

Aus der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. O. Elert

**Bedeutung der VATS (Video-Assistierte Thorakoskopie)  
mit Lungenbiopsie in der Diagnostik der  
idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Martin Knöpfler

aus Füssen

Würzburg, Mai 2005

Referent: Prof. Dr. med. O. Elert

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Schmidt

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2005

Der Promovend ist Arzt

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2. INHALT DER ARBEIT</b>	<b>5</b>
<b>3. PATIENTEN UND METHODE</b>	<b>6</b>
3.1 Allgemeines	6
3.2 Pneumologische Diagnostik	7
3.3 Chirurgische Biopsiegewinnung	7
3.4 Histologie	8
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>9</b>
4.1 Patientenspezifische Daten	9
4.1.1 Geschlecht	9
4.1.2 Alter	9
4.1.3 Dauer der Diagnosestellung	10
4.1.4 Dauer des stationären Aufenthalts in der THG	10
4.2 Einweisungsdiagnose	11
4.3 Diagnostik	11
4.3.1 Bronchoskopie	11
4.3.2 HR-CT	11
4.3.3 Lungenfunktionsprüfung	11
4.3.4 Blutgasanalyse	12
4.4 Chirurgische Biopsiegewinnung	12
4.4.1 Operation	12
4.4.1.1 Komplikationen	13
4.4.2 Anästhesie	14
4.4.3 Postoperativer Verlauf	14
4.4.3.1 Komplikationen	15
4.5 Histologie	15
4.5.1 Anschließende Diagnosen	16
4.5.2 Vergleich Einweisungsdiagnose – Abschlussdiagnose (vorläufige)	16
4.5.3 Vergleich TBB – Abschlussdiagnose	17
4.5.4 Vergleich BAL – Abschlussdiagnose	19
4.5.5 Vergleich HR-CT – Abschlussdiagnose	20
4.5.6 Vergleich chirurgische Lungenbiopsie – vorhergehende Diagnostik	22
4.6 Kasuistiken	25
4.6.1 Diagnostizierte idiopathische Lungenfibrose	25
4.6.1.1 Fall 1	25
4.6.1.2 Fall 2	26

4.6.1.3 Fall 3	28
4.6.1.4 Fall 4	30
4.6.2 "Unerwartete Diagnosen"	31
4.6.2.1 Fall 1	31
4.6.2.2 Fall 2	32
4.6.2.3 Fall 3	33
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>35</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>40</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>42</b>

## ABKÜRZUNGEN

AIP	: Akute Interstitielle Pneumonie
BAL	: Bronchoalveoläre Lavage
BOOP	: "Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia"
COP	: Kryptogene Organisierende Pneumonie
COPD	: Chronisch Obstruktive Lungenkrankheit
DAD	: Diffuser Alveolarschaden
DCO	: Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
DIP	: Desquamative Interstitielle Pneumonie
EAA	: Exogen Allergische Alveolitis
FEV <sub>1</sub>	: Forciertes Expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde
HR-CT	: "High Resolution Computed Tomography"
IPF	: Idiopathische Pulmonale Fibrose
KHK	: Koronare Herzerkrankung
LIP	: Lymphozytäre Interstitielle Pneumonie
NSIP	: Nichtspezifische Interstitielle Pneumonie
OP	: Organisierende Pneumonie
pCO <sub>2</sub>	: Kohlendioxidpartialdruck
pO <sub>2</sub>	: Sauerstoffpartialdruck
RB	: Respiratorische Bronchiolitis
RB-ILD	: RB mit interstitieller Lungenerkrankung
TBB	: Transbronchiale Biopsie
TGF	: "Transforming Growth Factor"
TLC	: Totale Lungenkapazität
UIP	: "Usual Interstitial Pneumonia"
VATS	: Video-Assistierte Thorakoskopie

# 1. Einleitung

Diagnose und Therapie der idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten stellen, trotz bedeutender Fortschritte in der neueren Zeit, immer noch eine große Herausforderung an die behandelnden Ärzte dar. Gründe hierfür sind unter anderem:

- Der häufig schleichende Beginn und Verlauf der Erkrankungen, der eine frühe Diagnosestellung erschwert.
- Der noch immer nicht endgültig geklärte Pathomechanismus.
- Unzureichende Therapiemöglichkeiten.
- Der lange Zeit nicht vorhandene internationale Standard in der Klassifikation, der zu einer Vielzahl von uneinheitlichen und verwirrenden Begriffen, in Bezug auf Diagnose und Terminologie, geführt hat.

1892 beschreibt Osler zum ersten Mal eine chronische interstitielle Lungenkrankheit (1) und die Schwierigkeiten ihrer Kategorisierung. 1944 berichten Hamman und Rich über vier Fälle von akuter diffuser interstitieller Fibrose der Lunge (2). Der Begriff „Hamman-Rich Syndrom“ wird daraufhin einige Zeit angewandt um jedwede Art von diffuser idiopathischer Fibrosierung der Lunge zu beschreiben. Im Laufe der Jahre schreitet die Klassifizierung der interstitiellen Lungenkrankheiten fort, wobei den Fällen, die idiopathisch bleiben die unterschiedlichsten Namen zuteil werden, wie zum Beispiel, diffuse pulmonäre Alveolarfibrose, diffuse interstitielle Fibrose oder diffuse fibrosierende Alveolitis.

1969 beschreiben Liebow und Carrington 5 histologische Untereinheiten der chronisch interstitiellen Lungenkrankheit und weisen darauf hin, dass eine Lungenbiopsie und die histologische Klassifizierung helfen könnten, Erkrankungen klinisch eindeutig einzuordnen (3). Die 5 Untereinheiten setzen sich zusammen aus: **Usual interstitial pneumonia, Desquamative interstitial pneumonia, Bronchiolitis obliterans interstitial pneumonia and diffuse alveolar damage, Lymphoid interstitial pneumonia** und **Giant cell interstitial pneumonia** (3). Schließlich entwickeln Katzenstein und Myers 1998 ein revidiertes, histologisches Klassifikationsschema für die idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten, bestehend aus nunmehr 4 Subtypen: **Usual interstitial pneumonia, Desquamative**

**interstitial pneumonia / respiratory bronchiolitis interstitial lung disease, Acute interstitial pneumonia und Nonspecific interstitial pneumonia (4).**

Um der herrschenden Begriffsverwirrung ein Ende zu bereiten, vereinbarten die „American Thoracic Society“ (ATS) und die „European Respiratory Society“ (ERS) im Jahre 2001 eine gemeinsame Klassifikation (5). Diese neue Nomenklatur soll die bisherigen histologischen Zuordnungen stärker mit der Klinik verzahnen um zu einer standardisierten klinischen, radiologischen und pathologischen Diagnose zu gelangen. Die ATS/ERS – Erklärung zu den idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten beinhaltet sieben Entitäten: **Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF), Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP), Cryptogenic Organizing Pneumonia (COP), Acute Interstitial Pneumonia (AIP), Respiratory Bronchiolitis-Associated Interstitial Lung Disease (RB-ILD), Desquamative Interstitial Pneumonia (DIP) und Lymphoid Interstitial Pneumonia (LIP).**

Der früher als Synonym für die idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten verwendete Begriff „idiopathische Lungenfibrose“ stellt also heute, wenngleich auch als die häufigste (6, 7), nur eine von sieben Varianten dar. Da die idiopathische Lungenfibrose mit einer schlechten Prognose verbunden ist (5, 8, 9) und auf immunsuppressive Therapie nur unzureichend anspricht, ist es für die Praxis wichtig festzustellen, ob bei einem Patienten mit Verdacht auf eine idiopathische interstitielle Lungenerkrankung, eine idiopathische Lungenfibrose oder eine weitere der sieben Entitäten vorliegt.

ATS/ERS - Klassifikation

<b>Histologisches Muster</b>	<b>Klinische, radiologische, pathologische Diagnose</b>
Usual Interstitial Pneumonia (UIP)	Idiopathische Lungenfibrose
Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP)	Nonspecific Interstitial Pneumonia <sup>+</sup>
Organisierende Pneumonie (OP)	Kryptogen organisierende Pneumonie <sup>*</sup>
Diffuser Alveolarschaden (diffuse alveolar damage) (DAD)	Akute interstitielle Pneumonie
Respiratorische Bronchiolitis (RB)	Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung
Desquamative Interstitielle Pneumonie (DIP)	Desquamative Interstitielle Pneumonie
Lymphozytäre Interstitielle Pneumonie (LIP)	Lymphozytäre Interstitielle Pneumonie

<sup>+</sup> vorläufig

<sup>\*</sup> Synonym: idiopathische bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP)

Die idiopathische Lungenfibrose ist in der Regel eine Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalters, zwei Drittel der Patienten sind älter als 60 Jahre bei der Diagnosestellung. Das mittlere Lebensalter liegt bei 66 Jahren. Die Angaben zur Inzidenz der IPF sind bis jetzt noch begrenzt, sie wird jedoch im Bereich von 7 – 10 /100000 pro Jahr vermutet (8). Es scheinen mehr Männer als Frauen betroffen zu sein, eine spezifische genetische Disposition scheint nicht vorzuliegen (8). Die mittlere Überlebensrate nach Diagnosestellung beträgt 2 bis 3 Jahre (9). Klinisch ist der Verlauf durch eine langsam progrediente Atemnot und trockenen Husten gekennzeichnet. Oft besteht die Dyspnoe schon länger als 6 Monate vor der Erstuntersuchung. An klinischen Befunden bei der körperlichen Untersuchung finden sich häufig bei der Auskultation ein basales, inspiratorisches Knisterrasseln und Trommelschlegelfinger. Fieber ist selten (8).

Histopathologisch ist die UIP durch einen zeitlich, heterogenen Umbau der Lungenarchitektur charakterisiert (4, 8). Es stellen sich Bezirke mit normaler Lunge, interstitieller zellulärer Infiltration, Fibrose und Honigwabenbildung dar. Befallen sind vor allem die Peripherie des Azinus oder Lobulus sowie ganz deutlich das periphere, subpleurale Parenchym. Ein weiteres wesentliches Kriterium stellen Bezirke dar, die durch proliferierende Fibroblastenherde, den so genannten „fibroblastic foci“ geprägt sind. Im HR-CT zeigt sich typischerweise eine periphere, subpleurale und basale Verteilung der idiopathischen Lungenfibrose. Sie ist charakterisiert durch ein retikuläres Verschattungsmuster mit Honigwabenstruktur, Traktionsbronchiektasen und fokalen milchglasartigen Verdichtungen (5).

Beim immunkompetenten Erwachsenen sprechen ohne Vorliegen einer chirurgischen Lungenbiopsie folgende Kriterien für die Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose:

### **Hauptkriterien**

- Ausschluss bekannter Ursachen einer interstitieller Lungenerkrankung (Medikamente, Umwelteinflüsse, Kollagenosen etc.)
- Pathologische, restriktive Lungenfunktions- und Gasaustauschstörung
- Beidseitige basale retikuläre Verdichtung mit minimalem Milchglasmuster im HR-CT
- Transbronchiale Lungenbiopsie oder bronchoalveoläre Lavage geben keinen Anhalt für eine andere Diagnose

**Nebenkriterien**

- Alter über 50 Jahre
- Allmählich eintretende Dyspnoe bei Belastung, für die sich keine Erklärung findet
- Erkrankungsdauer seit mehr als 3 Monaten
- Beidseitig basal inspiratorisches Knistern („Velcro rales“)

Bei den Hauptkriterien müssen alle 4, bei den Nebenkriterien mindestens 3 der 4 erfüllt sein (8).

