt eingegangen. In einer Studie wurden die CT-Bilder von Patienten/Patientinnen mit bestätigter UIP und NSIP miteinander verglichen. 21 Patienten/Patientinnen waren an einer UIP erkrankt und 32 Patienten/Patientinnen an einer NSIP. Bezüglich der NSIP-Diagnose konnte eine Spezifität von 63%, eine Sensitivität von 70% und eine Genauigkeit von 66% erreicht werden. Das markanteste Unterscheidungsmerkmal für eine NSIP war vor allem die Milchglastrübung. Wurde bei NSIP-Patienten/Patientinnen eine UIP fehldiagnostiziert, so war dies meist einer sehr

schwach ausgeprägten Milchglatrübung zuzuschreiben. Weiters ist auch das retikuläre Muster bei einer NSIP wesentlich feiner ausgeprägt. (69)

In einer anderen Studie wurde bei der Differentialdiagnostik vor allem das ausgeprägte Honigwabemuster bei der UIP erwähnt. Obwohl ein retikuläres Muster und eine Milchglatrübung typisch für eine NSIP sind, kann beides auch bei einer UIP vorkommen. Sollte dies der Fall sein, ist eine Biopsie unumgänglich um eine genaue Diagnose stellen zu können. (70)

Was die Unterscheidung zwischen einer UIP und einer NSIP ebenfalls erschwert, ist das Vorhandensein eines Emphysems. Hierzu wurde eine Studie gemacht, die 54 Patienten/Patientinnen mit einer NSIP und 42 Patienten/Patientinnen mit einer UIP umfasste. Die richtige Diagnose bei gleichzeitigem Auftreten eines Emphysems konnte anhand von CT-Bildern nur bei 44% gestellt werden. Das Emphysem senkte somit die Spezifität, die Sensitivität und die Genauigkeit der Diagnosen. Das wichtigste Merkmal zu einer Unterscheidung von an NSIP und UIP erkrankten Patienten/Patientinnen waren laut den Analysen die Traktionsbronchiektasen. (71)

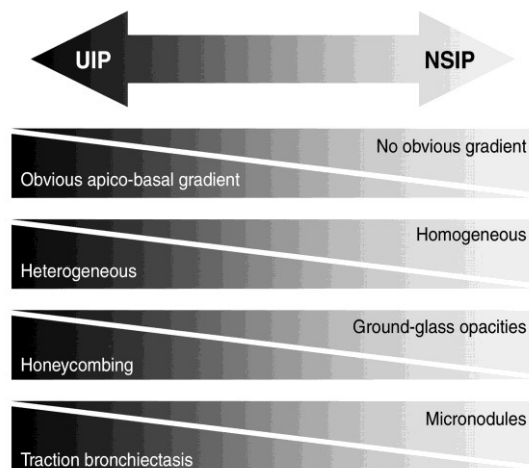


Abbildung 14: Grundlegende Merkmale zur Differenzierung einer UIP und NSIP (4)

Weiters kann eine NSIP mit Bindegewebserkrankungen assoziiert sein. Hierbei sollte vor allem auf Abnormalitäten außerhalb der Lunge in der HR-CT geachtet werden. Häufige Befunde, die für eine Bindegewebserkrankung sprechen, wären

zum Beispiel ein Pleuraerguss oder eine Verdickung der Pleura, ein Perikarderguss, Zysten, eine Vergrößerung der Lungenarterien oder eine Ösophagusdilatation. (72, 73)

6.2 Raucherassoziierte idiopathische interstitielle Pneumonien

6.2.1 Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)

6.2.1.1 Allgemeines

Vor allem die respiratorische Bronchiolitis ist eine Erkrankung, die oftmals mit Rauchen assoziiert ist. Im Normalfall verläuft sie ohne Beschwerden. Äußert sie sich jedoch in einer klinischen Symptomatik, verwendet man für dieses Krankheitsbild den Begriff RB-ILD. Vor allem bei über 30 „Pack-Years“ ist das Risiko groß. Es sind doppelt so viele Männer wie Frauen betroffen. Der Altersdurchschnitt liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Symptome, wie etwa Dyspnoe oder Husten, sind nur milde ausgeprägt und entwickeln sich allmählich. Da vor allem das Rauchen als größter Risikofaktor gilt, ist bei dessen Verzicht auch die Prognose dementsprechend gut. Neben dem Beenden des Nikotinabusus, was den Hauptanteil der Therapie ausmacht, werden die meisten Patienten/Patientinnen auch noch mit Kortikosteroiden behandelt. Durch diese kann zwar eine Besserung, jedoch keine Heilung erzielt werden. (2, 4, 50, 74)

6.2.1.2 Typische radiologische Befunde

Bei der RB-ILD kann sich das Thoraxröntgenbild durchaus als normal präsentieren. Sollten Veränderungen erkennbar sein, so sind diese meist Milchglatrübungen, Verdickungen der zentralen oder peripheren Bronchialwände und retikuläre oder retikulonoduläre Zeichnungen. (4, 50, 75, 76)

Die Verteilung in der HR-CT erfolgt meist diffus und ist überwiegend im Oberlappen zu finden. Vor allem die zentrilobulären Knoten sind ein markantes Kennzeichen. Je stärker die zentrilobulären Knoten ausgeprägt sind, desto mehr Makrophagen sind auch in den respiratorischen Bronchiolen vorhanden. Das Ausmaß der chronischen Entzündung in den respiratorischen Bronchialwänden korreliert ebenfalls mit den zentrilobulären Knoten. Weiters ist in der HR-CT auch eine Verdickung der bronchialen Wände und der interlobulären Septen erkennbar. Auch Milchglastrübungen und das sogenannte „Air-Trapping“ sind typische Befunde der RB-ILD. Im Oberlappen können auch Emphyseme vorkommen, die zentrilobulär und paraseptal lokalisiert sind. (2, 77, 78)

6.2.1.3 Differentialdiagnosen

Als eine typische Differentialdiagnose ist die Hypersensitivitätspneumonitis zu nennen. Die bei beiden Krankheitsbildern vorkommenden zentrilobulären Knötchen sind bei der Hypersensitivitätspneumonitis meist stärker ausgebildet und diffuser verteilt. Anamnestisch sind Personen, die an einer Hypersensitivitätspneumonitis erkrankt sind, meist Nichtraucher. Eine weitere Erkrankung, die differentialdiagnostisch zu beachten ist und ebenfalls zum Formenkreis der raucherassoziierten Lungenerkrankungen gehört, ist die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP). Während sich die RB-ILD in ihrer Verteilung eher in den oberen Lappen befindet, breitet sich die DIP in den unteren Lappen der Lunge aus. Eine weitere wichtige Unterscheidung ist auch, dass die zentrilobulären Knötchen bei der DIP so gut wie nie vorkommen und wenn doch, dann nur sehr minimal ausgeprägt sind. Generell ist die RB-ILD in ihrer Ausprägung die schwächere Form von den beiden. Die Milchglastrübung erscheint bei der RB-ILD fleckiger und ist nicht so gut definiert wie bei der DIP. (2, 76)

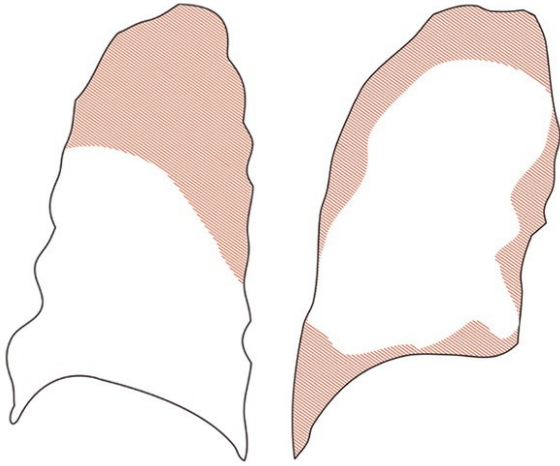


Abbildung 15: Verteilung des Musters bei der RB-ILD links im Vergleich zu der Verteilung bei der DIP rechts (4)

6.2.2 Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)

6.2.2.1 Allgemeines

Obwohl die desquamative interstitielle Pneumonie und die RB-ILD als zwei separate Krankheiten definiert sind, wird die DIP auch oft als das Endstadium der RB-ILD gesehen. Wie auch die RB-ILD ist die DIP mit Nikotinabusus assoziiert. Durchschnittlich haben die Patienten/Patientinnen in etwa 18 „Pack-Years“ vorzuweisen. Jedoch gibt es auch viele Fälle, bei denen nicht der Nikotinkonsum der Auslöser war, sondern andere Ursachen, wie etwa Infektionen der Lunge oder die Exposition von organischen Schadstoffen. Die betroffenen Personen sind zwischen 30 und 40 Jahre alt. Das weibliche Geschlecht ist um die Hälfte weniger betroffen wie das männliche Geschlecht. Die vorwiegenden Symptome sind ein langsam fortschreitender unproduktiver Husten und Atemnot. Im schlimmsten Fall kann es sogar zu einem Lungenversagen kommen. Generell haben Patienten/Patientinnen eine gute Prognose, vor allem wenn eine strikte Nikotinkarenz eingehalten wird. Gibt es diesbezüglich keine Compliance, so kann die Erkrankung progressiv fortschreiten und sogar bis zum Tod führen. Zur Symptomlinderung können Steroide gegeben werden. Die mittlere Überlebenszeit

liegt bei ungefähr 12 Jahren, die Sterblichkeitsrate beträgt etwa 27%. (4, 74, 76, 79)

