

# Idiopathische Lungenfibrose\* – Teil 1: Diagnostik

R. Erbes, M. Raffenberg, H. Lode

Pneumologische Klinik I (Infektiologie und Immunologie), Zentralklinik Emil von Behring, Department Heckeshorn



Unter den Synonymen idiopathische Lungenfibrose (IPF) oder kryptogenetische fibrosierende Alveolitis (CFA) verstanden wir früher interstitielle Pneumonien unbekannter Ursache. Die Klassifikation dieser idiopathischen interstitiellen Pneumonien erlebte zahlreiche Veränderungen seit der ersten Einteilung durch Liebow (1). Die ursprüngliche Klassifikation nach morphologischen Kriterien unterschied nur chronische Formen, die »usual interstitial pneumonia« (UIP), die »desquamative interstitial pneumonia« (DIP), die »bronchiolitis obliterans with interstitial pneumonia« (BIP), die »lymphocytic interstitial pneumonia« (LIP) und die »Giant cell interstitial pneumonia« (GIP). Mit dem Ziel einer prognostischen Einschätzung der Erkrankung revidierten Katzenstein und Myers (2) dieses Schema und unterschieden vier morphologische Hauptmuster, die UIP als häufigste Form, die DIP, die »acute interstitial pneumonia« (AIP) als akute Form und die »nonspecific interstitial pneumonia« (NSIP) mit subakutem bis chronischem Verlauf (**Tab. 1**). Die BIP wird heute als Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) bezeichnet. Die LIP und GIP werden in der Klassifikation nicht mehr geführt, da sie ätiologisch eingeordnet werden konnten. Die IPF wird heute als eigenständige nosologische Entität einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie mit dem histologischen Muster der UIP angesehen (3).

Zur Häufigkeit der IPF finden sich nur begrenzte Daten in der Literatur. Nach früheren Schätzungen wird eine Prävalenz mit 3 bis 6/100 000 Einwohner pro Jahr beschrieben (4,5) Angaben zur Inzidenz der IPF schwanken um 10/100 000 Einwohner pro Jahr bei Männern, die etwa 1,5× häufiger als Frauen betroffen sind (6). Neuere epidemiologische Daten lassen heute vermuten, dass die IPF häufiger vorkommt als bislang angenommen. Coultas et al. (7) untersuchten alle diagnostizierten Fälle einer interstitiellen Lungenerkrankung aus der Zeit von 1988–1990 in der Bevölkerung von Bernadillo County, New Mexico, in einer Population von 500 000 Einwohnern. In dieser Studie hatte die IPF einen Anteil von 25%. Allerdings waren die meisten Diagnosen wie auch in vielen vorausgehenden Studien nicht morphologisch gesichert. Die Prävalenz der IPF unter Männern pro 100 000 Einwohner in dieser Studie betrug 20,2, die Inzidenz pro 100 000 Einwohner und Jahr 10,7. Bei Frauen betrug die Prävalenz und Inzidenz etwa die Hälfte der Zahlen bei Männern (13,2/100 000 und 7,4/100 000 pro Jahr). Etwa 2/3 der Patienten mit einer IPF waren älter als 60 Jahre. In einem Alter >75 Jahren lag die Prävalenz in Bernadillo County schon bei 250/100 000, die Inzidenz bei 160/100 000 pro Jahr. Eine IPF bei Kindern ist äußerst selten.

Histomorphologisch zeigt sich bei der IPF ein entzündliches Reaktionsmuster der Lunge. Durch mediatorenvermittelte Vermehrung fibrogenetischer Zellen entsteht eine variable Verdichtung und Schrumpfung des Lungengerüsts unterschiedlichen Ausmaßes. Es entwickelt sich durch Verdickung der alveolokapillären Membran eine Gasaustauschstörung

**Tab. 1** Revidierte Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien.

Katzenstein u. Myers 1998 (2)	Liebow 1969
Usual interstitial pneumonia (UIP)	Usual interstitial pneumonia (UIP)
Desquamative interstitial pneumonia (DIP)/respiratory bronchiolitis interstitial lung disease (RBILD)	Desquamative interstitial pneumonia (DIP) Bronchiolitis obliterans with interstitial pneumonia (BIP)
Acute interstitial pneumonia (AIP)	Lymphoid interstitial pneumonia (LIP)
Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)	Giant cell interstitial pneumonia (GIP)