Ging man früher davon aus, dass eine chronische Entzündung im Alveolar- und interstitiellen Raum die Ursache der idiopathischen Lungenfibrose sei, so unterstützen die heutigen Konzepte zur Pathogenese der Fibrose die Hypothese, dass die IPF die Folge einer pathologischen Wundheilung ist (10). Im Vordergrund stehen offenbar wiederholte Epithelschädigungen, die ein gestörtes „Remodeling“ zur Folge haben. Ein wesentlicher pathogenetischer Faktor scheinen Dysregulationen auf Ebene der Zytokine zu sein, da über diese Botenstoffe ein Großteil der interzellulären Kommunikation abläuft (11). Insbesondere dem „transforming growth factor (TGF)- $\beta$ “ wird dabei eine Schlüsselstellung zugeschrieben. Die entzündliche Komponente wäre nach dieser Hypothese bei der IPF eine sekundäre Erscheinung. Im Vordergrund stünden vor allem das pathologische Verhalten von Fibroblasten, Myofibroblasten und Epithelzellen. Aufgrund der möglichen Unabhängigkeit von einer chronischen Entzündung als Ursache, schlagen einige Autoren vor, die IPF eher als ein Syndrom multipler Ätiologie, denn als eine spezifische Erkrankung zu betrachten (12).

Die Hypothese von einer entzündungsunabhängigen Ätiologie würde auch die mäßigen Ansprechraten von 10 – 40 % mit der gegenwärtigen empfohlenen Standardtherapie erklären, da diese vorwiegend antiinflammatorisch agiert (8, 9). Die derzeit von ATS und ERS vorgeschlagene Therapie besteht aus Kortikosteroiden kombiniert mit Azathioprin oder Cyclophosphamid für mindestens 3 bis 6 Monate.

Erschwerend kommt hinzu, dass eine intensive Kortikosteroidtherapie bekanntlich Nebenwirkungen, wie Diabetes, Myopathie oder Osteoporose hervorrufen kann und die zytotoxischen Substanzen Infekte und Knochenmarksdepressionen bedingen können (9, 13, 14).

Deshalb geraten jetzt verstärkt Substanzen in den Brennpunkt des Interesses, die in den Prozess der pathologischen Wundheilung eingreifen und antifibrotisch wirken. So hemmt zum Beispiel Pirfenidon die Fibroblastenproliferation und die TGF- $\beta$ -stimulierte Kollagensynthese. Erste Ergebnisse erscheinen viel versprechend (15). Ebenso konnten Versuche mit Interferon Gamma 1-b, welches auch die Fibroblastenproliferation hemmt und TGF- $\beta$  inhibiert, Erfolge vorweisen (16). Die weitere Entwicklung muss natürlich abgewartet werden, doch es besteht große Hoffnung die idiopathische Lungenfibrose in Zukunft effektiver behandeln zu können.

Eine Lungentransplantation sollte bei den Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf eine medikamentöse Behandlung nicht reagieren. Laut einer gemeinsamen Richtlinie von ATS und ERS sollten Patienten zur Transplantation vorgeschlagen werden, wenn sie bei progredienter Symptomatik eine Vitalkapazität unter 60 – 70 % und eine Diffusionskapazität unter 50 – 60 % haben (17). Eine Lungentransplantation wirkt sich positiv auf die Überlebensrate bei Lungenfibrose aus (18).

Die chirurgische Biopsiegewinnung bei den in dieser Arbeit betrachteten Patienten erfolgte in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie (THG) der Universität Würzburg. Dabei wurde fast ausschließlich die Gewebeprobe mittels Video-assistierter Thorakoskopie (VATS) entnommen. 1910 berichtet Jacobeus über endoskopische Explorationen des Thorax. Möglicherweise wurde schon 50 Jahre früher die erste Thorakoskopie durchgeführt (19). 1928 publiziert Felix Cova den ersten Atlas der Thorakoskopie und schon 1931 berichtet Unverricht über 1500 europäische Operationen in 16 Jahren. Bei der Biopsiegewinnung wird im allgemeinen der VATS der Vorzug gegenüber einer offenen Thorakotomie gegeben, da man sich von ihr eine geringere Morbidität, eine kürzere Thorax-Drainagedauer und einen kürzeren stationären Aufenthalt verspricht (20 - 25).

## 2. Inhalt der Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Arbeit soll anhand einer Auswertung der Akten ein Überblick über die Patienten gegeben werden, die in den Jahren 1999-2001 wegen unklaren interstitiellen Lungenbefunden zur Biopsiegewinnung in der Thoraxchirurgie Würzburg aufgenommen wurden.

Dabei wurden zunächst patientenspezifische Daten wie Alter, Geschlecht, Dauer des stationären Aufenthalts und Einweisungsdiagnose ausgewertet. Dann erfolgte die Auswertung der relevanten Daten der Operation aus den Operationsprotokollen. Dabei wurden die Orte der Biopsieentnahme, die Dauer der Operation, die Anästhesiezeiten und intraoperative Komplikationen berücksichtigt. Weiterhin wurde der postoperative Verlauf mit Dauer des Intensivstationsaufenthalts, Drainage- und Antibiosedauer, sowie Komplikationen beschrieben. Ferner wurden die histologischen Ergebnisse der entnommenen Biopsien erhoben.

Bei einer anschließenden Auswertung der entsprechenden Patientenakten von der pneumologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg wurde die präoperative Diagnostik wie Bronchoskopie, HR-CT, Lungenfunktionsprüfung und Blutgasanalyse betrachtet. Weiterhin wurde die Dauer der Diagnosestellung erfasst. In mehreren Schritten wurden dann die histologischen Ergebnisse mit den präoperativen Verdachtsdiagnosen und den endgültigen klinischen Diagnosen verglichen.

Schließlich wurde die Notwendigkeit einer chirurgischen Lungenbiopsie, um zu einer abschließenden Diagnose zu gelangen, untersucht. Zuletzt werden die Kasuistiken von einigen der betrachteten Fälle vorgestellt.

## 3. Patienten und Methode

### 3.1 Allgemeines

Im Rahmen der retrospektiven Erhebung wurden zunächst anhand der Operationsberichte diejenigen Patienten erfasst, die aufgrund eines interstitiellen Lungenbefundes zur Biopsiegewinnung in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität Würzburg aufgenommen wurden. Der zu untersuchende Zeitraum wurde dabei von Januar 1999 bis Dezember 2001 festgelegt. Insgesamt entsprachen 38 Patienten diesen Kriterien. Von diesen 38 Patienten wurden zunächst in einem ersten Schritt die Akten der Herz- und Thoraxchirurgie ausgewertet und danach die Befunde der pneumologischen Abteilung der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg, da alle Patienten von dieser Abteilung überwiesen wurden.

## 3.2 Pneumologische Diagnostik

In der pneumologischen Abteilung wurde neben der körperlichen Untersuchung, eine Lungenfunktionsprüfung, eine Blutgasanalyse, ein High-Resolution-CT (HR-CT) und eine Bronchoskopie durchgeführt. Bei der Lungenfunktionsprüfung waren folgende Messwerte wichtig: VC, FEV<sub>1</sub>, TLC und DCO. Bei der Bronchoskopie wurde teilweise eine transbronchiale Biopsie entnommen und eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt. Serologische Methoden sollten helfen sekundäre interstitielle Lungenerkrankungen, wie Kollagenosen und Vaskulitiden, auszuschließen.

## 3.3 Chirurgische Biopsiegewinnung

Wie bereits in 1. aufgeführt, erfolgte die Gewebeprobenentnahme über eine video-assistierte Thorakoskopie („VATS“). An speziellen Instrumentarien wurden eine video-optische Einheit (30-Grad-Optik), ein HF-Cauter, endoskopische Instrumente und ein Endo-Linearstapler verwendet. Des Weiteren stand ein kompletter Instrumententisch für den möglichen Wechsel zu einem offenen Verfahren zur Verfügung. Die Operationen wurden in Vollnarkose mit einem Doppellumentubus vorgenommen. Dabei wurde die Beatmung der zu operierenden Lunge eingestellt und sie so zum Kollabieren gebracht. Die Patienten wurden in Seitenlage gelagert. In der Regel erfolgte nach Inzision und stumpfer Präparation in der Axillarlinie, das stumpfe Eingehen mit dem Kameraport und Einführen der Optik. Unter Sicht erfolgte die Inspektion der Lunge und Thoraxorgane. Je ein Monitor beidseits des Patienten gab dem gesamten Operationsteam die Möglichkeit, mit Hilfe des Bildschirms, unkompliziert in Arbeitsrichtung zu operieren.

Nach Hautschnitten caudal der Skapulaspitze und in der Medioclavicularlinie wurden die Arbeitstrokare stumpf eingebracht. Dann wurde aus den veränderten Lungenbezirken Gewebe im Sinne einer atypischen Keilresektion entfernt. Nach Spülung der Thoraxhöhle mit Ringerlösung und anschließender Absaugung, wurde eine Bülaudrainage eingelegt und die kollabierte Lunge wieder belüftet. Das entnommene Gewebe aus der Lunge wurde zur histologischen Diagnose in das Pathologische Institut der Universität Würzburg eingeschickt.

### 3.4 Histologie

Die histologische Diagnose des entnommenen Gewebes richtete sich, in dem zu untersuchenden Zeitraum von 1999 bis 2001, nach der damals gültigen Katzenstein/Myers-Klassifikation (vgl. I.).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenspezifische Daten

#### 4.1.1 Geschlecht

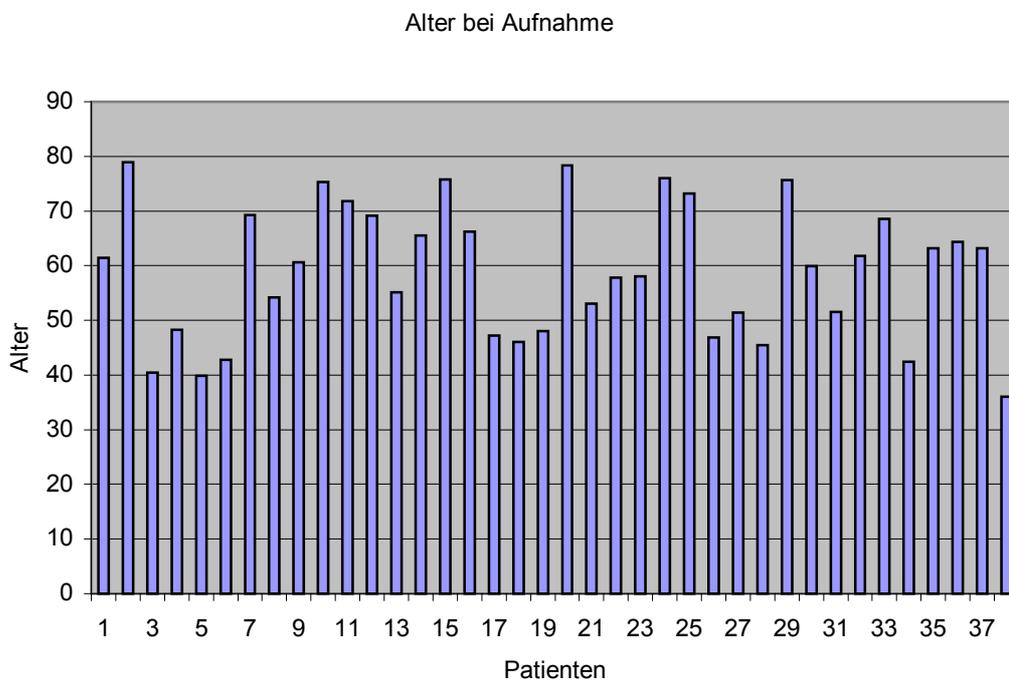
17 der 38 aufgenommenen Patienten waren Frauen (entspricht 45 %) und 21 Männer (entspricht 55 %).

