

P. Markart
L. Hundack
A. Ghofrani
F. Grimminger
W. Seeger
A. Günther

Idiopathische Interstitielle Pneumonien: Pathomechanismen und Therapieoptionen

Idiopathic Interstitial Pneumonias: Pathomechanisms and Therapeutic Options

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) repräsentieren eine Gruppe von mehr als 100 verschiedenen Entitäten, an deren Ende oft eine schwergradige Lungenfibrose steht. ILD treten assoziiert mit Systemerkrankungen wie Kollagenosen und Vaskulitiden auf oder werden durch Medikamente (z.B. Bleomycin, Amiodaron) oder inhalative Noxen (z.B. Asbestose, Silikose, Allergene) ausgelöst; in vielen Fällen bleibt die Ursache jedoch nach wie vor unbekannt. Letztere Gruppe umfasst u.a. die so genannten Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien (IIP), die granulomatösen Lungenerkrankungen (z.B. Sarkoidose) und weitere seltene Erkrankungsbilder (Eosinophile Pneumonie, Histiozytosis X, Lymphangioliomyomatose). Dieser Übersichtsartikel fokussiert auf aktuelle Erkenntnisse hinsichtlich der Pathogenese und Therapie der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien und hier vor allem auf die nach wie vor schlecht therapierbare Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF).

Die Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien werden nach der aktuell gültigen Klassifikation der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) aus dem Jahr 2002 in 7 verschiedene Entitäten eingeteilt: Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF = CFA), Nicht-spezifische Interstitielle Pneumonitis (NSIP), kryptogene organisierende Pneumonie (COP = Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie), Akute Interstitielle Pneumonitis (AIP = Hamman-Rich-Syndrom), Respiratorische Bronchiolitis-ILD (RB-ILD), Desquamative Interstitielle Pneumonitis (DIP) und Lymphoide Interstitielle Pneumonie (LIP) [1]. Die IPF stellt die größte Gruppe innerhalb der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien dar und nimmt aus verschiedenen Gründen eine Sonderstellung ein, insbesondere aufgrund der

schlechten Prognose. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 2–4 Jahren und ist insgesamt deutlich kürzer als die der NSIP [2, 3].

Die Prävalenz interstitieller Lungenerkrankungen wurde in einer Populations basierenden Studie aus Bernalillo County, New Mexico, USA, mit 67,5/100 000 (Frauen) bzw. 80,9/100 000 (Männer) ermittelt. Die Inzidenz lag bei 26,1/100 000 (Frauen) bzw. 31,5/100 000 (Männer). Für die IPF wurde in dieser Studie eine Prävalenzrate von 20,2/100 000 (Männer) bzw. 13,2/100 000 (Frauen) und einer Inzidenzrate von 10,7/100 000 (Männer) und 7,4/100 000 (Frauen) angegeben: demnach würden etwa 20–30% aller Patienten mit ILD an einer IPF leiden [4]. Auch in europäischen Studien wurde der Anteil der IPF an den interstitiellen Lungenerkrankungen mit ca. 20–30% angegeben [59]. Von diesen Zahlen ausgehend gibt es in Deutschland schätzungsweise 100 000 Patienten mit IPF.

Klinische Leitsymptome der IPF sind Dyspnoe, zunächst bei körperlicher Belastung, später in Ruhe, und ein trockener, oft quälender Reizhusten. Bei der körperlichen Untersuchung imponieren häufig Trommelschlegelfinger und spätinspiratorisch ein feines Knisterrasseln („Sklerosiphonie“). Am Anfang der Diagnostik stehen eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen und eine Lungenfunktionsprüfung (siehe Abb. 1). Bei Patienten mit begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie sollte eine hochauflösende Thorax-Computertomographie (HR-CT) durchgeführt werden. Am Ende der diagnostischen Maßnahmen steht dann die Bronchoskopie mit Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL), die oft

Serienherausgeber: C. Witt, U. Costabel

Institutsangaben

University of Gießen Lung Center, Gießen

Korrespondenzadresse

P. Markart · University of Giessen Lung Center · Klinikstraße 36 · 35392 Gießen ·
E-mail: Philipp.Markart@innere.med.uni-giessen.de

Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 554–561 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-870955
ISSN 0934-8387

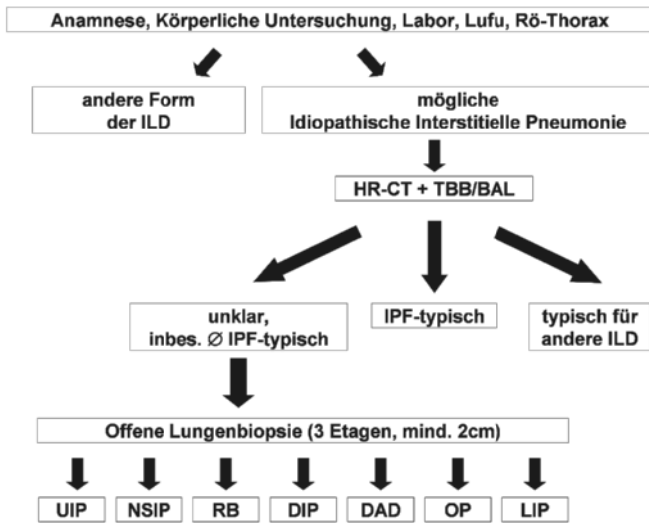


Abb. 1 Diagnostik Interstitieller Lungenerkrankungen. Am Anfang der Diagnostik stehen eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen und eine Lungenfunktionsprüfung. Lässt sich aufgrund der HR-CT- und Bronchoskopie/BAL-Befunde keine sichere Diagnose stellen, ist in der Regel die Durchführung einer offenen Lungenbiopsie indiziert. UIP = Usual Interstitial Pneumonitis, NSIP = Nicht-spezifische Interstitielle Pneumonitis, RB = Respiratorische Bronchiolitis, DIP = Desquamative Interstitielle Pneumonitis, DAD = Diffuse Alveoläre Schädigung, OP = organisierende Pneumonie, LIP = Lymphoide Interstitielle Pneumonie, BAL = bronchoalveoläre Lavage, TBB = transbronchiale Biopsie, ILD = interstitielle Lungenerkrankung. Abbildung modifiziert nach [1].