**Tab. 2** Bekannte Ursachen einer Lungenfibrose.

inhalative Noxen	nichtinhalative Noxen	Systemerkrankungen
organische Stäube anorganische Stäube Gase Toxine	Pharmaka Toxine ionisierende Strahlung chronische Aspiration chronische Linksherzinsuffizienz chronische Infektionen ARDS	Kollagenosen Vaskulitiden Histiozytosis X Speicherkrankheiten neuroektodermale Erkrankungen Sarkoidose

und durch Schrumpfungsprozesse mit Verkleinerung der Gasaustauschfläche eine restriktive Ventilationsstörung.

**kurzgefasst:** Die idiopathische Lungenfibrose ist eine immunologische Erkrankung des Lungenparenchyms unbekannter Ätiologie mit ansteigender Inzidenz in höherem Alter.

In der Diagnostik einer Lungenfibrose spielt die differenzialdiagnostische Klärung der Ätiologie eine Hauptrolle. Bekannte Noxen, akut infektiöse, allergische oder toxische sowie immunologische Prozesse und wenige typische Präsentationsformen wie die Sarkoidose trennen Lungenfibrosen bekannter Ätiologie von der idiopathischen Form (**Tab. 2**).

Im Folgenden soll ein Überblick über die Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose gegeben werden.

Die **Anamnese** dient neben der Erfassung der typischen Symptome wie trockener Husten und anhaltende progressive Belastungsdyspnoe der Erfassung denkbarer Noxen. Eine sorgfältige Medikamenten- und Berufsanamnese ist unverzichtbar. Typische Ursachen einer exogen-allergischen Alveolitis müssen bedacht werden. Alter und Geschlecht der Patienten können wichtige Hinweise geben. So sind häufiger jüngere Patienten und Nichtraucher von der Sarkoidose betroffen, jüngere Raucher hin-



**Abb. 1** Röntgenthorax-Übersicht bei IPF (mit freundlicher Genehmigung der Röntgenabteilung, Heckeshorn). Bilateral und basal gelegene retikuläre Veränderungen.

gegen von der Histiozytosis X. Die sehr seltenen Lymphangioliomyomatose wiederum befällt prämenopausale Frauen.

Bei der **körperlichen Untersuchung** finden sich bei 80% der Patienten auskultatorisch das typische Knistern, die Sklerosiphonie, häufig endinspiratorisch und zunächst über den basalen Lungenanteilen ausgeprägt, bei fortgeschrittener Erkrankung auch über den mittleren und oberen Lungenanteilen. Trommelschlegelfinger treten bei 25–50% der Patienten auf. Spätere Stadien zeigen Zyanose und Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz als Folge eines Cor pulmonale.

Das **Thorax-Röntgenbild** in zwei Ebenen zeigt bei nahezu allen Patienten interstitielle Veränderungen. Peripher, bilateral und basal gelegene retikuläre Veränderungen sind die typischen Befunde (**Abb. 1**). Konfluierende Verschattungen sind selten und lassen an andere Diagnosen denken. Vermeintlich normale Röntgenbefunde weisen oft retrospektiv retikuläre Veränderungen basal auf. Die selten vermeintlich normalen Röntgenbefunde zeigen in der hochauflösenden Computertomographie (HRCT) typische Veränderungen.

Die Einführung der **HRCT** ermöglichte eine detaillierte Darstellung des Lungenparenchyms und eröffnete neue differenzialdiagnostische Möglichkeiten (8). Bei der IPF werden peripher gelegene subpleurale retikuläre Veränderungen auffällig (**Abb. 2**). Begrenzte Areale mit milchglasartiger Trübung treten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. Das Bild einer Wabenlunge oder Traktionsbronchiektasen finden sich in fortgeschrittenen Stadien. In der Differenzialdiagnose zur IPF weisen einige ätiologisch unterschiedliche Fibrosen ähnliche interstitielle Befallsmuster auf, zeigen aber zusätzliche Befunde, die eine Zuordnung ermöglichen. Als Beispiel sei hier die Asbestose mit typischen pleuralen Plaques oder die Sarkoidose mit bihilären Lymphomen und retikulo-nodulären Verschattungsmustern entlang der bronchovaskulären Bündel genannt. Diese Veränderungen werden bei der IPF nicht gesehen. Im HRCT kann der geübte Thoraxradiologe mit einer Spezifität von 90% die Diagnose einer IPF stellen (9). Trotzdem zeigen Studien mit histologisch bestätigter Diagnose,