#### 4.1.2 Alter

Bestimmt wurde das Alter der Patienten in Jahren am Tag ihrer Aufnahme in die THG. Dabei sind alle 38 Patienten in die Analyse mit eingegangen.

Der älteste Patient war 79 Jahre alt, der jüngste Patient 36 Jahre. Durchschnittlich betrug das Alter aller Patienten 59,01 Jahre, bei einem Median von 60,28 Jahren.

Folgende Graphik veranschaulicht das Ergebnis:

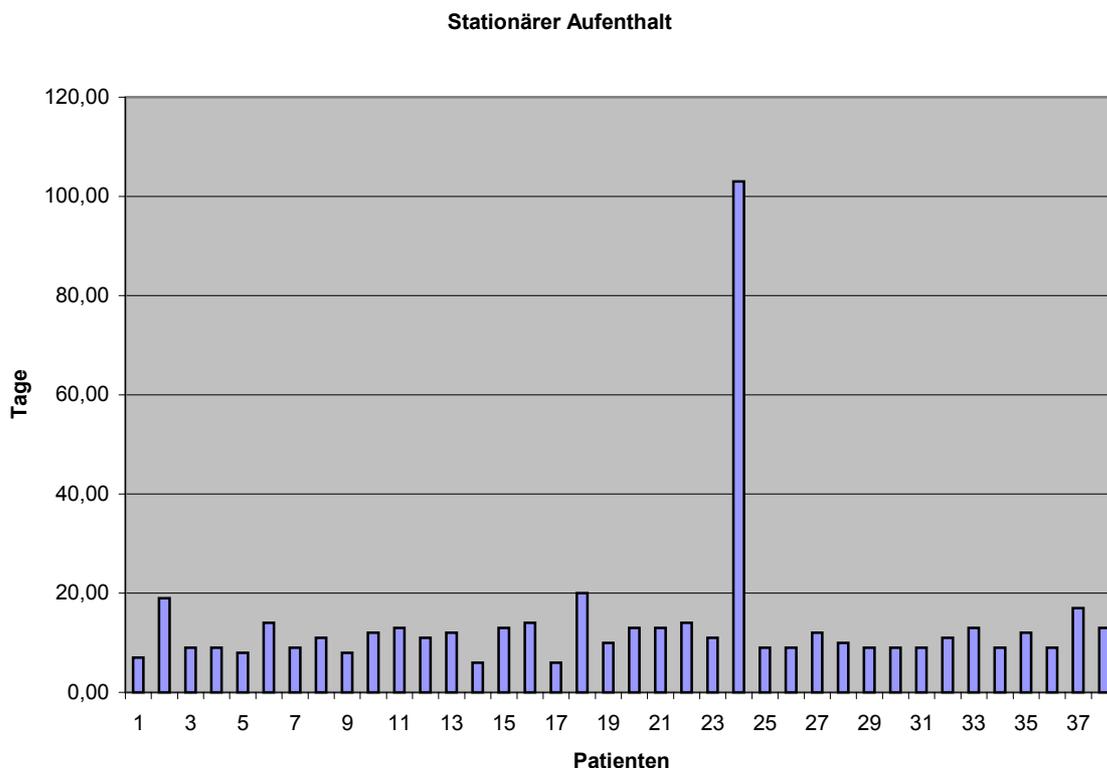


### 4.1.3 Dauer der Diagnosestellung

Da der Parameter des genauen Erkrankungsbeginns in der Mehrzahl der Patientenakten schwer zu erheben war, wurde der Zeitraum zwischen der ersten Lungenfunktionsprüfung in der pneumologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik und der Histologiegewinnung in der THG untersucht. Dabei kam man in 36 (~95 %) auswertbaren Fällen auf einen Mittelwert von 186,89 Tagen, bei einem Median von 62,5 Tagen. Der kürzeste Zeitraum betrug 1 Tag, der längste 1599 Tage. Bei 31 der 38 Patienten (~82 %) war die histologische Diagnose gleichzeitig die endgültige Diagnose und musste nicht durch Zusatzberichte ergänzt werden.

### 4.1.4 Dauer des stationären Aufenthalts in der THG

Die durchschnittliche stationäre Verweildauer aller Patienten betrug 13,58 Tage, bei einem Median von 11 Tagen. Der längste stationäre Aufenthalt betrug 103 Tage, der kürzeste 6 Tage. Das Ergebnis wird durch diese Graphik noch verdeutlicht:



## 4.2 Einweisungsdiagnose

Mit der Einweisungsdiagnose „interstitielle Lungenerkrankung“ kamen 22 Patienten (entspricht 58 %) zur Histologiegewinnung, 13 (~34 %) mit einer „Lungenfibrose“, zwei (~5 %) mit „Lungenparenchymveränderungen“ und einer (~3 %) mit dem Verdacht auf eine „Alveolitis“.

## 4.3 Diagnostik

### 4.3.1 Bronchoskopie

Bei 34 der 38 Patienten (~89 %) wurde im Vorfeld eine Bronchoskopie durchgeführt. Dabei wurde in 23 Fällen (~68 %) eine transbronchiale Probe-Exzision entnommen. Bei 2 Patienten (~6 %) war in den Akten nicht ersichtlich, ob eine Probe-Exzision stattgefunden hatte.

In 34 Fällen (~89 %) fand eine bronchoalveoläre Lavage statt.

### 4.3.2 HR-CT

Bei 31 Patienten (~82 %) wurde vor der VATS ein HR-CT angefertigt. In 7 Fällen (~18 %) ist nicht klar ersichtlich ob ein HR-CT durchgeführt wurde.

### 4.3.3 Lungenfunktionsprüfung

Alle 38 Patienten wurden einer Lungenfunktionsprüfung unterzogen. Dabei konnten von 37 Patienten die Daten ausgewertet werden:

MESSWERT	MITTELWERT	MEDIAN
VC max (%)	69,81	72,30
VC max (L)	2,47	2,49
FEV1 (%)	72,80	73,20
FEV1 (L)	2,04	1,98
TLC (%)	70,54	67,10
TLC (L)	4,08	4,07

Beim Messwert DCO waren 21 Auswertungen möglich. Hier kam es zu einem Mittelwert von 3,49 (69,15%) und einem Median von 3,31 (56%)

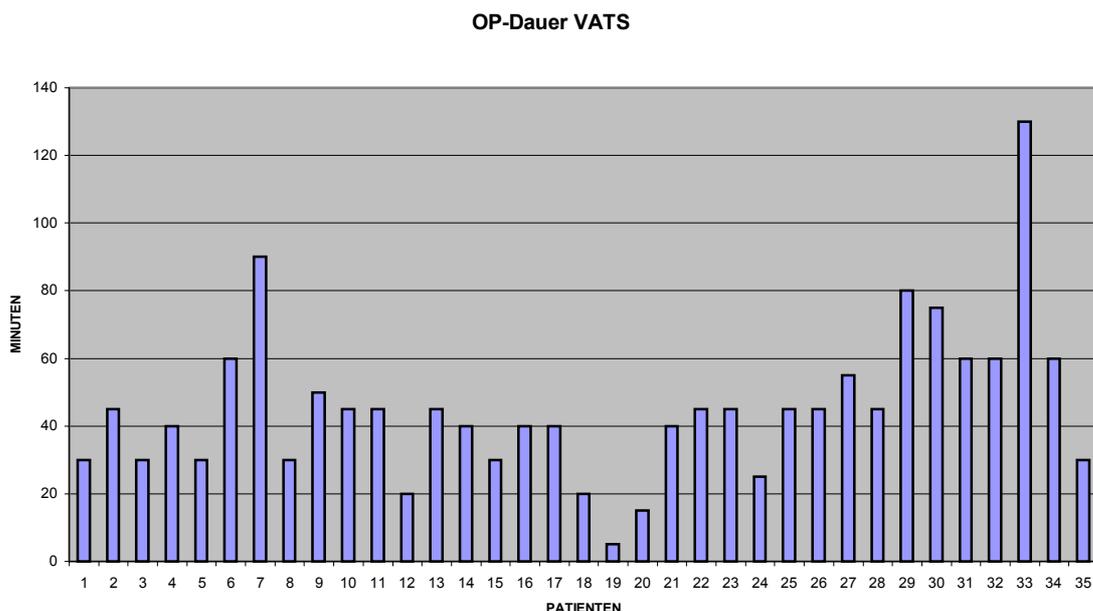
### 4.3.4 Blutgasanalyse

Ebenso wurde in 38 Fällen eine Blutgasanalyse veranlasst. Der  $pO_2$  – Mittelwert lag hier bei 66,07 mmHg, der Median bei 65,35 mmHg. Der  $pCO_2$  – Mittelwert betrug 38,65 mmHg, der Median 37,30 mmHg. In 36 Fällen wurde der pH-Wert gemessen. Hier kam es zu einem Mittelwert von 7,45 und einem Median von 7,44.

## 4.4 Chirurgische Biopsiegewinnung

### 4.4.1 Operation

In 37 Fällen (~97 %) wurde der Zugang mittels VATS gewählt. Einmal (~3 %) wurde zugunsten einer Thorakotomie entschieden. Zweimal (~5 %) stieg man intraoperativ von einer VATS auf eine Thorakotomie um. Der Mittelwert der Operationsdauer (Schnitt-Naht-Zeit) betrug in Minuten 45,42. Der Median 45 Minuten.



Bei 33 Patienten (~87 %) wurden aus der rechten Lunge Biopsien gewonnen. Bei 5 Patienten (~13 %) aus der linken Lunge.

26 Patienten (~68 %) wurden zwei Keile als Probe-Exzisionen entnommen, 9 Patienten (~24 %) ein Keil und bei 3 Patienten (~8 %) drei Keile.

Aus dem Oberlappen wurde in 26 Fällen (~68 %) ein Keil entfernt und einmal (~3 %) zwei Keile. Aus dem Mittellappen wurde bei 11 Patienten (~29 %) ein Keil entnommen und bei 27 (~71 %) aus dem Unterlappen ebenfalls ein Keil. Aus einem

Operationsbericht ging nicht hervor, aus welchen Lappen die Keilresektate entnommen wurden.

