

» Die neue Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien¹

U. Costabel

Abteilung Pneumologie/Allergologie, Ruhrlandklinik, Essen

Einleitung

Liebow beschrieb 1969 eine weltweit bekannt gewordene Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien, die lange Gültigkeit hatte [1]. Er unterschied 5 unterschiedliche histologische Erscheinungsformen (Tab. 1), die von Klinikern in der Regel alle unter der Bezeichnung idiopathische Lungenfibrose zusammengefasst wurden. In jüngster Zeit hat diese pathologische Klassifikation einen Wandel erfahren. Katzenstein und Myers [2] schlugen erstmals vor, nur noch das histopathologische Substrat der UIP für die idiopathische Lungenfibrose zu akzeptieren, die DIP wurde weitgehend mit der respiratorischen Bronchiolitis mit interstitieller Lungenkrankung (RB-ILD) gleichgesetzt, einer Erkrankung, die überwiegend bzw. ausschließlich bei Rauchern auftritt. Sie fügten die AIP und die NSIP als neue Entitäten hinzu und führten die LIP und GIP nicht mehr auf, da diese beiden Formen in vielen Fällen nicht idiopathisch sind. Die LIP ist meist mit lymphoproliferativen Erkrankungen assoziiert, die GIP das heute allgemein anerkannte pathologische Substrat der Hartmetallfibrose. Die BIP entspricht der heutigen BOOP oder COP.

Warum sollten wir uns jedoch überhaupt der Mühe unterziehen, diese verschiedenen Subgruppen der idiopathischen interstitiellen Pneumonie auseinander zu halten und sie nicht mehr alle als idiopathische Lungenfibrose in einen Topf zu werfen? Der Hauptgrund ist die unterschiedliche Prognose und sich daraus ergebende unterschiedliche therapeutische Ansätze. In einer kürzlich publizierten retrospektiven Analyse der Mayo Clinic von 102 Patienten, die alle ursprünglich als idiopathische Lungenfibrose diagnostiziert wurden, zeigte sich, dass bei 62% das histologische Bild einer UIP vorlag, bei 14% das Bild einer NSIP [3]. Die UIP-Patienten hatten eine mittlere Überlebenszeit von nur 2,8 Jahren, verglichen mit 13 Jahren bei NSIP-Patienten. Diese Unterschiede in der Überlebenszeit wurden von Daniil et al. bestätigt [4]. Ähnliche Unterschiede fanden sich auch bei Nagai et al. [5].

Die neue Klassifikation versteht sich bewusst als ein integrierter Ansatz, bei dem klinische, radiologische und pathologische Kriterien zusammenkommen (Tab. 2). Der Pathologe kann nicht aufgrund des histopathologischen Musters der UIP die Diagnose idiopathische Lungenfibrose stellen. Dies kann

nur gemeinsam mit dem Kliniker erfolgen, der bekannte Ursachen, z.B. eine Asbestexposition, eine chronische späte Form der exogen allergischen Alveolitis, eine Kollagenose, die alle histopathologisch das Muster der UIP aufweisen können, ausgeschlossen hat. Der integrierte Ansatz bedeutet auch, dass bei Patienten mit idiopathischer interstitieller Pneumonie, die nicht das typische klinische und HR-CT-Bild der idiopathischen Lungenfibrose oder der BOOP bieten, eine chirurgische Lungenbiopsie empfohlen wird, da sich DIP, NSIP und AIP in vielen Aspekten überlappen. Die Gemeinsamkeiten und Unterschiede im HR-CT sind in Tab. 3 aufgeführt. Im Folgenden werden die neuen Entitäten unter Berücksichtigung ihrer klinischen, radiologischen und histopathologischen Besonderheiten besprochen.

Idiopathische Lungenfibrose (IPF)

Die idiopathische Lungenfibrose ist heute nicht mehr als Ausschlussdiagnose (Sammeltopf) von Lungenfibrosen definiert, welche ätiologisch nicht besser klassifiziert werden können. Die Erkrankung wird heute sehr wohl als eigenständige klinisch-pathologische Entität aufgefasst und im

Tab. 1 Klassifikationswandel der idiopathischen interstitiellen Pneumonien

Liebow 1969	Katzenstein 1998
usual Interstitial Pneumonia (UIP)	UIP
Desquamative Interstitial Pneumonia (DIP)	DIP/Respiratory Bronchiolitis Interstitial Lung Disease
Bronchiolitis Obliterans Interstitial Pneumonia (BIP)	heute: Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia (BOOP)
Lymphoid Interstitial Pneumonia (LIP)	heute: meist lymphoproliferative Erkrankung (niedrig malignes lymphozytisches Lymphom) oder assoziiert mit AIDS
Giant Cell Interstitial Pneumonia (GIP)	heute: Hartmetallfibrose
	Acute Interstitial Pneumonia (AIP)
	Non-specific Interstitial Pneumonia (NSIP)

Tab. 2 Histologische und klinische Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (nach [11])

histologisches Muster	klinische Diagnose
UIP	idiopathische Lungenfibrose
DIP	DIP
respiratorische Bronchiolitis	respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)
organisierende Pneumonie (= BOOP)	kryptogen-organisierende Pneumonie (COP) (= idiopathische BOOP)
diffuser Alveolarschaden (DAD)	AIP
NSIP	idiopathische NSIP