6.2.2.2 Typische radiologische Befunde

Die Krankheit erscheint in Thoraxröntgenbildern unspezifisch, wodurch diese Bildgebung eher ungeeignet für die Ermittlung einer Prognose ist und eher zur Verlaufskontrolle eingesetzt wird. An den Lungenbasen sind unregelmäßige Trübungen erkennbar. Weiters kommt es auch zu ausgedehnten Milchglastrübungen. (80)

Ein charakteristisches Merkmal, das so gut wie in allen Befunden der DIP vorkommt, ist die Milchglastrübung. Überwiegend kann diese in den unteren Teilen der Lunge gefunden werden (73%). Weitere Möglichkeiten sind auch noch eine subpleurale (59%) oder zufällige Verteilung (23%). Gelegentlich kann es auch dazu kommen, dass die Milchglastrübung diffus und regelmäßig verteilt ist (18%). Innerhalb dieser ist es auch möglich, dass kleine zystische Räume vorkommen. Diese deuten auf einen fibrotischen Vorgang hin. Nicht gerade selten kann es auch zur Ausbildung eines retikulären Musters und zu unregelmäßig verlaufenden linearen Trübungen kommen, die vor allem basal zu finden sind (59%). Weiters ist ein apikobasaler Gradient sichtbar. In weniger als 30% der Fälle kann auch ein peripheres Honigwabenmuster befundet werden. (2, 76, 81)

6.2.2.3 Differentialdiagnosen

Wie bereits in den vorherigen Abschnitten erwähnt wurde, kann es zu einer Überschneidung der Bilder einer RB-ILD und einer DIP kommen. Auf mögliche Differenzierungen wurde bereits eingegangen. Sollte es trotz unterschiedlicher Merkmale nicht möglich sein eine Diagnose zu stellen, so ist eine Lungenbiopsie nötig. (20)

Die Verteilung der DIP kann in einigen Befunden auch an die der UIP erinnern. Im Vergleich zu der UIP sind jedoch die Milchglastrübungen bei der DIP wesentlich markanter ausgeprägt. Weiters halten sich die zystischen Veränderungen in der DIP sehr begrenzt. Auch die NSIP kann in der CT der DIP ähnlich sein. Hilfreich für eine Unterscheidung ist vor allem, dass die fibrotische Komponente bei der DIP meistens fehlt. Merkmale wie Traktionsbronchiektasen oder Volumenverlust in den unteren Lungenlappen sind bei der DIP demnach nicht vorhanden. Generell kann eine gründliche Anamnese mit Berücksichtigung des Risikofaktors Nikotin ebenfalls ein nützlicher Hinweis auf eine DIP sein. Weiters sollte bei einer Milchglastrübung mit einer vorrangig subpleuralen und die unteren Lungenzonen betreffenden Verteilung ebenfalls an diese Diagnose gedacht werden. In einigen Studien wurde untersucht, inwieweit die richtige Diagnose anhand von CT-Befunden gestellt werden konnte. Inkludiert waren verschiedenste Krankheiten des Spektrums der idiopathischen interstitiellen Pneumonien. Ergebnisse zeigten, dass die desquamative interstitielle Pneumonie in 60-70% der Fälle richtig diagnostiziert werden konnte. (2, 81-84)

6.3 Akute oder subakute idiopathische interstitielle Pneumonien

6.3.1 Akute idiopathische interstitielle Pneumonie (AIP)

6.3.1.1 Allgemeines

Die akute idiopathische interstitielle Pneumonie gleicht sowohl in ihrer Klinik als auch in ihrer Bildgebung dem akuten Atemnotsyndrom (ARDS), welches durch einen Schock oder eine Sepsis ausgelöst werden kann. Bei der AIP kommt es innerhalb der Alveolen zu einem rasch voranschreitenden und diffusen Schaden. Das durchschnittliche Alter ist 50. Es gibt keine Geschlechterpräferenz, die Erkrankung betrifft Frauen und Männer gleichermaßen. Die Krankheit beginnt mit akut einsetzender Atemnot. Innerhalb kürzester Zeit ist eine mechanische Beatmung notwendig. In der Anfangsphase kann es durch Gabe von Steroiden zu einer Besserung kommen. Ansonsten ist vor allem eine unterstützende

Sauerstoffgabe vorrangig. Alles in allem ist die Prognose mit einer Mortalität von über 50% sehr ungünstig. Die Problematik bei den Patienten/Patientinnen, die die akute Phase überleben, ist, dass sie im Laufe der Zeit dazu tendieren, eine Lungenfibrose auszubilden. Nikotinabusus konnte bei der AIP als Risikofaktor ausgeschlossen werden. Anamnestisch auffällig jedoch sind vorhergehende Viruserkrankungen, wie etwa Infekte der oberen Atemwege, die mit erhöhter Temperatur, generellem Unwohlsein, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenksschmerzen verbunden sind. (20, 50, 85-88)

6.3.1.2 Typische radiologische Befunde

Vor allem Befunde wie etwa Milchglatrübungen, Störungen der Architektur und bronchiale Dilatation sind für die AIP typisch. Die Veränderungen treten auf beiden Seiten symmetrisch auf, vorzugsweise sind die unteren Lungenlappen betroffen. Es wird eine frühe exsudative Phase und eine späte organisierte Phase unterschieden. Im Anfangsstadium sind vor allem bilaterale und fleckig verteilte Milchglatrübungen vorherrschend. Die Ausprägung dieser steht mit der Dauer der Krankheit in Verbindung. Ob die Lokalisation zentral oder subpleural ist, kann nicht eindeutig festgestellt werden. Sehr oft können Konsolidierungen, die basal liegen, vorkommen. In seltenen Fällen können diese aber auch diffus oder im oberen Lungenlappen verteilt sein. Im weiteren Verlauf der Erkrankung werden die Bereiche der Konsolidierungen überwiegend durch Milchglatrübungen verdrängt. Weiters kommen Traktionsbronchiektasen und Honigwaben hinzu. Für das späte Stadium typisch sind weiters die Distorsion der bronchovaskulären Bündel und der Zysten. (2, 4, 89, 90)

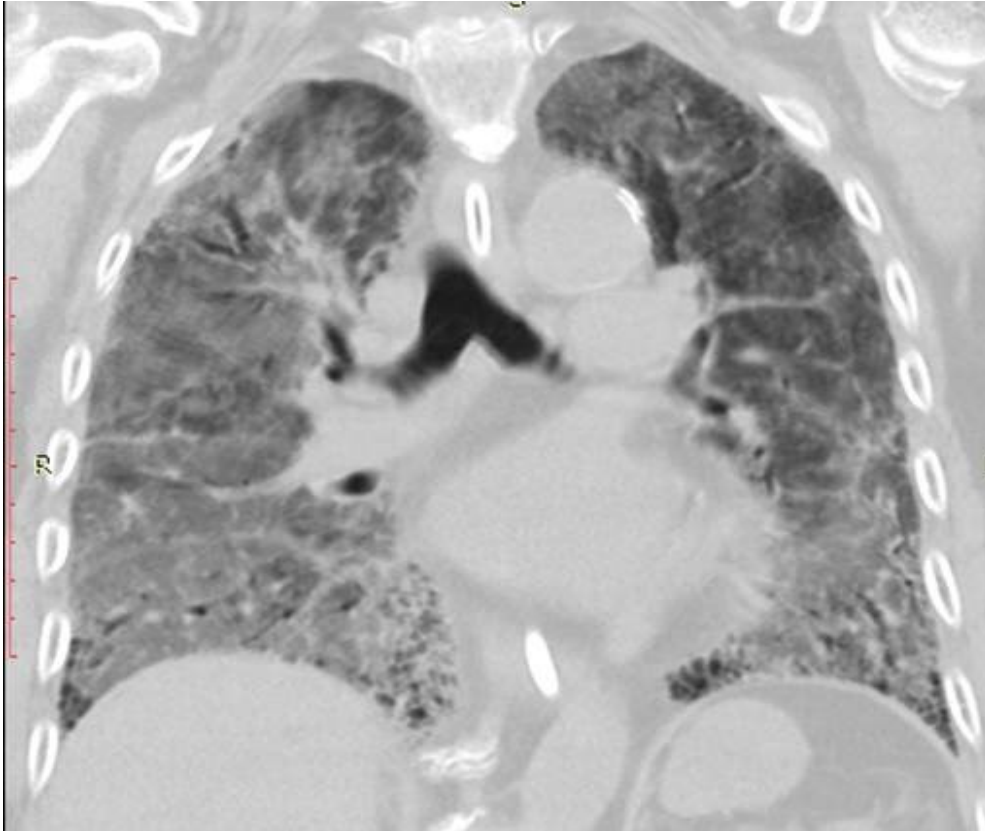


Abbildung 16: Späteres Stadium einer akuten interstitiellen Pneumonie

6.3.1.3 Differentialdiagnosen

Um zu überprüfen, inwieweit sich verschiedene akute parenchymale Lungenerkrankungen anhand einer HR-CT differenzieren lassen, wurde eine Studie mit insgesamt 90 Personen durchgeführt, von denen 21 an einer akuten interstitiellen Pneumonie erkrankt waren. Die HR-CT erwies sich bei der Differentialdiagnose als sehr wirkungsvoll, denn es konnte in 90% eine AIP richtig diagnostiziert werden. Eine gute Entscheidungshilfe bei der Differentialdiagnostik von anderen akuten parenchymalen Lungenerkrankungen stellen die sehr stark ausgeprägten Traktionsbronchiektasen bei der AIP dar. (2, 91)