eine weiterführende Differenzierung erlaubt. In einigen Fällen lässt sich dann aufgrund der klinischen, radiologischen und BAL-Befunde die Diagnose einer IPF oder einer anderen Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie mit großer Wahrscheinlichkeit stellen. Die definitive Diagnose einer IPF, mit entsprechendem histologischem Nachweis eines „usual interstitial pneumonitis“

Musters, oder einer anderen Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie bleibt jedoch der chirurgischen Lungenbiopsie vorbehalten, die vor allem bei radiologisch nicht IPF-typischen Befunden prinzipiell anzustreben ist. Von der Internationalen ATS/ERS-Konsensuskonferenz wurden im Jahr 2000 klinische Kriterien zur Diagnostik der IPF definiert, die bei fehlender Durchführbarkeit einer offenen Lungenbiopsie die Wahrscheinlichkeit der Korrektheit der Diagnose IPF erhöhen [6]. Gefordert sind das Vorliegen aller vier Hauptkriterien und von mindestens 3 der 4 Nebenkriterien (siehe Abb. 2). Für die sichere Diagnose interstitieller Lungenerkrankungen ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Pneumologen, Radiologen und Pathologen im Rahmen interdisziplinärer Konferenzen wünschenswert.

Pathomechanismen der IPF

Die Pathomechanismen der IPF sind komplex. Bei der IPF spielt – entgegen früherer Ansichten – eine initiale, der fibrotischen Phase vorausgehende inflammatorische Reaktion des Lungenparenchyms allenfalls eine untergeordnete Rolle. So findet sich in der Regel nur eine milde inflammatorische Reaktion in den Lungenbiopsaten von IPF-Patienten. Darüber hinaus profitieren die wenigsten IPF-Patienten von einer anti-inflammatorischen Therapie [7–9]. Am Anfang der pathogenetischen Sequenz scheint bei der IPF vielmehr eine Schädigung/Aktivierung des alveolären Epithels zu stehen, mit einem konsekutiv fehlgeleiteten Wundheilungsprozess [7–9]. Auf die hierbei vermutlich relevanten Mediatoren, Wachstumsfaktoren und zellulären Interaktionen soll im weiteren Verlauf kurz eingegangen werden (siehe Abb. 3).

Epitheliale Apoptose – zentrale Rolle bei der IPF?

Der programmierte Zelltod (Apoptose) alveolärer Epithelzellen scheint eine wichtige pathogenetische Rolle bei fibrosierenden Lungenerkrankungen zu spielen. In Lungenbiopsaten von IPF-Patienten konnten, vor allem in räumlicher Nähe zu den Fibroblastennestern, vermehrt apoptotische Alveolarepithelzellen nach-

Hauptkriterien:

- Ausschluss anderer Ursachen einer interstitiellen Lungenerkrankung, vor allem Medikamenten-induziert, Umwelt-bedingt und Fibrosen im Rahmen von Kollagenosen
- Pathologische Lungenfunktionsprüfung mit Zeichen einer restriktiven Ventilationsstörung und beeinträchtigtem Gasaustausch
- Beidseits basal betonte, retikuläre Zeichnungsvermehrung mit allenfalls geringgradigen milchglasartigen Trübungen im HRCT
- Kein Hinweis für das Vorliegen einer anderen interstitiellen Lungenerkrankung im Rahmen der Bronchoskopie (transbronchiale Biopsie, BAL)

Nebenkriterien:

- Alter > 50 J
- Schleichender Beginn einer zunehmenden Belastungsdyspnoe
- Dauer der Beschwerden > 3 Monate
- Beidseits basal Nachweis von inspiratorischem Knisterrasseln („Sklerosiphonie“)

Abb. 2 Klinische Diagnosekriterien der IPF. Klinische Kriterien zur Diagnostik der IPF entsprechend der internationalen ATS/ERS-Konsensuskonferenz aus dem Jahre 2000 [6].

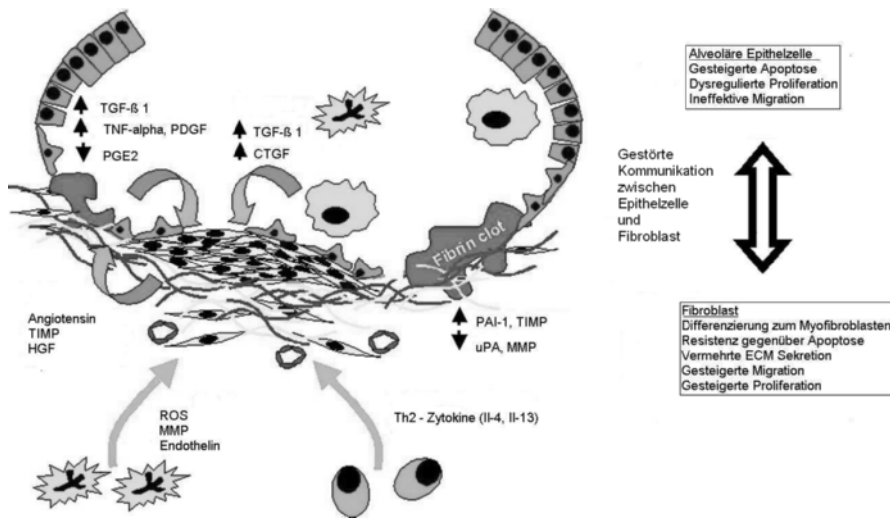


Abb. 3 Pathomechanismen der IPF. Beteiligte Mediatoren, Wachstumsfaktoren und zelluläre Interaktionen bei der IPF. Neben einer vermehrten epithelialen Apoptose und einer gestörten Epithelzell-Fibroblasten-Interaktion scheinen für die Pathogenese der IPF auch ein Ungleichgewicht zwischen Matrixmetalloproteinasen (MMP) und deren Inhibitoren (TIMP), oxidativer Stress, ein Ungleichgewicht zwischen Th1/Th2-Zytokinen, Wachstumsfaktoren wie TGF-β, HGF und PDGF, Endothelin und Veränderungen des alveolären Surfactant und Gerinnungs-/Fibrinolyse-Systems eine Rolle zu spielen. PAI = Plasminogen Aktivator Inhibitor; u-PA = Urokinase Typ Plasminogen Aktivator; MMP = Matrix Metalloproteinase; TIMP = Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases (= Gewebeshemmer der MMP); IL = Interleukin; ROS = reaktive Sauerstoffspezies; HGF = Hepatocyte Growth Faktor; TGF = Transforming Growth Factor; PDGF = Platelet-Derived Growth Factor; PGE2 = Prostaglandin E2; TNF = Tumor Necrosis Factor; CTGF = Connective Tissue Growth Factor.
Abbildung modifiziert nach [79].