**Abb. 2** HRCT bei IPF (mit freundlicher Genehmigung der Röntgenabteilung, Heckeshorn). Peripher gelegene subpleurale retikuläre Veränderungen.

dass auf der Basis des HRCT allein etwa ein Drittel aller Fälle mit IPF nicht diagnostiziert wurden (10). Lediglich im Kontext weiterer klinischer Befunde kann das HRCT in der Diagnostik der Lungenfibrosen bewertet werden.

**Laboruntersuchungen** weisen keine typische IPF-spezifische Befunde auf. Sie dienen in erster Linie der Erfassung möglicher Ätiologien und belegen Komplikationen. Trotz einer chronischen Hypoxämie wird nur selten eine Polyglobulie festgestellt. Erhöhungen der Blutsenkungsgeschwindigkeit oder eine Hypergammaglobulinämie werden gefunden, sind jedoch unspezifisch, ebenso wie erhöhte Werte der Lactatdehydrogenase. Bei 10–20% der Patienten bestehen positive antinukleäre Antikörper und/oder Rheumafaktoren, die in der Regel gering erhöhte Titer aufweisen. Titer höher als 1 : 160 lassen an andere immunologische Ursachen der Fibrosen denken (11).

Eine entscheidende Rolle in der Diagnostik der IPF spielt die **Lungenfunktionstestung**. Sie ist sensibles Werkzeug, um das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung zu erfassen und dient im Verlauf der Beurteilung einer Behandlungswirksamkeit oder der Krankheitsprogression (12). Die typischen Veränderungen der restriktiven Ventilationsstörung sind eine bodyplethysmographisch bestimmte verminderte Vitalkapazität und totale Lungkapazität. Auch das forcierte expiratorische Volumen in 1s (FEV1) ist häufig erniedrigt. Der Anteil des FEV1 an der Vitalkapazität ist normal oder besonders in fortgeschrittenen Stadien erhöht. Die expiratorischen Flüsse zeigen infolge erhöhter Steife des Parenchyms bezogen auf die erniedrigten Lungenvolumina relativ erhöhte Werte auf. Als sehr sensitives Verfahren in der Erfassung eines gestörten Gastransfers weist die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO) bereits schon in frühen Stadien erniedrigte Werte auf (13). Ursächlich hierfür sind Ventilations-Perfusions-Mismatch und später Fibrosierungen des Kapillarbettes. Bezieht man die DCLO auf das ventilierte Alveolarvolumen (DLCO/VA), erhöht sich die Spezifität der Untersuchung zum Nachweis einer Gastransferstörung auf alveolokapillärer Ebene. Die arterielle Blutgasanalyse kann normale Befunde, eine Hypokapnie und respiratorische Alkalose oder eine Hypoxie aufweisen. Das Ausmaß einer Hypoxie kann durch körperliche Belastung verstärkt werden. Belastungsuntersuchungen erhöhen die diagnostische Sensitivität der frühzeitigen Erfassung einer Gastransferstörung. Die Spiroergometrie zeigt einen Abfall des

**Tab. 3** Befunde der bronchoalveolären Lavage bei interstitiellen Lungenerkrankungen.

<i>Differenzialzytologie:</i>	Granulozytose	IPF, Sklerodermie, Infektion
	Lymphozytose	exogen-allergische Alveolitis, Sarkoidose, Pneumokoniosen
	Granulozytose und Lymphozytose	Sarkoidose mit Fibrose, exogen-allergische Alveolitis mit Fibrose, IPF, Kollagenose, Vaskulitis
	Makrophageneinschlüsse	Asbestexposition, Pneumokoniosen, Hämosiderose, Alveolarproteinose
	pathogene Keime	TBC, Pneumocystis carinii, unspezifische Erreger
	Tumorzellen	Lymphangiosis carcinomatosa, Alveolarzellkarzinom, Bronchialkarzinome, Lymphomerkkrankungen
<i>Immunzytologie:</i>	CD4/CD8 < 1,5	exogen-allergische Alveolitis, Silikose, Pneumokoniosen, AIDS
	CD4/CD8 > 3,5	Sarkoidose
	CD1 > 3%	Histiozytosis X