Das akute Lungenversagen kann in der Bildgebung sehr schwer von der AIP zu unterscheiden sein. Wichtige Differenzierungen hierbei sind sowohl die symmetrische und bilaterale Verteilung als auch das Vorkommen von Honigwaben bei der AIP. Vor allem die Konsolidierungen im Anfangsstadium der AIP können

an eine kryptogene organisierte interstitielle Pneumonie (COP) erinnern. Was in diesem Fall jedoch mehr für eine AIP spricht, sind die Traktionsbronchiektasen und die Verdickung der interlobulären Septen. Eine weitere mögliche Differentialdiagnose ist auch noch die Hypersensitivitätspneumonitis. Hierbei stellen vor allem das Mosaikmuster und die zentrilobulären Knoten ein wichtiges Merkmal dar, das für das Vorliegen einer Hypersensitivitätspneumonitis spricht. Bei stark verdickten interlobulären Septen, Pleuraergüssen und einer zufälligen Verteilung sollte gegebenenfalls an eine akute eosinophile Pneumonie oder an ein Lungenödem gedacht werden. (2, 92-94)

6.3.2 Kryptogene organisierte interstitielle Pneumonie (COP)

6.3.2.1 Allgemeines

Die kryptogene organisierte interstitielle Pneumonie ist eine subakut verlaufende Lungenerkrankung. Das durchschnittliche Alter beträgt 55 und beide Geschlechter sind gleichermaßen davon betroffen. Die Hauptsymptomatik besteht vor allem in einem produktiven Husten und einer milden Dyspnoe, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. In der Anamnese berichteten viele Patienten/Patientinnen von Atemwegsinfektionen oder vorheriger Antibiotikaeinnahme. Erkrankte Personen leiden meist 4-6 Wochen lang an Symptomen, die einer Grippe ähneln. Dazu gehören Schüttelfrost, erhöhte Temperatur, Muskelschmerzen, Schweißausbrüche und Gewichtsabnahme. Auskultatorisch ist ein lokalisiertes oder verbreitetes Knistern nicht ungewöhnlich. Da die Krankheit in keinem Zusammenhang mit Rauchen steht, sind meist Nichtraucher/Nichtraucherinnen davon betroffen. Die Prognose ist grundsätzlich sehr gut und es kommt bei vielen Patienten/Patientinnen zu einer vollständigen Genesung. Vor allem bei einer Kortikosteroidtherapie sind die Erfolge vielversprechend. Trotzdem ist ein Rückfall nicht ausgeschlossen. Am häufigsten tritt dieser 3 Monate nach Beenden der Kortikosteroidtherapie auf. (2, 4, 50)

6.3.2.2 Typische radiologische Befunde

Im Thoraxröntgen sind vor allem fleckige Bereiche von Konsolidierungen auffällig. Diese können sowohl ein- als auch beidseitig vorhanden sein. Sowohl die anatomische Verteilung als auch das Ausmaß können jedoch um einiges präziser in der CT beurteilt werden. Eines der Hauptmerkmale sind hierbei ebenfalls Konsolidierungen. Diese können unilateral oder bilateral vorkommen und haben meist einen Durchmesser von mehreren Zentimetern. Meist folgen diese einer subpleuralen oder peribronchialen Verteilung, manchmal sind sie auch basal. Weiters sind auch milde Bronchodilatationen typisch. In 60-86% der Patienten/Patientinnen können Milchglastrübungen gefunden werden. Die Verteilung dieser erfolgt meist zufällig. Grundsätzlich kommt es meist zu einer Beteiligung der unteren Lungenabschnitte. Seltener können auch große Knoten gefunden werden. Einige wenige vergrößerte mediastinale Lymphknoten können vorkommen, sowie auch diffus verteilte Mikronoduli oder irreguläre netzartige Verdichtungen. Ein- oder beidseitige kleine Pleuraergüsse sind ebenfalls möglich. In einer Studie mit 21 Patienten/Patientinnen, die an einer COP erkrankt waren, konnten perilobuläre Verdichtungen bei 12 (57%) Patienten/Patientinnen gefunden werden. In einer weiteren Studie wurde das umgekehrte Halozeichen, auch „Atoll-Zeichen“ genannt, bei 6 (19%) von 31 Patienten/Patientinnen mit COP gefunden. Obwohl diese beiden Befunde sehr typisch für die COP sind, sind sie jedoch nicht spezifisch. Weiters wurde ein Zusammenhang zwischen Konsolidierungen in der CT und einer Besserung der Erkrankung entdeckt, wohingegen die netzartigen Trübungen eher auf eine Krankheitsprogression oder ein Fortbestehen der Krankheit hindeuten. (2, 95-101)



Abbildung 17: CT-Bild einer COP

6.3.2.3 Differentialdiagnosen

Bei Patienten/Patientinnen mit Konsolidierungen sind eine Vaskulitis, ein Lymphom, ein muzinöses Adenokarzinom oder eine Sarkoidose mögliche Krankheiten, die in der Differentialdiagnostik beachtet werden müssen. Weiters ist auch an eine Tuberkulose oder eine atypische Mykobakterieninfektion zu denken. Zum Ausschluss einer Infektion kann eine bronchoalveoläre Lavage von Nutzen sein. Was für das Vorliegen einer COP spricht, ist eine trotz Antibiotikatherapie weiterhin fortbestehende Konsolidierung, die subpleural oder peribronchial verteilt ist. Kommt es zu einem gleichzeitigen Vorkommen von Zysten und Milchglastrübungen, so ist an eine lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) oder an eine desquamative interstitielle Pneumonie (DIP) zu denken. (2, 20)

Eine Möglichkeit für das Vorhandensein einer subpleural liegenden Konsolidierung ist auch die chronische eosinophile Pneumonie. Diesbezüglich wurde eine Studie mit 38 Patienten/Patientinnen mit COP und 43 Patienten/Patientinnen mit einer chronischen eosinophilen Pneumonie durchgeführt. Um diese beiden Krankheiten differenzieren zu können, war vor allem die Beurteilung von Knoten, bronchialer Dilatationen und netzartiger Verdichtungen ausschlaggebend. In 32% der Patienten/Patientinnen mit COP konnte dies gefunden werden, wohingegen nur bei 5% der Patienten/Patientinnen mit einer chronischen eosinophilen

Pneumonie dies der Fall war. In ungefähr 70% der Fälle wurde richtig diagnostiziert. (2, 102)

6.4 Seltene idiopathische interstitielle Pneumonien

6.4.1 Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)

6.4.1.1 Allgemeines

Die lymphoide interstitielle Pneumonie gilt als eine sehr seltene Erkrankung. Oft steht sie in Zusammenhang mit systemischen Krankheitsbildern, vor allem mit dem Sjögren-Syndrom, mit kollagenen Gefäßerkrankungen und mit einer Immunschwäche. Rauchen gilt nicht als Risikofaktor. Die betroffene Altersspanne liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Es erkranken mehr Frauen als Männer. Die Symptomatik entwickelt sich sehr langsam über Jahre hinweg. Vorrangig sind Husten und Atemnot. Bei einigen Patienten/Patientinnen kommen auch Allgemeinsymptome wie etwa Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust hinzu. Auch Gelenkschmerzen werden gelegentlich berichtet. Die LIP hat kaum die Tendenz zu einer Fibrose fortzuschreiten. Die Therapie besteht zwar unter anderem in Kortikosteroidgaben, wobei hier jedoch zu erwähnen ist, dass diesbezüglich das Ansprechen darauf schwer vorherzusagen und eine genauere Studienlage noch ausständig ist. (4, 50)

6.4.1.2 Typische radiologische Befunde

Im Thoraxröntgen stellt sich die LIP meist sehr unspezifisch dar. Es sind hauptsächlich Verschattungen erkennbar, die retikulär, retikulonodulär oder alveolär sein können. Typisch für die LIP in der CT ist das Vorkommen von Milchglastrübungen und perivaskulären Zysten. Die Wand der meist peribronchovaskulär verteilten Zysten ist sehr dünn. Meist sind diese Muster in

den unteren Abschnitten der Lunge zu finden. Oft kommt es auch zu einer Verdickung der interlobulären Septen und der bronchovaskulären Bündel. Zentrilobulär und subpleural können manchmal auch Knoten vorkommen, die in ihrer Größe variieren. Seltener können auch Emphyseme, Bronchiektasen, Honigwaben und Pleuraverdickungen gesehen werden. In einer Studie mit 22 Patienten/Patientinnen mit nachgewiesener LIP konnten bei 68% vergrößerte Lymphknoten nachgewiesen werden. (2, 4, 50, 103)

6.4.1.3 Differentialdiagnosen

Zysten können sowohl bei der UIP als auch der LIP vorkommen. Bei der UIP liegen diese meistens subpleural und in der unteren Lungenzone. Bei der LIP befinden sich zystische Veränderungen innerhalb des Lungenparenchyms. Kommt zu den Zysten noch eine Milchglastrübung hinzu, so ist dies ein Indiz für eine LIP. Die Milchglastrübung kann jedoch auch für die NSIP typisch sein, daher gilt diese ebenfalls als Differentialdiagnose zu beachten, vor allem da die Veränderungen ebenso in den unteren Lungenabschnitten stattfinden. Ein gutes Merkmal um die beiden Erkrankungen voneinander zu unterscheiden sind Zysten, die bei der LIP stärker ausgeprägt sind und wesentlich öfter vorkommen als bei der NSIP. (2, 4)