Tab. 3 HR-CT-Charakteristika der idiopathischen interstitiellen Pneumonien

Diagnose	typische Verteilung	typisches Verschattungsmuster
IPF (UIP)	peripher, subpleural, basal	retikulär, Honeycombing, Traktionsbronchiektasen, fokale Milchglas
DIP	peripher, subpleural, basal	Milchglas dominant, retikulär gering
RB-ILD	diffus	verdickte Bronchialwände, zentrilobuläre Knötchen, fleckförmig Milchglas
AIP (DAD)	diffus	Milchglas mit fokaler Aussparung von Lobuli (geografisches Muster), alveoläre Konsolidierung
BOOP	subpleural, peribronchial	fleckige alveoläre Konsolidierung mit/ohne Knötchen
NSIP	peripher, subpleural, basal	Milchglas dominant, retikulär, alveoläre Konsolidierung

aktuellen ATS/ERS-Konsensus Statement wie folgt definiert [6]: Die IPF ist eine besondere Form der chronisch-fibrosierenden interstitiellen Pneumonie unbekannter Ätiologie, auf die Lunge beschränkt, und in der chirurgischen Lungenbiopsie mit dem histologischen Muster der UIP assoziiert. Bei Vorliegen einer chirurgischen Biopsie mit UIP-Muster verlangt die Diagnose folgendes:

1. Ausschluss anderer bekannter Ursachen einer interstitiellen Lungenerkrankung, beispielsweise toxische Arzneimittelreaktionen, bekannte Expositionen gegenüber inhalativen Umwelttoxinen und Kollagenosen
2. Pathologische Lungenfunktionsbefunde mit Hinweis auf Restriktion und/oder Gasaustauschstörung
3. Charakteristische Veränderungen im Röntgen-Thoraxbild oder im HR-CT

Die ATS/ERS-Kriterien zur Diagnose der IPF ohne Vorliegen einer chirurgischen Lungenbiopsie sind in Tab. 4 dargestellt.

Charakteristischerweise tritt die Erkrankung im mittleren bis höheren Lebensalter auf (Durchschnittsalter bei Diagnosestellung 66 Jahre, $\frac{2}{3}$ sind über 60 Jahre), der Verlauf ist durch langsam progrediente Atemnot bei Belastung charakterisiert (in der Regel von über 3 Monaten Dauer), klinisch findet sich

Tab. 4 Klinische Diagnosekriterien für IPF ohne Vorliegen einer chirurgischen Lungenbiopsie. Alle 4 Hauptkriterien und 3 der 4 Nebenkriterien müssen erfüllt sein. ATS/ERS Statement [6]

Hauptkriterien

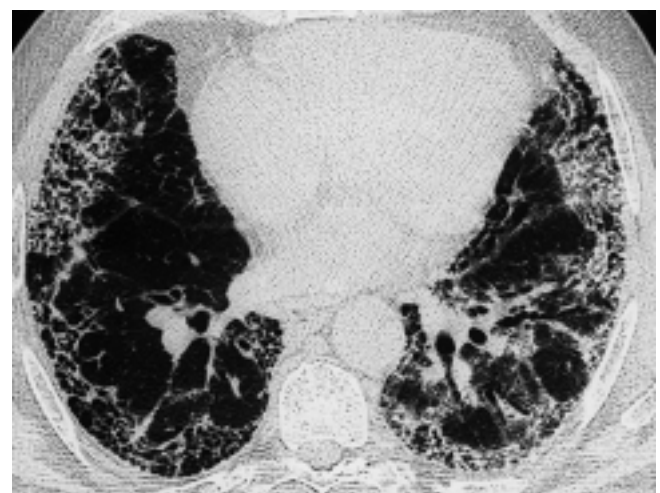
- Ausschluss bekannter Ursachen einer interstitiellen Lungenerkrankung
- pathologische Lungenfunktion mit Restriktion und Gasaustauschstörung
- beidseits basale retikuläre Verdichtung mit minimalem Milchglas muster im HR-CT
- transbronchiale Lungenbiopsie oder BAL ohne Hinweis auf andere Diagnose

Nebenkriterien

- Alter über 50 Jahre
- allmählich eintretende Atemnot bei Belastung, für die sich keine andere Erklärung findet
- Erkrankungsdauer über 3 Monate
- beidseits basal inspiratorisches Knistern

in über 80% beidseits basales Knisterrasseln, Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger in bis zu 70% [6]. Fieber kommt praktisch nicht vor, im Gegensatz zu älteren Serien (hier waren dies wahrscheinlich Fälle von NSIP oder BOOP). Fieber in der Anamnese sollte immer an andere Diagnosen denken lassen, beispielsweise BOOP, exogen allergische Alveolitis oder auch Sarkoidose.