Sauerstoffpartialdruckes und eine sich unter Belastung zunehmend erhöhende arterioalveoläre Sauerstoffdifferenz. Während beim Gesunden unter Belastung eine Steigerung des Atemminutenvolumens zunächst durch Vertiefung der Atmung erfolgt, fällt bei Patienten mit IPF unter Belastung die rasch ansteigende Atemfrequenz auf. Der bei einer restriktiven Ventilationsstörung erhöhte Anteil der Totraumventilation nimmt unter Belastung weiter zu. Die Funktionseinschränkungen in Ruhe können nicht das Ausmaß der Einschränkungen unter Belastung vorhersagen, eine sorgfältige Überwachung der Patienten bei Belastungsuntersuchungen ist daher unabdingbar. Die Bestimmung der inspiratorischen Drücke bei Ruheatmung und maximaler Inspiration zeigen das Verhältnis zwischen Last und Kapazität der muskulären Atempumpe und können auf eine drohende atemmuskuläre Erschöpfung hinweisen und die Indikationsstellung zu einer intermittierenden nichtinvasiven Beatmung erleichtern.

**kurzgefasst:** Die Verdachtsdiagnose bei typischer Anamnese mit progredienter Belastungsdyspnoe wird durch radiologische Befunde und den Nachweis einer lungenfunktionalen Gastransferstörung mit restriktiver Ventilationsstörung erhärtet.

In der Differenzialdiagnostik interstitieller Lungenerkrankungen kann die **bronchoalveoläre Lavage** richtungsweisende Befunde zeigen (**Tab. 3**). Erhöhte polymorphkernige Granulozytenzahlen werden bei 70–90% der Patienten mit IPF gefunden. Hohe Granulozytenzahlen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für einen zugrundeliegenden fibrosierenden Prozess. Bei 40–60% der Patienten findet sich zusätzlich eine Erhöhung der eosinophilen Granulozyten. Ein Anstieg der Lymphozyten findet sich bei 10–20% der Patienten, ein alleiniger Anstieg der Lymphozyten ist bei IPF ungewöhnlich und sollte Anlass sein, alternative Diagnosen in Erwägung zu ziehen (14). Studienergebnisse zu seriellen BAL im Krankheitsverlauf, um Krankheitsaktivität zu belegen oder Therapieeffekte zu erfassen, sind uneinheitlich und ließen die BAL als dafür ungeeignet erscheinen (15).

Ständig und kontrovers diskutiert wird die Notwendigkeit der histomorphologischen Diagnostik. Die Gewinnung einer **Histo-**

**logie** wird differenzialdiagnostische Sicherheit erbringen und eine prognostische Einschätzung ermöglichen, sie ist deshalb dann anzustreben, wenn diese ohne vitale Bedrohung für den Patienten erfolgen kann (16). Die Lungenbiopsie durch Thorakotomie oder videoassistierte minimalinvasive Thoraxchirurgie (VATS) verspricht ausreichend Probematerial, um die verschiedenen Formen der idiopathischen interstitiellen Pneumonien unterscheiden zu können (17). Besonders in den Fällen mit klinisch oder radiologisch untypischen Befunden ist die histomorphologische Diagnostik entscheidend. Für die Diagnose der IPF ist das histomorphologische Bild der UIP entscheidend. Histologisches Hauptkriterium ist ein heterogenes Bild mit einem Nebeneinander von normalem Lungenparenchym, interstitieller Inflammation, Fibrose und Wabenbildung. Die Veränderungen finden sich ausgeprägter in den basalen und subpleuralen Lungenabschnitten. Patienten in einem akut fortschreitendem Krankheitsstadium zeigen Areale sowohl mit den typischen Veränderungen der UIP als auch einen diffusen Alveolarschaden. Das histomorphologische Muster der UIP zeigt sich auch bei der Asbestose, Kollagenosen, medikamentenbedingter Fibrose und späten Stadien der exogen-allergischen Alveolitis und ist damit nicht spezifisch für die IPF. Histologische Kriterien mit einer Korrelation zur Krankheitsaktivität ließen sich nicht eindeutig festlegen. Einige Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Inflammation und einer erfolgreichen Steroidtherapie zeigen, andere belegten eine negative Korrelation eines Ansprechens auf Steroide zum Ausmaß der Fibrose (18).