Weitere Differentialdiagnosen sind die desquamative interstitielle Pneumonie, die Lymphangioliomyomatose, die Langerhanszell-Histiozytose und das Emphysem. An diese Krankheiten sollte vor allem bei multiplen Zysten gedacht werden. Die Zysten der LIP befinden sich zur Unterscheidung jedoch hauptsächlich in den unteren Bereichen der Lunge und liegen vor allem um Gefäße und Bronchien. Im Falle der Lymphangioliomyomatose und der Langerhanszell-Histiozytose ist das Vorkommen von einer Milchglastrübung bei der LIP eine weitere Differenzierung. Trotz einiger verschiedener Merkmale in der CT ist es oft kaum möglich die LIP von anderen chronischen zystischen Lungenkrankheiten zu unterscheiden. Sollte dies der Fall sein, ist eine Lungenbiopsie in Betracht zu ziehen. Eine Studie mit insgesamt 92 Patienten/Patientinnen untersuchte, inwieweit es möglich ist, eine richtige Diagnose bei chronischen zystischen Lungenkrankheiten zu treffen. Bei 81% gelang es eine LIP richtig zu diagnostizieren. (2, 104)

6.4.2 Idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose (IPPFE)

6.4.2.1 Allgemeines

Eine weitere selten vorkommende Erkrankung stellt die idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose dar. Bis zum Jahre 2011 waren lediglich 7 Fälle bekannt. Die fibrotischen Areale sind reich an elastischen Fasern und betreffen vor allem die Pleura und das subpleurale Lungenparenchym. Wodurch diese Erkrankung zustande kommt, konnte bislang noch nicht geklärt werden, jedoch wurde ein Zusammenhang mit wiederkehrenden Infektionen, vor allem durch den Schimmelpilz Aspergillus, Autoimmunerkrankungen und genetischen Vorbelastungen gefunden. Die IPPFE trat auch nach Knochenmarkstransplantationen und im Zuge eines restriktiven Allograft-Syndroms nach einer Transplantation auf. Bisher existiert noch keine spezifische Therapie. Standardmäßig werden Kortikosteroide verabreicht. Aufgrund der kaum vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten und der schlechten Prognose wird eine Lungentransplantation empfohlen. In 60% der Fälle kommt es zu einer Progression der Krankheit. Die Mortalität liegt bei 40%. Die Krankheit äußert sich vor allem durch eine Belastungsdyspnoe und trockenen Husten. Weiters sind auch Fälle mit immer wiederkehrenden Atemwegsinfekten, Spontanpneumothorax oder einem Pneumomediastinum bekannt. (2, 105, 106)

6.4.2.2 Typische radiologische Befunde

Es kommt vor allem im oberen Lungenlappen zu fibrotischen Veränderungen. Der mittlere Lappen kann auch betroffen sein, der untere Lappen üblicherweise jedoch nicht. Im Oberlappen kommt es auch zu einem Volumenverlust. Befunde wie Traktionsbronchiektasen, Honigwabemuster, Erhöhung des Hilus und Architekturstörung sind hierbei üblich. Weiters findet eine unregelmäßige Pleuraverdickung sowie eine subpleurale Fibrose statt. (2, 105, 106)

6.4.2.3 Differentialdiagnosen

Als mögliche Differentialdiagnose ist die familiäre Lungenfibrose, die Asbetose und die fibrosierende Sarkoidose zu nennen. Ein ähnliches Bild kann sich auch innerhalb Bindegewebserkrankungen zeigen, insbesondere bei der ankylosierenden Spondylitis. Bei der Unterscheidung sollte vor allem auf die Pleuraverdickung und die subpleurale Fibrose geachtet werden, die sich bei der IPPFE vor allem im Oberlappen sehr markant zeigen. Auch die chronische Hypersensitiväts pneumonitis stellt eine mögliche Differentialdiagnose dar, da bei dieser Erkrankung ebenfalls die oberen Lungenlappen involviert sind. Eine Koexistenz mit anderen ILD-Mustern ist ebenfalls möglich. Oft stellt die IPPFE eine Ausschlussdiagnose dar, wenn es nicht möglich ist eine andere idiopathische Pulmonie nachzuweisen, die ebenfalls in den oberen Lungenlappen vorherrscht. (2, 105-107)

6.5 Nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonien

6.5.1 Allgemeines

Die Anzahl der nicht klassifizierbaren idiopathischen interstitiellen Pneumonien kann sich je nach Krankenhaus, Region und Land unterscheiden. Um die Zahl der Fälle an nicht klassifizierbaren idiopathischen interstitiellen Pneumonien zu ermitteln, wurde eine Studie mit insgesamt 1370 Patienten/Patientinnen, die an einer interstitiellen Lungenerkrankung litten, durchgeführt. Das Ergebnis war, dass in 10% der Fälle (132 Patienten/Patientinnen) die Krankheit nicht eindeutig klassifizierbar war. Innerhalb dieser Gruppe wurde in der HR-CT ein eindeutiges UIP-Muster bei 17% und ein mögliches UIP-Muster bei 50% befundet. Bei einer weiteren Studie, die 431 Patienten/Patientinnen umfasste, konnte bei 24% (105 Patienten/Patientinnen) eine nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung diagnostiziert werden. (108, 109)

Wichtig ist es vor allem eine adäquate Therapie zu finden, auch wenn man die Krankheit nicht eindeutig identifizieren und zu einer Gruppe zuordnen kann. Ein

umfangreiches Wissen über die Auswirkungen verschiedenster Lungenerkrankungen ist hier natürlich von enormen Nutzen. So gibt es einerseits Krankheiten, die sowohl reversibel als auch selbstlimitierend sind, wie zum Beispiel Patienten/Patientinnen, die an einer respiratorischen Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung erkrankt sind. Jedoch gibt es auch reversible Lungenerkrankungen, bei denen ein Risiko der Progression besteht, so wie etwa Fälle der nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie, der desquamativen interstitiellen Pneumonie und der kryptogenen organisierenden Pneumonie. Die nicht-spezifische interstitielle Pneumonie kann aber auch progressiv irreversibel sein und im weiteren Verlauf einerseits die Chance auf Stabilisierung, andererseits auf weitere Progression trotz erfolgter Therapie haben. Eine weitere Erkrankung, die progressiv fortschreitet, ist die idiopathische pulmonale Fibrose. Die Einteilung, ob eine Erkrankung reversibel/irreversibel, selbstlimitierend, progressiv oder stabil ist, kann für die Therapie sehr nützlich sein. (2, 109)

6.5.2 Gründe für keine mögliche Klassifikation

Da die chirurgische Lungenbiopsie ein invasiver Eingriff ist, wird sie nur bei ausgewählten Patienten/Patientinnen durchgeführt. Da jedoch oft erst die histopathologische Untersuchung Klarheit in der Diagnostik bringt, ist ein Weglassen dieses Eingriffs daher mit einer Anzahl an nicht klassifizierbaren Fällen verbunden. Es gibt viele mögliche Gründe, warum auf eine chirurgische Lungenbiopsie verzichtet wird. Verhält sich die Erkrankung stabil oder ist nur milde ausgeprägt, würde das Risiko einer Biopsie dem Nutzen in vielen Fällen überwiegen. Oft wird dieser Eingriff aber auch von Patienten/Patientinnen abgelehnt. Bei einem zu hohen Alter wird ebenfalls davon abgeraten. In manchen Fällen kann allerdings auch die Biopsie nicht wegweisend sein. So kann es zum Beispiel vorkommen, dass nicht genügend Gewebe entnommen oder eine falsche Biopsiestelle ausgesucht wurde. Mit Hilfe der HR-CT kann die Auswahl der Biopsiestelle optimiert werden. Auch bei Lungenerkrankungen im Endstadium kann sich die Biopsie als nicht zielführend erweisen. In einigen Fällen kommt es zu einer Überschneidung der histologischen Merkmale verschiedener

Lungenerkrankungen, sodass eine eindeutige Diagnose ebenfalls nicht möglich ist. Als unklassifizierbar gelten auch die Fälle, bei denen die klinischen, radiologischen und pathologischen Befunde sehr stark voneinander abweichen. (109, 110)

6.5.3 Prognose

In der zuvor erwähnten Studie, in der 132 von 1370 Personen als nicht klassifizierbar eingestuft wurden, kam es bei 33 Patienten/Patientinnen zum Tod. Die Mortalität betrug nach einem Jahr 10,6%, nach zwei Jahren 23,8% und nach 5 Jahren 31,1%. Bei 32 (52%) Patienten/Patientinnen kam es zu einer Progression der Krankheit. Das Überleben bei einer nicht klassifizierbaren interstitiellen Lungenerkrankung ist demnach besser als das der idiopathischen pulmonalen Fibrose. Bei anderen Erkrankungen, wie etwa der Hypersensitivitätspneumonitis, der nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie oder bei Kollagenosen-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen hat die nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung jedoch eine schlechtere Prognose. Die nachfolgende Abbildung dient zur besseren Darstellung der Überlebensraten. In der Abbildung a) wird der unangepasste Vergleich zwischen nicht klassifizierbaren Lungenerkrankungen mit der idiopathischen pulmonalen Fibrose und anderen interstitiellen Lungenerkrankungen dargestellt. In der Abbildung b) erfolgt eine Anpassung bezüglich Alter, Geschlecht und weiterer Parameter, wie etwa der forcierten Vitalkapazität und der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität. (109)