gewiesen werden [10,11]. Für eine Reihe von Wachstumsfaktoren und Mediatoren wie TGF-β und TNF-α wurde bereits gezeigt, dass sie die epitheliale Apoptose induzieren können [12,13]. Hierbei scheint neben der Kaspasen-kaskade das Angiotensinsystem von besonderer Bedeutung zu sein, da epithelial synthetisiertes Angiotensin II notwendig ist für die apoptotische Antwort auf FAS-Aktivierung, TNF-α, Amiodaron und andere [12,14]. Entsprechend konnte in Lungenepithelzellen von IPF-Patienten eine Hochregulation von FAS-Signalmolekülen und von Angiotensin II nachgewiesen werden [15]. Im Tiermodell der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose konnte folgerichtig gezeigt werden, dass die Applikation von Angiotensin-Konvertierungs-Enzym-Inhibitoren und von Kaspaseinhibitoren zu einer deutlichen Attenuierung nicht nur der epithelialen Apoptose, sondern auch der sich entwickelnde Fibrose führt [16,17].

Bedeutung der Myofibroblasten und Epithelzell-Fibroblasten-Interaktion

Ein typischer histologischer Befund von IPF-Lungen und ein wichtiges Kriterium des „usual interstitial pneumonitis“ (UIP)-Musters sind die so genannten Fibroblastennester [6,18,19]. Die Anzahl dieser Fibroblastennester gilt als ein wichtiger prognostischer Faktor für IPF-Patienten [20]. In diesen Fibroblastennestern finden sich in erheblichem Umfang Myofibroblasten. Der Ursprung dieses Zelltyps in IPF-Lungen ist gegenwärtig noch nicht vollständig geklärt. Nach ursprünglicher Lehrmeinung differenzieren sich die Myofibroblasten aus parenchymalen Fibroblasten unter dem Einfluss von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die aus epithelialen und inflammatorischen Zellen freigesetzt werden [6,18,19]. Neueren Daten nach wäre es durchaus auch möglich, dass der Fibroblasten/Myofibroblasten-Pool in IPF-Lungen aus Epithelzellen (epitheliale-mesenchymale Transition) oder aus Knochenmarks-Stammzellen (zirkulierender Fibrozytenpool im Blut) gespeist wird [21].

Neben der exzessiven Bildung extrazellulärer Matrixproteine und der ungezügelter Proliferation, könnten Fibroblasten/Myofibroblasten von IPF-Patienten auch über den Wegfall von Differenzierungsfaktoren für das alveoläre Epithel eine wichtige Rolle einnehmen. Ein neueres Konzept der wechselseitigen Beeinflussung von alveolärem Epithel und Lungenfibroblasten besagt, dass epithelial produziertes Prostazyklin und im Fibroblasten synthetisierter Hepatocyte Growth Factor (HGF) für die Aufrechterhaltung eines physiologischen Differenzierungsgrades von Epithel und Fibroblast von entscheidender Bedeutung sind [22–25].

Extrazelluläre Matrixakkumulation – Bedeutung des Ungleichgewichtes zwischen Matrixmetalloproteinasen (MMP) und deren Inhibitoren (TIMP)

Der Kernbefund einer Organfibrose ist die vermehrte Deposition extrazellulärer Matrix. Neben der überschießenden Synthese von Matrixproteinen, hier vor allem Kollagen, scheint hierbei ein lokales Ungleichgewicht zwischen Matrixmetalloproteinasen (MMP) und deren Inhibitoren, den so genannten Gewebeshemmern der Matrixmetalloproteinasen (TIMP), zugunsten der TIMP eine entscheidende Rolle zu spielen. In der Tat findet sich im interstitiellen Kompartiment der Lungen von IPF-Patienten eine deutlich erhöhte Expression der TIMP, während hier praktisch keine Expression der Kollagenase MMP-1 nachweisbar ist, die durch ihre relative Kollagen-I-Spezifität eine entscheidende Bedeutung beim Abbau interstitiellen Bindegewebes der extrazellulären Matrix besitzt [26].

Weiterhin findet sich im Lungengewebe von IPF-Patienten eine signifikante Hochregulation der Gelatinasen MMP-2 und -9, insbesondere in Bereichen zerstörter Basalmembranen [26]. Die aus dieser Beobachtung resultierende Hypothese besagt, dass die Gelatinasen zum Abbau von Basalmembranen und hierüber zu

einer gestörten Reepithelialisierung und zu einer vermehrten Einwanderung von Fibroblasten bei der IPF beitragen könnten [26].

Schließlich konnte in einer neueren Arbeit durch Analyse des Transkriptomprofils gezeigt werden, dass in den Lungen von IPF-Patienten auch Matrilysin (MMP-7) deutlich hochreguliert ist [27]. Matrilysin knock-out-Mäuse erwiesen sich zudem als geschützt vor der Entwicklung einer Lungenfibrose durch Verabreichung von Bleomycin [27]. Dies unterstreicht die potenzielle Rolle von MMP-7 für die Entwicklung fibrosierender Lungenveränderungen.

Oxidativer Stress

Sowohl auf experimenteller als auch auf klinischer Ebene konnte wiederholt gezeigt werden, dass bei Patienten mit IPF einerseits ein Exzess an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), andererseits ein Mangel an Antioxidantien, insbesondere Glutathion, in der Lunge vorliegt [28–31]. Inflammatorische Zellen aus Lungen von IPF-Patienten produzieren vermehrt ROS [30]. Insbesondere Alveolarmakrophagen wurden als zellulärer Ursprung dieser vermehrten Oxidantienbildung bei IPF identifiziert [31], aber auch Fibroblasten können unter pathophysiologischen Bedingungen ROS generieren [32]. Neben einer oxidativen Schädigung des Lungenparenchyms, insbesondere von alveolären Epithelzellen, scheint das Ungleichgewicht zwischen Oxidantien und Antioxidantien auch über weitere Mechanismen, wie z.B. eine direkte Aktivierung der Fibroblastenproliferation und eine Veränderung der Struktur extrazellulärer Matrixproteine, den fibroproliferativen Prozess zu fördern [28, 33].