Im Röntgen-Thorax-Bild zeigen sich typischerweise periphere und basale betonte retikuläre Verschattungen, oft mit Honigwabenbildung. Zwerchfellschatten und Herzkontur sind meist nicht mehr scharf begrenzt. Im HR-CT kommt die periphere und basale Verteilung noch deutlicher zur Darstellung (Abb. 1). Die Veränderungen sind herdförmig betont, milchglasartige Verdichtungen können innerhalb der fibrotischen Areale vorkommen, treten jedoch in den Hintergrund. Bei

**Abb. 1** HR-CT bei idiopathischer Lungenfibrose mit histologischem Nachweis einer UIP: charakteristische periphere subpleurale und basale Verteilung und retikuläres Verschattungsmuster, teils mit Honigwabenbildung, sowie Traktionsbronchiektasen vor allem im linken posterioren Unterlappen, neben gering ausgeprägten milchglasartigen Verdichtungen.

Tab. 5 Klinische Unterschiede der idiopathischen interstitiellen Pneumonien. Modifiziert nach Katzenstein und Myers [2]

	IPF	DIP	RB-ILD	AIP	BOOP	NSIP
Alter (Jahre)	65	40	35	50	55	50
Vorkommen bei Kindern	nein	selten	nein	selten	nein	ja
Verlauf	chronisch	chronisch	chronisch	akut	akut/subakut	subakut/chronisch
Trommelschlägelfinger	häufig	häufig	nein	nein	nein	selten
Fieber	selten	nein	nein	50%	70%	30%
Mortalität	70%	27%	0%	80%	13%	11%
mittlere Überlebenszeit	2,8 J	12 J	nicht reduziert	1,5 Mon	> 10 J	13,5 J
Ansprechen auf Steroide	schlecht	gut	gut	schlecht	gut	gut

fortgeschrittenem Befall finden sich oft Traktionsbronchiektasen, erweiterte Bronchiolen und subpleurale Honigwabebildung. Findet sich dieses charakteristische Muster und die typische Verteilung im HR-CT, kann ein geübter Befunder in 90% der Fälle die Diagnose korrekt stellen [7,8,9]. Andererseits finden sich nur bei $\frac{2}{3}$ der IPF-Patienten derart charakteristische Veränderungen [10]. Ausgedehnte Milchglasverschattungen im CT sollten an andere Erkrankungen denken lassen, vor allem an die DIP, aber auch an RB-ILD, exogen allergische Alveolitis oder NSIP. In der BAL findet sich charakteristischerweise eine mäßige bis mittelstarke Neutrophilen- und leichte Eosinophilenvermehrung, eine stärkere Lymphozytose ist nicht typisch [6].

Eine chirurgische Lungenbiopsie wird bei Patienten empfohlen, die nicht die diagnostischen Kriterien des ATS/ERS-Statements erfüllen (Tab. 3). Im Allgemeinen sind dies jüngere Patienten (unter 50 Jahre alt), Patienten mit atypischem HR-CT-Bild oder mit atypischer BAL, z. B. mit deutlicher Lymphozytose.

Histopathologisch zeichnet sich die UIP durch folgende diagnostische Hauptkriterien aus [2]:

- Zeitlich heterogenes Erscheinungsbild mit Bezirken normaler Lunge, interstitieller zellulärer Infiltration, Fibrose und Honigwabebildung (Umbau der Lungenarchitektur)
- Fibroblastenherde („fibroblast foci“) im Randbereich fibrotischer Narben
- Periphere Verteilung im Lobulus (peripher azinär) und in der Gesamtlunge (peripher subpleural)
- Herdförmiger Lungenbefall

Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)

Die DIP tritt überwiegend bei Rauchern auf, jedoch nicht ausschließlich, und wird auch selten bei Kindern und Jugendlichen beobachtet. In jüngster Zeit wurde der Vorschlag gemacht, den Begriff DIP durch AMP (Alveolarmakrophagen-Pneumonie) zu ersetzen. Es ist nämlich klar geworden, dass es sich nicht um desquamierte Epithelzellen, sondern um Alveolarmakrophagen handelt, die sich bei dieser Erkrankung diffus in den Alveolen anreichern [11]. Die Alveolarwände sind nur mäßig verdickt, es ist wenig Fibrose zu sehen, und im Gegensatz zur UIP fehlen die „fibroblast foci“ und der Umbau der Lungenarchitektur [12].

Die Patienten sind jünger als IPF-Patienten, der Altersgipfel liegt bei 40 Jahren (Tab. 5). Krankheitsbeginn und Symptome

mit allmählich zunehmender Atemnot gleichen der IPF, auch Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel kommen relativ häufig vor (in 40% der Fälle). Die Lungenfunktionseinschränkungen sind in der Regel nicht so ausgeprägt wie bei IPF. In der BAL finden sich kräftig entwickelte Raucher-makrophagen (falls es sich nicht um den seltenen Fall eines Nichtraucher mit dieser Erkrankung handelt sollte), daneben können Neutrophile, Eosinophile und geringgradig auch Lymphozyten vermehrt sein.

Im Röntgen-Thorax-Bild zeigen sich überwiegend fleckige milchglasartige Verdichtungen mit einer Bevorzugung der Unterfelder und der Lungenperipherie. Im HR-CT findet sich ebenfalls eine Verteilung, die der idiopathischen Lungenfibrose (UIP) ähnlich ist mit Bevorzugung der Unterfelder in 73% und einer peripheren Verteilung in 59% der Fälle (Abb. 2). Der Hauptunterschied zur idiopathischen Lungenfibrose (UIP) besteht darin, dass das milchglasartige Verschattungsmuster überwiegt [13].