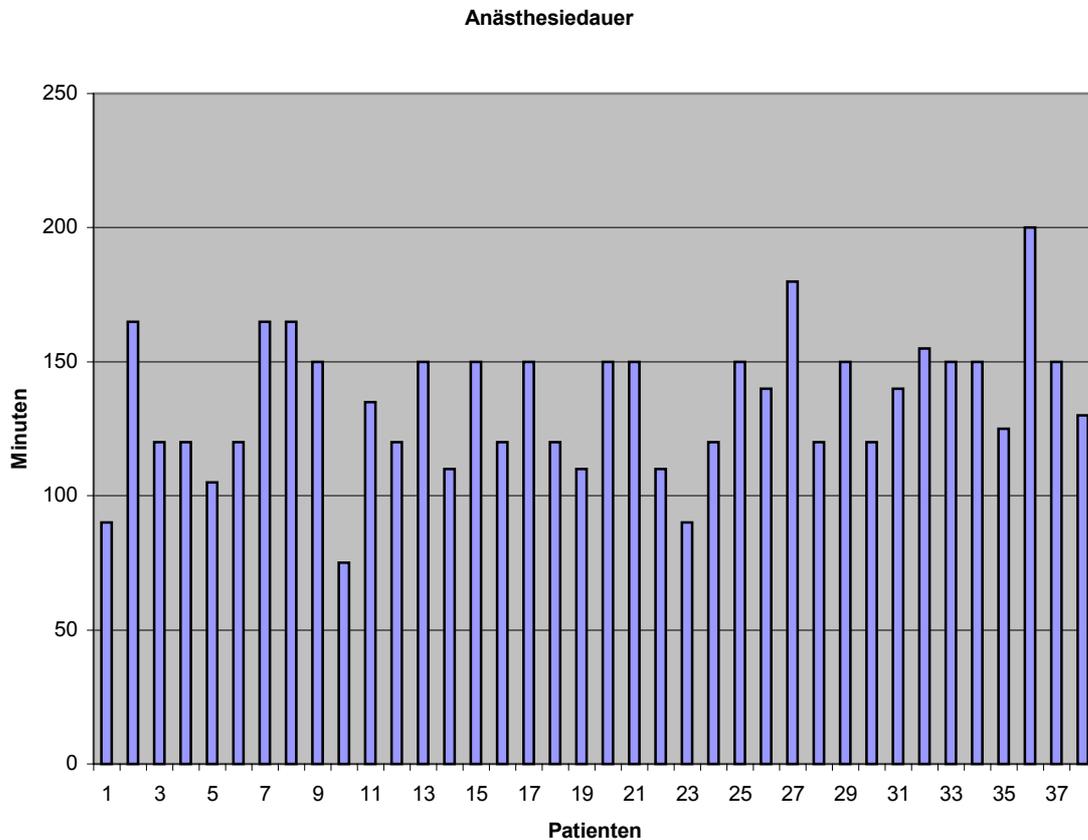
Bei zwei Operationen (~5 %) wurde zusätzlich aus der Pleura eine Probe-Exzision und bei einer Operation (~3 %) zusätzlich eine Probe-Exzision aus den hilären Lymphknoten durchgeführt.

#### **4.4.1.1 Komplikationen**

In einem Fall (~3 %) kam es während der Operation zu einer Blutung, ebenso einmal (~3 %) zu einer Nahtinsuffizienz. Bei einem Patienten (~3 %) führten multiple Verwachsungen der Lunge mit der Brustwand zu komplizierteren Operationsbedingungen, zwei weitere Patienten (~5 %) konnten die Einlungenbeatmung nur schlecht tolerieren. Ein Patient (~3 %) wurde während der VATS erheblich bradykard, weshalb diese abgebrochen werden musste und eine Woche später, nach Anlage eines Schrittmachers, wiederholt werden konnte. In zwei Fällen (~5 %), bei der oben aufgeführten Blutungskomplikation und den multiplen Verwachsungen, musste man von der VATS auf eine Thorakotomie umsteigen.

#### 4.4.2 Anästhesie

Die mittlere Anästhesie-Dauer betrug in Minuten 134,74. Der diesbezügliche Median 137,5 Minuten.



35 Patienten (~92 %) wurden mittels eines Doppellumentubus beatmet, einer (~3 %) mit einem Okklusionskatheter und bei einem weiteren Patienten (~3 %) musste aufgrund der schlechten Toleranz der Ein-Lungen-Ventilation über den Doppellumentubus die zu operierende Lunge intermittierend mitbeatmet werden.

Alle 38 Patienten konnten noch im Operationssaal extubiert werden, bei keinem war eine Nachbeatmung notwendig.

#### 4.4.3 Postoperativer Verlauf

Die Patienten verbrachten postoperativ im Mittel 0,94 Tage auf der Intensivstation. Der Median betrug 1 Tag. Nach durchschnittlich 5,84 Tagen konnten die Drainagen gezogen werden, bei einem Median von 4 Tagen.

Der Mittelwert der Antibiosedauer betrug in Tagen 5,89. Der Median 4 Tage. 32 Patienten (~84 %) erhielten als Antibiose Cefotaxim (Breitspektrumcephalosporin).

Jeweils ein Patient (~3 %) erhielt Meropenem ( $\beta$ -Lactamantibiotikum), Ciprofloxacin (Gyrasehemmer), Cefuroxim (Intermediär-Cephalosporin), Cefotaxim und Tobramycin (Aminoglykosid) und zwei Patienten (~5 %) Cefotaxim, daran anschließend Cefpodoxin (Cephalosporin).

#### 4.4.3.1 Komplikationen

Postoperativ kam es in 6 Fällen (~16 %) zu einem geringen Weichteilemphysem, in 4 Fällen (~10 %) zu einem Pleuraerguss, bei 2 Patienten (~5 %) zu einem Pneumothorax und jeweils einmal (~3 %) zu einer Blutung, einer Parenchymfistel und zu respiratorischer Insuffizienz.

Bei einem Patienten (~3 %) war eine Re-Operation erforderlich, da Emphysemlasen übernäht werden mussten.

## 4.5 Histologie

Nach der VATS wurden folgende histologische Diagnosen gestellt:

Histologie	Anzahl der Patienten
UIP	18
Sarkoidose	3
Exogen Allergische Alveolitis	3
NSIP	2
UIP und altes Tuberkulom	1
UIP und BOOP	1
UIP oder BOOP	1
NSIP + DIP fokal	1
Silikose	1
Morbus Ceelen	1
Lymphangioliomyomatose	1
Panazinäres Lungenemphysem Verschwiellungen	1
Lungenemphysem + Wabenlunge	1

<b>Histologie</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
zystische Wabenlunge	1
Lymphozytäre Alveolitis, am ehesten EAA	1
Mäßige Anthrakose, subpleurale Vernarbungen	1

#### 4.5.1 Anschließende Diagnosen

Im Anschluss an die Histologie wurde in folgenden Fällen auf Grund von Zusatzberichten, Klinik und Anamnese auf diese Diagnosen entschieden:

<b>Histologie</b>	<b>Spätere Diagnose</b>
NSIP + DIP fokal	Eosinophiles Granulom, unklare Lungensystemerkrankung
Panazinäres Lungenemphysem + Verschwielungen	Evtl. Z.n. Vogelhalterlunge + COPD
UIP oder BOOP	Evtl. doch UIP
UIP und altes Tuberkulom	UIP oder Exogen allergische Alveolitis
Zystische Wabenlunge	Wabenlunge unklarer Ätiologie
Lymphozytäre Alveolitis, am ehesten EAA	V.a. Autoimmunerkrankung
Lungenemphysem und Wabenlunge	Aspergillose

#### 4.5.2 Vergleich Einweisungsdiagnose – Abschlussdiagnose (vorläufige)

In 22 Fällen wurden die Patienten mit der Verdachtsdiagnose „interstitielle Lungenerkrankung“ eingewiesen. Dabei kam man nach VATS, Klinik und Anamnese zu folgenden Bewertungen:

- 1) 10-mal UIP
- 2) 2-mal Sarkoidose
- 3) 2-mal NSIP
- 4) 2-mal exogen allergische Alveolitis
- 5) 1-mal UIP und BOOP

- 6) 1-mal evtl. UIP
- 7) 1-mal evtl. Z.n. Vogelhalterlunge mit COPD
- 8) 1-mal Silikose
- 9) 1-mal Wabenlunge unklarer Ätiologie
- 10) 1-mal evtl. Autoimmunerkrankung

Bei den 13 Patienten die mit der Einweisungsdiagnose „Lungenfibrose“ zur Biopsiegewinnung kamen, wurde letztendlich folgendes diagnostiziert:

- 1) 8-mal eine UIP
- 2) 1-mal eine exogen allergische Alveolitis
- 3) 1-mal eine Lymphangiomyomatose
- 4) 1-mal eine Sarkoidose
- 5) 1-mal eine Aspergillose
- 6) 1-mal „kein Anhalt für eine idiopathische Lungenfibrose“

Zweimal gab es die Verdachtsdiagnose „unklare Lungenparenchymveränderungen“ bzw. „Lungenparenchymveränderungen und Rundherde“, wobei man zu diesen Ergebnissen kam:

- 1) Morbus Ceelen
- 2) UIP oder exogen allergische Alveolitis und altes Tuberkulom

Ein Patient wurde mit einer „Alveolitis“ eingewiesen, die vorläufig als „unklare Lungensystemerkrankung und eosinophiles Granulom“ behandelt wurde.

#### 4.5.3 Vergleich TBB – Abschlussdiagnose

In den 23 Fällen, in denen bei Patienten eine transbronchiale Probe-Exzision vorgenommen wurde, kam man zu folgenden Bewertungen:

- 1) 12-mal „unspezifisch“ ( davon in 4 Fällen zu wenig Gewebe )
- 2) 4- mal „Fibrosierung bzw. Fibrose“

- 3) 3-mal Lungenfibrose
- 4) 1-mal V.a. NSIP
- 5) 1-mal Bronchiolitis
- 6) 1-mal Sarkoidose/Tuberkulose
- 7) 1-mal exogen allergische Alveolitis

Unter den 12 „unspezifischen“ Fällen waren schlussendlich

- 1) 5-mal UIP
- 2) 1-mal Sarkoidose
- 3) 1-mal exogen allergische Alveolitis
- 4) 1-mal evtl. Z.n. Vogelhalterlunge mit COPD
- 5) 1-mal V.a. Autoimmunerkrankung
- 6) 1-mal Aspergillose
- 7) 1-mal unklare Lungensystemerkrankung, eosinophiles Granulom
- 8) 1-mal „kein Anhalt für eine idiopathische Lungenfibrose“

Bei den 4 Patienten, bei denen man eine „Fibrosierung bzw. eine Fibrose“ festgestellt hatte, kam man zu diesen Ergebnissen:

- 1) UIP
- 2) UIP und BOOP
- 3) Exogen allergische Alveolitis
- 4) Sarkoidose

Von den 3 Diagnosen „Lungenfibrose“ war abschließend

- 1) 2-mal UIP
- 2) 1-mal Lymphangioliomyomatose

festgestellt worden.

Der Verdacht auf eine NSIP stellte sich als eine UIP heraus.

Die „Bronchiolitis“ erwies sich als NSIP.

Die Differentialdiagnose Sarkoidose/Tuberkulose wurde letztendlich als Sarkoidose diagnostiziert.

Die Verdachtsdiagnose exogen allergische Alveolitis wurde bestätigt.