Ungleichgewicht zwischen Th1/Th2-Zytokinen

Klinische und experimentelle Daten legen weiterhin nahe, dass auch ein Ungleichgewicht zwischen T-Helferzell Typ 2 (Th2)-Zytokinen und T-Helferzell Typ 1 (Th1)-Zytokinen in der Lunge einen Beitrag zum Pathomechanismus fibrosierender Lungenerkrankungen darstellen könnte. Während Th2-Zytokine (Il-4, Il-5, Il-9, Il-13) Fibroblasten aktivieren und die Produktion extrazellulärer Matrix induzieren, supprimieren Th1-Zytokine (u.a. Interferon- γ = IFN- γ) die Fibroblastenproliferation und die extrazelluläre Matrixproduktion [34]. Auf tierexperimenteller Ebene konnte gezeigt werden, dass die Überexpression von Il-13 in transgenen Mäusen eine Lungenfibrose induziert; dieser Effekt ist TGF- β vermittelt [35]. Im Modell der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose führt die Applikation eines anti-Il-5-Antikörpers zu einer Attenuierung der Fibrose [36]. Auf klinischer Ebene konnte gezeigt werden, dass IPF-Patienten ein Übergewicht der Th2-Zytokine gegenüber Th1-Zytokinen, insbesondere gegenüber IFN- γ , im Lungengewebe aufweisen [37].

Mögliche Rolle von Endothelin für die Pathogenese interstitieller Lungenerkrankungen

Endothelin-1 fördert, neben seinen vasokonstriktiven Eigenschaften, die Fibroblastenproliferation und Kollagensynthese [38–40]. Endothelin-1-überexprimierende Mäuse entwickeln eine pulmonale Fibrose [41] und am Modell der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose, welche mit einer erhöhten Endothelin-1-Expression einhergeht, konnte gezeigt werden, dass Verabreichung des Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan den Verlust an Gasaustauschfläche reduzieren kann [42]. Eine Verminderung

der pulmonalen Kollagendeposition konnte in experimentellen Modellen bislang jedoch nicht nachgewiesen werden [43]. Auf klinische Ebene weisen IPF-Patienten eine erhöhte Endothelin-1-Expression im Lungengewebe auf [44, 45].

Rolle von TGF- β und anderer Wachstumsfaktoren

Zahlreiche experimentelle und klinische Daten legen eine überragende pathogenetische Rolle von TGF- β bei fibrosierenden Lungenerkrankungen nahe [46, 47]. Auf in vitro Ebene konnte u.a. gezeigt werden, dass TGF- β Fibroblastenchemotaxis, Fibroblastenproliferation und Fibroblastendifferenzierung zu Myofibroblasten fördert und die Kollagensynthese durch Fibroblasten erheblich steigert [46]. Adenoviral-vermittelter TGF- β -Gentransfer in Mäusen führt zur Entwicklung einer schweren pulmonalen Fibrose [48]. Außerdem findet sich eine erhöhte TGF- β -Expression in Bleomycin-geschädigten Lungen. Die Applikation eines TGF- β -Antikörpers oder eines löslichen TGF- β -Rezeptors führt zu einer signifikanten Reduktion der pulmonale Kollagendeposition in diesem Modell [49, 50]. Auf klinischer Ebene findet sich in Lungen von IPF-Patienten eine vermehrte TGF- β -Expression in räumlicher Nähe zu akkumulierter extrazellulärer Matrix [51]. Neben TGF- β scheinen auch zahlreiche weitere Wachstumsfaktoren wie PDGF (platelet-derived growth factor), CTGF (connective tissue growth factor) oder IGF-I (insulin-like growth factor I) in die pathogenetische Sequenz fibrosierender Lungenerkrankungen integriert zu sein [47].

Rolle des Surfactantsystems für die Pathogenese interstitieller Lungenerkrankungen

Die Ursachen der epithelialen Schädigung, die insbesondere bei der IPF eine wichtige pathogenetische Bedeutung zu haben scheint, sind gegenwärtig weitgehend unklar. In einigen Fällen jedoch scheint eine Beteiligung des Surfactantsystems möglich. In 2001 wurde bei zwei Familienmitgliedern (Mutter und Tochter), die in frühen Lebensjahren eine interstitielle Lungenerkrankung entwickelten, erstmals eine Punktmutation in der ersten Base des Introns 4 (c.460 + 1 G \rightarrow A) des hydrophoben Surfactantproteins C (SP-C) festgestellt, die zum Verlust des Exons 4 und damit zur Produktion eines aberranten, um 37 Aminosäure verkürzten, SP-C-Proteins führte [52]. Neben dem Auftreten des abnormalen SP-C-Proteins fiel bei der Tochter das Fehlen matura SP-Cs im Lungengewebe auf, was einen dominant negativen Effekt des abnormalen SP-C-Proteins auf die Produktion matura SP-Cs nahe legt. Neueste Untersuchungen haben gezeigt, dass die oben beschriebene Mutation, die zum Verlust des Exons 4 führt, aber auch weitere Mutationen im Bereich der sogenannten BRICHOS-Domäne des SP-C, zur zellulären Akkumulation und Aggregation (sog. Aggregasombildung) dieses abnormalen, fehlgefalteten SP-C-Proteins führt, assoziiert mit der Induktion von ER (Endoplasmatisches Retikulum) Stress, Proteasomdysfunktion und Caspase-3-Aktivierung, was schließlich zum Zelltod führt [53]. Auf der anderen Seite scheint aber auch die Abwesenheit des matura SP-C eine wichtige pathophysiologische Bedeutung bei interstitiellen Lungenerkrankungen zu besitzen. In diesem Zusammenhang konnten Glasser u. Mitarb. zeigen, dass in SP-C knock-out-Mäusen (129/Sv inbred strain) die Abwesenheit von matura SP-C die Entwicklung einer progressiv verlaufenden Lungenschädigung verursacht, mit histologischen Kennzeichen einer interstitiellen Pneumonitis [54].