Die Prognose ist deutlich besser als bei IPF, mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 70% [14]. Im Unterschied zur RB-ILD bessern sich nur wenige Patienten nach Aufhören des



Abb. 2 CT-Thorax bei desquamativer interstitieller Pneumonie (DIP) mit peripherem überwiegend milchglasartigem, gering auch retikulärem Verschattungsmuster, in ähnlicher Verteilung wie bei IPF, jedoch ohne Traktionsbronchiektasen und ohne Honigwabebildung.

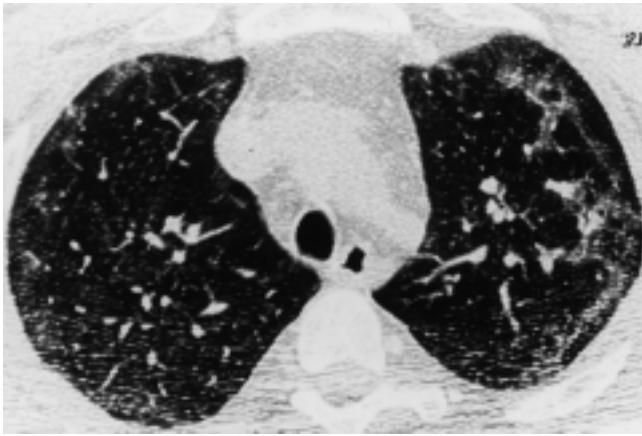


Abb. 3 HR-CT bei RB-ILD. Herdförmig Milchglasverdichtungen und zentrilobuläre Knötchen.

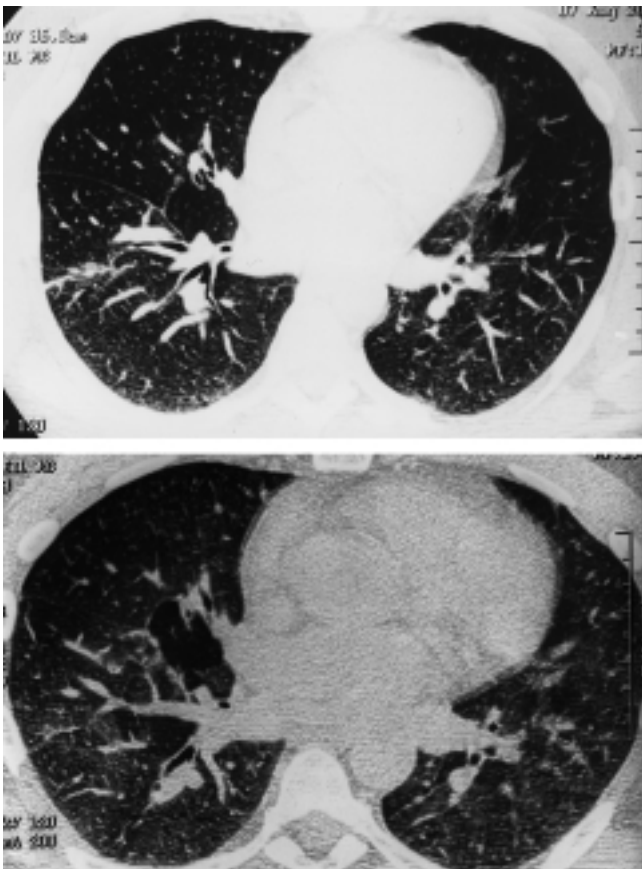


Abb. 4 HR-CT bei RB-ILD. Die Aufnahme in Inspiration (a) zeigt nur diskrete zentrilobuläre Knötchen im 6er-Segment rechts. Die Aufnahme in Expiration (b) zeigt eine generelle Dichtezunahme bei Abnahme des Luftgehaltes, der rechts zentral herdförmig ausbleibt. Diese Aufhellungen entsprechen der sogenannten Mosaikperfusion, weisen auf „airtrapping“ und Bronchiolitis hin.

Zigarettenrauchens, bei den meisten ist eine längere, anfangs höherdosierte Behandlung mit Kortikosteroiden erforderlich. Darunter bildet sich das Milchglasmuster im HR-CT partiell oder vollständig zurück, nur selten kommt es zur Progression des Milchglasmusters in eine retikuläre Fibrose [15].

Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)

Die respiratorische Bronchiolitis (ohne interstitielle Lungenerkrankung) ist eine häufige Rauchererkrankung, die meist asymptomatisch bleibt. In seltenen Fällen kommt es zur Manifestation einer interstitiellen Lungenerkrankung mit dazu passenden Symptomen, Lungenfunktionsstörung und Röntgen-Thorax-/CT-Veränderungen, diese wird als RB-ILD bezeichnet [16].

Im Gegensatz zur DIP füllen die pigmentierten Rauchermakrophagen bei der RB-ILD nicht diffus die Alveolarräume, sondern die Anordnung ist herdförmig und bronchiolozentrisch. Zusätzlich findet sich eine herdförmige submuköse und peribronchioläre Infiltration aus Lymphozyten und Histiozyten mit mäßiger peribronchialer Fibrosierung der benachbarten Alveolarsepten [17].