Die akute Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonie (AIP), früher Hamman-Rich-Syndrom genannt, führt innerhalb weniger Monate zum Tode und ist von der gewöhnlichen idiopathischen Lungenfibrose (UIP) mit einer mittleren Lebenserwartung von 2,8 Jahren zu trennen. Die DIP und die NSIP versprechen eine signifikant günstigere Prognose als die UIP. Die Bronchiolitis obliterans with organisierender Pneumonie (BOOP) kommt infolge immunologischer Reaktionen auf Pneumonien, Medikamente und nach Organtransplantationen vor und spricht gut auf eine Steroidtherapie an. Häufig bleibt die Ätiologie jedoch unklar.

Ist bei schwerer Funktionseinschränkung allerdings das Risiko eines operativen Eingriffes nicht vertretbar, können die transbronchiale Biopsie und/oder die BAL als weniger invasive Alternativen wertvolle Hinweise hinsichtlich alternativer Diagnosen geben. Neoplasien, Infektionen oder die Sarkoidose sind Beispiele hierfür. Eine histologische Klassifikation einer IPF können die nur 2–5 mm durchmessenden Proben nicht ermöglichen (19). Trotzdem wird nur bei einer Minderheit der Patienten die offene Biopsie in der Diagnostik durchgeführt. Studien haben allerdings gezeigt, dass auch erfahrene Untersucher nur bei zwei Dritteln der Patienten die Diagnose einer IPF anhand klinischer und radiologischer Kriterien zuverlässig gestellt haben. Nach dem aktuellen Consensus Statement der American Thoracic Society/ERS müssen alle 4 diagnostischen Hauptkriterien und mindestens 3 Nebenkriterien erfüllt sein (**Tab. 4**).

**kurzgefasst:** Zellbilder der Differenzialzytologie aus der bronchoalveolären Lavage geben differenzialdiagnostische Hinweise. Die Gewinnung einer Histologie durch minimalinvasive Thoraxchirurgie bietet größte differenzialdiagnostische Sicherheit und ermöglicht eine prognostische Einschätzung.

Die Diagnostik zur **Verlaufsbeurteilung** der IPF soll Therapieentscheidungen leiten, die Effektivität und auch Nebenwirkungen

**Tab. 4** Diagnosekriterien nach dem Consensus Statement der American Thoracic Society und der European Respiratory Society.

Hauptkriterien	Nebenkriterien
Ausschluss bekannter Ursachen (Medikamente, inhalative Noxen, Kollagenosen)	Alter > 50 Lebensjahre
restriktive Lungenfunktionsstörung, Gastransferstörung	langsam zunehmende Belastungsdyspnoe unklarer Ursache
im HRCT beidseits basal retikuläre Zeichnung und minimale milchglasartige Verdichtungen	Erkrankungsdauer > 3 Jahre
transbronchiale Lungenbiopsie oder BAL ohne Hinweis auf eine alternative Diagnose	beidseits basales inspiratorisches Knistern

**Tab. 5** Verlaufsfaktoren bei idiopathischer Lungenfibrose.

günstig	ungünstig
Alter < 50 Jahre	hohes Maß an fibrotischen Veränderungen im HRCT
weibliches Geschlecht	Ausmaß restriktiver Lungenfunktionseinschränkung
höherer Lymphozytenanteil in der BAL	hohe Granulozytenzahl in der BAL
Ansprechen auf eine Steroidtherapie	Eosinophile in der BAL
positive Raucheranamnese	
Milchglasveränderungen und retikuläres Muster im HRCT	