#### 4.5.4 Vergleich BAL – Abschlussdiagnose

Bei 34 Patienten gab es Berichte über eine bronchoalveoläre Lavage. In diesen war die Diagnose:

- 1) 27-mal „unspezifisch“
- 2) 3-mal exogen allergische Alveolitis
- 3) 1-mal Sarkoidose
- 4) 1-mal chronisch-eitrige Entzündung
- 5) 1-mal Sarkoidose/Tuberkulose
- 6) 1-mal Alveolitis

Unter den 27 unspezifischen Diagnosen fand sich abschließend:

- 1) 14-mal eine UIP
- 2) 2-mal eine Sarkoidose
- 3) 1-mal UIP und BOOP
- 4) 1-mal eine NSIP
- 5) 1-mal eine Silikose
- 6) 1-mal eine exogen allergische Alveolitis
- 7) 1-mal Morbus Ceelen
- 8) 1-mal eine Aspergillose
- 9) 1-mal evtl. Z.n. Vogelhalterlunge mit COPD
- 10) 1-mal V.a. Autoimmunerkrankung
- 11) 1-mal eosinophiles Granulom; unklare Lungensystemerkrankung
- 12) 1-mal Wabenlunge unklarer Ätiologie
- 13) 1-mal kein Anhalt für idiopathische Lungenfibrose

Die drei vermuteten Fälle von exogen allergischer Alveolitis erwiesen sich als:

- 1) 2-mal exogen allergische Alveolitis
- 2) 1-mal NSIP

Die restlichen Verdachtsdiagnosen erwiesen sich wie folgt:

- 1) die Sarkoidose als UIP
- 2) die chronisch-eitrige Entzündung als UIP
- 3) die Differentialdiagnose Sarkoidose/Tuberkulose als Sarkoidose
- 4) die Alveolitis als UIP

#### 4.5.5 Vergleich HR-CT – Abschlussdiagnose

In den 31 Fällen in denen ein Bericht über ein HR – CT vorliegt kam man zu diesen Bewertungen:

- 1) 14-mal Lungenfibrose
- 2) 8-mal interstitielle Lungenveränderungen
- 3) 2-mal idiopathische Lungenfibrose
- 4) 2-mal „unklar“
- 5) 2-mal „fibrotische Areale“
- 6) 2-mal exogen allergische Alveolitis
- 7) 1-mal Alveolitis

Unter den 14 Patienten bei denen eine Lungenfibrose vermutet wurde, erwies sich die vorläufige Abschlussdiagnose folgendermaßen:

- 1) 10-mal UIP
- 2) 2-mal Sarkoidose
- 3) 1-mal Silikose
- 4) 1-mal V.a. Autoimmunerkrankung

In den 8 Fällen, in denen interstitielle Lungenveränderungen festgestellt wurden, kam man schlussendlich zu diesen Diagnosen:

- 1) 4-mal UIP
- 2) 1-mal NSIP
- 3) 1-mal evtl. Z.n. Vogelhalterlunge mit COPD
- 4) 1-mal Morbus Ceelen
- 5) 1-mal exogen allergische Alveolitis

Die 2 vermuteten idiopathischen Lungenfibrosen erwiesen sich in beiden Fällen als eine UIP.

Bei den 2 Fällen, in denen keine klare radiologische Diagnose gestellt werden konnte, kam man zu folgenden Bewertungen:

- 1) eosinophiles Granulom, unklare Lungensystemerkrankung
- 2) UIP oder exogen allergische Alveolitis

Bei dem Patienten, bei dem fibrotische Areale festgestellt wurden und eine exogen allergische Alveolitis ausgeschlossen wurde, kam man zur Abschlussdiagnose exogen allergische Alveolitis.

Der zweite Patient mit „fibrotischen Veränderungen“, wies schlussendlich keine Anzeichen für eine idiopathische Lungenfibrose auf.

Die Verdachtsdiagnose exogen allergische Alveolitis, wurde abschließend als:

- 1) UIP
- 2) Evtl. UIP

diagnostiziert.

Die radiologische Diagnose Alveolitis wurde schlussendlich als exogen allergische Alveolitis bewertet.

#### 4.5.6 Vergleich chirurgische Lungenbiopsie – vorhergehende Diagnostik

Untersucht wurde die Notwendigkeit der chirurgischen Lungenbiopsie um zu einer abschließenden Diagnose zu gelangen.

Bei den 19 Patienten mit einer schlussendlich diagnostizierten UIP, war in 17 Fällen (~89 %) die chirurgische Lungenbiopsie notwendig um eine Diagnose zu stellen. Bei 2 Patienten (~11 %) hätte schon die vorhergehende Diagnostik (TBB, BAL, HR-CT) genügt um zur Abschlussdiagnose zu gelangen.

Bei 2 von 3 Patienten (~66 %) mit einer Sarkoidose wurde die chirurgische Lungenbiopsie benötigt um eine Aussage zu treffen.

Bei den 3 Fällen einer exogen allergischen Alveolitis, war die chirurgische Lungenbiopsie einmal (~33 %) notwendig.

Bei 5 weiteren Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen (2 x NSIP, Silikose, Lymphangioliomyomatose, M. Ceelen,) wurde die chirurgische Lungenbiopsie in allen Fällen (100 %) benötigt um eine Diagnose zu stellen.

Bei 8 der insgesamt 38 betrachteten Fälle (~21 %) konnten sowohl chirurgische Lungenbiopsie, als auch die vorhergehende Diagnostik keine Klarheit schaffen. Bei diesen Patienten konnte im Zeitraum der Befunderhebung keine endgültige Diagnose gestellt werden.

Insgesamt wurde die chirurgische Lungenbiopsie also bei 30 von 38 Patienten (~79 %) benötigt um eine Diagnose stellen zu können

In Bezug auf die UIP, betrug die Sensitivität der chirurgischen Lungenbiopsie 100 % und die Spezifität 89 %.

Die Ergebnisse aus III.5. sind in der Tabelle auf den folgenden Seiten noch einmal zusammengefasst:

Lfd. Nr.:	Einweisungsdiagnose	TBB	BAL	HR-CT	Histologie	Spätere Diagnose
1	Lungenfibrose	Lungenfibrose	unspezifisch	Lungenfibrose	UIP	
2	Interstit. LU-Erkrankung	0	unspezifisch	Lungenfibrose	Silikose	
3	Lungenfibrose	Lungenfibrose	0	0	Lymphangi- leiomyomatose	
4	Alveolitis	unspezifisch	unspezifisch	unklar	NSIP + DIP fokal	Eosin. Gran., unklare Lu- Systemerkrankung
5	Interstit. LU-Erkrankung	unspezifisch	unspezifisch	Interstitielle LU-Veränder.	Panazinäres LU-Emphysem	Evtl. Z.n. Vogelhalter- lunge mit COPD
6	Interstit. LU-Erkrankung	0	0	EAA	UIP oder BOOP	Evtl. doch UIP
7	Interstit. LU-Erkrankung	0	V.a.Sark- oidose	9	UIP	
8	Interstit. LU-Erkrankung	unspezifisch	unspezifisch	9	Sarkoidose	
9	Interstit. LU-Erkrankung	9	unspezifisch	Idiopathische Lungenfibrose	UIP	
10	Lungenfibrose	Sarkoidose/ Tuberkulose	Sarkoidose/ Tuberkulose	Lungenfibrose	Sarkoidose	
11	Lungenfibrose	unspezifisch	unspezifisch	Lungenfibrose	UIP	
12	Lungenfibrose	0	unspezifisch	Lungenfibrose	UIP	
13	Interstit. LU-Erkrankung	0	0	Interstitielle LU-Veränder	UIP	
14	Interstit. LU-Erkrankung	0	unspezifisch	Lungenfibrose	UIP	
15	Lungenfibrose	unspezifisch kein Gewebe	unspezifisch	Lungenfibrose	UIP	
16	Lungenfibrose	0	unspezifisch	Lungenfibrose	UIP	
17	Interstit. LU-Erkrankung	EAA	EAA	progrediente Alveolitis	EAA	
18	Unklare Lung- enparenchym- veränderungen	0	unspezifisch	Interstitielle LU-Veränder.	M. Ceelen	
19	Lungenfibrose	unspezifisch kein Gewebe	unspezifisch	Interstitielle LU-Veränder.	EAA	

0 = Untersuchung hat laut Akten nicht stattgefunden

9 = In den Akten nicht ersichtlich ob Untersuchung stattgefunden hat

Lfd. Nr.:	Einweisungsdiagnose	TBB	BAL	HR-CT	Histologie	Spätere Diagnose
20	Interstit. LU-Erkrankung	Fibrose	unspezifisch	Lungenfibrose	UIP und BOOP	
21	Rundherde + Lungenparenchymveränder.	0	0	unklar	UIP und altes Tuberkulom	UIP oder EAA
22	Interstit. LU-Erkrankung	Fibrose	EAA	fibrotisch; keine EAA	EAA	
23	Interstit. LU-Erkrankung	0	EAA	Interstitielle LU-Veränder.	NSIP	
24	Lungenfibrose	unspezifisch kein Gewebe	unspezifisch	Idiopathische Lungenfibrose	UIP	
25	Interstit. LU-Erkrankung	0	chronisch – eitrig Entz.	Interstitielle LU-Veränder	UIP	
26	Lungenfibrose	unspezifisch	unspezifisch	Lungenfibrose	UIP	
27	Interstit. LU-Erkrankung	0	Alveolitis	Interstitielle LU-Veränder.	UIP	
28	Interstit. LU-Erkrankung	Bronchiolitis	unspezifisch	9	NSIP	
29	Interstit. LU-Erkrankung	Fibrose	unspezifisch	Lungenfibrose	UIP	
30	Interstit. LU-Erkrankung	unspezifisch kein Gewebe	unspezifisch	EAA	UIP	
31	Interstit. LU-Erkrankung	9	unspezifisch	9	zystische Wabenlunge	Wabenlunge unklarer Ätiologie
32	Interstit. LU-Erkrankung	unspezifisch	unspezifisch	Lungenfibrose	Lymphozyt. Alveolitis; V.a. EAA	V.a. Autoimmunerkrankung
33	Interstit. LU-Erkrankung	Fibrose	unspezifisch	Lungenfibrose	Sarkoidose	
34	Lungenfibrose	unspezifisch kein Gewebe	unspezifisch	9	LU-Emphysem + Wabenlunge	07/01 EAA; 12/01 Aspergillose
35	Interstit. LU-Erkrankung	Lungenfibrose	unspezifisch	Interstitielle LU-Veränder.	UIP	
36	Lungenfibrose	NSIP	unspezifisch	9	UIP	
37	Lungenfibrose	unspezifisch	unspezifisch	fibrotisch	Anthrakose, subpleurale Vernarbungen	Kein Anhalt für idiopathische Lungenfibrose
38	Interstit. LU-Erkrankung	0	unspezifisch	Lungenfibrose	UIP	

0 = Untersuchung hat laut Akten nicht stattgefunden

9 = In den Akten nicht ersichtlich ob Untersuchung stattgefunden hat

## 4.6 Kasuistiken

### 4.6.1 Diagnostizierte idiopathische Lungenfibrose

Exemplarisch werden an dieser Stelle die Kasuistiken von 4 Patienten vorgestellt, bei denen eine idiopathische Lungenfibrose diagnostiziert wurde.