Phase II	Phase III
Inhalatives Heparin (SAFEFIB)	N-Acetylcystein (IFIGENIA)
Leukotrienantagonist Zileutin	Interferon- γ 1b (INSPIRE)
Antikörper gegen CTGF (connective tissue growth factor)	Pirfenidon
TNF- α -Inhibitor Etanercept	Bosentan (BUILD 1)
Imatinibmesylat	

Abb. 4 Übersicht über gegenwärtige Therapiestudien der IPF.

Weiterhin legt der Nachweis von Mutationen im Bereich des ABCA 3-Gens bei Kindern mit chronischen interstitiellen Lungenerkrankungen einen Zusammenhang zwischen dem Surfactantsystem und der Entwicklung interstitieller Lungenerkrankungen nahe. ABCA 3, das in den alveolären Typ-II-Zellen in den Membranen von Lamellarkörperchen nachgewiesen werden kann, gehört zu einer Familie ATP-bindender Transmembranproteine, die Substanzen über biologische Membranen transportieren. Als Folge von verschiedenen Mutationen des ABCA 3-Gens wurden, neben den klinischen wie histopathologischen Anzeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung, abnormal schmale Lamellarkörperchen und ein gestörter intrazellulärer Transport und eine gestörte intrazelluläre Prozessierung des Surfactant nachgewiesen [55].

Schließlich legen auch der Nachweis einer gestörten Surfactantformation/-sekretion und eines gestörten Surfactanttransportes in der alveolären Typ-II-Zelle durch die Beeinflussung lysosomaler Enzym- und Transportsysteme sowohl bei der Amiodaron-induzierten Pneumonitis als auch beim Hermansky-Pudlak-Syndrom eine Bedeutung des Surfactantsystems für die Pathogenese interstitieller Lungenerkrankungen nahe [56, 57].

Rolle des Gerinnungssystems für die Pathogenese interstitieller Lungenerkrankungen

Eine Verschiebung des hämostaseologischen Gleichgewichtes und eine vermehrte Fibrindeposition im intraalveolären und pulmonal vaskulären Kompartiment könnten ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entwicklung fibrosierender Lungenerkrankungen spielen. In der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen konnte wiederholt, neben einer supprimierten fibrinolytischen, eine erhöhte prokoagulatorische Aktivität nachgewiesen werden [58, 59]. Die potenziellen Mechanismen, über die dieses hämostaseologische Ungleichgewicht und die pathologische pulmonale Fibrindeposition zur Pathogenese fibrosierender Lungenerkrankungen beitragen können, sind vielfältig und reichen von einer Surfactant-inhibition mit „Verklebung“ atelektatischer Lungenareale und konsekutiver Fibroblasteneinwanderung [60, 61] über eine PAR-1 vermittelte Förderung der Fibroblastenaktivierung und -proliferation (v. a. durch Thrombin) [62] bis zu einer reduzierten Aktivierung von Matrixmetalloproteinasen durch den Verlust von Urokinase und damit einem verminderten Abbau extrazellulärer Matrixproteine [63, 64].

Die Bedeutung des Gerinnungs-/Fibrinolyse-systems für die Pathogenese fibrosierender Lungenerkrankungen wird unterstützt durch tierexperimentelle Untersuchungen am Modell der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose: hier konnte gezeigt werden, dass Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI)-1 knockout-Mäuse eine deutlich attenuierte pulmonale Fibrose entwickeln, während die Fibrose in PAI-1-überexprimierenden Mäusen deutlich ausgeprägter war [65]. Am gleichen Modell führte die Verneblung von Heparin oder Urokinase [66] oder die Überexpression von Urokinase [67] oder eines SP-B-Urokinase-Fusionsproteins (unveröffentlichte Daten unserer Arbeitsgruppe) in alveolären Typ-II-Zellen zu einer deutlichen Abschwächung der Fibrose.

Therapiekonzepte der IPF

Für die Behandlung der IPF existiert derzeit keine zugelassene Therapie. Während einige Formen interstitieller Lungenerkrankungen, wie z. B. die Sarkoidose, eine gute Ansprache auf Steroide und andere immunsuppressive Medikamente aufweisen, versagt dieses Therapiekonzept bei der überwiegenden Mehrzahl von IPF-Patienten und wurde auch noch nicht im Rahmen großer kontrollierter Studien überprüft. Aufgrund anekdotischer Berichte und früherer kleinerer Studien wird von der ATS/ERS-Konferenz dennoch ein Behandlungsversuch mit Steroiden und Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Azathioprin) vorgeschlagen [6], der allerdings spätestens nach 6 Monaten kritisch überprüft werden sollte.

Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Erkenntnisse zum Pathomechanismus wurden in den vergangenen Jahren neue Therapieansätze für die IPF entwickelt, die sich gegenwärtig im präklinischen oder klinischen Stadium befinden (siehe Abb. 4). Auf einige soll im Folgenden eingegangen werden:

Antioxidative Therapie der Lungenfibrose

In früheren Pilotstudien konnte bereits gezeigt werden, dass die Hochdosierung von 3 \times 600 mg N-Acetylcystein bei Patienten mit IPF zu einer vermehrten Bereitstellung von Glutathion und somit zur Reduktion der oxidativen Belastung der Lunge führen kann [68, 69]. In einer kürzlich abgeschlossenen randomisierten, plazebokontrollierten europäischen Multicenterstudie (IFIGENIA = Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring NAC I Annual) wurden von 2000–2003 von 36 europäischen Zentren insgesamt 184 Patienten rekrutiert [70]. Die Studie be-

stand aus zwei Armen: zusätzlich zu der empfohlenen Standardtherapie erhielten 50% der Patienten 3 × täglich 600 mg N-Acetylcystein, 50% erhielten Placebo. Primäre Endpunkte der Studie waren die Änderung der Vitalkapazität und der Diffusionskapazität nach einem Jahr. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl die Vitalkapazität als auch die Diffusionskapazität in der N-Acetylcystein-Gruppe nach einem Jahr signifikant höher lagen, als in der Kontrollgruppe.

Interferon γ 1b bei IPF

Die Datenlage hinsichtlich eines positiven Effektes von Interferon γ 1b bei IPF ist widersprüchlich. In 1999 wurden die Ergebnisse einer kleinen, unkontrollierten Studie publiziert, denen zufolge Patienten mit IPF eine Ansprache auf die systemische Applikation von Interferon γ zeigen, im Sinne einer effektiven Verbesserung der Lungenfunktionsparameter [71]. Leider konnten diese initialen Ergebnisse einer Interferontherapie bei IPF in einer kürzlich veröffentlichten, doppelt blinden, randomisierten, multinationalen Studie an insgesamt 330 Patienten mit IPF und einem mittleren Beobachtungszeitraum von 58 Wochen nicht bestätigt werden [72]. In dieser Studie führte die Interferontherapie weder zu einer signifikanten Verbesserung hinsichtlich progressionsfreien Überlebens, noch zu einer Verbesserung der Lungenfunktionsparameter, des Gasaustausches oder der Lebensqualität im Vergleich zur Placebogruppe. Es wurde allerdings ein Trend zur verminderten Mortalität bei der Verumgruppe verzeichnet (17% versus 10%), weswegen zur Zeit eine große, randomisierte, doppelt blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Sicherheit und Effektivität von Interferon- γ 1b bei IPF (INSPIRE) durchgeführt wird. Insgesamt sollen 600 Patienten in 75 Europäischen und Nordamerikanischen Zentren eingeschlossen werden. Der Beobachtungszeitraum soll mindestens 2 Jahre sein. Der primäre Endpunkt dieser Studie ist die Gesamtüberlebensrate.

Pirfenidon bei IPF

Pirfenidon (5-Methyl-1-phenyl-2-(1H)-Pyridon) hat antiinflammatorische, antioxidative und antifibrotische Effekte, die wiederholt auf tierexperimenteller Ebene dokumentiert wurden [73, 74]. Die Ergebnisse einer offenen Phase-II-Studie zeigten das mögliche therapeutische Potenzial von Pirfenidon bei der Behandlung der IPF auf [75]. In einer kürzlich veröffentlichten, doppelt blinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie führte die orale Gabe von Pirfenidon bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 1800 mg bei 107 Patienten mit IPF zu keiner signifikanten Verbesserung der niedrigsten kapillären Sauerstoffsättigung während des 6-Minuten-Gehtestes (primärer Endpunkt) nach 6 bzw. 9 Monaten im Vergleich zur Placebogruppe [76]. Die Studie wurde allerdings wegen einer signifikant höheren Anzahl von akuten Exazerbationen in der Placebogruppe vorzeitig abgebrochen, so dass eine endgültige Beurteilung des Behandlungseffektes schwierig erscheint.

Duale Endothelinrezeptorblockade bei IPF

Vor dem Hintergrund der möglichen Bedeutung von Endothelin bei der Pathogenese der IPF wurde kürzlich von unserer Arbeitsgruppe eine offene Phase-I/II-Studie zur Sicherheit und Tolerabilität eines dualen Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan) bei IPF durchgeführt [77]. Im Zentrum der Studie stand die Beurteilung des Einflusses von Bosentan, eines ja grundsätzlich vaso-

dilatativ wirkenden Präparates, auf die Ventilations-/Perfusionsverteilung bei Patienten mit IPF. Es wurden insgesamt 12 Patienten in die Studie eingeschlossen, der Beobachtungszeitraum war 12 Wochen. Es zeigte sich, dass die orale Applikation von Bosentan mit einer täglichen Dosis von 62,5 mg (Woche 1) bzw. 125 mg (Woche 2–12) ein sicheres und gut toleriertes Therapie-regime bei Patienten mit IPF darstellt. Bosentan induzierte keine klinisch relevanten Ventilations-Perfusionsverteilungsstörungen bei IPF-Patienten. Derzeit laufen 2 größere kontrollierte Studien zur Erfassung der Wirksamkeit von Bosentan bei Patienten mit IPF und mit Lungenfibrose bei Sklerodermie (BUILD 1- und BUILD 2-Studie).

Inhalatives Heparin bei IPF (SAFEFIB)

Die Erkenntnis, dass eine gesteigerte prokoagulatorische und antifibrinolytische Aktivität in der Lunge eine möglicherweise pathogenetische Bedeutung bei fibrosierenden Lungenerkrankungen hat, führte zu dem therapeutischen Ansatz einer inhalativen Verabreichung von unfraktioniertem Heparin bei IPF-Patienten. Eine offene Phase-II-Studie zur Sicherheit und Verträglichkeit von inhalativem Heparin bei Lungenfibrose (SAFEFIB – Safety and Tolerability of Heparin Aerosol Application in Lung Fibrosis) wird derzeit an unserem Zentrum durchgeführt und zielt zunächst auf die Charakterisierung der Schwellendosis (die Dosis, die gerade zu einem signifikanten Anstieg systemischer Globaltests führt) und der Verträglichkeit einer chronischen inhalativen Anwendung über einen Zeitraum von 28 Tagen. Für eine randomisierte, doppelt blinde, placebokontrollierte Multicenter-Phase-III-Studie zur Effektivität einer chronischen (1 Jahr) inhalativen Heparintherapie bei IPF-Patienten werden ab Ende dieses Jahres Patienten rekrutiert. Übereinstimmend mit dem Konzept eines möglichen therapeutischen Effektes einer antikoagulatorischen Therapie bei IPF wurde auf der diesjährigen ATS-Konferenz eine japanische Studie vorgestellt, nach der eine systemische antikoagulatorische Therapie mit Warfarin die Überlebensrate von IPF-Patienten verbessern soll [78].

In den USA laufen derzeit außerdem Phase-II-Studien mit dem Leukotrienantagonisten Zileutin, einem Antikörper gegen connective tissue growth factor (CTGF), dem TNF- α -Inhibitor Etabernercept sowie mit Imatinibmesylat.

Zusammenfassend eröffnen die neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Pathogenese der IPF zahlreiche neue therapeutische Ansätze, die gegenwärtig im Rahmen klinischer Studien überprüft werden. Patienten mit gesicherter IPF sollten frühzeitig einer Teilnahme an diesen Studien zugeführt werden, eine aktuelle Auflistung von Studien, Studienorten und weiteren Informationen ist unter www.uniklinikum-giessen.de/lufi erhältlich. Es bleibt zu hoffen, dass die momentan durchgeführten und die geplanten Studien in näherer Zukunft zur Verbesserung der Prognose der IPF beitragen.