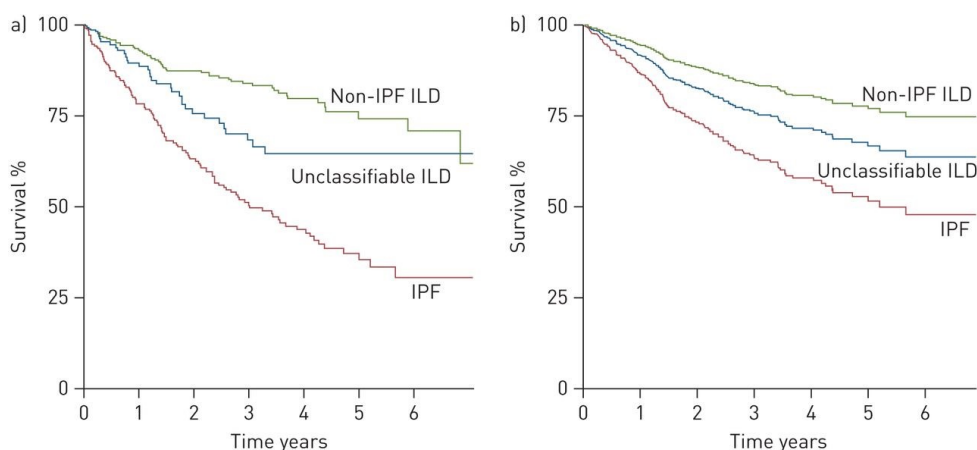


Abbildung 18: Vergleich von Überlebensraten (109)

Zum Abschätzen der Prognose ist in der Radiologie vor allem der HR-CT-Fibrose-Score vorrangig. Eine höhere Mortalität ist mit einem UIP-Muster, zu dem vor allem das Honigwabenmuster aber auch die retikulären Verdichtungen und die Traktionsbronchiektasen gehören, assoziiert. Eine nicht klassifizierbare ILD kann sich auf vielfältigste Art und Weise in der Klinik und in der radiologischen Bildgebung präsentieren. Dies verdeutlicht noch mehr die Wichtigkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Berufsgruppen, um den Patienten/Patientinnen die bestmögliche Überlebenschance geben zu können. (109, 110)

6.5.4 Übersicht über die idiopathischen interstitiellen Pneumonien

Aufgrund der vielen möglichen Differentialdiagnosen zwischen nicht klassifizierbaren Lungenerkrankungen und anderen idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen, soll diese Abbildung einen kurzen Überblick über die wichtigsten radiologischen Merkmale bezüglich der Verteilung, charakteristischer Befunde, Muster und weiterer möglicher Differentialdiagnosen in der CT geben.

(2)

IIP Group and Clinical-Radiologic-Pathologic Diagnosis	CT Pattern	Typical CT Distribution	Typical CT Findings	CT Differential Diagnosis
Chronic fibrosing IIPs				
IPF	Usual interstitial pneumonia (UIP)	Peripheral, subpleural, basal	Reticular opacities, honeycombing, traction bronchiectasis or bronchiolectasis, architectural distortion, focal ground-glass attenuation	Collagen vascular disease, hypersensitivity pneumonitis, asbestosis, sarcoidosis
Idiopathic NSIP	NSIP	Peripheral, basal, symmetric	Ground-glass attenuation, irregular lines, traction bronchiectasis, consolidation	UIP, desquamative interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, hypersensitivity pneumonitis
Smoking-related IIPs				
Desquamative interstitial pneumonia	Desquamative interstitial pneumonia	Lower zone, peripheral predominance in most cases	Ground-glass attenuation, reticular lines, cysts	RB-ILD, NSIP, hypersensitivity pneumonitis
RB-ILD	Respiratory bronchiolitis	Often upper lung predominant, centrilobular	Bronchial wall thickening, centrilobular nodules, patchy ground-glass opacity	Desquamative interstitial pneumonia, NSIP, hypersensitivity pneumonitis
Acute or subacute IIPs				
Cryptogenic organizing pneumonia	Organizing pneumonia	Subpleural or peribronchial	Patchy consolidation or nodules, perilobular pattern, reverse halo sign	Infection, aspiration, eosinophilic pneumonia, NSIP, vasculitis, sarcoidosis, mucinous adenocarcinoma, lymphoma
Acute interstitial pneumonia	Diffuse alveolar damage	Diffuse or patchy	Consolidation and ground-glass opacity, often with lobular sparing; traction bronchiectasis later	Hydrostatic edema, pneumonia, pulmonary hemorrhage, acute eosinophilic pneumonia
Rare IIPs				
Lymphoid interstitial pneumonia	Lymphoid interstitial pneumonia	More commonly, lower lung predominant	Centrilobular nodules, ground-glass attenuation, septal and bronchovascular thickening, thin-walled cysts	NSIP, sarcoidosis, Langerhans cell histiocytosis and other cystic lung diseases
Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	Peripheral, upper lung predominant	Pleural thickening and subpleural fibrotic changes	Sarcoidosis, pneumoconiosis, familial pulmonary fibrosis, connective tissue disease, hypersensitivity pneumonitis

Abbildung 19 : Kurze Übersicht der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (2)

7 Diagnostische Vorgehensweise

Die interstitiellen Lungenerkrankungen stellen nicht gerade selten eine diagnostische Herausforderung dar. Umso wichtiger ist es, alle Bereiche, sei es nun die Klinik, die Radiologie oder die Pathologie, in die Diagnostik miteinzubeziehen. Zuerst ist bei Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung eine gründliche Anamnese unabdingbar. Vor allem auf die anfänglichen Symptome, wie etwa Husten oder Dyspnoe, und deren weiteren Verlauf sollte geachtet werden. Kollagenosen oder andere Krankheiten, deren Ursachen bekannt sind, sollten ausgeschlossen werden. Risikofaktoren wie Rauchen, berufsbedingt ausgesetzte inhalative Noxen oder sonstige Umweltbelastungen dürfen ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden. Auch bereits bekannte Lungenerkrankungen in der Familie können in der Diagnostik hilfreich sein. Parallel dazu sollte die körperliche Untersuchung erfolgen. Auffällig für interstitielle Lungenerkrankungen sind hierbei oft Trommelschlägelfinger oder ein auskultatorisches Knistern der Lunge. Weiters sind Thoraxröntgenbilder und Lungenfunktionstests zu veranlassen. (20, 59)

Nach Sammlung all dieser Befunde sollte eine Einschätzung möglich sein, ob es sich um eine interstitielle Lungenerkrankung oder eine Krankheit aus dem Formkreis der idiopathischen interstitiellen Pneumonien handeln könnte oder nicht. Sollte der Verdacht einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie bestehen, so ist eine genauere Bildgebung mittels einer HR-CT indiziert. Die vorrangige Aufgabe besteht nun darin, Patienten/Patientinnen mit einem UIP-Muster von den Patienten/Patientinnen ohne einem UIP-Muster zu differenzieren. Durch Vorhandensein eines UIP-Musters kann meistens auf eine Lungenbiopsie verzichtet werden, da dies bereits sehr charakteristisch für die Diagnose ist. Nicht zu vergessen ist auch die hohe Mortalität der IPF, wodurch es umso wichtiger ist diese frühzeitig zu diagnostizieren. Anhand von HR-CT-Bildern ist es weiters möglich, typische Differentialdiagnosen, wie etwa die Hypersensitivitätspneumonitis, die Langerhanszell-Histiozytose oder die Sarkoidose auszuschließen. (20, 111)

Ist keine eindeutige Diagnose möglich, kann vor Anordnung einer chirurgischen Lungenbiopsie auch eine bronchoalveoläre Lavage oder eine transbronchiale Biopsie mittels Bronchoskopie erfolgen, um weitere Hinweise zu erhalten. In manchen Fällen ist eine chirurgische Lungenbiopsie für eine sichere Diagnose jedoch nicht zu vermeiden. Hierbei sollte eine Biopsie von mehreren Lappen erfolgen. Die HR-CT ist bezüglich der Entscheidung über die Entnahmestelle der Biopsie von großer Bedeutung. Der aus einer bestätigten Diagnose resultierende Vorteil besteht darin, dass eher eine spezifische Therapie möglich ist. Es sollte nicht vergessen werden, dass fast jede Therapie gewisse Risiken in sich birgt. Ist die Diagnose noch fraglich, besteht die Gefahr, eine eventuell nicht optimale oder sogar falsche Therapie durchzuführen und somit schwere Nebenwirkungen zu riskieren. Da die Lungenbiopsie ein invasiver Eingriff ist, der mit einigen Komplikationen einhergehen kann, ist immer eine Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen. Abhängig vom Krankheitsbild ist es auch möglich, eine Diagnose ohne Lungenbiopsie zu treffen. Abschließend ist zu sagen, dass es sich bei den interstitiellen Lungenerkrankungen um dynamische Prozesse handelt. Das klinische Bild, die radiologischen Befunde oder die Reaktionen auf eine Therapie können sich abrupt ändern. Daher ist eine regelmäßige Evaluierung all dieser Bereiche essentiell. Die Diagnose sollte in einem multidisziplinären Setting unter Beachtung aller verfügbaren radiologischen, klinischen und pathologischen Befunde gestellt werden. (20, 111)