Betroffen sind ausschließlich jüngere Zigarettenraucher (Durchschnittsalter 36 Jahre), Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen. Basales Knisterrasseln findet sich nur bei einem Drittel, Uhrnagel und Trommelschlägelfinger fehlen fast immer. In der Lungenfunktion findet sich eine leichte Erniedrigung der Vitalkapazität und eine mäßige reversible Obstruktion, die Totalkapazität ist meist normal [17,18]. Die RB-ILD gehört also zu den interstitiellen Lungenerkrankungen mit obstruktiver Ventilationsstörung oder mit nur leichter Restriktion. In der BAL sind im Gegensatz zur idiopathischen Lungenfibrose und zur DIP die Granulozyten kaum vermehrt.

Das Röntgen-Thorax-Bild zeigt in $\frac{3}{4}$ der Fälle diskrete retikulonoduläre Veränderungen, ggf. auch diskrete milchglasartige Verschattungen, es kann jedoch auch normal sein [19]. Im HR-CT finden sich herdförmige milchglasartige Verdichtungen, die im Gegensatz zur DIP diffus verteilt sind, nicht die Bevorzugung der Unterlappen und der Lungenperipherie aufweisen (Abb. 3). Zusätzlich finden sich Veränderungen, die bei DIP in der Regel fehlen, wie verdickte Bronchialwände, zentrilobuläre Knötchen und fleckförmige Verdichtungen mit verminderter Dichte (so genannte Mosaikperfusion als Hinweis auf „air trapping“) (Abb. 4) [20]. Differenzialdiagnostisch muss bei diesen CT-Veränderungen vor allem die exogen allergische Alveolitis und die NSIP ins Kalkül gezogen werden.

Die Prognose ist in jedem Fall günstig, Todesfälle wurden bislang nicht berichtet. Nach Aufhören des Zigarettenrauchens, bei Fortsetzung des Zigarettenrauchens auch unterstützt durch Kortikosteroidtherapie, kommt es in der Regel zur Besserung.

Akute interstitielle Pneumonie (AIP)

Die AIP weist als histopathologisches Substrat die verschiedenen Phasen (exsudativ, proliferativ oder fibrotisch) des diffusen Alveolarschadens (DAD) auf, nicht unterscheidbar von den histologischen Veränderungen bei ARDS, ausgelöst beispielsweise durch Sepsis oder Schock. Diese akute fulminante Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (früheres Hamman-Rich-Syndrom) verläuft innerhalb weniger Monate letal [21]. Histologisch sind folgende Merkmale charakteristisch: diffuse Verteilung und zeitlich uniformes Erscheinungsbild der Veränderungen, eine diffuse Verdickung der Alveolar-

septen durch Fibroblasten und wenig lockeres Bindegewebe, intraalveolär kann neben den charakteristischen hyalinen Membranen Organisationsgewebe auftreten [2,21].

Klinisch müssen alle Ursachen, die zum ARDS führen können, ausgeschlossen werden. Das histologische Muster der DAD kann auch bei Kollagenosen oder als Medikamentenschädigung auftreten. Definitionsgemäß sollte dann nicht mehr die Bezeichnung AIP benutzt werden, da dieser Begriff der idiopathischen Form vorbehalten ist. Die Patienten sind im Mittel 50 Jahre alt, Männer und Frauen gleich häufig betroffen. Alle haben rasch zunehmende Atemnot und Husten, die Hälfte auch Fieber. Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel fehlen [2,22].

Radiologisch finden sich diffuse bilaterale alveoläre Infiltrate mit Luftbronchogrammen bei allen Patienten. Die Verteilung ist oft fleckig mit Aussparung der kostophrenischen Winkel. Im CT-Thorax finden sich am häufigsten milchglasartige Verdichtungen, erweiterte Bronchien und weniger stark ausgeprägt auch alveoläre Konsolidierungen. Die Anordnung ist fleckig und symmetrisch. Die Konsolidierungsbezirke sind, wie bei ARDS, lageabhängig bevorzugt in den unteren Lungenteilen lokalisiert [23,24].

Diagnostisch handelt es sich also um ein klinisches Syndrom (sog. idiopathisches ARDS) mit histologischem Nachweis eines diffusen Alveolarschadens (DAD) unter Ausschluss einer akuten eosinophilen Pneumonie oder infektiöser Ursachen, beispielsweise durch die BAL.

Idiopathische Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (idiopathische BOOP)

Während sich im deutschen Sprachgebrauch der Begriff BOOP durchgesetzt hat, wird neuerdings international der Terminus kryptogen-organisierende Pneumonie (COP) für diese idiopathische klinisch-pathologische Entität bevorzugt [11], da dadurch eine Verwechslung mit der Bronchiolitis obliterans (ohne organisierende Pneumonie) vermieden wird, und da das vorherrschende histopathologische Substrat die Organisationsgewebepfröpfe in den Alveolen sind, die regelmäßig beobachtet werden (im deutschen Schrifttum auch als karnifizierende Pneumonie bezeichnet), während die von den Bronchiolen ausgehenden Bindegewebsproliferate (im Sinne der Bronchiolitis obliterans) nicht regelmäßig in der Histologie angetroffen werden. Bevor die Diagnose der idiopathischen BOOP gestellt werden kann, müssen zahlreiche mit BOOP assoziierte Erkrankungen ausgeschlossen werden (Kollagenosen, medikamentös induzierte Reaktionen, Inhalationsschäden, organisierende Infektionen etc.) [25].