- ¹ American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304
- ² Panos RJ, Mortenson R, Niccoli SA et al. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990; 88: 396–404
- ³ Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG et al. Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia. The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531–537
- ⁴ Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC et al. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967–972
- ⁵ Schweisfurth H, Kieslich C, Satake N et al. Wie werden interstitielle Lungenerkrankungen in Deutschland diagnostiziert? Ergebnisse des wissenschaftlichen Registers zur Erforschung von interstitiellen Lungenerkrankungen („Fibroseregister“) der WATL. *Pneumologie* 2003; 57 (7): 373–382
- ⁶ 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* 2000; 161: 646–664
- ⁷ Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights in its pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 1534–1538
- ⁸ Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Int Med* 2001; 134: 136–151
- ⁹ Gross TJ, Hunninghake GW. Medical progress: Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 517–525
- ¹⁰ Uhal BD, Joshi I, Hughes WF et al. Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblasts in advanced fibrotic human lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 275: L1192–1199
- ¹¹ Katzenstein AL. Pathogenesis of “fibrosis” in interstitial pneumonia: an electron microscopic study. *Hum Pathol* 1985; 16: 1015–1024
- ¹² Wang R, Alam G, Zagariya A et al. Apoptosis of lung epithelial cells in response to TNF- α requires angiotensin II generation de novo. *J Cell Physiol* 2000; 185: 253–259
- ¹³ Hagimoto N, Kuwano K, Inoshima I et al. TGF- β 1 as an enhancer of Fas-mediated apoptosis of lung epithelial cells. *J Immunol* 2002; 168: 6470–6478
- ¹⁴ Wang R, Zagariya A, Ang E et al. Fas-induced apoptosis of alveolar epithelial cells requires ANG II-generation and receptor interaction. *Am J Physiol* 1999; 277: L1245–1250
- ¹⁵ Maeyama T, Kuwano K, Kawasaki M et al. Upregulation of Fas-signaling molecules in lung epithelial cells from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17: 180–189
- ¹⁶ Kuwano K, Kunitake R, Maeyama T et al. Attenuation of bleomycin-induced pneumopathy in mice by a caspase inhibitor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L316–325
- ¹⁷ Wang R, Ibarra-Sunga O, Verlinski L et al. Abrogation of bleomycin-induced epithelial apoptosis and lung fibrosis by captopril or by a caspase inhibitor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L143–151
- ¹⁸ Selman M, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/fibroblastic cross-talk disorder. *Respir Res* 2002; 3
- ¹⁹ Kuhn C, McDonald JA. The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *Am J Pathol* 1991; 138: 1257–1265
- ²⁰ King Jr TE, Schwarz MI, Brown K et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1025–1032
- ²¹ Hashimoto N, Jin H, Liu T et al. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2004; 113: 243–252
- ²² Marchand-Adam S, Marchal J, Cohen M et al. Defect of hepatocyte growth factor secretion by fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1156–1161
- ²³ Kolodtsick JE, Peters-Golden M, Larios J et al. Prostaglandin E₂ inhibits fibroblast to myofibroblast transition via E. Prostanoid receptor 2 signaling and cyclic adenosine monophosphate elevation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: 537–544
- ²⁴ Clark JG, Kostal KM, Marino BA. Modulation of collagen production following bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamsters. Presence of a factor in lung that increases fibroblast prostaglandin E₂ and cAMP and suppresses fibroblast proliferation and collagen production. *J Biol Chem* 1982; 257: 8098–8105
- ²⁵ Lama V, Moore BB, Christensen P et al. Prostaglandin E₂ synthesis and suppression of fibroblast proliferation by alveolar epithelial cells is Cyclooxygenase-2-dependent. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 752–758
- ²⁶ Selman M, Ruiz V, Cabrera S et al. TIMP-1, -2, -3, and -4 in idiopathic pulmonary fibrosis. A prevailing nondegradative lung microenvironment? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L562–574
- ²⁷ Zuo F, Kaminski N, Eugui E et al. Gene expression analysis reveals matrix metalloproteinase-1 as a key regulator of pulmonary fibrosis in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 6292–6297
- ²⁸ MacNee W, Rahman I. Oxidants/antioxidants in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1995; 50 (Suppl 1): S53–58
- ²⁹ Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139 (2): 370–372
- ³⁰ Cantin AM, North SL, Fells GA et al. Oxidant-mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1987; 79 (6): 1665–1673
- ³¹ Strausz J, Müller-Quernheim J, Stepling H et al. Oxygen radical production by alveolar inflammatory cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(1): 124–128
- ³² Thannickal VJ, Fanburg BL. Activation of an H₂O₂-generating NADH oxidase in human lung fibroblasts by transforming growth factor β ₁. *J Biol Chem* 1995; 270: 30334–30338
- ³³ Larios JM, Budhiraja R, Fanburg BL. Oxidative protein cross-linking reactions involving L-tyrosine in transforming growth factor β ₁-stimulated fibroblasts. *J Biol Chem* 2001; 276: 17437–17441
- ³⁴ Geiser Th. Idiopathic pulmonary fibrosis – a disorder of alveolar wound repair? *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 405–411
- ³⁵ Lee CG, Homer RJ, Zhu Z et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor β ₁. *J Exp Med* 2001; 194: 809–821
- ³⁶ Gharaee-Kermani M, McGarry B, Lukacs N et al. The role of IL-5 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J Leukoc Biol* 1998; 64: 657–666
- ³⁷ Wallace WA, Ramage EA, Lamb D et al. A type 2 (Th2-like) pattern of immune response predominates in the pulmonary interstitium of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA). *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 436–441
- ³⁸ Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE et al. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 439–445
- ³⁹ Peacock AJ, Dawes KE, Shock A et al. Endothelin-1 and endothelin-3 induce chemotaxis and replication of pulmonary artery fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7: 492–499
- ⁴⁰ Shahar I, Fireman E, Topilsky M et al. Effect of endothelin-1 on α -smooth muscle actin expression and on alveolar fibroblasts proliferation in interstitial lung diseases. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 759–775
- ⁴¹ Hoher B, Schwarz A, Fagan KA et al. Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 19–26
- ⁴² Park SH, Saleh D, Giaid A et al. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (2 Pt 1): 600–608
- ⁴³ Mutsaers SE, Marshall RP, Goldsack NR et al. Effect of endothelin receptor antagonists (BQ-485, Ro 47–0203) on collagen deposition during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Pulm Pharmacol Ther* 1998; 11: 221–225
- ⁴⁴ Ugucioni M, Pulsatelli L, Grigolo B et al. Endothelin-1 in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Pathol* 1995; 48: 330–334
- ⁴⁵ Giaid A, Michel RP, Stewart DJ et al. Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1993; 341: 1550–1554
- ⁴⁶ Border WA, Noble NA. Mechanisms of Disease: Transforming Growth Factor (β) in Tissue Fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331 (19): 1286–1292
- ⁴⁷ Coker RK, Laurent GJ. Pulmonary fibrosis: cytokines in the balance. *Eur Respir J* 1998; 11: 1218–1221