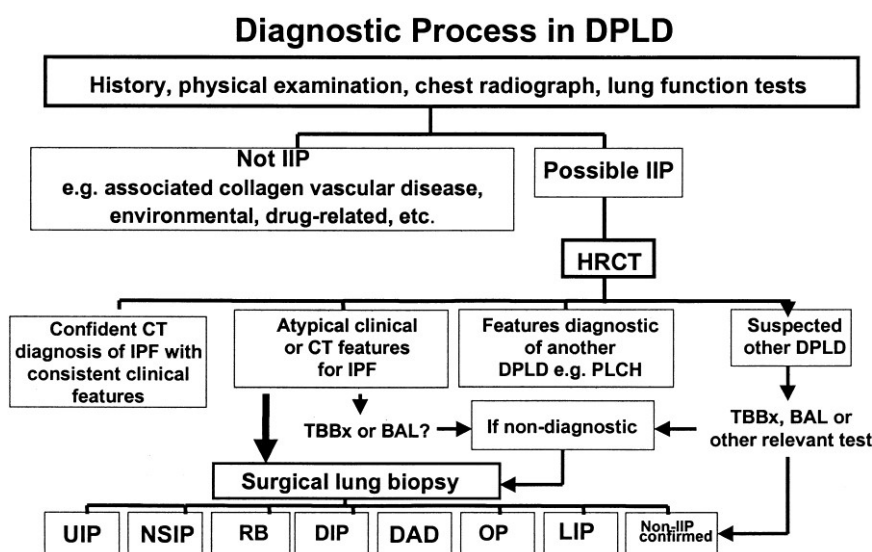


Abbildung 20: Überblick über die diagnostische Vorgehensweise (20)

8 Diskussion

Die Auflistung der radiologischen Merkmale von verschiedensten interstitiellen Lungenerkrankungen soll einen Einblick in die Komplexität der Diagnostik geben. Bei einigen Erkrankungen ist es dank charakteristischer Muster leichter, eine richtige Diagnose stellen zu können. Die Schwierigkeit liegt vor allem in den sich häufig überlappenden Morphologie und der zahlreichen Auswahl an unterschiedlichsten Differentialdiagnosen. Weiters stellt auch die mögliche Koexistenz mit anderen Lungenerkrankungen eine Herausforderung für die Diagnostik dar.

Glücklicherweise nehmen nicht alle interstitiellen Lungenerkrankungen einen schwerwiegenden Verlauf. Bei Patienten/Patientinnen, die von einer idiopathischen pulmonalen Lungenfibrose betroffen sind und lediglich eine 3-5-jährige Überlebenschance haben, wird die Dringlichkeit einer schnellen Diagnosestellung jedoch deutlich. Die frühzeitige Erkennung und die schnellstmögliche Überweisung an ein Spezialzentrum sind hierbei enorm wichtig. (20, 56)

Um dies zu ermöglichen ist ein umfangreiches Wissen über die Darstellung der Krankheiten, vor allem in der HR-CT notwendig. Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über die wichtigsten radiologischen Merkmale ausgewählter interstitieller Lungenerkrankungen zu geben, um die Diagnose dieser und die Abgrenzung zu anderen Lungenkrankheiten zu ermöglichen.

Da die interstitiellen Lungenerkrankungen ein großes Spektrum bieten und viele davon nur selten vorkommen, kann eine Beurteilung dieser für manch einen Radiologen/eine Radiologin eine wahre Herausforderung in der Diagnostik darstellen. Hierbei ist es wichtig, mit Kollegen/Kolleginnen aus anderen Fachrichtungen eng zusammenzuarbeiten, um innerhalb eines multidisziplinären Ansatzes die Chance auf eine richtige Diagnosestellung zu erhöhen. So können Radiologen/Radiologinnen ein radiologisches Muster befunden, das für eine spezifische Lungenerkrankung spricht, Kliniker/Klinikerinnen können jedoch auf eine andere Lungenkrankheit aufgrund gewisser klinischer Befunde schließen. Es

bedarf sowohl Pulmologen/Pulmologinnen, Pathologen/Pathologinnen als auch Radiologen/Radiologinnen, um möglichst sichere Befunde bei der klinischen Anamnese, bei Biopsien und bei der radiologischen Bildgebung sicherstellen zu können. In einer multidisziplinären Zusammenarbeit kann schließlich jeder/jede sein/ihr Wissen einbringen und zusammen daran arbeiten, das Bestmögliche für den Patienten/die Patientin zu erreichen. In der Diagnosefindung sollten demnach alle vorhandenen klinischen, pathologischen und radiologischen Befunde von den dafür zuständigen Ärzten/Ärztinnen in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden, um etwaige Änderungen in einem Bereich frühzeitig zu erkennen und darauf reagieren zu können. (2, 4)

Obwohl einige Befunde der interstitiellen Lungenerkrankungen in einem Thoraxröntgen sichtbar sind, ist doch die HR-CT das Mittel der Wahl, wenn es um das Stellen einer spezifischen Diagnose geht. In der HR-CT können kleinste Strukturen, wie etwa der sekundäre Lobulus, dargestellt werden. Die möglicherweise wohl wichtigste Aufgabe besteht darin, ein UIP-Muster von einem nicht fibrosierenden Muster unterscheiden zu können. Denn ob eine Lungenerkrankung fibrosierend ist oder nicht, hat einen immensen Einfluss auf die Prognose. (2, 4)

Vor allem die Ätiologie konnte bei einer Vielzahl von interstitiellen Lungenerkrankungen noch nicht eindeutig geklärt werden. Hier machen intensivere Forschungen Sinn, da das Wissen über die Ursache eine neue Basis für eine Therapie darstellen könnte. Weiters ist das Identifizieren von weiteren Risikofaktoren relevant, um bei entsprechender Anamnese in Verbindung mit anfänglichen Symptomen wie etwa Husten oder Dyspnoe, eventuell schneller spezifische Diagnostiken durchführen zu können. Die Ermittlung von genaueren Faktoren, die zu einer Progression, zu Rezidiven oder zu einer Fibrose führen und somit die Prognose beeinflussen, könnte ebenfalls Inhalt weiterer Forschungen sein. (2, 4)

Weiters besteht auf dem Gebiet von selteneren Lungenerkrankungen, wie etwa der lymphoiden interstitiellen Pneumonie (LIP) oder der idiopathischen pleuroparenchymalen Fibrose (IPPFE), ebenfalls Forschungsbedarf. Die Anzahl der Fälle hält sich in Grenzen, wobei die Dunkelziffer jedoch weit größer sein

könnte, da es aufgrund des seltenen Vorkommens sein kann, dass viele Fälle nicht als LIP oder IPPFE erkannt wurden. (2, 4)

Zumal bei vielen interstitiellen Lungenerkrankungen noch keine adäquate Therapie existiert, sind auch in diesem Bereich weitere Forschungen sinnvoll.

Abschließend ist zu sagen, dass das breite Spektrum der interstitiellen Lungenerkrankungen wahrlich eine diagnostische Herausforderung darstellt. Sie können sich auf vielfältigste Art und Weise präsentieren und sich trotz charakteristischer Eigenschaften in der Bildgebung mit Mustern anderer Lungenerkrankungen überschneiden. Umso wichtiger ist es hierbei, sich mit den umfangreichen radiologischen Merkmalen sorgfältig auseinanderzusetzen und einem multidisziplinären Ansatz zu folgen.

Literaturverzeichnis

1. Nicholson AG. Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. *Histopathology*. 2002 Nov;41(5):381-91. PubMed PMID: 12405906. Epub 2002/10/31. eng.
2. Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, Johkoh T, King TE, Jr., Travis WD. American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2015 Nov-Dec;35(7):1849-71. PubMed PMID: 26452110. Epub 2015/10/10. eng.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013 Sep 15;188(6):733-48. PubMed PMID: 24032382. Epub 2013/09/17. eng.
4. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2007 May-Jun;27(3):595-615. PubMed PMID: 17495281. Epub 2007/05/15. eng.
5. Schaefer-Prokop C, Prokop M, Fleischmann D, Herold C. High-resolution CT of diffuse interstitial lung disease: key findings in common disorders. *European radiology*. 2001;11(3):373-92. PubMed PMID: 11288840. Epub 2001/04/06. eng.
6. Reuter M, Biederer J. [Identification of lung architecture using HRCT]. *Der Radiologe*. 2009 Feb;49(2):159-72. PubMed PMID: 18946649. Epub 2008/10/24. Mustererkennung im hochauflösenden Computertomogramm (HRCT) der Lunge. ger.
7. Elicker B, Pereira CA, Webb R, Leslie KO. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and pathological correlation. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2008 Sep;34(9):715-44. PubMed PMID: 18982210. Epub 2008/11/05. eng
por.
8. Waldeyer A. Waldeyer - Anatomie des Menschen In: Friedrich Anderhuber FP, Johannes Streicher, editor. *Innere Organe in Thorax, Abdomen und Becken*. 19. Berlin: De Gruyter; 2012. p. 436-46.
9. Krombach GA. Trachea und Lungensegmente. In: Krombach GA, Mahnken AH, editors. *Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax*. 1. Auflage ed.

Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.

10. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. Lunge: Segmente. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, editors. Prometheus LernAtlas - Innere Organe. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
11. Krombach GA. Lungenparenchym. In: Krombach GA, Mahnken AH, editors. Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax. 1. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
12. Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image--the 2004 Fleischner lecture. *Radiology*. 2006 May;239(2):322-38. PubMed PMID: 16543587. Epub 2006/03/18. eng.
13. Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *American Journal of Roentgenology*. 1984 1984/09/01;143(3):509-17.
14. Murata K, Takahashi M, Mori M, Shimoyama K, Nitta N, Mishina A, et al. Peribronchovascular interstitium of the pulmonary hilum: normal and abnormal findings on thin-section electron-beam CT. *AJR American journal of roentgenology*. 1996 Feb;166(2):309-12. PubMed PMID: 8553936.
15. Castaner E, Gallardo X, Pallardo Y, Branera J, Cabezuelo MA, Mata JM. Diseases affecting the peribronchovascular interstitium: CT findings and pathologic correlation. *Current problems in diagnostic radiology*. 2005 Mar-Apr;34(2):63-75. PubMed PMID: 15753880. Epub 2005/03/09. eng.
16. Paslawski M, Krzyzanowski K, Zlomaniec J, Gwizdak J. High resolution computed tomography in sarcoidosis: typical findings. *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska Sectio D: Medicina*. 2004;59(1):14-9. PubMed PMID: 16145948. Epub 2005/09/09. eng.
17. Chiles C. CT of the pulmonary hilum. *Radiologic clinics of North America*. 1990 May;28(3):539-53. PubMed PMID: 2183263. Epub 1990/05/01. eng.
18. Garantziotis S, Steele MP, Schwartz DA. Pulmonary fibrosis: thinking outside of the lung. *The Journal of clinical investigation*. 2004 Aug;114(3):319-21. PubMed PMID: 15286797. Pubmed Central PMCID: 484986.
19. Society BT, Committee SO. The Diagnosis, Assessment and Treatment of Diffuse Parenchymal Lung Disease in Adults. *Thorax*. 1999;54(Suppl 1):S1-S28. PubMed PMID: PMC1765921.
20. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *American journal of respiratory*

and critical care medicine. 2002 Jan 15;165(2):277-304. PubMed PMID: 11790668. Epub 2002/01/16. eng.

21. Liu YM, Nepali K, Liou JP. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Current Status, Recent Progress, and Emerging Targets. *Journal of medicinal chemistry*. 2017 Jan 26;60(2):527-53. PubMed PMID: 28122457. Epub 2017/01/27. eng.

22. Morgenthau AS, Padilla ML. Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2009 Feb;76(1):2-23. PubMed PMID: 19170214. Epub 2009/01/27. eng.

23. Muller NL, Coiby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1997 Jul-Aug;17(4):1016-22. PubMed PMID: 9225401. Epub 1997/07/01. eng.

24. Jawad H, Chung JH, Lynch DA, Newell JD, Jr. Radiological approach to interstitial lung disease: a guide for the nonradiologist. *Clinics in chest medicine*. 2012 Mar;33(1):11-26. PubMed PMID: 22365242. Epub 2012/03/01. eng.

25. Sharma S, Maycher B. Is HRCT the best way to diagnose idiopathic interstitial fibrosis? *Current opinion in pulmonary medicine*. 2006 Sep;12(5):323-30. PubMed PMID: 16926646. Epub 2006/08/24. eng.

26. Verschakelen JA. The role of high-resolution computed tomography in the work-up of interstitial lung disease. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2010 Sep;16(5):503-10. PubMed PMID: 20644479. Epub 2010/07/21. eng.

27. Wormanns D, Hamer OW. [Glossary of Terms for Thoracic Imaging-- German Version of the Fleischner Society Recommendations]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2015 Aug;187(8):638-61. PubMed PMID: 26218473. Epub 2015/07/29. Glossar thoraxradiologischer Begriffe entsprechend der Terminologie der Fleischner Society. ger.

28. Kang EY, Grenier P, Laurent F, Muller NL. Interlobular septal thickening: patterns at high-resolution computed tomography. *Journal of thoracic imaging*. 1996 Fall;11(4):260-4. PubMed PMID: 8892195. Epub 1996/01/01. eng.

29. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *The New England journal of medicine*. 1968 Jun 20;278(25):1355-60. PubMed PMID: 5650164. Epub 1968/06/20. eng.

30. Eisenhuber E. The tree-in-bud sign. *Radiology*. 2002 Mar;222(3):771-2. PubMed PMID: 11867799. Epub 2002/02/28. eng.

31. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Watinne L, Gosselin B. Computed tomography assessment of ground-glass opacity: semiology and significance. *Journal of thoracic imaging*. 1993 Fall;8(4):249-64. PubMed PMID: 8246323. Epub

1993/01/01. eng.

32. Thurlbeck WM, Muller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. *AJR American journal of roentgenology*. 1994 Nov;163(5):1017-25. PubMed PMID: 7976869. Epub 1994/11/01. eng.

33. Foster WL, Jr., Gimenez EI, Roubidoux MA, Sherrier RH, Shannon RH, Roggli VL, et al. The emphysemas: radiologic-pathologic correlations. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 1993 Mar;13(2):311-28. PubMed PMID: 8460222. Epub 1993/03/01. eng.

34. Primack SL, Hartman TE, Hansell DM, Muller NL. End-stage lung disease: CT findings in 61 patients. *Radiology*. 1993 Dec;189(3):681-6. PubMed PMID: 8234691. Epub 1993/12/01. eng.

35. Genereux GP. The end-stage lung: pathogenesis, pathology, and radiology. *Radiology*. 1975 Aug;116(02):279-89. PubMed PMID: 1153728. Epub 1975/08/01. eng.

36. Chong BJ, Kanne JP, Chung JH. Headcheese sign. *Journal of thoracic imaging*. 2014 Jan;29(1):W13. PubMed PMID: 24361976. Epub 2013/12/24. eng.

37. Allam JS, Limper AH. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? Current opinion in pulmonary medicine. 2006 Sep;12(5):312-7. PubMed PMID: 16926644. Epub 2006/08/24. eng.

38. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997 Jan;155(1):242-8. PubMed PMID: 9001319. Epub 1997/01/01. eng.

39. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet (London, England)*. 1996 Feb 3;347(8997):284-9. PubMed PMID: 8569361. Epub 1996/02/03. eng.

40. Hubbard R, Cooper M, Antoniak M, Venn A, Khan S, Johnston I, et al. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet (London, England)*. 2000 Feb 5;355(9202):466-7. PubMed PMID: 10841131. Epub 2000/06/07. eng.

41. Irving WL, Day S, Johnston ID. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *The American review of respiratory disease*. 1993 Dec;148(6 Pt 1):1683-4. PubMed PMID: 7504894. Epub 1993/12/01. eng.

42. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *The Annals of occupational hygiene*. 2005 Apr;49(3):259-65. PubMed PMID: 15640309. Epub 2005/01/11. eng.

43. Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Apr;159(4 Pt 1):1336-41. PubMed PMID: 10194186. Epub 1999/04/08. eng.
44. Tobin RW, Pope CE, 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 Dec;158(6):1804-8. PubMed PMID: 9847271. Epub 1998/12/16. eng.
45. Ueda T, Ohta K, Suzuki N, Yamaguchi M, Hirai K, Horiuchi T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *The American review of respiratory disease*. 1992 Jul;146(1):266-8. PubMed PMID: 1320820. Epub 1992/07/01. eng.
46. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2006 Nov;61(11):980-5. PubMed PMID: 16844727. Pubmed Central PMCID: PMC2121155. Epub 2006/07/18. eng.
47. Behr J, Gunther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, et al. [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2013 Feb;67(2):81-111. PubMed PMID: 23325398. Epub 2013/01/18. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. ger.
48. Nakamura Y, Suda T. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Clinical Manifestations. *Clinical Medicine Insights Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2015;9(Suppl 1):163-71. PubMed PMID: 27625576.
49. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Feb;161(2 Pt 1):646-64. PubMed PMID: 10673212. Epub 2000/02/15. eng.
50. Wittram C, Mark EJ, McLoud TC. CT-histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2003 Sep-Oct;23(5):1057-71. PubMed PMID: 12975500. Epub 2003/09/17. eng.
51. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *The European respiratory journal*. 2015 Oct;46(4):1113-30. PubMed PMID: 26424523. Epub 2015/10/02. eng.
52. Behr J. The Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013 12/23

04/29/received

10/10/accepted;110(51-52):875-81. PubMed PMID: PMC3928534.

53. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003 Aug;126(2):469-75. PubMed PMID: 12928646. Epub 2003/08/21. eng.

54. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1999 Oct 21;341(17):1264-9. PubMed PMID: 10528036. Epub 1999/10/21. eng.

55. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology*. 1989 Apr;171(1):111-6. PubMed PMID: 2928513. Epub 1989/04/01. eng.

56. Lynch DA, Travis WD, Muller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):10-21. PubMed PMID: 15987960. Epub 2005/07/01. eng.

57. Souza CA, Muller NL, Lee KS, Johkoh T, Mitsuhiro H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 2006 Apr;186(4):995-9. PubMed PMID: 16554569. Epub 2006/03/24. eng.

58. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Jr., Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Jul 15;164(2):193-6. PubMed PMID: 11463586. Epub 2001/07/21. eng.

59. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest*. 1999 Nov;116(5):1168-74. PubMed PMID: 10559072. Epub 1999/11/13. eng.

60. Copley SJ, Wells AU, Sivakumaran P, Rubens MB, Lee YC, Desai SR, et al. Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. *Radiology*. 2003 Dec;229(3):731-6. PubMed PMID: 14576443. Epub 2003/10/25. eng.

61. Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR American journal of roentgenology*. 2003 Jul;181(1):163-9. PubMed PMID: 12818850. Epub 2003/06/24. eng.

62. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2009 Jul;136(1):23-30. PubMed PMID:

19255290. Epub 2009/03/04. eng.

63. Padley SP, Padhani AR, Nicholson A, Hansell DM. Pulmonary sarcoidosis mimicking cryptogenic fibrosing alveolitis on CT. *Clinical radiology*. 1996 Nov;51(11):807-10. PubMed PMID: 8937326. Epub 1996/11/01. eng.

64. Silva CI, Muller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008 Jan;246(1):288-97. PubMed PMID: 18096541. Epub 2007/12/22. eng.

65. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 Oct;158(4):1286-93. PubMed PMID: 9769293. Epub 1998/10/14. eng.

66. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, Colby TV, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Sep;160(3):899-905. PubMed PMID: 10471616. Epub 1999/09/03. eng.

67. Kim TS, Lee KS, Chung MP, Han J, Park JS, Hwang JH, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *AJR American journal of roentgenology*. 1998 Dec;171(6):1645-50. PubMed PMID: 9843306. Epub 1998/12/08. eng.

68. Johkoh T, Muller NL, Colby TV, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):199-204. PubMed PMID: 12355005. Epub 2002/10/02. eng.

69. MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, Copley SJ, Desai SR, du Bois RM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology*. 2001 Dec;221(3):600-5. PubMed PMID: 11719652. Epub 2001/11/24. eng.

70. Elliot TL, Lynch DA, Newell JD, Jr., Cool C, Tuder R, Markopoulou K, et al. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Journal of computer assisted tomography*. 2005 May-Jun;29(3):339-45. PubMed PMID: 15891504. Epub 2005/05/14. eng.

71. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):271-9. PubMed PMID: 19221055. Epub 2009/02/18. eng.

72. 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. *Journal of computer assisted tomography*. 2009 May-Jun;33(3):410-5. PubMed PMID: 19478636. Epub 2009/05/30. eng.
73. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Keir GJ, Wells AU, Hansell DM. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax*. 2014 Mar;69(3):216-22. PubMed PMID: 24127020. Epub 2013/10/16. eng.
74. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005 Jan;127(1):178-84. PubMed PMID: 15653981. Epub 2005/01/18. eng.
75. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *The European respiratory journal*. 2001 Jan;17(1):122-32. PubMed PMID: 11307741. Epub 2001/04/20. eng.
76. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Muller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR American journal of roentgenology*. 1999 Dec;173(6):1617-22. PubMed PMID: 10584810. Epub 1999/12/10. eng.
77. Park JS, Brown KK, Tuder RM, Hale VA, King TE, Jr., Lynch DA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *Journal of computer assisted tomography*. 2002 Jan-Feb;26(1):13-20. PubMed PMID: 11801899. Epub 2002/01/22. eng.
78. Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis . 4: smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax*. 2007 Oct;62(10):904-10. PubMed PMID: 17909189. Pubmed Central PMCID: PMC2094243. Epub 2007/10/03. eng.
79. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *The New England journal of medicine*. 1978 Apr 13;298(15):801-9. PubMed PMID: 634315. Epub 1978/04/13. eng.
80. Feigin DS, Friedman PJ. Chest radiography in desquamative interstitial pneumonitis: a review of 37 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 1980 Jan;134(1):91-9. PubMed PMID: 6766044. Epub 1980/01/01. eng.
81. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Muller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1993 Jun;187(3):787-90. PubMed PMID: 8497631. Epub 1993/06/01. eng.

82. Tsubamoto M, Muller NL, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pathologic subgroups of nonspecific interstitial pneumonia: differential diagnosis from other idiopathic interstitial pneumonias on high-resolution computed tomography. *Journal of computer assisted tomography*. 2005 Nov-Dec;29(6):793-800. PubMed PMID: 16272854. Epub 2005/11/08. eng.
83. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology*. 1999 May;211(2):555-60. PubMed PMID: 10228542. Epub 1999/05/06. eng.
84. Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, et al. Usual interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonia: analysis of CT appearance in 92 patients. *Radiology*. 2006 Oct;241(1):258-66. PubMed PMID: 16908678. Epub 2006/08/16. eng.
85. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clinic proceedings*. 1990 Dec;65(12):1538-48. PubMed PMID: 2255216. Epub 1990/12/01. eng.
86. Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, Young DA, Cherniack RM, King TE, et al. Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine*. 2000 Nov;79(6):369-78. PubMed PMID: 11144035. Epub 2001/01/06. eng.
87. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *The American journal of surgical pathology*. 1986 Apr;10(4):256-67. PubMed PMID: 3706612. Epub 1986/04/01. eng.
88. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR American journal of roentgenology*. 1997 Jan;168(1):79-83. PubMed PMID: 8976924. Epub 1997/01/01. eng.
89. Primack SL, Hartman TE, Ikezoe J, Akira M, Sakatani M, Muller NL. Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology*. 1993 Sep;188(3):817-20. PubMed PMID: 8351354. Epub 1993/09/01. eng.
90. Johkoh T, Muller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Ichikado K, et al. Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology*. 1999 Jun;211(3):859-63. PubMed PMID: 10352616. Epub 1999/06/03. eng.
91. Tomiyama N, Muller NL, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, et al. Acute parenchymal lung disease in immunocompetent patients: diagnostic accuracy of high-resolution CT. *AJR American journal of roentgenology*. 2000 Jun;174(6):1745-50. PubMed PMID: 10845517. Epub 2000/06/14. eng.
92. Tomiyama N, Muller NL, Johkoh T, Cleverley JR, Ellis SJ, Akira M, et al. Acute respiratory distress syndrome and acute interstitial pneumonia: comparison

of thin-section CT findings. *Journal of computer assisted tomography*. 2001 Jan-Feb;25(1):28-33. PubMed PMID: 11176289. Epub 2001/02/15. eng.

93. Mihara N, Johkoh T, Ichikado K, Honda O, Higashi M, Tomiyama N, et al. Can acute interstitial pneumonia be differentiated from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia by high-resolution CT? *Radiation medicine*. 2000 Sep-Oct;18(5):299-304. PubMed PMID: 11128400. Epub 2000/12/29. eng.

94. Daimon T, Johkoh T, Sumikawa H, Honda O, Fujimoto K, Koga T, et al. Acute eosinophilic pneumonia: Thin-section CT findings in 29 patients. *European journal of radiology*. 2008 Mar;65(3):462-7. PubMed PMID: 17537607. Epub 2007/06/01. eng.

95. Muller NL, Guerry-Force ML, Staples CA, Wright JL, Wiggs B, Coppin C, et al. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and usual interstitial pneumonia: clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology*. 1987 Jan;162(1 Pt 1):151-6. PubMed PMID: 3786754. Epub 1987/01/01. eng.

96. Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, Wells AU, Hansell DM. Organizing pneumonia: perilobular pattern at thin-section CT. *Radiology*. 2004 Sep;232(3):757-61. PubMed PMID: 15229349. Epub 2004/07/02. eng.

97. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR American journal of roentgenology*. 2003 May;180(5):1251-4. PubMed PMID: 12704033. Epub 2003/04/22. eng.

98. Muller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 1990 May;154(5):983-7. PubMed PMID: 2108572. Epub 1990/05/01. eng.

99. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Muller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 1994 Mar;162(3):543-6. PubMed PMID: 8109493. Epub 1994/03/01. eng.

100. Lee JW, Lee KS, Lee HY, Chung MP, Yi CA, Kim TS, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 2010 Oct;195(4):916-22. PubMed PMID: 20858818. Epub 2010/09/23. eng.

101. Lee JS, Lynch DA, Sharma S, Brown KK, Muller NL. Organizing pneumonia: prognostic implication of high-resolution computed tomography features. *Journal of computer assisted tomography*. 2003 Mar-Apr;27(2):260-5. PubMed PMID: 12703023. Epub 2003/04/19. eng.

102. Arakawa H, Kurihara Y, Niimi H, Nakajima Y, Johkoh T, Nakamura H. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia versus chronic eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 81 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 2001 Apr;176(4):1053-8. PubMed PMID: 11264110. Epub

2001/03/27. eng.

103. Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1999 Aug;212(2):567-72. PubMed PMID: 10429719. Epub 1999/08/03. eng.

104. Koyama M, Johkoh T, Honda O, Tsubamoto M, Kozuka T, Tomiyama N, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 2003 Mar;180(3):827-35. PubMed PMID: 12591705. Epub 2003/02/20. eng.

105. Cuppens K, Verbeken E, Coolen J, Verschakelen J, Wuyts W. Idiopathic pleuroparenchymatous fibroelastosis: A case report and brief review of the literature. *Respiratory medicine case reports*. 2014;12:7-9. PubMed PMID: 26029526. Pubmed Central PMCID: PMC4061435. Epub 2014/01/01. eng.

106. Piciucchi S, Tomassetti S, Casoni G, Sverzellati N, Carloni A, Dubini A, et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: features and differential diagnosis. *Respiratory research*. 2011 Aug 23;12:111. PubMed PMID: 21861891. Pubmed Central PMCID: PMC3197499. Epub 2011/08/25. eng.

107. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thusen J, Rassel D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *The European respiratory journal*. 2012 Aug;40(2):377-85. PubMed PMID: 22441748. Epub 2012/03/24. eng.

108. Hyldgaard C, Bendstrup E, Wells AU, Hilberg O. Unclassifiable interstitial lung diseases: Clinical characteristics and survival. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2017 Apr;22(3):494-500. PubMed PMID: 28297158. Epub 2017/03/16. eng.

109. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *The European respiratory journal*. 2013 Sep;42(3):750-7. PubMed PMID: 23222877. Epub 2012/12/12. eng.

110. Cottin V, Wells A. Unclassified or unclassifiable interstitial lung disease: confusing or helpful disease category? *The European respiratory journal*. 2013 Sep;42(3):576-9. PubMed PMID: 24000249. Epub 2013/09/04. eng.

111. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Translational respiratory medicine*. 2014;2:4. PubMed PMID: 25505696. Pubmed Central PMCID: PMC4215823. Epub 2014/12/17. eng.