Die Erkrankung ist klinisch durch einen grippeartigen, akuten Beginn charakterisiert, häufig sind antibiotische Therapieversuche erfolglos verlaufen, die charakteristischen fleckigen alveolären Konsolidierungen, bilateral und peripher angeordnet, darunter nicht verschwunden [26]. Auskultatorisch ist beidseits basales Knisterrasseln charakteristisch, in der Lungenfunktion findet sich eine Restriktion und Diffusionsstörung [25,27]. In der BAL herrschen meist Lymphozytenvermehrungen auf 40% und höher vor, verbunden mit einem erniedrigten CD4/CD8-Quotienten, daneben sind häufig auch Neutrophile, Eosinophile und Mastzellen vermehrt [28]. Die

Prognose ist in den meisten Fällen günstig mit Ansprechen auf orale Kortikosteroidtherapie [27,29]. Nach einjähriger Behandlungsdauer kommt es dennoch in 10–15% zu Rezidiven, auch multiple Rezidive sind im Verlauf möglich [29].

Idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie

Der Terminus NSIP wurde 1994 von Katzenstein eingeführt [30]. In der ursprünglichen Arbeit waren 40% der Fälle nicht idiopathisch, sondern hatten Kollagenosen, medikamentös induzierte Reaktionen oder eine Exposition im Sinne einer exogen allergischen Alveolitis als zugrunde liegende Ursache. Die idiopathische Variante der NSIP sollte als klinisch-pathologische Entität von der idiopathischen Lungenfibrose abgegrenzt werden, da die Prognose deutlich günstiger ist [3,4] (Abb. 5). Die klinischen und radiologischen Besonderheiten sind bislang allerdings noch nicht ausreichend definiert. Hier werden wohl in den nächsten Jahren Fortschritte zu erwarten sein, die möglicherweise auch die NSIP in typischen Fällen ohne chirurgische Biopsie ausreichend sicher zu diagnostizieren erlauben.

Nach bisher vorliegenden Erkenntnissen ist das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose mit 50 Jahren deutlich niedriger als bei idiopathischer Lungenfibrose [2,11]. Die Krankheit kann sich subakut (Krankheitsbeginn innerhalb von Wochen) oder chronisch (ähnlich der IPF) entwickeln. Fieber kann vorkommen (in etwa 30%), Trommelschlägelfinger sind selten (weniger als 10%), Knisterrasseln findet sich wie bei der idiopathischen Lungenfibrose. Im Gegensatz zur idiopathischen Lungenfibrose (UIP) kommen in der BAL häufiger Lymphozytosen [5,31] vor.

Im Röntgen-Thorax-Bild finden sich fleckige alveoläre Infiltrate, neben interstitiellen retikulären Verschattungen. Die Verteilung ist in der Regel diffus ohne Bevorzugung der Unterfelder. Im CT sind die Befunde heterogener als bei allen anderen idiopathischen interstitiellen Pneumonien. Am häufigsten noch treten Milchglasverschattungen auf, bei der Hälfte der Fälle auch retikuläre Veränderungen, in wechsellendem Ausmaß auch alveoläre Konsolidierungen, die meist bilateral, subpleural und basal angeordnet sind und innerhalb von Milchglasarealen lokalisiert sind [5,31–33]. Honigwabebildung ist deutlich seltener als bei UIP. Wie das histologische Bild ist auch das CT-Bild der NSIP „non-specific“. Eine kürzlich publizierte Arbeit untersuchte den diagnostischen Wert des HR-CT bei 129 Patienten mit histologisch gesicherter idiopathischer interstitieller Pneumonie [34]. Zwei unabhängige Beobachter gelangten zu einer korrekten „first choice“-Diagnose in über 70% der Fälle von UIP und idiopathischer BOOP, in über 60% von DIP und AIP, jedoch nur in 9% der Fälle mit NSIP. Am häufigsten wurde NSIP mit DIP, weniger häufig mit BOOP und UIP verwechselt.

Das wichtigste histologische Kriterium für NSIP ist das homogene Bild von entweder Entzündung oder Fibrose in den Alveolarsepten, im Gegensatz zur Heterogenität vor allem bei der UIP [35]. Das Erscheinungsbild ist zeitlich gesehen uniform, der Prozess kann jedoch durchaus fleckförmig sein mit Anteilen normalen Lungengewebes. Selten findet sich mikroskopisch Honeycombing. Die „fibroblast foci“ fehlen oder sind nur sehr spärlich vorhanden. Ein BOOP-Muster kann gelegent-