#### 4.6.1.1 Fall 1

Laufende Nummer:	13
Geschlecht:	männlich
Alter bei Aufnahme in Uni-Pulmonologie:	55 Jahre
Anamnese:	seit circa 3 Monaten trockener Reizhusten und progrediente Belastungsdyspnoe; Nikotinabusus bis vor 27 Jahren
Körperliche Untersuchung:	Auskultation der Lunge: vesikuläres Atemgeräusch, Knisterrasseln beidseits basal
Röntgen-Thorax:	DD: Infiltrat/ interstitielle Lungenerkrankung
HR-CT:	interstitieller Lungenprozess
Bronchoskopie:	nicht bekannt
Serologie:	am ehesten wie bei einer zurückliegenden Chlamydieninfektion
EKG:	Rechtschenkelblock
Lungenfunktion:	VC 2,34 l (53,6 %) FEV <sub>1</sub> 2,25 l (67,2 %) TLC 2,97 l (44 %) DCO 2,19 mmol/min*kPa (36,7 %)
Blutgase:	pO <sub>2</sub> 47,9 mmHg (61,5 %) pCO <sub>2</sub> 27,9 mmHg (73,4 %) pH 7,5 (101,5 %)

Verlauf nach VATS:

Diagnose: UIP

Therapie: Kortikosteroide + Azathioprin

## Lungenfunktion

<b>Zeitraum nach VATS</b>	<b>2 - 3 Monate</b>	<b>6 - 7 Monate</b>	<b>12 - 13 Monate</b>	<b>18 - 19 Monate</b>	<b>24 - 25 Monate</b>
<b>VC (%)</b>	66,2	71,1	84	83,9	85
<b>FEV<sub>1</sub> (%)</b>	77	84,1	102,5	98,5	101,4
<b>TLC (%)</b>	63,5	69,1	67,4	77,3	76,2
<b>DCO (%)</b>	-	64,8	58,4	75,9	83

## Blutgase

<b>Zeitraum nach VATS</b>	<b>2 - 3 Monate</b>	<b>6 - 7 Monate</b>	<b>12 - 13 Monate</b>	<b>18 - 19 Monate</b>	<b>24 - 25 Monate</b>
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	68,3 (87,6 %)	67 ( 86 %)	61,9 (79,4 %)	61,9 (79,4 %)	65,1 (83,5 %)
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	26,4 (69,4 %)	38,4 (101 %)	39,5 (103,9 %)	38,6 (101,5 %)	36,4 (95,7 %)
<b>pH-Wert</b>	7,59 (102,5 %)	7,49 (101,1 %)	7,47 (100,9 %)	7,46 (100,9 %)	7,48 (101 %)

**4.6.1.2 Fall 2**

Laufende Nummer: 30

Geschlecht: männlich

Alter bei Aufnahme in

Uni-Pulmonologie: 59 Jahre

Anamnese: seit kurzer Zeit progrediente Belastungsdyspnoe, Nikotinabusus bis vor 9 Jahren, Gewichtsabnahme, Komorbidität: Rheumatoide Arthritis, Beruf: Müllermeister

Körperliche Untersuchung: Auskultation der Lunge: vesikuläres Atemgeräusch, Knistern beidseits basal. Handgelenke geschwollen

Röntgen-Thorax: Pneumonie, V.a. Lungenfibrose

HR-CT: Exogen allergische Alveolitis mit Fibrose

Bronchoskopie: TBB: Lungengewebe zur Beurteilung nicht nachweisbar  
BAL: unspezifisch

Serologie: Rheumafaktor positiv, Präzipitat für „Aureus basilikum pulmonale“, V.a. exogen allergische Alveolitis

EKG: Linksventrikuläre Hypertrophie

Lungenfunktion: VC 2,45 l (60,2 %)  
FEV<sub>1</sub> 2,05 l (66 %)  
TLC 3,65 l (56,1 %)  
DCO 3,88 mmol/min\*kPa (69,5 %)

Blutgase: pO<sub>2</sub> 67,9 mmHg (87,1 %)  
pCO<sub>2</sub> 39,7 mmHg (104,4 %)  
pH 7,44 (100,5 %)

#### Verlauf nach VATS:

Diagnose: UIP

Therapie: Kortikosteroide + Azathioprin

#### Lungenfunktion

<b>Zeitraum nach VATS</b>	<b>2 - 3 Monate</b>	<b>6 - 7 Monate</b>	<b>12 - 13 Monate</b>
<b>VC (%)</b>	82,3	85,6	86,5
<b>FEV<sub>1</sub> (%)</b>	86,3	90,6	93,1

<b>TLC (%)</b>	73,4	75,8	77,2
<b>DCO (%)</b>	63,2	69,9	103,1*

\* 2 Hübe Fenoterol

### Blutgase

<b>Zeitraum nach VATS</b>	<b>2-3 Monate</b>	<b>6-7 Monate</b>	<b>12-13 Monate</b>
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	63,8 (81,9 %)	80,4 (103,2 %)	74,3 (95,3 %)
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	39,2 (103,1 %)	40,1 (105,5 %)	39,7 (104,4 %)
<b>pH-Wert</b>	7,51 (101,5 %)	7,46 (100,8 %)	7,46 (100,8 %)

#### 4.6.1.3 Fall 3

Laufende Nummer: 35

Geschlecht: männlich

Alter bei Aufnahme  
in Uni-Pulmonologie: 63 Jahre

Anamnese: seit mehr als einem halben Jahr trockener Husten, keine Belastungsdyspnoe, kein Nikotinabusus, Komorbidität: Asthma bronchiale

Körperliche Untersuchung: Auskultation der Lunge: vesikuläres Atemgeräusch, kein Fibroseknistern

Röntgen-Thorax: diffuse interstitielle Zeichnungsvermehrung

HR-CT: vermehrte Zeichnung des Lungengerüsts

Bronchoskopie: TBB: vereinbar mit Lungenfibrose, jedoch keine Ursache feststellbar;  
BAL: unspezifisch

Serologie: unauffällig

EKG: überdrehter Linkstyp

Lungenfunktion: VC 2,56 l (64,8 %)  
 FEV<sub>1</sub> 2,32 l (77,5 %)  
 TLC 4,36 l (67,1 %)  
 DCO -

Blutgase: pO<sub>2</sub> -  
 pCO<sub>2</sub> -  
 pH -

Verlauf nach VATS:

Diagnose: UIP

Therapie: Kortikosteroide + Cyclophosphamid

Lungenfunktion

<b>Zeitraum nach VATS</b>	<b>2 - 3 Monate</b>	<b>6 - 7 Monate</b>	<b>12 - 13 Monate</b>	<b>18 - 19 Monate</b>
<b>VC (%)</b>	67,2	64,1	67,4	60,6
<b>FEV<sub>1</sub> (%)</b>	83	79,1	82	73,7
<b>TLC (%)</b>	65,6	62,7	61	62,7
<b>DCO (%)</b>	63,1	79	88	73,5

Blutgase

<b>Zeitraum nach VATS</b>	<b>2 - 3 Monate</b>	<b>6 - 7 Monate</b>	<b>12 - 13 Monate</b>	<b>18 - 19 Monate</b>
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	66,1 (84,8 %)	85,5 (109,7 %)	67,9 (87,1 %)	71,4 (91,6 %)
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	43,9 (115,5 %)	40,9 (107,6 %)	43,2 (113,6 %)	39,4 (103,6 %)
<b>pH-Wert</b>	7,39 (99,8 %)	7,44 (100,5 %)	7,39 (99,8 %)	7,42 (100,3 %)

**4.6.1.4 Fall 4**

Laufende Nummer: 12  
 Geschlecht: männlich  
 Alter bei Aufnahme in  
 Uni-Pulmonologie: 68 Jahre

Anamnese: seit circa 10 Monaten trockener Husten und  
 Belastungsdyspnoe, kein Nikotinabusus  
 Komorbidität: KHK, Prostata-Ca, Niereninsuffizienz

Körperliche Untersuchung: Auskultation der Lunge: Sklerosiphonie beidseits basal

Röntgen-Thorax: nicht bekannt  
 HR-CT: Lungenfibrose  
 Bronchoskopie: TBB: nicht durchgeführt  
 BAL: unspezifisch  
 Serologie: unauffällig  
 EKG: überdrehter Linkstyp

Lungenfunktion: VC 2,3 l (52 %)  
 FEV<sub>1</sub> 2,22 l (67,7 %)  
 TLC 3,69 l (50,5 %)  
 DCO -

Blutgase: pO<sub>2</sub> 67,2 mmHg (86,2 %)  
 pCO<sub>2</sub> 36,9 mmHg (97 %)  
 pH 7,46 (100,8 %)

Verlauf nach VATS

Diagnose: UIP

Therapie: Kortikosteroide + Cyclophosphamid

## Lungenfunktion

<b>Zeitraum nach VATS</b>	<b>2 - 3 Monate</b>	<b>6 - 7 Monate</b>	<b>12 - 13 Monate</b>	<b>18 - 19 Monate</b>
<b>VC (%)</b>	53,3	48,3	42,1	47,3
<b>FEV<sub>1</sub> (%)</b>	69,2	54,9	52,2	57,5
<b>TLC (%)</b>	55,5	48,2	40	47
<b>DCO (%)</b>	-	-	51,3	57,8

## Blutgase

<b>Zeitraum nach VATS</b>	<b>2 - 3 Monate</b>	<b>6 - 7 Monate</b>	<b>12 - 13 Monate</b>	<b>18 - 19 Monate</b>
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	71,4 (91,6 %)	79,5 (102 %)	71 (91,1 %)	71,2 (91,4 %)
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	35 (92 %)	32,3 (84,9 %)	34,5 (90,7 %)	35,1 (92,3 %)
<b>pH-Wert</b>	7,45 (100,7 %)	7,47 (100,9 %)	7,5 (101,3 %)	7,45 (100,7 %)

## 4.6.2 "Unerwartete Diagnosen"

Nachfolgend sind 3 Fälle aufgeführt, bei denen aufgrund der Klinik, Anamnese und Voruntersuchungen, die Einweisungsdiagnosen in die THG von den endgültigen Diagnosen abwichen.

## 4.6.2.1 Fall 1

Laufende Nummer: 37

Geschlecht: männlich

Alter bei Aufnahme in Uni-Pulmonologie: 63 Jahre

Anamnese: seit einiger Zeit leichte Belastungsdyspnoe und wenig, trockener Husten, Nikotinabusus seit 46 Jahren, Komorbidität: COPD, Prostata-Ca

Körperliche Untersuchung: Auskultation der Lunge: Atemgeräusch beidseits basal abgeschwächt, grobblasige Rasselgeräusche, Sklerosiphonie beidseits basal

Röntgen-Thorax: nodulärer Umbau, passend zu fibrotischen Veränderungen

HR-CT: Lungenfibrose

Bronchoskopie: TBB: kein Anhalt für Lungenfibrose  
BAL: unspezifisch

Serologie: unauffällig

EKG: Linkstyp, inkompletter Rechtschenkelblock

Lungenfunktion: VC 2,49 l (77,2 %)  
FEV<sub>1</sub> 1,81 l (72,1 %)  
TLC 4,38 l (87 %)  
DCO -

Blutgase: pO<sub>2</sub> 56 mmHg (71,9 %)  
pCO<sub>2</sub> 39 mmHg (102,8 %)  
pH 7,44 (100,6 %)

Einweisungsdiagnose in THG: Lungenfibrose

Histologie nach VATS: mäßige Anthrakose, subpleurale Vernarbungen

Vorläufiger Befund: kein Anhalt für idiopathische Lungenfibrose

#### 4.6.2.2 Fall 2

Laufende Nummer: 10

Geschlecht: weiblich

Alter bei Aufnahme in  
Uni-Pulmonologie: 75 Jahre

Anamnese: Seit einem Jahr progrediente Belastungsdyspnoe, seit langer Zeit Husten, kein Nikotinabusus, Komorbidität: euthyreote mäßiggradige Struma diffusa et nodosa

Körperliche Untersuchung: Auskultation der Lunge: Giemen, inspiratorisches Knistern

Röntgen-Thorax:	feinnoduläre bis retikuläre Zeichnungsvermehrung, vereinbar mit Silikose / Sarkoidose, DD: unklare Ätiologie
HR –CT:	zwei gleichzeitige Befunde unterschiedlicher Radiologen: 1. Vereinbar mit idiopathischer Lungenfibrose 2. Nicht vereinbar mit idiopathischer Lungenfibrose
Bronchoskopie:	TBB: DD: Sarkoidose / Tuberkulose BAL: DD: Sarkoidose / Tuberkulose
Serologie:	unauffällig
EKG:	unauffällig
Lungenfunktion:	VC 1,85 l (94,6 %) FEV <sub>1</sub> 1,61 l (108,3 %) TLC 4,00 l (95,7 %) DCO 3,8 mmol/min*kPa (103,5 %)
Blutgase:	pO <sub>2</sub> 65,5 mmHg (84,1 %) pCO <sub>2</sub> 28 mmHg (73,6 %) pH 7,52 (101,6 %)
Einweisungsdiagnose in THG:	Lungenfibrose
Histologie nach VATS:	Sarkoidose
Endgültiger Befund:	Sarkoidose

#### 4.6.2.3 Fall 3

Laufende Nummer:	17
Geschlecht:	weiblich
Alter bei Aufnahme in Uni-Pulmonologie:	46 Jahre
Anamnese:	seit einem Jahr Belastungsdyspnoe, trockener Husten
Körperliche Untersuchung:	Auskultation der Lunge: basales Knistern
Röntgen-Thorax:	interstitielle Lungenveränderungen

HR-CT:	progrediente Alveolitiszeichen
Bronchoskopie:	TBB: exogen allergische Alveolitis, interstitielle Lungenfibrose; BAL: exogen allergische Alveolitis
Serologie:	spezifische IgE-Untersuchung negativ
EKG:	nicht bekannt
Lungenfunktion:	VC 2,12 l (77,9 %) FEV <sub>1</sub> 1,49 l (67,5 %) TLC 3,00 l (73 %) DCO 3,00 mmol/min*kPa ( 57,3 %)* * 2 Hübe Fenoterol
Blutgase:	pO <sub>2</sub> 80,5 (103,3 %) pCO <sub>2</sub> 38,6 (101,5 %) pH 7,42 (100,3 %)

Behandlung bei Verdacht auf eine exogen allergische Alveolitis. Trotz Kortikosteroiden und Azathioprin keine Besserung sondern Verschlechterung der Klinik. Die Diagnose exogen allergische Alveolitis wird in Zweifel gestellt.