- 48 Sime PJ, Xing Z, Graham FL et al. Adenoviral-mediated gene transfer of active TGF- β_1 induces prolonged aggressive fibrosis in rat lung. *J Clin Invest* 1997; 100: 768–776
- 49 Giri SN, Hyde DM, Hollinger MA. Effect of antibody to transforming growth factor β on bleomycin induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax* 1993; 48: 959–966
- 50 Wang Q, Wang Y, Hyde DM et al. Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by transforming growth factor β soluble receptor in hamsters. *Thorax* 1999; 54: 805–812
- 51 Broekelmann TJ, Limper AH, Colby TV et al. Transforming growth factor β_1 is present at sites of extracellular matrix expression in human pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 6642–6646
- 52 Nogee LM, Dunbar 3rd AE, Wert SE et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 573–579
- 53 Mulugeta S, Nguyen V, Russo SJ et al. A Surfactant Protein C Precursor Protein BRICHOS Domain Mutation Causes Endoplasmic Reticulum Stress, Proteasome Dysfunction, and Caspase 3 Activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 521–530
- 54 Glasser SW, Detmer EA, Ikegami M et al. Pneumonitis and emphysema in sp-C gene targeted mice. *J Biol Chem* 2003; 278: 14291–14298
- 55 Shulenin S, Nogee LM, Annilo T et al. ABCA 3-gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 2004; 350: 1296–1303
- 56 Nakatani Y, Nakamura N, Sano J et al. Interstitial pneumonia in Hermansky-Pudlak syndrome: significance of florid foamy swelling/degeneration (giant lamellar body degeneration) of type-2 pneumocytes. *Virchows Arch* 2000; 437: 304–313
- 57 Padmavathy B, Devaraj H, Devaraj N. Amiodarone-induced changes in surfactant phospholipids of rat lung. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993; 347: 421–424
- 58 Kotani I, Sato A, Hayakawa H et al. Increased procoagulant and antifibrinolytic activities in the lungs with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thromb Res* 1995; 77: 493–504
- 59 Gunther A, Mosavi P, Ruppert C et al. Enhanced tissue factor pathway activity and fibrin turnover in the alveolar compartment of patients with interstitial lung disease. *Thromb Haemost* 2000; 83: 853–860
- 60 Burkhardt A. Alveolitis and collapse in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140 (2): 513–524
- 61 McDonald JA. The yin and yang of fibrin in the airways. *N Engl J Med* 1990; 322: 929–931
- 62 Chambers RC, Dabbagh K, McAnulty RJ et al. Thrombin stimulates fibroblast procollagen production via proteolytic activation of protease-activated receptor 1. *Biochem J* 1998; 333: 121–127
- 63 Menshikov M, Elizarova E, Plakida K et al. Urokinase upregulates matrix metalloproteinase-9 expression in THP-1 monocytes via gene transcription and protein synthesis. *Biochem J* 2002; 367: 833–839
- 64 Carmeliet P, Moons L, Lijnen R et al. Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation. *Nat Genet* 1997; 17: 439–444
- 65 Eitzman DT, McCoy RD, Zheng X et al. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in transgenic mice that either lack or overexpress the murine plasminogen activator inhibitor-1 gene. *J Clin Invest* 1996; 97: 232–237
- 66 Gunther A, Lubke N, Ermert M et al. Prevention of bleomycin-induced lung fibrosis by aerosolization of heparin or urokinase in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1358–1365
- 67 Sisson TH, Hanson KE, Subbotina N et al. Inducible lung-specific urokinase expression reduces fibrosis and mortality after lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L1023–1032
- 68 Behr J, Maier K, Degenkolb B et al. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-Acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1897–1901
- 69 Behr J, Degenkolb B, Krombach F et al. Intracellular glutathione and bronchoalveolar cells in fibrosing alveolitis: effects of N-acetylcysteine. *Eur Respir J* 2002; 19: 906–911
- 70 Behr J, Demedts M, Buhl R et al. IFIGENIA (idiopathic pulmonary fibrosis international group exploring NAC I annual): effects of N-acetylcysteine (NAC) on lung function and gas exchange in IPF patients. *Eur Respir J* 2004; 24 (Suppl 48): 668S
- 71 Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon γ -1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 341: 1264–1269
- 72 Raghu G, Brown KK, Bradford WZ et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A p-controlled trial of interferon γ -1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125–133
- 73 Margolin SB, Lefkowitz S. Pirfenidone: a novel pharmacologic agent for prevention and resolution of lung fibrosis. *FASEB J* 1994; 8: A382
- 74 Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor- β gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 367–373
- 75 Raghu G, Johnson WC, Lockhart D et al. 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* 1999; 159: 1061–1069
- 76 Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040–1047
- 77 Guenther A, Enke B, Markart P et al. Safety and Tolerability of an Oral Dual Endothelin Receptor Antagonist (Bosentan) in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis – An Open-Label-Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: A120 (Abstract)
- 78 Nakayama K, Kubo H, Yanai M et al. Anticoagulant Therapie for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: A18 (Abstract)
- 79 Thannickal VJ, Toews GB, White ES et al. Mechanisms of Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Med* 2004; 55: 395–417