erfassen sowie Prognoseabschätzungen ermöglichen. In einigen Studien wurden Befunde bei einer IPF herausgestellt, allerdings handelte es sich dabei häufig um Befunde in einem eher fortgeschrittenen Krankheitsstadium (20). Wünschenswert wären prognostisch verwertbare Parameter, die bereits in frühen Stadien erfassbar sind, insbesondere bei durch frühzeitige Therapie günstig zu beeinflussenden Formen der Erkrankung. Prognoserelevante Faktoren sind in **Tab. 5** dargestellt. Ein standardisiertes Vorgehen, die IPF zu kategorisieren, ist derzeit nicht etabliert. Die Zunahme klinischer Symptome, der Progress der radiologischen Veränderungen, zunehmende lungenfunktionelle Einschränkungen sind meist Zeichen für den Progress der Erkrankung. Ein Scoring-System, das klinische, radiologische und physiologische Parameter berücksichtigt, kann Verlaufsbeurteilungen erleichtern (21). Empfehlungen für Verlaufskontrollen umfassen die Beurteilung der klinischen Symptomatik (Lebensqualität, Ausmaß der Dyspnoe, Belastbarkeit), der radiologischen Krankheitsentwicklung (Röntgen-Thorax, HRCT) und Lungenfunktionsuntersuchungen (Volumina, DLCO, Blutgasanalyse, Spiroergometrie) (22). Das respiratorische Versagen ist mit ca. 40% Anteil häufigste Todesursache. Weitere Todesursachen sind das Rechtsherzversagen eines dekompensierten Cor pulmonale, ischämische Herzerkrankungen, pulmonale Infektionen oder thromboembolische Ereignisse. Das Bronchialkarzinom tritt gehäuft bei der IPF auf und weist in Kombination mit der IPF eine besonders schlechte Prognose auf.

Die IPF bleibt eine Herausforderung für den klinisch tätigen Arzt, da nahezu alle Aspekte dieser Erkrankung in stetiger und kontroverser Diskussion stehen. Nur die Kombination diagnostischer Verfahren und die sorgfältige Beurteilung erhobener Befunde kann mit ausreichender Sicherheit die Diagnose einer IPF bestä-

tigen. Für die Diagnosefindung sind klinische und radiologische Befunde mindestens ebenso bedeutsam wie der histologische Befund. Risiken und Nutzen der Diagnostik sind bei den limitierten therapeutischen Optionen bei der IPF sorgfältig abzuwägen.

**kurzgefasst:** Verlaufskontrollen dienen der Erfassung des Krankheitsverlaufes und der Therapiewirksamkeit mit dem Ziel einer Ausschöpfung der limitierten Therapieoptionen in allen Erkrankungsstadien.

#### Literatur

- Liebow AA. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 1975; 8: 1-31
- Katzenstein A-LA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315
- Costabel U. Die neue Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien. *Pneumologie* 2000; 54: 447-453
- Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis: Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 670-675
- Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis. *Br Med J* 1990; 301: 1015-1017
- Carrington CB, Gaensler EA, Coult RE et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-809
- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967-972
- Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, Curtis JL, Gross BH, Flint A, Lynch JP III. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. *Chest* 1995; 108: 109-115
- Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner W, Lenoir S, Chastand C. Chronic diffuse interstitial lung disease: Diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991; 179: 123-132
- 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
- Chapman JR, Charles PJ, Venables PJW, Thompson PJ, Haslam PL, Maini RN, Turner-Warwick MEH. Definition and clinical relevance of antibodies to nuclear ribonucleoprotein and other nuclear antigens in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 439-443
- Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1997; 111: 51-57
- Schaberg T, Schultebrucks R, Loddenkemper R. Untersuchungen zum Gasaustausch bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose. *Prax Pneumol* 1987; 41: 521-523
- Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Fossen DS Van, Frees KL, Dayton CS, Burmeister LF, Hunninghake GW. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 450-454
- American Thoracic Society. American Thoracic Society statement: Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 481-486
- Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203
- Bensard DD, McIntyre RC Jr, Waring BJ, Simon JS. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993; 103: 765-770
- Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JIII, Gross BH, Cascade PN, Spizaryn DL, Flint A, Schork MA, Whyte RI, Popovich J, Hyzy R, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1063-1072
- Raghu G. Interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 909-914
- Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, Helmers RA, Dayton CS, Burmeister LF, Hunninghake GW. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 444-449
- Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, Waldron JA, Dunn TL, Stanford RE, King TE Jr. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 696-704
- King TE, Costabel U, Cordier J-F et al. International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664

#### Korrespondenz

Dr. Reinhard Erbes  
Lungenklinik Heckeshorn-Zehlendorf  
Pneumologie 1  
Zum Heckeshorn 33  
14109 Berlin  
Tel.: 030/8002-2223  
Fax: 030/8002-2623