Einweisungsdiagnose in THG: interstitielle Lungenerkrankung

Histologie nach VATS: exogen allergische Alveolitis

Endgültiger Befund: exogen allergische Alveolitis

Nach Durchsicht der Akten findet sich in mikrobiologischen Befunden ein positives Präzipitat für *Micropolyspora faeni*. Die Patientin berichtet, dass sie in einem Wildpark beschäftigt sei und auch durchgehend bei der Futterzubereitung und Fütterung beteiligt war.

## 5. Diskussion

Es steht heutzutage außer Frage, dass die klinische, radiologische und pathologische Klassifizierung der interstitiellen Lungenkrankheiten von großer therapeutischer und prognostischer Relevanz ist. Wichtig ist es vor allem festzustellen, ob bei einem Patienten eine idiopathische Lungenfibrose, mit ihrem histologischen Muster der „Usual interstitial pneumonia“ (UIP), vorliegt. Diese Variante der sieben idiopathischen Lungenkrankheiten ist mit einer schlechten Prognose verbunden (5, 8, 9) und stellt den behandelnden Arzt im klinischen Management bis jetzt noch vor große Probleme. Ziel dieser Arbeit war es vor allem herauszufinden, inwiefern es bei Patienten notwendig war eine chirurgische Lungenbiopsie vorzunehmen, um zu einer Diagnose zu gelangen und ob diese Entnahme mit weitreichenden Komplikationen behaftet war. Dazu wurden die Akten von 38 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von Januar 1999 bis Dezember 2001, aufgrund eines interstitiellen Lungenbefundes zur Biopsiegewinnung in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität Würzburg, aufgenommen wurden.

Bei 23 Patienten ist aus den Akten ersichtlich, dass vor der chirurgischen Biopsiegewinnung eine transbronchiale Biopsie entnommen wurde. Bei diesen 23 Biopsien war in 12 Fällen (~52 %) die histopathologische Diagnose: „unspezifisch“. Dies lies sich bei 4 Biopsien auf eine ungenügende Menge an Gewebe zurückführen. Nur bei einer der 23 transbronchialen Biopsien (~4 %) war die pathologische Diagnose konform mit der späteren Abschlussdiagnose. Collard und King (26) stellen dazu fest, dass im Bezug auf die idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten die Aussagekraft der transbronchialen Biopsie beschränkt ist. Dies liegt zum einen an der geringen Größe des entnommen Gewebes und zum anderen daran, dass dieses Gewebe bei der Entnahme oft zerquetscht wird. So geben auch die ATS und ERS in ihren gemeinsamen Erklärungen zur Klassifikation der idiopathischen Lungenkrankheiten und zur Diagnose und Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (5, 8) folgende Stellungnahme ab: „In Bezug auf die Diagnostik bei den idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten, hilft die transbronchiale Biopsie Erkrankungen wie die Sarkoidose, die exogen allergische Alveolitis, Tumore, oder bestimmte Infektionen auszuschließen. Obwohl die transbronchialen Biopsien in

vielen Fällen von der Norm abweichen, können sie keine idiopathische Lungenfibrose, mit dem histologischen Muster einer UIP bestätigen. In einigen Fällen von kryptogen organisierender und akuter interstitieller Pneumonie kann die histologische Diagnose, bei entsprechender Klinik, als bestätigend angesehen werden.“

Bei 34 Patienten wurde im Vorfeld der VATS eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) vorgenommen. Davon war in 27 Fällen (~79 %) das Ergebnis „unspezifisch“. Bei zwei von drei Patienten wurde die Verdachtsdiagnose „exogen allergische Alveolitis“ bestätigt. Die Rolle der BAL liegt ebenfalls in der Ausschlussdiagnostik. In den beiden Konsensus-Erklärungen (5, 8) heißt es dazu: „Die BAL ist nicht immer notwendig bei der Diagnose von idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten. Falls sie jedoch durchgeführt wurde, um eine Infektion oder einen Tumor auszuschließen, kann das Ergebnis behilflich sein sich zu einer chirurgischen Lungenbiopsie zu entscheiden und um zwischen den unterschiedlichen interstitiellen Lungenkrankheiten zu unterscheiden. Ein alleiniger Anstieg der Lymphozyten ist ungewöhnlich bei der idiopathischen Lungenfibrose und könnte zum Beispiel auf eine „nonspecific interstitial pneumonia“ (NSIP), eine Sarkoidose oder eine exogen allergische Alveolitis hinweisen.“ Veeraraghavan et al. (27) haben in einer Studie die BAL-Ergebnisse von Patienten mit einer idiopathischen Lungenfibrose und einer NSIP mit dem klinischen Bild einer idiopathischen Lungenfibrose („fibrotische NSIP“) untersucht. Ihre Hypothese, dass sich mit Hilfe der BAL-Ergebnisse diese beiden Gruppen unterscheiden lassen und Aussagen bezüglich der Prognose getätigt werden können, ließ sich nicht bestätigen.

In 31 Fällen ist in den Akten ersichtlich, dass im Rahmen der Diagnosefindung ein HR-CT (high resolution computed tomography) angefertigt wurde. Unter den 14 Patienten, bei denen radiologisch eine Lungenfibrose vermutet wurde, befanden sich 10 mit dem histopathologischen Korrelat einer UIP. In 8 Fällen wurde von interstitiellen Lungenveränderungen berichtet, die abschließend 4-mal als UIP und 1-mal als NSIP diagnostiziert wurden. In 2 Fällen wurde explizit die Verdachtsdiagnose idiopathische Lungenfibrose geäußert, die sich auch histologisch in beiden Fällen als UIP darstellten. Jedoch wurde auch bei 2, radiologisch als exogen allergische Alveolitis (EAA) diagnostizierten Patienten, schlussendlich eine UIP festgestellt. Sind die typischen radiologischen Muster und charakteristischen Merkmale einer idiopathischen Lungenfibrose vorhanden, können geübte, erfahrene Radiologen laut

der Literatur (28-30) in bis zu 90 % der Fälle eine korrekte Diagnose stellen. Da jedoch insgesamt die korrekte radiologische Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose bei nur 2/3 aller Patienten mit dem histologischen Bild einer UIP gestellt wird, würden 1/3 der Patienten übersehen werden, wenn man sich allein auf die HR-CT-Diagnose verlassen würde (28). Hinzu kommt die bereits oben erwähnte Erfahrung des Radiologen bezüglich einer idiopathischen Lungenfibrose. In den ATS/ERS – Erklärungen heißt es hierzu: „Die primäre Rolle des HR-CT besteht darin, die Patienten mit den charakteristischen Merkmalen einer idiopathischen Lungenfibrose von denen zu trennen, die die weniger spezifischen Merkmale der weiteren (idiopathischen) interstitiellen Lungenkrankheiten aufweisen (5). Jedoch kann in den Anfangsstadien jeder Lungenkrankheit, einschließlich der idiopathischen Lungenfibrose, die parenchymatöse Infiltration zu gering sein um im CT auffällig zu werden (8). Das CT wird in immer größerem Ausmaße dazu benutzt um das Fortschreiten der Krankheit zu quantifizieren (8).“

Ein wesentlicher Bestandteil dieser retrospektiven Arbeit ist die Untersuchung, inwiefern die chirurgische Lungenbiopsie notwendig war, um zu einer abschließenden Diagnose zu gelangen. Im hier vorliegenden Patientengut von 38 Patienten war die VATS („video-assisted thoracoscopic surgery“), beziehungsweise bei drei Patienten hiervon die offene chirurgische Lungenbiopsie mittels einer Thorakotomie, in insgesamt 30 Fällen (~79 %) notwendig, um eine sichere Diagnose zu stellen. Bei 8 Patienten (~21 %) konnte man sowohl mit der Biopsie als auch mit der vorhergehenden Diagnostik nicht zu einer endgültigen Diagnose gelangen. Bei 17 von 19 Patienten (~89 %), mit einer schlussendlich diagnostizierten UIP, war die chirurgische Biopsiegewinnung nötig, um die Diagnose zu stellen. In Bezug auf die UIP, betrug die Sensitivität der chirurgischen Biopsie 100 % und die Spezifität 89 %. King et al. (31) führen hierzu an, dass die Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose am besten dadurch bestätigt wird, indem man anhand einer chirurgischen Lungenbiopsie eine UIP feststellt. Zudem sind sie wie Nicholson et al. (32) der Meinung, dass man anhand des Ausmaßes der bereits erwähnten „fibroblastic-foci“ in den Biopsien, Aussagen über die Überlebensrate bzw. das Voranschreiten der Krankheit bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose treffen kann. Auch Flaherty et al. (33) stellen fest, dass die histologische Diagnose einer UIP der wichtigste Faktor ist, um die Überlebensrate bei Patienten mit einer vermuteten idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheit zu bestimmen. Hunninghake et al. (29)

vertreten die Meinung, dass bei der zuverlässigen Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose durch einen erfahrenen Pulmonologen oder Radiologen, auf eine chirurgische Lungenbiopsie verzichtet werden kann. Weiter führen sie an, dass eine chirurgische Lungenbiopsie am hilfreichsten ist, wenn die klinische und radiologische Diagnostik zu unklaren Ergebnissen führt oder wenn man bei den Patienten keine idiopathische Lungenfibrose vermutet. In den ATS/ERS-Erklärungen (5) heißt es zu diesem Thema: „Eine chirurgische Lungenbiopsie ist notwendig, um eine zuverlässige klinisch-pathologische Diagnose zu stellen, außer in den Fällen, in denen sich das typische klinisch-radiologische Bild einer UIP/idiopathischen Lungenfibrose zeigt. Dies heißt nicht, dass eine chirurgische Lungenbiopsie immer notwendig ist um eine klinische Diagnose zu stellen. Die Histopathologie hilft am wenigsten, wenn sie spät im Verlauf der Erkrankung oder nach Beginn einer Therapie gewonnen wird. Obwohl die höchstwahrscheinliche Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose ohne eine chirurgische Lungenbiopsie gestellt werden kann, ist die definitive Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose und den anderen Formen der idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten nur mit Hilfe einer chirurgischen Lungenbiopsie möglich.“

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit besteht darin, festzustellen, ob die chirurgische Biopsiegewinnung bei Patienten mit verhältnismäßig schlechten präoperativen Lungenfunktionswerten gerechtfertigt ist. Bei 37 Patienten konnten die präoperativen Lungenfunktionswerte ausgewertet werden. Dabei betrug der Mittelwert der VC max 69,81 %, beziehungsweise 2,47 l. Der Median war bei 72,30 %, beziehungsweise 2,49 l. Mittelwert und Median der FEV1 betragen 72,80 % und 73,20 %, beziehungsweise 2,04 l und 1,98 l. Die TLC wies einen Mittelwert von 70,54 %, respektive 4,08 l und einen Median von 67,10 %, respektive 4,07 l auf.