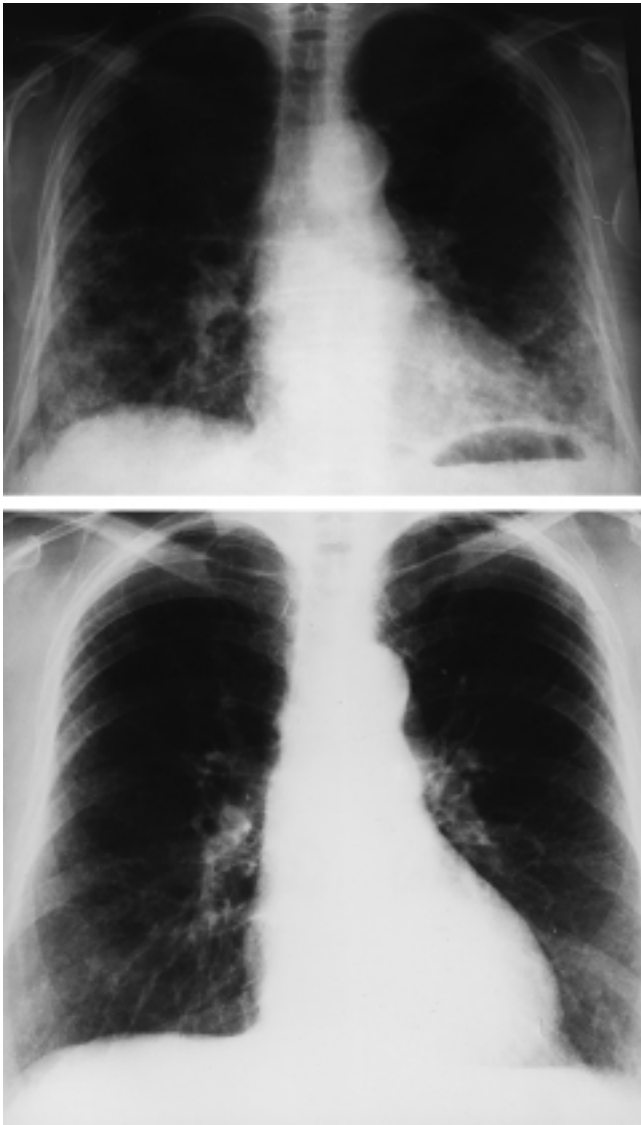


Abb. 5 Röntgen-Thorax-Verlauf einer Patientin mit idiopathischer NSIP, der exemplarisch die günstige Prognose verdeutlichen soll. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (a) beidseitige fleckig-alveoläre, teils auch retikuläre Infiltrate mit hochstehenden Zwerchfellen als Hinweis auf Schrumpfung beider Lungen. Nach 2-jähriger Prednisontherapie (b) vollständige Rückbildung der Infiltrate und der Schrumpfung.

lich zusätzlich auftreten, tritt jedoch in den Hintergrund vor den übrigen Veränderungen.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

1. Nach der neuen Klassifikation wird die IPF unter Verwendung positiver Diagnosekriterien enger definiert. Jede IPF hat als histopathologisches Substrat ausschließlich die UIP. Andererseits ist nicht jede UIP eine IPF (beispielsweise UIP bei Kollagenosen, medikamentös induzierten Reaktionen, Asbestose). Die frühesten histopathologischen Veränderungen der UIP sind kleine Fibroblastenherde („fibroblast foci“), welche wohl den Stellen entsprechen, an denen eine aktive Kollagensynthese stattfindet. Die entzündlichen Veränderungen sind vermutlich sekundärer Natur. Dies

stellt die ältere Hypothese des pathogenetischen Ablaufs auf den Kopf: Bislang herrschte die Vorstellung vor, dass sich aus einer initialen Alveolitis (= Infiltration aus Entzündungszellen) die Fibrose entwickelt.

2. Aus dem neuen pathogenetischen Konzept ergibt sich das therapeutische Dilemma: Mit immunsuppressiver Therapie sind nur die sekundären entzündlichen Läsionen zu beeinflussen, für die Hemmung der Fibroblastenaktivität, des Primärereignisses, stehen noch keine wirksamen Medikamente zur Verfügung. Bei allen anderen Formen der idiopathischen interstitiellen Pneumonie finden sich diese „fibroblast foci“ nicht oder nur selten. Dies korreliert mit der günstigeren Prognose der meisten anderen Entitäten (Ausnahme AIP).
3. Frühere Dogmen über die IPF müssen als überholt angesehen werden: Eine zellreiche Biopsie bedeutet nicht eine bessere Prognose (diese Formen sind heute wahrscheinlich DIP- oder NSIP-Fälle). Ein jüngeres Lebensalter ist ebenfalls nicht mehr mit einer besseren Prognose assoziiert (heute ebenfalls vermutlich DIP- oder NSIP-Fälle). Die DIP stellt nicht, wie früher angenommen, die Frühform der IPF dar. Sie ist eine eigenständige Krankheitsentität. Für die IPF sollte der Begriff Hamman-Rich-Syndrom nicht mehr synonym gebraucht werden, wie teilweise noch in Lehrbüchern zu lesen ist. Das Hamman-Rich-Syndrom wird heute mit dem Begriff AIP belegt und ebenfalls als eigenständige Krankheitsentität aufgefasst.
4. Das HR-CT der Lungen ist zum integralen Bestandteil der Differenzialdiagnostik bei Patienten mit idiopathischer interstitieller Pneumonie geworden. Auf eine gute, hochauflösende Technik ist unbedingt zu achten, ansonsten sind die Aussagemöglichkeiten des CT leider begrenzt. Auch ein Spiral-CT ohne HR-Dünnschichten ist bei dieser Fragestellung nicht optimal. Hier wird noch zu häufig gesündigt. Bei den typischen Befunden einer UIP im HR-CT kann im Zusammenhang mit charakteristischer Klinik nach Ausschluss anderer Ursachen einer UIP die Diagnose der IPF auch ohne offene Lungenbiopsie ausreichend sicher gestellt werden. Ein weiterer Vorteil des HR-CT ist die Möglichkeit, auch andere pathologische Veränderungen des Lungenparenchyms nicht selten spezifisch zu erfassen, beispielsweise Sarkoidose, Histiozytosis X, Lymphangioliomyomatose oder Alveolarproteinose, so dass nach HR-CT-Befund dann bei einer Bestätigung durch die BAL ebenfalls auf eine chirurgische Lungenbiopsie verzichtet werden kann.
5. Angesichts der unterschiedlichen Prognose und unterschiedlicher Dauer und Intensität der immunsuppressiven Therapie ist es heute nicht mehr gerechtfertigt, bei diffusen Lungenparenchymerkrankungen vor einer genauen diagnostischen Zuordnung mit einer probatorischen Kortikosteroidtherapie zu beginnen, und erst später im Verlauf, nach Fehlschlägen dieser Therapie, eine erweiterte Diagnostik zu veranlassen. Vor jeder Therapie einer diffusen Lungenparenchymerkrankung unklarer Genese sollte eine Einordnung in eine der heute unterscheidbaren Subgruppen der idiopathischen interstitiellen Pneumonien erfolgen.

Danksagung

Für die stets hervorragende Zusammenarbeit in der CT-Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen danke ich den Radiologen Dr. M. Beume/Dr. R. Knollmann in Velbert sehr.

Literatur

- ¹ Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M (eds). *Frontiers of pulmonary radiology*, 1. New York: Grune and Stratton, 1969: 102–141
- ² Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301–1315
- ³ Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DS, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199–203
- ⁴ Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, Colby TV, du Bois RM. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 899–905
- ⁵ Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12: 1010–1019
- ⁶ ATS/ERS. Statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646–664
- ⁷ Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse interstitial lung disease: Diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991; 179: 123–132
- ⁸ Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Müller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: Comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989; 171: 111–116
- ⁹ Tung KT, Wells AU, Rubens MB, Kirk JME, du Bois RM, Hansell DM. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 1993; 48: 334–338
- ¹⁰ Swensen S, Aughenbaugh G, Myers J. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997; 205: 229–234
- ¹¹ ATS/ERS. International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. (In Vorbereitung)
- ¹² Liebow AA, Steer A, Billingsley JHG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965; 39: 369–404
- ¹³ Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Müller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993; 187: 787–790
- ¹⁴ Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801–809
- ¹⁵ Hartman TE, Primack SL, Kang EY, Swensen SJ, Hansell DM, McGuinness G, Müller NL. Disease progression in usual interstitial pneumonia compared with desquamative interstitial pneumonia. Assessment with serial CT. *Chest* 1996; 110: 378–382
- ¹⁶ Myers JL, Veal CF, Shin MS, Katzenstein ALA. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinico-pathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880–884
- ¹⁷ Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1373–1380
- ¹⁸ Moon J, du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 54: 1009–1014
- ¹⁹ Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Müller 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?. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 1617–1622
- ²⁰ Holt RM, Schmidt RA, Godwin JD, Raghu G. High resolution CT in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 46–50
- ²¹ Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1538–1548
- ²² Bours D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 15: 412–418
- ²³ Johkoh T, Müller NL, Taniguchi H. Acute interstitial pneumonia: Thin section CT findings in 36 patients. *Radiology* (in press),
- ²⁴ Primack SL, Hartman TE, Ikezoe J, Akira M, Sakatani M, Müller NL. Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology* 1993; 188: 817–820
- ²⁵ Costabel U, Guzman J, Teschler H. Bronchiolitis obliterans with organising pneumonia: outcome. *Thorax* 1995; 50 (Suppl. 1): S59–S64
- ²⁶ Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 543–546
- ²⁷ Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152–158
- ²⁸ Costabel U, Teschler H, Guzman J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): the cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1992; 5: 791–797
- ²⁹ Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, Dockrell DH, Colby TV, Swensen SJ, Wollan PC, Silverstein MD. Organizing Pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1323–1329
- ³⁰ Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136–147
- ³¹ Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1286–1293
- ³² Hartman TE, Swensen SJ, Hansell D. Nonspecific interstitial pneumonitis: variable appearance on high resolution CT. *Radiology* 1999; 209: 178
- ³³ Kim TS, Lee KS, Chung MP, Han J, Park JS, Hwang JH, Kwon OJ, Rhee CH. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 1645–1650
- ³⁴ Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, Ichikado K, Ando M, Nakamura H. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999; 211: 555–560
- ³⁵ Travis WD, Matsui K, Moss JE, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 19–33

Prof. Dr. U. Costabel

Abteilung Pneumologie/Allergologie
Ruhrlandklinik
Tüschener Weg 40
45239 Essen

E-mail: erj.costabel@t-online.de