Die Schnitt-Naht-Zeit der VATS-Operationen betrug im Mittel 45,42 Minuten, der Median war 45 Minuten. Bensard et al. (20) und Ayed et al. (23) weisen in vergleichbaren Fällen ähnliche Zeiten auf. Intraoperativ kam es nur zu geringen, kontrollierbaren Komplikationen. In zwei Fällen (~5 %) musste man wegen einer Blutungskomplikation, beziehungsweise wegen multiplen Verwachsungen von der VATS auf eine offene Thorakotomie umsteigen.

Postoperativ war bei einem Patienten (~3 %) eine Re-Operation erforderlich, da postoperativ sekundär Emphysemblasen rupturierten und übernäht werden mussten.

Ansonsten kam es bei den Patienten postoperativ nur zu geringen, kontrollierbaren Komplikationen. Die durchschnittliche Drainagedauer von 5,84 Tagen war länger als in vergleichbaren Studien (20, 22, 23) bei denen die Durchschnittsdauer zwischen 1,36 und 2,6 Tagen lag.

Die Mortalitätsrate bei allen 38 Operationen betrug 0 %.

So bezeichnet auch die ATS/ERS-Erklärung die VATS als die „zu bevorzugende Technik, da diese mit einer geringeren Morbidität, einer verkürzten Drainagedauer und einem kürzeren stationären Aufenthalt im Vergleich zur offenen Thorakotomie assoziiert wird“ (8). Zudem ermöglicht die VATS eine Inspektion der gesamten Lunge. Dadurch können an mehreren Stellen Biopsien entnommen werden.

## 6. Zusammenfassung

Die neue, gemeinsam von der ATS und der ERS verabschiedete Klassifikation (5) der idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten hat den Stellenwert der histopathologischen Zuordnung in Bezug auf die klinische Relevanz verdeutlicht. Es ist insbesondere von Wichtigkeit festzustellen ob eine idiopathische Lungenfibrose (IPF) mit ihrem histologischen Bild einer UIP vorliegt, da diese mit einer schlechten Prognose verbunden ist und auf eine immunsuppressive Therapie nur unzureichend anspricht. Dies könnte nach neuesten Erkenntnissen daran liegen, dass die entzündliche Komponente sekundärer Natur ist und die IPF eher Folge einer gestörten Wundheilung ist, bedingt durch das pathologische Verhalten von Fibroblasten, Myofibroblasten und Epithelzellen (10,12).

Ein wesentlicher Teil dieser Arbeit war herauszufinden, inwiefern die chirurgische Lungenbiopsie notwendig war, um zu einer abschließenden Diagnose zu gelangen. Bei 30 von 38 Patienten (~79 %) war die chirurgische Biopsiegewinnung nötig, um eine Diagnose stellen zu können. In Bezug auf die UIP betrug die Sensitivität der chirurgischen Biopsie 100 % und die Spezifität 89 %. Die transbronchiale Biopsie und die bronchoalveoläre Lavage spielen eine Rolle in der Ausschlussdiagnostik (5, 8). Das HR-CT kann nicht in allen Fällen eine korrekte, eindeutige Diagnose gewährleisten. Seine Rolle liegt zum einen darin, die IPF von den anderen interstitiellen Lungenkrankheiten zu trennen, und zum anderen ein Fortschreiten der Krankheit zu quantifizieren (5, 8).

Der andere wesentliche Teil dieser Arbeit beinhaltet die Frage, inwieweit die chirurgische Biopsiegewinnung, insbesondere die VATS bei diesen Krankheitsbildern mit Komplikationen behaftet war. Trotz verhältnismäßig schlechter präoperativer Lungenfunktion, kam es nur zu geringen, kontrollierbaren Komplikationen. Die Mortalitätsrate lag bei 0 %. In der Literatur wird der VATS im Allgemeinen eine geringere Morbidität, eine kürzere Thorax-Drainagedauer und eine kürzere stationäre Verweildauer bescheinigt (20-25). Zudem ermöglicht die VATS im Vergleich zu den anderen Untersuchungsverfahren eine Inspektion der gesamten Lunge, mit der Möglichkeit einer schonenden Gewebeprobenentnahme aus verschiedenen veränderten Bezirken der Lunge. Die chirurgische Lungenbiopsie ist momentan der

„Goldstandard“ um eine definitive klinisch-pathologische Diagnose bezüglich der UIP/IPF zu stellen. Sie ist jedoch nicht in allen Fällen notwendig, um zumindest zu einer klinischen Diagnose zu gelangen (5, 8).

Es bleibt zu hoffen, dass die neueren pathophysiologischen Erkenntnisse und die genauere Zuordnung zu den jeweiligen Entitäten, dazu beitragen werden, die Morbidität und Mortalität der erkrankten Patienten deutlich zu senken.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Osler, W. 1892. *The Principles and Practice of Medicine*. D Appleton & Co, New York, NY.
2. Hamman, L., and A. Rich. 1944. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 74:177-212.
3. Liebow, A., and C. Carrington. 1969. The interstitial pneumonias. In P. E. Simon M, LeMay M, editor. *Frontiers of Pulmonary Radiology*. Grune & Stratton, New York, NY. 102-141.
4. Katzenstein, A. L., and J. L. Myers. 1998. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 157(4 Pt 1):1301-15.
5. 2002. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 165(2):277-304.
6. Bjoraker, J. A., J. H. Ryu, M. K. Edwin, J. L. Myers, H. D. Tazelaar, D. R. Schroeder, and K. P. Offord. 1998. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157(1):199-203.
7. Nicholson, A. G., T. V. Colby, R. M. du Bois, D. M. Hansell, and A. U. Wells. 2000. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 162(6):2213-7.
8. 2000. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 161(2 Pt 1):646-64.
9. Gross, T. J., and G. W. Hunninghake. 2001. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 345(7):517-25.
10. Selman, M., T. E. King, and A. Pardo. 2001. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 134(2):136-51.
11. Kolb, M., and M. Schmidt. 2003. [The role of cytokines and growth factors in fibroproliferative lung disease]. *Pneumologie* 57(2):91-7.
12. Gauldie, J., M. Kolb, and P. J. Sime. 2002. A new direction in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Res* 3(1):1.
13. Michaelson, J. E., S. M. Aguayo, and J. Roman. 2000. Idiopathic pulmonary fibrosis: a practical approach for diagnosis and management. *Chest* 118(3):788-94.

14. Kolb, M., J. Kirschner, W. Riedel, H. Wirtz, and M. Schmidt. 1998. Cyclophosphamide pulse therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 12(6):1409-14.
15. Raghu, G., W. C. Johnson, D. Lockhart, and Y. Mageto. 1999. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 159(4 Pt 1):1061-9.
16. Ziesche, R., E. Hofbauer, K. Wittmann, V. Petkov, and L. H. Block. 1999. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 341(17):1264-9.
17. The American Society for Transplant Physicians (ASTP), American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), and International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). 1998. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 158:335-339.
18. Hosenpud, J. D., L. E. Bennett, B. M. Keck, E. B. Edwards, and R. J. Novick. 1998. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 351(9095):24-7.
19. Hokschi, B., H. Birken-Bertsch, and J. M. Muller. 2002. Thoracoscopy before Jacobaeus. *Ann Thorac Surg* 74(4):1288-90.
20. Bensard, D. D., R. C. McIntyre, Jr., B. J. Waring, and J. S. Simon. 1993. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 103(3):765-70.
21. Carnochan, F. M., W. S. Walker, and E. W. Cameron. 1994. Efficacy of video assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax* 49(4):361-3.
22. Ferson, P. F., R. J. Landreneau, R. D. Dowling, S. R. Hazelrigg, P. Ritter, S. Nunchuck, M. K. Perrino, C. M. Bowers, M. J. Mack, and M. J. Magee. 1993. Comparison of open versus thoracoscopic lung biopsy for diffuse infiltrative pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106(2):194-9.
23. Ayed, A. K., and R. Raghunathan. 2000. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *J R Coll Surg Edinb* 45(3):159-63.
24. Rizzato, G. 1999. The role of thoracic surgery in diagnosing interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 5(5):284-6.
25. Zegdi, R., J. Azorin, B. Tremblay, M. D. Destable, P. S. Lajos, and D. Valeyre. 1998. Videothoracoscopic lung biopsy in diffuse infiltrative lung diseases: a 5-year surgical experience. *Ann Thorac Surg* 66(4):1170-3.
26. Collard H., and T. E. King Jr. 2003. Demystifying Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Arch Intern Med*. 163:17-29.
27. Veeraraghavan, S., P. I. Latsi, A. U. Wells, P. Pantelidis, A. G. Nicholson, T. V. Colby, P. L. Haslam, E. A. Renzoni, and R. M. du Bois. 2003. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 22:239-244.

28. Swensen, S. J., G. L. Aughenbaugh, and J. L. Myers. 1997. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 205:229-234.
29. Hunninghake, G. W., M. B. Zimmermann, , D. A. Schwartz, T. E. King , J. Lynch, R. Hegele, J. Waldron, T. Colby, N. Muller, D. Lynch, and et al. 2001. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:193-196.
30. Raghu, G., Y. N. Mageto, D. Lockhart, R. A. Schmidt, D. E. Wood, and J. D. Godwin. 1999. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases: a prospective study. *Chest* 116:1168-1174.
31. King Jr , T. E., M. I. Schwarz, K. Brown, J. A. Tooze, T. V. Colby, J. A. Waldron Jr, A. Flint, W. Thurlbeck, and R. M. Cherniack. 2001. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1025-1032.
32. Nicholson, A. G., L. G. Fulford, T. V. Colby, R. M. du Bois, D. M. Hansell, and A. U. Wells. 2002. The Relationship between Individual Histologic Features and Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:173-177.
33. Flaherty, K. R., G. B. Toews, W. D. Travis, T. V. Colby, E. A. Kazerooni, B. H. Gross, A. Jain, R. L. Strawderman III, R. Paine, A. Flint, J. P. Lynch III, and F. J. Martinez. 2002. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 19:275-283.

## **DANKSAGUNG**

Herzlich bedanken möchte ich bei

Herrn Prof. Dr. med. Elert für die freundliche Überlassung des Themas und für seine Betreuung während der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Schmidt für die freundliche Übernahme des Korreferates und seine Unterstützung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Neukam für seine freundliche und geduldige Betreuung der Arbeit.

## **LEBENS LAUF**

### **Persönliche Daten**

Name:	Knöpfler
Vorname:	Martin
Geburtsdatum:	14.06.1977
Geburtsort:	Lindau/Bodensee
Anschrift:	Wachsbleiche 9, 87629 Füssen
Familienstand:	ledig

### **Schulbildung**

1983 – 1987	Grundschule Füssen
1987 – 1996	Gymnasium Füssen
1996	Allgemeine Hochschulreife

### **Ersatzdienst**

1996 – 1997	Fachklinik Enzensberg, Hopfen am See
-------------	--------------------------------------

### **Hochschulbildung**

1998 – 2004	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
11/2004	Abschluss mit dem 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung